



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi

MEDICAL JOURNAL OF MUĞLA SITKI KOCMAN UNIVERSITY

İndeks / Indexing



ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- Bir Devlet Hastanesinde Görev Yapan Hemşirelerin Depresyon Durumlarının Değerlendirilmesi** 91
Evaluation of the Depression Status of Nurses Working in a State Hospital
Ezgi GENÇ, Edibe PİRİNÇÇİ, Seda ÖZBEY, Serap ÖZDEMİR, Abdullah DEMİR, Süleyman Erhan DEVEÇİ, Ahmet Tevfik OZAN, Ayşe Feridane OĞUZÖNCÜL
- Sigara Bağımlısı ve Sigarayı Bırakan Kişilerde Psikolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi** 97
The Evaluation of Psychological Factors in Smoking Addicts and Quitters
Fatih YIĞMAN, Hasan ÜNVER, Muhammed Hakan AKSU, Kadir ÖZDEL
- The Evaluation of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Stroke Patients** 102
İnme Hastalarında Nörojenik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi
Cigdem CİNAR, Kadriye ONES, Ayşe Nur BARDAK, Mustafa Aziz YILDIRIM, Nazire BAGATIR
- Evaluation and Importance of Hypoxia Inducible Factor (HIF)-1-Alpha in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome** 109
Polikistik Over Sendromu Olan Adölesanlarda Hipoksiyle İndüklenen Faktör (HIF) 1-Alpha'nın Değerlendirilmesi ve Önemi
Bergen LALELİ KOÇ, Burcu TIMUR, Ömer Hamid YUMUŞAK, Hüseyin YEŞİLYURT
- Karotis Endarterektomi Operasyonu Sırasında Serebral Perfüzyonun Takibi ve Korunması: NIRS ve Kök Basıncı Rehberliğinde Seçici Şant Kullanımı** 115
Monitoring and Maintaining Cerebral Perfusion During Carotid Endarterectomy: Use of Selective Shunt Under NIRS and Root Pressure Guidance
Serkan YAZMAN, Burak Can DEPBOYLU, Buğra HARMANDAR, Kadir ARSLAN, Müriyyet Funda TETİK SARUHAN, Ersin YILMAZ
- Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji ve Onkoloji Bilim Dallarında Reçete Edilen İlaçlar İçindeki Biyoteknolojik Ürünlerin Retrospektif Olarak İncelenmesi** 121
Retrospective Investigation of Biotechnological Products in Drugs Prescribed in Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Rheumatology and Oncology Units
Edip Güvenç ÇEKİÇ, Ali ALKAN, Emine Fiğen TARHAN, Özgür TANRIVERDİ
- Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Erişkin Hastalarda Demir Eksikliği Anemisi Prevalansının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi** 125
Retrospective Evaluation of Iron Deficiency Anemia (IDA) Prevalence Among Adults Referred to Muğla Training and Research Hospital
Ceyda GÜRHAN, Ercan SARUHAN
- Sternal Steel Wire Combined with Sternal Closure Systems for The First Sternotomy Closures in Patients with High Risk for Sternal Complications; Thermoractive Nitinol Clips or Titanium Sternal Closure Plate?** 130
Sternal Komplikasyon Riski Yüksek Hastalarda İlk Sternotomi Kapamalarında Çelik Tel İle Sternal Kapatma Sistemlerinin Kombinasyonu: Termoreaktif Nitinol Klipsi Mi? Titanyum Sternal Kapatma Plağı Mi?
Ersin ÇELİK, Ahmet Rıfka ÇORA, Şenol GÜLMEN
- Nadir Görülen Malign Mide Tümörlerinde Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız** 137
Our Surgical Treatment Results in Rare Malign Stomach Tumors
Ramazan GÜNDOĞDU, Hakan YABANOĞLU, Serkan ERKAN, Murat KUŞ
- Erişkin Konjenital Diafragma Hernisi Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız** 142
Adult Congenital Diaphragmatic Hernia Treatment Results
Serkan ERKAN, Hakan YABANOĞLU, Ramazan GÜNDOĞDU, Murat KUŞ, Murathan ERKENT
- Evaluation of the Importance of Advanced Age for Histopathological Prognostic Data in Patients with Kidney Tumor** 147
Böbrek Tümörlü Hastalarda Histopatolojik Prognostik Veriler Açısından İleri Yaşın Öneminin Değerlendirilmesi
Özge ERTENER, Sümeyye EKMEKÇİ, Ülke KÜÇÜK
- Sağlıklı Popülasyonda İridokorneal Açık Parametrelerinin Pentacam ve İki Farklı Optik Koherens Tomografi Cihazları Arasındaki Uyumluluğu** 153
The Agreement of Iridocorneal Angle Parameters between Pentacam and Two Different Optical Coherence Tomography Devices in a Healthy Population
Ahmet KADERLİ, Aylin KARALEZLİ
- Göz Kapağı Kitlelerinde Özellikler ve Prognoza Etkili Faktörler** 158
Eyelid Masses Specifications and Prognostic Factors
Çağlar ÖRÜM, Sait ERDA, Göksu ALAÇAMLI
- Sleeve Gastrektomi Sonrası Çıkarılan Gastrektomi Materyali: Patolojik İnceleme Gerekli mi?** 169
Removed Stomach After Sleeve Gastrectomy: Is Routine Pathological Examination Necessary?
Emin LAPSEKİLİ, Ümit ALAKUŞ
- Perifer Devlet Hastanesinde Son 1 Yıl İçindeki Endometrial Biyopsi Sonuçlarımız: 143 Olgunun Analizi** 174
Our Endometrial Biopsy Results Received in Our Clinic in the Last 1 Year
Buğra ŞAHİN, Gizem CURA ŞAHİN

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- Posterior Mediastinal Schwannoma: İki Olgu Sunumu İle** 178
Posterior Mediastinal Schwannoma: with Two Case Reports
Huriye Güllistan BOZDAĞ, Arife ZEYBEK

DERLEME / REVIEW

- Kolorektal Cerrahide Anastomoz Kaçaklarının Erken ve Uzun Dönem Sonuçları** 181
Early and Long-Term Results of Anastomotic Leakages in Colorectal Surgery
Okay NAZLI
- Parkinson Hastalığında Yutma Bozukluklarına Yaklaşım** 189
Approach to Swallowing Disorders in Parkinson's Disease
Merve SAPMAZ ATALAR, Gençer GENÇ

<http://dergipark.gov.tr/muskutd>



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi
Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University
Muğla Tıp Dergisi
Mugla Medical Journal

ISSN:2148-8118
e-ISSN: 2618-6020

Sahibi

Owner

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Fakültesi adına
*On Behalf of Mugla Sıtkı Kocman
University School Of Medicine*

Prof. Dr. Nevres Hürriyet AYDOĞAN
(Dekan / Dean)

Yayın Dili

Language of the Journal

Türkçe ve İngilizce / *Turkish and
English*

Yayın Türü

Type of Publication

Ulusal Hakemli Dergi / *Periodical
Publication*

Baskı

Printing

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Matbaası
*Mugla Sıtkı Kocman University
Printing Office*

**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Dergisi, yılda 3 sayı (Nisan, Ağustos,
Aralık) yayımlanır.**

*Medical Journal of Mugla Sıtkı
Kocman University is published 3
times (April, August, December) per
year.*

Editörler Kurulu

Editorial Board

Nevres Hürriyet AYDOĞAN, MD (Baş Editör, Chief Editor)

Buğra HARMANDAR, MD

Deniz AKPINAR, PhD

Serkan ERGÖZEN, MD

Burak Can DEPBOYLU, MD

Egemen KAYA, MD, PhD

Tanju MERCAN, PhD

Eda ÜSTÜNEL, PhD

Burcu KASAP, MD

Kürşad TOSUN, PhD

Fulden CANTAŞ TÜRKİŞ, MSc

Abstracting & Indexing



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'nde yayınlanan içerikler yazar(lar)ı aittir. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, dergi editörleri, çalışanları ve yayıncı bu yazılar için mali, hukuki ve diğer yönlerden sorumluluk kabul etmemektedir.

Published content of Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University is in authors' own responsibility. Mugla Sıtkı Kocman University School of Medicine, editors, employees and the publisher do not accept any financial, legal or any other liability for the published material.

Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltma hakları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Her hakkı saklıdır.

Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the Turkish Journal of Physical medicine and Rehabilitation. Reproduction without prior written permission of part or all of and material is forbidden. All rights are reserved.

İletişim / Correspondence

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kötekli Mahallesi Marmaris Yolu
Bulvarı No:50 48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

Tel : +90 252 211 48 00

Faks / Fax : +90 252 211 13 45

e-posta / e-mail : muglatipdergisi@mu.edu.tr

İnternet Adresi / URL: <http://dergipark.gov.tr/muskutd>



Yayın Kurulu / Publication Committee

Ahmet Akın SİVASLIOĞLU, Muğla
Ahmet Murat ÇAKMAK, Ankara
Aylin KARALEZLİ, Muğla
Ayşe SAHABOĞLU, Tübingen, Almanya
Bakiye UĞUR, Muğla
Can Naci KOCABAŞ, Muğla
Evren YAŞAR, Ankara
Fehime Esra ÖZER, Manisa
Feral ÖZTÜRK, Muğla
Geovanny O. SANTİLLAN, Toronto,
Amerika
Gülnehal KUTLU, Muğla
Gürsoy DOĞAN, Muğla
Harun ÜÇÜNCÜ, Muğla

Hasan HAVITÇIOĞLU, İzmir
Haşim OLGUN, Muğla
Hayrettin ŞAHİN, Muğla
İbrahim TEKDEMİR, Ankara
İlker TAŞCI, Ankara
İsmail Çetin ÖZTÜRK, Muğla
Levent YAMANEL, Ankara
Murat BOZKURT, Ankara
Mustafa CIKIRIKCIOĞLU,
Geneva, İsviçre
Mustafa Nazım KARALEZLİ,
Muğla
Mustafa NİŞANCI, Muğla
Mustafa Özcan SOYLU, Muğla

Nurcan CENGİZ, Muğla
Okay NAZLI, Muğla
Sibel DEMİR DEVİREN, San Francisco,
Amerika
Sebahat GENÇ, Muğla
Semir ÖZDEMİR, Antalya
Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK, Muğla
Taner ERSELCAN, Muğla
Tunay KARLIDERE, Balıkesir
Ümit Başar SEMİZ, Uşak
Yasemin BALCI, Muğla
Y. Alper SÖNMEZ, Ankara
Zeki ODABAŞI, Ankara

Danışma Kurulu / Advisory Board

Abdullah GEDİK, Diyarbakır
Ahmet Akın SİVASLIOĞLU, Muğla
Ahmet Murat ÇAKMAK, Ankara
Arife ZEYBEK, Muğla
Aylin KARALEZLİ, Muğla
Ayşe KURTULUŞ DERELİ, Denizli
Ayşe SAHABOĞLU, Tübingen, Almanya
Bakiye UĞUR, Muğla
Birdal YILDIRIM, Muğla
Burak ÖZŞEKER, Muğla
Bülent HUDDAM, Muğla
Can Naci KOCABAŞ, Muğla
Cem ŞAHİN, Muğla
Çağrı GÖKDOĞAN, Muğla
Deniz Erol ŞEN, Elazığ
Derya Burcu HAZER ROSBERG, Muğla
Emine Figen TARHAN, Muğla
Emine Neşe YENİÇERİ, Muğla
Erdoğan M. SÖZÜER, Kayseri
Esin SAKALLI ÇETİN, Muğla
Ethem ACAR, Muğla
Fatih AKIN, Muğla
Fatih Mehmet AZIK, Muğla
Fehime Esra ÖZER, Manisa
Feral ÖZTÜRK, Muğla
Feray AKGÜL ERDİL, Malatya
Feridun BÜLBÜL, Adana
Geovanny O. SANTİLLAN, Toronto,
Amerika
Gürsoy DOĞAN, Muğla

Gülhan AKBABA, Muğla
Gülnehal KUTLU, Muğla
Harun ÜÇÜNCÜ, Muğla
Hasan DELİKTAŞ, Muğla
Haşim OLGUN, Muğla
Hayrettin ŞAHİN, Muğla
Hüseyin TARHAN, Muğla
İbrahim ALTUN, Muğla
İsmail Çetin ÖZTÜRK, Muğla
Kadri KARAER, Gaziantep
Kenan KARBEYAZ, Eskişehir
Lütfi Barlas AYDOĞAN, Adana
Mehmet ÇETİNKAYA, Muğla
Mehmet İlker KOŞAR, Muğla
Mert KÜÇÜK, Muğla
Metin PIÇAKCIEFE, Muğla
Murat BİTEKER, Muğla
Murat POLAT, Muğla
Musa DİRLİK, Aydın
Mustafa CIKIRIKCIOĞLU, Geneva,
İsviçre
Mustafa Nazım KARALEZLİ, Muğla
Mustafa NİŞANCI, Muğla
Mustafa Özcan SOYLU, Muğla
Müesser ÖZCAN, Muğla
Nesrin FİLİZ BAŞARAN, Muğla
Neşat ÇULLU, Muğla
Neşe ÇINAR, Muğla
Nigar YILMAZ, Muğla
Nursel DİKMEN, Hatay

Onur ELMAS, Muğla
Okay NAZLI, Muğla
Özgür KEŞKEK, Antalya
Özgür TANRIVERDİ, Muğla
Özkan GÜNGÖR, Kahramanmaraş
Özlem ÖZ, Şanlıurfa
Özlem SAĞIR, Balıkesir
Pınar ASLAN KOŞAR, Isparta
Rüya DEVEER, Muğla
Sabri KÖSEOĞLU, Muğla
Sadık KILIÇTURGAY, Bursa
Sernaz UZUNOĞLU, Edirne
Sibel DEMİR DEVİREN, San
Francisco, Amerika
Sebahat GENÇ, Muğla
Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK, Muğla
Semra ÖZDEMİR, Çanakkale
Servet KAVAK, İzmir
Sevim KARAKAŞ ÇELİK, Zonguldak
Süleyman Cüneyt KARAKUŞ, Muğla
Süleyman DAŞDAĞ, İstanbul
Taner ERSELCAN, Muğla
Tuba EDGÜNLÜ, Muğla
Ümit Başar SEMİZ, Muğla
Ümit ÜNÜVAR GÖÇEOĞLU, Muğla
Ümmühani ÖZEL TÜRKÇÜ, Muğla
Yakup KUMTEPE, Erzurum
Yasemin BALCI, Muğla
Zekiye HASBEK, Sivas



AMAÇ VE KAPSAM

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesinin süreli yayın organıdır ve Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanmaktadır. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Dergide, tıbbın her dalı ile ilgili prospektif, retrospektif ve deneysel araştırmalar, olgu sunumu ve derlemeler yayınlanır. Yayınlanan makalelerde konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartı gözetilir. Yayın için gönderilen çalışmalar; orijinal, başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan ve daha önce basılmamış olması koşullarıyla kabul edilir.

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi; TR Dizin, Google Akademik, Türkiye Atf Dizini, Academic Keys, ve Research Bible Index tarafından indekslenmektedir.

Dergide yayınlanacak olan yazılar <http://dergipark.gov.tr/muskutd> web sayfası üzerinden gönderilmelidir. Yazım kuralları, teknik bilgiler ve diğer gerekli formlara bu sayfadan erişilebilir. Gönderilen yazılardaki tüm içerikler yazarların sorumluluğundadır.

Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltma hakları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Her hakkı saklıdır. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'nde yayınlanan içerikler yazar(lar)a aittir. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, dergi editörleri, çalışanları ve yayıncı bu yazılar için mali, hukuki ve diğer yönlerden sorumluluk kabul etmemektedir.

AIMS AND SCOPE

Medical Journal of Muğla Sıtkı Kocman University is a periodical of Medical School of Muğla Sıtkı Kocman University and is published three times per year; in April, August, and December. The Medical Journal of Muğla Sıtkı Kocman University's publication languages are both Turkish and English.

The articles which could be prospective or retrospective on investigational studies, case reports and reviews of every aspect of medicine are published. The studies should have paramount ethical and scientific standards as well as no commercial concerns. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published.

The Medical Journal of Muğla Sıtkı Kocman University is indexed by TR Dizin, Google Scholar, Türkiye Atf Dizini, Academic Keys and Research Bible.

All manuscripts must be submitted electronically on the <http://dergipark.gov.tr/muskutd>. Instructions for authors, technical information, and other necessary forms can be accessed over this web page. Authors are responsible for all content of the manuscripts.

Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the Medical Journal of Muğla Sıtkı Kocman University without prior written permission of part or all of and material is forbidden. All rights are reserved. Published content of the journal is in authors' own responsibility. Muğla Sıtkı Kocman University School of Medicine, editors, employees and the publisher do not accept any financial, legal or any other liability for the published material.

Editörler Kurulu (Editorial Board)

Nevres Hürriyet AYDOĞAN, MD (Baş Editör, Chief Editor)
Buğra HARMANDAR, MD
Deniz AKPINAR, PhD
Serkan ERGÖZEN, MD
Burak Can DEPBOYLU, MD
Egemen KAYA, MD, PhD
Tanju MERCAN, PhD
Eda ÜSTÜNEL, PhD
Burcu KASAP, MD
Kürşad TOSUN, PhD
Fulden CANTAŞ TÜRKİŞ, MSc

Adres / Address: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kötekli Mahallesi Marmaris Yolu Bulvarı No:50
48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

Tel: + 90 252 211 48 00 **Faks / Fax:** +90 252 211 13 45

e-posta / e-mail: muglatipdergisi@mu.edu.tr

İnternet Adresi / URL: <http://dergipark.gov.tr/muskutd>



YAZARLARA BİLGİ

<http://dergipark.gov.tr/muskud/page/4152>

Genel Bilgiler

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesinin süreli yayın organı olup özel sayılar hariç düzenli olarak yılda üç sayı olarak yayımlanır. Tıbbın her dalı ile ilgili prospektif, retrospektif ve deneysel araştırmalar, olgu sunumu ve derlemeler yayımlanmak için değerlendirilmektedir. Konu ile ilgili etik ve bilimsel standartlar olması ve ticari kaygıların olmaması şartı gözetilir. Yazarlar tarafından, başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan ve daha önce basılmadığı beyan edilen yazılar incelemeye alınır. Editör onayı sonrasında en az yurt içi-yurt dışı iki hakem incelemesinden geçip gerek görüldüğü takdirde istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıpı hakemlerce kabul edildikten sonra yayımlanır.

Bilimsel Sorumluluk

Yazar olarak belirtilmiş tüm kişiler çalışmayı planlamalı veya gerçekleştirmeli, çalışmanın yazılmasında, gözden geçirilmesinde ve son halinin onaylanmasında rol almış olmalıdır. Kriterleri karşılayan bir metnin ortaya çıkması tüm yazarların sorumluluğudur.

Etik Sorumluluk

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun yazıları yayımlayarak bilimin doğru bir şekilde ilerlemesine katkı sağlamayı hedeflemektedir. Bu kapsamda, çalışmaların bilimsel etiğe uygunluğu önemlidir. Etik ilkeler COPE (Committee on Publication Ethics) tarafından hazırlanan yönerge

(<https://publicationethics.org/resources/resources-and-further-reading/international-standards-editors-and-authors>) temel alınarak Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi tarafından benimsenmiş ve yazarlar, hakemler ve editörler tarafından da benimsenmesi önerilmektedir. Bu önerilerin bir kısmı aşağıda verilmiştir.

Yazarların Etik Sorumlulukları:

- Çalışmayla ilişkili veri kayıtlarını düzenli tutmak ve olası bir talep üzerine bu verilere erişim verebilmelidir.
- Gönderdiği makalenin başka bir yerde yayınlanmadığından veya kabul edilmediğinden emin olmalıdır.
- İnsan veya hayvan denek içeren tüm çalışmalar için ulusal ve uluslararası yasalara ve yönergelere uygun olmasını sağlamak, (örneğin, WMA Helsinki Bildirgesi, NIH Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına İlişkin Politika, Hayvanların Kullanımına İlişkin AB Direktifi) gerekli onayların alındığını onaylamak, denek mahremiyete saygı göstermek. Çalışmasına dair ilgili etik kurul onaylarını ve araştırma detaylarını çalışmanın "Gereç ve Yöntem" kısmında belirtmek.
- Herhangi bir çıkar çatışması durumunda, makalesiyle ilgili etik bir ihlal tespit ettiğinde bunu editör ve yayıncı ile paylaşmak, hata beyanı, zeyilname, tazminat bildirimini yayınlamak veya gerekli görüldüğü durumlarda çalışmayı geri çekmelidir.

Hakemlerin Etik Sorumlulukları:

- Editörün karar verme sürecine katkıda bulunmak için makaleyi objektif olarak zamanında incelemeli ve sadece

uzmanlık alanı ile ilgili çalışma değerlendirmeyi kabul etmelidir.

- Değerlendirmeyi nesnel bir şekilde sadece çalışmanın içeriği ile ilgili olarak yapmalıdır.
- Dini, siyasi ve ekonomik çıkarlar gözetmeden çalışmayı değerlendirmelidir.
- Yayınlanacak makalenin kalitesini yükseltmeye yardımcı olacak yönlendirmelerde bulunmalı ve çalışmayı titizlikle incelemelidir. Yorumlarını yapıcı ve nazik bir dille yazara iletmelidir.
- Editör ve yazar tarafından sağlanan bilgilerin gizliliğini korumalı, kör hakemliğe aykırı bir durum varsa editöre bildirmeli ve çalışmayı değerlendirmemelidir.
- Potansiyel çıkar çatışmalarının (mali, kurumsal, işbirlikçi ya da yazar ve yazar arasındaki diğer ilişkiler) farkında olmalı ve gerekirse bu yazı için yardımlarını geri çekmek konusunda editörü uyarmalıdır.

Editörlerin Sorumlulukları:

- Cinsiyet, dini veya politik inançlar, yazarların etnik veya coğrafi kökenleri üzerine ayırım yapılmaksızın görevlerini yerine getirirken dengeli, objektif ve adil bir şekilde hareket etmelidir.
- Dergiye gönderilen çalışmaları içeriğine göre değerlendirmeli, hiçbir yazara ayrıcalık göstermemelidir.
- Olası çıkar çatışmalarını önlemek adına gerekli önlemleri almalı ve varsa mevcut beyanları değerlendirmelidir.
- Etik ihlali niteliğinde bir şikayet olması durumunda, derginin politika ve prosedürlerine bağlı kalarak gerekli prosedürleri uygulamalıdır. Yazarlara, gelen şikâyete cevap vermek için bir fırsat vermeli, çalışma kime ait olursa olsun gerekli yaptırımları uygulamaktan kaçmamalıdır.
- Derginin amaç ve kapsamına uygun olmaması durumunda gelen çalışmayı reddetmelidir.

Tüm araştırma makalelerinde (retrospektif çalışmalarda dahil olmak üzere), çalışma için Etik Kurul Onayı alınmalı ve Etik Kurul Onayının alındığı yer, tarih (gün, ay ve yıl olarak) ve onay numarası Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir. İnsan ile ilgili tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu'na (World Medical Association Declaration of Helsinki <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/ind ex.html>) göre çalışmanın yapıldığı mutlaka belirtilmelidir. Olgu sunumlarında, hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı hasta onam belgesi alındı cümlesinin hasta onam tarihi ile birlikte belirtilmesi gereklidir. Hayvan deneyleri için laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı konusunda kurumsal veya ulusal yönergelerin takip edilmeli ve bildirmelidirler. Yazarların çalışmalarında kullandıkları cümlelerinden editör ve yayın kurulu sorumlu değildir. Bilimsel, hukuki ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

Sorumlu yazar, gönderilen çalışmanın başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını belirtmelidirler. Çalışmanın bir kısmı kongrede sözlü veya poster bildiri olarak sunuldu ise başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.



Kabul edilen yazının tüm kullanım ve yayın hakkı derginin olur ve izinsiz olarak başka bir yerde yayınlanamaz.

Değerlendirme: Tüm makaleler çift-kör değerlendirme yöntemi kullanılarak en az iki yerli veya yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir.

İntihal taraması: Dergiye gönderilen makaleler format ve intihal açısından kontrol edilir. Formata uygun olmayan veya intihal benzerlik oranı yüksek (%20'den az olmalıdır) makaleler değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir.

Çıkar çatışması: Çalışmaları ile ilgili taraf olabilecek tüm kişisel, ticari bağlantı veya çalışma için doğrudan veya dolaylı olarak maddi destek veren kurum var ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar vs.), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır. Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını duruma göre metin içerisinde 'Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder' şeklinde ifade edilmelidir.

Lisan

Derginin yayın dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Türkçe metinlerde Türk Dil Kurumu'nca (www.tdk.gov.tr) yayınlanan Türkçe sözlük temel alınmalıdır. Gönderilmiş makalelerdeki tüm yazım ve imla hataları, anlam ve verileri değiştirmeksizin editör tarafından düzeltilebilir. Metnin kurallara uygun olarak düzenlenmesi yazarların sorumluluğundadır.

Telif Hakkı Bildirimi

Telif hakkı devrini bildirmek için kapak mektubunda 'Bu makalenin telif hakkı; çalışma, basım için kabul edilmesi koşuluyla Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne devredilir' şeklinde belirtilmelidir. Yazarlara ücret ödenmez.

Yazı Tipleri

Derleme: Derlemeler yeni veya tartışmalı alanlara ışık tutmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlık ve tek paragraflık özetler ve anahtar kelimeler içermelidir. Dergi editörü derleme yazımı için davette bulunur.

Orijinal makaleler: Orijinal makaleler temel veya klinik çalışmalar veya klinik denemelerin sonuçlarını bildirir. Makale dili Türkçe veya İngilizce fark etmeksizin Türkçe özet, İngilizce özet, giriş, gereç ve yöntemler, bulgular/sonuçlar, tartışma, teşekkür (gerekliyse), kaynaklar ve şekiller ve tablolardan oluşmalıdır.

Olgu Sunumu: Tıbbın her alanındaki önemi olan olgu sunumlarını yayınlanır. Türkçe özet, İngilizce özet, giriş, olgu, tartışma, kaynaklardan oluşmalıdır.

Yazı Gönderimi

Tüm yazılar elektronik ortamda <http://dergipark.gov.tr/muskutd> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Yazının Hazırlanması

Yazı hazırlığı iki satır aralıklı, satır numaraları verilmiş ve Times New Roman 12 punto karakter büyüklüğünde yapılmalıdır. Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ alt köşesinden numaralandırılmalıdır. Makale sistemine yüklenen word (*.doc, *.docx) dosyasının

başlık sayfasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.

Kapak Mektubu: Kapak mektubu gönderilen makalenin kategorisini, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğunu, çıkar ilişkisi bildirimini, yayın hakkı devri bildirimini ve varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kurumların adlarını mutlaka içermelidir.

Başlık sayfası: Bu sayfada çalışmanın tam Türkçe ve İngilizce ismi ve kısa başlığı olmalıdır. Katkıda bulunanların tüm yazarların isimleri, çalıştıkları kurumları ve ORCID numaraları listelenmelidir. Ücretsiz olarak bireysel ORCID numaraları <http://orcid.org> adresinden alınabilmektedir. Basım sürecinde dergi editörü ile iletişimde bulunacak olan yazışma yazarı belirtilmelidir. Çalışmanın bir kısmı kongrede sözlü veya poster bildirisi olarak sunuldu ise başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

Özet ve Anahtar Kelimeler: Özet 250 kelimeyi geçmemelidir. Çalışmanın amacını, yöntemi, bulgu ve sonuçları özetlemelidir. En fazla 5 anahtar kelime verilmelidir. Kelimeler birbirlerinden virgül (,) ile ayrılmalıdır. İngilizce kelimeler Index Medicus'taki Medical Subjects Headings listesine uygun olmalıdır www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html. Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne uygun olarak verilmelidir www.bilimterimleri.com

Giriş: Kısa ve açık olarak çalışmanın amaçlarını tartışmalı, çalışmanın neden yapıldığına dair temel bilgileri içermeli ve hangi hipotezlerin sınındığını bildirmelidir.

Gereç ve Yöntemler: Açık ve net olarak yöntem ve gereçleri açıklanmalıdır. İlk vurgulamada kullanılan araç ve cihazların model numaraları, firma ismi ve adresi (şehir, ülke) mutlaka belirtilmelidir. Tüm ölçümler metrik birim olarak verilmeli ve ilaçların jenerik adları kullanılmalıdır.

İstatistiksel Değerlendirme: Tüm çalışma makaleleri istatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve bildirimde bulunmalıdır. p değeri yazı içinde belirtilmelidir. Kullanılan istatistik yöntem açıkça belirtilmelidir.

Sonuçlar: Sonuçlar metin, tablo ve şekiller kullanılarak sunulmalıdır. Tablo ve metinler tekrarlanmamalıdır. p değeri yazı içinde belirtilmelidir (p=0.014 gibi).

Tartışma: Çalışmanın farklılıklarına ve sonuçlarına vurgu yapılmalıdır. En önemli bulgu kısa ve net bir şekilde belirtilmeli, gözlemlerin geçerliliği tartışılmalı, aynı veya benzer konulardaki yayınların ışığında bulgular yorumlanmalı ve yapılan çalışmanın olası önemi belirtilmelidir. Çalışmanın esas bulgularının kısa ve özlü bir paragrafla vurgulanması önerilir.

Teşekkür: Yazarlar araştırmaya katkıda bulunan ancak yazar olarak yer almayan kişilere teşekkür etmelidir.

Tablo, Resim, Şekil ve Grafikler: Tüm tablo, resim, şekil, grafik ve diğer görseller ana metin içinde geçiş sıralarına uygun şekilde, ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Kullanılan görsellerde hasta ve doktor kimlikleri içeren bilgiler ve kurum adları görülmeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Tablolar ana metin içinde kaynak listesinin sonrasında sunulmalıdır. Tablolar JPEG, TIFF veya diğer görsel formatlarda gönderilmemelidir. Mikroskopik şekillerde açıklayıcı



bilgilere ek olarak, büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği de belirtilmelidir. Görseller sisteme minimum 300 DPI çözünürlükte yüklenmelidir. Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı .jpg veya .gif dosyası olarak sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik (1, 2, 3, v.b.) rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Grafiklerde kullanılan çizgiler yayın hazırlığı aşamasında yeniden boyutlandırma sırasında meydana gelecek bozulmaları engellemek amacıyla yeterli kalınlıkta olmalıdır. Tablolarda kullanılan kısaltmalar tablo altlarında tanımlanmalıdır. Tablo ve şekil başlıklarında ve tablonun yazı içinde anılmasında Roma (I, II, III, v.b.) rakamları kullanılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar metin içinde alıntılanma sırasına uygun olarak doğal sayılar kullanılarak numaralandırılmalı ve cümlelerin sonunda parantez içinde verilmelidir. Kaynaklar listesinde yazar sayısı üç veya daha az ise hepsi, üçten fazla ise sadece ilk üç ismi yazılmalı ve 've ark.' ilave edilmelidir. Kaynak ve kısaltılmış dergi adları yazımları Index Medicus'a veya aşağıda verilen örneklere uygun olmalıdır. Çalışmaya yazılan kaynakların okunmuş olması ve talep edildiğinde sunulması gerekmektedir.

Dergi makaleleri için örnek

Murtaugh TJ, Wright LS, Siegel FL. Calmodulin plus cyclic AMP-dependent phosphorylation of a Mr 22,000 pituitary protein. J Biol Chem. 1985;260(29):15932-7.

Komite veya yazar grupları için örnek

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993;36:1118-20.

Kitaptan konu için örnek

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. Fundamentals of Anorectal Surgery. 1 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Kitap için örnek

Bateson M, Bouchier I. Clinical Investigation and Function, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

Kontrol Listesi

Kontrol listesinde eksiklik(ler) olduğu takdirde çalışmanız değerlendirme sürecine alınmayacaktır.

- Kapak Mektubu
- Başlık sayfası
- Türkçe başlık
- İngilizce başlık
- Öz (250 kelimedenden az olmalı)
- Abstract (250 kelimedenden az olmalı)
- Anahtar kelimeler (En fazla 5 kelime olmalı)
- Keywords (En fazla 5 kelime olmalı)
- Tüm yazarların e-posta ve iletişim adresleri, Tüm yazarlar sisteme girilmelidir
- Sorumlu yazar belirtilmelidir.
- Metin içindeki ondalık sayılar nokta (.) ile ayrılmalıdır (0.25 gibi)
- Alt indisler uygun şekilde yazılmalıdır (SPO2 gibi)
- P değerleri metin içerisinde tam olarak verilmelidir (p=0.035 gibi)
- Tablo açıklamaları yapılmalıdır
- Şekil, resim, grafik açıklamaları yapılmalıdır
- Kaynaklar dergi yazım kurallarına uygun şekilde yazılmalıdır
- Kaynaklar metin içerisinde parantez içerisinde yazılmalıdır (1,3,5-8) gibi
- Makalelerde etik kurul onayının alındığı yer, tarih ve sayı belirtilmelidir
- Olgu sunumlarında hasta onayının alındığı tarih yazılmalıdır.



INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

<http://dergipark.gov.tr/muskutd/page/4152>

General Information

Medical Journal of Muğla Sıtkı Kocman University is a periodical of Medical School of Muğla Sıtkı Kocman University. The journal is published quadmonthly. The articles which could be prospective or retrospective on investigational studies, case reports and reviews of every aspect of medicine are published. The studies should have paramount ethical and scientific standards as well as no commercial concerns. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. The studies that are sent to the journal provided that the study is appropriate for formal principles are evaluated by the editor and two peer reviewers. The study is published once the approvals of the reviewers have been taken. Hence, the authors should make the necessary changes in accordance with the reviewers' comments.

Scientific Responsibility

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should plan or perform the study, write the paper or review the versions, approve the final version. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criteria.

Ethical Responsibility

The Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University aims to contribute to the advancement of science by publishing articles that comply with ethical and scientific standards. It is important to adhere to ethical norms in scientific research. Ethical principles, based on the directive prepared by COPE (Committee on Publication Ethics) (<https://publicationethics.org/resources/resources-and-further-reading/international-standards-editors-and-authors>), have been adopted by the Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University and it is recommended to be adopted by authors, reviewers and editors. Some of these suggestions are given below.

Ethical Responsibilities of Authors:

- Authors should be able to keep the data records related to the research and give access to this data upon a possible request.
- Make sure that the article is not published or accepted elsewhere.
- To ensure compliance with national and international laws and guidelines for all research involving human or animal subjects (for example, the WMA Helsinki Declaration, the NIH Laboratory Animal Policy, the EU Directive on Animal Use), to confirm that the necessary approvals have been obtained, to respect the subject's privacy. To specify the relevant ethics committee approvals and research details regarding the research in the "Materials and Methods" section of the study.
- In the event of any conflict of interest, whenever the author detects an ethical violation related to article, should share it with the editor and publisher, publish a bug addendum, compensation notice, or withdraw the work when deemed necessary.

Ethical Responsibilities of Reviewers:

- To contribute to the decision-making process of the editor, they should review the article objectively in time and only accept the evaluation of the research related to his/her area of expertise.
- Evaluate objectively only on the content of the study.
- They should consider working without regard to religious, political and economic interests.
- They should provide guidance to help improve the quality of the article to be published and scrutinize the study. Reviewer should convey the comments constructively and kindly to the author.
- They should protect the confidentiality of the information provided by the editor and the author.
- Be aware of potential conflicts of interest (financial, institutional, collaborative, or other relationship between the author and the author) and, if necessary, alert the editor to withdraw their help for this article.

Ethical Duties and Responsibilities of Editors:

- They should act in a balanced, objective and fair manner while performing their duties, without discrimination on gender, religious or political beliefs, and ethnic or geographical origin of the authors.
- They should evaluate the studies submitted according to their content and should not show any privilege to any author.
- Take the necessary precautions to prevent possible conflicts of interest and evaluate existing statements.
- In case of an ethical complaint, they should follow the journal's policies and procedures and follow the necessary procedures. They should give the authors an opportunity to respond to the complaint, and should not avoid applying the necessary sanctions regardless of whoever the study belongs to.
- If the submitted study is not in line with the purpose and scope of the journal, it must be rejected.

In all research articles (including retrospective studies), Ethics Committee Approval must be obtained for the study and the location, date (day, month and year) and approval number of the Ethics Committee Approval must be specified in the Materials and Methods section. It should be noted that the study was carried out according to the Helsinki Declaration (World Medical Association Declaration of Helsinki <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/ind ex.html>) in all studies involving human participants. In case reports, the sentence "written informed consent was obtained from the patient (or from the legal guardian), which indicates that medical data can be published" must be stated together with the informed consent date. For experiments on animals, institutional or national guidelines on the care and use of laboratory animals should be followed and reported. The editor and editorial board are not responsible for the sentences used by the authors in their study. Scientific, legal and ethical responsibility belongs to the authors.

The corresponding author should state that the submitted manuscript is not published elsewhere and is not in the process of being evaluated in another journal at the same time. If part of the study was presented as an oral or poster presentation in the congress, the title page should be specified by giving the name of the congress, place



and date. Accepted manuscripts become the permanent property of the journal and may not be published elsewhere without permission.

Evaluation: All articles are evaluated by at least two reviewers using double-blind evaluation. The evaluation of the articles is done by considering their scientific importance and originality. Manuscripts accepted for publication can be edited by the editorial board by informing the authors without changing the content.

Check for Plagiarism: Articles submitted are checked for format and plagiarism. Articles that are not suitable for format or have high plagiarism similarity rate (should be less than 20%) are sent back to the responsible author for evaluation.

Conflict of interest: If there is an institution directly or indirectly providing financial support for any personal, commercial connection or study that may be a party to their work, the authors; must notify the editor on the presentation page of the commercial product, drug, or commercial relationship with the company. If there is no conflict of interest, the authors should state that 'Authors declare that there is no conflict of interest'.

Language

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish dictionary published by Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) should be predicated on Turkish manuscripts. All spelling and grammar mistakes in the submitted articles are corrected by the editor without changing the data presented. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules.

Copyright Statement

A copyright transfer statement indicating that the 'The copyright to this article is transferred to Medical Journal of Muğla Sıtkı Kocman University and will be effective if and when the article is accepted for publication' should be sent in the content of cover letter. No payment is done to authors for their articles.

Article Types

Reviews: The reviews highlight or update new and/or controversial areas. Reviews should include Turkish and English titles and abstracts. Abstract should be as one paragraph, include keywords. The editor of the Journal invites author/authors for reviews.

Original articles: Original articles describe the results of basic or clinical studies or clinical trials. Original articles should follow the basic structure of an abstract, introduction, materials and methods, results, discussion, references, and tables and figures (as appropriate).

Case Reports: The Journal publishes significant case reports related to the every aspect of medicine. Case reports should follow the basic structure of an abstract, introduction, case report, discussion, references, and tables and figures (as appropriate).

Manuscript Submission

All manuscripts must be submitted electronically on the <http://dergipark.gov.tr/muskutd>

Preparation of Manuscripts

Submissions should be doubled-spaced and typed in Times New Roman 12 points with line numbers. All pages should be numbered consecutively in the bottom right-hand corner, beginning with the title page. The title page should not include the names and institutions of the

authors. Manuscript must be prepared as a word file (*.doc, *.docx).

Cover letter: Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, copyright transfer statement, sources of outside funding, equipments (if so).

Title Page: On the title page, provide the complete title and a running title. List each contributor's name, institutional affiliation and ORCID number. The individual ORCID number can be obtained from <http://orcid.org>. Corresponding Author is the contributor responsible for the manuscript and proofs. This is the person to whom all correspondence and reprints will be sent. The corresponding author is responsible for keeping the Editorial Office updated with any change in details until the paper is published. If part of the study was presented as an oral or poster presentation in the congress, the title page should be specified by giving the name of the congress, place and date.

Abstract and Keywords: The abstract must not exceed 250 words. It should summarize the aim of the study and describe the work undertaken, results and conclusions. In addition, you should list up to five keywords. The words should be separated by comma (,), from each other. English key words should be appropriate to "Medical Subject Headings (MESH)" www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html Turkish key words should be appropriate to "Türkiye Bilim Terimleri (TBT)" www.bilimterimleri.com

Introduction: The Introduction should briefly discuss the objectives of the study and provide the background information to explain why the study was undertaken, and what hypotheses were tested.

Materials and Methods: Clearly explain the methods and the materials in detail to allow the reader to reproduce the results. Equipment and apparatus should cite the make and model number and the company name and address (town, county, and country) at first mention. Give all measurements in metric units. Use generic names of drugs.

Statistically Evaluation: All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given in the manuscripts.

Results: Results must be presented in a logic sequence with text, tables and illustrations. Tables and text should not duplicate each other. p values must be given in the manuscripts (as p=0.014).

Discussion: This section should be concise. Emphasize only the new and most important aspects of the study and their conclusions. The Discussion should include a brief statement of the principal findings, a discussion of the validity of the observations, a discussion of the findings in light of other published work dealing with the same or closely related subjects, and a statement of the possible significance of the work. Authors are encouraged to conclude with a brief paragraph that highlights the main findings of the study.

Acknowledgements: Authors must acknowledge individuals who do not qualify as Authors but who contributed to the research. Abbreviations: The



abbreviation of a word or word sequence is given in the first appearance within a bracket after the word or word sequence. The abbreviation is used through the main text
Tables, Figures and Graphs: All tables, figures, graphs and other visual media must be numbered in order of citation within the text and must not disclose the names of the patients, doctors or institutions. Tables must be placed at the end of the references section in the main document. Tables should not be submitted in JPEG, TIFF or other visual formats. In microscopic images, magnification and staining techniques must be specified in addition to figure captions. All images should be in high resolution with minimum 300 DPI. All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate .jpg or .gif files. Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text. Lines in the graphs must be in adequate thickness. Therefore, loss of details would be minimal if reduction is needed during press. Abbreviations used in tables must be defined in alphabetical order at the bottom of the tables. Roman numerals should be avoided while numbering the Tables and Figures, or while citing the tables in the text.

References: References in the text must be numbered in the order of citation and must be given with natural numbers within a bracket at the end of the sentence. List all Authors when three or fewer; when four or more, list only the first three and add 'et al'. Journal titles should be cited in full. The style of references and abbreviated titles of journals must follow that of Index Medicus or one of the examples illustrated below:

Format for Journal Articles:

Murtaugh TJ, Wright LS, Siegel FL. Calmodulin plus cyclic AMP-dependent phosphorylation of a Mr 22,000 pituitary protein. J Biol Chem. 1985;260(29):15932-7.

Format for Committees and Groups of Authors:

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993;36:1118-20.

Format for Chapter from a Book:

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. Fundamentals of Anorectal Surgery. 1 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Format for Books and Monographs:

Bateson M, Bouchier I. Clinical Investigation and Function, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- **Bir Devlet Hastanesinde Görev Yapan Hemşirelerin Depresyon Durumlarının Değerlendirilmesi** 91
Evaluation of the Depression Status of Nurses Working in a State Hospital
Ezgi GENÇ, Edibe PİRİNÇCİ, Seda ÖZBEY, Serap ÖZDEMİR, Abdullah DEMİR, Süleyman Erhan DEVECİ, Ahmet Tevfik OZAN, Ayşe Ferdane OĞUZÖNCÜL
 - **Sigara Bağımlısı ve Sigarayı Bırakan Kişilerde Psikolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi** 97
The Evaluation of Psychological Factors in Smoking Addicts and Quitters
Fatih YİĞMAN, Hasan ÜNVER, Muhammed Hakan AKSU, Kadir ÖZDEL
 - **The Evaluation of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Stroke Patients** 102
İnme Hastalarında Nörojenik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi
Cigdem CINAR, Kadriye ONES, Ayşe Nur BARDAK, Mustafa Aziz YILDIRIM, Nazire BAGATIR
 - **Evaluation and Importance of Hypoxia Inducible Factor (HIF)-1-Alpha in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome** 109
Polikistik Over Sendromu Olan Adölesanlarda Hipoksiyle İndüklenen Faktör (HIF) 1-Alpha'nın Değerlendirilmesi ve Önemi
Bergen LALELİ KOÇ, Burcu TIMUR, Ömer Hamid YUMUŞAK, Hüseyin YEŞİLYURT
 - **Karotis Enderarterektomi Operasyonu Sırasında Serebral Perfüzyonun Takibi ve Korunması: NIRS ve Kök Basıncı Rehberliğinde Seçici Şant Kullanımı** 115
Monitoring and Maintaining Cerebral Perfusion During Carotid Endarterectomy: Use of Selective Shunt Under NIRS and Root Pressure Guidance
Serkan YAZMAN, Burak Can DEPBOYLU, Buğra HARMANDAR, Kadir ARSLAN, Mürüvvet Funda TETİK SARUHAN, Ersin YILMAZ
 - **Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji ve Onkoloji Bilim Dallarında Reçete Edilen İlaçlar İçindeki Biyoteknolojik Ürünlerin Retrospektif Olarak İncelenmesi** 121
Retrospective Investigation of Biotechnological Products in Drugs Prescribed in Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Rheumatology and Oncology Units
Edip Güvenç ÇEKİÇ, Ali ALKAN, Emine Figen TARHAN, Özgür TANRIVERDİ
 - **Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Erişkin Hastalarda Demir Eksikliği Anemisi Prevalansının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi** 125
Retrospective Evaluation of Iron Deficiency Anemia (IDA) Prevalence Among Adults Referred to Mugla Training and Research Hospital
Ceyda GÜRHAN, Ercan SARUHAN
 - **Sternal Steel Wire Combined with Sternal Closure Systems for The First Sternotomy Closures in Patients with High Risk for Sternal Complications; Thermoractive Nitinol Clips or Titanium Sternal Closure Plate?** 130
Sternal Komplikasyon Riski Yüksek Hastalarda İlk Sternotomi Kapamalarında Çelik Tel İle Sternal Kapatma Sistemlerinin Kombinasyonu: Termoreaktif Nitinol Klips Mi? Titanyum Sternal Kapatma Plağı Mi?
Ersin ÇELİK, Ahmet Rifka ÇORA, Şenol GÜLMEN
 - **Nadir Görülen Malign Mide Tümörlerinde Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız** 137
Our Surgical Treatment Results in Rare Malign Stomach Tumors
Ramazan GÜNDOĞDU, Hakan YABANOĞLU, Serkan ERKAN, Murat KUŞ
 - **Erişkin Konjenital Diafragma Hernisi Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız** 142
Adult Congenital Diaphragmatic Hernia Treatment Results
Serkan ERKAN, Hakan YABANOĞLU, Ramazan GÜNDOĞDU, Murat KUŞ, Murathan ERKENT
 - **Evaluation of the Importance of Advanced Age for Histopathological Prognostic Data in Patients with Kidney Tumor** 147
Böbrek Tümörlü Hastalarda Histopatolojik Prognostik Veriler Açısından İleri Yaşın Öneminin Değerlendirilmesi
Özge ERTENER, Stimeyye EKMEKÇİ, Ülkü KÜÇÜK
 - **Sağlıklı Popülasyonda İridokorneal Açık Parametrelerinin Pentacam ve İki Farklı Optik Koherens Tomografi Cihazları Arasındaki Uyumluluğu** 153
The Agreement of Iridocorneal Angle Parameters between Pentacam and Two Different Optical Coherence Tomography Devices in a Healthy Population
Ahmet KADERLİ, Aylin KARALEZLİ
 - **Göz Kapağı Kitlelerinde Özellikler ve Prognoza Etkili Faktörler** 158
Eyelid Masses Specifications and Prognostic Factors
Çağlar ÖRÜM, Sait ERDA, Göksu ALAÇAMLİ
 - **Sleeve Gastrektomi Sonrası Çıkarılan Gastrektomi Materyali: Patolojik İnceleme Gerekli mi?** 169
Removed Stomach After Sleeve Gastrectomy: Is Routine Pathological Examination Necessary?
Emin LAPSEKİLİ, Ümit ALAKUŞ
 - **Perifer Devlet Hastanesinde Son 1 Yıl İçindeki Endometrial Biyopsi Sonuçlarımız: 143 Olgunun Analizi** 174
Our Endometrial Biopsy Results Received in Our Clinic in the Last 1 Year
Buğra ŞAHİN, Gizem CURA ŞAHİN
- OLGU SUNUMU / CASE REPORT**
- **Posterior Mediastinal Schwannoma: İki Olgu Sunumu İle** 178
Posterior Mediastinal Schwannoma: with Two Case Reports
Huriye Gülistan BOZDAĞ, Arife ZEYBEK
- DERLEME / REVIEW**
- **Kolorektal Cerrahide Anastomoz Kaçaklarının Erken ve Uzun Dönem Sonuçları** 181
Early and Long-Term Results of Anastomotic Leakages in Colorectal Surgery
Okay NAZLI
 - **Parkinson Hastalığında Yutma Bozukluklarına Yaklaşım** 189
Approach to Swallowing Disorders in Parkinson's Disease
Merve SAPMAZ ATALAR, Gençer GENÇ

Bir Devlet Hastanesinde Görev Yapan Hemşirelerin Depresyon Durumlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Depression Status of Nurses Working in a State Hospital

Ezgi GENÇ¹, Edibe PİRİNÇÇİ², Seda ÖZBEY³, Serap ÖZDEMİR³, Abdullah DEMİR³, Süleyman Erhan DEVECİ², Ahmet Tevfik OZAN², Ayşe Ferdane OĞUZÖNCÜL²

¹Fırat Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Elazığ
²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Elazığ
³Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Elazığ

Öz

Depresyon; bellek, bilişsel işlevler, duyu durum bozulmalarına eşlik eden, fiziksel ve davranış değişikliklerinin ortaya çıktığı ciddi bir hastalıktır. Tanımlayıcı tipteki bu çalışma, hemşirelerde depresyon durumlarını ve ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır. Bu çalışma Tunceli Devlet Hastanesi'nde görev yapan tüm hemşirelere uygulanmıştır. Anket formunda "Kişisel Tanıtıcı Form" ve "Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)" kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel analizlerinde t testi, tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Hemşirelerin yaş ortalaması 34.15±8.94 olup, %88.4'ü kadındır. Hemşirelerin BDÖ puan ortalaması 11.87±7.50 olup, %24.6'sında depresyon saptanmıştır. BDÖ puanları; yaş arttıkça, kronik hastalığı olanlarda, sosyoekonomik düzeyini kötü algılayanlarda, sigara, alkol kullananlarda daha yüksektir (p<0.05). BDÖ puanları cinsiyete, medeni duruma, eğitim durumuna göre değişmemektedir (p>0.05). Hemşirelerin yaklaşık dörtte birinde depresyon saptanmıştır. Hemşireler toplumda rol model olan insanlardır. Bu yüzden düzenli sağlık kontrollerinin yapılması, iş ortamı ile alakalı stresörlerin en aza indirilmesi için önlemler alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, Hastane, Hemşire, Sağlık Personeli

Abstract

Depression is a serious illness associated with memory, cognitive functions, mood disorders and physical and behavioral changes. This descriptive study was conducted to determine depression status and related factors in nurses. This research was applied to all nurses working at Tunceli State Hospital. The research data were collected using the Personal Identification Form, which were prepared by the researchers, and Beck Depression Inventory (BDI). T test, one-way ANOVA were used for statistical analysis of the data. The mean age of the nurses in the study was 34.15±8.94 and 88.4% were female. The mean BDI score of the nurses was 11.87±7.50 and 24.6% had depression. BDI scores age was higher in nurses with chronic illness, perception of socioeconomic status as poor, and smoking and alcohol use (p<0.05). BDI scores did not change according to gender, marital status, education level (p>0.05). Depression were found in approximately one quarter of nurses. Nurses are role models in society. Therefore, measures should be taken to conduct regular health checks of nurses, and to minimize stressors related to the work environment.

Keywords: Depression, Hospital, Health Personnel, Nurse

Giriş

Depresyon, en az iki hafta boyunca günlük aktiviteler yapamamaya eşlik eden, kalıcı hüznün ve normalde zevk alınan aktivitelere ilginin kaybı ile karakterize yaygın bir zihinsel bozukluktur. Depresyonu olan insanlar; enerji kaybı, iştahta azalma/artma, uykuda azalma/artma, anksiyete, azalmış konsantrasyon, kararsızlık, huzursuzluk, değersizlik, suçluluk, umutsuzluk, kendine zarar verme, intihar düşünceleri gibi durumların biri veya birkaçına sahiptir (1).

Dünyada yaygın görülen depresyon, üç yüz milyondan fazla insanı etkileyen bir hastalıktır (2).

	ORCID No
Ezgi GENÇ	0000-0002-2065-1703
Edibe PİRİNÇÇİ	0000-0002-1344-4562
Seda ÖZBEY	0000-0003-1346-5213
Serap ÖZDEMİR	0000-0001-7323-8747
Abdullah DEMİR	0000-0002-3506-4552
Süleyman Erhan DEVECİ	0000-0002-3041-2327
Ahmet Tevfik OZAN	0000-0002-7315-2430
Ayşe Ferdane OĞUZÖNCÜL	0000-0002-9820-9720

Başvuru Tarihi / Received: 24.12.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 20.10.2021

Adres / Correspondence : Ezgi GENÇ
Fırat Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Elazığ
e-posta / e-mail : eyarasir@firat.edu.tr

Otuz ülkede depresyonun incelendiği bir meta analizde toplumda yaşam boyu prevalansı %10.8 olarak saptanmıştır (3). Yüksek gelirli ülkelerde yetişkinlerde %14.6, gelişmekte olan ülkelere ise %11.1 prevalansı bulunmakta, kadınlarda daha yüksek oranda görülmektedir (4,5). Çin'de hemşirelerin %58.1'inde, Brezilya'da aile sağlığı hemşirelerinin %40.9'unda, Japonya'da hemşirelerin %35.8'inde depresyon varlığı bildirilmiştir (6-8). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise hemşirelerde depresyon %9.4 ila %16.4 arasında değişmektedir (9-11).

Hemşirelerde depresyon, genel popülasyona göre daha yüksek oranda görülmektedir (12,13). Hemşirelerin zor çalışma şartlarında görev yapıyor olmaları, bakımlarına ihtiyaç duyan hastaların ağrı, acı, üzüntüleri ile başa çıkmaları ve hastalara yardımcı olmaları bunda etkindir (14,15). Hemşirelerde depresyon durumlarını ve etkileyen faktörleri araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışma, bir devlet hastanesinde görev yapan hemşirelerin depresyon durumlarını ve ilişkili faktörleri saptamak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı ve kesitsel olarak tasarlanan çalışma Şubat-Nisan 2016 tarihlerinde yapılmıştır ve

araştırmanın evrenini belirtilen tarihlerde Tunceli Devlet Hastanesi'nde çalışmakta olan hemşireler oluşturmaktadır. Çalışmaya başlamadan önce Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul izni (07.01.2016/124364) ve Tunceli Devlet Hastanesi'nden izin belgesi alınmıştır. Çalışmada evren ve örneklemin aynı olması planlanmış olmasına rağmen, 180 hemşirenin %76.7'sine (n=138) ulaşılmıştır. İzinli/raporlu olanlar, araştırmaya katılmak istemeyenler, psikiyatrik rahatsızlığa sahip ve antipsikiyatrik ilaç kullanımı olanlar hariç tutulmuştur. Çalışmada veri toplama amacıyla anket kullanılmıştır. Ankete eklenen form ile hemşireler, alınan bilgilerin araştırmanın bilimsel platformu dışında kullanılmayacağı hususunda bilgilendirilmiştir. Anketin ilk kısmında; araştırmacılar tarafından oluşturulan tanıtıcı özelliklere yönelik sorular, ikinci kısmında ise yirmi bir sorudan oluşan Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) yer almaktadır. Türkçe'ye uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını Hisli'nin yapmış olduğu ölçek, 0-3 arasında değişen puanlaması olan bir depresyon tarama testidir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 63 olup, 17 puan ve üzeri depresyon olarak tanımlanmıştır (16).

Araştırma sonunda elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 istatistik paket programına kaydedilmiştir. Değişkenlerin dağılımının normalliği Kolmogorov Smirnov testiyle incelenip, varyansların homojenliği Levene testiyle değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde bağımsız örneklem t testi ve tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) kullanılmış, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD testi uygulanmıştır. Ortalamalar standart sapma ile birlikte verilmiştir (Ort±SS), p<0.05 istatistiksel anlamlılık olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışma kapsamındaki hemşirelerin yaş ortalaması 34.15±8.94 (min=18, maks=55) yaş olup, %88.4'ü (n=122) kadındır. Çalışma grubunun bazı tanıtıcı özelliklere göre dağılımı Tablo 1'de belirtilmiştir. Hemşirelerin meslekte çalışma süreleri ortalama 12.39±9.71 (min=1, maks=34) yıl, aylık gelirleri ortalama 3119.12±1398.09 (min=1600, maks=13000) TL'dir. Araştırma kapsamına alınan hemşirelerin %31.2'si (n=43) sigara içtiğini, %21.0'ı (n=29) ise alkol kullandığını belirtmiştir. Hemşirelerin BDÖ puan ortalaması 11.87±7.50 (min=0, maks=32) olup, %24.6'sı (n=34) 17 ve üzeri puana sahiptir. 18-24 yaş grubunda bulunan hemşirelerin BDÖ puan ortalaması 8.57±7.28 iken, 35 yaş ve üzeri yaş grubunda 14.05±7.87 olarak bulunmuştur (p=0.003). Cinsiyete göre BDÖ puanları incelendiğinde, kadınlarda 11.98±7.69 iken, erkeklerde 11.00±5.93 olarak bulunmuştur

(p=0.554). Çalışma pozisyonlarına göre BDÖ puanları; servis hemşirelerinde 12.65±7.54, poliklinik hemşirelerinde 9.42±8.88, eğitim ve idari görev hemşirelerinde ise 12.00±7.99 olarak saptanmıştır (p=0.114). Haftalık çalışma sürelerine göre BDÖ puanları; kırk saatten az çalışanlarda 13.62±10.77, 40 saat çalışanlarda 11.46±7.32, 40 saatten fazla çalışanlarda ise 12.46±7.29 olarak bulunmuştur (p=0.625, Tablo 2).

Tablo 1. Hemşirelerin Bazı Tanıtıcı Özelliklerine Göre Dağılımı

Tanıtıcı Özellikler (n=138)	n	%
Yaş Grupları		
≤24 yaş	21	15.2
25-29	33	23.9
30-34	18	13.0
35-39	22	15.9
40-44	24	17.4
≥45 yaş	20	14.5
Cinsiyet		
Kadın	122	88.4
Erkek	16	11.6
Medeni Durum		
Evli	95	68.8
Bekar	38	27.6
Eşi ölmüş/ Eşinden ayrılmış	5	3.6
Eğitim Durumu		
Lise	21	15.2
Ön lisans	29	21.0
Lisans	73	52.9
Yüksek Lisans/Doktora	15	10.9
Sosyoekonomik Düzey		
Kötü	35	25.4
Orta	91	65.9
İyi	12	8.7
Kronik Hastalık		
Var	30	21.7
Yok	108	78.3
Çalışma Biçimi		
Sürekli gündüz	59	42.8
Sürekli gece	7	5.1
Gece-gündüz değişen vardiya	72	52.2
Hemşire Başına Düşen Hasta Sayısı		
≤10	89	64.5
11-30	34	24.6
≥31	15	10.9
Çalışma Pozisyonu		
Servis hemşiresi	96	69.6
Poliklinik hemşiresi	31	22.5
Eğitim ve idari görev	11	8.0
Çalışılan Birim		
Dahili bilimler	52	37.7
Cerrahi bilimler	22	15.9
Yoğun bakım	22	15.9
Ameliyathane	10	7.2
Acil	14	10.1
Hemodiyaliz	6	4.3
Poliklinik	7	5.1
Eğitim ve idari birim	5	3.6
Haftalık çalışma süresi		
<40 saat	8	5.8
40 saat	91	65.9
>40 saat	39	28.3

Tablo 2. Hemşirelerin Çeşitli Değişkenlere Göre BDÖ Puanlarının Dağılımı

Değişkenler (n=138)	n	BDÖ Puanı (Ort±SS)	Test İstatistiği	p
Yaş Grupları				
18-24 yaş	21	8.57±7.28*		
25-34 yaş	51	10.41±6.27	F=6.213	0.003
≥35 yaş	66	14.05±7.87*		
Cinsiyet				
Kadın	122	11.98±7.69	t=0.600	0.554
Erkek	16	11.00±5.93		
Medeni Durum				
Bekar/Eşi ölmüş/Eşinden ayrılmış	43	12.70±7.61	t=0.872	0.390
Evli	95	11.49±7.46		
Çocuk Sahibi Olma				
Var	78	12.29±7.69	t=0.764	0.446
Yok	60	11.32±7.27		
Eğitim Durumu				
Lise-Önlisans	50	12.24±8.19	t=0.436	0.663
Lisans-Y.lisans/Doktora	88	11.66±7.12		
Gelir Durumu				
1600-2500 TL	37	9.95±6.16		
2501-4999 TL	87	12.88±7.91	F=2.201	0.115
≥5000 TL	14	10.71±7.38		
Sosyoekonomik Düzey				
Kötü	35	15.86±7.96*		
Orta	91	10.77±6.78*	F=7.782	0.001
İyi	12	8.58±7.46*		
Kronik Hastalık				
Var	30	14.77±8.94	t=2.435	0.016
Yok	108	11.06±6.88		
Meslekte Çalışma Süresi				
≤10 yıl	75	9.71±6.46*		
11-20 yıl	24	13.62±7.53	F=7.763	0.001
≥21 yıl	39	14.95±8.13*		
Çalışma Biçimi				
Sürekli gündüz	59	10.97±7.17		
Sürekli gece	7	11.57±10.08	F=0.810	0.447
Gece-gündüz değişen vardiya	72	12.64±7.53		
Hemşire Başına Düşen Hasta Sayısı				
≤10	89	11.80±7.32		
11-30	34	13.18±7.48	F=1.386	0.254
≥31	15	9.33±8.40		
Çalışma Pozisyonu				
Servis hemşiresi	96	12.65±7.54		
Poliklinik hemşiresi	31	9.42±6.88	F=2.209	0.114
Eğitim ve idari görev	11	12.00±7.99		
Çalışılan Birim				
Dahili bilimler	52	13.83±7.84		
Cerrahi bilimler	22	13.68±6.72		
Yoğun bakım	22	8.23±6.03		
Ameliyathane	10	11.90±7.29		
Acil	14	8.50±8.15	F=2.020	0.057
Hemodiyaliz	6	10.17±3.19		
Poliklinik	7	10.57±7.81		
Eğitim ve idari birim	5	12.80±9.20		
Haftalık çalışma süresi				
<40 saat	8	13.62±10.77		
40 saat	91	11.46±7.32	F=0.472	0.625
>40 saat	39	12.46±7.29		
Sigara İçme Durumu				
İçiyor	43	14.88±7.39	t=3.252	0.002
İçmiyor	95	10.51±7.18		
Alkol Kullanma Durumu				
Kullanıyor	29	14.66±7.62	t=2.285	0.024
Kullanmıyor	109	11.13±7.32		

* Tukey HSD testi ile farklılığın kaynaklandığı gruplar

Tartışma

Araştırmamızda hemşirelerin yaklaşık dörtte birinde (%24.6) depresyon saptanmıştır. Yıldırım ve ark.'nın çalışmasında %16.4, Taycan ve ark.'nın çalışmasında %11.4, Yüksel ve ark.'nın çalışmasında ise %9.4 depresyon varlığı saptanmıştır (9-11). Macaristan'da hemşirelerle yapılan bir çalışmada %35.1, Amerika'da hekimlerde yapılan çalışmada %19.5, Dubai'de sağlık personelinde yapılan bir çalışmada ise %7.8 depresyon tespit edilmiştir (17-19).

Bu araştırmada hemşirelerin BDÖ puan ortalamaları 11.87 ± 7.50 olarak bulunmuştur. Eğitim araştırma hastanesi hemşirelerinde yapılan bir çalışmada 11.84 ± 7.63 , Kahramanmaraş'ta sağlık personelinde 11.28 ± 8.19 , devlet hastanesi personelinde yapılan bir çalışmada ise 11.26 ± 9.28 olarak bulunmuştur (20-22). Yunanistan'da hemşirelerle yapılan çalışmada 8.47 ± 6.57 'dir (23). Çalışmamız Türkiye'de yapılan çalışmalarla benzerdir.

Hemşirelerin yaşı arttıkça BDÖ puanları anlamlı bir biçimde artmaktadır ($p=0.003$). Kadınlarda yapılan bir çalışmada 30 yaş ve üzerinde BDÖ puanları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (24). Literatürde yaş ve BDÖ puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (25-29). Yaş ilerledikçe bireyin artan tecrübeleri, bireyin kendine güvenini artırmakta, bu durum mesleki uygulamalarını pozitif yönde etkilemekte, dolayısıyla depresyon yaşamayı azaltabilmektedir şeklinde düşünülebilir.

Kadın hemşirelerin BDÖ puanları yüksek bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Benzer çalışmalarda da çalışmamızla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (25,27-30). Yunanistan'da hemşirelerle yapılan çalışmada kadınların BDÖ puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (23). Kadınlık rollerinin, toplum yapısından kaynaklı olarak depresyona sebep olduğu düşünülebilir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre kadınlarda depresyon (%9.4), erkeklerden (%7.2) fazladır (31). Bu sonuç, kadınların neslin devamı, ailenin bakımı ve bütünlüğü gibi aile içi sorumluluğunun fazla olması ile ilgili olarak düşünülebilir.

Medeni durum ile BDÖ puanları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde medeni durum ve BDÖ puanları arasında anlamlı farkın bulunmadığı çalışmalar mevcuttur (10,25,28,29). Bunların yanında hem Öztoprak'ın hem de Kızılırmak ve ark.'nın çalışmasında ise bekarların BDÖ puan ortalamaları evlilere göre anlamlı bir biçimde daha yüksek bulunmuştur (26,30). Dolayısıyla çalışmamızda hemşirelerde depresyon açısından medeni durum değişkenlerinin etkili olmadığını söylemek olanaklıdır.

Çocuk sahibi olanlarda BDÖ puanları daha yüksektir, fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı

değildir ($p=0.446$). Ertuğrul'un, Yakın'ın, Taycan ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde çocuk sahibi olma ve BDÖ puanları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (10,25,27). Ankara'da kadınlarda yapılan bir çalışmada çocuk sahibi olan kadınların BDÖ puanları anlamlı bir biçimde yüksek bulunmuştur (24).

Çalışmamızda lise/ön lisans mezunu olan hemşirelerin BDÖ puan ortalamaları lisans/yüksek lisans/doktora mezunu olanlara göre yüksek olup anlamlı değildir. Bulut'un, Akyüz'ün, Yakın'ın çalışmalarında eğitim durumu ve BDÖ puan ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (27-29). Ertuğrul'un çalışmasında sağlık meslek lisesi mezunu olan personelin BDÖ puan ortalamaları anlamlı bir biçimde yüksek bulunmuştur (25). Problemlerle baş edebilme durumunun eğitim durumu düşük olanlarda daha zor olabileceğinden kaynaklı olabilir.

Sosyoekonomik düzeyini kötü olarak algılayan hemşirelerin BDÖ puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yoğun bakım hemşirelerindeki bir çalışmada, aylık gelirini yetersiz olarak değerlendiren hemşirelerin BDÖ puanları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (32). Sosyoekonomik düzey kötüleştikçe kişinin psikolojik sağlığını da olumsuz yönde etkileyebileceği, dolayısıyla depresyon sıklığını da arttırabileceği düşünülmektedir.

Araştırma kapsamındaki hemşirelerden kronik hastalığı olanların BDÖ puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Akyüz'ün çalışması da çalışmamızla benzerdir (28). Ertuğrul'un çalışmasında kronik hastalığı olanların BDÖ puan ortalamaları, kronik hastalığı olmayanlara göre yüksektir fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (25). Taycan ve ark.'nın çalışmasında ise hemşirelerin hastalık durumu ile BDÖ puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (10). Kronik hastalık, genellikle tam bir iyileşme göstermeyen, sürekli, yavaş ilerleyen, çoğu kez sekel bırakan ve yaşam kalitesine, kişinin ruhsal durumuna da ciddi etkileri olan hastalıklardır. Sağlık sorunları depresyon riskini arttırabileceği gibi, depresyon varlığı da sağlık sorunlarını arttırabilir (33). Eldeki verilerle böyle bir ayırım yapmak mümkün değildir. Optimal sağlık koşullarına sahip olmanın depresyondan korunmada önemli bir faktör olduğu bilinmektedir.

Meslekte çalışma süresi arttıkça hemşirelerin BDÖ puanları anlamlı bir biçimde artmaktadır. Acil personelindeki bir çalışmada on yıldan fazla çalışanlarda BDÖ puanları anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (34). Hem Yakın'ın hem de Taycan ve ark.'nın çalışmasında ise meslekte çalışma süresi ve BDÖ puan ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (10,27). Hemşirelerin çalışma ortamından kaynaklanan streslere maruziyet süresi arttıkça bundan etkilenme miktarlarının arttığı düşünülmektedir.

Hemşirelerin haftalık çalışma süresi ve BDÖ puanları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Akyüz'ün çalışmasında da çalışmamızla benzer biçimde haftalık çalışma süresi ve BDÖ puanları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (28).

Vardiyalı çalışan hemşirelerin BDÖ puanları yüksek olarak bulunmuş olup anlamlı değildir. İstanbul'da sağlık personelindeki bir çalışmada da çalışmamızla benzer biçimde vardiyalı çalışan hemşirelerin BDÖ puanları daha yüksek olarak bulunmuş olup anlamlı değildir (27). Sağlık çalışanlarında yapılan bazı çalışmalarda ise vardiyalı çalışanların BDÖ puanları anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır (22,30). Hemşirelerin çalışma saatlerindeki değişkenlikler ve vardiyalı sistemde çalışmaları, stresli koşullarda olmaları depresyon durumlarını artırabilir.

Araştırma kapsamına alınan hemşirelerden sigara içenlerin BDÖ puanları anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır. Literatürde de çalışmamızla benzer biçimde sigara içenlerin BDÖ puanları anlamlı olarak yüksektir (21,25,35,36). Longitudinal bir çalışmada sigara içmeye erken yaşta başlanmasının bireylerde depresyon ortaya çıkmasına sebep olduğu saptanmıştır (37). Sigara içenlerde depresyon yüksek olmakla birlikte, depresyonun bulunması da sigaranın bırakılmasını zorlaştırmaktadır (38).

Çalışmamızdaki hemşirelerden alkol kullananların BDÖ puanları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Literatürde de çalışmamızla paralel biçimde alkol kullananların BDÖ puan ortalamaları içmeyenlere göre yüksek bulunmuştur, fakat anlamlı değildir (25,39,40).

Çalışmamızın kısıtlılığı küçük bir grupta ve yalnızca isteklilerle yapılmasıdır.

Çalışmamızda hemşirelerin yaklaşık dörtte birinde depresyon saptanmıştır. Sigara ve alkol kullanım oranları yüksektir. Hemşirelerde depresyon; yaş, sosyoekonomik düzey, kronik hastalık, meslekte çalışma süresi, sigara ve alkol kullanma durumlarından etkilenmektedir. Hemşirelerin toplumda rol model olmaları nedeniyle sağlığını korumaları gerekmektedir. Hastanede çalışan hemşireler gerek stresli iş ortamı gerekse yoğun çalışma temposu nedeniyle risk altındadır. Bu yüzden düzenli sağlık kontrollerinin yapılması, sigara ve alkol kullananların bırakması için yönlendirilmesi, iş ortamı ile alakalı stresörlerin en aza indirilmesi, düşük ücret sorununun giderilmesi önerilebilir.

Etik Kurul Onayı: Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul izni (07.01.2016/124364) ve Tunceli Devlet Hastanesi'nden alınmıştır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Mental Health. http://www.who.int/mental_health/management/depression/en/. Erişim Tarihi: 20.01.2021.
2. World Health Organization. Depression. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Erişim Tarihi: 20.01.2021.
3. Lim GY, Tam WW, Lu Y, ve ark. Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. *Sci Rep*. 2018;8(1):2861.
4. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, ve ark. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 2011;9:90.
5. Lepine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7(1):3-7.
6. Xie J, Liu M, Zhong Z, ve ark. Relationships among character strengths, self-efficacy, social support, depression and psychological well-being in hospital nurses. *Asian Nurs Res*. 2020;14(3):150-7.
7. Aragão JA, Mota M, Andrade M, ve ark. Occurrence of depressive symptoms among nurses working in the family health Program. *Curr J Appl Sci Technol*. 2016;13:1-9.
8. Cheung T, Yip PS. Depression, anxiety and symptoms of stress among Hong Kong nurses: a cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(9):11072-100.
9. Yıldırım A, Hacıhasanoğlu R. Sağlık çalışanlarında yaşam kalitesi ve etkileyen değişkenler. *Psikiyatri Hemş Derg*. 2011;2(2):61-8.
10. Taycan O, Kutlu L, Çimen S, ve ark. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerde depresyon ve tükenmişlik düzeyinin sosyodemografik özelliklerle ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2006;7:100-8.
11. Yüksel ÇT, Özgür G. Hemşirelerin stresle baş etme tarzları ile depresyon belirti düzeyleri arasındaki ilişki. *Ege Üni Hemş YO Derg*. 2008;24(1):67-82.
12. Gao YQ, Pan BC, Sun W, ve ark. Depressive symptoms among Chinese nurses: prevalence and the associated factors. *J Adv Nurs*. 2012;68(5):1166-75.
13. De Vargas D, Dias AP. Depression prevalence in intensive care unit nursing workers: a study at hospitals in a northwestern city of Sao Paulo State. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011;19(5):1114-21.
14. Rios KA, Barbosa DA, Belasco AGS. Evaluation of quality of life and depression in nursing technicians and nursing assistants. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2010;18(3):413-20.
15. Schmidt DRC, Dantas RAS, Marziale MHP. Anxiety and depression among nursing professionals who work in surgical units. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45(2):487-93.
16. Hisli N. Beck depresyon envanterinin geçerliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Derg*. 1989;7(23):3-13.
17. Adám S, Cserháti Z, Mészáros V. High prevalence of burnout and depression may increase the incidence of comorbidities among Hungarian nurses. *Ideggyogy Sz*. 2015;68(9-10):301-9.
18. Center C, Davis M, Detre T, ve ark. Confronting depression and suicide in physicians: a consensus statement. *JAMA*. 2003;289(23):3161-6.
19. Ahmed I, Banu H, Al-Fageer R, ve ark. Cognitive emotions: depression and anxiety in medical students and staff. *J Crit Care*. 2009;24(3):1-7.
20. Elgin FR. Kocaeli tıp fakültesi eğitim ve araştırma hastanesinde sağlık personeline anksiyete, depresyon ve tükenmişlik düzeyi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Üsküdar Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2017.
21. Çıngı G. Sağlık personeli kadınlarda anksiyete, depresyon ve uyku kalitesinin değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütcü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2017.
22. Yılmaz ZÜ. Sağlık çalışanlarının tükenmişlik, depresyon ve iş doyumunu düzeylerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Haliç Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2014.
23. Bratis D, Tselebis A, Sikaras C, ve ark. Alexithymia and its association with burnout, depression and family support

- among Greek nursing staff. Hum Resour Health. 2009;7(1):1-6.
24. Ünal S. Ankara ili gölbaşı bölgesinde 15-49 yaş dilimi şiddet gören ve görmeyen kadınlarda beck depresyon ölçeğine göre depresif öge yükü. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
25. Ertuğrul E. Üniversite uygulama ve araştırma hastanesinde çalışan hemşire, ebe, sağlık memuru ve acil tıp teknisyenlerinin tükenmişlik ve depresyon düzeyinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Zonguldak: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
26. Kızılırmak M, Demir S. Hastanede çalışan hemşirelerde depresyon ve yaşam kalitesinin incelenmesi. Taf Preventive Med Bul Derg. 2016;15(2):132-140.
27. Yakın G. İstanbul Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Çalışan Sağlık Personellerinin (Hemşire, Ebe, Sağlık Memuru ve Acil Tıp Teknisyeni) Depresyon ve Tükenmişlik Düzeyinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Beykent Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2014.
28. Akyüz İ. Hemşirelerin tükenmişlik ve depresyon düzeylerinin çalışma koşulları ve demografik özellikler açısından incelenmesi. İşletme İktisat Çal Derg. 2015;3(1):21-34.
29. Bulut H. Sağlık Çalışanlarında Depresyon ve Tükenmişlik Düzeylerinin Bazı Demografik Değişkenler Açısından İncelenmesi (İğdır İli Devlet Hastanesi Örneği). Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Beykent Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2015.
30. Öztoprak S. Sağlık Çalışanlarında Yaşam Kalitesi ve Etkileyen Değişkenler. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Beykent Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2015.
31. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/36134,siy2018trpdf.pdf?0>. Erişim Tarihi: 18.05.2020.
32. Tunçel Yİ, Kaya M, Kuru RM, ve ark. Onkoloji hastanesi yoğun bakım ünitesinde hemşirelerin tükenmişlik sendromu. Türk Yoğ Bak Dern Derg. 2014;12:57-62.
33. Mete HE. Kronik hastalık ve depresyon. Klin Psikiyatri. 2008;11(3):3-18.
34. Gökçen C, Zengin S, Oktay MU, ve ark. Burnout, job satisfaction and depression in the healthcare personnel who work in the emergency department. Anatol J Psychiatry. 2013;14:122-8.
35. Şahin HD, Naz İ, Aksel N, ve ark. Hastane personeline sigara alışkanlığı: psikolojik sorunların etkisi var mıdır? İzmir Göğüs Hast Derg. 2015;29(2):85-93.
36. Günaydın H. Sağlık çalışanlarında sigara kullanımı, depresyon semptomatolojisi ve premenstruel sendrom durumlarının değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Konya: Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.
37. Brook JS, Schuster E, Zhang C. Cigarette smoking and depressive symptoms: a longitudinal study of adolescents and young adults. Psychol Rep. 2004;95(1):159-66.
38. Marakoğlu K, Çivi S, Şahsivar Ş, ve ark. Tıp fakültesi birinci ve ikinci sınıf öğrencilerinde sigara içme durumu ve depresyon yaygınlığı arasındaki ilişki. Bağımlılık Derg. 2006;7(3):129-34.
39. Tüfekçi B. Bir iş yeri çalışanlarında yalnızlık, depresyon ve tükenmişliğin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.
40. Vasconcelos EM, Martino MMF. Predictors of depressive symptoms among nurses of intensive care unit. Escola Anna Nery. 2017;21(3).

Sigara Bağımlısı ve Sigarayı Bırakan Kişilerde Psikolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Psychological Factors in Smoking Addicts and Quitters

Fatih YIĞMAN¹, Hasan ÜNVER², Muhammed Hakan AKSU³, Kadir ÖZDEL⁴

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

²Muş Devlet Hastanesi, Muş

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Ankara

⁴T.C. SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara

Öz

Tütün kullanımı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hem sigara kullanımı hem de sigarayı bırakma tedavisi için psikolojik faktörlerin de önemli olduğu bilinmektedir. Çalışmaya toplam 172 sigara kullanan, 84 sigarayı bırakan olmak üzere 256 kişi katılmış, katılımcılara Sosyodemografik veri formu, Fagerström Nikotin Bağımlılığı Ölçeği ve Madde Kullanımı Risk Profili Ölçeği uygulanmıştır. Sonuçlarımıza göre sigarayı bırakan kişilerde sadece anksiyete duyarlılığı puanları, halen sigara kullanan kişilere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.005). Ayrıca halen sigara kullanan kişiler, kullanma düzeylerine göre düşük, orta ve ağır bağımlı olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Dürtüsellik, ağır bağımlı grupta düşük ve orta bağımlı gruplardan anlamlı şekilde daha yüksek puanlar aldığı (p=0.005 ve p=0.047); anksiyete duyarlılığında ise ağır bağımlı grubun, düşük bağımlı gruptan anlamlı şekilde daha düşük puanlar aldığı saptanmıştır (p=0.002). Çalışmamızın sonuçları, sigara bağımlılığında özellikle dürtüsellik ve anksiyete duyarlılığı faktörlerinin önemine işaret etmektedir. Bu faktörlerin ele alınması, bağımlılığın hem tedavisinde hem de remisyon sürecinde yol gösterici olabilir. Sigara bağımlılığını anlamak ve bırakma sürecindeki başarıyı artırmak için psikolojik faktörleri anlamak önemlidir. Bu nedenle sigara bağımlılığındaki psikolojik faktörlerin gözden geçirilmesini amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Dürtücü Davranış, Psikolojik Faktörler, Tütün Kullanımı Bozuklukları, Sigarayı Bırakma

Abstract

Tobacco use is an important public health problem. It is known that psychological factors are also important for both smoking and smoking cessation treatment. A total of 256 people, 172 smokers and 84 quitters, participated in the study. Sociodemographic data form, Fagerström Test for Nicotine Dependence and Substance Use Risk Profile Scale were applied to the participants. According to our results, only anxiety sensitivity scores of quitters (add) were found to be significantly higher than those, who currently smoke (p=0.005). In addition, current smokers are divided into three groups according to their level of use: low, moderate and severe. Impulsivity scored significantly higher in the severely dependent group than that of the low and moderate dependent groups (p=0.005 and p=0.047); In anxiety sensitivity, it was determined that the severely dependent group got significantly lower scores than the low dependent group (p=0.002). The results of our study indicate the importance of impulsivity and anxiety sensitivity factors in cigarette addiction. Addressing these factors can guide both the treatment of addiction and the remission process. It is important to understand psychological factors to understand smoking addiction and to increase success in the cessation process. Therefore, we aimed to review the psychological factors in smoking addiction.

Keywords: Impulsive Behavior, Psychological Factors, Tobacco Use Disorder, Smoking Cessation

Giriş

Tütün kullanımı tüm dünyada en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Dünya Sağlık Örgütü, tütün kullanımı nedeniyle her yıl milyonlarca kişinin hastalandığını ve hayatını kaybettiğini ifade etmektedir. Verilere göre 2017 yılında tütünle ilgili hastalıklardan yaklaşık 8 milyon insan hayatını kaybetmiştir (1).

Sigara ile mücadelede risk altında olan kişileri saptamak kadar, bırakma sürecinin başarısını öngören faktörleri anlamak da önemlidir. Kullanım ile ilişkili çevresel faktörler (akran etkisi, ailede sigara kullanımı gibi) ve bazı psikolojik özelliklere

(kişilik özellikleri, baş etme stratejileri gibi) vurgu yapılmıştır (2,3). Anksiyete ve depresif semptomların sigara kullanımı ile ilişkisi sıkça vurgulanmıştır (4,5). Son yıllarda yapılan araştırmalar, kişileri zararlı madde kullanımına yatkın hale getiren belirli kişilik ve duygulanım özelliklerine de vurgu yapmaktadır (6,7). Örneğin, dürtüsellik ve duygu arayışının sigara içme davranışını öngördüğü bildirilmiştir (8-11).

Madde Kullanımı Risk Profili Ölçeği (MKRPÖ), madde kötüye kullanımıyla ilişkili olabilecek psikolojik faktörleri ölçmek için hazırlanan bir öz bildirim anketidir (12,13). Ölçek, yoğun ve sorunlu uyuşturucu kullanımıyla daha önceki araştırmalarda tutarlı bir şekilde ilişkilendirilen dört farklı kişilik özelliğini değerlendirir: Dürtüsellik (D), Duygu Arayışı (DA), Umutsuzluk/Negatif Düşünme (U/ND) ve Anksiyete Duyarlılığı (AD) (13). MKRPÖ puanlarının ergenlerde alkol, tütün ve esrar kullanımını öngördüğü gösterilmiş; daha yüksek dürtüsellik, Duygu Arayışı ve Umutsuzluk puanlarının gelecekteki sigara içme olasılığının artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (13,14). Ülkemizde MKRPÖ kullanılarak yapılan sigara bağımlılığı çalışmaları ise sınırlıdır.

	ORCID No
Fatih YIĞMAN	0000-0001-6052-7662
Hasan ÜNVER	0000-0001-5392-5507
Muhammed Hakan AKSU	0000-0003-2930-5337
Kadir ÖZDEL	0000-0002-3712-9444

Başvuru Tarihi / Received: 08.12.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 24.07.2021

Adres / Correspondence : Fatih YIĞMAN
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara
e-posta / e-mail : dr.yigman@gmail.com

Literatürdeki artan bilgilere rağmen sigarayı bırakma konusunda başarılı olma ile başarısız sigara bırakma denemeleri arasındaki ilişki net değildir. Bu ilişkinin anlaşılması, psikolojik müdahaleler için faydalı olabilir. Psikolojik faktörlerin aydınlatılması gerek tedavi sürecinde gerekse remisyonda kalma süresini uzatmak için önemlidir. Bağımlılık tedavilerindeki başarı oranlarının artmasını sağlamak amacıyla psikolojik faktörler ile ilgili literatüre katkı sunmayı amaçladık.

Biz bu çalışmamızda iki adet hipotez ortaya koyduk. Birincisi sigarayı bırakanlar ile, halen kullananlar arasında MKRPÖ alt boyutlarında farklılık saptanacağı; ikincisi ise sigara bağımlılığı şiddetine göre MKRPÖ alt boyutlarında farklılık saptanacağıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 20.01.2020 tarih ve 80/11 Nolu sayı ile onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi'nde belirlenen etik standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Tanı Çalışma için sağlık personeli olan ve yakınlarından gönüllü olanlar davet edilmiş, toplamda 272 kişiye ulaşılmıştır. Toplamda 266 kişi ölçekleri tamamlamış, bunların 10 tanesi rastgele işaretleme nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiş, bu nedenle çalışmada analizler 256 kişi üzerinden yapılmıştır. Bu şekilde çalışmaya 18-35 yaş aralığında 163 erkek 93 kadın dahil edilmiştir. Bu şekilde 182 sigara kullanan kişi ve 74 sigarayı bırakan kişinin verilerine ulaşılmıştır. Çalışmaya katılımcı dahil edilirken halen bir psikiyatrik tedavi görmüyor olmak, okur yazar olmak ve çalışmaya gönüllü olmak kriterleri konulmuştur. DSM V'te alkol ve madde bağımlılığı kriterlerinde erken remiyon süresi olarak 3 aydır bağımlılık tanı kriterlerini karşılamamış olması bildirilmektedir (15). Bu nedenle sigarayı bırakan kişilerin en az 3 aydır sigara içmemesi kriteri dikkate alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen katılımcılara, çalışmaya katılmaya onam verildikten sonra, araştırma ekibi tarafından oluşturulan Sosyodemografik veri formu, Fagerström Nikotin Bağımlılığı Ölçeği ve Madde Kullanımı Risk Profili Ölçeği uygulanmıştır.

Sosyodemografik Veri Formu: Katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim yılı, sigara kullanımı süresi ve diğer tütün ürünleri kullanımı gibi özelliklerini belirlemek için araştırma ekibi tarafından oluşturulmuştur.

Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi: Fagerstrom Tolerans Anketinin revize edilmesiyle oluşturulan bir ankettir (16). Testin Türkçe geçerliliği Uysal ve ark. tarafından yapılmıştır (17). Altı soruluk bir ölçektir, 0-3 puan alanlar 'düşük bağımlı', 4-6 puan alanlar 'orta derece bağımlı', 7-10 puan alanlar 'şiddetli bağımlı' olarak kabul edilir. Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi klinik rutinde

daha çok bağımlılık değerlendirmesi için kullanılmakta; sigara içme dürtüsünü ve yoksunluk belirtilerini değerlendirememektedir.

Madde Kullanımı Risk Profili Ölçeği: Madde kullanımı ile ilişkili olarak düşünülen psikolojik faktörleri değerlendirmek için tasarlanmış 23 maddelik (4 noktalı Likert ölçeği: 1 kesinlikle katılmıyorum 4 kesinlikle katılıyorum) bir değerlendirme aracıdır. Klinik olmayan örneklerde iyi psikometrik özellikler göstermiştir (13). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (18). Ölçeğin kendinden hoşnutsuzluk (umutsuzluk), heyecan arama, dürtüsellik ve anksiyete duyarlılığı olmak üzere 4 alt boyutu vardır.

İstatistik değerlendirmeler SPSS 15.0 IBM paket programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Kolmogorov Simirnov testi kullanıldı Tüm değerlendirmelerde parametrik testler kullanılmıştır. Sosyodemografik verilerin değerlendirilmesinde betimsel analiz yöntemleri, gruplar arası karşılaştırma yaparken, bağımsız iki örneklem t-testi ve tek yönlü ANOVA kullanılmıştır. Üçlü grup karşılaştırmalarında farkı oluşturan grupları değerlendirmek amacıyla post-hoc Tukey testi uygulanmıştır. Anlamlılık açısından p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Katılımcılarımız 172 sigara kullanan ve 84 sigarayı bırakan kişiden oluşmaktaydı. Sigara kullanan kişiler 116 erkek (%67.4) ve 56 kadın (%32.6); sigarayı bırakan kişiler ise 47 erkek (%56.0) ve 37 kadın (%44.0) olarak saptanmıştır. Hastaların diğer sosyodemografik verileri Tablo-1 de verilmiştir.

Bir sonraki aşamada sigara içmeye devam eden ve sigarayı bırakan kişilerde MKRPÖ alt boyutlarında farklılık olup olmadığı incelenmesi için bağımsız iki örneklem t-testi uygulanmıştır. AD ölçeğinde sigarayı bırakan grubun puanlarının yüksek olması nedeniyle anlamlı fark saptanmıştır (p=0.005) (tablo-2).

Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi sonuçlarına göre hastalar düşük (0-3 puan), orta (4-6 puan) ve ağır (7-10 puan) kullanım olarak üç gruba ayrılmıştır ve grupların MKRPÖ alt boyutlarına göre farklılık oluşturup oluşturmadığı incelenmiştir. Yapılan tek yönlü ANOVA analizinde Dürtüsellik (p=0.006) ve Anksiyete Duyarlılığı (p=0.004) skorlarında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo-3).

Dürtüsellik açısından Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi puanlarına göre ağır kullanım grubu ile düşük ve orta gruplar arasında fark saptanmıştır (sırasıyla p=0.005 ve p=0.047). Anksiyete duyarlılığı açısından ise sadece düşük ve ağır grup arasında fark saptanmıştır (p=0.002).

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik verileri

		Sigara İçiyor	Sigarayı Bırakmış
Cinsiyet	Erkek	116 (%67.4)	47 (%56.0)
	Kadın	56 (%32.6)	37 (%44.0)
Yaş		28 (\pm 4)	27 (\pm 4)
Eğitim yılı		18 (\pm 3)	17 (\pm 3)
İlk Sigara Yaşı		17 (\pm 4)	17 (\pm 4)
Sigara Kullanan Akraba	Baba / Abi	126 (%73.3)	53 (%63.1)
	Anne / Abla	104 (%60.5)	63 (%75.0)
	Kardeş	48 (%27.9)	16 (%19.0)
Sigara Kullanan Arkadaş	Hiçbiri	0 (%0.0)	5 (%6.0)
	Yarisından az	28 (%16.3)	29 (%34.5)
	Yarisından çok	132 (%76.7)	47 (%56.0)
	Hepsi	12 (%7.0)	3 (%3.6)

Tablo 2. Sigara içen ve bırakan kişilerde MKRPÖ alt boyutlarının incelenmesi

Değişken	Sigara içen	Sigarayı bırakan	p
U/ND	18.52 (\pm 2.62)	18.95 (\pm 2.16)	0.167
D	10.47 (\pm 2.32)	10.44 (\pm 2.28)	0.936
DA	14.91 (\pm 2.75)	14.85 (\pm 3.72)	0.883
AD	12.72 (\pm 2.46)	13.62 (\pm 2.25)	0.005

U/ND: Umutsuzluk/Negatif Düşünme, D: Dürtüsellik, DA: Duygu Arayışı, AD: Anksiyete Duyarlılığı

Tartışma

Çalışmada sigara bağımlıları ile diğer tütün ürünü kullananlar ve sigara kullanımını bırakan kişiler sosyodemografik özellikler, Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi ve Madde Kullanımı Risk Profili Ölçeği ile kişilik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre başlangıçtaki iki hipotezimiz de kısmen doğrulanmış oldu. Birinci hipotezimizle ilgili olarak sigarayı bırakan kişilerde sadece anksiyete duyarlılığı puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İkinci Hipotezimizle ilgili olarak ise; Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi kesme puanları üzerinden sigara kullanan kişiler düşük, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Sonuçlarımıza göre, dürtüsellik ağır grupta düşük ve orta gruptan anlamlı şekilde daha yüksek puanlar aldığı; anksiyete duyarlılığında ise yüksek grubun, düşük gruptan anlamlı şekilde daha düşük puanlar aldığı saptanmıştır.

Çalışmamızın önemli sonuçlarından bir tanesi hem halen sigara kullanan hem de sigarayı bırakmış olan kişilerde aile ve yakın arkadaş grubundaki sigara kullanım sıklığıdır. Bandura'nın sosyal öğrenme kuramına göre yeni davranışlar doğrudan deneyimlemenin yanı sıra, davranışların gözlemlenmesi yoluyla da öğrenilebilir (19). Buna

yönelik literatürdeki araştırmalar, aile üyeleri ve arkadaşların sigara kullanıyor olmasının, sigara içme alışkanlığındaki rolüne vurgu yapmaktadır (20). Çalışmamızda da benzer şekilde, yüksek oranlarda aile üyeleri ve arkadaşlar çevresinde sigara kullanımı saptanmıştır.

İkinci aşamada temel hipotezlerimiz olan MKRPÖ ile sigara kullanımı ilişkisi araştırılmıştır. Sigara içmeyen gençlerle yapılan bir çalışmada umutsuzluk, dürtüsellik ve duygu arayışı; sigara içmeyi denemek niyetiyle ilişkili saptanmış, ancak anksiyete duyarlılığı ile anlamlı ilişki gösterilememiştir (21). 14-20 yaş arası 5069 katılımcı değerlendirilmiş, dürtüsellik ile tütün kullanımı arasında bir ilişki saptanırken; anksiyete duyarlılığının ise özellikle kızlarda esrar kullanımına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (22). MKRPÖ boyutları ile sigara içme niyetleri arasında yapılan incelemede; anksiyete duyarlılığı dışındaki MKRPÖ boyutlarının tütün kullanma olasılığında önemli artışlara katkıda bulunduğunu bulunmuştur (14). Woicik ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları başka bir çalışmada yine anksiyete duyarlılığı ile mevcut sigara içme durumu arasında ilişki saptanamamıştır (13).

Görüldüğü üzere, literatürde anksiyete duyarlılığı ile ilgili farklı veriler bulunmaktadır. Karmaşık veriler sonrasında anksiyete duyarlılığının erken ve geç ergenlikte madde kullanımını farklı şekillerde etkileyebileceği öne sürülmüştür (13,14,23-25). Örneğin, yetişkinlerde anksiyete duyarlılığı puanları ile yatıştırıcı ilaç (örneğin, alkol ve anksiyolitik) kullanımı arasında güçlü ilişkiler bildirilmiştir (12). Ergenlerde de benzer şekilde anksiyete duyarlılığı puanları ile sedatif ilaç kullanımı (örneğin, anksiyolitik ve analjezik) arasındaki ilişki olduğu bildirilmiştir (13). Ayrıca, anksiyete duyarlılığı ile sigara bırakma sonrası nüks; sigarayı bırakırken erken dönemde yoğun geri çekilme semptomları ve bırakma girişimi sırasında erken dönemde sigara içme davranışları ile ilişkiyi bildiren çalışmalar mevcuttur (26-28). Çalışmamız sonuçlarında da hem sigarayı bırakan kişilerin halen sigara kullanan kişilere göre; hem de düşük düzeyde

bağımlı kişilerin ağır düzeyde bağımlı olan kişilere göre anksiyete duyarlılığı puanlarının daha yüksek olduğunu saptadık. Çalışmamızdaki sigarayı bırakan kişilerin en az 3 aydır sigara içmiyor olması da erken dönem verileri olarak sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Bunun yanı sıra, anksiyete duyarlılığı yüksek olan kişiler, bağımlılıkla ilgili kaygıları nedeniyle daha fazla bırakma girişiminde bulunmuş olabilirler ve yoğun kullanımdan da endişe ediyor olabilirler. Uzun remisyon süreleri baz alınarak yapılacak çalışmalar bu konu hakkında daha fazla bilgi sahibi olmamızı sağlayabilir.

Dürtüsellik ile ilgili olarak literatürde sigara kullanımı ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Örneğin, dürtüsellik problemi internet kullanımı ve sigara bağımlılığı ile ilişkilendirilebileceği ve bağımlılık davranışları için önemli bir faktör olabileceği bildirilmiştir (29). Daha yüksek dürtüsellik seviyelerinin Norveçli gençlerde sigara içmeyi öngördüğünü bulunmuş, yine yapısal olarak dürtüsellik sigara bağımlılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30). Ayrıca, sigara bağımlılığı düzeyleri ile dürtüsellik arasında pozitif ilişki de gösterilmiştir (31). Çalışmamız sonuçlarına göre ağır düzeyde sigara bağımlılığı olan kişilerin, düşük ve orta düzeyde bağımlı olan kişilerden daha yüksek dürtüsellik puanları aldığını saptadık.

Çalışmamızdaki bulguların hem sigara bağımlılığın şiddetinde hem de sigarayı bırakma sürecinde başarılı olmuş kişilerin psikolojik faktörlerini açıklamada faydalı olacağını düşünüyoruz. Sigarayı bırakmada bağımlılığın şiddeti ile ilişkili bulduğumuz dürtüsellik ve anksiyete duyarlılığı gibi psikiyatrik durumlara yönelik müdahaleler tedavinin iyileştirilmesinde etkili olabilir. Bırakma sonrasında ise bireylerde anksiyete duyarlılığının sorgulanması ve var ise tedavinin bir parçası olarak ele alınması relaps ve rekürrenslerin önlenmesi açısından faydalı olabilir.

Son olarak bu araştırmada bazı sınırlılıkların dikkate alınması gereklidir. Öncelikle, çalışma kesitsel bir çalışmadır. Sigara kullanımı gibi bağımlılıklarda birçok biyopsikososyal faktör (biyolojik, genetik, kişilik özellikleri, psikolojik faktörler, rol oynar. Bu değişkenlerin ilişkisini daha net anlamak için, daha geniş katılımcılı ve takip süreci olan çalışmalar faydalı olacaktır.

Son olarak sigara bağımlılığında ve bırakma sürecindeki psikolojik faktörleri anlamak önemlidir. Bir sonraki adımda, bırakma sürecindeki kişilerde bırakma başarısı ile bu psikolojik faktörleri incelemek daha geniş bilgiler sunacaktır. Son olarak diğer bağımlılıklarda yapılacak benzer çalışmalar, aydınlatıcı olacaktır.

Tablo 3. Sigara bağımlılığı düzeylerine göre MKRPÖ alt boyutlarının değerlendirilmesi

MKRPÖ alt boyutları	Düşük (n=84)	Orta (n=42)	Ağır (n=46)	F	p	Post-Hoc İkili	Tukey p
U/ND (1)	18.60 (±2.44)	18.33 (±3.03)	18.57 (±2.60)	0.147	0.864		
D (2)	10.08 (±1.98)	10.21 (±2.54)	11.39 (±2.49)	5.288	0.006	U/ND-DA D-DA	0.005 0.047
DA (3)	14.70 (±2.63)	15.14 (±3.18)	15.09 (±2.55)	0.483	0.617		
AD (4)	13.26 (±1.96)	12.69 (±2.49)	11.76 (±2.96)	5.841	0.004	U/ND-DA	0.002

U/ND: Umutsuzluk/Negatif Düşünme, D: Dürtüsellik, DA: Duygu Arayışı, AD: Anksiyete Duyarlılığı

Etik Kurul Onayı: Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 20.01.2020 tarih ve 80/11 Nolu sayı ile onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi'nde belirlenen etik standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025. World Health Organization, 2019.
2. Kale D, Stautz K, Cooper A. Impulsivity related personality traits and cigarette smoking in adults: A meta-analysis using the UPPS-P model of impulsivity and reward sensitivity. Drug Alcohol Depend. 2018;185:149-67.
3. Hammond CJ, Krishnan-Sarin S, Mayes LC, ve ark. Associations of cannabis-and tobacco-related problem severity with reward and punishment sensitivity and impulsivity in adolescent daily cigarette smokers. Int J Ment Health Addict. 2020;1-17.
4. Slomp FM, Bara TS, Picharski GL, ve ark. Association of cigarette smoking with anxiety, depression, and suicidal

ideation among Brazilian adolescents. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:2799.

5. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, ve ark. Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: a systematic review and meta-analysis. JAMA psychiatry. 2019;76(4):426-34.
6. Jaffee WB, D'Zurilla TJ. Personality, problem solving, and adolescent substance use. Behav Ther. 2009;40(1):93-101.
7. Üntübol H, Sayar GH. Psychological factors associated with smoking and quitting: addiction map of Turkey study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:1971.
8. Baler RD, Volkow ND. Addiction as a systems failure: focus on adolescence and smoking. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011;50(4):329-39.
9. Milani RM, Parrott AC, Turner JJ, ve ark. Gender differences in self-reported anxiety, depression, and somatization among ecstasy/MDMA polydrug users, alcohol/tobacco users, and nondrug users. Addict Behav. 2004;29(5):965-71.
10. Urbán R. Smoking outcome expectancies mediate the association between sensation seeking, peer smoking, and smoking among young adolescents. Nicotine Tob Res. 2010;12(1):59-68.
11. Schepis TS, Desai RA, Smith AE, ve ark. Impulsive sensation seeking, parental history of alcohol problems, and current

- alcohol and tobacco use in adolescents. *J Addict Med.* 2008;2(4):185-93.
12. Conrod PJ, Pihl RO, Stewart SH, ve ark. Validation of a system of classifying female substance abusers on the basis of personality and motivational risk factors for substance abuse. *Psychol Addict Behav.* 2000;14(3):243-56.
 13. Woicik PA, Stewart SH, Pihl RO, ve ark. The substance use risk profile scale: A scale measuring traits linked to reinforcement-specific substance use profiles. *Addict Behav.* 2009;34(12):1042-55.
 14. Krank M, Stewart SH, O'Connor R, ve ark. Structural, concurrent, and predictive validity of the Substance Use Risk Profile Scale in early adolescence. *Addict Behav.* 2011;36(1-2):37-46.
 15. American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
 16. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, ve ark. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict.* 1991;86(9):1119-27.
 17. Uysal MA, Kadakal F, Karşıdağ C, ve ark. Fagerstrom test for nicotine dependence: reliability in a Turkish sample and factor analysis. *Tuberk Toraks.* 2004;52(2):115-21.
 18. Uygun SD, Cop E, Uneri OS, ve ark. Psychometric evaluation of the Turkish version of the Substance Use Risk Profile Scale in adolescents. *J Ethn Subst Abuse.* 2021;20(3):379-94.
 19. Bandura A. Social learning theory 1977 New York. NY General Learning Press; 1977.
 20. O'Loughlin JL, Barry A-D, O'Loughlin EK, ve ark. Home smoking bans may increase the risk of smoking onset in children when both parents smoke. *Nicotine Tob Res.* 2014;16(7):1009-13.
 21. Memetovic J, Ratner PA, Richardson CG. Gender-based measurement invariance of the substance use risk profile scale. *Addict Behav.* 2014;39(3):690-4.
 22. Ali A, Carré A, Hassler C, ve ark. Risk factors for substances use and misuse among young people in France: What can we learn from the Substance Use Risk Profile Scale? *Drug Alcohol Depend.* 2016;163:84-91.
 23. Castellanos-Ryan N, O'Leary-Barrett M, Sully L, ve ark. Sensitivity and specificity of a brief personality screening instrument in predicting future substance use, emotional, and behavioral problems: 18-month predictive validity of the Substance Use Risk Profile Scale. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37:E281-E90.
 24. Lammers J, Kuntsche E, Engels RC, ve ark. Mediation relations of substance use risk profiles, alcohol-related outcomes, and drinking motives among young adolescents in the Netherlands. *Drug Alcohol Depend.* 2013;133(2):571-9.
 25. Peeters M, Monshouwer K, van de Schoot R, ve ark. Personality and the prediction of high-risk trajectories of alcohol use during adolescence. *J Stud Alcohol Drugs.* 2014;75(5):790-8.
 26. Assayag Y, Bernstein A, Zvolensky MJ, ve ark. Nature and role of change in anxiety sensitivity during NRT-aided cognitive-behavioral smoking cessation treatment. *Cogn Behav Ther.* 2012;41(1):51-62.
 27. Langdon KJ, Leventhal AM, Stewart S, ve ark. Anhedonia and anxiety sensitivity: Prospective relationships to nicotine withdrawal symptoms during smoking cessation. *J Stud Alcohol Drugs.* 2013;74(3):469-78.
 28. Zvolensky MJ, Stewart SH, Vujanovic AA, ve ark. Anxiety sensitivity and anxiety and depressive symptoms in the prediction of early smoking lapse and relapse during smoking cessation treatment. *Nicotine Tob Res.* 2009;11(3):323-31.
 29. Liu S-J, Lan Y, Wu L, ve ark. Profiles of impulsivity in problematic internet users and cigarette smokers. *Front Psychol.* 2019;10:772.
 30. Kvaavik E, Rise J. How do impulsivity and education relate to smoking initiation and cessation among young adults? *J Stud Alcohol Drugs.* 2012;73(5):804-10.
 31. Skinner MD, Aubin H-J, Berlin I. Impulsivity in smoking, nonsmoking, and ex-smoking alcoholics. *Addict Behav.* 2004;29(5):973-8.

The Evaluation of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Stroke Patients

İnme Hastalarında Nörojenik Alt Üriner Sistem Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi

Cigdem CINAR, Kadriye ONES, Ayşe Nur BARDAK, Mustafa Aziz YILDIRIM, Nazire BAGATIR

Istanbul physical treatment rehabilitation education and research hospital, Istanbul

Öz

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu (NAÜSD) inme sonrası sık görülen ve hastaların fonksiyonel durumunu ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir durumdur. Bu çalışmada, kronik inmeli hastalarda mesane fonksiyonlarını değerlendirmeyi ve NAÜSD için risk faktörlerini araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya en az 6 ay önce inme atağı öyküsü olan 71 hasta dahil edildi. Vaka grubu ürodinamik çalışma ile NAÜSD tanısı konan 35 hastadan, kontrol grubu ise herhangi bir üriner şikayeti olmayan 36 hastadan oluşturuldu. Hastaların demografik özellikleri değerlendirildi. Ayrıca hastaların başvuru şikayetleri, idrar öyküleri ve işeme yöntemleri sorgulandı. Üriner yakınmaları olan inmeli hastaların mesane fonksiyonları ürodinamik çalışma raporları ile değerlendirildi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, inme sonrası süre, lezyon tarafı ve lezyon tipi açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ürodinamik çalışmalar hastaların %85,7'sinde aşırı aktif detrusör ve azalmış mesane kapasitesi olduğunu gösterdi. Üriner disfonksiyon lezyon tarafına ve etyolojisine göre anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Geniş lezyonlu hastalarda üriner disfonksiyon oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,019$). Geniş enfarktüs, düşük bilişsel düzey ve eşlik eden patolojilerin varlığı NAÜSD için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. NAÜSD tanısında ayrıntılı bir öykü ve videourodinamik değerlendirme önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İnme Rehabilitasyonu, Mesane, Ürodinami

Abstract

Neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD) is common after stroke, and it is a condition that negatively affects the functional status and quality of life of the patients. This study aimed to evaluate bladder functions and explore the risk factors for NLUTD in chronic stroke patients. Seventy-one patients with a history of stroke attack at least 6 months ago were included in the study. Case group consisted of 35 patients having NLUTD diagnosed by urodynamic study and the control group consisted of 36 patients without any urinary complaints. The demographics of the patients were evaluated. In addition, presenting complaints, urinary histories and voiding methods of the patients were questioned. Bladder functions of stroke patients with urinary complaints were evaluated through urodynamic study reports. There were no significant differences between both groups in terms of age, gender, educational status, time since stroke, lesion side and lesion type ($p>0,05$). Urodynamic studies revealed overactive detrusor and decreased bladder capacity in 85.7% of the patients. Urinary dysfunction did not show any significant difference ($p>0,05$) according to lesion side and etiology. The rate of urinary dysfunction was significantly higher ($p=0,019$) in patients with large lesions. Large infarct size, low cognitive level, and presence of accompanying pathologies were described as risk factors for NLUTD. A detailed history and videourodinamic evaluation are important in the diagnosis of NLUTD.

Keywords: Stroke Rehabilitation, Urinary Bladder, Urodynamics

Introduction

Urinary incontinence and other voiding disorders are common sequelae following stroke. Young age, lacunar infarct, functional independence, cognitive functions, cognitive level, the ability to communicate, and mobility are important factors affecting recovery of urinary incontinence. In contrast, hemiparesis, depression, cognitive disorder, age over 75 years, dysphagia, visual field defects, and large infarcts (cortical plus subcortical involvement) were identified as risk factors for the development of urinary incontinence (1,2). During the early stage of stroke, 65% of these

patients may experience voiding dysfunctions, including frequent and urgent urination, urinary incontinence, and inability to void (3). Urinary incontinence is one of the most common problems after stroke and affects one third of the patients in the acute period. It is also known that this condition persists for one year in one-fourth of the patients. This condition is a strong determinant of high mortality rates, and increased disability (4). The incidence of urinary incontinence decreases with time; however, other voiding problems emerge. Voiding dysfunctions not only affect the patient's quality of life and the mortality rate, but also affect the caregiver (5). Urodynamic studies are important in better understanding, improving, and directly helping in bladder management. Neurogenic detrusor overactivity is the most common urodynamic finding after stroke. It is thought that the loss of inhibitory input from higher neurological centers leads to hyperreflexia causing urinary urgency, frequency, and urge incontinence. In addition to neurogenic detrusor overactivity, detrusor underactivity or areflexia may also occur after stroke leading to overflow incontinence. There is a limited number of studies evaluating the type, onset, recovery, and urodynamic findings of post-

	ORCID No
Cigdem CINAR	0000-0001-9159-6345
Kadriye ONES	0000-0003-3799-7599
Ayşe Nur BARDAK	0000-0001-7800-4982
Mustafa Aziz YILDIRIM	0000-0001-6688-7626
Nazire BAGATIR	0000-0003-4665-749X

Başvuru Tarihi / Received: 22.02.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 17.08.2021

Adres / Correspondence : Cigdem CINAR
Istanbul physical treatment rehabilitation education and research hospital, Istanbul
e-posta / e-mail : ccdem.inar@gmail.com

stroke symptoms other than urinary incontinence. Further studies are needed to reveal the most effective bladder treatment strategies in urinary incontinence and to examine post-stroke voiding disorders holistically (5).

Thus, in this study, we aimed to evaluate bladder functions and investigate the risk factors for neurogenic lower urinary tract dysfunction in chronic stroke patients.

Material and Method

The ethics committee approval for this study was received from Dr Sadi Konuk Training and Research Hospital with the decision dated 30.10.2015 and numbered 2015/16/04. There was no conflict of interest.

Seventy-one patients with a stroke history of at least six months were included in the study. The case group consisted of 35 patients whose LUTD was demonstrated by urodynamic studies, while the control group consisted of 36 patients without any urinary complaints.

Male and female stroke patients with a stroke duration of 6 months or more and patients with a first ischemic or hemorrhagic stroke were included in the study. Patients with stroke caused by trauma or tumors, more than one previous cerebrovascular event, urinary complaints before stroke, previous history of urogenital surgery, spinal cord injury (SCI), a prostate volume of >35 ml determined by US, bladder outflow obstruction, poorly controlled diabetes mellitus (DM), other accompanying neurological diseases, anticholinergic or alpha agonist-antagonist medication use, sensory or global aphasia and advanced communication impairment were excluded.

The demographic data, time since stroke, hemiplegic side, dominant hand, etiology of stroke, risk factors for stroke and accompanying pathologies (fecal incontinence, aphasia, dysarthria, dysphagia, hemianopia, etc.), and neurological disorders of the patients were recorded. In addition, the complaints, and urinary histories of the patients were questioned.

The brain lesions of the patients were divided into two groups as small or large lesions based on their first cranial MRI/CT results in the neurology clinic that was consulted a neurologist. The threshold for the differentiation of small and large plaques was defined as 1.5 cm (6). Lesions larger than 1.5 cm were defined as large lesions. In our study, patients describing urinary incontinence were classified as a) urge incontinence, b) reflex voiding, c) stress incontinence, d) overflow incontinence, and e) mixed type. In both groups, the amount of urine that was routinely checked and remained in the bladder after urinating was recorded as post-void residual urine (PVR). The levels of urea and creatinine in addition to the results of complete urine analysis (UA) and urine culture obtained in the

routine controls of both groups were recorded. Urodynamic reports were obtained from a urodynamic study with a 6-channel urodynamic monitor (Solar Uro MMS 2003, Enschede, The Netherlands). In urodynamic studies performed with this device, a 7 Fr urethral catheter was used for intravesical pressure measurement and a rectal balloon was used for the measurement of intraabdominal pressure. Two superficial electrodes were placed around the anal sphincter to measure the sphincter activity. Isotonic solution was applied intravesically at a rate of 20 ml/min while the patient was in a sitting position. Videourodynamic study was performed by spontaneously obtaining fluoroscopic images with filling cystometry to detect reflux or space-occupying lesions (stones, stones, tumors, etc.) in the bladder. Contrast material was then added to the filling liquid at a concentration of 20%. Mini Mental Test (MMT) was used to evaluate the cognitive status of the patients. MMT is classified into 5 domains: orientation (10 points), registration (3 points), attention, and calculation (5 points), recall (3 points), and language (9 points). MMT has 11 items with a total of 30 points. In this test, 0-9 points indicate severe cognitive disorder, 10-19 points moderate cognitive disorder, 20-23 points mild cognitive disorder and 24-30 points show normal cognitive function (7).

The descriptive statistics of the data are presented with mean, standard deviation, median, minimum, maximum, frequency and percentage values. The distribution of the variables was tested using the Shapiro-Wilk Test. The Mann-Whitney U-test was used to analyze the quantitative data. The qualitative data were analyzed with Chi-square test. SPSS 22.0 software was used for the analyses. Significance was defined as $p < 0.05$.

Results

A total of 71 stroke patients under follow-up in a tertiary rehabilitation hospital were enrolled in the study. Thirty-five patients with urinary complaints and videourodynamic report were included in the case group, while 36 patients without urinary complaints were included in the control group. There was no significant difference between the case and control group with respect to age (in the case group age median was 65 years, min-max=45-81 years and in the control group the age median was 64 years, min-max=30-88 years; $p=0.545$), gender distribution ($p=0.701$), stroke duration (in the case group, the stroke duration median was 10 months, min-max=6-36 months and in the control group, the stroke duration median was 13 months, min-max=6-32 months; $p=0.335$), marital status distribution, educational status and profession distribution ($p=296$, $p=0.686$, $p=1.000$, respectively). The rate of urinary dysfunction did not differ significantly in terms of lesion side and etiology ($p=1.000$, $p=0.102$,

respectively). Urinary dysfunction was significantly higher in patients with large lesions ($p=0.019$) (Table 1). There was no significant difference in the stroke risk factors (Age (>65 years), hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, cardiac disease, heredite, smoking) ($p=0.062$, $p=0.351$, $p=0.561$, $p=0.360$, $p=0.559$, $p=1.000$, $p=0.296$, respectively) (Table 2). The rate of the concomitant pathologies (speech disorders, neglect, dysphagia and others) were significantly higher in the case group compared to the control group ($p=0.003$). The rate of fecal incontinence was significantly higher in the case group compared to the control group ($p=0.011$). The rate of Brocca type aphasia, dysarthria, dysphagia, hemianopia, central type facial paralysis, upward gaze palsy did not differ significantly in both groups ($p=0.711$, $p=0.533$, $p=0.107$, $p=0.493$, $p=0.493$, $p=1.000$, respectively) (Table 3). Urinary complaints were recorded and the frequency of complaints according to intensity was as follows: urinary incontinence, frequency, difficulty when urinating,

hesitancy, furcation while urinating, inability to urinate. Of the patients with urinary incontinence, 55% described urge incontinence, 42% reflex urination, and 3% overflow incontinence. In addition, 23% of the patients described frequent urination, 17% described difficulty urinating, 9% described sudden urge, 6% described bifurcation urine, and 3% described nocturia (Table 4). The rate of asymptomatic bacteriuria in urine culture in the case group was significantly higher than in the control group ($p=0.025$) (Table 5). Prostate volume measurements performed with urinary ultrasound in male patients and residual urine volume results in both genders did not differ significantly in both groups ($p=0.806$). According to the urodynamic data of the case group; mean maximum bladder capacity was 355 mL, mean maximum abdominal pressure was 9 cm H₂O, mean maximum detrusor pressure was 58 cm H₂O, and mean maximum vesical pressure was 73 cm H₂O.

Table 1. Demographic data, stroke side and etiology ratio in both groups

		Case Group		Control Group		p
		n	%	n	%	
Sex	Woman	22	63	20	56	0.701
	Man	13	37	16	44	
Marital Status	Married	29	82.9	25	69.4	0.296
	Single or Widow	6	17.1	11	30.6	
Education Status	Not Literate	11	31.4	10	27.8	0.686
	Literate / Primary education	19	54.3	18	50.0	
Profession	Secondary education or higher	5	14.3	8	22.2	1.000
	Housewife / Pensioner	32	91.4	32	88.9	
Stroke Side	Worker / Civil servant	3	8.6	4	11.1	1.000
	Right	15	43	15	42	
Etiology	Left	20	57	21	58	0.102
	Ischemic	26	74	33	92	
Lesion size	Hemorrhagic	9	26	3	8	0.019
	Large	17	48.6	7	19.4	
	Small	18	51.4	29	80.6	

The blood urea nitrogen (BUN) level was significantly higher in the case group compared to the control group ($p=0.039$). The creatinine level did not differ significantly in both groups ($p=0.682$) (Table 6). MMT score was significantly lower in the case group ($p=0.014$). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of Brunnstrom upper extremity score ($p=0.169$), and lower extremity score ($p=0.465$) hand score ($p=0.102$) (Table 7).

Discussion

It is important to identify the risk factors for urinary dysfunction in stroke patients since urinary dysfunction is a common problem in these patients. After a stroke, 43.5% of the patients have urinary incontinence in the first three months, and 37.7% in the first year. In addition, urge incontinence is the most common type of incontinence (8). Post-stroke

neurogenic lower urinary tract dysfunction was associated with the presence of large infarct, low cognitive level, and the presence of accompanying pathologies. No association was found between neurogenic lower urinary tract dysfunction and the side, location, and etiology of the lesion. On the other hand, in their prospective study on 151 stroke patients, Borrie et al. reported that dysphagia and visual field defects in the early stage were associated with urinary incontinence (9).

In a study conducted by Thomas et al. investigating factors associated with incontinence in patients with urinary incontinence, 12 studies from 1982 to 2007 were systematically reviewed in the Cochrane Database and urinary incontinence was found to be associated with advanced age, cognitive impairment, and aphasia. Mizrahi et al. in their study evaluated bladder management and functional outcomes in elderly stroke patients and found that urinary incontinence was associated with cognitive

dysfunction in chronic stroke patients (11). In a study by Gelber et al., incontinence was associated with large infarct size, aphasia and cognitive impairment in 51 ischemic patients. However, no relationship was found between incontinence and age, gender, or lesion side (2). In a study by Kim et al., it was reported that the most important factor for the development of urinary incontinence after stroke was the size of the lesion, but not the location (12). Unlike our study, urinary dysfunction was found to be associated with dysphagia, aphasia, and visual field defects in the literature. The presence of additional pathologies accompanying stroke such as dysphagia, aphasia and visual field defect is an indicator of poor prognosis and is more common in patients with large lesions who have a long intensive care unit stay (13). In a study conducted in South China, risk factors associated with poststroke urinary incontinence were hemorrhagic stroke, parietal lobe lesion, chronic cough, aphasia and poststroke depression. However, the relationship between stroke type, lesion, and type of bladder voiding was not clear (14). Considering the studies showing that urinary dysfunction is related to the extent of the

lesion rather than its location, it can be concluded that dysphagia, aphasia, and visual field defects, which are more common in patients with large lesions, may also have affected urinary function. Our study also found that urinary dysfunction was associated with lesion width and not the localization, side or etiology of the lesion. The fact that we could not find any association between urinary dysfunction and dysphagia, aphasia, or visual field defect may be due to the lower number of patients enrolled in our study. In a study conducted by Uraloğlu et al. examining the bowel functions of 112 stroke patients, it was reported that fecal incontinence was associated with lack of movement, functional insufficiency, difficulty getting to the bathroom, cognitive impairment, communication difficulties and inadequate care (15). In our study, the rate of fecal incontinence was significantly higher in the case group. The cognitive status of the patients was significantly worse in the study group. Clinical studies and these data suggest that the high rate of fecal incontinence may be due to decreased cognitive level.

Table 2. Risk factors for stroke in both groups

	Case Group (n=35)		Control Group (n=36)		p
	n	%	n	%	
Age (>65yrs)	26	74	18	50	0.062
Hypertension	26	74	22	61	0.351
Diabetes mellitus	15	43	12	33	0.561
Hyperlipidemia	10	29	6	17	0.360
Cardiac disease	14	40	11	31	0.559
Hereditate	5	14	6	17	1.000
Smoking	6	17	11	31	0.296

Table 3. Concomitant pathologies in both groups

	Case Group (n=35)		Control Group (n=36)		p
	n	%	n	%	
Presence of accompanying pathology	25	71	13	36	0.003
Brocca type aphasia	7	20	5	14	0.711
Dysarthria	10	29	7	19	0.533
Dysphagia	5	14	1	3	0.107
Hemianopia	1	3	0	0	0.493
Fecal incontinence	6	17	0	0	0.011
Santral facial paralysis	1	3	0	0	0.493
Upward gaze palys	1	3	1	3	1.000

The different types of post-stroke urinary incontinence that have been well-described include detrusor overactivity and urge incontinence, detrusor underactivity and overflow incontinence, functional incontinence, impaired awareness incontinence, and exacerbation of preexisting stress incontinence (16). In our study urinary complaints of the patients were urinary incontinence, urinary frequency, dysuria, urinary urgency, urinary bifurcation and inability to void with decreasing order of frequency. Of the

patients with urinary incontinence, 55% described urge incontinence, 42% reflex voiding, and 3% overflow incontinence. Based on the symptomatic characterization of incontinence, reflex voiding and urge incontinence suggest detrusor hyperactivity, while stress incontinence and overflow incontinence indicate sphincter insufficiency and detrusor underactivity, respectively (17). Urinary symptoms were consistent with the urodynamic findings in our study.

Table 4. Urinary complaints described in the case group (n=35)

	Case Group	
	n	%
Urinary incontinence	29	83
Urge incontinence	16	55
Reflex urinating	12	42
Stress incontinence	0	0
Overflow incontinence	1	3
Mixed type incontinence	0	0
Difficulty in urinating	6	17
Frequent urination	8	23
Nocturia	1	3
Bifurcation urine	2	6
Sudden urge	3	9

In a prospective study of 60 patients, neurogenic detrusor overactivity was found in patients with frontoparietal and internal capsule infarction, while normal urodynamic studies were found in patients with temporooccipital lobe infarction. In addition, in their series, 47% of the patients had urinary retention, mainly caused by detrusor areflexia (75%). Detrusor areflexia was more common in hemorrhagic infarctions (85%). Although most cortical and internal capsular lesions caused detrusor overactivity, all cerebellar infarcts resulted in detrusor areflexia (18). In a study by Lee et al. 127 patients undergoing urodynamic examination due to post-stroke urinary symptoms were divided into 3 groups as detrusor overactivity (DO), detrusor overactivity with impaired contractility (DOIC) and detrusor underactivity (DU) and the urodynamic data were compared. Total bladder capacity was 219.15±98.30 mL in the DO group, 330.25±115.75 mL in the DOIC group, and 486.00±111.48 mL in

the DU group. Post void residual (PVR) was 22.64±20.85 mL in the DO group, 146.87±95.09 mL in the DOIC group, and 425.33±136.70 mL in the DU group. It was reported that total bladder capacity and PVR may provide useful information for the treatment of patients who are unable to undergo urodynamic examination (19). In our study, urodynamic studies revealed decreased maximum bladder capacity, increased detrusor leak point pressure (det-LPP) and decreased post void residual (PVR), consistent with the DO groups in the literature. In their study on 188 stroke patients under treatment in the stroke rehabilitation unit, Kim et al. reported that 39.4% of the patients had urinary tract infection (UTI) and causative factors for UTI included low cognitive function, low functional level, and high residual urine volume (20). In our study, there were more cases of UTI in the case group when compared to the control group and UTI was associated with low cognitive function, neurogenic lower urinary tract dysfunction and diaper use. Blood urea nitrogen (BUN) is a biochemical test used to assess renal function and protein metabolism. The rate of urea production is not constant. It increases with a high-protein diet, older age, acute or chronic intrinsic renal diseases, postrenal obstruction, renal failure and enhanced tissue breakdown due to hemorrhage, trauma, or glucocorticoid therapy (21,22). Also, in our study, BUN level was significantly higher in the case group. A higher number of patients over 65 years of age and worse cognitive status in the case group may have affected the fluid intake of the patients, leading to an increase in the BUN level. In a study on stroke patients, high blood urea nitrogen / creatinine levels were attributed to dehydration (23).

Table 5. Urine analysis and urine culture results in both groups

		Case Group (n=35)		Control Group (n=36)		p
		n	%	n	%	
Urine Analysis	Leukocyte-nitrite (+)	11	31	5	14	0.138
	Normal	24	69	31	86	
Urine Culture	Bacterium (+)	5	14	0	0	0.025
	Sterile	30	86	36	100	

Table 6. The mean serum BUN / Creatinine level, prostate volume, residual urine of both groups and urodynamic data of the case group

	Case Group (n=35)		Control Group (n=36)		p
BUN (mg/mL)	36.3	(20.0-104.0)	31.5	(23.0-65.9)	0.039
Creatinine (mg/mL)	0.8	(0.5-1.5)	0.8	(0.7-1.3)	0.682
Prostate volume (mL)	29.8	(19.0-35.0)	31.5	(17.0-35.0)	0.806
Residue urine (mL)	10.0	(0-200.0)	0	(0-400.0)	0.136
Urodynamic data					
Max Bladder Capacity (mL)	375.2	±118.1			
Max Abdominal Pressure (cm H ₂ O)	9.5	±7.1			
Max Detrusor Pressure (cm H ₂ O)	58.0	(22.0-249.0)			
Max Vesical Pressure (cm H ₂ O)	72.5	(35.0-262.0)			

However, the significantly higher urea level found in the neurogenic lower urinary tract dysfunction group suggests that attention should be paid to the upper urinary tract.

In our study, age over 65 years, large infarct, low cognitive level, and the presence of accompanying pathologies were identified as the risk factors for neurogenic lower urinary tract dysfunction. A detailed history and videourodynamic evaluation are important in the diagnosis of neurogenic lower urinary tract dysfunction. Urinary complaints are a guide for the evaluation of urodynamic data. In our study, 55% of the patients described urge incontinence, 42% reflex voiding, and 3% overflow

incontinence. Consistently, the videourodynamic data of the patients were found to be consistent with overactive bladder. However, it would be incorrect, to make a diagnosis and plan treatment based on the symptoms since symptoms may not always correlate with the objective urodynamic findings. Urinary dysfunction was found to be associated with lesion width and not with the localization, side, or etiology of the lesion. UTI was associated with overactive bladder, low cognitive function, and diaper use. High urea levels were attributed to dehydration. However, high urea levels suggest that attention should be paid to the upper urinary tract.

Table 7. The Brunnstrom scores and MMT points of both groups

	Case Group (n=35)		Control Group (n=36)		p
Brunnstrom upper extremity	2	(1-6)	2	(1-6)	0.169
Brunnstrom lower extremity	3	(1-6)	3	(1-6)	0.465
Brunnstrom hand	2	(1-6)	1	(1-6)	0.102
MMT*	23.0	(4.0-30.0)	27.0	(12.0-30.0)	0.014

*Mini Mental Test

In conclusions; neurogenic lower urinary tract dysfunction is one of the common complications of stroke. It is an important social problem that reduces quality of life. Therefore, rapid diagnosis and early onset of bladder rehabilitation are required. Knowledge of the risk factors for neurogenic lower urinary tract dysfunction is important in early diagnosis.

Ethics Committee Approval: The ethics committee approval for this study was received from Dr Sadi Konuk Training and Research Hospital with the decision dated 30.10.2015 and numbered 2015/16/04.

References

1. Myint PK, Vowler SL, Redmayne O, ve ark. Cognition, continence and transfer status at the time of discharge from an acute hospital setting and their associations with an unfavourable discharge outcome after stroke. *Gerontology*. 2008;54(4):202-9.
2. Gelber DA, Good DC, Laven LJ, ve ark. Causes of urinary incontinence after acute hemispheric stroke. *Stroke*. 1993;24(3):378-82.
3. Kim TG, Chun MH, Chang, MC ve ark. Outcomes of drug-resistant urinary retention in patients in the early stage of stroke. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(2):262-7.
4. Mehdi Z, Birms J, Bhalla A ve ark. Post-stroke urinary incontinence. *Int J Clin Pract Suppl*. 2013;67(11):1128-37.
5. Linsenmeyer TA. Post-CVA voiding dysfunctions: clinical insights and literature review. *NeuroRehabilitation*. 2012;30(1):1-7.
6. Fisher M. Lacunar strokes and infarcts A review. *Neurology*. 1982; 32(8):871-6.
7. Güngen C, Ertan T, Eker E, ve ark. Validity and reliability of Standardized Mini Mental Test in the slight dementia diagnosis in the Turkish society. *Turk Psikiyatri Derg*. 2002;13(4):273-81.
8. McKenzie P, Badlani GH. The incidence and etiology of overactive bladder in patients after cerebrovascular accident. *Curr Urol Rep*. 2012;13(5):402-6.

9. Borrie MJ, Campell AJ, Caradoc-davies TH, ve ark. Urinary incontinence after stroke: a prospective study. *Age and ageing*. 1986;15(3):177-81.
10. Thomas L, Cross S, Barrett J, ve ark. Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 23(1):CD004462.
11. Mizrahi EH, Waitzman A, Arad M, ve ark. Bladder management and the functional outcome of elderly ischemic stroke patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;53(2):e125-8.
12. Kim TG, Yoo KH, Jeon SH, ve ark. Effect of dominant hemispheric stroke on detrusor function in patients with lower urinary tract symptoms. *Int J Urol*. 2010;17(7):656-60.
13. Horner J, Brazer SR, Massey EW. Aspiration in bilateral stroke patients: A validation study. *Neurology* 1993;43(2):430-3.
14. Cai W, Wang J, Wang L, ve ark. Prevalence and risk factors of urinary incontinence for post-stroke inpatients in Southern China. *Neurourol Urodyn*. 2015;34(3):231-5.
15. Uraloglu G, Selçuk B, Kurtaran A, ve ark. Assessment of the bowel dysfunctions in stroke patients. *Turk J Geriatr*. 2014;17(4):331-7.
16. Panfili Z, Metcalf M, Griebing TL. Contemporary Evaluation and Treatment of Poststroke Lower Urinary Tract Dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2017;44(3):403-14.
17. Ghoniem G, Stanford E, Kenton K, ve ark. Evaluation and outcome measures in the treatment of female urinary stress incontinence: International Urogynecological Association (IUGA) guidelines for research and clinical practice. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(1):5-33.
18. Burney TL, Senapati M, Desai S, ve ark. Acute cerebrovascular accident and lower urinary tract dysfunction: a prospective correlation of the site of brain injury with urodynamic findings. *J Urol* 1996;156(5):1748-50.
19. Lee SH, Lee JG, Min GE, ve ark. Usefulness of total bladder capacity and post void residual urine volume as a predictor of detrusor overactivity with impaired contractility in stroke patients. *Exp Ther Med*.2012;4(6):1112-6.
20. Kim BR, Lim JH, Lee SA, ve ark. The relation between postvoid residual and occurrence of urinary tract infection after stroke in rehabilitation unit. *Ann Rehabil Med*. 2012;36(2):248-53.
21. Inker LA, Perrone RD. Assessment of kidney function. In: Sterns RH, Forman JP, eds. Available from: URL: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function> accessed october 2017.

22. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):269-78.
23. Schrock JW, Glasenapp M, Drogell K. Elevated blood urea nitrogen/creatinine ratio is associated with poor outcome in patients with ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(7):881-4.

Evaluation and Importance of Hypoxia Inducible Factor (HIF)-1-Alpha in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome

Polikistik Over Sendromu Olan Adölesanlarda Hipoksiyle İndüklenen Faktör (HIF) 1-Alfanın Değerlendirilmesi ve Önemi

Bergen LALELI KOÇ¹, Burcu TIMUR², Ömer Hamid YUMUŞAK¹, Hüseyin YEŞİLYURT¹

¹Ankara Şehir Hastanesi, Kadın Doğum Hastanesi, Ankara
²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ordu

Öz

Adölesan polikistik over sendromu (PCOS) tanısında, serum hipoksiyle indüklenen faktör (HIF)-1 alfanın yerinin, klinik öneminin ve bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağına araştırılması amaçlanmıştır. Üçüncü Basamak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, yaşları 15 ve 22 arasında değişen 30 PCOS'lu hasta, 30 sağlıklı adölesan ve genç yetişkin kadın çalışmaya dahil edildi. Her hastada genel fizik muayene, pelvik muayene ve ultrasonografik değerlendirme yapıldı. Serum açlık glukoz ve insulin seviyesi, lipid profili, HIF-1 alfa seviyesi hastaların esas parametreleri olarak kayıt edildi. Gruplar arasında serum HIF-1 alfa seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. PCOS hasta grubunda ortalama HIF-1 alfa seviyesi, sağlıklı popülasyona göre daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bel/kalça çevresi oranı, serum LH seviyesi, LH/FSH oranı ve serum androjen seviyeleri PCOS'lu hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmaya az sayıda hasta dahil edilmesi ve hasta grubunun PCOS semptom ve bulgularının henüz netleşmediği bir dönem olan adölesan yaş aralığını kapsamaması, çalışmamızın limitasyonlarını oluşturmaktadır ve olasılıkla çalışma bulgularımızı etkilemiştir. PCOS tanısının konulmasında HIF-1 alfanın yerinin değerlendirilmesi için daha geniş hasta grupları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Adölesan, HIF-1 Alfa, Oksidatif Stress, PCOS

Abstract

It was aimed at investigating the place of serum hypoxia inducible factor (HIF)-1 alpha level in the diagnosis of adolescent polycystic ovary syndrome (PCOS), its clinical significance and whether or not it can be used as a biomarker. 30 patients with PCOS and 30 healthy adolescent and young adult women with ages ranging between 15 and 22 were recruited in a grade III Women's Health Education and Research Hospital. A general physical examination, pelvic examination and ultrasonographic evaluation was carried out on each patient. Serum fasting glucose and insulin levels, lipid profile, HIF-1 alpha levels were recorded as the main parameters of patients. No statistically significant differences were found in serum HIF-1 alpha levels between groups. While the mean HIF-1 alpha levels in PCOS patients was higher as compared to the healthy population, this difference was not statistically significant. Waist/hip circumference ratio, serum LH level, LH/FSH ratio and serum androgen levels in patients with PCOS were significantly higher as compared to control cases. The small number of patients included in the study and the age range covering the adolescence, which is the period that PCOS symptoms and findings have not become clear yet constitute the limitations of our study, and it is possible that they have affected our study results. Place of HIF-1 alpha level in the diagnosis of PCOS must be supported with studies including larger patient groups.

Keywords: Adolescent, HIF-1 Alpha, Oxidative Stress, PCOS

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women. While its prevalence is between 5% and 10% based on the National Health Institute (NIH) criteria, it reaches 15% when Rotterdam criteria are applied (1). It typically presents itself in early reproductive ages, and while clinical findings vary, generally involves oligo-anovulation, hyperandrogenism (biochemical and/or clinical) and the presence of polycystic ovaries. PCOS, beyond being a disease by itself, it is an integral body of endocrine disorders creating increased risk in the long term for diseases such as

metabolic syndrome, type 2 diabetes, possible cardiovascular diseases and endometrium (2,3). Starting the diagnosis and treatment of PCOS in adolescence, during which PCOS picture and metabolic processes start to settle, has gained importance recently. Therefore, young females with progressive hirsutism, treatment-resistant acne, menstrual irregularity and obesity must be evaluated well for PCOS. Despite many studies, pathophysiology of PCOS has not been clarified fully. The most recent evidence-based studies have shown that PCOS is a disorder of ovarian steroidogenesis. PCOS is typically characterized with intraovarian androgen increase, which has been found responsible for not only cutaneous findings of the syndrome, but also with the anovulation and polycystic appearance of the ovaries.

The increased oxidative stress and secondary chronic inflammation in patients with PCOS are factors frequently discussed in the pathophysiology of PCOS in the recent years Macut D. and colleagues showed that PCOS is associated with oxidative stress, free oxygen radicals (super oxide, hydrogen peroxide, hydroxyl radical) increase and antioxidant

ORCID No
Bergen LALELI KOÇ 0000-0001-8029-7489
Burcu TIMUR 0000-0001-8769-5949
Ömer Hamid YUMUŞAK 0000-0002-6632-5890
Hüseyin YEŞİLYURT 0000-0003-2688-9285

Başvuru Tarihi / Received: 03.06.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 04.10.2021

Adres / Correspondence : Bergen LALELI KOÇ
Ankara Şehir Hastanesi, Kadın Doğum Hastanesi, Ankara

e-posta / e-mail : bergen.laleli@gmail.com

levels and antioxidant enzyme decrease in PCOS (4). Based on another study, levels of homocysteine, malonaldehyde, dimethylarginine and superoxide dismutase freely circulating in the serum increase in PCOS patients independently from weight. It was stated based in the above that oxidative stress plays a role in PCOS pathophysiology (5). It has been found that intracellular reactive oxygen radical levels increase in the granulosa cells in PCOS patients (6).

Factor-I (HIF-I) that plays an important role in oxygen homeostasis and induced with hypoxia is the transcriptional regulator of metabolic events such as angiogenesis, erythropoiesis, iron and glucose metabolisms. In hypoxia, HIF-I alpha cannot be hydroxylated, and degradation slows down. Stabilized HIF-1 alpha is activated through co-activators including cAMP and protein/p300 and passes to the nucleus, and regulates the expression of genes providing response to hypoxia. Regulation of many physiologic events, angiogenesis, increased red blood cell production and metabolic changes like anaerobic glycolysis are regulated through hypoxia (7,8). Most of these events that are responsible for responses to changes in cellular oxygen amounts are regulated by HIF-1. It has been shown with immunohistochemical studies that HIF-1 increases in many human malignancies including colon, breast, lung, ovary, prostate, skin and gastric cancers. It has been stated that HIF-1 alpha protein levels can be used when planning the diagnostic and therapeutic strategies.

It has been shown that increased HIF-1 alpha production in hypoxia contributes to the mitochondrial activity (9), and ROS production (10,11). ROS plays a role in processes including migration, apoptosis, angiogenesis regulation and decreases the activity of prolyl hydroxylase (PHD) in hypoxia. PHD affects the HIF pathway through changing its phosphorylation status or by directly binding to PHDs and obstructing the availability of oxygen.

Based on this information, we aimed at investigating the place of serum HIF-1 alpha level in the diagnosis of adolescent polycystic ovary syndrome, its clinical significance, and whether or not it can be used as a biomarker.

Material and Method

Ethical approval was obtained from T.C. Zekai Tahir Burak Woman's Health Training and Research Hospital Clinical Researches Ethics Committee (Date: 17.1.2017, Decision Number:10/2017) and the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration. 30 patients with PCOS and 30 healthy adolescent and young adult women with ages ranging between 15 and 22 were recruited through the Health Sciences University, Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research

Hospital, Youth Center Outpatient Clinic between March 2017 and August 2017.

PCOS diagnosis was made based on the recommendations of the latest Amsterdam ESHRE/ASRM Conference. Individuals meeting all the Rotterdam criteria were included in the PCOS group. These criteria include the ovaries appearing polycystic in the ultrasonography, menstrual irregularities (chronic anovulation and oligomenorrhea) and clinically or biochemically shown hyperandrogenism. Patients included in the study had no infective diseases, did not use oral contraceptives, sex hormones or other drugs affecting carbohydrate or lipid metabolism, they were not smokers, they did not have endocrinologic disorders. Purpose and contents of the study were explained to the patient and control groups, and informed consents of patients and parents were obtained in written form.

A general physical examination, pelvic examination and ultrasonographic evaluation were carried out in each patient, and their detailed histories were taken and socio-demographic characteristics were recorded. Ages, body mass indices (BMI), waistlines, hip circumferences, waist/hip ratios, menarche ages, menstrual rhythms, hirsutism grades, basal hormone levels at early menstrual phase, fasting glucose and insulin levels, serum lipid profile, serum HIF-1 alpha levels were recorded as the main parameters of patients.

Blood samples collected for the measurement HIF-1 alpha level was centrifuged without keeping them, and after separating the serum, it was maintained at -80 °C till it was used. HIF-1 alpha levels were analyzed on serum samples at 37 C incubation temperature with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method using a commercial kit. Results were expressed as ng/mL

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22 program was used for the analysis of data. Compliance of data with normal distribution was examined based on Kolmogorov-Smirnov test and Shapiro-Wilk test; and parametric methods were used in the analysis of variables with normal distribution, while non-parametric methods were used for the analysis of variables without normal distribution. Descriptive analyses were presented using means and standard deviations for normally distributed variables and median (minimum-maximum) for non-normally distributed variables. Independent-Samples T test and Mann-Whitney U test were used for the comparison of two independent groups. Spearman and Pearson Correlation tests were used to examine the correlations of variable with each other. Data were analyzed with 95% confidentiality level, and results with $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results

Anthropometric characteristics of cases are shown. Of the sixty cases in total, 30 were PCOS patients and 30 were healthy individuals who had applied to the outpatient clinic of the youth center. Mean age of PCOS patients and control group was 18±2. Age at menarche, body mass index, waistline, hip circumference and waist/hip ratio in PCOS patients were significantly higher as compared to the control group (Table 1).

Serum HIF-1 alpha level was measured as 0.926±0.75 ng/mL in patients with PCOS, and 0.701±0.70 ng/ml in the control group. Although serum HIF-1 alpha levels were found higher in

patients PCOS as compared to the control group, the difference was not statistically significant (Table 2).

LH, DHEA-S and free T values were found lower in control cases as compared to the PCOS group to the level of statistical significance. LF/FSH ratio in PCOS patients was increased with 2.1. TSH was significantly lower in PCOS group as compared to the control cases (p<0.05). As regards FSH, Estradiol, PRL, 17 OH-P levels, no differences were found between the control cases and patients with PCOS. (Table 2).

Positive correlation was found between fasting insulin level, insulin resistance and triglyceride levels and the body mass index (Table 3).

Table 1. Anthropometric characteristics of PCOS and Control Groups

Variable	PCOS group (n=30)	Control group (n=30)	P value
Age (years)	18 (16-22)	18 (15-22)	0.600
Age at menarche (years)	13 (10-16)	13 (11-17)	0.580
BMI (kg/m ²)	22.70 (18.30-35.10)	20.85 (16.10-30.50)	0.016
Waistline (cm)	76.10±8.73	70.10±9.85	0.015
Hip circumference (cm)	100.73±8.10	95.20±7.55	0.008
Hip/waist ratio (cm)	0.75 (0.67-0.86)	0.72 (0.65-0.91)	0.046

PCOS, polycystic ovary syndrome; BMI, body mass index

Table 2. Comparison of HIF-I Alpha Levels and Hormonal Parameters in PCOS and Control Cases

Variable	PCOS group (n=30)	Control group (n=30)	P value
HIF-1 alpha (ng/ml)	0.926±0.75	0.701±0.70	0.237
FSH (IU/L)	4.93±1.10	5.02±1.50	0.801
LH (IU/L)	10.40±3.98	7.33±3.59	0.003
Estradiol (pg/dL)	34.49±17.99	39.59±22.01	0.330
PRL (IU/L)	21.33±9.06	18.36±8.00	0.184
TSH (mIU/L)	1.84±0.84	2.35±1.07	0.046
17 OH-P (ng/ml)	1.61±0.79	1.40±0.71	0.276
DHEA-S (µg/dl)	369.25±147.05	299.62±90.40	0.031
Free T (ng/dl)	1.87±0.65	1.32±0.27	<0.001
Total T (ng/dl)	0.42±0.17	0.31±0.12	0.006

PCOS, polycystic ovary syndrome; HIF-1 Alpha, Hypoxia Inducible Factor-1 Alpha; PCOS, polycystic ovary syndrome; FSH, follicle stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; PRL, prolactin; TSH, Thyroid-stimulating hormone; 17 OH-P, 17-hydroxyprogesterone; DHEA-S, dehydroepiandrosterone-sulphate; Free/Total T, Free/Total Testosterone

Table 3. Correlation of other biochemical parameters in the PCOS and control groups and the entire cohort

BMI Variables	PCOS		Control		Total	
	r	p	r	p	r	p
HIF-1 Alpha	0.194	0.305	0.169	0.372	0.121	0.359
Insulin	0.278	0.136	0.577	0.001	0.440	<0.001
HOMA-IR	0.382	0.037	0.614	<0.001	0.505	<0.001
T. Cholesterol	-0.061	0.749	0.251	0.181	0.085	0.516
Free Testosterone	0.020	0.917	0.033	0.864	0.170	0.195
Total Testosterone	0.011	0.956	-0.223	0.235	0.043	0.744
DHEA-S	0.048	0.802	-0.156	0.410	0.069	0.600
LDL	-0.182	0.335	0.414	0.023	0.109	0.406
HDL	-0.047	0.805	-0.139	0.465	-0.120	0.362
TG	0.306	0.100	0.508	0.004	0.332	0.010

BMI, body mass index; PCOS, polycystic ovary syndrome; HIF-1 Alpha, Hypoxia Inducible Factor-1 Alpha; DHEA-S, dehydroepiandrosterone-sulphate; HOMA-IR, homeostatic model assessment; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; TG, triglyceride

Discussion

Based on the study carried out Chandel N.S. and colleagues, HIF-1 alpha, regulates the induction of some genes including erythropoietin and VEGF in hypoxia. At the same time, hypoxia increases mitochondrial reactive oxygen radicals and this in turn causes HIF-1 alpha stabilization (10). Likewise, in the studies carried out by Guzy R.D. and colleagues, mitochondrial electron transport chain (ETC) complex III is required for hypoxic stabilization of HIF-1 alpha and HIF-2 alpha and the increased reactive oxygen radicals (ROS) bind to these complexes to this complex and helps stabilization of HIF-1 alpha (11). Similar results were obtained in another study also (12).

Increased oxidative stress and chronic inflammation secondary to oxidative stress are among factors discussed frequently for PCOS pathophysiology recently. Macut D. and colleagues have shown that PCOS is associated with oxidative stress, free oxygen radicals increase in PCOS, and antioxidant levels and antioxidant enzyme levels decrease. A wide range of endocrine and metabolic conditions including obesity, hyperinsulinemia, dyslipidemia can be responsible for the oxidative stress associated with PCOS. It has been seen that omega 3 fatty acids, alpha-lipoic acid and N-acetyl cysteine supplementations have anti-inflammatory and antioxidant effects in women with PCOS (4). It is stated in a meta-analysis published in 2013 that reactive radicals circulating in free form in serum (superoxide, hydrogen peroxide and similar), homocysteine, malondialdehyde, asymmetric dimethylarginine and superoxide dismutase levels increase in PCOS patients. Markers as indicators of oxidative stress circulating freely were found in abnormally high levels in PCOS patients independently from body weight. In this meta-analysis, it was stated that oxidative stress plays a role in PCOS pathophysiology (5). In another study investigating poor oocyte quality and poor IVF-ET results in women with PCOS, increased intracellular reactive oxygen radical levels were found in granulosa cells. The increased ROS levels in granulosa cells induces apoptosis, and this in turn affects the oocyte quality and lowers the positive IVF-ET pregnancy outcomes in patients with PCOS (6).

In an experimental study on rats, it was reported that oxidative stress has a place in the etiology of alcoholic fatty liver. Also, HIF-1 alpha levels were found high in patients with alcoholic fatty liver. Forty-eight rats were divided into 3 groups as subjects with alcoholic fatty liver, subjects in this condition and resveratrol was administered to, and the control group. It was found that HIF-1 alpha protein expression and mitochondrial reactive oxygen radicals were decreased in the group treated with resveratrol as compared to the untreated group

(13). Based on the study of Coimbra-Costa D. and colleagues, acute hypoxia increases the formation of reactive oxygen radicals in the brain. They found increases in HIF-1 alpha expression, lipid peroxidation, protein oxidation and nitric oxide levels in brain extracts following respiratory hypoxia, accompanied by significant decreases in antioxidant systems including superoxide dismutase (SOD), reduced glutathione (GSH) and glutathione peroxidase (GPx). However, it was shown in this study that oxidative stress parameters and antioxidant system returned to normal following 24-hour reoxygenation (14).

There are no other studies in the literature evaluating the HIF-1 alpha level in women with PCOS. Our study is a first in this area. In our study, the mean serum HIF-1 alpha level in adolescent and young adult females with PCOS was 0.926 ng/mL, while the same in the control group was 0.701 ng/mL. Although serum HIF-1 alpha levels in patients with PCOS were found higher as compared to the control group consistently with the literature, the difference was not statistically significant. One of the reasons for this can be that our study group included adolescents and young adults and the small number of our sample, because adolescence is a period that PCOS symptoms and findings have just started to settle and PCOS picture can vary.

Comparison of the anthropometric characteristics of the PCOS group and the control group in our study showed that the mean age of both groups was 18 and the mean age at menarche was 13. Frequency of polycystic ovary syndrome in ultrasound was 86.7% in PCOS cases and 43.3% in the control group; this finding of ours was also consistent with the literature (15). It was found in two separate study carried out in the United States America that 18% to 22% of adolescents with PCOS were overweight and patients with PCOS had greater tendency for adiposity in the upper part of the body when compared to healthy women in similar body weights. Based on another study, abdominal obesity is present in about 65% of patients with PCOS. Abdominal obesity was defined as the waistline exceeding the 75th percentile value or waist/hip ratio >0.8 (16). In our study, BMI, waistline and hip circumference measurements and waist/hip ratios of patients were significantly higher than in the control group. Thirty percent of adolescents we have included in our study were overweight (BMI>25). These findings were also consistent with the literature. In the study of Ates S. and colleagues, in which they examined the clinical and metabolic characteristics of 77 adolescent girls with polycystic ovary syndrome in Turkey in 2018, they found high BMI, waistline and LH level and LH/FSH ratios and increased free androgen levels. These findings were consistent with our study also. It has been stated in this study that the most important factor in the

development of metabolic disorder in adolescents with PCOS can be high BMI (17).

The best indicator of hyperandrogenism is persistently high levels of serum testosterone (18). Serum free testosterone concentrations are 50% more sensitive in determining hyperandrogenism as compared to total testosterone. It has been proven through studies that high levels of serum free testosterone are the single most sensitive test to determine the presence of hyperandrogenism (18,19). We also found serum total and free testosterone levels higher as compared to the control group in our study consistent with the literature data. Increased LH levels are the laboratory abnormality seen first in classical PCOS. We found significantly high levels of LH in the PCOS group in parallel with the information in the literature. In addition, we found that the LH/FSH was increased with 2:1. This finding was also consistent with the information in the literature. When we combined the findings of increased BMI and LH, it can be considered that a vicious cycle between excessive androgen and abdominal deposition of visceral fat results in PCOS, because excessive androgen may lead to abdominal deposition of visceral fat facilitating further androgen excess (17). It is known that increased BMI and LH levels were commonly seen in PCOS at reproductive age but we found these findings in adolescents which revealed this situation begins at younger ages in PCOS patients. According to these results, the management of PCOS should be initiated at earlier ages.

Lack of studies on adolescents, lack of specific criteria to define PCOS in the adolescent period, normal range of biochemical markers being unknown for the adolescent period, and our relatively small sample constitute the limitations of our study. HIF-1 alpha plays a critical role in human physiology and oxygen homeostasis through the gene expression of hypoxia. HIF-1 alpha can be a new hope for diagnosis and treatment in our times many diseases including cancer are discussed and explained with genetics

In conclusion, in our study that we have investigated the HIF-1 alpha levels in adolescents with PCOS, HIF-1 alpha level was higher in the PCOS group as compared to the control group; however, the difference was not statistically significant. There are no studies in the literature on PCOS patients in relation with HIF-1 alpha. In this sense, our study is a first. The small number of patients included in the study and the age range covering the adolescence, which is a period that symptoms and findings of PCOS has not clearly settled yet constitute the weak aspects of our study, and this had possible affected our study results. Place of HIF-1 alpha level in the diagnosis of PCOS must be supported with studies carried out on larger patient groups and young adults in reproductive period are included.

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from T.C. Zekai Tahir Burak Woman's Health Training and Research Hospital Clinical Researches Ethics Committee (Date: 17.1.2017, Decision Number:10/2017).

References

1. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28-38.e25.
2. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):911-9.
3. Twig G, Yaniv G, Levine H, et al. Body-mass index in 2.3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2430-40.
4. Macut D, Bjekic-Macut J, Savic-Radojevic A. Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS. *Front Horm Res*. 2013;40:51-63.
5. Murri M, Luque-Ramirez M, Insenser M, et al. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(3):268-88.
6. Lai Q, Xiang W, Li Q, et al. Oxidative stress in granulosa cells contributes to poor oocyte quality and IVF-ET outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Front Med*. 2018;12(5):518-24.
7. Avni R, Cohen B, Neeman M. Hypoxic stress and cancer: imaging the axis of evil in tumor metastasis. *NMR Biomed*. 2011;24(6):569-81.
8. Bahadori B, Uitz E, Mayer A, et al. Polymorphisms of the hypoxia-inducible factor 1 gene and peripheral artery disease. *Vasc Med*. 2010;15(5):371-4.
9. Agani FH, Pichiule P, Chavez JC, et al. The role of mitochondria in the regulation of hypoxia-inducible factor 1 expression during hypoxia. *J Biol Chem*. 2000;275(46):35863-7.
10. Chandel NS, McClintock DS, Feliciano CE, et al. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1alpha during hypoxia: a mechanism of O₂ sensing. *J Biol Chem*. 2000;275(33):25130-8.
11. Guzy RD, Hoyos B, Robin E, et al. Mitochondrial complex III is required for hypoxia-induced ROS production and cellular oxygen sensing. *Cell Metab*. 2005;1(6):401-8.
12. Schroedl C, McClintock DS, Budinger GR, et al. Hypoxic but not anoxic stabilization of HIF-1alpha requires mitochondrial reactive oxygen species. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283(5):L922-31.
13. Ma Z, Zhang Y, Li Q, et al. Resveratrol improves alcoholic fatty liver disease by downregulating HIF-1alpha expression and mitochondrial ROS production. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183426.
14. Coimbra-Costa D, Alva N, Duran M, et al. Oxidative stress and apoptosis after acute respiratory hypoxia and reoxygenation in rat brain. *Redox Biol*. 2017;12:216-25.
15. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res*. 1995;38(6):974-80.
16. Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, et al. Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1994;43(6):706-13.
17. Ates S, Aydin S, Ozcan P, et al. Clinical and metabolic characteristics of Turkish adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(2):236-40.
18. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(6):376-89.

19. Tosi F, Fiers T, Kaufman JM, et al. Implications of androgen assay accuracy in the phenotyping of women with polycystic

ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2016;101(2):610-8.

Karotis Endarterektomi Operasyonu Sırasında Serebral Perfüzyonun Takibi ve Korunması: NIRS ve Kök Basıncı Rehberliğinde Seçici Şant Kullanımı

Monitoring and Maintaining Cerebral Perfusion During Carotid Endarterectomy: Use of Selective Shunt Under NIRS and Root Pressure Guidance

Serkan YAZMAN¹, Burak Can DEPBOYLU¹, Buğra HARMANDAR¹, Kadir ARSLAN¹, Mürüvvet Funda TETİK SARUHAN¹, Ersin YILMAZ²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Muğla
²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi İstatistik Bölümü, Muğla

Öz

Karotis arter cerrahisinde endarterektomi ve eversiyon metotları semptomatik veya asemptomatik hastalarda inme ve mortalite oranını azaltmaya yönelik uygulanan düşük riskli altın standart tedavi yöntemleridir. Serebral hipoperfüzyon ve iskeminin erken tespiti için yakın kızılötesi spektroskopisi (NIRS) yöntemi ile rejyonel serebral oksijen saturasyonu (rSO₂) ve karotis kök basıncı ölçümü yaygın kullanılan yöntemlerdir. Serebral hipoperfüzyonu engellemek ve serebral iskemi riskini azaltmak amaçlı en yaygın kullanılan yöntem intraoperatif şant kullanılmasıdır. Çalışmamızda karotis kök basıncı eşik değeri ≤40mmHg şant kullanımına karar verilen hastalarda, NIRS rSO₂ değerindeki azalma, şant kullanımının peroperatif inme ve mortalite üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. 2018-2020 yılları arasında Kuzey Amerika semptomatik karotis endarterektomi çalışması (NASCET) kriterlerine göre %70-99 oranında darlık saptanan ve opere edilen 40 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Şant kullanılan ve kullanılmayan grupta ipsilateral NIRS değerleri sırası ile ortalama klemp öncesi 70.33±8.40 ve 65.1±4.52, klemp konulduktan sonraki ilk dakikada 57.87±8.4 ve 62.01±4.6 saptandı (p<0.05). Çalışmamızda NIRS rSO₂'deki ≥%15 düşme ile kök basıncı ≤40mmHg eşik değeri arasında iyi bir korelasyon olduğunu düşünmekteyiz. Bu değerler ile şant kullanım kararı verilen hastalarımızda peroperatif inme ve ölüm ile karşılaşmamıştır. Ancak rSO₂'deki düşmenin net bir sınır değerinin belirlenebilmesi için daha fazla prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Karotis, Kök Basıncı, NIRS, Şant

Abstract

Endarterectomy and eversion methods in carotid artery surgery are low-risk gold standard treatment methods applied to reduce the rate of stroke and mortality in symptomatic or asymptomatic patients. Regional cerebral oxygen saturation (rSO₂) by near infrared spectroscopy (NIRS) method and carotid root pressure measurement are commonly used methods for early detection of cerebral hypoperfusion and ischemia. The most commonly used method to prevent cerebral hypoperfusion and reduce the risk of cerebral ischemia is the use of intraoperative shunts. In our study, we aimed to investigate the effects of decrease in NIRS rSO₂ value and the effects of shunt use on peroperative stroke/mortality in patients who were decided to use shunt with a carotid root pressure value of ≤40mmHg. Between 2018 and 2020, 40 patients with stenosis of 70-99% according to North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) criteria and operated on were evaluated retrospectively. The mean ipsilateral NIRS values were 70.33±8.40 and 65.1±4.52 before clamping, 57.87±8.4 and 62.01±4.6 at the first minute after clamping in the shunt and non-shunt groups, respectively (p<0.05). In our study there is a good correlation between ≥15% reduction in NIRS rSO₂ and ≤40mmHg root pressure threshold. Peroperative stroke and death were not encountered in our patients for whom the decision to use shunt was made with these values. However, we need larger prospective multicentre studies to identify the optimal cut-off value for the decrease in rSO₂.

Keywords: Carotid, NIRS, Root Pressure, Shunt

Giriş

Gelişmiş ülkelerde en sık ölüm nedenleri arasında 3. sırada yer alan inme hem hastalar açısından neden olduğu hayat kalitesindeki bozulma hem de getirdiği sosyoekonomik yük ile toplumlar

için önemli sağlık sorunlarından biridir. Tüm inmelerin %85'i iskemik nedenli olup bunlarında %15-30'u karotis arter darlığına bağlıdır (1). Ateroskleroz tüm inmelerin 1/3'ünden sorumludur (2). İnme ekstrakranial olarak internal karotis arterde, en sık karotis bifurkasyonunun arka duvarına yerleşimli aterosklerotik plakların ani trombozu, plak parçalarının embolizasyonu veya hemodinamik olarak beyin perfüzyonunu azaltması neticesinde gelişir.

Karotis arter darlığında tedavi yöntemleri medikal takip, cerrahi müdahale ve karotis arterin stentlenmesidir. Karotis arter cerrahisinde endarterektomi ve eversiyon metotları kullanılmaktadır. Bu metotlar semptomatik veya asemptomatik hastalarda inme ve mortalite oranını azaltmaya yönelik uygulanan düşük riskli altın standart tedavi yöntemleridir (3).

	ORCID No
Serkan YAZMAN	0000-0002-6035-1123
Burak Can DEPBOYLU	0000-0001-5813-7833
Buğra HARMANDAR	0000-0002-7487-1779
Kadir ARSLAN	0000-0001-6986-2053
Mürüvvet Funda TETİK SARUHAN	0000-0002-2170-6470
Ersin YILMAZ	0000-0002-9871-4700
Başvuru Tarihi / Received:	25.12.2021
Kabul Tarihi / Accepted :	30.04.2022
Adres / Correspondence :	Serkan YAZMAN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Muğla	
e-posta / e-mail :	ser83yaz@hotmail.com

Karotis endarterektominin (KEA) semptomatik veya asemptomatik hastalarda beklenen peroperatif inme ve mortalite oranı %2-6 arasındadır (2.4.5). Peroperatif inme sıklıkla embolizasyon ve hipoperfuziyona bağlı gelişir (6). Serebral hipoperfuziyon ve iskeminin, özellikle genel anestezi altında yapılan operasyonlarda erken tespiti için çeşitli monitörizasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler başlıca elektroensefalogram (EEG), somatosensöryel uyarılmış potansiyelleri (SSEP), serebral kan akımının doğrudan değerlendirildiği transkranyel Doppler (TCD), serebral oksijen metabolizması hakkında bilgi veren jugulervenöz oksijen satürasyonu (SjvO₂), rejyonel serebral oksimetri (NIRS) ve karotis kök basıncı ölçümüdür (7).

Serebral hipoperfuziyonu engellemek ve serebral iskemi riskini azaltmak amaçlı en yaygın kullanılan yöntem intraoperatif şant kullanılmasıdır. Şant kullanımı ile ilgili bir kılavuz mevcut değildir. Yapılan çalışmalarda cerrahların bir kısmı şanti rutin kullanırken bazı cerrahlar olası karotis arter disseksiyonu, plak embolizasyonu ve/veya şant trombozu riskleri nedeni ile şant kullanmamaktadır. Bir grup cerrah ise hasta, lezyon ve intraoperatif monitörizasyon verileri doğrultusunda seçici şant kullanımını önermektedir (8, 9).

Çalışmamızda karotis kök basıncı eşik değeri ≤40 mmHg şant kullanımına karar verilen hastalarda, NIRS rSO₂ değerindeki azalma, şant kullanımının peroperatif inme ve mortalite üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Başvuru no:2001527 01/06/2020). Tüm katılımcılardan Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yazılı ve ameliyat olacak tüm hastalardan sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş cerrahi onam alındı.

2018-2020 yılları arasında karotis arter darlığı tanısı ile opere edilen 40 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya operasyon esnasında NASCET kriterlerine göre %70-99 oranında darlık tespit edilen, karotis kök basıncı bakılan ve eş zamanlı NIRS monitörizasyonu yapılan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların NIRS ölçümleri (INVOSTM 5100C serebral/somaticoximeter Covidien llc, 15 Hampshire Street Mansfield, MA 02048 USA) cihazı ile yapılmıştır. Eş zamanlı koroner arter cerrahisi uygulanan ve NASCET kriterlerine göre %50-69 oranında darlık nedeni ile opere edilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Karotis cerrahisi uygulanan hastalar, intraoperatif karotis kök basıncı ölçümü ve eş zamanlı karotis klempleme öncesi, klemp 1. dk ve klemp sonrası NIRS değerleri, şant kullanımı, operasyon süresi ve postoperatif komplikasyon açısından değerlendirilmiştir.

Hastaların nörolojik semptomları, plak morfolojisi, komorbid faktörleri, vasküler ve boyun anatomik yapıları, karotis arter darlık dereceleri operasyon öncesinde kalp damar cerrahisi (KDC) ve girişimsel nöroloji konseyinde değerlendirilmiş ve konsey tarafından cerrahi uygulanması kararı verilmiştir. Karotis darlık dereceleri iki adet uyumlu noninvaziv diagnostik teknik (Doppler Ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans-bilgisayarlı tomografi (MR-CT) Anjio) ve bu tetkiklerin uyumsuzluk gösterdiği durumlarda ise konvansiyonel anjiyografi ile NASCET kriterlerine uygun şekilde değerlendirilmiştir. Hastaların ameliyat öncesi sigara kullanımı ve komorbid faktörleri kaydedildi. Ameliyata alınan tüm olgularda standart monitorizasyona ek olarak radial arter yolu ile arteriel monitörizasyon ve NIRS monitörizasyonu uygulandı. 2 hasta rejyonel 38 hasta genel anestezi altında opere edilmiştir.

Hastalara standart KEA cerrahisi uygulandı. Sternokleidomastoid (SCM) kasının anteriorundan sternoklaviküler bileşkeye doğru longitudinal insizyon yapılarak internal, eksternal ve common karotis arterler bulundu ve vasküler tapelerle döndü. Sistemik İntravenöz 5000Ü heparin yapılmasını takiben ortalama arter basıncı 80 mmHg ve üzerinde iken vasküler klempler konularak ICA distalinden kök basıncı ölçümü ile eş zamanlı NIRS ölçümü yapıldı. Kök basıncı değerleri ≤40 mmHg olan hastalarda şant (POLYSHUNT Perouse Medical Routedu Manoir-60173 Ivry Le Temple-France) kullanıldı. Proksimal common karotis arterin anteriorundan internalkarotis arterin hastalıklı segmentine kadar longitudinal insizyon yapıldı. Endarterektomiye common karotis arterden başlanarak internal karotis arterde normal intimaya ulaşınca kadar devam edildi. Eksternal karotis arterden deplak temizlendi. Arteriyotomi 6/0 polipropilen sütür kullanılarak sentetik yama (POLYPATCH Perouse Medical Routedu Manoir-60173 Ivry Le Temple-France) kapatıldı. Klemp sonrası NIRS değerleri ve klemp süreleri kaydedilmiştir.

Post operatif hastalar anestezi ekibi tarafından operasyon odasında extübe edilerek yoğun bakım ünitesine alındı. Nörolojik muayeneleri ve bilinç düzeyi değişiklikleri yakın takip edildi. Postoperatif hiper perfuziyondan kaçınmak amaçlı sistolik kan basıncı 110-140 mmHg arasında tutuldu. Hastalar postoperatif 1. ve 6. aylarda DopplerUSG ile kontrol edildi. Tüm hastalarımıza statin tedavisi başlandı. Postoperatif dönemde hastalara asetilsalisilik asit 100 mg, GİS intoleransı olan hastalara klopidogrel 75 mg başlandı. Koroner arter veya periferik arter hastalığı tanısı olan ve kontralateral karotis lezyonu total olan hastalara asetilsalisilik asit + klopidogrel kombinasyonu verildi.

Örnekleme büyüklüğü "G*Power v3.1" yazılımı yardımıyla, veri analizinde kullanılması öngörülen ilgili istatistiksel testler için 1. tip hata değeri

$\alpha=0.05$, testin gücü $(1-\beta)=0.90$ (burada β 2. tip hatayı ifade eder) değerleri için $n=40$ olarak belirlendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov (K-S) testi ile incelenmiştir. Bağımsız iki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığı, normal dağılıma sahip değişkenler için Student-t testi, aksi durumda Mann-Whitney-U testi ile incelendi. Nitel değişkenler arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığı ki-kare testi ile test edildi. Ayrıca, tekrarlı gözlem içermeyen ikiden fazla bağımsız grubun ortalamaları arasında fark olup olmadığı, eğer değişkenler normal dağılıma sahipse Tek yönlü ANOVA ile aksi durumda ise Kruskal-Wallis testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı sonuçlar Tablo 1’de verilmiştir. Tablo 1, Nitel değişkenler için frekans ve yüzde, nicel değişkenler için ise ortalama±standart hata olarak belirtilmiştir. Ayrıca tekrarlı NIRS gözlemlerini içeren üç grubun “lokasyon” parametreleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Friedman testi ile incelenmiş ve sonuçlar Tablo 2’de sunulmuştur. Elde edilen veriler SPSS, Windows 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sürümü kullanılarak analiz edildi. 0.05’ten daha düşük bir p değerinde farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Karotis arter darlığı tanısı ile KDC- girişimsel nöroloji konseyinde elektif cerrahi kararı verilen 27’si (%67.5) erkek, 13’ü (%32.5) kadın toplam 40 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 68.4 ± 1.96 ’idi. Hastaların demografik verileri ve klinik bulguları Tablo 1’de verilmiştir. Preoperatif görüntüleme yöntemlerinin neticesinde NASCET kriterlerine göre kontralateral karotis arter darlık dereceleri %50< olan 24 (%60) hasta, %50-%69 olan 13 (%32.5) hasta, %70-99 olan 1 (%2.5) hasta ve total oklude olan 2 (%5) hasta saptandı. Toplam 10 hastada şant kullanıldı. Hastaların klemp sonrası kök basınçları şant kullanılan grupta ortalama 30 ± 6 mmHg, kullanılmayan grupta ise 71 ± 9 mmHg saptandı. Şant kullanılan ve kullanılmayan grupta ipsilateral NIRS değerleri sırası ile ortalama klemp öncesi 70.33 ± 8.40 ve 65.1 ± 4.52 , klemp konulduktan sonraki ilk dakikada 57.87 ± 8.4 ve 62.01 ± 4.6 saptandı. Şant kullanılan grupta klemp öncesi ve sonrası 1. dk NIRS değerleri arasındaki düşüş farkı şant kullanılmayan gruba kıyasla daha fazla idi, istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$). Her iki grubun kök basıncı değerleri, kontralateral ve ipsilateral klemp öncesi klemp sonrası 1. dk ve klemp açıldıktan sonraki NIRS değerleri tablo 2’de verilmiştir. Post operatif dönemde şant kullanılan gruptaki 4, şant kullanılmayan gruptaki 3 hastada komplikasyon görüldü. Şant kullanılan gruptaki 2 hastada ses kısıklığı, 2 hastada ise yutma güclüğü görüldü. Bu hastalarda postoperatif ilk 1 ay içerisinde tam iyileşme sağlandı. Şant kullanılmayan

grupta ise 1 hastada yutma güclüğü 1 hastada dilde deviasyon görüldü ve postoperatif ilk 1 ay içerisinde tam düzelme sağlandı. 1 hastada da ise kalıcı sağ hemipleji gelişti. Hiçbir hastada hematoma ve/veya yara yeri enfeksiyonu gelişmedi. 1 hastada postoperatif 5. günde mevcut akciğer malignitesinin bronşa açılmasını edeniyle gelişen abondan kanama sonrası exitus gerçekleşti. Hastalar ortalama 13 ay süre ile takip edildi.

Tartışma

KEA operasyonunun özellikle inme riskini önleyici etkili bir prosedür olması için peroperatif inmeden kaçınmak çok önemlidir. Bu nedenle iskemiye yol açacak hipoperfüzyonun zamanında tespiti ve gerekli önlemlerin alınması gerekir. Semptomatik hasta grubunda kabul edilebilir peroperatif inme ve mortalite riski %<6, asemptomatik hasta grubunda ise %3’tür (10).

Nörolojik değerlendirme için, rejyonel anestezi uygulanan olgularda altın standart yakın bilinç takibi iken, genel anestezi uygulanan olgularda serebral iskemiye yol açacak hipoperfüzyonun tespiti halen zorlayıcı bir sorun olarak devam etmektedir. Bu amaçla, KEA ameliyatlarında beyin perfüzyonu ve fonksiyonlarının değerlendirildiği çeşitli monitorizasyon (EEG, SSEP, TCD, SjvO2 ve NIRS) yöntemleri önerilmektedir (11). Kullanılan anestezi yöntemlerinin yaşam kalitesi, inme, peroperatif mortalite ve morbidite açısından birbirine üstünlükleri saptanmamıştır (12). Uygulanacak olan anestezi yöntemine hasta, cerrah ve anestezi ekibi ile preoperatif değerlendirme sonrası hasta bazlı karar verilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz. Bizde akciğer komorbiditesi bulunan 2 hastamızda rejyonel diğer 38 hastalarımızda da genel anestezi altında NIRS ve kök basıncı takibi ile operasyonlarımızı gerçekleştirdik.

Cerrahlar arasında farklı görüşler olmasına rağmen peroperatif inmeden kaçınmak için en yaygın kullanılan yöntem geçici şant uygulamasıdır. Aburahma ve ark., rutin ve selektif şant kullanımını karşılaştırdıkları çalışmalarında selektif şant kullanılan grupta kök basıncı eşik değerini 40 mmHg olarak belirlemişler ve çalışma sonucunda şant kullanımının her iki yöntemde de düşük inme ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (13). Literatüre bakıldığında özellikle peroperatif hipoperfüzyonu değerlendirebilen monitörizasyon yöntemlerinden faydalanarak seçici şant kullanımı birçok cerrah tarafından uygulanmakta ve önerilmektedir (14, 15). Ancak şant kullanımına bağlı damar duvarında hasar, disseksiyon ve emboli gelişebilmektedir. Literatürde uzun süreli restenoz oranlarını arttırabildiğini gösteren yayınlar mevcuttur (16).

NIRS, oksijen ve deoksi hemoglobin sinyallerini yorumlayarak bölgesel serebral doku oksijenasyonunu (rSO_2) ölçerek hipoperfüzyon tespitini sağlamaktadır (14). Son yıllarda yaygın

olarak kullanılan bu yöntemin noninvaziv oluşu, diğer yöntemlere kıyasla ucuz ve kolay uygulanabilirliği en önemli avantajlarıdır. Wang ve ark., kross klemp sonrası rSO₂'deki %12.3, Jonsson ve ark., %9, Findlay ve ark., >%10 ve Kondov ve ark., >%15 azalmanın yüksek duyarlılık ve kabul

edilebilir özgüllük ile güvenli bir eşik değer olduğunu belirtmişlerdir (17,18,19,14). Ancak NIRS'in pozitif pretiktif değerinin zayıf olması ve serebral iskemi için net bir cut-off değerinin olmaması dezavantajdır (20).

Tablo 1. Hasta Gruplarının Klinik ve Demografik Verileri

		Şant var (n=10)	Şant yok (n=30)	p-değeri
Cinsiyet				0.414
	Kadın	4 (40%)	9 (30%)	
	Erkek	6 (60%)	21 (70%)	
Yaş		68.26±1.96	68.9±2.46	0.843
Geçirilmiş SVO		5 (50%)	18 (60%)	0.231
HT		8 (80%)	28 (93.3%)	0.256
HLP		5 (50%)	13 (43.3%)	0.497
PAH		2 (20%)	3 (10%)	0.367
KAH		4 (40%)	9 (30%)	0.414
KBY		1 (10%)	2 (6.7%)	0.589
DM		5 (50%)	5 (16.7%)	0.035
Sigara		8 (80%)	16 (53.3%)	0.131
Şikayet				0.593
	Senkop	2 (20%)	5 (16.7%)	
	Baş Dönmesi	2 (20%)	5 (16.7%)	
	Sol Hemipleji	1(10%)	10 (33.3%)	
	Sağ Hemipleji	2 (20%)	5 (16.7%)	
	Asemptomatik	1 (10%)	2 (6.7%)	
	Konuşma Bozukluğu	1 (10%)	3 (10%)	
	Amorozis Fugaks	1 (10%)	0	
Taraf				0.465
	Sağ	4 (40%)	16 (53.3%)	
	Sol	6 (60%)	14 (46.7%)	
Operasyon				0.470
	Sol Karotis Endaterekomi	6 (60%)	14 (46.7%)	
	Sağ Karotis Endaterekomi	4 (40%)	16 (53.3%)	
Klemp Süresi		29.3±1.16	23.3±0.51	<0.001*
Ölüm		0 (0%)	1 (3.3%)	-
Hastane Süre		5.80±0.53	5.03±0.20	0.110
Takip Süresi		13.80±1.69	13.26±1.44	0.724
İpsilateral darlık				-
	70%-99%	10 (100%)	30 (100%)	
Kontralateral darlık				0.011*
	<50	3 (30%)	21 (70%)	
	50%-69%	4 (40%)	9 (30%)	
	70%-99%	1 (10%)	0	
	Occlusion	2 (20%)	0	

SVO:serebrovasküler okluzyon, HT: hipertansiyon, HLP:hiperlipidemi, KAH:koroner arter hastalığı, PAH:periferik arter hastalığı, KBY: kronik böbrek yetmezliği, DM: diyabetes mellitus *: %95 güven düzeyinde, üç gruptan en az bir tanesinin rankının (sırasının) diğerlerinden farklı olduğu istatistiksel olarak anlamlıdır.

Birçok çalışmada NIRS kullanımının kros klemp esnasında hipoperfüzyonun tespiti ve seçici şant kullanımı ile ilgili başarılı klinik sonuçları mevcuttur. Ancak, serebral hipoperfüzyonu gösteren net bir eşik değerin olmaması, peroperatif hipoperfüzyondan kaçınmak ve şant kullanım stratejisi için NIRS ile eş zamanlı korole yöntemlerin kullanılması önerilmektedir (14). Bu amaçla en sık kullanılan yöntemlerden biri eş zamanlı kros klemp sonrası kök basıncı ile NIRS ölçümlerini değerlendirerek şant seçimi yapılmasıdır. Jonsson ve ark., yaptıkları çalışmada reyonel anestezi altında kros klemp sonrası kök basıncı eşik değeri 50 mmHg (%85 duyarlılık %64 özgüllük) NIRS rSO₂ değerindeki azalma oranını %9 (%95 duyarlılık %81 özgüllük) baz alınarak opere edilen 185 hastada serebral iskemi ve şant gereksinimi açısından güvenle kullanılabileceğini belirtmişlerdir (18). Bir başka çalışmada Findlayve ark., rSO₂ (\geq %10 azalma) ve kök basıncı (\leq 40 mmHg) korele edilerek şant seçimi yaptıkları 300 hastalık çalışma sonucunda kök basıncı ile NIRS değerleri arasında

zayıf bir uyum olmasına rağmen birlikte kullanımlarının peroperatif iskeminin belirlenmesi ve şant seçimi için güvenli bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (19). Bizde çalışmamızda kök basıncı \leq 40 mmHg saptanan ve şant kullanım kararı verilen hastalarda, NIRS rSO₂ değerlerindeki %15 üzerinde azalmayı iyi bir korelasyon olarak kabul ettik. Şant kullanılan grupta peroperatif inme veya ölüm görülmedi. Olası kranial sinir hasarına bağlı olarak 2 hastada yutma güçlüğü, 2 hastada da ses kısıklığı komplikasyonları gelişmiş, bu komplikasyonlar postoperatif ilk 1 ay içerisinde tam düzelme ile iyileşmiştir. Opere edilen toplam 40 hastadan şant kullanılmayan grupta 1 (%2.5) hastada kalıcı sağ hemipleji oluşmuştur. 1 hastada da postoperatif 5. günde yapılan cerrahi işlemden bağımsız olarak mevcut akciğer malignitesinin bronşa açılması nedeni ile gelişen abondan kanama sonucunda exitus gerçekleşmiştir. Merkezimizde yapılan karotis endarterektomi operasyonlarında inme/mortalite oranı %6'nın altında olup literatür ve kılavuzlarda önerilen oranlardadır.

Tablo 2. NIRS rSO₂ ve Kök Basıncı Değerleri ve Friedman test sonuçları

Şant var (n=10)	Klemp 1.dk Kök basıncı	Preklemp (Rank)	Klemp 1. dk (Rank)	Postklemp (Rank)	p-değer
Kök Basıncı	30.62±5.92				
İpsilateral rSO ₂		70.33±8.40 (2)	57.87±8.40 (1)	73.25±7.37 (3)	0.018*
Kontralateral rSO ₂		71.20±10.22 (2)	66.83±12.91 (1.42)	70.79±11.16 (2.58)	0.097
Şant yok (n=30)	Klemp 1.dk Kök basıncı	Preklemp (Rank)	Klemp 1. dk (Rank)	Postklemp (Rank)	p-değer
Kök Basıncı	71.09±9.87				
İpsilateral rSO ₂		65.16±4.52 (2.16)	62.01±4.66 (1.13)	67.48±4.72 (2.72)	p<0.001*
Kontralateral rSO ₂		71.45±4.96 (2.43)	69.42±6.66 (1.25)	71.55±4.49 (2.32)	0.001*

*: %95 güven düzeyinde, üç gruptan en az bir tanesinin rankının (sırasının) diğerlerinden farklı olduğu istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç olarak, bu retrospektif çalışma serebral hipoperfüzyonun peroperatif tespiti ve şant kullanım kararı için NIRS etkili bir noninvaziv bir yöntemdir. Özellikle genel anestezi altında opere edilen hastalarda kök basıncı ile korele edilmesi, şant kullanım kararını kolaylaştırmaktadır. Çalışmamızda NIRS rSO₂'deki \geq %15 düşme ile kök basıncı \leq 40 mmHg eşik değerinin arasında iyi bir korelasyon olduğunu düşünmekteyiz. Bu değerler ile şant kullanım kararı verilen hastalarımızda peroperatif inme ve ölüm ile karşılaşılmamıştır. Ancak rSO₂'deki düşmenin net bir sınır değerinin belirlenebilmesi için daha fazla, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan

01.06.2020 tarih ve 2001527 numara ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Caliste X, Laser A, Darling RC 3rd. CEA vs. stent in patients with acute strokes: are they equally effective? J Cardiovasc Surg (Torino). 2020;61(2):133-42.
2. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, ve ark. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(4 Suppl):1-19.
3. Allen BT, Anderson CB, Rubin BG, ve ark. The influence of anesthetic technique on perioperative complications after carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 1994;19(5):834-43.
4. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, ve ark. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(4):e18-e209.
5. Bennett KM, Scarborough JE, Shortell CK. Predictors of 30-day postoperative stroke or death after carotid endarterectomy using the 2012 carotid endarterectomy-

- targeted American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Vasc Surg.* 2015;61(1):103-11.
6. Goodney PP, Likosky DS, Cronenwett JL, Vascular Study Group of Northern New England. Factors associated with stroke or death after carotid endarterectomy in Northern New England. *J Vasc Surg.* 2008;48(5):1139-45.
 7. Benington S, Pichel A. Anaesthesia for carotid endarterectomy. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2008;19(3):138-49.
 8. Rerkasem K, Rothwell PM. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;7(4):CD000190.
 9. Woodworth GF, McGirt MJ, Than KD, ve ark. Selective versus routine intraoperative shunting during carotid endarterectomy: a multivariate outcome analysis. *Neurosurgery.* 2007;61(6):1170-7.
 10. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, ve ark. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816.
 11. Erickson KM, Cole DJ. Review of developments in anesthesia for carotid endarterectomy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005;18(5):466-70.
 12. Gough MJ, Bodenham A, Horrocks M, ve ark. GALA: an international multicentre randomised trial comparing general anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery. *Trials.* 2008;9:28.
 13. Aburahma AF, Stone PA, Hass SM, ve ark. Prospective randomized trial of routine versus selective shunting in carotid endarterectomy based on stump pressure. *J Vasc Surg.* 2010;51(5):1133-8.
 14. Kondov S, Beyersdorf F, Schöllhorn J, ve ark. Outcome of near-infrared spectroscopy-guided selective shunting during carotid endarterectomy in general anesthesia. *Ann Vasc Surg.* 2019;61:170-7.
 15. Leopardi M, Musilli A, Piccolo E, ve ark. Multimodal neurophysiological monitoring reduces shunt incidence during carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 2019;61:178-84.
 16. Hudorovic N, Lovricevic I, Hajnic H, ve ark. Postoperative internal carotid artery restenosis after local anesthesia: presence of risk factors versus intraoperative shunt. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11(2):182-4.
 17. Wang Y, Li L, Wang T, ve ark. The Efficacy of near-infrared spectroscopy monitoring in carotid endarterectomy: A prospective, single-center, observational study. *Cell Transplant.* 2019;28(2):170-5.
 18. Jonsson M, Lindström D, Wanhainen A, ve ark. Near infrared spectroscopy as a predictor for shunt requirement during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(6):783-91.
 19. Findlay JM, Kesarwani R, Jacka M, ve ark. Combined stump pressure and oximetry for shunt use during carotid endarterectomy. *Can J Neurol Sci.* 2017;44(6):692-6
 20. Pennekamp CW, Bots ML, Kappelle LJ, ve ark. The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention. A review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(5):539-45.

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji ve Onkoloji Bilim Dallarında Reçete Edilen İlaçlar İçindeki Biyoteknolojik Ürünlerin Retrospektif Olarak İncelenmesi

Retrospective Investigation of Biotechnological Products in Drugs Prescribed in Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Rheumatology and Oncology Units

Edip Güvenç ÇEKİÇ¹, Ali ALKAN², Emine Figen TARHAN³, Özgür TANRIVERDİ²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Muğla

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı, Muğla

Öz

Tüm dünyada kullanım sıklığı artan biyoteknolojik ilaçlar, konvansiyonel tekniklere göre üretilmiş kimyasal ilaçlardan daha az yan etkiye sahip olup daha etkili ilaçlardır. Biyoteknolojik ilaçların büyük ve karmaşık moleküler yapısı, oral yolla kullanıma izin vermeyen özellikleri ve daha pahalı oluşu ise kullanımlarını kısıtlayan faktörlerdir. Biyoteknolojik ilaçlar en sık otoimmün hastalıkların ve onkolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Biyoteknolojik ilaçların kullanım sıklıklarının gösterilmesi ve maliyet açısından karşılaştırılması amacıyla 2019 yılı Ocak ve şubat aylarında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji ve Onkoloji Bilim Dallarında reçete edilen tüm ilaçlar incelenmiştir. Anatomik terapötik sınıflandırmaya (ATC) göre karşılaştırıldığında her iki bilim dalında A grubuna giren ilaçların en sık reçete edildiği görülmüştür. Biyoteknolojik ilaçların reçete edilen ilaçlar içindeki sıklığı onkoloji kliniğinde %5 olurken, romatoloji kliniğinde bu oran %11'di. Buna rağmen biyoteknolojik ilaçlar, reçete edilen ilaçların toplam maliyetinin Onkoloji kliniğinin %20'sini, Romatoloji kliniğinin %89'unu oluşturdu. Sonuçta biyoteknolojik ilaçlar, her geçen gün kullanım sıklığı artan yüksek maliyetli ilaçlardır. Yeni geliştirilecek ilaçlar için yapılacak yatırımlar içinde biyoteknolojik ilaçların önemi dikkat çekicidir.

Anahtar Kelimeler: Biyoteknolojik ilaçlar, Onkoloji, Romatoloji

Abstract

The frequency of prescription of biotechnological drugs, which are reported to be more effective and have fewer side effects than chemical drugs produced according to conventional techniques, is increasing all over the world. The large and complex molecular structure of biotechnological drugs, their properties that do not allow oral administration, and their higher cost are the factors limiting their use. Biotechnological drugs are most commonly used in the treatment of autoimmune diseases and oncological diseases. In order to show the frequency of use of biotechnological drugs and to compare them in terms of cost, all drugs prescribed in Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Rheumatology and Oncology Departments in January and February 2019 were examined. When compared according to ATC, it was seen that drugs in group A were most frequently prescribed in both clinics. While the frequency of biotechnological drugs among prescription drugs was 5% in the oncology clinic, it was 11% in the rheumatology clinic. Despite this, biotechnological drugs accounted for 20% of the total cost of prescribed drugs for the Oncology clinic and 89% for the Rheumatology clinic. As a result, the frequency of use of biotechnological drugs is increasing day by day, but their high costs are important. The importance of biotechnological drugs in investments for new drugs to be developed is remarkable.

Keywords: Biotechnologic drugs, Oncology, Romatology

Giriş

İlaçlar üretim teknikleri açısından ikiye ayrılabilir: rutin konvansiyonel yöntemlerle üretilmiş kimyasal ilaçlar ve üretim aşamasında biyolojik ürünler/canlı organizmalar kullanılarak üretilen biyoteknolojik ilaçlar (1). Biyoteknolojik ilaçlar veya biyofarmasötikler, aşı, kan ve kan ürünleri, kök hücre, gen terapisi, insülin, büyüme

faktörleri ve rekombinant olarak geliştirilmiş proteinleri içeren geniş bir yelpazedir (2,3). Biyoteknolojik ilaçlar, kimyasal ilaçlara göre daha büyük ve kompleks yapıdadır; içeriğinde protein, karbonhidrat, şeker veya nükleik asit içerebilir (1,3). Rutin metodlarla üretilen kimyasal ilaçlara kıyasla çok büyük moleküler ağırlığa sahip biyoteknolojik ilaçlar, belli bir biyolojik hedefe yönelik geliştirildikleri için daha yüksek bir affiniteye ve daha yüksek bir seçiciliğe sahiptir (4). Bu nedenle daha etkili ve daha az yan etkiye sahip bir tedavi imkanı sunar (4). Genellikle kimyasal ilaçlara göre daha uzun bir yarı ömre sahip olan bu ilaçların biyolojik olarak etkinlikleri de daha uzundur (5). Yaklaşık olarak 400 tane onay almış biyofarmasötik ilaç arasında, otoimmunitiyi baskılayan ilaçlar (anti-TNF ve anti-CD20), metastatik meme kanseri sırasında kullanılan ilaçlar (anti-HER2), rekombinant insülin preparatları ve kemik iliğini stimüle edici ilaçların (pegfilgrastim, filgrastim) en yüksek satış oranlarına eriştiği bilinmektedir (6). Bu

	ORCID No
Edip Güvenç ÇEKİÇ	0000-0002-5605-1953
Ali ALKAN	0000-0002-8253-5046
Emine Figen TARHAN	0000-0002-2592-1741
Özgür TANRIVERDİ	0000-0002-0598-7284

Başvuru Tarihi / Received: 01.04.2022
Kabul Tarihi / Accepted : 29.07.2022

Adres / Correspondence : Edip Güvenç ÇEKİÇ
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : edipgcekcic@mu.edu.tr

nedenle özellikle otoimmün hastalıkların tedavisinde, onkolojik/hematolojik malignitelerin tedavisi sırasında ve diyabet tedavisinde önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir.

Biyofarmasötik ilaçlara ilk örnek olarak 1982 yılında, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak geliştirilen ve piyasaya sunulan insülin verilebilir (7). 2010 yılında tüm dünyada satılan ilaçların %18'i biyoteknolojik şekilde üretilmiş bir ürünken, 2018 yılında bu oranın %28 olduğu bildirilmiş ve 2024 yılı için %32 civarında olması beklendiği bildirilmiştir (8). Bunun yanında 2018 yılında tüm dünyada en çok satılan 100 ilacın yaklaşık olarak %53'nün biyolojik ürün olduğu bildirilmiştir (8). Küresel olarak yıllık satış oranı artışı değerlendirildiğindeyse, 2018-2019 yıllarında biyofarmasötik ürünlerin satışlarında %10-12 civarında yıllık bir artış olurken, biyoteknolojik olmayan ilaçların yıllık satışlarındaki artış hızı %2-4 civarında olduğu bildirilmiştir (7). 2017 yılında en fazla satılan biyoteknolojik ilaç olan adalimumab (anti-TNF) aktif maddesine sahip "Humira" müstahzarının 18,94 milyar dolarlık bir satış miktarına eriştiği bilinmektedir (6). Bunun yanında 2018 yılında farmasötik ve biyoteknoloji endüstrinin küresel olarak hesaplanmış gayri safi hasılaya sadece direkt etkileri göz önüne alındığında dahi 532 milyar dolarlık bir katkı sağladığı, çok büyük bir istihdam sağladığı bildirilmiştir (9). Konvansiyonel tekniklerle üretilmiş kimyasal bir ilacın eşdeğeri jenerik ürün olarak adlandırılırken, biyoteknolojik ürünler için üretilen eşdeğer ürün biyoebenzer (biyosimilalar) olarak adlandırılmaktadır. Patent koruma süresi dolan yüksek bütçeye sahip bu ürünlerin pazardaki paylarından yer edinmek için diğer firmalar tarafından orijinal ürüne eşdeğer etkinlikte olduğu bildirilen biyobenzer ürünler üretilmektedir (6,10). Bu nedenlerle ilaçla tedavi maliyetlerinin önemli bir bölümünü kaplayan ve her geçen yıl kullanım oranları artan biyofarmasötik ilaçların Muğla Eğitim Araştırma Hastanesinde en sık kullanılması beklenen Romatoloji ve Onkoloji kliniklerindeki kullanım oranlarının incelenmesinin biyoteknolojik ilaçlara karşı farkındalık oluşturması açısından önemli olduğu düşünüldü.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmanın protokolü, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve bu çalışmaya 2022 yılı 5-IV karar numarası ile onay verilmiştir.

Bu çalışmada Ocak ve Şubat 2019 tarihlerinde Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji ve Onkoloji Bilim Dalları poliklinik hastalarına ve yatan hastalara reçete edilen ilaçlar değerlendirilmiştir. Değerlendirilen ilaçlar retrospektif olarak, reçete edildiği kliniğe, Anatomik Terapötik Sınıflama (ATC) sistemi sınıflamasının ilk harfine, biyoteknolojik ilaç olup olmadıkları ve maliyetlerine

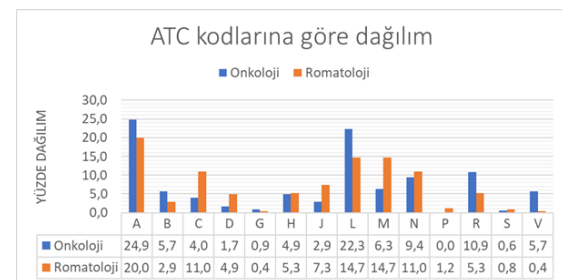
göre sınıflandırılmıştır. İlaçlara Dünya Sağlık Örgütü tarafından verilen ATC kodunun ilk harfinin açıklaması Tablo 1'de gösterilmiştir (11). Elde edilen veriler Microsoft Excel Programına kaydedilmiştir. Veriler yüzde şeklinde gösterilmiş ve gruplar arası farklılıkların hesaplanabilmesi için SPSS (IBM version 22, ABD) paket programı kullanılmıştır. Biyoistatistiksel analizlerde kategorik verilerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanılmıştır. $P < 0,001$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü tarafından her ilaç için verilen anatomik terapötik sınıflandırma (ATC) sisteminin ilk harfinin açılımı

A	Sindirim sistemi ve metabolizma
B	Kan ve kan yapıcı organlar
C	Kardiyovasküler sistem
D	Dermatolojikler
G	Genito üriner sistem ve seks hormonları
H	Sistemik hormonal müstahzarlar (seks hormonları ve insülinler hariç)
J	Sistemik kullanılan antienfektifler
L	Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar
M	Kas-iskelet sistemi
N	Sinir sistemi
P	Parazit önleyici ürünler, böcek öldürücüler ve kovucular
R	Solunum sistemi
S	Duyu organları
V	Çeşitli

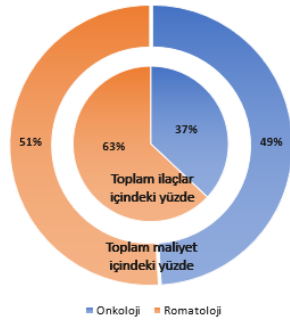
Bulgular

İki ay içinde toplam 42 aktif çalışma gününde 2756 hastaya reçete edilen tüm ilaçlar incelenmiştir. Bu zaman aralığı içinde 277 farklı ilacın reçete edildiği ve toplam 8682 kutu ilaç verildiği saptanmıştır. Reçete edilen tüm ilaçlar ATC kodlarına göre sınıflandırılıp klinikler arası karşılaştırıldığında en sık A sınıfına giren ilaçların reçete edildiği görüldü (Şekil 1). ATC kodunun ilk harfine göre yapılan sınıflamaya göre Onkoloji kliniğinde reçete edilen en sık üç grup A, L ve R olurken; Romatoloji kliniğinde reçete edilen en sık üçlü A, L ve M oldu (Şekil 1).



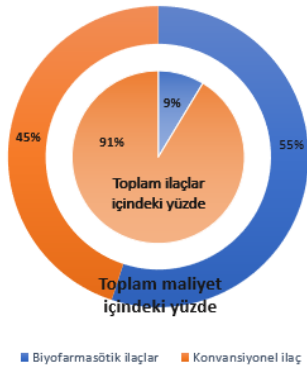
Şekil 1. ATC kodunun ilk harfine göre ve reçete edildiği kliniğe göre ilaçların sınıflandırılması

İki bölümde reçete edilen tüm ilaçların miktar olarak %63'ü romatoloji kliniğinde yazılırken, toplam maliyet olarak da %51'lik bir paya sahip olduğu görüldü (Şekil 2).



Şekil 2. Reçete edilen ilaçların kliniklere göre ve maliyetlerine göre sınıflandırılması

Her iki bölümde reçete edilen tüm ilaçlar incelendiğinde, ilaçların %9'unun biyofarmasötik olmasına rağmen toplam maliyetinin %55'ini oluşturduğu görüldü (Şekil 3).



Şekil 3. Reçete edilen tüm ilaçların maliyetlerine göre sınıflandırılması

Kliniklerin kendi içlerinde reçete ettikleri ilaçların sınıflandırılmasına göre Romatoloji kliniğinde reçete edilen ilaçların %11'i biyofarmasötik ilaçken, maliyetin %89'una, Onkoloji kliniğinde reçete edilen ilaçların %5'i biyofarmasötik ürünken maliyetin %20'sine denk geldiği görüldü (Şekil 4a ve b).

Biyofarmasötik ürünlerden en sık reçete edilen ilk beş sıra ilaç Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Kliniklere göre en sık reçete edilen ilk beş biyofarmasötik ilaç

Romatoloji	Onkoloji
1. Sertalizumab	1. Filgrastim
2. Infliksimab	2. Pegfilgrastim
3. Tocilizumab	3. Lenograstim
4. Etanercept	4. Löprolidasetat
5. Sekukinumab	5. Denosumab

Romatoloji ve Onkoloji kliniklerinde biyoteknolojik ilaç reçete edilme sıklığı bakımından

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0.001$).

Tartışma

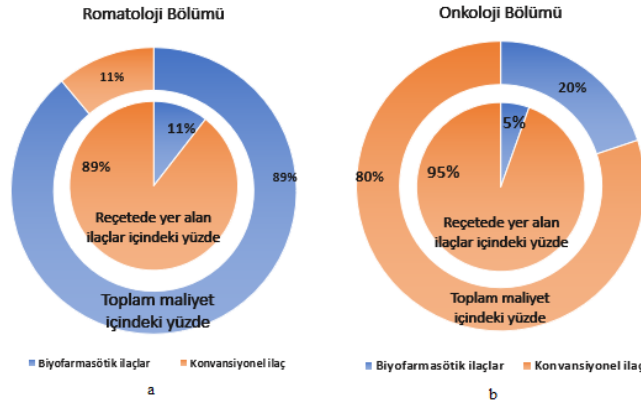
Bu çalışmada Romatoloji ve Onkoloji kliniklerinde iki ay içinde reçete edilen ilaçlar incelenmiş ve içlerindeki biyofarmasötik ürünlerin reçete edilme yüzdesi ve maliyetler içindeki yüzdesi karşılaştırılmıştır. Sonuçta hem Romatoloji hem Onkoloji kliniklerinde biyofarmasötik ürünlerin toplam reçete edilen tüm ilaçlar içindeki oranının az olduğu ancak toplam ilaç maliyetinin içinde büyük bir oran kapladığı görüldü.

İncelenen tüm ilaçlar ATC kodlarına göre sınıflandırılarak kliniklere göre en sık reçete edilen ilaç gruplarının ATC harf kodu değerlendirildi. Buna göre hem Romatoloji hem de Onkoloji kliniğinde A grubuna giren ilaçlar kutu bazında daha fazla reçete edilmiştir. Romatoloji kliniğinde ağrı kesicilerin neden olduğu gastrointestinal toksisitenin önüne geçmek için reçete edilen proton pompa inhibitörlerinin ve antiacid ilaçların bu grupta yer aldığı bilinmektedir. Ankilozan spondilit ve romatoid artrit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar özellikteki ilaçların neden olacağı gastrointestinal yan etkilerin önlenmesi nedeniyle bu ilaçların reçete edildiği düşünüldü (12). Bunun yanında Onkoloji kliniğinde de kullanılan ilaçların neden olacağı gastrointestinal yan etkilerin önlenmesi ve antikanser ilaçların neden olduğu şiddetli mide bulantısının önlenmesi amacıyla ATC'ye göre A grubuna giren ilaçların sıklıkla reçete edildiği görüldü. Romatoloji ve Onkoloji kliniklerinde A grubundan sonra sıklıkla reçete edilen ilaç grubunun L (Antineoplastik ve immunomodulasyon yapan ajanlar) sınıfı olduğu tespit edilmiştir. Ardından romatoloji kliniği için M (Kas-iskelet sistemine etki eden ilaçlar) ve onkoloji kliniği için parasetamol içeren ağrı kesici kombinasyonlarını içeren R grubu (solunum sistemine etki eden ilaçlar) olduğu görüldü.

Reçetelerde yer alan ilaçların miktarları değerlendirildiğinde Romatoloji kliniğinde toplamda daha fazla ilaç reçete edildiği ancak toplam maliyetlerin benzer olduğu, bu iki kliniğin karşılaştırılabilir özellik taşıdığı düşünüldü. Geliştirilen biyolojik ajanların sıklıkla Romatoloji ve Onkoloji kliniklerini ilgilendiren hastalıkların tedavisinde kullanıldığı ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan klasik ilaçlardan etkinliklerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (13-15). Çalışmamızda da değerlendirilen ilaç tedavilerinin içinde yüzde 10'dan daha az bir reçete oranına sahip olmasına rağmen ilaçların maliyetinin yarısından fazlasını biyofarmasötik ürünler oluşturdu. Çalışmamızda biyofarmasötik ürün kullanım oranının Onkoloji kliniğine göre Romatoloji kliniğinde daha fazla olduğu, reçetede yer alan ilaçların maliyetlerinin çok büyük bir

bölümünü biyofarmasötik ürünlerin oluşturduğu görülmüştür. Biyofarmasötik ürünlerin kullanımlarının değerlendirildiği çalışmalarda bu ürünlerin kullanım oranlarının yıllar içinde arttığı, biyofarmasötik özellik taşıyan ürünlerin satışı için

yapılan ruhsat başvurularında artış olduğu görülmektedir (1). Yeni geliştirilen Ar-Ge çalışmalarının biyofarmasötik ürün üretebilmeyi amaçlayan biyoteknolojik gelişmelere yönelmesi kaçınılmazdır.



Şekil 4. Klinikler arası biyofarmasötik ilaçların reçetede yer alma yüzdesi ve toplam maliyet içindeki yüzdesi

Biyofarmasötik ürünlerin yüksek etkinlikleri, seçici özellikleri ve uzun yarı ömür gibi avantajlarının yanında pahalı olması gibi bir dezavantaja sahiptir (1). Biyofarmasötik bir ürünün konvansiyonel ilaca göre daha büyük ve kompleks yapıda olması üretim maliyetini artırmaktadır. Orijinal biyofarmasötik ürünlerin daha ucuza biyobenzerlerinin geliştirilmesi orijinal ürünlerin fiyatlarının azalmasını da sağlayacaktır. Bunun yanında orijinal biyofarmasötik bir ürünün bire bir eş kopyası olan bir biyobenzer ürün üretilmesi imkansızdır. Bu nedenle biyobenzer ürün için yapılan ruhsat başvurusunda, konvansiyonel tekniklerle üretilmiş bir jenerik ilaç başvurusu sırasında beklenmeyen bir klinik etkinlik değerlendirme çalışmalarını sunmasını beklenmektedir (10). Ruhsat başvurusu sırasında gereken biyobenzer ilacın etkinliğini gösteren bu tarz klinik çalışmalar da biyobenzer ürünlerin de üretim ve geliştirme maliyetlerini arttırdığı unutulmamalıdır. Hematoloji ve Endokrinoloji gibi diğer branşlarda reçete edilen biyoteknolojik ürünlerin çalışmamızda değerlendirilmemiş olması çalışmamızın limitasyonlarından biridir.

Sonuçta bu çalışmada biyofarmasötik ürünlerin reçete edilme oranları, maliyet açısından incelenmiştir. Bu çalışma ilaç maliyetlerin büyük bir bölümünü kaplayan biyofarmasötik ilaçlara dikkat çekilmesi ve farkındalık yaratabilmesi açısından önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve bu çalışmaya 2022 yılı 5-IV karar numarası ile onay verilmiştir.

Kaynaklar

1. Makurvet FD. Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access. *Med Drug Discov.* 2021;9:100075.
2. İlbasmış Tamer S, Değim İT. Biotechnology Drugs, General Perspective. *Türkiye Klin J Pharm Sci.* 2016;5(2):77-92.
3. FDA. What Are "Biologics" Questions and Answers. 2021. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/what-are-biologics-questions-and-answers>.
4. Parker M, Li Z. Biotechnology and drugs. In: Adejare A, eds. *Remington The Science and Practice of Pharmacy.* 2021;397-415.
5. Lin JH. Pharmacokinetics of Biotech Drugs: Peptides, Proteins and Monoclonal Antibodies. *Curr Drug Metab.* 2009;10(7):661-91.
6. Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nat Biotechnol.* 2018;36(12):1136-45.
7. Haaf A, Hofmann S, Schuler J. Measuring the Economic Footprint of the Biotechnology Industry in Europe. *Ind Biotechnol.* 2021;17(3):117-24.
8. Evaluate Pharma. Evaluate World Preview 2019, Outlook to 2024. *Eval Pharma.* 2019;(June):1-26. Erişim adresi: https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma_World_Preview_2019.pdf erişim tarihi: 14.03.2022.
9. Cueni T. IFPMA Facts and Figures 2021: The pharmaceutical industry and global health. (2021): 1-102.
10. Bozkurt TE. Biyobenzer ilaçların prelinik ve klinik performanslarının değerlendirilmesi. *Ege Tıp Derg.* 2021;83-7.
11. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 25th ed. 2022. 1-249. Erişim adresi: https://www.whocc.no/filearchive/publications/2022_guidelines_web.pdf. Erişim tarihi: 14.03.2022.
12. Bayram S, Tore NG, Sari F, ve ark. Gazi Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Romatolojik Rehabilitasyon Ünitesi 2016-2019 Yılları Arası Hasta Profili. *Gazi Sağlık Bilim Derg.* 2020;5(1):37-45.
13. Sağ S, Nas K. Romatolojide Biyolojik Ajanların Kullanımı. *OTSBD.* 2017;2(2):34-45.
14. Dalkılıç E, Ateş A, Haznedaroğlu Ş, ve ark. Turkish Society for Rheumatology recommendations for biosimilar drugs. *Ulus Romatoloji Derg.* 2018;10(2):85-7.
15. Kaşkari D. Romatolojik Hastalıkların Tedavisinde Biyobenzer (Biosimilar) Ürünlerin Kullanımı. *Güncel Gastroenteroloji.* 2013;18(3):319-21.

Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Erişkin Hastalarda Demir Eksikliği Anemisi Prevalansının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Iron Deficiency Anemia (IDA) Prevalence Among Adults Referred to Mugla Training and Research Hospital

Ceyda GÜRHAN¹, Ercan SARUHAN²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Muğla
²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Bu çalışmada Muğla ilinde yaşayan erişkinlerde Demir Eksikliği Anemisi (DEA) prevalansının belirlenmesi ve demografik veriler ile DEA arasındaki ilişkinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışma, 01 Ocak-31 Aralık 2021 tarihleri arasında Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne ayaktan başvuran 15-99 yaş arası hasta grubunda gerçekleştirildi. Tüm hastaların Hb, HCT, MCV, MCH, serum demir (Fe), serum ferritin düzeyleri çalışma kapsamında değerlendirildi. Anemi prevalansı, DEA prevalansı, anemi varlığının biyokimyasal ve demografik veriler ile ilişkisi istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Çalışma kapsamında 82116 hastanın laboratuvar sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 19326 (%23.5)'inde anemi, anemi saptanan hastaların ise 2007 (%11.5)'inde DEA saptandı. DEA tanısı alan hastaların 1734 (%86.3)'ü kadın, 273 (%13.7)'si erkektir. DEA tanılı hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde hastaların %44'ünün 25-44 yaş aralığında olduğu görüldü. Çalışmamız, Muğla ilinde DEA ve anemi prevalansının saptanması amacıyla bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. DEA prevalansının literatürde bildirilen değerlerden düşük olması ilimizin sosyoekonomik açıdan gelişiminin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, demir eksikliği anemisi, prevalans

Abstract

The aim of this study was to determine the prevalence of Iron Deficiency Anemia (IDA) among adults living in Mugla and the relationship between demographic factors and IDA, retrospectively. The patients aged 15-99 who were admitted to the Outpatient Clinics of Mugla Training and Research Hospital between 01 January and 31 December 2021 were included to this study. Hb, HCT, MCV, MCH, serum iron (Fe), serum ferritin levels of patients were recorded. The anemia and IDA prevalence, relationship between anemia and biochemical and demographic factors were evaluated statistically. In our study, the laboratory tests of 82116 patients were evaluated. Anemia was found in 19326 (23.5%) patients in our study, while IDA was found in 2007 (11.5%) patients with anemia. Of the patients with IDA, 1734 (86.3%) were female and 273 (13.7%) were male. When the patients were evaluated according to the age groups, 44% of patients with IDA were in 25-44 aging group. Our study which investigates the anemia and IDA prevalence in Mugla region is the first study in literature. The IDA prevalence in Mugla is lower than previous studies which shows the better socio-economic status of our city.

Keywords: Anemia, iron deficiency anemia, prevalence

Giriş

Anemi genel olarak vücuttaki total hemoglobin miktarında veya eritrosit sayısında azalmayı ifade eden bir terimdir. Demir, hemoglobin molekülünün üretimi için gerekli temel elementlerden biridir ve dünyada anemilerin en sık sebebi demir eksikliği olarak gösterilmektedir (1). Demir Eksikliği Anemisi (DEA) genellikle yetersiz demir alımı, kronik kan kaybı veya bu durumların kombinasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan kanın oksijen taşıma kapasitesini etkileyen multifaktöriyel bir bozukluktur (2,3). Dünyada yaklaşık 1.2 milyar kişiyi etkileyen bu durum bir hastalıktan ziyade tedavi edilebilir bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmektedir (4,5). DEA'nın altında yatan

sebepler değerlendirildiğinde; etyolojinin cinsiyete veya bireylerin yaşadığı coğrafyaya göre değişiklik gösterdiği görülmektedir. Örneğin kadınlarda DEA'nın en belirgin sebebi menstrüal siklus ile kaybedilen demir (her siklusta yaklaşık 16 mg) iken gelişmekte olan ülkelerde malnütrisyon, gelişmiş ülkelerde ise gastrointestinal kanamalar (5). DEA açısından öncelikli risk grupları; 0-5 yaş arası gelişmekte olan çocuklar, çocuk doğurma çağındaki kadınlar ve gebe kadınlar olduğundan bu grupların dışında kalan normal diyet alışkanlıkları olan erkekler ve postmenopozal kadınlarda görülen anemilerde gastrointestinal kanamalar, malignite ve malabsorbsiyon durumları mutlaka araştırılmalıdır (6). Günümüzde uygun tedavi seçenekleri ile DEA'lı hastaların fiziksel ve kognitif durumlarında oldukça kolay ve ucuz bir şekilde iyileşme elde edilebilmektedir (7). Tedavide, kaybedilen demirin oral veya intravenöz yolla replasmanı ve hemoglobin konsantrasyonunun yükseltilmesi amaçlanmaktadır. Oral replasman tedavileri genellikle ucuz ve kolay tedaviler olmakla birlikte intravenöz uygulamalara göre etkinlikleri daha düşüktür (8). Tedavi edilmeyen olgularda yorgunluk, halsizlik, çarpıntı, nefes darlığı gibi nonspesifik semptomların yanında depresyon,

ORCID No
Ceyda GÜRHAN 0000-0002-4101-4965
Ercan SARUHAN 0000-0001-6416-1442

Başvuru Tarihi / Received: 18.04.2022
Kabul Tarihi / Accepted : 12.08.2022

Adres / Correspondence : Ceyda GÜRHAN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız
Diş ve Çene Radyolojisi, Muğla
e-posta / e-mail : cydgrhn@gmail.com

enfeksiyon gelişimine yatkınlık, gebelik komplikasyonları ve çocuklarda gelişim geriliği gibi birçok problem ortaya çıkmaktadır. Ayrıca yukarıda bildirilen semptomlara ek olarak ağız kuruluğu, rekürrent aftöz stomatit, atrofik glossit, oral mukozada solukluk, ağızda yanma/hassasiyet (burning mouth sendromu), oral kandidiazis, anguler cheilitis gibi birçok oral bulgu da DEA'da görülmektedir (9). DEA ile ilişkili olabilecek rekürrent aftöz stomatit, atrofik glossit ve ağızda yanma hissi gibi lezyonları olan hastalar, ağrı ve hassasiyet şikayetleri nedeniyle öncelikle diş kliniklerine başvurumaktadırlar (10). Bu noktada diş hekimlerinin, bu tür şikayetler ile kliniklerine başvuran hastalardaki dental sebepleri ekarte ettikten sonra hastalarını DEA'nın tanı ve tedavisi amacıyla iç hastalıkları kliniklerine konsülde etmeleri önemlidir.

Çalışmamızın amacı, cinsiyet ve yaş gibi demografik kriterler gözetilerek Muğla ilinde demir eksikliği anemisi prevalansını belirlemek ve demografik verilerin DEA üzerine olan etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Muğla Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından onaylanmış (16.03.2022-17) ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Anemi ve DEA prevalansı ile DEA'nın yaş ve cinsiyetle ilişkisinin araştırıldığı bu retrospektif çalışma 01 Ocak-31 Aralık 2021 tarihleri arasında Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesine ayakta başvuran 15-99 yaş arası hastalarda yapılmıştır. Gebeler, yatan hastalar, 15 yaş altı, 99 yaş üzeri, akut enfeksiyon, kronik hastalık ve malignitesi olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Hastalar yaşlarına göre genç erişkin (Grup 1, 15-24 yaş), orta erişkin (Grup 2, 25-44 yaş), yaşlı erişkin (Grup 3, 45-64 yaş) ve yaşlı (Grup 4, ≥65 yaş) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Tüm hastaların hemoglobini (Hb), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit volümü (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), serum demir (Fe), serum ferritin düzeyleri çalışma kapsamında kaydedilmiştir.

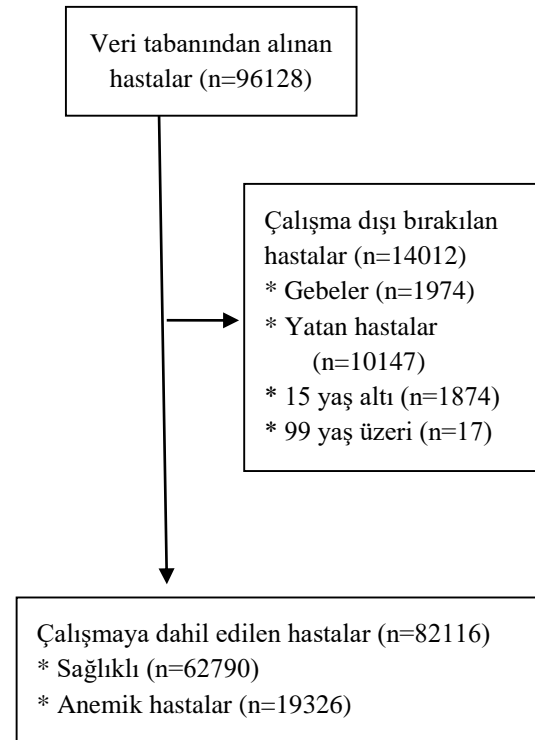
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre 15 yaş ve üzeri hastalarda Hb değerleri erkeklerde 13 g/dl ve gebe olmayan kadınlarda 12 g/dl düşük olması anemi olarak tanımlanmıştır (11). Hastalar aneminin şiddetine göre hafif anemi ($Hb \geq 11.0$ g/dl), orta anemi ($Hb 8.0-10.9$ g/dl) ve ağır anemi ($Hb < 8.0$ g/dl) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmada DEA tanı kriterleri serum demir < 30 µg/dL serum ferritin < 15 µg/L, MCV < 80 fL ve MCH < 30 pg olarak uygulanmıştır (12).

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı (IBM SPSS Statistics, Sürüm 22.0. Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi.

Normal dağılıma sahip değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Tanımlayıcı çalışmada elde edilen verilerin gruplar arasındaki farklılıklarının değerlendirilmesinde bağımsız örneklem t-testi ve ki-kare testi kullanıldı. Tüm bulgular, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma dışı tutulan hasta grupları hariç Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne ayakta başvuran 82116 hastanın laboratuvar tetkikleri çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Çalışma dışı bırakılan hasta verileri akış diyagramında verilmiştir (Resim 1). Çalışmaya dahil edilen hastaların 19326 (%23.5)'inde anemi saptanırken, anemi saptanan hastaların ise 2007 (%11.5)'inde DEA saptanmıştır (tüm hastaların %2.4'ü). Yaş gruplarına ve cinsiyete göre DEA ve anemi prevalansı karşılaştırması Tablo 1'de ayrıntılı şekilde sunulmuş olup demir eksikliği anemisi saptanan hastaların 1734 (%86.3)'ü kadın, 273 (%13.7)'si erkektir. DEA tanılı hastaların belirlenen yaş gruplarına göre dağılımı değerlendirildiğinde ise DEA'lı hastaların %44'ünün 25-44 yaş aralığında (Grup 2) yoğunlaştığı görülmektedir.



Resim 1. Çalışma grubu akış diyagramı

DEA şiddetine göre yapılan sınıflandırma yaş/cinsiyet gibi demografik verilere göre değerlendirildiğinde; hem kadın (%57.6) hem de erkek (%46.9) hasta grubunda orta şiddetli DEA en sık görülen DEA'dır (Tablo 2). Yaş gruplarına göre

ise hafif, orta ve şiddetli DEA en sık Grup 2'de (25-44 yaş) görülmektedir. (Tablo 3).

Serum Demir, Serum Ferritin, Hemoglobin, Hematokrit, MCV ve MCH parametrelerine ilişkin ortalama değerler Tablo 4 ve 5'te verilmiştir. DEA tanılı olguların cinsiyet ile demografik ve biyokimyasal verileri karşılaştırıldığında; DEA olan erkek hastaların yaş ortalamasının (59.2±16.9) kadın hastaların yaş ortalamasından (42.3±15.9) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmektedir (p<0.001). Serum Ferritin ve

Hematokrit değerleri kadın hasta grubunda erkek hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratacak şekilde düşüktür (p<0.001, Tablo 4). DEA olan hastaların yaş gruplarına göre demografik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir. Serum Ferritin düzeyi Grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük iken Hemoglobin ve Hematokrit düzeyleri Grup 4'te (geriatrik hasta grubu) en düşük bulunmuştur (p<0.001, Tablo 5, Resim 2).

Tablo 1. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre DEA ve anemi prevalansının karşılaştırılması

	Anemi yok	Anemi Var		p
		DEA	Diğer Anemiler	
Cinsiyet				
Erkek	31603 (%82.6)	273 (%0.7)	6383 (%16.7)	<0.001
Kadın	31187 (%710.1)	1734 (%4)	10936 (%24.9)	
Total	62790 (%76.5)	2007 (%2.4)	17319 (%210.1)	
Yaş grupları				
Grup 1 (15-24 yaş)	8934 (%83.7)	244 (%2.3)	1494 (%14)	<0.001
Grup 2 (25-44 yaş)	19666 (%80.7)	884 (%3.6)	3806 (%15.7)	
Grup 3 (45-64 yaş)	22223 (%81.5)	574 (%20.1)	4487 (%16.4)	
Grup 4 (≥65 yaş)	11967 (%60.4)	305 (%1.5)	7532 (%380.1)	
Total	62790 (%76.5)	2007 (%2.4)	17319 (%210.1)	

Tablo 2. DEA şiddeti ile cinsiyet arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

	Hafif DEA	Orta DEA	Ağır DEA	p
Erkek	117 (%42.9)	128 (%46.9)	28 (%10.3)	0.004
Kadın	578 (%33.3)	998 (%57.6)	158 (%90.1)	
Total	695 (%34.6)	1126 (%560.1)	186 (%9.3)	

Tablo 3. DEA şiddeti ile yaş grupları arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

	Hafif DEA	Orta DEA	Ağır DEA	p
Grup 1 (15-24 yaş)	110 (%15.8)	120 (%10.7)	14 (%7.5)	<0.001
Grup 2 (25-44 yaş)	294 (%42.3)	517 (%45.9)	73 (%39.2)	
Grup 3 (45-64 yaş)	199 (%28.6)	323 (%28.7)	52 (%28.0)	
Grup 4 (≥65 yaş)	92 (%13.2)	166 (%14.7)	47 (%25.3)	
Total	695 (%34.6)	1126 (%560.1)	186 (%9.3)	

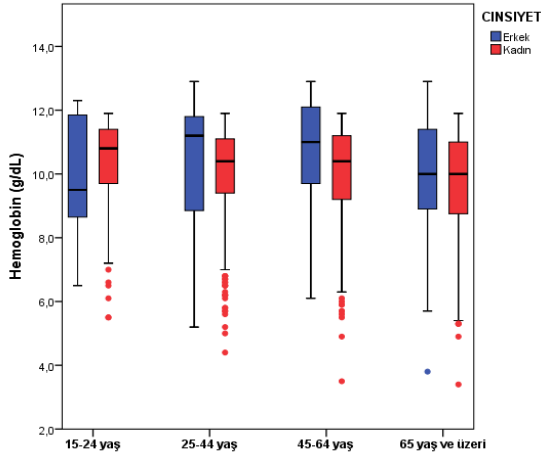
Tablo 4. DEA olan hastaların cinsiyetlerine göre demografik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	Kadın (n=1733)	Erkek (n=273)	p
Yaş (yıl)	42.3±15.9	59.2±16.9	<0.001
Serum Demir (µg/dL)	16.2±9.4	16.9±9.2	0.419
Serum Ferritin (µg/L)	6.25±3.33	8.35±3.45	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	100.1±1.4	10.3±1.8	0.013
Hematokrit (%)	32.9±3.7	340.1±5.2	<0.001
MCV (fL)	71.7±60.1	71.2±5.8	0.246
MCH (pg)	21.9±2.7	21.5±2.6	0.019

Tablo 5. DEA olan hastaların yaş gruplarına göre demografik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (15-24 yaş)	Grup 2 (25-44 yaş)	Grup 3 (45-64 yaş)	Grup 4 (≥65 yaş)	p
n (E/K)	244 (11/233)	884 (39/845)	574 (106/468)	305 (118/187)	
Serum Demir ¹ (µg/dL)	15.0 (0.1-32.8)	16.3 (0.1-33)	16.0 (0.1-32.8)	17.0 (0.1-32.9)	0.688
Serum Ferritin ¹ (µg/L)	5.13 (0.64-14.8)	4.92 (0.56-14.9)	6.36 (0.59-14.9)	9.00 (1.74-14.9)	<0.001
Hemoglobin ² (g/dL)	10.4±1.3	10.1±1.4	10.2±1.5	9.8±1.7	<0.001
Hematokrit ² (%)	33.6±3.2	33.0±3.6	33.3±4.0	32.2±5.0	<0.001
MCV ² (fL)	71.5±6.1	71.4±6.2	71.6±5.9	72.3±6.0	0.155
MCH ² (pg)	22.1±2.8	21.9±2.7	21.8±2.6	22.0±2.6	0.499

¹Medyan (minimum-maksimum), ²Ortalama değer± standart sapma



Resim 2. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre hemoglobinin dağılımı

Tartışma

Anemi kontrol altına alınmadığında, çocuklarda bilişsel yeteneklerin zayıflaması, yetişkinlerde ise üretkenliği düşürmesi ve sağlık sistemine etkileri nedeniyle ülke ekonomisine büyük yük getiren tedavi edilebilir bir halk sağlığı sorunudur. Bu durum beslenme düzeyi, ekonomik durum, bazal sağlık hizmetleri gibi faktörlerin bir yansıması olarak değerlendirildiğinden anemi prevalansı, ülkelerin gelişmişlik düzeyinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (11). DSÖ'ye göre anemi prevalansı %5-19 arasında ise hafif, %20-39 arasında ise orta, >%40 ise ağır bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmektedir (13). Çalışmamız kapsamında ilimizin anemi prevalansı %23.5 olarak saptandı. DSÖ'nün sınıflandırmasına göre anemi, Muğla ili için orta düzey bir halk sağlığı problemidir. (13). İller bazında erişkin hasta gruplarında yapılan anemi prevalans çalışmaları değerlendirildiğinde; anemi prevalansının %7.3 ile %54.9 arasındaki geniş bir skalada değiştiği görülmektedir (5,14-19). Çalışmamızda Muğla ili anemi prevalansı %23.5 olarak bulundu. Söz konusu çalışmalarda rapor edilen prevalans değerlerinin geniş bir aralıkta yer almasının sebebi çalışmaların farklı coğrafi bölgelerdeki farklı yaş grupları ve cinsiyetteki hastalar dahil edilerek gerçekleştirilmesi olarak yorumlanmaktadır. Ayrıca bu çalışmalarda dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerinin de birbirinden farklı olması çalışmaların bulgularını etkileyebileceği düşünülmektedir.

DSÖ dünya çapında en yaygın beslenme yetersizliği problemi olarak popülasyonun yaklaşık %30'unu etkileyen DEA'yı göstermektedir (20). Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların %2.4'ünde, anemi saptanan hastaların ise %11.5'inde DEA saptandı. Ülkemizde DEA prevalans çalışmalarına bakıldığında bu çalışmaların da anemi çalışmalarında olduğu gibi genellikle bölgesel ve belirli yaş ve cinsiyet gruplarını içeren çalışmalar olduğu görülmektedir (5,19-27). Literatürdeki çalışmalarda prevalans değerleri bizim

çalışmamızdaki prevalans değerlerine (%15.4-%43) göre oldukça yüksek olarak bildirilmiştir (5,17,19,25-27). Örneğin Emiroğlu ve ark. tarafından 65 yaş ve üzeri hasta grubunda gerçekleştirilen güncel tarihli bir çalışmada (19) DEA prevalansı %43 olarak saptanmıştır. Söz konusu çalışmada bildirilen prevalans değerinin bizim çalışmamızdan yüksek olmasının sebebi çalışmanın geriatric popülasyonda gerçekleştirilmiş olması şeklinde yorumlanmaktadır. Yine benzer şekilde Erdem ve ark. tarafından kadın popülasyonda gerçekleştirilen çalışmada (25) anemisi olan kadın hastaların %90'ında DEA saptanmıştır. Yine benzer şekilde bu çalışmada da çalışma grubunun sadece kadın hastalar olarak sınırlandırılması prevalans değerini arttırdığı düşünülmektedir. Erişkin hasta grubunda DEA prevalansının değerlendirildiği çalışmamızda bildirilen prevalans değerinin literatürdeki diğer çalışmalardan düşük olmasının öncelikli sebebi DEA açısından en riskli gruplar olan çocuk hastalar ve gebe kadınların çalışmamız dışında tutulmuş olmasıdır.

DEA ile demografik veriler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde önceki çalışmalara benzer şekilde kadınlarda DEA sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (18). Bu durumun doğurganlık çağındaki kadınlarda menstrüel siklus ile kaybedilen demire bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Çalışmamızda hastaların yaklaşık %50'sinin 25-44 yaş aralığında yer alması ve bu dönemin kadınların doğurganlık dönemine karşılık gelmesi bahsedilen bu yorumu güçlendirmektedir. DEA olan kadın hastaların yaş ortalamasının DEA olan erkek hastaların yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı şekilde küçük olması da benzer şekilde yorumumuzu desteklemektedir.

Özellikle menstrüel siklus gibi demir kaybının engellenemediği hafif anemi durumlarında demir içeriği zengin gıdalarla beslenerek anemi oluşumunun önüne geçilebilmektedir (3). Daha şiddetli DEA'larında ise kaybedilen demirin oral veya parenteral yolla yerine konması ile anemi çoğu zaman (eşlik eden bir patolojinin olmadığı durumlarda) tedavi edilebilmektedir (3). Tanısı konulmamış/uygun tedavi almayan hastalarda ise DEA halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, göğüs ağrısı veya nefes darlığı gibi sistemik bazı semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bahsedilen sistemik semptomların yanında DEA'nın oral mukoza üzerinde de etkileri olduğundan diş hekimlerinin de bu konuda farkındalık kazanması önemlidir (9). Özellikle oral mukozada atrofi, stomatit, atrofik glossit, oral liken planus ve çeşitli tip kandida enfeksiyonları (eritamatöz kandidiazis, angular chelitis, median rhomboid glossit, papiller hiperplastik kandidiazis vb) gibi oral lezyonlar ile dental kliniklere başvuran hastaların DEA ön tanısı ile iç hastalıkları polikliniklerine yönlendirilmesi hem aneminin tedavisi hem de altta yatan sebebin

ortaya çıkarılması için oldukça önemlidir. Çalışmamızın bulgularına göre anemi açısından risk grubunda bulunan özellikle 25-44 yaş grubu kadın hastalarda bildirilen bu oral lezyonların mevcut olması DEA açısından ek değerlendirme gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamız, DEA prevalansının saptanması ve demografik verilerin DEA üzerine olan etkilerinin incelenmesi amacıyla geniş bir hasta grubu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Muğla ili genelinde bu konuda yapılmış ilk çalışma olması sebebi ile de literatüre katkı sağlamaktadır. Bunun yanında çalışmamızın çeşitli limitasyonları bulunmaktadır. Çalışmamız, dahil edilen hastaların tanı kodları ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak incelenmesine dayandığı için çalışma kapsamında hastaların anemi semptomları ile alakalı verileri yer almamaktadır. Benzer sebeplerle oral lezyonlar ile DEA da ilişkilendirilememiştir. Ayrıca çalışmanın tek merkezli yürütülmesinden dolayı çalışmaya diğer sağlık kuruluşlarına yapılan başvurulara ait veriler dahil edilememiştir.

Sonuç olarak DEA, ek bir patolojinin eşlik etmediği bireylerde, sağlıklı ve dengeli beslenme ve/veya replasman tedavileri ile çözülebilir bir halk sağlığı problemi. Çalışmamızda ilimiz için bildirilen DEA prevalansının literatürde bildirilen değerlerden düşük olması Muğla ilinin sosyoekonomik açıdan gelişiminin bir göstergesi olarak düşünülmektedir. Bu çalışmanın DEA'ya bağlı olarak ortaya çıkan oral lezyonların saptanması noktasında özellikle diş hekimleri açısından bir farkındalık yaratacağı düşünülmektedir.

Etik Kurul Onayı: Muğla Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (16.03.2022-17).

Kaynaklar

1. Warner MJ, Kamran MT. Iron deficiency anemia. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
2. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(3):177-84.
3. Özkan M, Çifci A. Demir fizyopatolojisi ve demir eksikliği anemisine yaklaşım: yeni tedavi stratejileri. *J Health Sci Med.* 2018;1(2):40-4.
4. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, ve ark. A systemic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood.* 2014;123(5):615-24.
5. Özbacı D, Kaplanoğlu E, Alanoğlu EG, ve ark. The prevalence of iron deficiency anemia in adults in hospital of Isparta Suleyman Demirel University and evaluation of etiological factors. *Med J SDU.* 2021;28(1):57-65.
6. Çipil H, Demircioğlu S. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics.* 2016;7(3):34-7.
7. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of iron deficiency anemia. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2015;11(4):241-50.
8. Adkinson NF, Strauss WE, Macdougall IC, ve ark. Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia: A randomized trial. *Am J Hematol.* 2018;93(5):683-90.
9. Bhattacharya PT ve Misra S. Effects of iron deficiency on the oropharyngeal region: signs, symptoms, and biological changes. *Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation.* 2017;1:1-18.
10. Alsheikh E, Amr E, Zahran F. Prevalence of oral manifestations of iron deficiency anemia in a sample of Egyptian population, hospital-based cross-sectional study. *ADJC.* 2019;1(3):64-71.
11. Benoist B, McLean E, Egli I, ve ark. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 WHO Global Database on Anaemia. World Health Organization, 2008. Erişim adresi: http://www.who.int/vmnis/publications/anaemia_prevalence/en/index.html Erişim tarihi: 01.04.2022
12. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25(2):122-8.
13. Demir gibi Türkiye programı uygulama rehberi. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/do_kumanlar/DEMIR_GB_TRKYE_PROGRAMI_UYGULAM_A_REHBER.pdf. Erişim tarihi: 01.04.2022.
14. Çoban E, Timuragaoglu A, Meric M. Iron deficiency anemia in the elderly: prevalence and endoscopic evaluation of the gastrointestinal tract in outpatients. *Acta Haematol.* 2003;110:25-8.
15. Yıldırım T, Yalcin A, Atmis V, ve ark. The prevalence of anemia, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies in community dwelling elderly in Ankara, Turkey. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;60:344-8.
16. Sahin S, Tasar PT, Simsek H, ve ark. Prevalence of anemia and malnutrition and their association in elderly nursing home residents. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28:857–62.
17. Kılınc M, Yuregir GT, Eker Bicer H. Anaemia and iron-deficiency anaemia in south-east Anatolia. *Eur J Haematol.* 2002;69:280–3.
18. Karaoğlu L, Pehlivan E, Egri M, ve ark. The prevalence of nutritional anemia in pregnancy in an east Anatolian province, Turkey. *BMC Public Health.* 2010;10:329.
19. Emiroğlu C, Görpelioglu S, Aypak C. The relationship between nutritional status, anemia and other vitamin deficiencies in the elderly receiving home care. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(7):677-82.
20. Kumar A, Sharma E, Marley A, ve ark. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastro.* 2022;9:000759.
21. Saydam BK, Genc RE, Sarac F, ve ark. Prevalence of anemia and related factors among women in Turkey. *Pak J Med Sci.* 2017;33(2):433-8.
22. Karagüzel N. Fertil çağdaki kadınlarda kontraseptif yöntemler ve anemi ilişkisi. (Uzmanlık Tezi) Tez Danışmanı: Doç. Dr. E. Zeynep Vural Tuzcular İstanbul 2006;36-71-72.
23. Bozkurt A, Koçoğlu F, Beydağı H, ve ark. Gaziantep kent merkezinde yaşayan 15-49 yaş kadınlarda anemi prevalansı. *Cukurova Med J.* 1995;20:244-8.
24. Karakuş V, Giden A, Soysal DE, ve ark. Erişkin hastalarda anemi etiyolojisi, risk faktörleri ve nüksün değerlendirilmesi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Der.* 2016;3(1):1-6.
25. Erdem Ö, Erten Bucaktepe G, Kara İH. Aile hekimliği polikliniğine başvuran kadınlarda demir eksikliği anemisi ve gestasyon öyküsü ilişkisi. *Dicle Med J.* 2009;36(2):123-6.
26. Asma S, Gerekliloğlu C, Erdogan AF, ve ark. Prevalence of iron, folic acid and vitamin B12 deficiency in patients with thalassemia minor. *TJFMPC.* 2013;7(4):83-6.
27. Soydal U, Yıldırım RC, Aycan S. The prevalence of iron deficiency anemia in the workers of ankara soil and fertilizer research insititute and the related factors. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2001;21(5):391.

Sternal Steel Wire Combined with Sternal Closure Systems for The First Sternotomy Closures in Patients with High Risk for Sternal Complications; Thermoreactive Nitinol Clips or Titanium Sternal Closure Plate?

Sternal Komplikasyon Riski Yüksek Hastalarda İlk Sternotomi Kapamalarında Çelik Tel İle Sternal Kapatma Sistemlerinin Kombinasyonu: Termoreaktif Nitinol Klips Mi? Titanyum Sternal Kapatma Plağı Mı?

Ersin ÇELİK¹, Ahmet Rıfki ÇORA¹, Şenol GÜLMEN²

¹Isparta Şehir Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Isparta

²Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Isparta

Öz

Bu çalışmada ilk sternotomilerin kapatılmasında kullanılan geleneksel çelik tel yöntemi, bu yöntem ile yüksek riskli hastalarda kombine edilen termoreaktif nitinol klips (TNK) veya titanyum sternal kapatma plağı (TSKP) kullanımı sonrası gelişebilecek sternal komplikasyon oranları gruplar arasında karşılaştırıldı. Mayıs 2018 – Ekim 2020 tarihleri arasında median sternotomi ile açık kalp cerrahisi uygulanan toplam 210 hasta (153 erkek, 57 kadın; ortalama yaş 62.87±10.21; dağılım 21-86 yıl) geriye dönük olarak incelendi. Hastalar sade çelik tel uygulanan (n=179), çelik tel ile TNK uygulanan (n=17) ve çelik tel ile TSKP uygulanan (n=14) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gruplar arasında demografik, klinik özelliklere ve postoperatif sternal komplikasyon oranları karşılaştırıldı. Sadece geleneksel çelik tel yöntemi ile sternotomisi kapatılan toplam 2 hastada (%1.1) sternal dehiscens, toplam 2 hastada (%1.1) yüzeysel cilt enfeksiyonu gelişti. Çelik tel ile TSKP'nin kombine edildiği grupta ise 1 hastada (%7.1) yüzeysel cilt enfeksiyonu saptandı. TNK ve TSKP kullanılan gruplarda sternal dehiscens izlenmedi. Her üç grup arasında sternal komplikasyonlar açısından istatistiksel bir fark saptanmadı. TNK ve TSKP kullanılan gruplarda diyabet oranı yüksek saptandı (p=0.002). Hastalar vücut kitle indekslerine (VKİ) göre dört gruba ayrıldı. Sadece geleneksel çelik tellemeye kıyasla TNK ve TSKP kullanılan hastalarda 35-39.9 ve >40 kg/m² VKİ oranları anlamlı saptandı (p<0.001). TNK ve TSKP kullanımı üzerinde forward stepwise multinominal lojistik regresyon modeli oluşturularak kendi aralarında değerlendirildi. TNK için DM (OR=8.26), 30-34.9 kg/m² VKİ (OR=14.28) anlamlı etkiye sahip bulundu. TSKP kullanımı üzerinde 30-34.9 (OR=41.66) ve 35-39.9 kg/m² VKİ (OR=10.75) varlığı anlamlı etkiye sahip bulundu. TNK veya TSKP'nin özellikle sternal dehiscens riski yüksek hastalarda ilk sternotomiyi kapatmakta geleneksel çelik tel ile kombine edilmesinin gelişebilecek sternal komplikasyonları azaltabileceği ve güvenle kullanılabilirliği kanaatindeyizdir.

Anahtar Kelimeler: Nitinol Klips, Sternal Dehiscens, Titanyum Plak

Abstract

In this study, we aimed to compare the sternal complication rates of traditional steel wire closure, steel wire combined with thermoreactive nitinol clips (TRC) or steel wire combined with titanium sternal closure plate (TSCP) methods used in first sternotomy closures in high risk patients. 210 patients (153 males, 57 females, mean age 62.87±10.21, distribution 21-86 years) that underwent open heart surgery via median sternotomy between May 2018-October 2020 were studied retrospectively. The patients were divided into three groups according to the methods used for sternal closure as; steel wire only (n=179), steel wire combined with TRC (n=17) and steel wire combined with TSCP (n=14). The groups were compared in terms of demographic changes, clinical specifications, and sternal complication rates. Sternal dehiscence was evaluated in 2 patients (1.1%) whose sternums were closed with only steel wire, and among all the patients included in the study, superficial wound infection was seen in these 2 patients (1.1%). Superficial wound infection was seen in 1 patient (7.1%) in the group where TSCP combined steel wire was used. No sternal dehiscence was seen in patient groups in which TSCP and TRC were used. There was no statistical significance observed regarding sternal complications among three group. DM ratio was higher among the TRC and TSCP groups (p=0.002). The patients were divided into four groups according to their body mass indexes (BMI). The BMI rates of 35-39.9 and > 40 kg/m² were found to be significant in the patients for whom TRC and TSCP used (p<0.001) in comparison with the BMI rates of the patients to whom conventional steel wiring was applied. A forward stepwise multinomial logistic regression model was created to evaluate the use of TRC and TSCP. DM (OR=8.26) and 30-34.9 kg/m² BMI (OR=14.28) were found significantly effective for TRC. 30-34.9 kg/m² and 35-39.9 kg/m² BMI (OR=10.75) were found significantly effective for TSCP. We believe that using reinforced steel wire with TSCP and TRC for closure of first sternotomies was safe and could prevent further possible sternal complications among the patients that have high risks of sternal dehiscence.

Keywords: Nitinol Clips, Sternal Dehiscence, Titanium Plaque

ORCID No
Ersin ÇELİK 0000-0001-9159-6345
Ahmet Rıfki ÇORA1 0000-0003-3799-7599
Şenol GÜLMEN 0000-0001-7800-4982

Başvuru Tarihi / Received: 10.01.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 17.10.2021

Adres / Correspondence : Ersin ÇELİK
Isparta Şehir Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Isparta

e-posta / e-mail : dr.ersincelik@gmail.com

Introduction

Although minimally invasive procedures become more popular in cardiac surgery, today median sternotomy is still the most frequently used choice of surgical approach to heart in open heart surgeries (1,2). Sternal dehiscence, sternal wound infection, mediastinitis and osteomyelitis are major complications of median sternotomy approach that are seen approximately 0.5-2.5% and mortality rates

for these complications are about 10-40% (3). Older age, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), New York Heart Association (NYHA) class IV status, low ejection fraction (EF), osteoporosis, bilateral internal mammary artery (IMA) harvesting, peripheral vascular disease (PVD), surgical reexploration, intra-aortic balloon counterpulsation (IABP), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support, prolonged ventilation and sepsis are among the risk factors for the development of complications following sternotomy (4,5).

To prevent the complications of sternotomy, proper and safe sternal stabilization is needed. Generally, technique of a well reinforced sternal closure should be applied for preventing sternal dehiscence (6,7). Sternal closure technique using stainless steel wires is the most frequent method for sternotomy closure worldwide (8). However, many closure techniques that are using different materials are applied for sternal closure. But there are still some controversies about the best method for sternal closure (6-9). In our study, we aimed to compare the standard sternal closure technique using steel wires with the closure techniques using steel wires reinforced with thermoreactive nitinol clips (TRC) and steel wires reinforced with titanium sternal closure plate (TSCP).

Material and Method

The present case-control study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and approved by the Isparta Suleyman Demirel University Clinical Research Ethics Committee (22/10/2020-334). The written consent form was obtained from all the patients that were included in the study. The data of two hundred and ten patients that underwent open heart surgery in cardiovascular department between May 2018-October 2020 were collected and studied retrospectively. All operations were performed in the same institution by the same 3 adult cardiac surgeons. Patients were divided into three groups based on the technique applied to them as; group 1: classic sternotomy closure technique using steel wire, group 2: closure technique using steel wire reinforced with TRC, group 3: closure technique using steel wire reinforced with TSCP. BMI>30, age>80, COPD (FEV1 <%80, FEV1/FVC <%70), chronic kidney failure and neoadjuvant chemotherapy were determined as the criteria for use of TRC or TSCP. TRC and TSCP were never used together on any patient. Patients that died in the first month following surgical procedure and patients that needed reexploration via redo median sternotomy were excluded.

Detailed medical history, physical examination and routine blood tests, echocardiogram, electrocardiogram, chest radiogram and respiratory function tests, and body mass index (BMI) were

performed to all the patients that were planned to have an open heart surgery. Patients that continued smoking on the date of coronary angiography were considered as a smoker. Endocrinology consultation was requested from the patients who had a previous diagnosis of DM, and the patients who did not have a diagnosis of DM but had fasting blood glucose >126 mg/dl and the diagnosis of DM was confirmed. Patients who had previously received antihypertensive treatment and those who had >130/85 mm/Hg blood pressure during clinical follow-up were considered hypertensive (HT) patients. All patients that had COPD were evaluated by a chest physician with pulmonary function tests, and those who could not perform pulmonary function tests were evaluated with arterial blood gas analysis and physical examination. Patient data were evaluated for cardiopulmonary bypass (CPB) time, cross clamp (x-clamp) time, amount of blood and blood products used on post-operative period, intensive care unit (ICU) stay period, deep and superficial wound infections, and sternal dehiscence. Sternal dehiscence was defined as palpable sternal click on physical examination and/or radiographic evidence of nonunion or wire fracture. Deep sternal wound infection was defined as dehiscence of the sternal wound involving the sternum or pectoral myofascial layer, visible sternum or periosteum and any wound infection requiring intravenous antibiotics over 48 hours. Non-infectious sternal wound complications were defined as either complaint of discomfort due to hardware or persistent tissue reactive inflammation requiring operative intervention. Sternal complication outcomes were compared between patients undergoing traditional wire cerclage closure and patients undergoing sternal plate reinforcement.

Sternal Closure Technique

No.5 monofilament stainless steel wire (Monowire; Boz, Ankara, Turkey) was used for sternal closure. For the patients that were applied TRC and TSCP, two or three intercostal holes drilled adjacent to corpus sterni to both opposing sides by using electrocautery. Classic sternal closure technique with steel wires was completed as in traditional way. For the patients that were applied TRC (Flexigrip; Praesidia, Bologna, Italy), after sternal closure with steel wires, clips were implanted next to the parasternal line. Distances were measured to ascertain the correct clip size. The appropriate clips were cooled in iced water (<10°C) and mounted onto an applicator that separate the legs of the clips into an open position. The clips were then applied to the holes that were drilled on the sternum. Clips were rewarmed (35°C), returned to their original shape and strength, and held the sternal edges together (Figure 1). For the patients that were applied TSCP (Fixter; Yayla-Med, Ankara, Turkey), plaques were implanted next to the parasternal line.

Distances were measured to ascertain the correct plate size (Figure 2). Titanium plates were mounted on an application apparatus and positioned parallel to sternum and placed in the holes that were drilled before. The plates were approximated by using a closure device and its screw was turned to the closed position and sternal stabilisation was completed (Figure 3).



Figure 1. Clips were rewarmed (35°C), returned to their original shape and strength, and held the sternal edges together



Figure 2. Distances were measured to ascertain the correct plate size

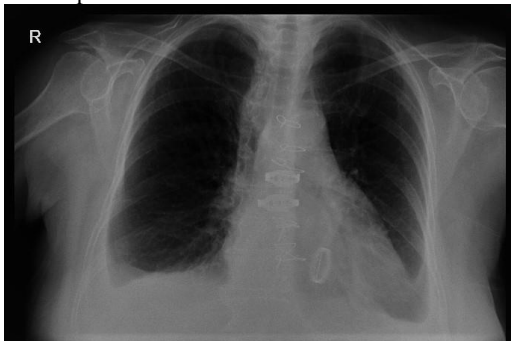


Figure 3. The plates were approximated by using a closure device and its screw was turned to the closed position and sternal stabilisation was completed

The statistical analyses of the study were performed by SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA). The descriptive statistics were presented as

mean±SD (Standard Deviation) or (median, min, max where necessary) for numerical and frequency (percentage) for categorical variables. The normality of the continuous variables was checked by Kolmogorov-Smirnov test, and it was observed that none of the variables were distributed normally except for the age of the patients. The comparison between the study groups were performed by the related pairwise comparison of the Kruskal-Wallis test. Monte Carlo exact chi-square test was used to determine the relations between the categorical variables. A multinomial logistic regression model was established to determine the factors affecting the klem usage methods. In all the analyses, $p < 0.05$ value was considered as statistically significant result for 5% Type-I error.

Results

Mean age was 62.87 ± 10.21 , median age was 63.5 and age distribution was 21-86 years among 210 patients (153 males, 57 females) that were included in the study. Ages of the patients did not differ significantly between the groups ($p = 0.114$). Baseline demographic and clinical characteristics of the patients are listed in Table 1. Population of the patients that were applied classic steel wire, wire reinforced with TRC and wire reinforced with TSCP were 179, 17 and 14 respectively. Sternal dehiscence was observed in 2 female patients (1.1%) to whom traditional steel wire closure was applied. In one of these patients DM, COPD, and >35 BMI and in another patient DM and >40 BMI was present as comorbidity. There was no sternal dehiscence observed in the other two groups of patients. In one patient (7.1%) that were applied wire reinforced with TRCP group, superficial wound infection was detected. There was no statistical significance detected among the groups regarding sternal dehiscence and superficial wound infection. No deep sternal wound infection was detected either.

Male predominance was evaluated only in the group that were applied conventional closure with wire, and female ratio was found significantly higher in the group that were applied reinforced TRC ($p < 0.001$) (Table 2). Most of the patients underwent CABG operation (88.6%). DM was the most common comorbidity with the rate of 51% among all the patients.

Preoperative, operative, and postoperative specifications were compared between the three groups (Table 3). Among the variables, statistical significance was found between the BMI ratios. No statistical difference was observed among the other variables. Mean BMI ratios of all patients in the groups that were applied conventional sterna wire technique were low ($p < 0.001$) whereas there was no significant difference determined for the rest. And also, no significant difference was determined although the usage of TRC was higher than TSCP. The clinical and demographic specifications of the

patients were evaluated for preoperative risk factors. Forward stepwise multinomial logistic regression model was created by taking only the patients that were applied the steel wire method as the reference category and the factors affecting the use of TRC and TSCP as independent variables. DM (OR=8.26), 30-34.9 kg/m² BMI (OR=14.28) and advanced age

(OR=1.16) were found effective on TRC usage. 30-34.9 (OR=41.66) and 35-39.9 kg/m² BMI (OR=10.75) were found effective on TSCP usage. Goodness of fit values of the model were found to be high (-2LL=70.06 and R²=0.465) (Table 4).

Table 1. Demographical and clinical characteristics of the patients

	Categories	n	%	
Groups	Stell wire	179	85.2	
	Steel wire and TRC	17	8.1	
	Steel wire and TSCP	14	6.7	
Sex	Male	153	72.9	
	Female	57	27.1	
Operation type	CABG	19	88.6	
	AVR	6	2.9	
	AVR+CABG	3	1.5	
	CABG+mitral repair	3	1.5	
	MVR	7	3.4	
	MVR+ tricuspid annuloplasty	2	1.0	
	Right atrialvegetation	1	0.5	
	ASD	1	0.5	
	CABG+free wall rupture	1	0.5	
	DM	No	103	49.0
Yes		107	51.0	
HT	No	106	50.5	
	Yes	104	49.5	
COPD	No	133	63.3	
	Yes	77	36.7	
CAS	No	184	87.6	
	Yes	26	12.4	
Tobacco usage	No	170	81.0	
	Yes	40	19.0	
Morbidity	No	187	89.0	
	PostoperativeSVO	9	4.2	
	Prolonged intubation	2	1.0	
	Sternaldehiscence	2	1.0	
	Bleeding revision	4	1.9	
	Pneumothorax	3	1.4	
	Late postoperative tamponade	1	0.5	
	Re-intubation	2	1.0	
	Sternal Complication	Dehiscence	2	1.0
		Sternal wound complications	3	1.4

TRC: thermoreactive nitinol clips, TSCP: titanium sternal closure plate, CABG: coronary artery bypass grafting, AVR: aortic valve replacement, MVR: mitral valve replacement, ASD: atrial septal defect, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, CAS: carotid artery stenosis

Discussion

Although median sternotomy complications were reported as 0.3-5%, there were reported complication ratios about 10% in some series of studies (3,4,10). We observed sternal dehiscence in 2 patients (1%) and superficial wound infection in 3 patients (1.4%) in line with data on literature. Complications of median sternotomy were associated with increased length of stay, hospitalization costs, morbidity, and mortality (11). Many different methods using materials to ensure good sternal stability and to avoid sternal complications include materials such as conventional steel wire, sternal cable titanium plate, talon system, TRC, cryptonet bone cement and polydioxanone sutures, and these materials and

methods have been compared to each other in many studies (6-9). Classic sternal closure with stainless steel wire is the most frequent technique used for sternal closure (3,9). We also used this classic technique in our study with 179 patients (85.2%), which was correlated with the results in literature.

Presence of the risk factors including older age, obesity, COPD, NYHA class IV status, surgical priority, low EF, chronic steroid use, DM, osteoporosis, renal failure, PVD, bilateral mammary artery harvesting, surgical reexploration, long CPB time, asymmetrical sternotomy, IABP, extracorporeal membrane oxygenation support, prolonged ventilation, sepsis, and respiratory failure could raise the complication rates due to sternotomy (4,5).

Table 2. Categorical characteristics of the patients

Characteristics	Categories	Steel wire	Stell wire with sternal closure systems	p
		n (%)	n (%)	
Sex	Male	140 (78.2) [‡]	13 (41.9)	<0.001*
	Female	39 (21.8) [‡]	18 (58.1)	
Operation	CABG	162 (90.5)	28 (90.3)	0.995
	AVR	8 (4.5)	1 (3.2)	
	MVR	6 (3.0)	2 (6.5)	
	Mitral repair	3 (1.7)	0 (0.0)	
Diabetes mellitus	No	97 (54.2) [‡]	6 (19.4)	<0.001*
	Yes	82 (45.8) [‡]	25 (80.62)	
Hypertension	No	93 (52.8)	13 (41.9)	0.304
	Yes	86 (48.0)	18 (58.1)	
COPD	No	113 (63.1)	20 (64.5)	0.883
	Yes	66 (36.9)	11 (35.5)	
Tobacco usage	No	141 (78.8)	29 (93.5)	0.054
	Yes	38 (21.2)	2 (6.5)	
Groups of BMI	<30	130 (72.6) [‡]	8 (25.8)	<0.001*
	30-34,9	41 (22.9)	9 (29.0)	
	35-39,9	6 (3.4) [‡]	10 (32.3)	
	>40	2 (1.1) [‡]	4 (12.9)	
EF	<35	9 (5.0)	1 (3.2)	0.664
	>35	170 (95.0)	30 (96.8)	

*: significant at 0.05 level according to Chi-square test[‡]: Significantly different with respect to other categories, CABG: coronary artery bypass grafting, AVR: aortic valve replacement, MVR: mitral valve replacement, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, BMI: body mass index, EF: ejection fraction

Table 3. Clinical characteristics of the patients according to clips/plaque usage

Variables	Steel wire (n=179)	Steel wire with TRC (n=17)	Steel wire with TSCP (n=14)	p
	Unit	Mean±SS (Median; min-max)		
Age	62.64±10.37 (63; 21-86)	67.59±8.31 (68; 53-85)	60±8.96 (64; 44-69)	0.114
EF	59.19±9.29 (55; 30-65)	56.18±9.11 (60; 35-65)	55±8.55 (55; 40-65)	0.677
GFR	84.33±17.51 (86; 12-130)	85.35±12.55 (90; 61-100)	75.93±24.81 (76.50; 18-111)	0.422
ICU time	3.38±2.76 (3; 1-22)	3.12±1.50 (2; 1-6)	3.15±1.68 (3; 2-8)	0.972
Hospitalization day	8.76±6.31 (7; 0-62)	8.59±2.94 (8; 6-16)	9±8.96 (8; 0-36)	0.684
X-klemp	69.17±27.47 (66; 0-159)	65.71±18.21 (66; 30-94)	82.29±41.25 (67; 45-203)	0.622
CPB time	114.82±39.77 (117; 0-274)	112.88±32.67 (105; 55-171)	126.36±43.42 (115; 75-239)	0.799
ES	1.24±1.09 (1; 0-5)	1.18±0.64 (1; 0-3)	2.07±1.44 (2; 0-4)	0.069
FFP	1.32±0.84 (1; 0-5)	0.88±0.70 (1; 0-2)	1.79±0.97 [‡] (1.5; 1-4)	0.024*
BMI	28.14±4.5 [‡] (27.8; 17.3-44.8)	34.11±4.92 (34.8; 23.8-41.6)	32.42±6.45 (33.8; 20.3-41.3)	<0.001*
Number of Clips or plate	N/A [‡]	2.35±0.79 (2; 1-4)	1.79±0.43 (2; 1-2)	<0.001*

*: significant at 0.05 level according to Kruskal-Wallis test[‡]: Significantly different with respect to other categories, TRC: thermoreactive nitinol clips, TSCP: titanium sternal closure plate, EF: ejection fraction, GFR: glomerular filtration rate, ICU: intensive care unit, CPB: cardiopulmonary bypass, ES: erythrocyte suspension, FFP: fresh frozen plasma, BMI: body mass index

In a study by Molina et al., sternal dehiscence ratio among 1253 patients having >30 BMI was found 6.46% whereas the ratio of patients having %, <30 BMI was found 1.6% among 1905 patients (12). Kiessling et al. found obesity as a major risk factor

for sternal dehiscence in a study that included 100 patients having >32 BMI (13). Dell'Amore et al. found DM ratio as 43% among 237 patients that were applied reconstruction for sternal dehiscence and mediastinitis (14). Two patients that developed

sternal dehiscence in our study, advanced age, DM and >35 BMI were determined as risk factors.

Obesity is most commonly seen in females (15). Male predominance was evaluated with in the conventional steel wire closure group in our study ($p<0.001$). We conclude that this difference was caused by the accumulation of female patients with risk factors of DM and obesity on TRC/TSCP applied groups and for the reason of male patient count was higher in group that used traditional steel wire closure technique.

Methods used for sternal stability after sternal dehiscence became to be used for the first closure of the patients by itself or with combinations of each

other (16-23). As in our clinic, titanium and nitinol plate systems reinforced with steel wires were the most preferred methods for sternal closure (16,17,20,22).

The risk factor that was frequently considered by the surgeon when using nitinol clips / titanium plates reinforced with the traditional steel wire method and / or alone in the first closure of the sternotomy is the BMI ratio (18,21,23). We evaluated statistically significant relation between TRC/TSCP usage and BMI ratios with Chi-Square analyses ($p<0.001$). Also, <30 BMI is a low-risk group for sternal dehiscence, and traditional steel wire usage was found higher only in this group ($p<0.001$).

Table 4. Preoperative risk factor profile

	TRC		TSCP	
	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)
DM	0.018*	8.26 (1.43-47.61)	0.547	
Hypertension	0.261		0.125	
COPD	0.519		0.370	
Tobacco usage	0.451		0.702	
BMI 30-34,9	0.030*	14.28 (1.29-166.66)	0.001*	41.66 (4.27-500.1)
BMI 35-39,9	0.230		0.038*	10.75 (1.13-100.1)
BMI >40	0.213		0.544	
Age	0.002*	1.161 (1.055-1.277)	0.785	
Reference category: No klemp			-2LL=70.06	R ² =0.465 (Nagelkerke)

*: significant at 0.05 level according to Multinomial Logistic Regression, TRC: thermoreactive nitinol clips, TSCP: titanium sternal closure plate, DM: diabetes mellitus, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, BMI: body mass index

In the studies that compared rigid sternal fixation method with combined titanium plate and traditional steel wire closure, ICU and hospital stay periods were found similar in both groups (17). Liao et al. found no differences between hospital stay periods of morbid obese patients that were applied only sternal wire and sternal wire combined with titanium plate (21). Bejko et al. found no differences between the ICU stay periods of the patients that were closed with nitinol clips alone and the patients that were closed with steel wire (24). Although Tulugan et al. found no differences in sternal complications in their study including 564 patients where they compare nitinol clips combined steel wire closure and steel wire closure alone, they found shorter hospital stay periods in nitinol clips group (25). We found no differences between three groups regarding ICU stay ($p=0.972$) and hospital stay periods ($p=0.684$) as similar to other studies. We also determined no difference between three groups related to X-clamp ($p=0.622$) and CPB times ($p=0.799$) as similar to other studies in literature (21,24).

Allen et al. found that the risk of sternal dehiscence and sternal wound infection were decreased by using the rigid sternal plate fixation in their randomized controlled study (26). Many studies reported that, using rigid sternal plate or nitinol clips for closure of the sternum prevents the

development of sternal dehiscence and wound complications (7,17,18,24,25). In our study, we evaluated one superficial wound infection in TSCP group, but there was no sternal dehiscence among the groups that were closed with TRC/TSCP combined steel wire. Although there is no statistically significant difference, we think that this is due to the low number of patients in the TRC and TSCP groups. On the other hand, there is no detailed and sufficient study that compares the effectivity of titanium plates and nitinol clips using for sternal closure in literature. In our study, we observe similar results between the use of TRC and TSCP in the closure of the first sternotomies in terms of efficacy and prevention of sternal complications, especially in patients with high risk of developing sternal complications.

It should be kept in mind that an extra apparatus is required to remove titanium plates in secondary sternotomy applications in patients that were applied TSCP. We believe that this situation may cause a serious problem in emergency situations, especially in clinics that do not use TSCP.

A major limitation of this study is its retrospective design with relatively small size of the TRC/TSCP groups. The patients reflect a single centre experience. Further high-powered and multi-institutional studies are needed to better identify a

group of patients that are best served by primary sternal reinforcement.

In conclusion, we think that reinforcing traditional steel wire with TRC or TSCP to close the first sternotomy, especially in patients with high risk of sternal dehiscence, can reduce sternal complications. However, these results must be supported with randomized controlled and multicenter studies.

Ethics Committee Approval: Isparta Suleyman Demirel University Clinical Research Ethics Committee Permission was obtained with the letter dated 22/10/2020 and numbered 334.

References

1. Kaul, P. Sternal reconstruction after post-sternotomy mediastinitis. *J Cardiothorac Surg* 2017; 12: 94.
2. Gummert JF, Barten MJ, Hans C, ve ark. Mediastinitis and cardiac surgery-an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50(2):87-91.
3. Casha AR, Yang L, Kay PH, ve ark. A biomechanical study of median sternotomy closure techniques, *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:365-9.
4. Hosseinrezaei H, Rafiei H, Amiri M. Incidence and risk factors of sternal wound infection at site of incision after open-heart surgery. *J Wound Care*. 2012;21:408-11.
5. Schimmer C, Reents W, Berneder S, ve ark. Prevention of sternal dehiscence and infection in high-risk patients: a prospective randomized multicenter trial. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1897-904.
6. Cohen DJ, Griffin LV. A biomechanical comparison of three sternotomy closure techniques. *Ann Thorac Surg* 2002;73:563-8.
7. Orhan SN, Özyazıcıoğlu MH, Çolak A. Experimental comparison of efficiency of four different sternum closure techniques. *Turk Gogus Kalp Dama*. 2017;25(4):535-42.
8. Robicsek F, Fokin A, Cook J, ve ark. Sternal instability after midline sternotomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:1-8.
9. Alhalawani AM, Towler MR. A review of sternal closure techniques. *J Biomater Appl*. 2013;28(4):483-97.
10. El Oakley RM, Wright JE. Postoperative mediastinitis: classification and management. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(3):1030-6.
11. Hollenbeak CS, Murphy DM, Koenig S, ve ark. The clinical and economic impact of deep chest surgical site infections following coronary artery bypass graft surgery. *Chest*. 2000;118(2):397-402.
12. Molina JE, Lew RS, Hyland KJ. Postoperative sternal dehiscence in obese patients: incidence and prevention. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(3):912-7.
13. Kiessling AH, Isgro F, Weisse U, ve ark. Advanced sternal closure to prevent dehiscence in obese patients. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(4):1537-9.
14. Dell'Amore A, Congiu S, Campisi A, ve ark. Sternal reconstruction after post-sternotomy dehiscence and mediastinitis. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;36:388-96.
15. Björntorp P. *International Textbook of Obesity*. John Wiley & Sons: Chichester, 2001.
16. Marasco SF, Fuller L, Zimmet A, ve ark. Prospective, randomized controlled trial of polymer cable ties versus standard wire closure of midline sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156:1589-95.
17. Peigh G, Kumar J, Unai S, ve ark. Randomized trial of sternal closure for low risk patients: rigid fixation versus wire closure. *Heart Surg Forum*. 2017;20:E164-9.
18. Tam DY, Nedadur R, Yu M, ve ark. Rigid plate fixation versus wire cerclage for sternotomy after cardiac surgery: a meta analysis. *Ann Thorac Surg*. 2018;106:298-304.
19. Losanoff JE, Jones JW, Richman BW. Primary closure of median sternotomy: techniques and principles. *Cardiovasc Surg*. 2002;10(2):102-10.
20. Fawzy H, Alhodaib N, Mazer CD, ve ark. Sternal plating for primary and secondary sternal closure; can it improve sternal stability? *J Cardiothorac Surg*. 2009;4:19.
21. Liao JM, Chan P, Cornwell L, ve ark. Feasibility of primary sternal plating for morbidly obese patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2019;14(1):25.
22. Kilian E, Mair H, Reichart B, ve ark. Sternal closure after median sternotomy: a new technique using titanium hooks and wires applied parasternally. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2013;16:721-4.
23. Nikolaidis N, Karangelis D, Mattam K, ve ark. The use of Nitinol clips for primary sternal closure in cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;19:330-4.
24. Bejko J, Bottio T, Tarzia V, ve ark. Nitinol flexigrip sternal closure system and standard sternal steel wiring: insight from a matched comparative analysis. *Cardiovasc Med* 2015;16:134-8.
25. Tulugan CI, Spindel SM, Bansal AD, ve ark. Does elective sternal plating in morbidly obese patients reduce sternal complication rates? *Ann Thorac Surg* 2020;110:1898-903.
26. Allen KB, Icke KJ, Thourani VH, ve ark. Sternotomy closure using rigid plate fixation: a paradigm shift from wire cerclage. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7(5):611-20.

Nadir Görülen Malign Mide Tümörlerinde Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız

Our Surgical Treatment Results in Rare Malign Stomach Tumors

Ramazan GÜNDOĞDU, Hakan YABANOĞLU, Serkan ERKAN, Murat KUŞ

Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan EAH. Genel Cerrahi Kliniği, Adana

Öz

Mide kanserleri yaygın görülme oranı ve yüksek mortalitesi nedeniyle halen önemini koruyan bir hastalıktır. En sık görülen histopatolojik alt tipi adenokanserlerdir. Nadir görülen mide kanserlerinin saptanması klinik şüphe ve ek tetkikler gerektirebilmektedir. Bu çalışmada gastrektomi yapılan; nadir görülen histopatolojik tanı 22 mide kanseri hastasının klinik ve cerrahi tedavi sonuçlarının literatür eşliğinde sunulması amaçlanmıştır. Merkezimizde Ocak 2011-Ekim 2020 tarihleri arasında malign nedenle gastrektomi uyguladığımız hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Nadir gözlenen histopatolojik tanı ve verilerine ulaşılabilen 22 hasta çalışmaya alındı. Hastaların dosyaları geriye dönük incelenerek yaş, cinsiyet, gastroskopi bulguları, gastroskopik biyopsi, uygulanan cerrahi prosedür, ek tetkik, patoloji raporları, tümör çapı, takip süresi, nüks ve mortalite bilgileri kaydedildi. Çalışmaya 11'i erkek, 11'i kadın 22 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 53 (18-77) idi. Biyopsilerinde malignite saptanmayan dört hastanın ikisi EUS, biri PET-CT, biri MR bulgularında maligniteden şüphelenilmesi sonrasında opere edildi. Hastaların 12'si GIST, beşi nöroendokrin tümör, ikisi Non Hodkin Lenfoma, ikisi leiomyosarkom, biri skuamöz hücreli karsinomdu. Ortalama takip süresi 36 (0.3-108) aydı. Mide lezyonlarında olası nadir görülen mide kanserlerinin atlanmaması için ek görüntüleme yapılması ve deneyimi yüksek merkezlerce yönetimi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal Stromal Tümör, Leiomyosarkom, Mide Kanseri, Mide Nöroendokrin Tümör

Abstract

Stomach cancers are still an important disease due to their prevalence and high mortality. The most common histopathological subtype is adenocancers. Detection of rare gastric cancers may require clinical suspicion and additional tests. In this study, gastrectomy was performed; It is aimed to present the clinical and surgical treatment results of 22 gastric cancer patients with a rare histopathological diagnosis in the light of literature. The files of patients, who underwent gastrectomy for malignant reasons between January 2011-October 2020 in our center, were retrospectively reviewed. Twenty-two patients with rare histopathological diagnosis and available data were included in the study. The files of the patients were examined retrospectively, and information on age, gender, gastroscopy findings, gastroscopic biopsy, surgical procedure, additional examination, pathology reports, tumor diameter, follow-up time, recurrence and mortality information were recorded. Twenty-two patients, 11 males, 11 females, were included in the study. The mean age of the patients was 53 (0.3-108). Of the four patients who had no malignancy in their biopsies, two were operated after EUS, one PET-CT, one after suspected malignancy in MR findings. Of the patients, 12 were GIST, five were neuroendocrine tumors, two were non-Hodkin lymphoma, two were leiomyosarcoma, and one were squamous cell carcinoma. The mean follow-up time was 36 (0.3-108) months. Additional imaging and management by centers with high experience are important in order not to miss possible rare gastric cancers in gastric lesions.

Keywords: Gastrointestinal Stromal Tumor, Leiomyosarcoma Gastric Cancer, Gastric Neuroendocrine Tumor

Giriş

Mide kanseri 2018 yılında bir milyondan fazla yeni tanı alarak dünyadaki en yaygın beşinci kanser haline gelmiştir. Yine aynı yılda dünya çapında yaklaşık 783.000 ölümden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (1). Mide malign tümörleri; yaklaşık %90-95 adenokanserleri, %3 mukozayla ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomaları ve daha az sıklıkta görülen gastrointestinal stromal tümörler (GIST) ile karsinoid tümörleri içerir (2).

Son yıllarda mide kanserli hastaların sağ kalımındaki önemli gelişmelere rağmen, sıklıkla ileri bir aşamada teşhis edilir ve yüksek rekürrens

insidansı nedeniyle prognozlar tatmin edici değildir (3). Mide kanserleri ileri aşamalara ulaşana kadar çoğunlukla asemptomatiktir. Etkin tarama yöntemleri kullanarak erken tanı ve tedavi uygulanabilmesi mortalitenin azalmasına önemli katkı sağlar (3).

Tüm tedavilere rağmen beş yıllık sağ kalım %30 civarındadır (4). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki mide kanseri hastalarının yarısından fazlasının tanı anında bölgesel veya uzak metastazlarının olduğu bildirilmiştir (5). Halen erken tanı ve gerekli hastalarda onkolojik prensiplere uygun ve etkin cerrahi; tedavinin en önemli basamaklarını oluşturmaktadır.

Bu çalışmada mide malign tümörü nedeniyle gastrektomi yapılan; nadir görülen histopatolojik tanıya sahip 22 mide kanseri hastasının klinik ve cerrahi tedavi sonuçlarının literatür eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmanın etik kurul onayı 13.10.2020 tarih; KA20/376 proje numarası ile Başkent Üniversitesi'nden alınmıştır. Merkezimizde Ocak 2011- Ekim 2020 tarihleri arasında malign mide

	ORCID No
Ramazan GÜNDOĞDU	0000-0002-8799-3265
Hakan YABANOĞLU	0000-0002-1161-3369
Serkan ERKAN	0000-0002-4981-5492
Murat KUŞ	0000-0001-6529-7579

Başvuru Tarihi / Received: 18.01.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 17.10.2021

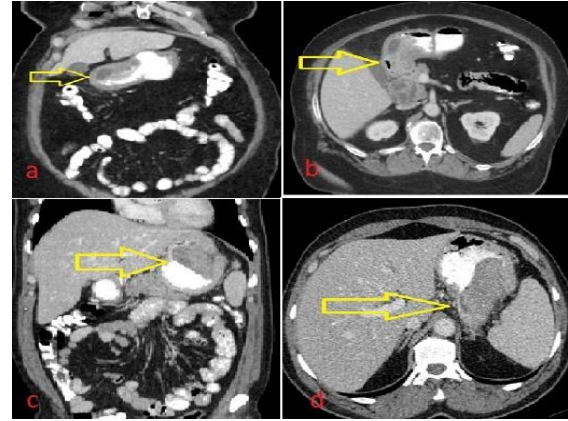
Adres / Correspondence : Ramazan GÜNDOĞDU
Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan EAH. Genel Cerrahi Kliniği, Adana
e-posta / e-mail : drramazang@gmail.com

kanseri nedenle gastrektomi uyguladığımız hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Literatürde sık gözlemlendiği bildirilen (adenokanser vb.) mide kanseri tanılı hastalar ve çoklu veri eksikliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Nadir gözlenen histopatolojik tanıları olan ve verilerine ulaşılabilen 22 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanıları gastroskopi, gastroskopik biyopsi, batın bilgisayarlı tomografi (BT), batın manyetik rezonans görüntüleme (MR), endoskopik ultrasonografi (EUS) ve pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) ile konuldu. Hastalara kitle lokalizasyonlarına göre onkolojik prensiplere uygun olarak ameliyat yapıldı. Hastaların dosyaları, otomasyon sistemi kayıtları geriye dönük incelendi ve telefonla ulaşıldı. Yaş, cinsiyet, gastroskopi bulguları, gastroskopik biyopsi, uygulanan cerrahi prosedür, ek tetkik uygulaması, spesmen patoloji raporları, tümör çapı, nüks varlığı, takip süresi ve mortalite bilgileri kaydedildi.

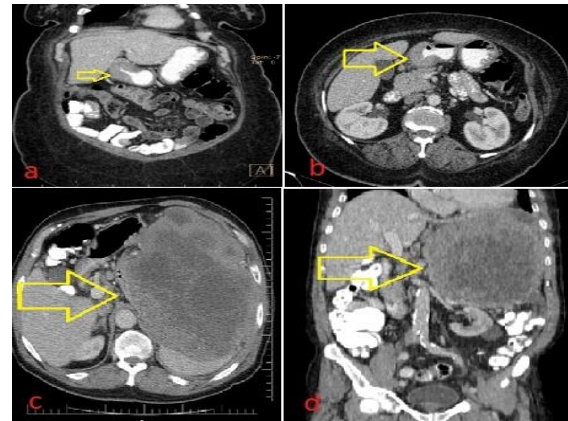
İstatistiksel analizlerde kantitatif değişkenler ortanca, minimum-maksimum olarak ifade edildi. Nitel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frekans dağılımları olarak rapor edildi. Değişkenlere ilişkin dağılım özelliğine göre uygun merkezi konum ve yaygınlık ölçüleri ile sonuçlar özetlendi.

Bulgular

Çalışmaya 11'i erkek, 11'i kadın olmak üzere toplam 22 hasta dahil edildi. Hastaların genel yaş ortalaması 53 (18-77) idi. Hastaların yalnızca 16'sına preoperatif gastroskopi yapılmıştı. Kalan altı hasta batında yer kaplayan kitle nedeniyle çekilen BT sonrasında ameliyat edilmişlerdi ve tamamı GİST idi. Gastroskopi bulgularına göre lezyon yedi hastada antrumda, ikişer hastada korpus ve gastrojejunostomi hattında, birer hastada da fundus, kardiya, antrum ve korpus, fundus ve korpustaydı. Gastrojejunostomi yapılan hastaların eski operasyon nedenleri benign patolojiler sebebiyleydi. Bir hastanın ise gastroskopisinde lezyon yoktu. Hastaların 15'ine gastroskopik biyopsi yapılmıştı ve biyopsilerin 11'inin sonucu nihai patoloji ile uyumluydu. Biyopsilerinde malignite saptanmayan dört hastanın ikisi EUS, biri PET-CT, biri MR bulgularında maligniteden şüphelenilmesi sonrasında ameliyat edildi. Hastaların 11'ine total gastrektomi, 10'una distal subtotal gastrektomi, birine mide wedge rezeksiyonu yapıldı. Gastrektomi ile beraber ek organ rezeksiyonu yapılan dört hasta bulunuyordu ve üçü GİST, biri leiomyosarkomdu. Hastaların ikisine gastrektomi ile beraber splenektomi, birine splenektomi ile beraber diafragma rezeksiyonu, birine parsiyel kolon rezeksiyonu ile karaciğer metastaz eksizyonu yapıldı. Opere edilen hastaların 12'si GİST, beşi nöroendokrin tümör (NET), ikisi non hodgkin lenfoma (diffüz B hücreli), ikisi leiomyosarkom, biri skuamöz hücreli karsinomdu (SCC), (Resim 1 ve 2).



Resim 1. a-b) Antrumda Nöroendokrin tümör; c-d) Fundusta Leiomyosarkom



Resim 2. a-b) Antrumda NHL, c-d) Sol üst kadranı dolduran GİST

Lenfoma olan bir hastada progresif kusma olması, diğer hastanın ise PET-CT'sinin malignite şüphesi içermesi nedeniyle ameliyat edildiği görüldü. Patoloji sonucu GİST olan hastaların yedisi yüksek, ikisi intermediate ve üçü düşük riskli idi. Patoloji sonucu NET olan hastaların üçü grade 1, biri grade 3 ve biri mikronet olarak raporlanmıştı. En büyük tümör çapı 7.75 (0.2-30) cm idi. Nadir görülen mide kanserli hastaların ortalama takip süresi 36 (0.3-108) aydı. Hastaların 15'inin sağ olduğu, üçünün takipten çıktığı (ulaşılamadığı), dördünün exitus olduğu görüldü. Mortalitelere post operatif 10. günde SCC tanılı, postoperatif iki ve 16. ayda GİST tanılı, postoperatif dördüncü ayda leiomyosarkom tanılı hastalarda görüldü. Leiomyosarkom tanılı dördüncü ay, GİST tanılı altı, 47 ve 57. ay, NET tanılı 22. aylarda olmak üzere toplam beş hasta tümör nüksü bulunuyordu (Tablo 1).

Tartışma

Mide malign neoplazileri kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir (3). Erkekler kadınlardan iki kat daha fazla etkilenmektedir. 60-70 yaş aralığında görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (6). Hastalarımızda kadın erkek

oranı eşitti ve genel yaş ortalaması 53 (18-77) idi. Mide adenokarsinomları, histolojik tipler arasında mide kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (1). Çalışmamıza nadir görülen

histopatolojik tipler dahil edildi; hastaların 12'si GİST, beşi NET, ikisi Non Hodkin Lenfoma, ikisi leiomyosarkom, biri SCC idi.

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik verileri

Hasta	Yaş	Cins	Gastroskopi bulguları	Biyopsi	Op	Ek tetkik	Patoloji	Tm çap (cm)	Takip (ay)	Nüks (ay)	Survey (ay)
1	44	K	Antrum-korpus	NET	TG	-	NET, Grade 1	2	36	Yok	Sağ
2	60	K	Antrum	NET	DSG	-	NET, Grade 3	7.5	22	22	TÇ
3	50	E	Antrum	Benin	DSG	MR	NET, Grade 1	2.4	17	Yok	Sağ
4	43	K	Kardiya	NET	TG	-	NET, Grade 1	4	87	Yok	Sağ
5	60	K	Fundus-korpus	NET	TG	-	Mikro NET	0.2	79	Yok	Sağ
6	46	E	Antrum	Sarkom?	DSG	-	GİST, Intermediate	5	55	Yok	Sağ
7	65	E	-	-	DSG+S	BT	GİST, yüksek	27	65	47	Sağ
8	71	E	Antrum	Benign	DSG	EUS	GİST, düşük	7.5	34	Yok	Sağ
9	77	K	Gj hattı	Malignite şüphesi	TG	-	GİST, yüksek	8.5	2	Yok	Exitus Po 2
10	70	K	Doğal	-	WR	BT	GİST, düşük	5	36	Yok	TÇ
11	48	E	Korpus	GİST?	TG	-	GİST yüksek	12.5	105	Yok	Sağ
12	47	E	-	-	TG	BT	GİST, yüksek	15	102	Yok	Sağ
13	72	E	-	-	TG+S+DR	BT	GİST, yüksek	25	100	Yok	Sağ
14	66	K	-	-	DSG	BT	GİST, yüksek	25	16	Yok	Exitus Po :16
15	68	E	-	-	TG	BT	GİST, intermediate	6.4	36	6	TÇ
16	47	E	-	-	TG+S	BT	GİST, yüksek	30	72	57	Sağ
17	41	E	Antrum	Benign	DSG	EUS	GİST, düşük	4	17	Yok	Sağ
18	52	K	Antrum	Displazi?	DSG	Pet-CT	NHL, B hücreli	4.5	28	Yok	Sağ
19	18	K	GJ hattı	NHL	TG	-	NHL, B hücreli	13	108	Yok	Sağ
20	54	E	Fundus	MMT	TG	-	Leiomyo-sarkom	10	84	Yok	Sağ
21	48	K	Korpus	MMT	DSG+KR+KM	-	Leiomyo-sarkom	18	4	Var	Exitus Po:4
22	72	K	Antrum	SCC	DSG	-	SCC	8	0.3	Yok	Exitus Po: 0.3

TG: Total gastrektomi, DSG: Distal subtotal gastrektomi, GJ: Gastrojejunostomi, MMT: Malign mezenkimal tümör, SCC: Skuamoz hücreli karsinom, S:splenektomi, WR: Wedge rezeksiyon, DR: Diafragma rezeksiyonu, KR: Kolon rezeksiyonu, KM: Karaciğer metastazektomi, TÇ: Takipten çıkan, MR: Magnetik rezonans görüntüleme, BT: Bilgisayarlı tomografi, EUS: Endosonografi, Pet-CT: Pozitron emisyon tomografisi, NHL: Non Hodkin Lenfoma, GİST: Gastrointestinal stromal tümör

Gastrik NET'ler, mide mukozasının enterokromaffin benzeri hücrelerinden kaynaklanan neoplazilerdir. Nadir görülmekte ve üst sindirim endoskopisinin yaygın kullanımı nedeniyle tanıları giderek artmaktadır (7). Gastrik NET'ler üç farklı alt grupta sınıflandırılır. Tip I; NET'lerin %70-80'ini oluşturur ve kadınlarda daha sık görülür. Çoğu, mide gövdesi veya fundusta yerleşmiş küçük, çoklu tümörler olarak bulunur ve mide duvarının mukozal veya submukozal katmanlarıyla sınırlıdır. Tip II; tüm NET'lerin %5-6'sını oluşturur. Erkeklerde ve kadınlarda eşit oranlarda ortaya çıkar. Tip II NET'lerin yaklaşık %30'u başvuru sırasında metastatiktir. Tüm NET'lerin yaklaşık %10-15'ini

temsil eden Tip III'ler, gastrin sekresyonundan bağımsız gelişen sporadik tümörlerdir. Tümörler genellikle tektir ve 10 mm'den büyüktür (8). Karsinoid sendromu olarak bilinen flushing, taşikardi ve diyare gastrik NET'lerde nadiren görülür (<%1) ve neredeyse tamamı Tip III tümörlerle, özellikle de karaciğer metastazı olanlarla ilişkilidir (9). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve muskularis propriaya invazyonu özellikleri ne olursa olsun <20 mm tümörler için endoskopik rezeksiyon (ER) önermektedir. Tümör sayısının tekli >20 mm veya çoklu olan tümörler için cerrahi rezeksiyon veya ER önermektedir. Tip II'ye ER öneren olsa da farklı klavuzlar rezeksiyon

önermekte, Tip III'e ise mide adenokanserinde olduğu gibi agresif rezeksiyonlarla yaklaşılması tavsiye edilmektedir (8). Tanısı NET olarak raporlanan beş hastanın üçü grade 1, biri grade 3 ve biri mikronetti. Hastaların yalnız biri erkekti. Tümör boyutları 0.2 ve 7.5 cm arasında değişmekte idi. En büyük tümör çapı 0.2 ve 2 cm boyutlu hastaların multiple odakta lezyonları vardı ve tüm hastalara gastrektomi (total/distal subtotal) yapıldı. Hastaların dördü tümörsüz ve sağ idi. Yalnız 1 hastada 22. ayda tümör nüksü oldu ve takibine dış merkezde devam ettiği öğrenildi.

Gastrointestinal stromal tümörler, gastrointestinal sistem boyunca herhangi bir yerde meydana gelebilen, yumuşak dokunun nadir görülen sarkomlarıdır (10). En sık midede (%51), ardından ince bağırsak (%36), kolon (%7), rektum (%5) ve özofagusta (%1) görülürler. Tümör çapı küçük ve/veya mitotik oran düşük olsa bile metastaz gözlenebileceğinden GIST'ler potansiyel olarak kötü huylu tümörler olarak kabul edilmektedir. GIST'ler çok düşük, düşük, intermediate veya yüksek riskli olarak sınıflandırılır (11). Patoloji sonucu GIST olarak raporlanan hastaların yedisi yüksek, ikisi intermediate ve üçü düşük riskli idi. GIST'ler herhangi bir yaşta ortaya çıkar, ancak en yaygın olarak 60 yaşından büyüklerde teşhis edilir. Erkekler ve kadınlar eşit derecede etkilenir. Tanı anında ortalama tümör boyutu altı cm'dir (10). GIST tanılı hastaların yaş ortalaması 53 (18-77), tümör çapı 7.75 (0.2-20) cm idi ve çoğunluğu kadındı. Subepitelyal yerleşimli olan GIST şüpheli lezyonlardan EUS kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu, halen kesin tanı için önerilmektedir (11). Boyutu ≤ 2 cm GIST'ler potansiyel iyi huylu olarak kabul edilebilmekte ve abdominal yayılma riskinden ötürü preoperatif biyopsi önerilmemektedir. Bu nedenle tanıda BT incelemesi ve EUS oldukça değerlidir (12). İki cm veya daha büyük olan veya şüpheli bulguları olan GIST'ler çıkarılmalıdır, oysa daha küçük tümörler 6-12 aylık aralıklarla endoskopik olarak izlenebilir ya da eksize edilebilirler (13). Metastazı olmayan rezektabl GIST'ler için genel olarak cerrahi rezeksiyon ilk seçenek olarak önerilmektedir. İmatinib ve türevi olan ilaçlar ise rezeke edilemeyen metastatik ya da tekrarlayan olgularda birincil bir yaklaşım olarak önerilmektedir (11). Cerrahi yöntemlerden endoskopik, laparoskopik veya açık rezeksiyonlar GIST için uygulanabilmektedir (12). Tümör psödokapsülü rüptüre olmadan GIST'lerin tam (R0) rezeksiyonu cerrahi tedavinin temel amacıdır (14). Lenf nodu metastazı yaklaşık %1 olması nedeniyle lenf diseksiyonu önerilmemektedir (13). Hastaların ikisine submukozal lezyon olması nedeniyle iğne biyopsisi yapılmaksızın EUS ile, altısına batında yer kaplayan kitle nedeniyle BT ile tanı konuldu. İntraoperatif komşu organ tutulumu nedeniyle üç hastaya unblok rezeksiyon yapıldı. Yalnız bir hasta geniş wedge rezeksiyon ile tedavi edildi. Tüm

operasyonlar açık yapıldı ve hiçbir hastaya lenf diseksiyonu yapılmadı. Postoperatif nüks oranları GIST'lerde ~%10 olarak bildirilmiştir (10). Çalışmamızda 6, 47 ve 57. aylarda 3 hastada nüks olduğu görülmüş olup biri imatinib ile tedavi edilmiş, diğer iki hasta tekrar ameliyat edilmiştir.

Primer mide lenfomaları, primer mide kanserlerinin ortalama %5'ini oluşturan nadir bir tümördür (15). NHL'nin en yaygın ektranodal bölgesi midedir ve tüm ektranodal lenfomaların %30-40'ını ve tüm gastrointestinal lenfomaların %55-65'ini oluşturur (16). Mide lenfomalarının tanısı klinik endoskopik görünüm ve çoklu biyopsilerle konulabilmektedir. Bazı şüpheli durumlarda gerek sistemik hastalığı değerlendirmek gerekse ayırıcı tanı yapabilmek amacıyla MR, BT, EUS, PET-CT görüntülemelerinden faydalanılabilmektedir (17). Günümüzde primer gastrik lenfoma tedavisi ameliyattan ilişkili hastalarda helikobakter pylori eradikasyonu ve kemoterapi rejimlerine kaymıştır. Cerrahi artık tedavinin temel taşı değildir ve tümöre bağlı perforasyon, kanama veya tıkanma vakalarıyla sınırlıdır (15). Gastrokopi ile yapılan biyopside malignite saptanmaması üzerine çekilen PET-CT'de yüksek malignite şüphesi nedeniyle ameliyat edilen bir hasta, eski gastrojejunostomi hattında NHL ile uyumlu patoloji sonucu olup progresif kusma nedeniyle opere edilen olmak üzere iki hastamız bulunmaktaydı. Hastaların ikisi de sağdı ve tümör nüksü yoktu.

Mide leiomyosarkomları mide malignitelerinin %0.1-3'ünü; mezenkimal tümörlerin %10-15'ini oluşturur. Yaş dağılımı ve klinik görünüm malign gastrointestinal stromal tümörlere benzerdir (18). Leiomyosarkomlar histolojik olarak da GIST'e benzer; ancak düz kas farklılaşması özellikleri gösterirler. Bunlar hücresel atipi, bol mitozlar ve nekroz alanları olan agresif tümörlerdir (19). Genellikle büyük bir boyuta, kanamaya veya rüptüre olana kadar klinik olarak sessizdirler (18). Büyük tümörler için, göğüs, karın ve pelvisin bilgisayarlı tomografisi tanıda faydalıdır. Rezektabl hastalık için iğne biyopsisi rüptür nedeniyle önerilmemektedir (20). Lenf nodu metastazı nadir olduğundan önerilmemekte, komşu organ invazyonu saptanan durumlarda unblok rezeksiyon önerilmektedir (20,21). Patoloji sonucu leiomyosarkom olarak raporlanan iki hastamız vardı. Bunlar intraoperatif kolon ve karaciğer metastazı olan ve subtotal gastrektomi ile beraber unblok rezeksiyon yapılan 48 yaşında ve tümör boyutu 10 cm olan total gastrektomi ile tedavi edilen 54 yaşındaki hastalardı. Her iki hastaya da lenf nodu diseksiyonu yapılmadı. Hastalardan genç olanı post op dördüncü ayda exitus olurken, diğerinin nüksüz ve sağ olduğu görüldü.

Primer mide skuamöz hücreli karsinomlar oldukça nadir görülen tümörlerdir ve tüm mide kanserlerinin %0.04-0.07'sini oluştururlar (22).

Primer mide SCC literatürde ortalama 100 kadar olguda bildirilmiştir (23). Ağırlıklı olarak SCC'nin altıncı dekattaki erkek hastaları etkilediği bildirilmiştir. Tümörün en yaygın yeri küçük ve büyük kurvaturlardır (2). Mide SCC'leri egzofitik yayılım ve invazyona neden olduğundan cerrahi için çoğu zaman uygun olmaz. Yapılabiliyor ise unblock rezeksiyon prognoz açısından en önemli basamaktır (2). Patolojisi SCC olarak raporlanan 72 yaşında kadın hastamızda tümör antrumda yerleşikti. Gastrointestinal hemoraji nedeniyle acil şartlarda subtotal gastrektomi yapıldı ve postoperatif 10. günde sepsis nedeniyle exitus oldu.

Mide kanserli hastalardaki mortalite yüksekliğinin en önemli nedeni geç tanı ve tedavi olduğu bilinmektedir (24). Tüm hastaların ortalama takip süresi 36 (0.3-108) aydı. Mortalite post operatif 10. günde SCC tanılı, postoperatif iki ve 16. ayda GİST tanılı, postoperatif dördüncü ayda leiomyosarkom tanılı hastalarda görüldü. Leiomyosarkom tanılı dördüncü ay, GİST tanılı altı, 47 ve 57. ay, NET tanılı 22. aylarda olmak üzere toplam beş hasta tümör nüksü bulunuyordu.

Sonuç olarak mide kanseri halen toplumun büyük kesimini etkileyebilecek; erken tanı tedavi yapılmaz ise mortalitesi azımsanmayacak kadar yüksek olan bir hastalık olmaya devam etmektedir. Mide lezyonlarında olası nadir görülen mide kanserlerinin atlanmaması için ek görüntüleme yapılması ve deneyimi yüksek merkezlerce yönetimi önem arz etmektedir.

Etik Kurul Onayı: Etik Kurul onayı 13.10.2020 tarih; KA20/376 proje numarası ile Başkent Üniversitesi'nden alınmıştır.

Kaynaklar

1. Johnston FM, Beckman M. Updates on Management of Gastric Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(8):67.
2. Zhou K, Faraz A, Magotra M, ve ark. Exophytic primary gastric squamous cell carcinoma and H. pylori gastritis. *BMJ Case Rep.* 2019;12(7):230-310.
3. Matsuoka T, Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. *World J Gastroenterol.* 2018;24(26):2818-32.
4. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin Endosc* 2014;47:478-89.
5. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, ve ark. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012;15(S1):38-47.
6. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, ve ark. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(5):700-13.
7. Dias AR, Azevedo BC, Alban LBV, ve ark. Gastric neuroendocrine tumor: review and update. *Arq Bras Cir Dig.* 2017;30(2):150-4.
8. Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K, ve ark. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2016;22(30):6817-28.
9. Crosby DA, Donohoe CL, Fitzgerald L, ve ark. Gastric neuroendocrine tumours. *Dig Surg.* 2012;29:331-48.
10. Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(6):555-9.
11. Akahoshi K, Oya M, Koga T, ve ark. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol.* 2018;24(26):2806-17.
12. Yang Z, Feng X, Zhang P, ve ark. China Gastrointestinal Stromal Tumor Study Group (CN-GIST). Clinicopathological features and prognosis of 276 cases of primary small (≤ 2 cm) gastric gastrointestinal stromal tumors: a multicenter data review. *Surg Endosc.* 2019;33(9):2982-90.
13. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2013;382(9896):973-83.
14. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, ve ark. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg.* 2010;97(12):1854-9.
15. Ceniceros-Cabrales AP, Sánchez-Fernández P. Perforated gastric diffuse large B-cell lymphoma: A case report and literature review. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84(3):412-4.
16. Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2011;17(6):697-707.
17. Juárez-Salcedo LM, Sokol L, Chavez JC, ve ark. Primary gastric lymphoma, epidemiology, clinical diagnosis, and treatment. *Cancer Control.* 2018;25(1):1073274818778256.
18. Weledji EP, Enoworock G, Ngowe MN. Gastric leiomyosarcoma as a rare cause of gastric outlet obstruction and perforation: a case report. *BMC Res Notes.* 2014;7:479.
19. Aggarwal G, Sharma S, Zheng M, ve ark. Primary leiomyosarcomas of the gastrointestinal tract in the post-gastrointestinal stromal tumor era. *Ann Diagn Pathol.* 2012;16(6):532-40.
20. O'Hanlon DM, Griffin SM. Management of other oesophageal and gastric neoplasms. *Upper Gastrointestinal surgery. A companion to specialist surgical practice.* Edited by: Michael Griffin S, Rames SA. 2000, London, NW1 7DX, England: WB Saunders Company Ltd.
21. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg.* 2003;90:1178-86.
22. Hwang SH, Lee JH, Kim K, ve ark. Primary squamous cell carcinoma of the stomach: A case report. *Oncol. Lett.* 2014;8:2122-4.
23. Chen Y, Zhu H, Xu F, ve ark. Clinicopathological characteristics, treatment, and prognosis of 21 patients with primary gastric squamous cell carcinoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1-6.
24. Yüksel BC, Uçar NS, Yıldız Y, ve ark. Mide kanserinde standart D2 diseksiyona karşı D1 diseksiyonun mortalite ve morbidite çalışması. *Ulus Cerrahi Derg.* 2009;25:87-91.

Erişkin Konjenital Diafragma Hernisi Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız

Adult Congenital Diaphragmatic Hernia Treatment Results

Serkan ERKAN¹, Hakan YABANOĞLU¹, Ramazan GÜNDOĞDU¹, Murat KUŞ¹, Murathan ERKENT²

¹Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan EAH. Genel Cerrahi Kliniği, Adana
²Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Ankara

Öz

Diyaframatik herni, diyaframdaki defekt neticesinde batın organlarının toraksa yer değiştirmesidir. Konjenital ya da edinsel nedenli olabilir (1). Konjenital diafragma hernileri bochdalec hernisi ve morgagni hernisidir. Edinsel nedenli olanlara göre daha sık olup görülme sıklığı 1-5/1000'dir. Edinsel diafram hernilerinin sık nedeni travmadır. Kendiliğinden veya iyatrojenik olarak ortaya çıkabilir (2). Tedavisinde cerrahi onarım önerilmektedir. Yazımızda konjenital diafragma hernisi cerrahi tedavi deneyimimizi sunmayı amaçladık. Merkezimizde konjenital diafragma hernisi nedeniyle Ocak 2011-Aralık 2020 tarihleri arasında ameliyat edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Travma ve iatrojenik sebepli fitiği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza kriterlere uyan 12 hasta dahil edildi. Bu hastaların demografik verileri, başvuru şikayetleri, preoperatif görüntülemeleri, defekt lokalizasyonları, yapılan cerrahi işlemleri, hastanede yatış süreleri, erken dönem komplikasyonları, nüks ve mortalite oranları kaydedildi. Hastaların 7'si erkek, 5'i kadındı. Yaş ortalaması 60 (34-84) yılı idi. Hikayeleri detaylı sorgulandığında travma veya geçirilmiş cerrahi gibi iatrojenik sebepler yoktu. Tüm hastaların tanıları bilgisayarlı tomografi ile doğrulanmıştı. Defekt lokalizasyonları sağ ve solda eşit sayıydı. Hastaların 5'ine primer onarım+mesh herniorafi, 4 üne primer onarım, 3 tanesine sadece mesh ile onarım yapılmıştı. Hastanede ortalama kalış süresi 4 (1-8) gündü. Erken dönemde 2 hastada pulmoner emboli, 2 hastada yara problemi dışında erken ve geç dönem komplikasyon görülmemişti. 2 hastanın tedavisi ani gelişen pulmoner emboli nedeni ile mortalite ile neticelenmişti. Konjenital diafragma hernileri, çoğunlukla çocuk yaşta tanı alsada nadiren de olsa ileri yaşlarda da tanı alabilmektedir. Tedavisi cerrahi olup bu tedavinin başarısı yüksek, morbidite ve mortalitesi düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Bochdalec Hernisi, Edinsel, Diyaframatik Herni, Konjenital, Morgagni Hernisi

Abstract

Diaphragmatic hernia is the displacement of the abdominal organs to the thorax as a result of the diaphragm defect. It may be congenital or acquired (1). Congenital diaphragm hernia is bochdalec hernia and morgagni hernia. It is more common than those with acquired causes and its incidence is 1-5/1000. Trauma is the most common cause of acquired diaphragmatic hernias. It may occur spontaneously or iatrogenically (2). Surgical repair is recommended in its treatment. We aimed to present our experience in congenital diaphragmatic hernia surgery. The files of patients, who were operated on for congenital diaphragmatic hernia between January 2011 and December 2020 in our center were retrospectively reviewed. Twelve patients, who met the criteria were included in our study. Patients with hernia due to trauma and iatrogenic reasons were excluded from the study. Demographic data, admission complaints, preoperative imaging, defect localization, surgical procedures performed, length of hospital stay, early complications, relapse and mortality rates of these patients were recorded. Seven of the patients were male and 5 were female. The average age was 60 (34-84 min-max) year. Six patients were admitted to the emergency department with acute complaints. When their stories were questioned in detail, there were no iatrogenic reasons such as trauma or previous surgery. Diagnoses of all patients were confirmed by computerized tomography. Defect localizations were equal on the right and left. 5 of the patients underwent primary repair + mesh herniorraphy, 4 of them primary repair, and 3 of them repair with mesh alone. Average length of stay in the hospital was 4 (1-8) days. There were no early or late complications, except embolism in 2 patients and wound problems in 2 patients in the early period. Mortality was seen in 2 patients. Although congenital diaphragmatic hernias are mostly diagnosed in childhood, they can rarely be diagnosed in advanced ages. The treatment is surgical and the success of this treatment is high, morbidity and mortality are low.

Keywords: Bochdalec Hernia, Acquired, Diaphragmatic Hernia, Congenital, Morgagni Hernia

Giriş

Diyaframatik herniler (DH) konjenital ve edinsel olarak iki gruba ayrılırlar. Konjenital nedenli olanlar morgagni hernisi (MH) ve bochdalec hernisi (BH), edinsel olanlar hiatus hernileri, travmatik diafragma hernileri ve iyatrojenik diafragma hernileridir. Konjenital diafragma hernileri (KDH)

ilk defa 1679'da Vincent Alexander Bochdalek tarafından tanımlanmıştır. İki tipi vardır. En sık görülen tipi BH diğeri MH'dir. Bochdalec hernisi konjenital diyafram fitiklerinin %80'ini oluşturur (3). Posterolateralde olup en sık sol taraftadır. Morgagni hernisi ise sternumun hemen arkasında anterior yüzde gelişen hernilerdir (4).

Konjenital diyafram hernilerinin etyolojisi net olmamakla birlikte genetik, çevresel ve beslenme faktörleri etyolojide suçlanan nedenlerdir. Diyafram liflerindeki gelişimsel kusurlar, plöroperitoneal kanalın kapanmasında oluşabilecek problem, vitamin eksikliği hatta teratojen faktörler etyolojide suçlanmıştır (5-6). Kardiyak, gastrointestinal, genitoüriner anomaliler veya trizomiler gibi kromozomal anöploidi ile birlikteliği sıkır.

Edinsel diyafram hernileri genelde travma nedenlidir. Yaralanmadan aylar sonra bile fark edilebilirler. Daha sık olarak künt travma nedenli olsalar da penetran travma sonrasında da

	ORCID No
Serkan ERKAN	0000-0002-4981-5492
Hakan YABANOĞLU	0000-0002-1161-3369
Ramazan GÜNDOĞDU	0000-0002-8799-3265
Murat KUŞ	0000-0001-6529-7579
Murathan ERKENT	0000-0002-3592-5092

Başvuru Tarihi / Received: 20.01.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 29.10.2021

Adres / Correspondence : Serkan ERKAN
Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan EAH. Genel Cerrahi
Kliniği, Adana
e-posta / e-mail : drserkanerkan@yahoo.com.tr

görülebirlirler (7). Travma sonucu oluşan diyafragma hernileri, muhtemelen diyaframın embriyolojik füzyon noktaları boyunca potansiyel zayıflık alanlarında ortaya çıkmaktadır. Plöroperitoneal basınç gradyentinde oluşan ani değişiklik buna sebep olmaktadır (8). Bu herniler daha çok diaframın sol tarafında olur. Karaciğer sağ diafram altında koruyucu bir etki yapar (9). Sağ tarafta olanlar nadir olsalar da morbidite ve mortalite oranları sola göre daha yüksektirler (8).

Diyafram hernilerinde iyileştirici tedavi cerrahidir. Diafram hernileri, yetişkinde 1901'de Aue, çocuklarda 1928'de Betman ve Hess tarafından ilk olarak başarıyla ameliyat edilmişlerdir (10). Transtorasik, transabdominal ve laparoskopik yaklaşımlar uygulanabilse de laparoskopik yaklaşım, daha az hastanede kalış, daha hızlı sosyal ve medikal iyileşme oranlarıyla daha fazla tercih edilmektedir. Açık ya da laparoskopik cerrahide primer onarım ilk tercihtir. Ancak primer onarımın mümkün olmadığı büyük defektlerde mesh ile onarım yapılmalıdır (8).

Bu çalışmada konjenital nedenli olduğunu düşündüğümüz diyaframatik hernilerde cerrahi tedavi sonuçlarımızı sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

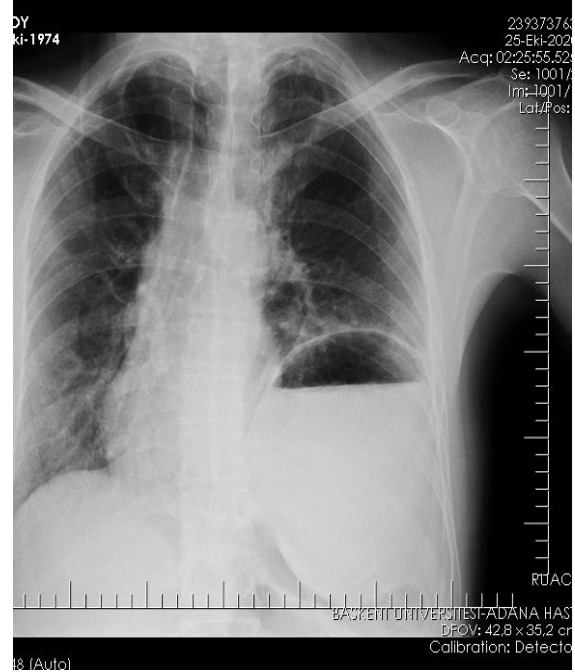
Çalışmamız Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından 29/12/2020 tarihinde KA/20475 no ile onaylanmış ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Çalışma Helsinki Deklorasyonuna uygun olarak yapılmıştır. Merkezimizde Ocak 2011–Aralık 2020 tarihleri arasında KDH nedeniyle ameliyat ettiğimiz hastaların dosyalarını geriye dönük olarak inceledik. Çalışmaya veri eksikliği olmayan ve kriterlere uyan 12 hastayı dahil ettik. Hikayelerinde travmatik öykü ve iyatrojenik neden bulunan 4 hastayı çalışma dışı bıraktık. Hastaların demografik verileri, başvuru şikayetleri, radyolojik görüntüleme raporları, fitiğin anatomik lokalizasyonu, yapılan cerrahi işlemleri, hastanede yatış süreleri, erken dönem komplikasyonları, nüks ve mortalite oranlarını kaydedildi.

İstatistiksel analizlerde kantitatif değişkenler ortanca, minimum-maksimum olarak ifade edildi. Nitel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frekans dağılımları olarak rapor edildi. Değişkenlere ilişkin dağılım özelliğine göre uygun merkezi konum ve yaygınlık ölçüleri ile sonuçlar özetlendi.

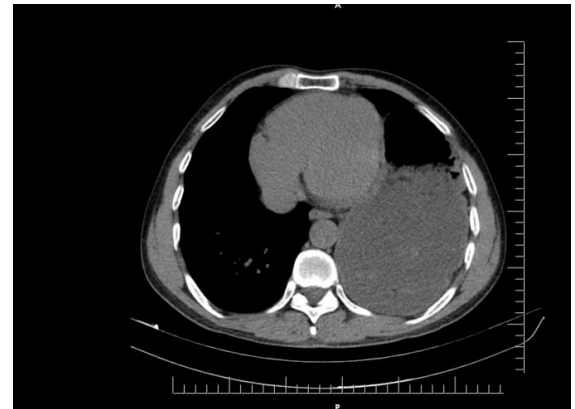
Bulgular

Diyafram Herni onarımı yapılan toplam hasta sayımız 12 idi. Hastaların 7'si erkek 5'i kadındı. Yaş ortalaması 60 (34-84) yıl idi. İlk başvuru şikayetleri solunum ve sindirim sistemine ait idi. Sekiz hasta; karın ağrısı, bulantı, kusma, 4 hasta nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayetleri ile hastaneye başvurmuştu.

Nefes darlığı ve solunum şikayetleri ile başvuran hastaların çekilen PA Akciğer grafilerindeki (Resim 1) şüphe üzerine tomografik incelemeleri yapılmış ve bunun neticesinde tanıları konulmuşken, karın ağrısı ile başvuran 8 hastanın ise sadece birinde direk grafideki şüphe üzerine, diğer 7 hastanın direk tomografik incelemesiyle tanısı konulmuştu (Resim 2). Hastaların travmatik veya iatrojenik bir öyküsü olmadığından bu hastalardaki herninin konjenital olduğu düşünüldü.



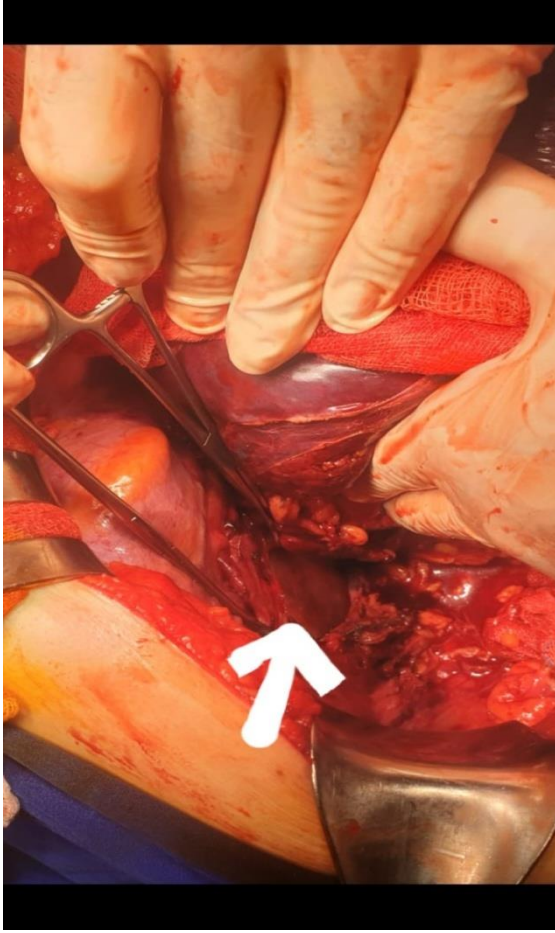
Resim 1. PA Akciğer grafisinde sol taraflı diyafram hernisi



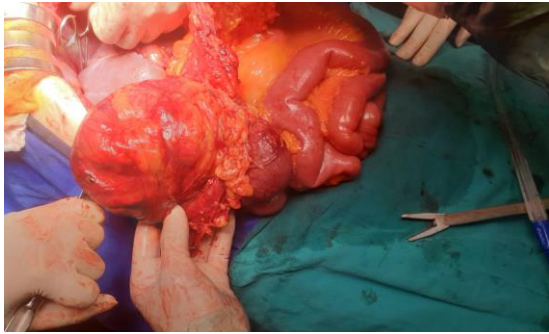
Resim 2. Sol Diyafram Hernisi preoperatif tomografik görüntü

Konjenital diyaframatik herni lokalizasyonları sağ ve solda eşit sayıda idi. Altı hasta BH (Resim 3), diğer 6 hasta MH mevcuttu. Sağ tarafta omentum ağırlıklı herniye olan kısımdı. İki vakada omentum haricinde kolon (hepatik fleksura) da herni kesesi içindeydi. Sol tarafta ise sıklıkla herniye olan kısım

mide olup, 2 vakada mide ile birlikte kolon (splenik fleksura) ve dalak da herniye olmuştu (Resim 4).



Resim 3. Sağ taraf posterolateral yerleşim (Bochdalec Hernisi)



Resim 4. İnkansere hepatik fleksuranın fitik kesesi ile birlikte görüntüsü

Diyafragmatik Hernitanısı alan her hastaya cerrahi tedavi uygulandı. Hastaların 4 üne primer onarım, 5'ine primer onarım+mesh herniorafi, 3 tanesine sadece mesh ile onarım yapıldı. Sekiz hastaya açık cerrahi, 4 hastaya da laparoskopik cerrahi uygulandı. Açık cerrahi uygulanan hastalardan sadece 1 tanesi fitik büyüklüğü ve diseksiyon yapılamaması nedeniyle kapalıdan açığa dönüldü. Yöntem tercihi fitiğin lokalizasyonu, boyutu ile birlikte herniye olan organların ve cerrahi alanın durumu etkili oldu.

Erken dönemde 2 hastada pulmoner emboli, 2 hastada yara problemi görüldü. Yara problemi olan hastaların birinde trochar yerinde hematoma şeklinde yara dudaklarında ayrışma mevcuttu. Günlük pansuman takipleriyle tedavi edildi. Ek bir girişim yapılmadı. Diğer 2 hastanın biri pulmoner emboliye sekonder ameliyat sonrası solunum yetmezliği nedeniyle ekstübe edilemedi ve 3. günde kardiyak arrest gelişti. Resüstasyona cevap alınmadı. Bu hastanın ek komorbiditeleri mevcuttu. Diğer hasta da post op 6. günde kardiyak emboliye sekonder ani kardiyak arrest sonucu kaybedildi. Bu hastada da ek komorbiditeler mevcuttu.

Operasyon sonrası hastanede kalış süreleri laparoskopik cerrahi yapılan hastalarda belirgin olarak daha kısaydı. Açık cerrahi yapılan hastaların hastane kalış süresi ortalaması 4 (1-8) gün, laparoskopik cerrahi yapılanlarda 1,5 (1-2) gündü. Hastaların bir yıllık takiplerinde nüks görülmedi.

Tartışma

Konjenital diyafragma hernilerinde patoloji; diyafram hernisi, pulmoner hipoplazi ve batin organlarının toraks içine yer değiştirmesi olmak üzere üç öğeden oluşur. Akciğer gelişecek yeterli boşluğu bulamayınca gelişen pulmoner hipoplazi ve pulmoner hipertansiyon surveyi etkiler. Büyük çoğunluğu intrauterin dönemde 22-24. haftalarda yapılan ultrasonografi ile saptanırlar. Büyük defektlerde ilk 3 ayda bile tanı alabilirler. İntrauterin saptanamayanlar, yaşamın ilk birkaç saati veya gününde solunum sıkıntısıyla bulgu verebilirler (9). Birinci aydan sonra tanınanlar ise geç tanı almış KDH olarak adlandırılırlar. Vakaların çok az bir kısmı tanınmadan erişkin yaşa geçer. Morgagni hernisi, BH'ye kıyasla ileri yaşta fark edilme oranı daha fazladır. Belirli bir cinsiyette daha sık görüldüğüne dair bir kanıt olmasa da erkeklerde kızlara göre daha sık görüldüğüne dair veriler mevcuttur. Mortalite akciğer hipoplazisi ve pulmoner hipertansiyona bağlı gelişmektedir (11,12). İntrauterin dönemde tanı konulamayan çocuklarda solunum sıkıntısı, takipne ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları gibi solunum şikayetleri yanında beslenme yetersizliği, gelişme geriliği ve beslenmeyle öksürme ve boğulma da görülebilir. Benzer şekilde, yetişkinlerde de nefes darlığı, şişkinlik, hazımsızlık retrosternal veya göğüs ağrısı gibi hem gastrointestinal hem de solunum semptomları yaşanabilir (13,14). Çocuk yaşta vakalar daha çok solunum problemleriyle başvururken yaş ilerledikçe gastrointestinal semptomlar ön plana çıkmaktadır. Retrosternal ağrı, göğüs ağrısı, reflü ve ileus sık görülen başvuru semptomlarıdır. Bu şikayetlerin araştırılması sırasında da tanı konulabilir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kadın ve erkek hasta sayıları arasında anlamlı fark yoktu. Yaş Ortalamamız 60 (34-84) yıl idi. Gastrointestinal

semptomla başvuran hasta sayısı 8, nefes darlığıyla başvuran hasta sayısı 4' idi (Tablo 1).

Tablo 1. Semptomlar

Gastrointestinal	8	%66
Respiratuar	4	%34

Konjenital diyafragma hernilerinin %85-90'ı solda, %10-15'i sağda, %2'si bilateraldir. %60 vakada başka bir konjenital anomali eşlik etmez (15). Fıtığın büyüklüğü ve içeriği semptomların şekli ve şiddetini belirler. Fıtıklaşan kısım en çok omentum ve kolondur. Ayrıca mide, ince barsaklar ve karaciğer de fıtıklaşabilir (16). Morgagni Hernisinde kesesinin içinde en sık omentum görülür ve görülme sıklığına göre kolon, mide ve ince barsak bunu takip eder. Bochdalec hernilerinde ise omentum ve retroperitoneal organlar kesenin içindedir (17,18). Lokalizasyon yeri sağ ve solda eşit sayıda ve bilateral görülen vakamız yoktu (Tablo 2). Sağda görülen 5 hastada defekt anteromedial yüzde 1 hasta posterolateral yüzdeydi. Soldaki hastaların sadece 1'i anteromedial yüzde diğerleri posterolateral yüzdeydi. Yani toplamda 6 hastada defekt anteromedial yüzde (MH), 6 hastada posteromedial (BH) yüzdeydi (Resim 4). Oysa KDH'lerinde Bochdalec insidansı %80'lerdedir.

Tablo 2. Hastaların demografik verileri

Toplam Vaka Sayımız	12
Erkek Hasta	7
Kadın Hasta	5
Yaş Ortalaması	60
Morgagni Hernisi	6
Bochdalec Hernisi	6

Konjenital Diyafragma Hernilerinde intrauterin ya da çocukluk döneminde saptanamayıp ileri yaşa gelen hastalarda tanı farklı şikayetlerin tanısı sırasında yapılan tetkikler esnasında saptanır. İlk tanı aracı göğüs radyogramları (Resim 1) olup şüphe durumunda çekilen tomografiler (Resim 2) tanıyı kesinleştirir. Fıtık yaygınlığı, fıtık içeriği ve fıtık kesesindeki organların durumunu daha iyi değerlendirmek için BT hem ulaşılma kolaylığı hem de tanı başarı oranıyla tercih edilen görüntüleme yöntemidir (19,20). Mide ve kolonun fıtıklaştığının gösterilmesi için baryumlu grafilerde tanı kullanılabilir (19). Bilgisayarlı Tomografi tanı koymada altın standart haline gelmiştir ve kesin tanı oranı %83-100 arasındadır (21). Bizim hastalarımızda da tanı BT ile konulmuştu.

Konjenital diyafragma hernilerinde intrauterin tedavi protokolleri haricindeki iyileştirici tedavi cerrahidir. Herniye olan organların inkanserasyon ve strangülasyonu neticesinde morbidite ve mortalitenin artmaması için cerrahi tedavi tanıdan hemen sonra yapılmalıdır. Erişkin yaşta görülen KDH sayılarının sınırlı olmasından dolayı yapılmış bir randomize çalışma olmasa da açık veya

laparoskopik yolla yapılan cerrahide son yıllarda laparoskopik cerrahi tercih edilir olmuştur ve greftli laparoskopik yaklaşımın iyi sonuçlar verdiğine dair yayınlar mevcuttur (22). Cerrahi teknik seçimi hasta, hastalık durumu ve cerrahi tecrübeye bağlı değişebilmektedir. Cerrahi sırasında herni kesesinin çıkarılması tartışmalı olup genel görüş çıkarılmaması yönündedir. Onarım şekli fıtık lokalizasyonu, fıtık çapı, herniye olan organların ve cerrahi alanın durumuna göre tercih edilmiştir. Herni kesesi çıkarılmasına özellikle çalışılmamıştır. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da son yıllarda laparoskopik mesh ile onarım tercih edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Cerrahi Prosedürler

	Açık	Laparoskopik
Primer Onarım	3	1
Mesh İle Onarım	1	2
Primer + Mesh İle Onarım	4	1

Transabdominal cerrahi sonrası komplikasyonlar plevral efüzyon, atelektazi, cerrahi alan enfeksiyonu, yara problemi, derin ven trombozu ve pulmoner embolidir (18). Cerrahi sonrası rekürrens oranları oldukça düşüktür. Bizim hastalarımızda 4 hastada komplikasyon gelişti. Bu hastalarda 2 tanesi erken dönem emboli idi ve bu 2 hasta da mortal seyretti. Diğer 2 hastanın ise 1'i trochar yerinde hematoma, diğeri yara ayrışmasıydı (Tablo 4). İki de medikal tedaviyle geriledi. Hastaların 1 yıllık takiplerinde nüks olan hastamız olmadı.

Tablo 4. Komplikasyon ve Mortalite

	Açık Cerrahi	Laparoskopik Cerrahi
Komplikasyon Olan Hasta Sayısı	2	2
Yara Yeri Problemi	0	2
Emboli	2	0
Mortalite	2	0

Konjenital Diyafragma Hernisinde mortalite oranları %10-44 arasında değişmektedir (23). Erişkin yaşa gelenlerde ise mortalite oranı düşüktür. Mortalite, gelişen komplikasyonlara bağlı gelişir. Bizim mortalite sayımız 2 (%16) idi. Postoperatif 3 ve 6 günlerde kaybedilen iki hastamızda da altta yatan neden emboliydi.

Sonuç olarak Konjenital Diyafragma Hernilerinin erişkin yaşta görülmesi nadir rastlanan bir durumdur. Morbidite ve mortaliteleri önlemek için tespit edildiğinde defekt cerrahi olarak onarılır. Farklı cerrahi seçenekler olsa da son yıllarda artan laparoskopik tecrübeyle birlikte laparoskopik onarım tercih edilen yöntem olmaya başlamıştır. Anatomik lokalizasyonu iyi belirlenen, inkanserasyon ve strangülasyon gelişmeden erken

dönemde cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda sonuçlar oldukça iyidir.

Etik Kurul Onayı: Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından 29/12/2020 tarihinde KA/20475 no ile onaylanmıştır.

Kaynaklar

1. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R ve ark. S. Congenital Diaphragmatic hernia - a review. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017;3:6.
2. Katukuri GR, Madireddi J, Agarwal S ve ark.. Delayed diagnosis of left-sided diaphragmatic hernia in an elderly adult with no history of trauma. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4):4-5.
3. Paris F, Tarazona V, Casillas M ve ark. Hernia of Morgagni. *Thorax.* 1973;28:631-6.
4. Arraez-Ayber LA, Gonzales-Gomez CC, Torres-Garcia AJ. Morgagni –Larrey parasternal diaphragmatic hernia in the adult. *Rev Esp Enferm Diag.* 2009;101(5):357-66.
5. Iritani I. Experimental study on embryogenesis of congenital diaphragmatic hernia. *Anat Embryol* 1984;169:133-9.
6. Allan DW, Greer JJ. Pathogenesis of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in fetal rats. *J Appl Physiol.* 1997;83:338-47.
7. Pancholi CK, Hombalkar NN, Dalvi SB ve ark. Left sided hydro-pneumothorax in a operated case of left diaphragmatic hernia repair: A diagnostic dilemma. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(4):3-4.
8. Testini M, Girardi A, Isernia RM, ve ark. Emergency surgery due to diaphragmatic hernia: case series and review. *World J Emerg Surg.* 2017;12:23.
9. Lodhia JV, Appiah S, Tcherveniakov P ve ark. Diaphragmatic hernia masquerading as a pulmonary metastasis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015;97(2):e27-9.
10. Jonhston PW, Liberman R, Gangitano E ve ark. Ventilation parameters and blood gasses as a prediction of hypoplasia in

congenital diaphragmatic hernia, *J Ped Surg.* 1990;25(5):496-9.

11. Daskalakis G, Anastasakis E, Souka A ve ark. First trimester ultrasound diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *J Obstet. Gynaecol Res.* 2007;33(6):870-2.
12. Naycı A, Çakmak M, Yağmurlu A ve ark. Yeni doğmuş bebeklerde konjenital diafragma hernileri. *Ankara Ün Tıp Fak Mecmuası.* 1996;49(2):87-92.
13. Glick PL, Stannard VA, Leach CL ve ark: Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia 2: The fetal lamb CDH model is surfactant deficient. *J Ped Sur.* 1992;27:382-7.
14. Jetley NK, Al-Assiri AH, Al-Helal AS ve ark. Down's syndrome as a factor in the diagnosis, management, and outcome in patients of Morgagni hernia. *J Pediatr Surg.* 2011;46(4):636-9.
15. Minneci PC, Deans KJ, Kim P ve ark. Foramen of Morgagni hernia: changes in diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(6):1956-9.
16. Kline-Fath BM. Congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Radiol.* 2012;42(Suppl1):74-90.
17. Horton JD, Hofmann LJ, Hetz SP. Presentation and management of Morgagni hernias in adults: a review of 298 cases. *Surg Endosc.* 2008;22:1413-20.
18. Yetim TD, Yetim İ, Karcioğlu M ve ark. Nadir bir olgu: Geç dönem konjenital diyafragma hernisi. *Tıp Araş Derg.* 2013;11:28-31.
19. Vaos G, Skondras C. Colonic necrosis because of strangulated recurrent Morgagni's hernia in a child with Down's syndrome. *J Pediatr Surg.* 2006;41(3):589-91.
20. Nasr A, Fecteau A. Foramen of Morgagni hernia: presentation and treatment. *Thorac Surg Clin.* 2009;19(4):463-8.
21. Comer TP, Clagett OT. Surgical treatment of hernia of the foramen of Morgagni. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1966;52:461-8.
22. Cullen ML, Klein MD, Phillippart AI. Congenital diaphragmatic hernia. *Surg Clin North Am.* 1985;65:1115-38.
23. Khandelwal S, Oelschlager BK. Video. Laparoscopic repair of congenital bilateral Morgagni hernia. *Surg Endosc.* 2011;25:2010.

Evaluation of the Importance of Advanced Age for Histopathological Prognostic Data in Patients with Kidney Tumor

Böbrek Tümörlü Hastalarda Histopatolojik Prognostik Veriler Açısından İleri Yaşın Öneminin Değerlendirilmesi

Özge ERTENER¹, Sümeyye EKMEKÇİ², Ülkü KÜÇÜK²

¹İzmir University of Economics, Faculty of Medicine, Department of Pathology, İzmir
²Health Sciences University Tepecik Training and Research Hospital, Department of Pathology, İzmir

Öz

Böbrek tümörleri erkeklerde daha fazla görülen ve sıklıkla ileri yaş tümörleri kategorisinde yer alan tümörlerdir. Bu çalışmada histolojik alt tür yanı sıra birçok tanımlanmış histopatolojik prognostik parametrenin bulunduğu böbrek tümörleri için histopatolojik prognostik veriler açısından yaşın öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2010-2020 yılları arasında nefrektomi uygulanarak böbrek kanseri tanısı almış 75 yaş üzerinde olan 24 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tümör histolojik alt tipi, tümör derecesi, lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon (PNI), nekroz varlığı, hiler yağ doku ve perirenal yağ doku invazyonu ile cerrahi sınırların durumunu içeren histopatolojik bulguların yaş ile ilişkisi belirlenmiştir. Tümörlerin 23'ü renal hücreli karsinom (RCC), birisi düşük malignite potansiyelli multiloküler kistikrenal hücreli neoplazm olarak sınıflandı. RCC'nin histopatolojik alt tipleri sırasıyla; şeffaf hücreli RCC (n=19), kromofob RCC (n=2), Tip 1 papiller RCC (n=1) ve Tip 2 papiller RCC (n=1) idi. İncelenen histopatolojik veriler arasında renal ven invazyonunun sağkalım açısından istatistiksel anlamlılık gösterdiği saptanmıştır (p=0,002). Ayrıca artan tümör derecesi ile LVI arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir (p=0,009). Tümör boyutu, tümör derecesi, nekroz varlığı, lenf nodu metastazı varlığı, perirenal yağ doku invazyonu ve renal ven invazyon varlığı RCC için prognostik belirteçler arasında yer almaktadır. Ancak ileri yaş olgulardan oluşan serimizde; yalnızca renal ven invazyonunun sağkalım açısından prognostik önemli olduğu, diğer tanımlanan belirteçlerin bu yaş gurubunda belirgin etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu durum; ileri yaş tümörlerinin diğer yaş gruplarındaki tümörlerden farklılık gösterebileceğine ve rutin kullandığımız verilerin hastaların gidişatını ön görmekte yetersiz kalabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Renal Hücreli Karsinom, Renal Hücreli Karsinomun Histopatolojik Alt Tipleri, Renal Hücreli Karsinomun Prognostik Parametreleri, Yaşlıların Böbrek Tümörleri

Abstract

Kidney tumors are more common in males, and are often considered to be in the category of older-age tumors. In this study, it was aimed to evaluate the importance of age in terms of histopathological prognostic data for kidney tumors, with many defined histopathological prognostic parameters. Twenty-four patients >75 years, who were diagnosed with kidney cancer with nephrectomy between 2010 and 2020, were included in study. The relation between histological features as histological subtype, grade of the tumor, presence of lymphovascular, perineural, hilar and perirenal adipose tissue invasion, necrosis, and the state of surgical margins were determined. Twenty-three tumor samples were classified as renal cell carcinoma (RCC). One sample was classified as multilocal cystic renal cell neoplasm with low malignancy potential. The histopathological subtypes of RCC were; clear cell RCC (n=19), chromophobe RCC (n=2), Type 1 papillary RCC (n=1), and Type 2 papillary RCC (n=1), respectively. Among the histopathological data, renal vein invasion showed statistical significance in terms of survival (p=0.002). In addition, a significant relationship was observed between increasing tumor grade and LVI (p=0.009). Tumor size, and grade, presence of necrosis, lymph node metastasis, perirenal adipose tissue and renal vein invasion are among the prognostic markers for RCC. However, in our series of advanced age cases, only renal vein invasion was found to be prognostic for survival, while other identified markers did not have a significant effect on this age group. This phenomenon indicates that advanced age tumors may differ from tumors in other ages, and the data used routinely may therefore be insufficient to predict the course of the disease.

Keywords: Renal Cell Carcinoma, Histopathologic Subtypes Of Renal Cell Carcinoma, Prognostic Parameters Of Renal Cell Carcinoma, Renal Tumors Of Elderly

Introduction

Various factors play a role in the development of cancer, which is currently a serious health issue. Since carcinogenesis is a long process, it is expected that cancer will occur more frequently at older ages. Prolonged exposure to carcinogens, DNA damage

accumulation, tumor suppressor gene defects, impaired cellular repair mechanisms, oncogenic activation, and weakening of the immune system are among the mechanisms thought to be responsible for cancer incidence in older individuals (1).

Kidney tumors are also more frequently seen at an advanced age, and the average age of onset is 64 years according to the Epidemiology, and End Results (SEER) database in the United States (2). Based on statistics from the Directorate of Cancer Department of Public Health Agency of Turkey for 2014, kidney cancers are among the most common cancer types in the 70 and overage group. It is seen in 1.3% of men, and ranks among the most frequent 10 cancer types for men, but not for women (1).

In this study, it was aimed to investigate the histopathological subtypes, and histomorphological features of the tumor and the relationship between

Özge ERTENER ORCID No
0000-0002-4957-7877
Sümeyye EKMEKÇİ 0000-0003-1607-500X
Ülkü KÜÇÜK 0000-0003-2916-0123

Başvuru Tarihi / Received: 04.02.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 08.11.2021

Adres / Correspondence : Özge ERTENER
İzmir University of Economics, Faculty of Medicine, Department
of Pathology, İzmir
e-posta / e-mail : ozge.ertener@gmail.com

these features and prognosis of tumors that demonstrate diagnostic significance due to their heterogeneity in patients over 75 years of age diagnosed with kidney cancer.

Material and Method

Ethics committee approval was obtained from the Ethics Committee of Health Sciences University Tepecik Training and Research Hospital, Izmir with the decision dated 13/11/2019 and numbered 2019/16-16. The participants were 24 patients over the age of 75, with available clinical follow up data who were diagnosed with kidney cancer between 2010 and 2020, after examining specimens of partial/radical nephrectomies performed at the Tepecik Training and Research Hospital of Izmir University of Health Sciences. Data on patients' age, and gender, tumor size and location, and recurrence/metastasis and survival data were obtained from the patient files. Hematoxylin & eosin-stained sections of the tumor specimens stored in the pathology archive were re-evaluated, taking into account the 2016 World Health Organization classification. Histological subtype, and grade of the tumor, presence of lymphovascular (LVI), perineural (PNI), hilar adipose tissue and perirenal adipose tissue invasion, necrosis, and the state of the surgical margins were recorded.

Statistical Package for the Social Science (SPSS) version 24.0 was used for statistical evaluation. The relationship between age and histomorphological data was evaluated by chi-square test. The relationship between data and survival was evaluated using Kaplan Meier analysis, and a p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Twenty-four cases underwent either radical (n=16) or partial (n=8) nephrectomy. Fourteen cases were male and 10 were female, with a median age of 80.2 (min77-max88) years. Nine cases survived, and 15 cases exited. The mean follow-up period was 32.5±30.9 months (range = 1-104 months), and no case of recurrence and/or metastasis was detected during the follow-up period. The median tumor diameter was 6.2 cm (min3.5-max13.5 cm). Tumor specimens had diameters of ≤7 cm (n=20) or more than 7 cm (n=4). Histopathologically, 23 tumor specimens were classified as renal cell carcinoma (RCC) and one as multilocular cystic renal cell neoplasm with low malignancy potential. Histopathological subtypes of RCC were as follows; clear cell RCC (n=19), chromophobe RCC (n=2), Type 1 papillary RCC (n=1), and Type 2 papillary RCC (n=1). According to WHO/ISUP grading system, tumors were of Grade 1 (n=4), 2 (n=4), 3

(n=10) and 4 (n=4). WHO/ISUP grading was not applied to 2 cases with chromophobe RCC, as it was not recommended.

Necrosis was observed in 11, LVI in 7, PNI in 1, kidney capsule invasion in 11, perirenal adipose tissue invasion in 7, hilar adipose tissue invasion in 10, renal vein invasion in 1, and surgical margin positivity in 2 tumor specimens (Table 1). WHO/ISUP tumor grade was compared with histopathologic data by chi-square analysis (Table 2).

LVI was not seen in Grade 1 (n=4) and 2 (n=4) tumor specimens while LVI was observed in 3 of 10 of Grade 3, and all of Grade 4 (n=4) tumor specimens. A statistically significant relationship was found between tumor grade and LVI (p = 0.009).

Regarding the relationship between tumor grade and necrosis, necrosis was observed in 3 of 4 Grade 4, in 7 of 10 Grade 3, and 1 of 4 Grade 4 tumors. Necrosis was not seen in Grade 1 (n= 4) tumors. There was no statistically significant relationship between tumor grade and necrosis (p = 0.068).

There was no statistically significant relationship between tumor grade and PNI, perirenal, hilar or adipose tissue invasion (p=0.560, p=0.945, p=0.259, respectively).

Necrosis was observed in 7 of 20 tumors with a diameter of ≤7 cm, and in all 4 tumors with a diameter of >7 cm. There was a statistically significant relationship between necrosis and tumor size (p=0.037).

Survival and histopathological data were compared across all patients with the Kaplan Meier test. Renal vein invasion was present in one of the patients who died. A statistically significant relationship was found between renal vein invasion and survival (p=0.002).

A statistically significant relationship was not seen between survival, and gender (p=0.330), LVI (p=0.360), tumor grade (p=0.850), perirenal adipose tissue invasion (p=0.930), hilar adipose tissue invasion (p=0.980), tumor diameter (p=0.067), surgical margin positivity (p=0.800) and necrosis (p=0.180).

Discussion

Kidney cancer accounts for about 2% of all cancer diagnoses and cancer-related deaths worldwide. Its incidence increases with age, and is more common in men (2,3). Renal cell carcinoma is a heterogeneous cancer group originating from renal tubular epithelial cells and constituting more than 90% of cancers in the kidney (2). The most common RCC subtype is clear cell RCC (2,4,5).

In renal cell carcinoma, tumor size, presence of lymph node metastasis, grade, and stage of tumor are considered to be related to clinical course and prognosis (6).

Table 1. Clinical and Histopathological Features of Our Cases

Clinical and Histopathological Findings	Category	n
Median age of years (range)	80.2 (min77- max88)	24
Tumor size	6.2 cm (min3.5- max13.5 cm)	24
Gender	Male	14
	Female	10
Survival	Live	9
	Ex	15
Histopathological types	Clear cell RCC	19
	Chromophobe cell RCC	2
	Type 1 papillary RCC	1
	Type 2 papillary RCC	1
	Multilocular cystic renal cell neoplasm with low malignancy potential	1
Tumor Grade	Grade 1	4
	Grade 2	4
	Grade 3	10
	Grade 4	4
	Grading is not applicable*	2
Lymphovascular invasion	Absence	16
	Presence	7
Perineural invasion	Absence	22
	Presence	1
Tumor Necrosis	Absence	12
	Presence	11
Perirenal adipose tissue invasion	Absence	16
	Presence	7
Hilar adipose tissue invasion	Absence	13
	Presence	10
Renal vein invasion	Absence	22
	Presence	1
Renal capsule invasion	Absence	12
	Presence	11
Surgical Margins	Negative	21
	Positive	2

*Grading is not applicable to 2 cases with chromophobe RCC

Table 2. The Association of Grade with lymphovascular invasion, perineural invasion, perirenal adipose tissue invasion, and hilar adipose tissue invasion (chi-square test)

	LVI (+/-)	PNI (+/-)	Necrosis (+/-)	PRATI (+/-)	HATI (+/-)
Grade 1	0/4	0/4	0/4	1/3	2/2
Grade 2	0/4	0/4	1/3	1/3	0/4
Grade 3	3/7	0/10	7/3	3/7	5/5
Grade 4	4/0	4/3	3/1	2/2	3/1
Chromophobe RCC	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
p value	0.009	0.565	0.068	0.945	0.259

*WHO/ISUP grading was not applied to 2 cases with chromophobe RCC. LVI: Lymphovascular invasion, PNI: Perineural invasion, PRATI: Perirenal adipose tissue invasion, HATI: Hilar adipose tissue invasion

The identification of histopathological subtypes in kidney tumors provides guidance in terms of prognosis and treatment planning. Therefore, in the most recent WHO classification (WHO 2016), new histological subtypes continue to be defined as separate entities. Among the recently-defined entities according to histomorphological features are clear cell papillary RCC and tubulocystic RCC.

Chromophobe cell RCC is known to have a better prognosis than other RCC histological subtypes; however, the tubulocystic RCC, defined as a new entity, is also reported to be a slowly progressing clinical RCC with rare metastasis and recurrence (4,7-10). Two large-scale studies conducted by Teloken PE et al. (11) and Leibovich BC et al. (12) demonstrated that histopathological subtypes were independent prognostic markers for RCC, while

metastasis and cancer-related deaths are more frequent than in clear cell RCCs chromophobe and papillary cell RCC subtypes, (11-13).

In the study of Nguyen DP et al., the histopathological subtypes of RCC were reported to be associated with survival, regardless of the pathological stage and surgical method used (13).

In the study by Özbir S et al., in 174 RCC patients, cases were categorized as either, aged <70 or ≥70 years, for comparison of disease-specific survival and overall survival rates. Although there was no statistically significant difference in disease-specific survival between groups, overall survival rates were reported to be statistically significantly lower in the age group of ≥70 years. In the same study, clear cell RCC was found to be the most common renal cancer (73.2%) in the ≥70-year-old patient group, followed by chromophobe RCC (11.3%) and papillary cell RCC (7%) (14).

In the study by Panian J et al., overall survival (OS) in 4736 metastatic RCC patients did not differ among three age groups (<50 years, 50-70 years, and >70 years), but progression-free survival (PFS) in the youngest group (<50 years) was found to be shorter (15).

In the literature, other publications indicate that the incidence of clear cell RCC (16), and also papillary RCC (17) increases with age. In addition, according to a 2-center study of 2941 patients by Wu J et al., clear cell RCC (90.2%) was most frequently reported in patients over 60 years of age, followed by papillary RCC (5.5%) and chromophobe RCC (4.3%) (18).

In our 75-year-old RCC case series, the most common histological subtype was clear cell RCC (n=19), while equal rates were observed for chromophobe RCC (n=2) and papillary RCC (n=2).

In determining the stage which is the most important indicator of clinical course and prognosis in renal cell carcinomas, the key features are tumor size, perirenal adipose tissue or hilar adipose tissue invasion, presence of lymph node metastasis and distant organ metastasis (2).

It was reported that perirenal adipose tissue invasion directly affects disease-specific survival, especially in tumors larger than 7 cm, and the presence of perinephric adipose tissue invasion is associated with poor prognosis, regardless of tumor size (6). However, the prognosis was reported to be worse in tumors over 7 cm, than in tumors measuring 4-7 cm, and smaller than 4 cm (6).

In the study of R. Houston Thompson et al., metastasis was detected in 162 of 2691 RCC patients. The rate of metastasis was around 2% in patients whose tumor size is less than 4 cm, increasing to 17% in tumors over 7 cm (18).

In this context, studies so far have focused on the comparison of treatment procedures for ≤4 cm tumors in RCC cases over 75 years of age, determination of molecular subtypes of tumor in

advanced age patients with synchronous metastasis, and the target therapy. However, identification of histopathological features still remains as an important issue, and related studies are ongoing (19,20). In our study, the cases were grouped according to tumor diameter (≤7 cm, and >7 cm) and there was no significant difference in terms of overall survival. Thus, it is doubtful whether tumor size in patients aged >75 years is an effective variable on overall survival.

In the literature, independent prognostic parameters affecting survival in RCCs have been defined as tumor size, tumor grade, tumor necrosis, presence of lymph node metastasis, perirenal adipose tissue invasion, and renal vein invasion (21-25). In our series, a statistically significant relationship was found between renal vein invasion and overall survival in advanced age. The latest American Joint Committee on Cancer (AJCC) pathological staging guidelines (8th Edition) emphasized that in pTNM, renal vein invasion is associated with changes in the stage, regardless of size, and that the tumor is considered to be at least pT3a in the presence of renal vein invasion (26).

The patient with renal vein invasion were 78 years old at the diagnosis and he had 2 months survival after diagnosis. The histopathological findings of the grade 3 and 12 cm tumor were lymphovascular invasion, capsular invasion, renal capsular invasion, necrosis, perirenal and hilar adipose tissue invasion in addition to renal vein invasion. No perineural invasion or surgical margin positivity was observed.

In a retrospective study of 672 patients conducted by Gaove et al., the cases were divided into 3 groups as <40, 40-75, and ≥75 years of age. According to the results, the age of ≥75 was considered as an independent risk factor on overall survival (3).

In our study, no significant relationship was found between overall survival in patients aged >75 years and gender, LVI, tumor grade, capsule invasion, perirenal adipose tissue invasion, hilar adipose tissue invasion, tumor diameter, surgical margin positivity, and necrosis.

In a comprehensive systematic review and meta-analysis of printed articles by Zhang L et al. (27), tumor necrosis was detected in 4452 of 14,084 (31.6%) cases. Tumor necrosis in RCC cases was associated with low cancer-specific survival (CSS), overall survival (OS), recurrence-free survival (RFS) and progression-free-survival (PFS) rates.

In addition to this study, in studies by Khor et al. (28) and Ito et al. (29), the presence of necrosis was accepted as an independent prognostic factor, and found to be associated with low survival rates. In contrast to the literature, in our study, there was no statistically significant relationship between the presence of necrosis and overall survival in RCC cases aged >75 years. However, in our study,

necrosis was observed more frequently in Grade 3 and 4 tumors. Although there was a numerically significant relationship between tumor grade and necrosis, this could not be shown statistically, possibly due to the inadequate number of cases.

According to the WHO/ISUP grading system, based on predominant nucleolar features, it is accepted that the classification of RCCs has also prognostic significance. However, in the study by Delahunt et al. (30), it was recommended that the presence of microscopic necrosis in the clear cell RCCs should be added to the WHO/ISUP grading system to provide more robust information about survival. In this study, tumor necrosis was seen in only 1 case with ISUP Grade 1, but in 4.2% of cases with ISUP Grade 2. In contrast, in a study by Klatter et al. (31) necrosis was detected in approximately 50% of cases of Grade 1 and 2, and no relationship was found between the presence of necrosis and grade in a multivariate model. Because of the differences in results across studies, it has been suggested that the determination of necrosis may differ according to institution, and therefore, a reproducible grading system including necrosis should be formulated.

In our study, we observed that LVI was not seen in Grade 1 or 2 tumors, while the frequency of LVI increased with increasing grade of the tumor. LVI was observed in approximately 30% of Grade 3, and all Grade 4 tumors with a statistically significant intergroup difference ($p=0.009$).

Different types of mutations have been identified in the subtypes of RCC that is defined as a heterogeneous group. The most common molecular changes identified in clear cell RCC, which constitutes the majority of the cases in the literature include 3p loss and inactivation of the von Hippel Lindau "VHL" gene (32).

The prognostic and clinical significance of many of the mutations in RCC has been defined. These mutations include the genes such as PBRM1, SETD2, BAP1, KDM5C, TP53, TERT, PTEN, ERBB2, CDK8, TSC1, SPEN (33-35). Among these genes, mutations in BAP1, PTEN, ERBB2, TP53, CDK8, TSC1, SETD2 and SPEN were associated with poor prognosis as the results of The Cancer Genome Atlas cohort (34). The defined somatic mutations of SETD2, KDM5C, TP53, and TERT in RCC, have prognostic significance, especially in patients who receive standard treatment for metastatic disease (33). Furthermore, some genes were associated with metastatic disease, some with recurrence, some with the histopathological features of the tumor, and some with disease-free survival (34). The mutations in PBRM1, SETD2, BAP1 and also KDM5C were shown to associate with aggressive clinical features (35).

VHL/HIF pathway dysregulation and activation of targets of mTOR signals were detected in RCC. This has resulted in the development of VEGF and

mTOR targeted therapies (32,35). In addition to this; immunotherapeutic agents targeting the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 and programmed cell death protein 1 are also among the preferred targeted treatment options (32,35).

In our study, no bilaterality, metastasis, or resistance to treatment was found in any of our patients, and additional treatment was not required. Molecular pathological examination was not performed in our patients of our retrospective study during the routine diagnosis and treatment process.

In the recent days after the definitions of the molecular changes underlying the disease, new targeted therapies are used to treat patients. These treatments are especially applied in metastatic and advanced disease. There are promising studies on novel targeted therapies in the literature.

The main limitation of this study is the limited number of patients and only reflects a single center experience. This study could be done with a multicenter and with larger number of cases. In addition, molecular studies cannot be applied due to financial constraints.

In the literature, tumor size, tumor grade, presence of necrosis, lymph node metastasis, perirenal adipose tissue and renal vein invasion are defined as prognostic markers for RCCs.

In our series consisting of advanced age cases, it was observed that renal vein invasion alone was a prognostic marker in terms of survival, and other identified markers had no significant effect on this age group. Furthermore, a significant correlation was found between increased tumor grade and lymphovascular invasion, and a numerically significant relationship was found between increased tumor grade and presence of necrosis.

This phenomenon indicates that advanced age tumors may differ from tumors in other ages, and the data used routinely may therefore be insufficient to predict the course of the disease.

Ethics Committee Approval: Ethics Committee of Health Sciences University Tepecik Training and Research Hospital, Izmir with the decision dated 13/11/2019 and numbered 2019/16-16.

References

1. Cinar D, Tas D. Cancer in the elderly. *North Clin Istanbul*. 2015;2(1):73-80.
2. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17009.
3. Gao X, Hu L, Pan Y, et al. Surgical outcomes of nephrectomy for elderly patients with renal cell carcinoma. *Pak J Med Sci*. 2018;34(2):288-93.
4. Udager AM, Mehra R. Morphologic, molecular, and taxonomic evolution of renal cell carcinoma: A conceptual perspective with emphasis on updates to the 2016 World Health Organization Classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(10):1026-37.
5. Wu J, Zhang P, Zhang G, et al. Renal cell carcinoma histological subtype distribution differs by age, gender, and tumor size in coastal Chinese patients. *Oncotarget*. 2017;8(42):71797-804.

6. Sürer E, Baltacı S, Burgu B, et al. Significance of tumor size in renal cell cancer with perinephric fat infiltration: is TNM staging system adequate for predicting prognosis? *Urol J*. 2013;10(1):774-9.
7. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2016.
8. Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(12):1822-34.
9. Przybycin CG, Cronin AM, Darvishian F, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 203 tumors in 200 patients with primary resection at a single institution. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(7):962-70.
10. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):93-105.
11. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, et al. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009;182(5):2132-6.
12. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010;183(4):1309-15.
13. Nguyen DP, Vertosick EA, Corradi RB, et al. Histological subtype of renal cell carcinoma significantly impacts survival in the era of partial nephrectomy. *Urol Oncol*. 2016;34(6):259.e1-8.
14. Özbir S, Canat HL, Atalay HA, et al. Survival Outcomes in Elderly Patients with Renal Cell Carcinoma: A Single-Center Experience. *J Reconstr Urol*. 2019;9(2):51-6.
15. Panian J, Lin X, Simantov R, et al. The Impact of Age and Gender on Outcomes of Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Targeted Therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18(5):e598-609.
16. Gillett MD, Cheville JC, Karnes RJ, et al. Comparison of presentation and outcome for patients 18 to 40 and 60 to 70 years old with solid renal masses. *J Urol*. 2005;173(6):1893-6.
17. Skolarus TA, Serrano MF, Berger DA, et al. The distribution of histological subtypes of renal tumors by decade of life using the 2004 WHO classification. *J Urol*. 2008;179(2):439-43.
18. Thompson RH, Hill J, Babayev Y, et al. Risk of metastatic renal cell carcinoma according to tumor size. *J Urol*. 2009;182(1):41-5.
19. Vetterlein MW, Jindal T, Becker A, et al. Small renal masses in the elderly: Contemporary treatment approaches and comparative oncological outcomes of nonsurgical and surgical strategies. *Investig Clin Urol*. 2016;57(4):231-9.
20. Lindskog M, Wahlgren T, Sandin R, et al. Overall survival in Swedish patients with renal cell carcinoma treated in the period 2002 to 2012: Update of the RENCOMP study with subgroup analysis of the synchronous metastatic and elderly populations. *Urol Oncol*. 2017;35(9):541.e15-22.
21. Cao C, Bil X, Liang J, et al. Long-term survival and prognostic factors for locally advanced renal cell carcinoma with renal vein tumor thrombus. *BMC Cancer*. 2019;19(1):144.
22. Chen X, Li S, Xu Z, et al. Clinical and oncological outcomes in Chinese patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension: single-center experience. *World J Surg Oncol*. 2015;13:14.
23. Bertini R, Roscigno M, Freschi M, et al. Impact of venous tumour thrombus consistency (solid vs friable) on cancer specific survival in patients with renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(2):358-65.
24. Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol*. 2007;178(4 Pt 1):1189-95.
25. Abel EJ, Margulis V, Bauman TM, et al. Risk factors for recurrence after surgery in non-metastatic RCC with thrombus: a contemporary multicentre analysis. *BJU Int*. 2016;117(6B):87-94.
26. Swami U, Nussenzeig RH, Haaland B, et al. Revisiting AJCC TNM staging for renal cell carcinoma: quest for improvement. *Ann Transl Med*. 2019;7(1):18.
27. Zhang L, Zha Z, Qu W, et al. Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18:870.
28. Khor LY, Dhakal HP, Jia X, et al. Tumor necrosis adds prognostically significant information to grade in clear cell renal cell carcinoma a study of 842 consecutive cases from a single institution. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(9):1224-31.
29. Ito K, Seguchi K, Shimazaki H, et al. Tumor necrosis is a strong predictor for recurrence in patients with pathological T1a renal cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2015;9(1):125-30.
30. Delahunt B, McKenney JK, Lohse CM, et al. A novel grading system for clear cell renal cell carcinoma incorporating tumor necrosis. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(3):311-22.
31. Klatte T, Said JW, de Martino M, et al. Presence of tumor necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification. *J Urol*. 2009;181(4):1558-64.
32. Signoretti S, Flaifel A, Chen YB, et al. Renal cell carcinoma in the era of precision medicine: from molecular pathology to tissue-based biomarkers. *J Clin Oncol*. 2018;36(36):3553-9.
33. Voss MH, Reising A, Cheng Y, et al. Genomically annotated risk model for advanced renal-cell carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1688-98.
34. Bi H, Yin J, Zhou L, et al. Clinicopathological and prognostic impact of somatic mutations in Chinese patients with clear cell renal cell carcinoma. *Transl Androl Urol*. 2020;9(6):2751-63.
35. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010;28(3):319-27.

Sağlıklı Popülasyonda İridokorneal Açı Parametrelerinin Pentacam ve İki Farklı Optik Koherens Tomografi Cihazları Arasındaki Uyumluluğu

The Agreement of Iridocorneal Angle Parameters between Pentacam and Two Different Optical Coherence Tomography Devices in a Healthy Population

Ahmet KADERLİ, Aylin KARALEZLİ

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Pentacam (Oculus, Inc., Almanya), RTVue (Optovue Inc., Freemont, ABD) ve Spectralis (Heidelberg GmbH, Almanya) cihazları ile saptanan iridokorneal açı (İKA) ölçümlerinin tutarlılık ve uyumluluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 22 sağlıklı katılımcının 22 gözü retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Pentacam cihazında ölçümler her gözde saat 3 ve 9 kadrantlarda (nazal ve temporal) otomatik olarak alınmış olup, trabeküler-iris açı değerleri kaydedilmiştir. RTVue ve Spectralis ön segment optik koherens tomografilerinde (ÖS-OKT) ise, ön kamara girintisi açısı (ÖKGA), skleral mahmuz açısı (SMA) ve 500 µm uzaklıktan açı açılış uzaklığı (AAU500) parametreleri kaydedilmiştir. Tüm ölçümler benzer aydınlatma koşulları altında gerçekleştirilmiştir. 18 yaş altı olgular, geçirilmiş oküler cerrahi veya lazer öyküsü, İKA ölçümleri üzerinde farklılık yaratabilecek refraktif kusurlar, fiksasyon bozukluğu ya da yetersiz ön segment görüntü kalitesi, muayene esnasında GİB'si 21 mmHg üzerinde olan olgular çalışma dışında bırakılmıştır. Tüm cihazlar hem nazal hem temporal kadrantlarda ÖKGA-SMA yönünden birbirleriyle uyumlu bulunmuştur (sırasıyla temporal-nazal ICC; 0.871, 0.837; 0.872, 0.839). Bland-Altman analizine göre Pentacam referans cihaz olarak alındığında, ÖKGA değeri yükseldikçe hem RTVue hem de Spectralis ölçümleri daha yüksek uyumluluk göstermektedir. ÖKGA, Pentacam ve RTVue için hem nazal hem temporal kadrantlarda istatistiksel benzer sonuçlar verirken, Spectralis'te daha dar sonuçlar vermiştir (nazal kadrant p=0.003, temporal kadrant p=0.007). RTVue ve Spectralis arasında AAU500 değerleri arasında iyi tutarlılık görülse de (temporal kadrant ICC: 0.825, nazal kadrant ICC: 0.882), Spectralis'in RTVue'ya göre daha yüksek sonuçlar gösterdiği belirlenmiştir (p<0.001). İKA değerlendirilmesi için Pentacam, RTVue ve Spectralis ölçümlerinin birbirleriyle uyumlu olduğu saptansa da gerek ÖKGA-SMA, gerekse AAU500 değerlerinin cihazlar arası farklılığı göz önüne alındığında, hasta takibinde ilgili cihazların birbirleri yerine kullanılmasının uygun olmayabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Açı Açılış Uzaklığı, Ön Kamara Açısı, Ön Segment OKT, Pentacam

Abstract

To evaluate the compatibility and consistency of iridocorneal angle (ICA) measurements detected with Pentacam (Oculus, Inc., Germany), RTVue (Optovue Inc., Freemont, USA) and Spectralis (Heidelberg GmbH, Germany) devices. Twenty-two eyes of 22 healthy participants were evaluated retrospectively. In Pentacam, measurements were taken automatically in each eye at 3 and 9 o'clock (nasal and temporal), and trabecular-iris angle values were recorded. In RTVue and Spectralis anterior segment optical coherence tomographies, the parameters of anterior chamber recess angle (ACA), scleral spur angle (SSA) and angle opening distance from 500 µm distance (AOD500) were recorded. All measurements were taken under similar lighting conditions. Cases under the age of 18 years, history of previous ocular surgery orophthalmic laser, refractive errors that may alter ICA measurements, fixation abilities, insufficient anterior segment image quality or cases with intraocular pressure above 21 mmHg during examinations were excluded from the study. All devices were found to be consistent with each other in terms of ACA-SSA in both nasal and temporal quadrants (for temporal-nasal quadrants respectively ICC; 0.871, 0.837; 0.872, 0.839). According to the Bland-Altman analysis, when Pentacam is taken as the reference device, as the ACA value widens, both RTVue and Spectralis measurements show higher agreement. While ACA degrees were statistically similar in both the nasal and temporal quadrants for Pentacam and RTVue, it was found narrower in Spectralis (for nasal quadrant p=0.003, for temporal quadrant p=0.007). Although there was a good consistency between the AOD500 values between RTVue and Spectralis, (for temporal quadrant ICC: 0.825, for nasal quadrant ICC: 0.882) it was determined that Spectralis showed higher results than RTVue (p<0.001). Although Pentacam, RTVue and Spectralis measurements are found to be consistent with each other for the evaluation of ICA, considering the differences between the devices of both ACA-SSA and AAU500 values, it may be considered that the relevant devices may not be used interchangeably in patient follow-ups.

Keywords: Anterior Chamber Angle, Anterior Opening Distance, Anterior Segment OCT, Pentacam

Giriş

Günümüzde iridokorneal açı (İKA) elemanlarının görüntülenmesi için kullanılan altın

	ORCID No
Ahmet KADERLİ	0000-0002-4725-1515
Aylin KARALEZLİ	0000-0003-1316-4656

Başvuru Tarihi / Received:	01.03.2021
Kabul Tarihi / Accepted :	08.11.2021

Adres / Correspondence :	Ahmet KADERLİ
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla	
e-posta / e-mail :	akaderli@hotmail.com

standard yöntem gonyoskopidir. Ancak gonyoskopik muayene uygulayıcı bağımlı olması, klinisyenin tecrübesi ile ilişkili olması gibi kısıtlılıklar içermektedir (1). Bu nedenle günümüzde İKA değerlendirilmesi için objektif yöntemler de kullanılmaya başlanmıştır.

Ön segment Scheim plug görüntüleme, (Pentacam, Oculus, Inc., Almanya) rotasyonel kameralar aracılığıyla elde edilen birden çok 2 boyutlu görüntünün birleştirilerek kornea ve ön kamaranın 3 boyutlu görüntülerinin oluşturulması esasına dayanır. Merkezi kamera pupil fiksasyonunu sağlarken, ikinci bir kamera dönerek yaklaşık 2

saniye içinde 50'ye yakın görüntü yakalar. Algoritma yardımıyla 250 bin veri noktası oluşturarak ön kamaranın üç boyutlu görüntüsünün elde edilmesini sağlar (2). İKA değerlendirilmesinde gonyoskopi ile karşılaştırıldığında daha hızlı sonuç verir, öğrenme eğrisi daha kısadır ve en önemlisi daha yüksek tekrarlanabilirliğe sahiptir (3). Literatürde primer açı kapanması glokomu taramasında, sağlıklı popülasyon üzerinde kullanılmasını öneren raporlar bulunmaktadır (4).

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi cihazları ise, maküla ve optik disk perfüzyonunun non-invaziv olarak ayrıntılı olarak gösterilmesinin yanında, time-domain Optik Koherens Tomografi cihazlarına nazaran 50 kat daha hızlı ölçüm alabilmesi, daha yüksek aksiyel rezolüsyona sahip olması ve ön segment modülü ile ön plana çıkmaktadır. Önceki yapılan çalışmalarda İKA ölçümlerinde, gonyoskopi ile iyi bir uyumluluğu bulunduğu ve yüksek tekrarlanabilirliğe sahip olduğu gösterilmiştir (5).

Ön segment Optik Koherens Tomografi (ÖS-OKT) ise, statik ve dinamik parametrelerin ortak kullanılmasıyla ön segment yapılarını ve bunların biyomekanik özelliklerini objektif olarak gösterebilen non-invaziv görüntüleme yöntemidir. İKA genişliğini de içeren ön segment konfigürasyonlarının kantitatif ölçümlerini sağlar. Ölçümleri yine yüksek tekrarlanabilirliğe sahiptir (6,7).

Günümüzde bahsedilen cihazlar potansiyel açı kapanması, katarakt ve/veya glokom cerrahisi, YAG lazer iridotomi sonrası gibi durumlarda kullanılmaktadır (8,9). Literatürde Pentacam ve farklı ÖS-OKT cihazlarının, İKA yönünden birbirleriyle uyumlulukları değerlendirilmiş olsa da Spectralis (Heidelberg GmbH, Almanya) ve RTVue

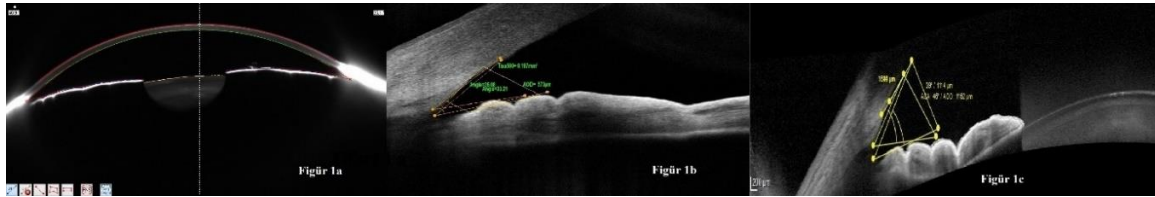
(Optovue Inc., Fremont, ABD) arasındaki uyumluluğu değerlendirilmemiştir. Bu çalışmadaki amacımız, İKA değerlendirmesi yapabilen ve oftalmoloji pratiğinde kullanımı gittikçe artan üç farklı cihazdaki ölçümlerin tutarlılık ve uyumluluğunu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma protokolü Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 03.02.2021, Sayı: 3/VII). Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak hazırlanmıştır. Muğla Sıtkı Koçman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na başvuran 22 olgunun 22 gözü retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm olguların biyomikroskopik muayenesi dışında, otorefraktometre sonuçları, non-kontakt tonometre yardımıyla ölçülen göz içi basınçları (GİB) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerini içeren tüm oftalmolojik muayeneleri hasta dosyalarından elde edilmiştir. Tüm katılımcıların yalnızca sağ gözleri çalışmaya dahil edilmiştir ve ölçümler tüm olgularda benzer aydınlatma altında alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların ön segment görüntülemelerinin, günün benzer saatlerinde (08.00-12.00) yapıldığı hasta dosyaları üzerinden tespit edilmiştir.

Pentacam topografisinde ölçümler her gözde saat 3 ve 9 kadrantlarda (nazal ve temporal) otomatik olarak alınmış olup, trabeküler-iris açı değerleri kaydedilmiştir. Açı bölgesinin saptanamadığı, korneal veya endotelial hasarlı olgular çalışma dışında bırakılmıştır (Resim 1a).



Resim 1. Sırasıyla Pentacam (a), RTVue (b) ve Spectralis (c) cihazlarından elde edilen ön segment görüntüleri ve açı değerlendirmeleri

Spektral domain RTVue ÖS-OKT ölçümleri, CAM-L lensi yardımıyla kişi oturur şekilde ve düz bakış pozisyonunda gerçekleştirilmiştir. Ölçümler cihazın açı modunda gerçekleştirilmiş olup yine nazal ve temporal kadrantlar için ayrı ölçümler yapılmıştır. Aynı kişi tarafından (A.K.), hem nazal hem temporal kadrantlarda ayrı ayrı olmak üzere, görüntüler üzerinden irisin üst kenarı ile iç sklerokorneal duvar vektörleri arasında oluşan açı-ön kamara girinti açısı (ÖKGA) ve skleral mahmuza dayandırılan iris üst kenarı ile sklerokorneal duvar vektörleri arasında oluşan açı- skleral mahmuz açısı (SMA) ölçülmüştür. Bunların dışında her kadrant için, ÖKGA'ndan 500 µm uzaklıktaki iris üst duvarı

ve iç sklerokorneal duvar arasındaki iki nokta arasındaki mesafe açı açılış uzaklığı (AAU500) olarak kaydedilmiştir. (Resim 1b)

Spektral domain Spectralis ÖS-OKT ölçümleri ise yine aynı kişi tarafından, RTVue ÖS-OKT ile aynı yöntemlerle ve aynı parametreler kullanılarak yapılmıştır (Resim 1c).

Dışlama Kriterleri: 18 yaş altı olgular, geçirilmiş oküler cerrahi veya lazer öyküsü, İKA ölçümleri üzerinde farklılık yaratabilecek refraktif kusurlar (sferik ekivalan ± 1 diyoptri üzeri olgular), fiksasyon bozukluğu ya da yetersiz ön segment görüntü kalitesi, muayene esnasında GİB'si 21 mmHg üzerinde olan olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

Her bir değişken için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart hata şeklinde sunulmuştur. Her bir ölçüm tipi için cihazlar arasındaki ölçüm ortalamalarındaki farklılıklar tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) testi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık durumunda post-hoc prosedürü olarak Bonferroni testi kullanılmıştır. Cihazlar ve kadranlar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi amacıyla iki yönlü tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) testinden yararlanılmıştır. Pentacam temporal ve nazal kadran İKA karşılaştırılması için eşleştirilmiş t testi kullanılmıştır. Eşleştirilmiş ölçümlerin tutarlılığının belirlenmesi amacıyla Sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) değerlendirilmiştir. 0.5'ten düşük ICC değerleri düşük, 0.5-0.75 arası orta, 0.75-0.9 arası iyi, 0.9'dan yüksek olanlar ise mükemmel güvenilirlik olarak yorumlanmıştır (10). Bland-Altman metodu, Pentacam cihazı referans cihaz olacak şekilde, iki ölçüm arası uyum değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 22 olgunun 22 gözü dahil edilmiştir. Katılımcıların 13'ü kadın, 9'u ise erkektir. Ortalama yaş 36.54±1.31 (22-44 yıl)'tür. Ortalama refraktif kusur -0.05±0.10 D (sferik ekivalan)'dir (-0.75D-+0.75D). Ölçümler esnasında ortalama GİB 14.86±0.5 mmHg'dir (10-20 mmHg). Pentacam sonuçlarında tüm katılımcıların ortalama ön kamara hacimleri 170.95±5.73 mm³, ön kamara derinlikleri ise 2.92±0.4'tür.

İlgili üç cihaz, hem nazal hem temporal kadranlarda ÖKGA-SMA yönünden birbirleriyle uyumlu bulunmuştur (Tablo 1) (sırasıyla temporal-nazal ICC; 0.871, 0.837; 0.872, 0.839). Bland-Altman analizine göre Pentacam referans cihaz olarak alındığında, ÖKGA değeri yükseldikçe hem RTVue hem de Spectralis ölçümleri daha yüksek uyumluluk göstermektedir (Figür 2a-b). ÖKGA, Pentacam ve RTVue için hem nazal hem temporal kadranlarda istatistiksel benzer sonuçlar verirken, Spectralis'te daha dar sonuçlar vermiştir.(nazal kadran sırasıyla ortalamalar: 38.932 ±1.219; 38.858 ±1.283;36.955 ±1.159, p=0.003, temporal kadran sırasıyla ortalamalar: 38.982±1.153; 38.007±1.416; 36.409 ±1.460, p=0.007) SMA değerlendirildiğinde, temporal kadran Spectralis'te diğer iki cihaza göre, nazal kadrandaki ise hem RTVue hem Spectralis'te, Pentacam'a göre daha geniş açı değerleri saptanmıştır (Tablo 2). RTVue ve Spectralis arasında AAU500 değerleri arasında iyi tutarlılık görülmüştür (Tablo 3).(temporal kadran ICC:0.825, nazal kadran ICC:0.882) Ancak AAU500 değerleri göz önüne alındığında Spectralis'in RTVue'ya göre daha yüksek sonuçlar gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 4).(sırasıyla ortalamalar: temporal kadran: 950.864±42.519; 668±30.943, nazal kadran: 945.455±29.869; 676.455±36.073, (p<0.001)Her üç cihazda da kendi içerisinde nazal ve temporal açı değerleri birbirinden istatistiksel olarak farksız saptansa da,(p>0.05 tüm cihazlar için) hem RTVue hem Spectralis'te nazal kadran temporal kadrana göre biraz daha geniş bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 1. Tüm cihazların referans cihaz olmaksızın bölgelere bağlı birbirleriyle olan tutarlılığı

	ICC	95% Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
Temporal ÖKGA	0.871	0.759	0.939
Temporal SMA	0.837	0.701	0.922
Nazal ÖKGA	0.872	0.761	0.94
Nazal SMA	0.839	0.705	0.923

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı, ÖKGA: Ön kamara girinti açısı, SMA: Skleral mahmuz açısı

Tablo 2. Kadranlara göre açı ölçümlerinin cihazlar arasındaki karşılaştırılması

Temporal ÖKGA	38.982±1.153 ^a	38.007± 1.416 ^a	36.409 ±1.460 ^b
Temporal SMA	38.982±1.153 ^a	39.789±1.284 ^a	42.318±1.502 ^b
Nazal ÖKGA	38.932 ±1.219 ^a	38.858 ±1.283 ^a	36.955 ±1.159 ^b
Nazal SMA	38.932 ±1.219 ^a	41.643±1.550 ^b	43.136±1.062 ^b

Tekrarlayan ölçümler için ANOVA, ÖKGA: Ön kamara girinti açısı, SMA: Skleral mahmuz açısı, Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel farklılığı göstermektedir

Tablo 3. RTVue ve Spectralis'ten elde edilen AAU500 ölçümlerinin tutarlılığı

	ICC	Temporal Açı		ICC	Nazal Açı	
		95% Güven Aralığı	Alt Sınır		95% Güven Aralığı	Alt Sınır
AAU500	0.825	0.625	0.924	0.882	0.739	0.949

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı, AAU500: Açı açılış uzaklığı, ÖKGA: Ön kamara girinti açısı, SMA: Skleral mahmuz açısı

Tablo 4. Spectralis'in RTVue'ya göre AAU500 değerleri

	AAU500 (µm)			p
	Temporal kadran	Nazal kadran	Ortalama	
RTVue	668±30.943	676.455±36.073	672.227 ±32.094 ^a	<0.001
Spectralis	950.864±42.519	945.455±29.869	948.159 ±34.876 ^b	
Ortalama	809.432 ±35.522	810.955±32.129		

AAU500: Açı açılış uzaklığı

Tablo 5. Pentacam temporal-nazal kadran İKA ölçümü üzerine temel ve etkileşim etkilerinin karşılaştırılması

	Temporal İKA	Nazal İKA	p
Pentacam	38.982±1.153	38.932±1.218	0.844

Tartışma

İKA değerlendirilmesi özellikle farklı ön segment pratikleri açısından önem taşımaktadır. Gonyoskopi muayenesinin subjektif bir yöntem olması ve ultrasonik biyomikroskopinin tekrarlanabilirliği ile ilgili şüpheler klinisyenleri daha güvenilir yöntemlere yöneltmiştir (11). Pentacam ve ÖS-OKT görüntüleme yöntemleri farklı çalışma prensiplerine sahip olmalarına karşın, İKA'nın non-invaziv ve subjektif olarak değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (12,13,14). Çalışmamızda Pentacam, RTVue ve Spectralis cihazları ile ölçülen İKA değerlerinin iyi düzeyde tutarlılığa sahip olduğu ve bu uyumun özellikle daha geniş açı değerlerinde artmış güvenilirlik gösterdiği saptanmıştır. Her üç cihazda da açı değerleri nazal ve temporal kadranlar arasında farklılık göstermemiştir. Yine AAU500 değerleri göz önünde bulundurulduğunda, Spectralis RTVue'ya göre daha yüksek sonuçlar verse de cihazlar arası iyi tutarlılık saptanmıştır.

Dinç ve arkadaşları İKA değerlendirilmesi için Pentacam, Slit-lamp OKT ve Visante OKT'yi kullanmışlar, her cihaz kendi içerisinde yüksek tekrarlanabilirliğe sahip olmasına rağmen, Visante OKT sonuçlarını diğer cihazlara göre daha düşük saptamışlardır (15). Bizim çalışmamızda ÖKGA hem nazal hem temporal kadranlarda Spectralis'te daha dar bulunmuştur. Fernandez-Vigo ve ark.'nın 2017 yılındaki raporunda Pentacam cihazının RTVue'ya oranla dar açılarda daha yüksek, geniş açılarda ise daha düşük ÖKGA değerleri saptadığı, iki cihaz arasında ise genel olarak orta uyumluluk olduğu belirtilmiştir (14). Bu raporda ayrıca Pentacam'ın dar açılı olgularda periferik iris ve açı girintisini lokalize etmekte başarılı olamayabileceği ifade edilmiştir (14). Bizim çalışmamızda ise her üç cihazın birbirleriyle olan tutarlılığı istatistiksel olarak iyi güvenilirlikte saptanmıştır ve bu uyum, açı değerleri yükseldikçe daha anlamlı hale gelmektedir. Çalışmamızda daha dar açılarda cihazlar arasındaki uyumun düşmesi Fernandez-Vigo ve ark.'nın çalışmasıyla benzer sebeplerden kaynaklanabilir.

Literatürde açı kapanmasında uygulanan profilaktik periferik iridotomi prosedürleri yönünden objektif değerlendirme yapabilen cihazlar için bazı cut-off değerleri raporlanmıştır. Birçok yazar

Pentacam için 20° ile 26° arası değerler belirtirken (16,17,18), bazı yazarlar ÖKGA yerine, ÖS-OKT cihazlarında değerlendirilebilen AAU500 kullanımını önermişlerdir. Örneğin Radhakrishnan ve ark. AAU500 için 191 µm'lik bir cut-off değeri belirlerken (19), Cheung ve ark. 172 µm'yi açı kapanması için sınır değer olarak saptamıştır (13). Bizim çalışmamızda RTVue ve Spectralis arasında AAU500 açısından yüksek tutarlılık saptansa da Spectralis cihazı daha yüksek ortalama sonuçlar vermiştir. Bu nedenle profilaktik yapılacak periferik iridotomi işlemi öncesi bu sınır noktalarını değerlendirirken, cihazlar arasındaki bu anlamlı farklılığın da göz önünde bulundurulması gerekebilir.

İKA genişliğinin kadranlar arasındaki farklılıklarıyla ilgili de literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Meduri ve ark. %70.6 olguda nazal kadran genişliğinin temporal kadrandan yüksek olduğunu belirtirken (20), Römskens ve ark. genç, sağlıklı popülasyonda temporal kadranı daha geniş raporlamıştır (21). Bizim çalışmamızda ÖS-OKT cihazlarında nazal kadran temporal kadrana göre geniş saptansa da bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri örneklem sayısının yüksek olmamasıdır. Çalışma sonuçlarında elde edilen ÖKGA değerlerinin cihazlar arasındaki uyumluluğunun daha dar açılarda nispeten kötü olması sonucu düşük örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmamızda manuel ölçümler tek bir uzman tarafından gerçekleştirilmiştir ve gözlemciler arası güvenilirlik değerlendirilmemiştir. Tüm katılımcıların ölçümleri benzer koşullar altında yapılmış olmasına rağmen, pupil çaplarının değerlendirilmemesi bir başka kısıtlılık olarak belirtilebilir.

Sonuç olarak İKA değerlendirilmesi için Pentacam, RTVue ve Spectralis ölçümlerinin birbirleriyle uyumlu olduğu saptanmıştır. Ancak gerek ÖKGA-SMA, gerekse AAU500 değerlerinin cihazlar arası farklılığı düşünüldüğünde, hasta takibinde ilgili cihazların birbirleri yerine kullanılmasının uygun olmayabileceği ifade edilebilir.

Etik Kurul Onayı: Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 03.02.2021, Sayı: 3/VII).

Kaynaklar

1. Dorairaj S, Liebmann JM, Ritch R. Quantitative evaluation of anterior segment parameters in the era of imaging. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007;105:99-108.
2. Dupps WJ Jr. Anterior segment imaging: new milestones, new challenges. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(11):1779-83.
3. Labiris G, Gkika M, Katsanos A, ve ark. Anterior chamber volume measurements with Visante optical coherence tomography and Pentacam: repeatability and level of agreement. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37(8):772-4.
4. Winegarner A, Miki A, Kumoi M, ve ark. Anterior segment Scheimpflug imaging for detecting primary angle closure disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(1):161-7.
5. Wylegala E, Teper S, Nowinska AK, ve ark. Anterior segment imaging: Fourier-domain optical coherence tomography versus time-domain optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(8):1410-4.
6. Cumba RJ, Radhakrishnan S, Bell NP, ve ark. Reproducibility of scleral spur identification and angle measurements using fourier domain anterior segment optical coherence tomography. *J Ophthalmol.* 2012;2012:487309.
7. Marion KM, Maram J, Pan X, ve ark. Reproducibility and Agreement Between 2 Spectral Domain Optical Coherence Tomography Devices for Anterior Chamber Angle Measurements. *J Glaucoma.* 2015;24(9):642-6.
8. Li S, Wang H, Mu D, ve ark. Prospective evaluation of changes in anterior segment morphology after laser iridotomy in Chinese eyes by rotating Scheimpflug camera imaging. *Clin Exp Ophthalmol.* 2010;38(1):10-1.
9. Omura T, Tanito M, Doi R, ve ark. Anterior chamber parameters measured using the Pentacam Scheimpflug imaging device before and after cataract surgery in eyes with primary angle closure. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(8):e654-5.
10. Portney LG, Watkins MP. *Foundations of clinical research: applications to practice*, 3rd edn. Pearson/Prentice Hall Upper Saddle River, 2009.
11. Tello C, Liebmann J, Potash SD, ve ark. Measurement of ultrasound biomicroscopy images: intraobserver and interobserver reliability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(9):3549-52.
12. Kurita N, Mayama C, Tomidokoro A, ve ark. Potential of the pentacam in screening for primary angle closure and primary angle closure suspect. *J Glaucoma.* 2009;18(7):506-12.
13. Cheung CY, Zheng C, Ho CL, ve ark. Novel anterior-chamber angle measurements by high-definition optical coherence tomography using the Schwalbe line as the landmark. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(7):955-9.
14. Fernández-Vigo J, De-Pablo-Gómez-de-Liaño L, Almorín-Fernández-Vigo I, ve ark. Agreement between Pentacam and optical coherence tomography in the assessment of iridocorneal angle width in a large healthy population. *J Fr Ophthalmol.* 2018;41(1):14-20.
15. Dinc UA, Oncel B, Gorgun E, ve ark. Assessment of anterior chamber angle using Visante OCT, slit-lamp OCT, and Pentacam. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20(3):531-7.
16. Rossi GC, Scudeller L, Delfino A, ve ark. Pentacam sensitivity and specificity in detecting occludable angles. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(5):701-8.
17. Antoniazzi E, Pezzotta S, Delfino A, ve ark. Anterior chamber measurements taken with Pentacam: an objective tool in laser iridotomy. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20(3):517-22.
18. Alonso RS, Ambrosio Junior R, Paranhos Junior A, ve ark. Glaucoma anterior chamber morphometry based on optical Scheimpflug images. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(6):497-500.
19. Radhakrishnan S, Goldsmith J, Huang D, ve ark. Comparison of optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy for detection of narrow anterior chamber angles. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(8):1053-9.
20. Meduri E, Gillmann K, Bravetti GE, ve ark. Iridocorneal Angle Assessment After Laser Iridotomy With Swept-source Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma.* 2020;29(11):1030-5.
21. Romkens HC, Beckers HJ, Frusch M, ve ark. Reproducibility of anterior chamber angle analyses with the swept-source optical coherence tomography in young, healthy Caucasians. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(6):3999-4004.

Göz Kapağı Kitlelerinde Özellikler ve Prognoza Etkili Faktörler

Eyelid Masses Specifications and Prognostic Factors

Çağlar ÖRÜM¹, Sait ERDA², Göksu ALAÇAMLI³

¹Keşan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Edirne

²Dünya Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları, Bursa

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Muğla

Öz

Bu çalışmada, kliniğimizde göz kapağı tümörü nedeniyle başvuran olgularda epidemiyolojik özellikleri, tümör çeşitleri ve görülme sıklığı, yaş ve cinsiyet dağılımına göre lokalizasyonları, klinik ve histopatolojik tanıları arasındaki uyumu incelemeyi amaçladık. Çalışmada 1995-2011 yılları arasında göz kapağında kitle yakınmasıyla Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurarak Orbital Birimi'nde tetkik edilen, tedavi uygulanan, düzenli olarak kontrole gelmiş toplam 311 olgunun, 352 kapak tümörü tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan olguların 150'si (%48.24) erkek, 161'i (%51.76) kadındı. Olgularda yakınmanın başladığı yaş ortalaması 48.6±10.6 yıl, ilk başvuru yaşı ortalaması ise 49.7±12.5 yıl (7 ile 92 yaş arasında) idi. Tüm göz kapağı kitlelerinin %78.97'si iyi huylu, %21.03'ü kötü huylu lezyonlardı. İyi huylu göz kapağı tümörlerini kaynak aldıkları dokuya göre sınıfladığımızda ilk sırayı epitelial tümörler 84 (%53.16) aldı. Onu sırasıyla ksantomatoz tümörler 50 (%31.64), melanositik tümörler 13 (%8.22), vasküler tümörler 7 (%4.43), adneksiye tümörler 3 (%1.29) ve nöral tümörler 1 (%0.66) takip etti. Bazal hücreli karsinom 67 (%90.54) olgu grubumuzda en sık görülen kötü huylu göz kapağı tümörüdür. Onu YHK 6 (%8.11) ve MM 1 (%1.35) takip etti. İyi huylu kapak tümörlerinin %90'ına makroskopik olarak histopatolojik inceleme ile uyumlu tanı konurken, kötü huylu kapak tümörlerinin %77.5'ine histopatolojik inceleme ile uyumlu makroskopik ön tanı konulabildi. Göz kapaklarında şüphe uyandıran her türlü lezyonun erken dönemde eksize edilerek histopatolojik tanı koyulmasının önemi vardır.

Anahtar Kelimeler: Epidemiyoloji, Göz Kapağı Kitleleri, Histopatolojik Tanı, Makroskopik Tanı

Abstract

In this study, we aimed to examine the epidemiological features, tumor types and incidence, localizations according to age and gender distribution, and the harmony between clinical and histopathological diagnoses in patients, who applied for eyelid tumor in our clinic. In the study, a total of 352 valvular tumors of 311 cases, who applied to the Department of Ophthalmology with a mass in the eyelid between 1995 and 2011 were examined, treated and regularly checked in the Orbital Unit, were retrospectively evaluated from the medical records. One hundred and fifty patients of the investigated cases (48.24%) were male and 161 of them (51.76%) were female. The mean age on the onset of the symptomatic cases was 48.6±10.6 years. 78.97 percent of the masses were benign and 21.03 percent were malignant lesions. Epithelial tumors were the most common when tumors were analyzed based on which tissues led to the tumors. Besides, chalazion (28.40%) was the most common eyelid mass and the basal cell carcinoma (90.54%) was the most common malignant tumor. In the 90 percent of the benign eyelid tumors, the macroscopic diagnosis was compatible with the histopathological diagnosis. In the 77.5 percent of the malignant eyelid tumors, the macroscopic pre-diagnosis was compatible with the histopathological diagnosis. It is important to excise any lesions that cause suspicion in the eyelids at an early stage and make a histopathological diagnosis.

Keywords: Epidemiology, Eyelid Masses, Histopathological Diagnosis, Macroscopic Diagnosis

Giriş

Göz kapakları cilt, mukoza, fibröz doku, kas, salgı bezi gibi birbirinden farklı dokulardan oluşan göz kapakları korneaların ıslanması, şeffaflığının korunması ve yüzeyinin sürekli temizlenmesi amacı ile yüz derisinin özel olarak biçimlenmiş parçalarıdır (1).

Kötü huylu tümörler makroskopik görünüm ve klinik seyire göre tecrübeli bir göz tarafından tanınabilseler de işi garantiye alabilmek bakımından histopatolojik tanı tümörlerin erken tanı ve tedavisinde önemlidir (2,3).

Bu çalışma göz kapağında kitle yakınmasıyla başvuran olgularda; klinik tablo, yaşa ve cinsiyete göre dağılım, yakınmanın başlangıcından başvuruya kadar geçen süre, tümör tipleri ve lokalizasyonları, görülme sıklığı, uygulanan cerrahi yöntemlerin sonuçları, makroskopik ve histopatolojik tanıları arasındaki uyumu gibi prognoza etkili faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Değişik kaynaklarda, farklı yazarlarca yapılmış farklı göz kapağı kitlesi sınıflamaları vardır. Yanoff ve Duker (4) göz kapakları kitlelerini kaynak aldıkları dokulara göre şöyle sınıflamışlardır:

Göz Kapağı Kitlelerinin Sınıflandırılması

A- İyi Huylu Kitleler

1. Epitelial kitleler
2. Adneksiye kitleler
3. Vasküler kitleler
4. Nöral kitleler
5. Ksantomatoz kitleler
6. Melanositik kitleler
7. Enflamatuvar kitleler

B- Kötü Huylu Kitleler

1. Epitelial kitleler
2. Adneksiye kitleler

	ORCID No
Çağlar ÖRÜM	0000-0002-9310-6888
Sait ERDA	0000-0001-8708-2691
Göksu ALAÇAMLI	0000-0001-5013-9981
Başvuru Tarihi / Received:	16.03.2021
Kabul Tarihi / Accepted :	25.11.2021
Adres / Correspondence :	Çağlar ÖRÜM
Keşan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Edirne	
e-posta / e-mail :	caclarorum@gmail.com

3. Vasküler kitleler
4. Melanositik kitleler
5. Diğer
- İyi Huylu Kitleler
- Skvamöz Papillom*

Göz kapağında en sık görülen iyi huylu tümördür. Yassı epitelin benign hiperplazisi ile gelişirler (5). Ayırıcı tanıda fibroma, nevüs, seboreik keratoz, aktinik keratoz, verruka vulgaris akılda bulundurulmalıdır. Tedavisi cerrahi eksizyondur (6,7).

Seboreik Keratoz

Kabarık, yumuşak kıvamlı, deri üzerine yapıştırılmış gibi duran, yavaş büyüyen, keskin sınırlı, bazen tüm kapağı kaplayabilen ve aşırı yağlanma gösteren bir tümördür (4). Kötü huylu tümörlere dönüşüm riski taşımazlar. Tedavisi cerrahi olarak çıkarılmasıdır (5).

Keratoakantom

Nedeni belli değildir fakat güneş ışınları, travma, viral enfeksiyonlar etiolojide rol alabilir. Ayırıcı tanıda yer alan bazal hücreli karsinom (BHK) ve yassı hücreli karsinoma (YHK) göre daha genç yaşlarda görülür (5). Başlangıçta 4-8 hafta süren hızlı büyüme evresi bulunur. Son olarak da her zaman olmasa da 4-6 ay süren bir gerileme veya iyileşme dönemi görülebilir. Ayırıcı tanıda BHK, YHK ve kutanöz horn göz önüne alınmalıdır (6,7).

Nevüs

Halk arasında "ben" olarak bilinir. Ciltteki melanositlerden kaynaklanan göz kapağı nevüsleri da oldukça sık görülen iyi huylu tümörlerdendir. Kötü huylu tümörleri düşündüren koyu renkli ve hızlı büyüyen nevüsler cerrahi olarak çıkartılmalıdır (5).

Nörofibrom

Nörofibrom, aksonların, schwann hücrelerinin ve endonöral fibroblastların proliferasyonu sonucu meydana gelir. Tedavisi cerrahidir (5).

Hemanjiom

Kapiller hemanjiomlar (çilek nevüs) göz kapaklarının en sık görülen doğumsal tümörleridirler. Yüzeysel olanlar açık kırmızı-pembe, derin olanlar ise mavimsi, menekşe moru rengindedirler (5-7).

Kavernöz hemanjiomlar ise büyük dilate ve birbirleriyle anastomoz yapan damarsal boşluklardan oluşurlar, duvarlarında düz kaslar bulunur. Spontan regrese olmazlar (5).

Ksantelazma

Sıklıkla üst kapakta, bazen her iki kapakta da görülebilen iç kantusa yakın yerleşimli yumuşak, sarı, ciltten kabarık, üzerleri düzgün, yassı, plak görünümüne sahip tümörlerdir (5-7).

Verruka Vulgaris

Human papilloma virüsün epidermal enfeksiyonuna bağlı gelişir. Kendini sınırlar, göz komplikasyonu yoksa tedavi gereksizdir, gerekirse kriyoterapi ya da tam cerrahi eksizyon uygulanabilir (6).

Molluskum Kontagiozum

Derinin yüzey tabakasının (epidermis) viral (pox virüs) enfeksiyonudur. Kapak kenarında küçük, düz, simetrik ve ortası çukur lezyonlar olarak görülürler (6-8). Cerrahi yöntemle kolayca tedavi edilirler (6).

Şalazyon

Meibomian bezinin ağzının tıkanması sonucu sebaseöz sekresyonun bezin içinde birikmesiyle oluşan lipogranülamatoz inflamatuvar bir kitledir. Tedavide en sık başvurulan yöntem cerrahidir (5,7).

Kutanöz Horn

Göz kapağı derisinden boynuz şeklinde çıkan keratinize materyalden oluşur. Kutanöz hornun geliştiği ciltte seboreik keratoz gibi iyi huylu bir tümör, aktinik keratoz gibi premalign bir tümör ve BHK veya YHK gibi kötü huylu bir tümör bulunabilir (5,6).

Kistler

Göz kapağında salgı yapan pek çok bez ve hücre bulunur. Bunların her birine ait kistler oluşabilir. Hemen hemen hepsi iyi huyludur. Moll bezi kisti (Apokrin hidrokistoma) içeriği saydam, Zeiss bezi içeriği yağlıdır (5).

Moll bezi kisti (Apokrin hidrokistoma), Ektrin hidrokistoma, Sebace kist, Epidermal kist, Milia, Dermoid kist diğer kistlerdir (6-10).

Aktinik Keratoz

En yaygın premalign tümördür (10). Deri yüzeyinden kabarık olmayan kuru kabuksu bir lezyondur. %20'ye kadar yükselen bir oranda kötü huylu tümöre (YHK) dönüşebilir (10,11).

Kötü Huylu Kitleler

Bazal Hücreli Karsinom (BHK)

Göz kapaklarında görülen kötü huylu tümörlerin %90'ını oluşturur. Yavaş büyür ve nadiren metastaz yapar, fakat tedavisi gecikirse veya yeterli tedavi uygulanmazsa bulunduğu yerde belirgin şekilde doku tahribatına ve yapısal bozukluğa neden olur. Çocukluk ve ergenlik döneminde de görülmesine rağmen genellikle 50-80 yaşlarında izlenir (5).

Epiderminin bazal hücrelerinden köken alır. Bu hücreler epidermisi dermisten ayıran bazal membranın üzerinde bulunur (5).

Açık renkli cilt, beyaz ırk, ileri yaş, blefarit, konjonktivit, dermatit gibi kronik enfeksiyonlar, arsenik, Ultraviyole A, Ultraviyole B maruziyeti, yanık, travma, iyonizan Radyasyon tedavisi, katran, arsenik gibi kimyasal iritanlar, radyoterapi sonrası skarlar, güneş ışığı ve keratoz, BHK oluşumunda hazırlayıcı nedenler olarak düşünülmektedir. BHK, en sık olarak alt kapaklarda (%52) görülürken sıklık sırasına göre bunu iç kantüs (%27), üst kapak (%15) ve dış kantüs (%6) izler (1,10).

Sağlam tars tümöre geçit vermez, direnç nedeniyle yayılım yanlara kayar. Perifere doğru yavaş proliferasyonla birlikte ülserasyon ulcus rodens olarak anılır.

Bazal Hücreli Karsinom Tipleri

1. Nodüler: En sık görülen ve pronozu en iyi olan tümör tipidir (5).

2. Sklerozan (Morfeik): Tüm BHK'ların yaklaşık %15'ini oluşturur. Düz plak görünümündedir (5).

3. Yüzeysel (Süperfisyal): Ortası ülser, etrafında eritematöz plak görünümünde yüzeysel lezyonlardan oluşur (5).

Yassı Hücreli Karsinom (YHK)

Göz kapağı kötü huylu tümörleri arasında bazal hücreli karsinomdan sonra ikinci sıklıkta görülür (%5-10). Epidermisten kaynaklanır. YHK, prekanseröz bir lezyondan gelişebileceği gibi, primer de gelişebilir, fakat sıklıkla prekanseröz bir lezyondan gelişir. Bölgesel lenf düğümlerine metastaz yapabilir, kan yoluyla uzak metastaz nadirdir. Metastaz insidansı %21 olan YHK ölümcül bir tümördür. YHK açık renk cildi olanlar, kronik güneş, arseniğe maruz kalan yaşlı kişilerde olur (5).

Farklı makroskobik görünümle ortaya çıkabilmesi nedeniyle BHK, keratoakantom, aktinik keratoz, Bowen hastalığı, sebace bez karsinomu, papillom, verruka vulgaris, nevüs ve seboreik keratoz gibi hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılması gerekir. Şüpheli lezyonlardan insizyonel biyopsi yapılarak iyi-kötü huylu tümör ayırımı yapılmalıdır (5).

Sebace Bez Karsinomu (SBK)

Sebace bez karsinomu, BHK ve YHK'dan sonra göz kapağının üçüncü sıklıkta görülen kötü huylu tümördür. En sık 60'lı yaşlarda görülür. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Oldukça agresif bir tümördür (5). En sık meibomian bezlerden köken almaktadır. SBK şüphesi varsa tam kalınlıkta kapak biyopsisi yapılması gerekir. SBK'da çoğunlukla etyoloji bilinmemektedir (8-10).

Olguların %17-28'inde tanı anında bölgesel lenf düğümlerine yayılım vardır. Akciğer, karaciğer, kafatası ve beyne metastaz yapabilir. Gözün emaligen epitelyal tümörü olarak bilinen SBK'dan ölüm oranı %6-30 arasında bildirilmektedir (9,10).

Malign Melanom (MM)

Göz kapağının kitle yapan tümörlerinin %1-3'üdür. Hastaların büyük kısmı 6-7. dekatta olup, kadınlarda biraz daha fazladır. Prognoz büyük ölçüde melanositlerin invazyonu ile ilgilidir (6-9).

Pigmentli YHK, pigmentli BHK, kapiller anevrizma, pigmentli aktinik keratoz ve pigmentli seboreik keratoz ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (5).

Çoğu tümör karakteristik klinik görünümüne sahip olsa da kesin tanı biopsi veya eksizyon ile alınan dokuların histolojik incelenmesi ile konulabilir. Küçük kitlelerde eksizyonel biyopsi kuraldır. Büyüklerde ise sağlam doku sınırından 2-5 mm genişlikte ve tümörün tam derinliğini kapsayacak şekilde biyopsi alınmalıdır. Biyopsi teşhis ve tedavinin ilk basamağıdır. Kötü huylu göz kapağı kitlelerinde primer tedavi cerrahidir. Cerrahi uygulanamayan hastalarda başlıca diğer tedavi yöntemleri şunlardır (3):

- 1- Radyoterapi
- 2- Kriyoterapi
- 3- Kemoterapi

Gereç ve Yöntem

Çalışma öncesi oluşturulan çalışma protokolü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'na sunularak 30.05.2012 tarihli onay alındı.

Çalışmada 1995-2011 yılları arasında göz kapağında kitle yakınmasıyla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurarak Orbita Birimi'nde tetkik edilen, cerrahi tedavi uygulanan ve düzenli kontrole gelen 311 olgunun (352 kapak kitlesi) tıbbi kayıtları aşağıdaki parametrelere göre retrospektif olarak dökümü yapılarak değerlendirildi.

Cinsiyet, başvurudaki yakınma, yakınmanın başladığı yaş, hekime başvuru yaşı, yakınmanın başlangıcından başvuruya kadar geçen süre, yakınma olan taraf (sağ/sol), lokalizasyon, makroskobik ön tanı, uygulanan cerrahi yöntem, histopatolojik tanı, takip süresi değerlendirilen parametrelerdi.

Kontrollerine düzenli gelmemiş, muayene kayıtları eksik, histopatolojik tanısı netleşmeyen olgular çalışmaya alınmadı.

Olguların başvurudaki yakınması, makroskobik tanısı, kitlenin lokalizasyonu ve var oluş süresi, uygulanan cerrahi tedavi yöntemler (eksizyon, flep ya da serbest greft ile onarım, kriyoterapi, radyoterapi, kemoterapi) gibi parametreler oluşturulan tabloya döküldü. Makroskobik ve histopatolojik tanıları karşılaştırıldı, tedavi ve izlem sonuçları değerlendirildi. Cerrahi uygulamalarda, eksize edilecek dokunun etrafında normal görünümüne en az 2 mm'lik emniyet bandı bırakılarak steril kalemle cerrahi hudut işaretlendikten sonra, olguların büyük bölümüne (259 olgu %86.49) lidokain 2 mg/ml + 0.125 mg/ml epinefrin (Jetokain) ile lokal infiltrasyon anestezi, 42 olguya (%13.51) ise genel anestezi uygulanmış, sütür materyali olarak; cilt için 6/0 ipek, cilt altı için 6.0 vicryl kullanılmış, postoperatif dönemde antibiyotikli pomad kullanılmış ve cilt sütürleri de postoperatif 7-10. günler civarında alınmıştı. Olgular ameliyattan sonra 1. hafta, 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ayda muayene edilmiş. Daha sonra patolojik sonuca göre 6 veya 12 ayda bir muayeneye çağrılmış, kontrollerde gerek duyulan olguların fotoğrafları çekilerek arşivlenmişti. Ameliyat sonrası dönemde cerrahi sınırlarda tümör dokusunun bulunmaması, işlevsel ve kozmetik tatminkar sonuç şifa olarak, cerrahi sınırlarda tümör bulunması ve reoperasyon gerekliliği ise nüks olarak değerlendirilmiştir.

Kontrollerinde ilk lezyona bitişik nüks saptanan olgulara yeniden cerrahi girişim, derin orbital veya sinüs invazyonu ya da uzak metastaz olan olgulara da multidisipliner yaklaşımla re-operasyon, radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanmıştı.

İstatistiksel değerlendirme; 10240642 seri numaralı SPSS 19 istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma

uygunlukları için tek örnek Kolmogorov Smirnov testi, normal dağılım göstermeyen grupların kıyaslanmasında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişki değerlendirilmesinde de Spearman korelasyonanalizi, niteliksel verilerde Pearson χ^2 ve Yates düzeltilmiş χ^2 testi, tanımlayıcı istatistikler olarak ise medyan (min-max) değerleri ve aritmetik ortalama±standart sapma kullanılmıştır. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak seçilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda göz kapağında kitle olan toplam 311 olgunun, 352 lezyonu, farklı parametrelere göre değerlendirildi. Çalışmaya alınan olguların 150'si (%48.24) erkek, 161'i (%51.76) kadındı. Olgularda yakınmanın başladığı yaş ortalaması 48.6 ± 10.6 yıl, ilk başvurudaki yaş ortalaması ise 49.7 ± 12.5 yıl (7 ile 92 yaş arasında) idi. Yakınmanın başlangıcı ile başvuru arasında geçen süre kadınlarda 8 ± 3.2 ay, erkeklerde 10 ± 3.9 aydı (Tablo 1).

Tüm göz kapağı kitlelerinin 120'si (%34.1) enflamatuar, 232'si (%65.9) non enflamatuar olduğu görüldü (Tablo 2). Kötü huylu göz kapağı lezyonlarının tümü non enflamatuar karakterde olup (Tablo 3), enflamatuar kitlelerde ise dağılım şalazyon 100 (%83.33), verruka vulgaris 11 (%9.16), granülom 8 (%6.66), molluskum contagiosum 1 (%0.85) şeklindeydi.

Göz kapağı kitleleri yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde, tüm lezyonların 177'si (%50.59) sağ, 175'i (%49.41) sol kapakta idi. Yani sağ/sol tutulumu açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Pearson ki kare testi, $p=0.401$). İyi huylu lezyonların 143'ü (%51.43) sağ, 135'i (%48.57) sol kapakta; kötü huylu lezyonların ise 40'ı (%54.05) sol, 34'ü (%45.95) sağ kapak yerleşimliydi. İyi huylu lezyonların, en çok üst kapakta olmak üzere (140; %50.35) sırasıyla alt kapak (118; %42.44), iç kantus (14; %5.03) ve dış kantusta (6; %2.15) yerleştiği görüldü. Bu sıralama kötü huylu tümörlerde değişerek, alt kapak 40 (%54.05), iç kantus 17 (%22.97), üst kapak 10 (%13.53), dış kantus 7 (%9.45) şekline döndüğü dikkati çekti (Tablo 4,5).

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	Cinsiyet	
	Kadın	Erkek
Olgu Sayısı n (%)	161 (%51.76)	150 (%48.24)
Yakınmanın Başladığı Yaş (yıl) (Ortalama±Standart Sapma)	48.3±10.3	48.9±10.9
İlk Başvuru Yaşı (yıl) (Ortalama±Standart Sapma)	49.6±12.2	49.9±12.7
Başvuruya Kadar Geçen Süre (ay) (Ortalama±Standart Sapma)	8±3.2	10±3.9

Tablo 2. Göz kapağı kitlelerinin natürüne (enflamatuar/non enflamatuar) göre dağılımı

	Tümör (n)	Yüzde (%)
Enflamatuar Tümörler	120	34.1
Non enflamatuar Tümörler	232	65.9
Toplam	352	100

Tablo 3. Göz kapağı kitlelerinin natürüne (enflamatuar/non enflamatuar) ve iyi/kötü huylu oluşlarına göre dağılımı

	İyi huylu n(%)	Kötü huylu n(%)	Toplam
Enflamatuar Tümörler	120 (%34.09)	-	352 (%100)
Non enflamatuar Tümörler	158 (%44.88)	74 (%21.03)	

Tablo 4. Göz kapağı kitlelerinin tuttuğu taraf (sağ/sol)

	Sağ n(%)	Sol n(%)	p
İyi huylu	143 (%51.43)	135 (%48.57)	0.401
Kötü huylu	34 (%45.95)	40 (%54.05)	
Toplam	177 (%50.59)	175 (%49.41)	

Tablo 5. Göz kapağı kitlelerinin lokalizasyonu (üst/alt kapak, iç/dış kantus)

	İyi Huylu n(%)	Kötü Huylu n(%)
Üst Kapak	140 (%50.35)	10 (%13.53)
Alt Kapak	118 (%42.44)	40 (%54.05)
İç Kantus	14 (%5.03)	17 (%22.97)
Dış Kantus	6 (%2.18)	7 (%9.45)
Toplam	278 (%100)	74 (%100)

Olguların başvurudaki yakınmaları iyi ve kötü huylu tümörlü olgularda benzerdi. Büyüyen kitle, şişlik şikayeti hekime en çok başvuru sebebiyken (Pearson ki kare testi, $p < 0.001$), hastaların uzun süredir devam eden ve büyüyen yara olarak tarifledikleri ülser benzeri düzensiz lezyonların kötü huylu tümörler için önemli bir bulgu olduğu görüldü (Tablo 6).

İyi huylu lezyonu olan olguların %48.50'si 12 aydan önce kitle şikayeti nedeniyle hekime başvururken, kötü huylu lezyonlu olguların sadece %28.36'sının 12 aydan önce başvurduğu görüldü (Tablo 7).

İyi huylu göz kapağı tümörlerini kaynak aldıkları dokuya göre sınıfladığımızda ilk sırayı epitelial tümörler 84 (%53.16) aldı. Onu sırasıyla ksantomatöz tümörler 50 (%31.64), melanositik tümörler 13 (%8.22), vasküler tümörler 7 (%4.43),

adneksiyel tümörler 3 (%1.29) ve nöral tümörler 1 (%0.66) takip etti (Tablo 8).

Tüm göz kapağı kitlelerinin %78.97'si iyi huylu, %21.03'ü kötü huylu lezyonlardı. En sık görülen iyi huylu göz kapağı kitlesi şalazyon 100 (%35.97) idi. Şalazyonu sıklık sırasına göre skuamöz papillom 36 (%12.94), ksantelazma 34 (%12.23), seboreik keratoz 15 (%5.39), sebace kist 15 (%5.39), nevüs 13 (%4.67), epidermal kist 11 (%3.95), verruka vulgaris (%3.95), granülom 8 (%2.87), hemanjiom 7 (%2.51), moll bezi kisti 6 (%2.15), basit kist 4 (%1.43), keratoakantom 4 (%1.43), dermoid kist 3 (%1.07), keratinöz kist 3 (%1.07), hidrokistoma 3 (%1.07), kutanöz horn 2 (%0.71) izliyordu. Aktinik keratoz, molluskum contagiozum, dermatofibrom (%0.35) birer kitle ile nadir görülen tümörlerdi. İyi huylu göz kapağı kitlelerinin histopatolojik dağılımı gösterilmiştir (Tablo 9).

Tablo 6. Olguların başvurudaki yakınmaları

	İyi Huylu n (%)	Kötü Huylu n (%)	Toplam n (%)	p
Büyüyen Kitle, Şişlik	170 (%71.72)	54 (%72.99)	224 (%72.02)	<0.001
Kahverengi Lezyon	45 (%18.98)	6 (%8.10)	51 (%16.39)	
Kaşıntılı Lezyon	11 (%4.64)	2 (%2.70)	13 (%4.18)	
Sarı Renkli Lezyon	10 (%4.21)	0	10 (%3.23)	
Yara	1 (%0.45)	12 (%16.21)	13 (%4.18)	
	237 (%100)	74 (%100)	311 (%100)	

Tablo 7. Kitlelerin semptomatik hale gelmesi ile hekime başvuru arasında geçen süre

Semptom İle Başvuru Arası Süre	İyi Huylu Yüzde n (%)	Kötü Huylu Yüzde n (%)
0-1 ay	10 (%4.21)	0
2-6 ay	59 (%24.89)	7 (%9.45)
7-12 ay	46 (%19.40)	14 (%18.91)
13-24 ay	39 (%16.45)	21 (%28.37)
25-60 ay	40 (%16.87)	25 (%33.82)
61-120 ay	20 (%8.43)	7 (%9.45)
121 ay ve üzeri	19 (%8.01)	0
Konjenital	4 (%1.74)	0
Toplam	237 (%100)	74 (%100)

Tablo 8. İyi huylu tümörlerin kaynak aldıkları dokuya göre dağılımı

	n	%
Epitelial Tümörler	84	53.16
Ksantomatöz Tümörler	50	31.64
Melanositik Tümörler	13	8.22
Vasküler Tümörler	7	4.43
Adneksiyel Tümörler	3	1.89
Nöral Tümörler	1	0.66
Toplam	158	100

Bazal hücreli karsinom 67 (%90.54) olgu grubumuzda en sık görülen kötü huylu göz kapağı tümörüydü. Onu YHK 6 (%8.11) ve MM 1 (%1.35) takip etti. Bu dağılımın istatistiksel değerlendirilmesinde BHK sıklığında YHK ve MM'ye göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.001$) saptandı. Kötü huylu tümörlerin histopatolojik dağılımı görülmektedir (Tablo 10). İyi ve kötü huylu tümörler cinsiyet dağılımı yani cinsiyetin tümör oluşumunda rolü açısından

incelendiğinde kadınlarda daha fazla görülmesine rağmen tümör oluşumunda iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Pearson ki kare testi, $p = 0.794$) (Tablo 11).

Kitlelerin yaşla ilişkisi incelendiğinde; iyi huylularda 55'inin (%19.78) 0-19 yaş grubunda, 50'sinin (%17.98) 20-39 yaş grubunda, 80'inin (%28.77) 40-59 yaş grubunda, 18'inin (%6.5) 80 yaş ve üzerinde olduğu, kötü huylularda ise yaşa göre dağılımı incelendiğinde; 0-19 yaş döneminde

görülmedikleri, 1'inin (%1.35) 20-39 yaş grubunda, 9'unun (%12.16) 40-59 yaş grubunda, 53'ünün (%71.62) 60-79 yaş grubunda, 11'inin (%14.87) 80 yaş ve üzerinde olduğu görüldü. İyi ve kötü huylu göz kapağı kitlelerinin yaş gruplarına göre dağılımı görülmektedir (Tablo 12).

Kötü huylu tümörlerin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; BHK'lı hastaların 1'inin (%1.51) 20-39 yaş arasında, 7'sinin (%10.44) 40-59 yaş arasında, 49'unun (%73.13) 60-79 yaş arasında, 10'unun (%14.92) 80 yaş ve üzerinde olduğu, YHK'lı hastaların 2'sinin (%66.67) 40-59 yaş arasında, 3'ünün (%50) 60-79 yaş, 1'inin (%33.33)

80 yaş ve üzerinde olduğu, 0-19 yaş döneminde görülmedikleri saptandı. Tek malign melanom olgumuz ise 74 yaşında idi. Kötü huylu kapak lezyonlarının görüldüğü yaş ortalaması 68 ± 12.97 (en genç 36, en yaşlı 92), iyi huylu lezyonlarda bu ortalama 43 ± 18.56 yaşa (en genç 7 yaş, en yaşlı 85 yaş) düşmektedir. Kötü huylu tümöral kitlelerde yaş gruplarına göre dağılım görülmektedir (Tablo 13). İyi huylu kapak tümörlerinin %90'ına makroskopik olarak histopatolojik inceleme ile uyumlu tanı konurken, kötü huylu kapak tümörlerinin %77.5'ine histopatolojik inceleme ile uyumlu makroskopik ön tanı konulabildi (Tablo 14).

Tablo 9. İyi huylu göz kapağı kitlelerinde histopatolojik tanıya göre dağılım

	n	%
Salazyon	100	35.97
Kistik Oluşum	42	15.10
Sebase Kist	15	
Epidermal Kist	11	
Moll Bezi Kisti	6	
Basit Kist	4	
Dermoid Kist	3	
Keratinöz Kist	3	
Skvamöz Papillom	36	12.94
Ksantelazma	34	12.23
Seboreik Keratoz	15	5.39
Nevüs	13	4.67
Verruka Vulgaris	11	3.95
Granülom	8	2.87
Hemanjiom	7	2.51
Keratoakantom	4	1.43
Hidrodistoma	3	1.07
Kutanöz Horn	2	0.71
Aktinik Keratoz	1	0.35
Molluskum Kontagiozum	1	0.35
Dermatofibrom	1	0.35
Toplam	278	100

Tablo 10. Kötü huylu göz kapağı tümörlerinde histopatolojik tanıya göre dağılım

	n (%)	p
Bazal Hücreli Karsinom	67 (%90.54)	
Yassı Hücreli Karsinom	6 (%8.11)	
Malign Melanom	1 (%1.35)	<0.001
Toplam	74 (%100)	

Tablo 11. İyi ve kötü huylu tümörlerin cinsiyete göre dağılımı

	Kötü Huylu n	Yüzde	İyi Huylu n	Yüzde	p
Kadın	39	%52.70	140	%50.35	
Erkek	35	%47.30	138	%49.65	0.794
Toplam	74	%100	278	%100	

Tablo 12. İyi ve kötü huylu kitlelerin yaş gruplarına göre dağılımı

	İyi Huylu Tümörler n (%)	Kötü Huylu Tümörler n (%)
0-19 yaş	55 (%19.78)	-
20-39 yaş	50 (%17.98)	1 (%1.35)
40-59 yaş	80 (%28.77)	9 (%12.16)
60-79 yaş	75 (%26.97)	53 (%71.62)
80 yaş ve üzeri	18 (%6.5)	11 (%14.87)
Toplam	278 (%100)	74 (%100)

Makroskobik değerlendirmede %100 tanı konamadığı için kötü huylu lezyonları iyi huylu lezyonlardan ayırt etmek için histopatolojik inceleme gerekmektedir. Makroskobik ön tanı ve histopatolojik tanıların birbiriyle karşılaştırma sonuçları ve makroskobik ön tanılarda doğruluk oranları gösterilmiştir (Tablo 15).

Göz kapağı kötü huylu tümörlerinin %80-90 oranıyla en sık görüleni olan BHK'ları yerleşim

yerine göre grupladığımızda, sol kapak yerleşiminin 37 (%55.22), sağa 30 (%44.78) göre fazla olduğu gözlemlendi. 67 BHK'nın 38'i (%56.71) alt kapak, 17'si (%25.37) iç kantus, 7'si (%10.44) dış kantus, 5'i (%7.46) üst kapaktaydı.

Bazal hücreli karsinomların histopatolojik alt tiplerinin sayısal değerlendirmesinde nodülerin 45 (%67.16), sklerozan-morfeik 13 (%19.40), yüzeysel 9 (%13.44) olduğu görüldü (Tablo 16).

Tablo 13. Kötü huylu tümör tiplerinin yaş gruplarına göre dağılımı

	BHK n (%)	YHK n (%)	MM n (%)	Toplam n (%)
0-19 yaş	-	-	-	-
20-39 yaş	1 (%1.51)	-	-	1 (%1.35)
40-59 yaş	7 (%10.44)	2 (%66.67)	-	9 (%12.16)
60-79 yaş	49 (%73.13)	3 (%50)	1 (%100)	53 (%71.62)
80 yaş ve üzeri	10 (%14.92)	1 (%33.33)	-	11 (%14.87)
Toplam	67 (%100)	6 (%100)	1 (%100)	74 (%100)

BHK: Bazal Hücreli Karsinom, YHK: Yassı Hücreli Karsinom, MM: Malign Melanom

Tablo 14. Tümör ön tanısında doğruluk (makroskobik/histopatolojik)

	Makroskobik tanı doğruluk yüzdesi	Histopatolojik tanı doğruluk yüzdesi
Kötü huylu tümörler	%77.5	%22.5
İyi huylu tümörler	%90	%10

Bazal hücreli karsinomun histopatolojik alt tiplerinin lezyon yaygınlığına göre dağılımı değerlendirildiğinde; tümör boyutları 3-26 mm arasında (ortalama 12.6 mm) idi. 12'si (%17.91) 1-5 mm arasında, 28'i (%41.79) 5-9 mm arasında, 13'ü (%19.29), 11'i (%16.4) 15-19 mm arasında, 3'ü (%4.61) ise 20 mm ve üstündeydi (Tablo 17).

Altmış yedi BHK'ya uygulanan cerrahi tedavi sonrası nüks oranı %13.43'tü (9 tümör). Lokalizasyonlarına göre dağılımları %55.5 (5 tümör) iç kantus, %22.22 (2 tümör) alt kapak, %11.14 (1 tümör) üst kapak, %11.14 (1 tümör) dış kantus şeklindeydi. Nüks eden tümör boyutları değerlendirildiğinde 2 tümör (%22.22) 10-14 mm, 3 tümör (%33.33) 15-19 mm, 4 tümör (%44.45) 20 mm ve üzerindediydi. Patolojik analiz sonucu 9 nüks eden tümörün 5'i (%55.55) nodüler, 3'ü (%33.33) sklerozan, 1'i (%11.12) yüzeysel tip BHK idi.

Ayrıca istatistiksel analizlere göre BHK'da tümör boyutları ile süre arasında (Spearman testi, p=0.004), nüks arasında (Mann Whitney U testi, p=0.001) ve orbital invazyon (Mann Whitney U testi, p=0.003) arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Yassı hücreli karsinom tanısı alan 6 lezyonun 3'ü (%50) sağ, 3'ü (%50) sol kapakta olmak üzere, 4'ü (%66.66) üst, 2'si (%33.33) alt kapaktaydı. YHK daha az görülmekle (%8.11) birlikte daha öldürücü bir tümör olup, cerrahi sonrası nüks %50'ydi (geçirileri evrede başvuru, yetersiz tedavi).

Tüm olguların takibi ortalama 9.46±2.99 ay iken, iyi huylu tümörlerde 3.23±2.84 ay, kötü huylu tümörlerde 16.99±3.01 ay olarak bulundu. Takip süresi kötü huylu tümörlerde daha uzun olup, istatistiksel olarak farklıydı (p<0.001) (Tablo 18).

Tartışma

Göz kapağında kitle yakınmasıyla başvuran olgularda klinik tablo, yaş ve cinsiyete göre dağılım, tümör tipleri ve lokalizasyonları, görülme sıklığı, uygulanan cerrahi yöntemler, makroskobik ve histopatolojik tanıları arasındaki uyumun değerlendirildiği çalışmamızda elde edilen veriler bu konudaki kaynaklarla birlikte değerlendirilerek tartışıldı.

Çalışmaya alınan 311 olgunun 150'si (%48.24) erkek, 161'i (%51.76) kadındı. Olgularda yakınmanın başladığı yaş ortalaması 48.6±10.6 yıl, ilk başvurudaki yaş ortalaması ise 49.7±12.5 yıl (7 ile 92 yaş arasında) idi. Çömez ve ark. (12) 2006 yılında yaptıkları çalışmalarında 281 hastanın 130'unun (%46.26) erkek, 151'inin (%53.74) kadın olup başvuru yaş ortalamasının 48.2, Özkılıç ve ark. (13) ise çalışmalarına dahil ettikleri 737 olgunun 406'sının (%55) kadın, 331'inin (%45) erkek; başvuru yaş ortalamasının 41.3 olduğunu bildirmişlerdir.

Aurora ve Blodi (2) araştırmalarında enflamatuvar lezyonların tüm göz kapağı kitlelerinin %12'sini, Çömez ve ark. (12) ise %33.12'sini oluşturduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda tüm göz kapağı kitlelerinin 120'si (%34.10) enflamatuvar, 232'si (%65.9) non enflamatuvar tümörlerden oluşmaktaydı. Kötü huylu göz kapağı lezyonlarının tümü non enflamatuvar tümörlerden oluşmaktaydı.

Tablo 15. Makroskopik ve histopatolojik tanıların birbiriyle karşılaştırma sonuçları ve makroskopik ön tanıların doğruluk oranları

Makroskopik Ön Tanı	Histopatolojik Tanı	Makroskopik Ön Tanı Doğruluk Oranı
100 şalazyon	96 şalazyon	%96
	2 seboreik keratoz	
	1 hemanjiom	
70 BHK	1 bazal hücreli karsinom	%88.57
	62 bazal hücreli karsinom	
	2 seboreik keratoz	
	2 nevüs	
	2 skuamöz papillom	
	1 yassı hücreli karsinom	
	1 aktinik keratoz	
35 skuamöz papillom	30 skuamöz papillom	%85.71
	2 verruka vulgaris	
	1 hemanjiom	
	2 şalazyon	
34 ksantelazma	34 ksantelazma	%100
15 seboreik keratoz	12 seboreik keratoz	%80
	2 skuamöz papillom	
	1 keratoakantom	
15 sebace kist	10 sebace kist	%66.66
	4 şalazyon	
	1 basit kist	
13 nevüs	11 nevüs	%84.61
	1 moll bezi kisti	
	1 granülom	
11 epidermal kist	8 epidermal kist	%72.72
	1 moll bezi kisti	
	1 sebace kist	
	1 basit kist	
11 verruka vulgaris	9 verruka vulgaris	%81.81
	1 skuamöz papillom	
	1 granülom	
8 granüloma	6 granülom	%75
	1 epidermal kist	
	1 skuamöz papillom	
7 hemanjiom	4 hemanjiom	%57.14
	1 dermoid kist	
	1 hidrokistoma	
	1 malign melanom	
6 YHK	3 yassı hücreli karsinom	%50
	1 bazal hücreli karsinom	
	1 seboreik keratoz	
	1 keratoakantom	
6 moll bezi kisti	3 moll bezi kisti	%50
	2 sebace kist	
	1 basit kist	
4 basit kist	1 basit kist	%25
	1 epidermal kist	
	2 sebace kist	
4 keratoakantom	2 keratoakantom	%50
	2 seboreik keratoz	
3 keratinöz kist	3 keratinöz kist	%100
3 dermoid kist	1 dermoid kist	%33.3
	1 epidermal kist	
	1 dermatofibrom	
3 hidrokistoma	2 hidrokistoma	%66.66
	1 moll bezi kisti	
2 kutanöz horn	2 kutanöz horn	%100
1 malign melanom	1 hemanjiom	0
1 aktinik keratoz	1 bazal hücreli karsinom	0
1 molluskum kontagiozum	1 molluskum kontagiozum	%100
1 dermatofibrom	1 dermoid kist	0

Tablo 16. Bazal hücreli karsinom histopatolojik alt tipleri (n(%))

Nodüler	45 (%67.16)
Sklerozan-Morfeik	13 (%19.40)
Yüzeyel	9 (%13.44)
Toplam	67 (%100)

Tablo 17. Bazal hücreli karsinomlarda histopatolojik alt tiplerin lezyon yaygınlığına göre dağılımı

	Nodüler n (%)	Sklerozan n (%)	Yüzeyel n (%)	Toplam n (%)
1-5 mm	8 (%11.94)	2 (%2.98)	2 (%2.98)	12 (%17.91)
5-9 mm	17 (%25)	6 (%8.95)	5 (%7.46)	28 (%41.79)
10-14 mm	8 (%11.94)	4 (%5.97)	1 (%1.49)	13 (%19.29)
15-19 mm	9 (%13.43)	1 (%1.49)	1 (%1.49)	11 (%16.4)
20 mm ve üstü	3 (%4.47)	-	-	3 (%4.61)
Toplam	45 (%67.16)	13 (%19.40)	9 (%13.44)	67 (%100)

Tablo 18. Tüm olguların takip süresi

	İyi Huylu Tümörler medyan (min-maks)	Kötü Huylu Tümörler medyan (Min-Maks)	p
Takip Süresi (Ay)	2 (1-11)	12 (2-24)	<0.001

Çalışmamızda iyi huylu non enflamatuvar göz kapağı tümörlerini kaynak aldığı dokuya göre sınıflandırdığımızda ilk sırayı epitelyal tümörler 84 (%53.16) aldı. Onu sırasıyla ksantomatoz tümörler 50 (%31.64), melanositik tümörler 13 (%8.22), vasküler tümörler 7 (%4.43), adneksiyel tümörler 3 (%1.29) ve nöral tümörler 1 (%0.66) takip etti. Çömez ve ark. (12) yaptıkları çalışmada 179 iyi huylu non enflamatuvar tümörde ilk sırayı 103 (%57.54) epitelyal tümörlerin aldığını saptadı. Onu sırasıyla ksantomatoz tümörler 24 (%13.49), melanositik tümörler 22 (%12.29), adneksiyel tümörler 14 (%7.82), vasküler tümörler 11 (%6.14), nöral tümörler 5 (%2.72) takip etti. Aurora ve Blodi (2), Uzun ve ark. (14) da çalışmalarında epitelyal tümörlerin ilk sırada yer aldığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda tüm kapak tümörlerinin %78.97'si iyi huylu, %21.03'ü kötü huylu tümörlerdir. Aurora ve Blodi (2) 1970 yılında yaptıkları çalışmalarında bu oranı iyi huylu tümörler için %76, kötü huylu tümörler için ise %24 olarak saptadı. Abdi ve ark. (15) 207 vakalık çalışmalarında iyi huylu lezyonların oranını %59.9, kötü huylu lezyonların oranını %41.1 olarak belirtmişlerdir. Chang ve ark. (16) 2003 yılında yayınlanan çalışmalarında, iyi huylu tümörlerin %83.48, kötü huylu tümörlerin ise %16.52 oranında görüldüğünü belirtmişlerdir. Yalaz ve ark. (17) iyi huylu kapak tümörleri oranını %65.2, kötü huylu kapak tümörleri oranını %34.8 olarak verirken; Özkılıç ve ark. (13) bu oranları %42 ve %58, Çömez ve ark. (12) %88.1 ve %11.9, Deprez ve ark. (18) %84 ve %16 olarak bildirmişlerdir.

Görüldüğü gibi iyi ve kötü huylu kapak tümörlerinin oranlarının birçok çalışmada farklılık göstermektedir. Bunun sebebi bazı serilerde makroskopik olarak iyi huylu özellik gösteren bazı tümörlerin histopatolojik incelemelerinin yapılmaması veya iltihabi lezyonların çalışma kapsamına alınmaması olabilir. Örneğin Özkılıç ve ark. (13) oranlarının literatürdeki diğer serilerin tersine çıkmış olmasını, çalışmalarında şalazyon,

ksantelazma gibi enflamatuvar veya dejeneratif tümörleri çalışma kapsamına almamış olmaları ve seboreik keratoz, papillom gibi iyi huylu kapak tümörlerinin kayıtlara geçirilmemiş olma olasılığının yüksek olması ile açıklamaktadırlar.

Lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde, iyi huylu tümörlerin 143'ü (%51.43) sağ, 135'i (%48.57) sol kapakta; kötü huylu tümörlerin ise 40'ı (%54.05) sol, 34'ü (%45.95) sağ kapak yerleşimliydi. Sağ-sol yerleşim açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Pearson ki kare testi, p=0.343). İyi huylu tümörlerin lokalizasyonları için literatürdeki birçok yayında farklı sonuçlar kaydedilmiştir ve yerleşim yerleriyle ilgili bir özellik bulunmamıştır (16,19). Kötü huylu tümörler ülkemiz başta olmak üzere, güneşli ülkelerde solda daha fazla; İngiltere ve Avustralya gibi ülkelerde ise sağ tarafta daha fazla bulunmuştur. Bu araba kullanırken yüzün sağ tarafının güneşe daha çok maruz kalmasına bağlanmıştır (20,21). Bizim çalışmamızda iyi huylu tümörlerin en çok üst kapakta olmak üzere 140 (%50.35) sırasıyla alt kapak 118 (%42.44), iç kantus 14 (%5.03) ve dış kantusta 6 (%2.15) yerleştiği görüldü. Bu sıralama kötü huylu tümörlerde değişerek ve literatürle örtüşerek alt kapak 40 (%54.05), iç kantus 17 (%22.97), üst kapak 10 (%13.53), dış kantus 7 (%9.45) şeklinde sıralandı (22).

Büyüyen kitle, şişlik şikayeti hem iyi hem de kötü huylu tümörlü olguların hekime en sık başvuru yakınmasıydı (Pearson ki kare testi, p=0.0001). Çömez ve ark. (12) da çalışmalarında benzer şekilde %83 oranıyla kitle, şişlik şikayetinin en sık başvuru yakınması olduğunu saptadı.

Tümörlerin semptomatik hale gelmesi ile hekime başvuru arasında geçen süreler arasında iyi ve kötü huylu tümörlü olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunuyordu. İyi huylu tümörü olan olguların %48.50'si 12 aydan önce kitle şikayeti nedeniyle doktora başvururken, kötü huylu tümörlü olguların sadece %28.36'sı 12 aydan önce doktora

başvurduğu görüldü (Yates düzeltmeli ki kare testi, $p=0.002$). Bu süre literatürle uyumludur (12,13).

İyi huylu göz kapağı kitlelerinin dağılımı sırasıyla 100 şalazyon (%35.97), skuamöz papillom 36 (%12.94), ksantelazma 34 (%12.23) ve seboreik keratoz 15 (%5.39), sebace kist 15 (%5.39) ve nevüs 13 (%4.67) şeklindeydi. Çömez ve ark. (12) da çalışmalarında iyi huylu göz kapağı tümörleri dağılımını sırası ile şalazyon %32.76, skuamöz papillom %16.02, nevüs %7.67, ksantelazma %6.96, seboreik keratoz %5.59, verruka vulgaris %4.2 olarak belirtmişlerdir. Yalaz ve ark. (17) çalışmalarında %32 oranı ile dermoid kisti, Özkılıç ve ark. (13) ise %45 oranıyla hemanjiomu en sık görülen iyi huylu göz kapağı tümörü olarak saptamışlardır. Chang ve ark. (16) 91 iyi huylu tümörün 38'inin (%41.75) nevüs, 15'inin (%16.48) skuamöz papillom, 13'ünün sebace kist, 11'inin (%12.08) verruka vulgaris, 10'unun (%10.98) seboreik keratoz ve 4'ünün (%4.39) hemanjiom olduğunu bildirmişlerdir.

Bazal hücreli karsinomun ülkemizde yayınlanan serilerdeki oranı; %64-94 arasındadır (13,23,24). Bizim çalışmamızda da görülme sıklığı açısından kötü huylu tümörler içinde ilk sırayı %90 ile BHK almaktadır. İkinci sıklıkta %8 ile YHK, üçüncü sıklıkta ise MM %2 görülmektedir. Çömez ve ark. (12) bu oranları BHK %76.2, YHK %15.4, MM, SBK ve non hodgkin lenfoma %2.56; Soysal ve ark. (23) BHK %79.3, YHK %17.4, SBK %1.9, MM %1.29; Özkılıç ve Peksayar (13) ise BHK %85, SHK %8, SBK %6 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda gerek iyi huylu gerekse kötü huylu tümörlerin kadınlarda daha fazla görüldüğünü saptadık. Kadın erkek oranı 1.02/1 olup, bu oran kötü huylularda 1.08/1; iyi huylularda 1.01/1 olarak bulundu. Tümör oluşumunda iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Pearson ki kare testi, $p=0.862$). Abdi ve ark. (15) bu oranı 1.37 olarak erkekler lehine buldu (15). Deshpande ve ark. (25) 2003 yılında yayınladıkları çalışmalarında kadın/erkek oranını 0.89/1, Lee ve ark. (26) 1/1, Thakur ve ark. (27) ise 1.05/1 olarak saptadılar.

Diğer cilt tümörleriyle benzer olarak kötü huylu göz kapağı tümörleri görülme sıklığı da yaşla beraber artmaktadır. Literatürde kötü huylu tümörlerin sıklıkla 6. ve 7. dekatta ortaya çıktığı bildirilmiştir (5). Çalışmamızda kötü huylu kapak tümörlerinin görüldüğü yaş ortalaması 68 ± 12.97 (en genç 36, en yaşlı 92) iken iyi huylu kitlelerde bu ortalama 43 ± 18.56 yaşa (en genç 7 yaş, en yaşlı 85 yaş) düşmektedir. Çömez ve ark. (12) kötü huylu tümörlerin görüldüğü yaş ortalamasını 65, iyi huylu tümörlerini ise 42 olarak bildirmiştir. Abdi ve ark. (15) iyi huylu tümörlerin daha çok ilk 2 dekatta görülürken, kötü huylu tümörlerin sıklıkla 40-60 yaşlar arasında görüldüğünü yayınlamışlardır.

Lokalizasyonlarına göre BHK'ları grupladığımızda, sol kapak yerleşiminin 40 (%54.80), sağa 33 (%45.20) göre daha fazla olduğu

gözlendi. Sağ-sol lokalizasyon açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Pearson ki kare testi, $p=0.463$). 67 BHK'nın 38'i (%56.71) alt kapak, 17'si (%25.37) iç kantus, 7'si (%10.44) dış kantus, 5'i (%7.46) üst kapaktaydı. Bazal hücreli karsinom patolojik alt tipleri sıklık sırasına göre nodüler (45 tümör %67.16), sklerozan (13 tümör %19.40), yüzeysel (9 tümör %13.44) BHK şeklindeydi. Bu oranlar literatürle uyumluuydu (5.28).

Göz kapağı tümörlerinin %15-20'si kötü huyludur (12,13). Ancak makroskobik değerlendirme ile kesin tanı konamadığı için kötü huylu lezyonları iyi huylu lezyonlardan ayırt etmek için histopatolojik inceleme önerilmektedir (29). İyi huylu tümörlere %80-95 oranında makroskobik ön tanı konulabilirken, kötü huylu tümörlerde bu oran %70-90 olup, histopatolojik tanı gerekmiştir (30-32). Bizim çalışmamızda da iyi huylu kapak tümörlerinin %90'ına makroskobik olarak histopatolojik inceleme ile uyumlu tanı konurken, kötü huylu kapak tümörlerinin %77.5'ine histopatolojik inceleme ile uyumlu makroskobik ön tanı konulabildi. Margo (33) çalışmasında kötü huylu kapak tümörlerinde %87.5 duyarlılık ve %81.5 spesifisite ile makroskobik ön tanı konulabildiğini ifade etmiştir. Çalışmamızda BHK ön tanımız %88 vakada, YHK ön tanımız ise %50 vakada histopatolojik olarak doğrulandı. BHK'nın makroskobik olarak tanınması olasılığı YHK'dan daha fazladır (34). Donaldson ve ark. (20) BHK'nın %62.7 oranında makroskobik olarak tanılabildiğini belirtmişlerdir. Margo (33) çalışmasında bu oranı %88, Yazıcı ve ark. (34) %95 olarak saptamıştır. YHK'nın makroskobik bulgularıyla tanılabileme olasılığı ise %35-51 arasında değişmektedir (35,36). Bu, BHK'nın görülme oranının yüksekliğine bağlı olarak beklentinin fazla olmasına bağlı olabilir.

Altmış yedi tümöre (BHK) uygulanan cerrahi tedavi sonrası nüks oranı %13.43'tü (9 tümör). Çömez ve ark. (12) nüks oranını %15.79, Soysal ve ark. (23) %10.56, Peksayar (28), %22 olarak yayınlamışlardır. Lokalizasyonlarına göre dağılımları 5 (%55.5) iç kantus, 2 (%22.22) alt kapak, 1 (%11.14) üst kapak, 1 (%11.14) dış kantus şeklindeydi. Nüks eden tümör boyutları değerlendirildiğinde 2 tümör (%22.22) 10-14 mm, 3 tümör (%33.33) 15-19 mm, 4 tümör (%44.45) 20 mm ve üzerindedi. Patolojik analiz sonucu 9 nüks eden tümörün 5'i (%55.55) nodüler, 3'ü (%33.33) sklerozan, 1'i (%11.12) yüzeysel tip BHK idi. Özellikle iç kantus bölgesinin kompleks anatomik yapısının, tümörün büyüklüğünün, patolojik alt tipinin nükste etkin olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (5.28).

Ayrıca yaptığımız istatistiksel analizlere göre BHK'da tümör boyutları ile süre arasında (Spearman testi, $p=0.004$), nüks arasında (Mann Whitney U testi, $p=0.001$) ve orbital invazyon (Mann Whitney U testi, $p=0.003$) arasında anlamlı bir ilişki vardır. Bu oranlar literatür ile uyumluuydu (37).

Yassı hücreli karsinom tanısı alan 6 tümörün 3'ü (%50) sağ, 3'ü (%50) sol kapakta olmak üzere, 4'ü (%66.66) üst, 2'si (%33.33) alt kapaktaydı. Cook ve ark. (38), Özkılıç ve ark. (23), Peksayar (28), Donaldson ve ark. (30) YHK'nın en sık alt kapakta; Kwitko ve ark. (39), Çömez ve ark. (12) ise en sık üst kapakta görüldüğünü belirtmişlerdir. Daha az görülmekle (%8.11) birlikte daha öldürücü bir tümör olan YHK'da cerrahi sonrası nüks %50'di. Soysal ve Albayrak (23) serilerinde nüks oranını %37 olarak saptamışlardır.

Tek MM (%1.35) olgusu sağ üst kapakta yerleşti. Tesluk ve ark. (29) serilerinde MM oranını %5.4, Soysal ve ark. (23) %1.29, Wang ve ark. (32) ise %3.9 olarak değişen oranlarda bildirmişlerdir.

Tüm olguların takibi ortalama 9.46±2.99 ay iken, iyi huylu tümörlerde 3.23±2.84 ay, kötü huylu tümörlerde 16.99±3.01 ay olarak bulundu. Takip süresi kötü huylu tümörlerde daha uzun olup, fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.0001).

Sonuç olarak; göz kapaklarında şüphe uyandıran her türlü lezyonun erken dönemde eksize edilerek veya eksizyonel biyopsi ile histopatolojik olarak incelenerek tanı konması hem görme sistemi hem de hastanın yüz görünümünün değişmeden anatomik bütünlüğünün sağlanması için önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'dan 30.05.2012 tarihli onay alındı.

Kaynaklar

1. Maden A. Dermatolojik hastalıklar ve tümörler. Oküloplastik Cerrahi. İzmir: Punto Yayıncılık. 1995. s.93-102.
2. Aurora A, Blodi F. Lesions of the eyelids. A clinicopathologic study. Surv Ophthalmol. 1970;15:94-104.
3. Zilelioğlu G. Göz kapaklarının rekonstrüktif cerrahisi. Ankara Üni Tıp Fak Göz Klin Yıllığı. 1982;34:79-83.
4. Yanoff M, Duker S. Oftalmoloji. İstanbul: Hayat Tıp Kitapevi. 2007:698-720.
5. Uysal Y. Göz kapağının benign-malign tümörleri. Türk Oftal Dern Eği Yayın no:6. Temel Oküler Onkoloji; 2008. S.17-56.
6. Ünal M, Konuk O. Göz kapakları ve hastalıkları. Aydın P, Akova Y (Editörler). Temel göz hastalıkları'nda. Ankara: Güneş Kitabevi. 2010. s.160-5.
7. Kansky JJ. Klinik oftalmoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2001:12-27.
8. Bengisu Ü. Göz kapakları. Göz Hastalıkları'nda. Ankara: Palme Yayıncılık. 1998. s.34-7.
9. Özçetin H. Göz kapağı hastalıkları. Klinik Göz Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Yayınları. 2003. s.17-8.
10. Çömez A. Göz Kapaklarının Primer Malign Tümörleri (tez). İstanbul: Sağlık Bakanlığı Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği; 2006.
11. Gilberg SM, Tse DT. Malignant eyelid tumors. In: Liesegang TJ (ed). Ophthalmology Clinics of North America. 3 th ed. Philadelphia: Elsevier; 1992. p.157-9.
12. Çömez AT, Akçay L, Özgür Ö, ve ark. Göz kapağı kitlelerinin histopatolojik ve epidemiyolojik değerlendirilmesi. T Oft Gaz. 2007;37:84-92.
13. Özkılıç E, Peksayar G. Kapak tümörlerinin epidemiyolojik açıdan değerlendirilmesi. T Oft Gaz. 2003;33(4/1):631-40.
14. Uzun A, Gündüz K, Erden E ve ark. İyi huylu göz kapağı tümörlerinde klinik ve histopatolojik tanı. TJO. 2012;42(1):43-6.
15. Abdi U, Tyagi N, Maneshwari V, ve ark. Tumours of the eyelid. J Indian Med Assoc. 1996;94:405-9.
16. Chang SM, Lai YH, Huang J, ve ark. Eyelid tumors in southern Taiwan. Kaohsiung J Med Sci. 2003;19(11):549-54.
17. Yalaz M, Varınlı S, Varınlı İ. Oftalmik tümör ve tümör benzeri lezyonların klinikopatolojik değerlendirilmesi. T Oft Gaz. 1990;20:462-6.
18. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. Am J Dermatopathol. 2009;31:256-62.
19. Ten-Seldam RE J, Helwig EB. Histological typing of skin tumours. Geneva: World Health Organization. 1974;48-9.
20. Donaldson MJ, Sullivan TJ, Whitehead KJ, ve ark. Squamous cell carcinoma of the eyelids. Br J Ophthalmol. 2002;86:1161-5.
21. Nixon RL, Dorevitch AP, Marks R. Squamous cell carcinoma of the skin: Accuracy of clinical diagnosis and outcome follow up in Australia. Med J Aust. 1986;144:235-6.
22. Zengin N, Karakurt A. Göz kapağının malign tümörleri. T Klin Oftalmoloji. 1993;2:307-11.
23. Soysal HG, Albayrak A. Göz kapaklarının primer malign tümörleri. T Oft Gaz. 2001;31:370-7.
24. Curtis EM, Zuber DM. Malignant tumours of the eyelid: A population-based study of non-basal cell and non-squamous cell malignant neoplasms. Arch Ophthalmol. 1998;116:195-8.
25. Deshpande AH, Munshi MM. Fine needle capillary sampling of eyelid masses. A study of 70 cases. Acta Cytol. 2003;47(3):349-58.
26. Lee SB, Seang MS, Kah GA, ve ark. Incidence of eyelid cancers in Singapore from 1968 to 1995. Br J Ophthalmol. 1999;83:595-7.
27. Thakur SD, Shatrughan PS, Mamta L, ve ark. Primary malignant tumours of eye and adnexa in Eastern Nepal. Clin Experimental Ophthalmol. 2003;31(5):415-7.
28. Peksayar G. Kapak epitelyomaları kliniği. Türk Oftalmoloji Derneği XXX. Ulusal Kongresi Bülteni, ed; Kural G, Duman S. Antalya, 1996; 57-61.
29. Tesluk GC. Eyelid lesions: Incidence and comparison of benign and malignant lesions. Ann Ophthalmol. 1985;17:704.
30. Deokule S, Child V, Tarin S, ve ark. Diagnostic accuracy of benign eyelid skin lesions in the minor operation theatre. Orbit. 2003;22(4):235-8.
31. Kersten RC, Ewing CD, Kulwin DP. Accuracy of clinical diagnosis of cutaneous eyelid lesions. Ophthalmology. 1997;104(3):479-84.
32. Wang JK, Liao SL, Jou JR, ve ark. Malignant eyelid tumours in Taiwan. Eye. 2003;17:216-20.
33. Margo CE. Eyelid tumors: Accuracy of clinical diagnosis. Am J Ophthalmol. 1999;128:635-6.
34. Yazıcı B, Atasoy A, Horoz R. Gözkapağı malign tümörlerinde klinik tanının doğruluğu. MN Oftalmoloji. 2007;14:56-9.
35. Nixon RL, Dorevitch AP, Marks R. Squamous cell carcinoma of the skin: accuracy of clinical diagnosis and outcome follow up in Australia. Med J Aust. 1986;144:235-6.
36. Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. South Med J. 2000;93:650-5.
37. Soysal HG, Soysal E, Markoç F, ve ark. Basal cell carcinoma of the eyelids and periorbital region in a Turkish population. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2008;24(3):201-6.
38. Cook BE, Bartley GB. Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumours in an incidence cohort in Olmsted Country Minnesota. Ophthalmology. 1999;106:746-50.
39. Kwitko M, Boniuk M, Zimmerman LE. Tumors with reference to lesions confused with squamous cell carcinoma. Arch Ophthalmol. 1963;69:693-7.

Sleeve Gastrektomi Sonrası Çıkarılan Gastrektomi Materyali: Patolojik İnceleme Gerekli mi?

Removed Stomach After Sleeve Gastrectomy: Is Routine Pathological Examination Necessary?

Emin LAPSEKİLİ¹, Ümit ALAKUŞ²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
²Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

Öz

Laparoskopik sleeve gastrektomi, obezite cerrahisinde en sık kullanılan yöntemdir. Bu çalışmanın amacı obezitenin cerrahi tedavisinde tercih edilen sleeve gastrektomi prosedürü sonrasında çıkarılan midenin patolojik incelemesinde sıklıkla karşılaşılan histopatolojik bulguları incelemek ve çıkarılan bu parçaların rutin patolojik değerlendirme gerekliliğini tartışmaktır. Ocak 2017 ile Aralık 2020 tarihleri arasında sleeve gastrektomi uygulanan ardışık 102 hastanın dosyası retrospektif olarak analiz edildi. Patolojik incelemede normal gastrik mukoza dışındaki patolojiler inflamasyonun şiddeti, aktivitesi, atrofi varlığı, intestinal metaplazi, helicobakter pilori (HP) pozitifliği ve anormal histopatolojik bulgular yönünden değerlendirildi. Büyük çoğunluğu kadın olan (n=79, %77.5) hastaların yaş ortalaması 43.2±12.0 (16-69) idi. Ortalama preoperatif vücut ağırlıkları 128.0±16.8 kg; vücut kitle indeksleri ise 46.7±8.4 olarak belirlendi. Hiçbir hastada displazi veya metaplazi gibi tedavi modalitesini değiştirecek malign ya da premalign lezyona rastlanmadı. Preoperatif endoskopi hem patolojik bir tanının bulunabilmesi hem de reflütün belirlenmesi için önemlidir. İntraoperatif yapılacak olan makroskopik incelemede bir patoloji görülmesi halinde, piyesin histopatolojik incelemeye iletilmesi gerektiği kanaatini destekliyoruz.

Anahtar Kelimeler: Gastrik Spesmen, Patoloji, Sleeve Gastrektomi

Abstract

Laparoscopic sleeve gastrectomy is the most commonly used method in bariatric surgery. The aim of this study is to examine the histopathological findings frequently encountered in the pathological examination of the stomach removed after the sleeve gastrectomy procedure, which is preferred in the surgical treatment of obesity, and to discuss the necessity of routine pathological evaluation of removed stomach. The files of 102 consecutive patients who underwent sleeve gastrectomy between January 2017 and December 2020 were analyzed retrospectively. In the pathological examination, pathologies other than the normal gastric mucosa were evaluated in terms of the severity of inflammation, activity, presence of atrophy, intestinal metaplasia, helicobacter pylori (HP) positivity, and abnormal histopathological findings. The mean age of the patients, the majority of whom were women (n=79, 77.5%), was 43.2±12.0 (16-69). Mean preoperative body weight was 128.0±16.8 kg; mean body mass index was determined as 46.7±8.4. There was no malignant or premalignant lesion that would change the treatment modality, such as dysplasia or metaplasia, in any of the patients. Preoperative endoscopy is important both to find a pathological diagnosis and to determine reflux. We support the opinion that if a pathology is observed in the intraoperative macroscopic examination, the specimen should be submitted for histopathological examination.

Keywords: Gastric Specimen, Pathology, Sleeve Gastrectomy

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre tüm dünyada 18 yaş üstü erişkinlerin %39'u fazla kilolu, %13'ü ise obez olarak sınıflandırılmaktadır (1). 2010 yılında yapılan "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010" ön çalışma raporuna göre ülkemizde obezite sıklığı %30.3 (erkeklerde %20.5, kadınlarda %41) olarak belirtilmektedir (2). Dünya üzerinde hızla artan obezite prevalansı ve eşlik eden hastalıklar göz önüne alındığında bir tedavi seçeneği olarak bariatrik cerrahi prosedürler tercih edilen işlemler olarak ön plana çıkmaya başlamıştır. Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) morbid obezite tedavisinde özellikle son yıllarda gitgide

daha popüler hale gelmektedir (3). Bu cerrahi işlemlerden sonra çıkarılan gastrektomi preparatları ülkemizde ve kurumumuzda olduğu gibi tüm dünyada rutin olarak patolojik incelemeye gönderilmektedir. Ülkemizde patoloji uzmanı başına yılda 2700 biyopsi incelemesi yapıldığı göz önünde bulundurulduğunda (4); gereksiz istenen patolojik incelemeler hem iş gücü kaybına hem de maddi kayba yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı obezitenin cerrahi tedavisinde tercih edilen sleeve gastrektomi prosedürü sonrasında çıkarılan midenin patolojik incelemesinde sıklıkla karşılaşılan histopatolojik bulguları incelemek ve çıkarılan bu parçaların rutin patolojik değerlendirme gerekliliğini tartışmaktır.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak dizayn edilen bu çalışmada Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulundan alınan 29.09.2021 tarih ve 2021/71 sayılı etik kurul kararının ardından Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2017 ile Aralık 2020 tarihleri arasında yapılan ardışık 102 sleeve gastrektomi hastası analiz edildi. Preoperatif olarak tüm hastalar

	ORCID No
Emin LAPSEKİLİ	0000-0001-5910-1154
Ümit ALAKUŞ	0000-0002-6756-3583
Başvuru Tarihi / Received:	05.10.2021
Kabul Tarihi / Accepted :	30.01.2022
Adres / Correspondence :	Emin LAPSEKİLİ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara	
e-posta / e-mail :	lapsekiliemin@yahoo.com

endoskopi ile değerlendirildi. Ameliyatlarda standart olarak 38 F foshier tüp üzerinden pilora 4-6 cm uzaklıktan başlayarak 60 mm'lik lineer stapler yardımıyla mide fundusu dahil olacak şekilde mide transeksiyonu gerçekleştirildi. İntraoperatif kaçak testi metilen mavisi ve hava su testi ile yapıldı. Rezeksiyon hattının üzeri kendinden kilitlenebilir 2/0 sütür yardımıyla devamlı teknikle örüldü ve omentopeksi işlemi gerçekleştirildi. Kanamalar laparoskopik metal klipslerle durduruldu. Rezeke edilen mide kısmı sağ üst kadrana konulan 15 mm'lik trokardan çıkarılarak formol ile fikse edildi ve patolojik incelemeye tabii tutuldu. Patolojik incelemede normal gastrik mukoza dışındaki patolojiler inflamasyonun şiddeti, aktivitesi, atrofi varlığı, intestinal metaplazi, helicobakter pilori (HP) pozitifliği ve anormal histopatolojik bulgular yönünden değerlendirildi.

Değişkenlerin analizinde SPSS versiyon 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL) istatistik programı kullanıldı. Normallik varsayımının sağlanıp sağlanmadığını belirlemede, Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Dağılımı normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler, ortalaması±standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunulurken; kategorik değişkenler yüzde ve frekans olarak sunuldu.

Bulgular

Çalışmaya 102 hasta dahil edildi. Büyük çoğunluğu kadın olan (n=79, %77.5) hastaların yaş ortalaması 43.2±12.0 (min-maks; 16-69) idi. Ortalama preoperatif vücut ağırlıkları 128.0±16.8 kg; vücut kitle indeksleri ise 46.7±8.4 olarak belirlendi (Tablo 1). Patolojik inceleme sonucunda materyallerin yarısında normal mide mukozası olarak rapor edilirken; 18 piyeste (%17.6) lenfoid folliküler hiperplazi, 16 piyeste (%15.7) kronik gastrit ve 15 piyeste (%14.7) HP gastriti saptandı. Piyeslerin birinde fundus düzeyinde 1 cm'lik leiomyom saptanırken; birinde ise en büyüğü 1 cm olan fundik gland polibine rastlandı. Hiçbir hastada displazi veya metaplazi gibi tedavi modalitesini değiştirecek malign ya da premalign lezyona rastlanmadı. Fundus düzeyinde tespit edilen saplı gastrik polip preoperatif yapılan endoskopide saptanmış, cerrahi işlem sırasında rezeksiyon sınırları dahilinde kalacağı için polibe müdahale edilmemiştir, diğer vakada rastlanan leiomyomaise rezeke edilen mide kısmı üzerinde cerrah tarafından palpe edilerek patoloji birimine iletilmiştir. Patoloji materyallerinin inflamasyon şiddeti, inflamasyon aktivitesi, atrofi durumu, intestinal metaplazi varlığı ve HP pozitifliği açısından değerlendirmeleri Tablo 2 ve Resim 1'de incelenmiştir.

Tablo 1. Obezite nedeniyle laparoskopik sleeve gastrektomi yapılan hastaların demografik ve preoperatif özellikleri (n = 102)

Değişkenler	
Yaş (yıl)	43.2 ± 12.0 45 (16-69)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	79 (%77.5)
Erkek	23 (%22.5)
ASA skoru	
ASA 1	6 (%5.9)
ASA 2	35 (%34.3)
ASA 3	58 (%56.9)
ASA 4	3 (%2.9)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	46.7 ± 8.4 45 (41-62)
Preoperatif vücut ağırlığı (kg)	128.0 ± 16.8 127 (102-171)
Postoperatif 6. ay vücut ağırlığı (kg)	94.7 ± 14.4 92 (67-128)
6. aydaki vücut ağırlığı değişimi (kg)	33.3 ± 10.6 34 (15-54)

Tartışma

Bariatrik cerrahi yaşam tarzı değişiklikleri ve tıbbi tedaviden yarar görmeyen obez bireyler için seçkin bir tedavi yöntemidir (5). LSG, nispeten düşük morbidite ve mortalite nedeniyle tercih edilen bir yöntem olarak yapılma sıklığı gün geçtikçe artmaktadır (3,6,7). Bariatrik cerrahi örneklerinin

histopatolojik incelemesinin gerekliliği konusunda çelişkili raporlar olmasına rağmen, çoğu çalışma böyle bir incelemeyi önermektedir (8-10).

Almazeedi ve ark. (11) tarafından yapılan ve 656 LSG'nin değerlendirildiği bir çalışmada patolojik inceleme sonucunda hastaların %81.9'unda kronik gastrit, %14.5'inde foliküler gastrit, %1.8'inde atrofik gastrit raporlandı. Daha nadir patolojiler

olarak ise %0.6 hastada gastrik polip, %0.5 hastada granüloamatöz hastalık, %0.2 hastada gastrointestinal stromal tümör (GIST), %0.2 hastada gastrointestinal otonomik sinir tümörü ve %0.2 hastada intestinal metaplazi saptandı. Yazarlar bu çalışmanın sonucunda her ne kadar az sayıdaki klinik olarak önemli patoloji varlığına rağmen postoperatif hasta yönetimini değiştirebileceğinden mide örneklerinin rutin histolojik incelemesini tavsiye etmiştir. Ancak yazarlar Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği'nin perioperatif bariatrik kılavuzuna göre, rutin preoperatif üst gastrointestinal endoskopik değerlendirmenin rutin olarak önerilmediğini ve bu işlemin cerrahın takdirine kaldığını da bildirmektedirler. Bir patolojik olan Miller ve ark. (12) tarafından 1463 patoloji preparatı üzerinde

yapılan bir başka çalışmada ise araştırmacılar %80 oranında herhangi bir patolojik değişiklik bulmamalarına rağmen bazı durumlarda rezeke edilen spesmenlerde tedavi değişikliği yaratabilecek bulguların bulunabileceğini belirtmiş ve rutin incelemenin faydalı olabileceğini söylemiştir. Al Saady ve ark. (9) yaptıkları çalışma ile bunu desteklemişler; lamina propriadaki lenfosit agregatları en sık görülen histopatolojik bulgu olmasına (%50) ve kayda değer bir patolojik bulgu olmayan hasta oranı %28.6 olmasına rağmen postoperatif hasta yönetimi üzerinde etkisi olabilecek herhangi bir patolojiyi belirlemek için tüm LSG numunelerinin rutin histopatolojik incelemesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Tablo 2. Obezite nedeniyle opere edilen hastaların patolojik özellikleri (n = 102)

Değişkenler	
Patoloji sonucu	
Normal	51 (%50.0)
Lenfoid foliküler hiperplazi	18 (%17.6)
Kronik gastrit	16 (%15.7)
Helikobakterpilori gastriti	15 (%14.7)
Diğer	2 (%2.0)
İnflamasyon şiddeti, n (%)	
Yok	12 (%9.8)
Hafif	57 (%55.9)
Orta	32 (%31.4)
Şiddetli	3 (%2.9)
İnflamasyon aktivitesi, n (%)	
Yok	50 (%49.0)
Hafif	45 (%44.1)
Orta	6 (%5.9)
Şiddetli	1 (%1.0)
Atrofi	
Yok	101 (%99.0)
Var	1 (%1.0)
İntestinalmetaplazi	
Yok	102 (%100)
Var	0
Helikobakterpilori pozitifliği	
Yok	78 (%76.5)
Hafif	17 (%16.7)
Ağır	7 (%6.9)

Mide kanseri prevalansının görece daha az olduğu Amerika'da yapılan ve 310 patoloji preparatının incelendiği bir başka çalışmada ise patolojik bulgu göstermeyen hasta oranı %70 olarak belirtilmiştir; asemptomatik hastalarda preoperatif endoskopi önerilmezken, postoperatif patolojik inceleme önerilmiştir (10). Sfaan ve ark. (13) tarafından Katar'da gerçekleştirilen 1555 hastayı içeren oldukça büyük ölçekli bir çalışmada, kadın cinsiyetin, ileri yaşın ve HP enfeksiyonunun postoperatif patolojik bulguların bulunması açısından risk faktörü olduğunu belirtilmiş ve özellikle bu risk faktörünün olduğu hastalarda rezeksiyon materyalinin mutlaka incelenmesi

gerektiğini tavsiye etmişlerdir. Ge ve ark. (14) ise 649 hastayı incelenmiş ve sadece %21.9 hastada patolojik değişiklikler bulmuşlardır. Rutin preoperatif endoskopiye gerekli bulmayan bu çalışmada, hiperlipidemi ve gastro özofageal reflünün histopatoloji kanormalite gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Ülkemizde Doğan ve ark. (15) tarafından 291 hasta incelenerek yapılan çalışmada sadece 55 hastanın normal mide mukozasını içeren postoperatif patolojisi olduğu ortaya konmuş, en sık histopatolojik bulgu %35 oranla kronik aktif gastrit olarak belirlenmiştir. Aynı çalışma patolojik değişikliklerin yaş ve cinsiyet ile bir korelasyon

göstermediğini ortaya koymuştur. Yardımcı ve ark. (16) ise geniş bir hasta popülasyonunda yaptıkları çalışmada intestinal metaplazi oranını %1.4 ve malign lezyon oranını %0.5 olarak bulmuşlar; sonuç olarak da postoperatif histopatolojik inceleme ile birlikte preoperatif endoskopinin zorunluluğuna vurgu yapmışlardır. Kanada'da yapılan 572 kişilik bir çalışma ise tüm patolojilerin %4.2'sinde klinik olarak takibinde değişiklik yaratabilecek bulgular olduğundan söz etmektedirler. "Grossonly" yaklaşımından bahseden bu çalışmada sadece gross patolojisi olan hastaların örneklerinin histopatolojisinin çalışılacağı, diğer hastaların patolojilerinin ise en az 30 gün saklanıp gerektiğinde çalışmanın daha uygun olduğunu söylemişlerdir (17).

Güney İtalya'da yapılan bir çalışmada 474 hasta incelenmiş rezeksiyon materyallerinin rutin incelenmesine ihtiyaç duyulmadığı belirtilmiş fakat preoperatif endoskopik inceleme önerilerek bu incelemede HP infeksiyonu ve premalign bir patoloji olması durumunda, 42 yaşın üzerindeki hastalarda ve intraoperatif makroskopik patoloji saptanması durumunda rezeksiyon materyalinin patolojik incelemeye mutlaka gönderilmesi gerektiği vurgulanmıştır (18). Yine aynı şekilde İtalya'da yapılan bir başka çalışmada ise 925 hasta incelenmiş ve patolojik bulguların birçoğunun anlamsız olduğu sonucuna varılmış, bununla birlikte endoskopi ile preoperatif alınan çoklu biyopsilerin maliyeti azaltacağı öngörülmüştür. Bu çalışmada preoperatif ya da intraoperatif dönemde önemli bir bulgu saptanan hastalarda gastrektomi spesmeninin histopatolojik incelenmesi önerilmiştir (19). Bunlarla beraber Hansen ve ark. (20) tarafından yapılan çalışmada 387 hastanın 351'inden patolojik inceleme istenmiş ve hiçbir hastada premalign ya da malign lezyon saptanmamıştır. Hastaların çoğunluğunda kronik gastrit görülen bu çalışmada intraoperatif incelemede gross patoloji görülmemesi halinde rutin histopatolojik inceleme önerilmemesi sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada rutin histopatolojik incelemenin yarattığı maliyet de değerlendirilmiştir. Buna göre incelenen cerrahi materyal başına 500-1500\$'lık bir maliyet bulunmuş ve bu yüksek maliyetin saptanabilecek patolojik anormalliklere kıyaslandığında yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına karşı çıkan Fransa'dan Uguenve ark. (21) ise rezeke edilen mideden yalnızca 1 veya 2 adet parafin blok hazırlandığını maliyetin ancak 41\$ gibi uygun bir miktara denk geldiğini belirtmiş ve patolojik incelemeden bu yüzden vazgeçilmemesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Mevcut çalışmada değerlendirmeye alınan ardışık 102 hastanın hiçbirinde tedavi modalitesini değiştirecek bir patolojik bulguya rastlamadık. Klinik olarak gross bir patoloji açısından preoperatif olarak rutin endoskopik inceleme yapmamıza rağmen HP enfeksiyonunun veya kronik gastrit gibi

sık karşılaşılan histopatolojik bulguların transeksiyon hattında kaçığa ya da kanamaya neden olabileceğine dair bir kanıt bulunmadığından preoperatif incelemelerimizde rutin biyopsi almamaktayız. Konu teorik açıdan değerlendirildiğinde bariatrik cerrahinin diğer tiplerinde yani; mini gastrik bypass ve Roux-en-Y gastric bypass'ta transeke edilen midenin çıkarılmadığı ve dolayısıyla patolojik incelemeye tabii tutulmadığı görülmektedir. Sleeve gastrektomi sonrası normal olmayan sonuçların çıkması, tedavi modalitesini değiştirmede sürece anlamsız kabul edilir. Dolayısıyla patolojik incelemeyi gereksiz kılmaktadır.

Bu yazıyı yazdığımız sırada yapılan literatür taramalarında mide kanseri prevalansının yüksek olduğu uzak doğu ülkelerinden bu konuda yazılmış herhangi bir yazıya rastlamadık. Artmış prevalansın rezeke midelerde rastgele bulunabilecek normal dışı patolojik değişiklikleri arttırabileceği kanaatindeyiz. Ancak bu durumun da preoperatif endoskopik incelemeler veya çıkarılan piyesin makroskopik olarak değerlendirmesi ile kolayca saptanabileceği görüşünü savunmaktayız.

Çalışmamızdaki vaka sayılarının azlığı ve her hastaya preoperatif endoskopi yaparak gross patolojileri gözlemleyebilmemiz çalışmamızın kısıtlayıcılığı oluşturmaktadır. Bu, rastgele olabilme oranı yüksek olarak belirtilen GIST ve benzeri patolojilerin önceden görülüp tesadüfen bulunabilme ihtimalini düşürmektedir (22). Bizde Hansen ve ark. (20) arkadaşlarımızın fikrine katılıyoruz ve intraoperatif yapılacak olan makroskopik incelemede bir patoloji görülmesi halinde, piyesin histopatolojik incelemeye iletilmesi gerektiği kanaatini destekliyoruz.

Etik Kurul Onayı: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulundan alınan 29.09.2021 tarih ve 2021/71 sayılı etik kurul kararı alınmıştır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. T.C Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf>.
3. Hirth DA, Jones EL, Rothchild KB, ve ark. Laparoscopic sleeve gastrectomy: long-term weight loss outcomes. Surgery for obesity and related diseases. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2015;11(5):1004-7.
4. T.C Sağlık Bakanlığı. Ülkemizdeki sağlık hizmeti sunumunda patoloji uzmanlık alanının durumu ve öneriler (strateji raporu). Available from: https://www.researchgate.net/publication/334683838_ULK_EMIZDEKI_SAGLIK_HIZMETI_SUNUMUNDA_PATOLOJI_UZMANLIK_ALANININ_DURUMU_VE_ONERILER_STRATEJI_PAPORU.
5. Ben-David K, Rossidis G. Bariatric surgery: indications, safety and efficacy. Curr Pharm Des. 2011;17(12):1209-17.

6. Gluck B, Movitz B, Jansma S, ve ark. Laparoscopic sleeve gastrectomy is a safe and effective bariatric procedure for the lower BMI (35.0-43.0 kg/m²) population. *Obes Surg.* 2011;21(8):1168-71.
7. Gajbhiye R, Tirpude B, Bhanarkar H, ve ark. A study on role of laparoscopic sleeve gastrectomy in the management of morbid obesity. *Indian J Surg.* 2016;78(3):177-81.
8. Clapp B. Histopathologic findings in the resected specimen of a sleeve gastrectomy. *JSLs.* 2015;19(1):e2013.00259.
9. Al Saady R, Ejeckam G. Histopathological findings in laparoscopic sleeve gastrectomy specimens. *Qatar Med J.* 2019;2019(1):5.
10. Ohanessian SE, Rogers AM, Karamchandani DM. Spectrum of gastric histopathologies in severely obese american patients undergoing sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2016;26(3):595-602.
11. Almazeedi S, Al-Sabah S, Al-Mulla A, ve ark. Gastric histopathologies in patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomies. *Obes Surg.* 2013;23(3):314-9.
12. Miller GC, Reid AS, Brown IS. The pathological findings seen in laparoscopic sleeve gastrectomies for weight loss. *Pathology.* 2016;48(3):228-32.
13. Safaan T, Bashah M, El Ansari W, ve ark. Histopathological changes in laparoscopic sleeve gastrectomy specimens: prevalence, risk factors, and value of routine histopathologic examination. *Obes Surg.* 2017;27(7):1741-9.
14. Ge L, Moon RC, Nguyen H, ve ark. Pathologic findings of the removed stomach during sleeve gastrectomy. *Surg Endosc.* 2019;33(12):4003-7.
15. Dogan U, Suren D, Oruc MT, ve ark. Spectrum of gastric histopathologies in morbidly obese Turkish patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(23):5430-6.
16. Yardimci E, Bozkurt S, Baskoy L, ve ark. Rare entities of histopathological findings in 755 sleeve gastrectomy cases: A synopsis of preoperative endoscopy findings and histological evaluation of the specimen. *Obes Surg.* 2018;28(5):1289-95.
17. Nowak K, Di Palma A, Chieu K, ve ark. Histologic and cost-benefit analysis of laparoscopic sleeve gastrectomy specimens performed for morbid obesity. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(3):365-70.
18. Komaei I, Currò G, Mento F, ve ark. Gastric histopathologic findings in south italian morbidly obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy: Is histopathologic examination of all resected gastric specimens necessary? *Obes Surg.* 2020;30(4):1339-46.
19. Canil AM, Iossa A, Termine P, ve ark. Histopathology findings in patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2018;28(6):1760-5.
20. Hansen SK, Pottorf BJ, Hollis HW, Jr., ve ark. Is it necessary to perform full pathologic review of all gastric remnants following sleeve gastrectomy? *Am J Surg.* 2017;214(6):1151-5.
21. Uguen A, Guibourg B, Badic B, ve ark. Reasons for pathologic examination of sleeve gastrectomy remnants in France. *Am J Surg.* 2018;216(5):1031-2.
22. Wałędziak M, Różańska-Wałędziak A, Kowalewski PK, ve ark. Bariatric surgery and incidental gastrointestinal stromal tumors - a single-center study: VSJ Competition, 1(st) place. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2017;12(3):325-9.

Perifer Devlet Hastanesinde Son 1 Yıl İçindeki Endometrial Biyopsi Sonuçlarımız: 143 Olgunun Analizi

Our Endometrial Biopsy Results Received in Our Clinic in the Last 1 Year

Buğra ŞAHİN, Gizem CURA ŞAHİN

Tokat Turhal Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tokat

Öz

Kliniğimizde son bir yıl içerisinde endometrial biyopsi yapılan olgularda, endikasyonlar ile histopatolojik sonuçlar arasındaki ilişkinin araştırılması ve karşılaştırılması. Turhal Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğimize Aralık 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran endometrial örnekleme yapılan 143 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum kliniği ve tıbbi patoloji kliniği arşivinden alındı. İstatistiksel analiz için SPSS 20 programı kullanıldı. Olguların yaş ortalaması 48.96 ± 11.84 ve hemoglobinin (Hb) ortalaması 12.08 ± 1.74 gr/ml idi. Endometrial biyopsi endikasyonları sırasıyla menometroraji 63 (%44.1), endometrial duvar kalınlık artışı 40 (%28), postmenapozal kanama 23 (%16.1), tamoksifen kullanımı 10 (%7), kontrol ise 7 (%4.9) hasta idi. Endometrial biyopsi sonuçları ise sırasıyla; endometrial polip 52 (%36.4), kronik endometrit 34 (%23.8), sekretuar endometrium 30 (%21), endometrial hiperplazi 18 (%12.6), atrofik endometrium 6 (%4.2) ve endometrium tip adenokarsinom 3 (%2.1) hasta idi. Yaş ile endometrium kanseri ilişkili olduğu hasta yaşı arttıkça endometrium kanseri görülme oranının da arttığı saptandı ($p=0.001$). Ayrıca endometrium kanseri postmenapozal kanama ve endometrial duvar kalınlık artışı gruplarında izlendi (%1.4 ve %0.7), ancak diğer endikasyonlara sahip gruplarda görülmedi. En sık endometrial örnekleme endikasyonunun menometroraji endometrium kanseri açısından riskli grupların ise postmenapozal kanamalı ve endometrial duvar kalınlık artışı gruplardaki olgular olduğu saptandı. Ayrıca hasta yaşı arttıkça endometrium kanseri görülme oranının da arttığı görüldü. Bu nedenle postmenapozal kanamalı ve endometrial duvar kalınlık artışı olan yaşlı hastalarda endometrial değerlendirme ve örnekleme ivedilikle yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Endometrial Biyopsi, Endometrial Hiperplazi, Menometroraji, Postmenopozal Kanama

Abstract

To investigate and compare the relationship between indication and histopathological results in patients with endometrial sampling in our clinic. 143 cases with endometrial sampling who applied to our Obstetrics and Gynecology Clinic of Turhal State Hospital between December 2019 and December 2020 were evaluated retrospectively. The data were obtained from the archives of our hospital's gynecology and obstetrics clinic and medical pathology clinic. SPSS 20 program was used for statistical analysis. The mean age of the patients was 48.96 ± 11.84 and the mean hemoglobin (Hb) was 12.08 ± 1.74 gr/ml. Endometrial sampling indications were menometrorrhagia 63 (44.1%), endometrial wall thickness increases 40 (28%), postmenopausal bleeding 23 (16.1%), tamoxifen uses 10 (7%), and control 7 (4.9%) patients. Endometrial biopsy results, on the other hand; endometrial polyp 52 (36.4%), chronic endometritis 34 (23.8%), secretory endometrium 30 (21%), endometrial hyperplasia 18 (12.6%), atrophic endometrium 6 (4.2%) and endometrium type adenocarcinoma 3 (2.1%) patients. When age and endometrial cancer were compared, it was found that the incidence of endometrial cancer increased as the age of the patient increased ($p=0.001$). In addition, while endometrial cancer was observed in the postmenopausal bleeding and endometrial wall thickness increase groups (1.4% and 0.7%), it was not seen in the other groups. While the most common indication for endometrial sampling was menometrorrhagia, the groups at risk for endometrial cancer were cases with postmenopausal bleeding and increased endometrial wall thickness. In addition, it was observed that the incidence of endometrial cancer increased as the patient's age increased. Therefore, severe endometrial evaluation and sampling is required in elderly patients with postmenopausal bleeding and increased endometrial wall thickness.

Keywords: Endometrial Biopsy, Endometrial Hyperplasia, Menometrorrhagia, Postmenopausal Bleeding

Giriş

Anormal uterin kanama, vajinal enfeksiyonlardan sonra jinekoloji kliniklerine başvuru nedenleri arasında ikinci sırayı oluşturmaktadır (1). Hastaların %80'inde organik bir neden bulunamaz (1). Kırk-elli yaş arası kadınlarda, endometrial kanser insidansı, 100.000 kadında 13.6-24 iken, 70-74 yaş arası kadınlarda, 100.000'de 87.3'dir. Kırk beş yaş üstü şüpheli bir anovulatuvar uterin kanaması olan tüm kadınlara endometrial örnekleme yapılmalıdır (1). Postmenopozal kanama

(PMK), endometrium kanserinin en sık semptomudur. PMK vakalarının %10-15'inde endometrium kanseri tespit edilir (2). Endometrial örnekleme teknikleri; dilatasyon ve küretaj (D/C), aspirasyon (ofis biyopsi) ve histeroskopi olarak üç ana başlık altında toplanabilir (2). D/C, endometrial örnekleme için en önemli yöntemdir. Geçmişte yaygın olarak kullanılmıştır fakat anestezi gerektirmesi ve yüksek maliyet gibi nedenlerle uygulaması azalmıştır ve birçok çalışmada maliyeti nedeniyle gerekliliği sorgulanmıştır (2,3).

Poliklinik şartlarında uygulanabilen örnekleme yöntemleri uygulanması kolay, daha ucuz ve iyi hasta uyumu nedeniyle daha popüler hale gelmiştir. Günümüzde pipelle en popüler endometrial örnekleme aletidir (3). Bununla beraber, son zamanlarda endometrial biyopsinin maliyeti, morbiditesi ve anksiyete kaynağı olması nedeniyle anormal uterin kanamanın değerlendirilmesindeki yeri sorgulanmaktadır (4). Bu çalışmada kliniğimizde son bir yıl içerisinde endometrial örnekleme yapılan olgularda endikasyonlar ve

ORCID No
Buğra ŞAHİN 0000-0003-0429-3085
Gizem CURA ŞAHİN 0000-0001-5696-4683

Başvuru Tarihi / Received: 02.02.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 08.11.2021

Adres / Correspondence : Buğra ŞAHİN
Tokat Turhal Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tokat
e-posta / e-mail : raaakun@gmail.com

endometrial patoloji sonuçları arasındaki ilişki araştırılmış ve endometrial örneklemenin kliniğimiz mevcut şartlarında gerekliliği değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada kliniğimizde son bir yıl içerisinde endometrial biyopsi yapılan olgularda, endikasyonlar ile histopatolojik sonuçlar arasındaki ilişkinin araştırılması ve karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (No:21-KAEK-066). Tüm hastalar bilgilendirilmiş onamlarını verdi. Bu çalışmada, Turhal Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Aralık 2019 ve Aralık 2020 tarihleri arasında jinekolojik nedenler ile endometrial örneklemeye yapılan 143 olgunun endometrial biyopsi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya anormal uterin kanama (AUK) tespit edilip endometrial örneklemeye yapılan tüm olgular katıldı. Obstetrik nedenlerle yapılan küretaj olguları çalışma dışı bırakıldı. Veriler tıbbi patoloji ve kadın hastalıkları ve doğum klinik arşivinden alındı.

Polikliniğimizde endometrial duvar kalınlık artışı demek için ise premenapozal grupta TVUSG'de endometriumun 18 mm üzeri, postmenapozal grupta ise 5 mm üzeri olarak dikkate alındı (1).

Tüm olguların endometrial örneklemesi karmen aspiratör, pipelle veya dilatasyon küretaj (D&C) ile genel anestezi altında yapıldı. Endometrial örneklemeye endikasyonları; menometroraji, endometrial duvar kalınlık artışı, kontrol biyopsi (endometrial hiperplazi gelen hastaların kontrol biyopsileri), postmenapozal kanama, tamoksifen kullanımı olarak gruplandırıldı. Endometrial patoloji sonuçları; atrofik endometrium, endometrial hiperplazi, endometrial polip, endometrium tip adenokarsinom, kronik endometrit ve sekretuar endometrium olarak gruplandırıldı.

Toplanan verilerin analizinde SPSS 20.0 Evaluation Version (Statistical Package for Social Sciences Chicago, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişken için ortalama ve standart sapma olarak verildi. İkili grup karşılaştırmalarında Chi-Square Testi kullanıldı. Olasılık seviyesi $p < 0.05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Biopsi nedenleri ve biopsi sonuçları sayıları ve yüzdeleri.

		Biopsi nedeni									
		Kontrol		Tamoksifen		Postmenapozal kanama		Endometrial duvar kalınlık artışı		Menometroraji	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Biopsi sonucu	Atrofik endometrium	0	0	1	0.7	0	0	1	0.7	4	2.8
	Endometrial hiperplazi	0	0.0	1	0.7	1	0.7	6	4.2	10	7
	Endometrial polip	2	1.4	5	3.5	9	6.3	13	9.1	23	16.1
	Endometrium tip adenoca	0	0	0	0	2	1.4	1	0.7	0	0
	Kronik endometrit	3	2.1	3	2.1	10	7	11	7.7	7	4.9
	Sekretuar endometrium	2	1.4	0	0	1	0.7	8	5.6	19	13.3
	Toplam	7	4.9	10	7	23	16.1	40	28	63	44.1

Bulgular

Totalde 143 hastanın endometrial biyopsisi alınmış olup, olguların yaş ortalaması 48.96 ± 11.84 ve hemoglobin (Hb) ortalaması 12.08 ± 1.74 gr/ml idi. Endometrial örneklemeye endikasyonları sırasıyla menometroraji 63 (%44.1), endometrial duvar kalınlık artışı 40 (%28), postmenapozal kanama 23 (%16.1), tamoksifen kullanımı 10 (%7), kontrol ise 7 (%4.9) hasta idi. Endometrial biyopsi sonuçları ise sırayla; endometrial polip 52 (%36.4), kronik endometrit 34 (%23.8), sekretuar endometrium 30 (%21), endometrial hiperplazi 18 (%12.6), atrofik

endometrium 6 (%4.2) ve endometrium tip adenokarsinom 3 (%2.1) hasta idi. Ayrıca postmenapozal kanama ve endometrial duvar kalınlık artışı gruplarında endometrium kanseri izlenmişken (%1.4 ve %0.7), diğer gruplarda ise görülmedi (Tablo 1).

143 hastanın yaş ortalaması 48.96 ± 11.84 ve hemoglobin (Hb) değerleri ortalaması 12.08 ± 1.74 olarak saptandı. Hastalar malign, premalign ve malign olmayan gruplar olacak şekilde üçe ayrıldı. Malign olan grupta endometrial biyopsi sonucu endometroid tip adenoca, premalign grupta endometrial biyopsi sonucu endometrial hiperplazi

ve malign olmayan grupta ise endometrial biyopsi sonuçları atrofik endometrium, endometrial polip, kronik endometrit ve sekretuar endometrium olacak şekilde düzenlendi. Malign olmayan gruptaki yaş ortalaması 49.08±12.16 ve Hb ortalaması 12.06±1.81, premalign gruptaki yaş ortalaması 44.94±5.21 ve Hb ortalaması 12.27±1.28 ile malign

gruptaki yaş ortalaması 68±11.96 ve Hb ortalaması olarak bulundu. Hasta yaşı ile endometrium sonuçları arasında Chi-square testi yapıldığında, hasta yaşı arttıkça malign endometrium sonuçları görülme oranı da arttığı saptandı (p=0.001). Ancak aynı sonuç Hb değeri ile malign endometrium sonuçları arasında bulunamadı (p=0.804) (Tablo 2).

Tablo2. Yaş ve Hb sonuçları ortalamaları ile endometrial biopsi sonuçları p değerleri

	Endometrial biopsi sonuçları			Toplam	p değeri
	Malign olmayan grup	Premalign grup	Malign grup		
Yaş	49.08 (±12.16)	44.94 (±5.21)	68 (±11.96)	48.96 (±11.84)	0.001*
Hb	12.06 (±1.81)	12.27 (±1.28)	11.96 (±1.2)	12.08 (±1.74)	0.804

Tartışma

Bir yıllık süre içerisinde tek merkez olarak kliniğimizde yaptığımız endometrial biyopsi müdahalelerimizden hasta yaşı arttıkça endometrium kanseri görülme oranının da arttığı izlendi. Ayrıca endometrial biyopsi yapılma nedenleri arasında en sık nedenler olarak menometroraji ve endometrial duvar kalınlık artışı gözlenmişken, endometrial biyopsi sonuçları arasında ise en sık olanlar ise endometrial polip, kronik endometrium ve sekretuar endometrium izlendi.

Anormal uterin kanama (AUK) kadınların kadın doğum hekimine en sık başvuru nedenlerinden birisidir. Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık %20'sinde AUK görülür. AUK kliniğiyle başvuran hastalarda sistemik, iatrojenik ve hormonal nedenlerin yanında organik lezyonlar (polip, endometrial hiperplazi, myomateri ve endometrium kanserini) mutlaka ekarte edilmelidir. Organik bir lezyonu tespit edilmediği uterin kanamalar (disfonksiyonel uterin kanama) sıklıkla adolesan ve perimenopozal dönemde gözlenir. Endometrial hiperplaziler histopatolojik olarak kompleks, basit, atipili veya atipisiz olabilirler. Özellikle atipili endometrial hiperplaziler, endometrium kanseri öncüsü olarak bilinirler. Basit atipisiz hiperplazilerde %1, kompleks atipisiz hiperplazilerde %3, basit atipili hiperplazilerde %8 ve kompleks atipili hiperplazilerde %29 oranında endometrial karsinoma gelişme riski olduğu bildirilmiştir. Bu hastalar eğer operasyon planlanmıyorsa progesteron tedavisi verilmeli ve 3 ay sonrasında kontrol biyopsi alınması planlanmalıdır (5). Bizim çalışmamızda ise kontrol biyopsi grubunda hiç kanser görülmemişken, aynı zamanda endometrial hiperplazi tekrarı da izlenmemiştir.

Endometrial hiperplazi olgularında endometrium kanseri ekarte edilmelidir. Endometrium kanseri, en sık görülen jinekolojik kanserdir. Kadınların hayat boyu %2-3'ünde endometrium kanseri gelişme riski olduğu bildirilmiştir. Endometrium kanserinin %75-80'i postmenopozal dönemde görülmektedir ve

hastaların %80-95'i AUK ile başvurur. AUK ile başvuran hastalarda olası endometrial malignitenin ekarte edilmesi için endometrial örnekleme gereklidir (6). Bizim çalışmamızda da menometroraji grubu AUK ile başvuran kadınların en sık nedeni olarak görülmüş olup, hiçbir hastanın endometrial biyopsi sonucunda kanser görülmemesine rağmen önemli bir oranında ise endometrial hiperplazi izlenmiştir.

Endometrium kanseri en sık 60-70 yaşları arasında görülmektedir; olguların %75'i 50 yaş üstü bayanlardan oluşmaktadır. Bu olguların değerlendirilmesinde ilk basamak olarak endometrial örnekleme önerilmektedir (7). Bizim çalışmamızda hasta yaşı arttıkça endometrium kanseri görülme oranı artmış olarak izlendi.

Endometrium kanserli hastalarda çoğunlukla endometrial kalınlık artışı mevcuttur ve hastaların %80-95'inde ilk semptom anormal uterin kanamadır. Postmenopozal kadınlarda görülen anormal uterin kanamaların en sık nedeni atrofik endometriumdur. Postmenopozal kanamalı kadınların yalnız %10'unda endometrium karsinomu görülmektedir (8). Postmenopozal kanamalı ve endometrial kalınlık artışı olan olgularda malignite oranı literatür ile benzer oranda saptanmıştır.

Tamoksifen ise selektif östrojen reseptör modülatörüdür, meme dokusunda antagonist etkileri nedeniyle meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanılır. Postmenopozal kadınlar için tamoksifen kullanımı artmış endometrium kanseri riski ile ilişkilendirilirken premenopozal kadınlar için bu risk belirsizdir (9). Bizim çalışmamızda da tamoksifen alan hastada endometrial hiperplazi saptanmıştır. Ancak literatürden farklı olarak endometrium kanseri saptanmamıştır. Gene de tamoksifen kullanımında endometrial kalınlık ölçülmeli, kalınlık artışı saptanırsa biyopsi alınmalıdır.

Çalışmamızın limitasyonu hasta dosyalarının retrospektif planda incelenerek hali hazırda hasta takip formlarından verilerin toplanmış ve analizlerin yapılmış olmasıdır. Ayrıca hasta sayılarının az oluşu da bazı parametreler açısından karşılaştırmalarda anlamlı sonuçlara ulaşılamamasına sebep olmuştur. Bu bağlamda; daha fazla sayıda hasta içeren,

prospektif planda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sonuçlarına bakılırsa en sık endometrial örnekleme endikasyonu menometroraji iken endometrium kanseri açısından riskli grupların ise postmenopozal kanamalı ve endometrial duvar kalınlık artışı gruplardaki olgular olduğu saptandı. Ayrıca hasta yaşı arttıkça endometrium kanseri görülme oranı da arttığı görüldü. Bu nedenle postmenopozal kanamalı ve endometrial duvar kalınlık artışı olan yaşlı hastalarda ciddi endometrial değerlendirme ve örnekleme yapılması gerekir. Endometrial örneklemenin, menometroraji, postmenopozal kanama ve endometrial duvar kalınlık artışı saptanan olgularda özellikle yapılmasının, ancak tamoksifen kullanan hasta olgularında ve kontrol biyopsilerinde de göz ardı edilmemesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

Etik Kurul Onayı: Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (No:21-KAEK-066).

Kaynaklar

1. ACOG Committee on Practice Bulletins Gynecology. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2013;122:176-85.
2. Mahajan N, Aggarwal M, Bagga A. Health issues of menopausal women in North India. *J Midlife Health.* 2012;3:84-7.
3. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, ve ark. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravidwomen of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113:3-13.
4. Khare A, Bansal S, Sharma P, ve ark. Morphological spectrum of endometrium in patients presenting with dysfunctional uterine bleeding. *People's J Sci Res.* 2012;5:13-6.
5. Jetley S, Rana S, Jairajpuri ZS. Morphological spectrum of endometrial pathology in middle-aged women with atypical uterine bleeding: A study of 219 cases. *J Midlife Health.* 2013;4:216-20.
6. Erdem B, Şık BA, Tekin B, ve ark. Postmenopozal uterin kanama analizi. *JAREM.* 2016;6:78-83.
7. Çintesun E, İncesu Çintesun FN, Karataş Aslan B, ve ark. Endometrial örnekleme sonuçlarımız: 655 olgunun analizi *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Derg.* 2017;14:56-9.
8. Öztürk İnal Z, İnal HA, Küçükosmanoğlu İ, ve ark. Endometrial sampling requirement. *Eurasian J Med.* 2017;49:44-7.
9. Sarı N, Şahin S, Kıyak Çağlayan E, ve ark. Endometrial örnekleme sonuçlarımız: 495 olgunun analizi. *Düzce Tıp Fak Derg.* 2015;17:70-2.

Posterior Mediastinal Schwannoma: İki Olgu Sunumu İle

Posterior Mediastinal Schwannoma: with Two Case Reports

Huriye Gülistan BOZDAĞ, Arife ZEYBEK

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi AD, Muğla

Öz

Posterior mediastende en sık görülen tümörler, nörojenik tümörlerdir. Genellikle periferik sinir kılıfından köken alan bu tümörler içinde schwannomlara sık rastlanır. Posterior mediastinal kitleler çoğunlukla benign karakterli olup, iyi prognoza sahiptir. Kliniğimizde intratorasik ve paravertebral yerleşimli schwannom saptanan ve opere edilen iki olgu literatür eşliğinde değerlendirildi.

Abstract

The most common tumors in the posterior mediastinum are neurogenic tumors. Schwannomas are common among these tumors, which usually originate from the peripheral nerve sheath. Posterior mediastinal masses are mostly benign and have a good prognosis. Two cases who were operated for intrathoracic and paravertebral schwannoma in our clinic were evaluated in the light of the literature.

Anahtar Kelimeler: Mediastinal Kitle, Nörojenik Tümör, Schwannom

Keywords: Mediastinal Mass, Neurogenic Tumor, Schwannoma

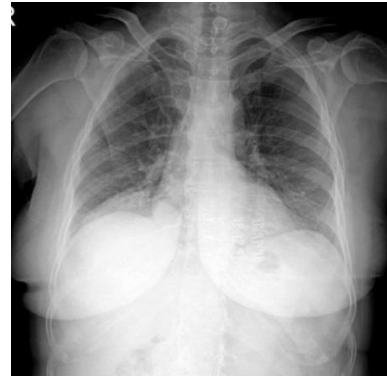
Giriş

Posterior mediastende en sık görülen tümörler, nörojenik tümörlerdir. Genellikle periferik sinir kılıfından köken alan bu tümörler içinde schwannomlara sık rastlanır. Erişkin yaşta posterior mediastinal kitleler çoğunlukla benign karakterli olup iyi prognoza sahiptir (1,2). Kliniğimizde intratorasik ve paravertebral yerleşimli yaklaşık 7 ve 10 cm çaplarında schwannom saptanan biri kadın diğeri erkek hasta opere edildi. Posterior mediasten kitlelerine yaklaşım için birçok cerrahi yöntem literatürde bildirilmiştir. Büyük boyutlu ve spinal kanal uzanımı olabilecek bu tümörler için torakotomi ile yaklaşım daha güvenlidir.

Olgu

Olgu 1: Sırt ve bel ağrısı sebebi ile dış merkezde tetkik edilen 59 yaşındaki kadın hasta mediastinal kitle tanısıyla poliklinikte değerlendirildi. Özgeçmişinde hipertansiyon sebebi ile ilaç kullanımı ve histerektomi operasyon öyküsü olan hasta, şikayetlerinin bir aydır olduğunu ifade etti. Fizik muayenesi normal olarak saptandı. Nörolojik defisit izlenmedi. Akciğer grafisinde; sağ parakardiyak alanda, sınırları net ayırt edilemeyen, diyafragma komşuluğunda dansite artışı izlendi (Resim 1). Toraks BT ve MR ile görüntülemesinde; sağda supradiyafragmatik, posterior mediastinal-paravertebral yerleşimli, T10.-11. vertebra düzeyinde, T10. vertebra korpunda destrüksiyona

neden olan, 10x8.5x7.5 cm boyutlarında kitle saptandı (Resim 2-4). Preoperatif dönemde kitleye USG eşliğinde tru-cut biyopsi yapıldı. Histopatolojik değerlendirme benign schwannom olarak raporlandı. Beyin cerrahi kliniği ile konsülte edilerek, ortak operasyon planlandı. Öncelikle pron pozisyonda laminektomi ile intraspinal-ekstradural tümör eksizyonu uygulanan hastaya sonrasında sağ posterolateral torakotomi ile yaklaşıldı. İntratorasik, ekstraparankimal, göğüs duvarına geniş bir tabanla oturan, yaklaşık 10 cm çaplı kitle total eksize edildi (Resim 5). Postoperatif takibinde toraks dreninden serohemorajik drenajı oldu. BOS kaçağı düşündürecek vasıf ve miktarda drenajı olmayan, hemovak ve toraks drenleri sonlandırılan hasta komplikasyonsuz 9. günde taburcu edildi.

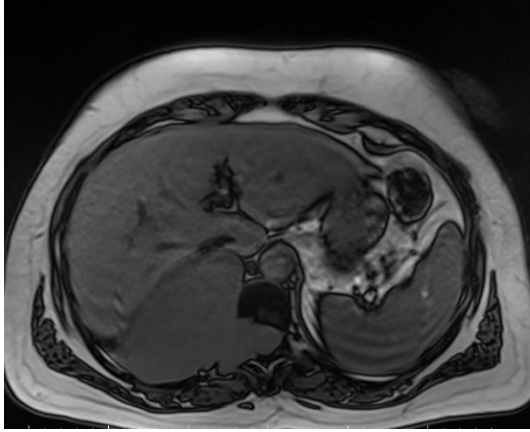


Resim 1. Olgu 1 Akciğer grafisi

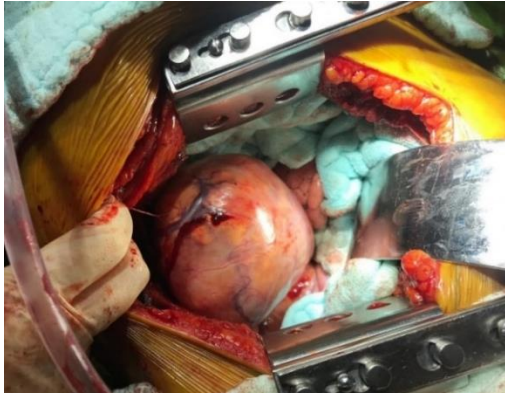


Resim 2,3. Olgu 1 BT-transvers ve sagittal kesitler, dumbbell görüntüsü

Huriye Gülistan BOZDAĞ Arife ZEYBEK	ORCID No 0000-0003-4615-3558 0000-0003-3656-9947
Başvuru Tarihi / Received: Kabul Tarihi / Accepted :	06.05.2022 13.07.2022
Adres / Correspondence :	Huriye Gülistan BOZDAĞ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi AD, Muğla
e-posta / e-mail :	hgulistan_bozdog@yahoo.com



Resim 4. Olgu 1 MR kesiti



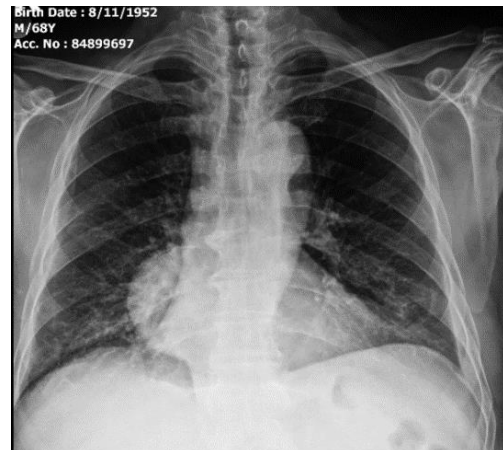
Resim 5. Olgu 1 Makroskopik görünüm

Olgu 2: Şikayeti olmayan, rutin kontrolleri sırasında mediastinal kitle saptanan 68 yaşındaki erkek hasta yatırıldı. Özgeçmişinde hipertansiyon ve koroner arter hastalığı sebebi ile ilaç kullanımı, 43 yıl paket sigara öyküsü ve inguinal herni operasyonu olduğunu ifade etti. Fizik muayenesi normal olarak saptandı. Nörolojik defisit izlenmedi. Akciğer grafisinde; sağ parakardiyak alanda, sınırları net ayırt edilemeyen, supradiyafragmatik dansite artışı izlendi (Resim 6). Toraks BT'de; sağ akciğer alt lob süperior segmentte, paravertebral alanda, plevraya geniş tabanla oturan, cidarında kalsifik odak bulunan yaklaşık 6x5 cm kitle izlendi (Resim 7,8). MR ile görüntüleme T8-10 düzeyinde, geniş kistik alan içeren ve solid alanlarda kontrast tutulumu izlenen kitlenin medulla spinalise uzanımı saptanmadı (Resim 9). Hastadan sağ posterolateral torakotomi insizyonu ile yaklaşık 8x7 cm'lik kitle total eksize edildi. Postoperatif takibinde sorunu olmayan, toraks drenleri sonlandırılan hasta komplikasyonsuz 6. günde taburcu edildi.

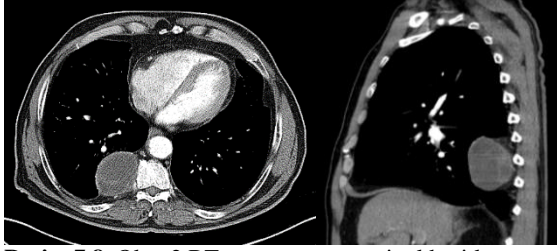
Tartışma

Schwannom genellikle posterior mediasten yerleşimli, interkostal sinirlerden kaynaklanan ve çoğunlukla benign karakterli nörojenik tümördür. Her yaşta görülebileceği gibi en sık 30-40 yaşlar arasında görülmektedir. Kadın ve erkekte eşit oranda görülür (2,3). Uzun dönemde yavaş yavaş büyüyen

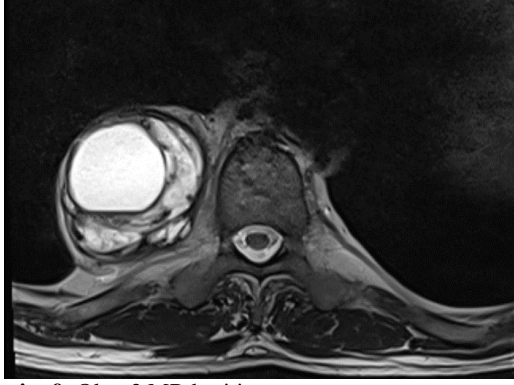
bu tümör genellikle asemptomatiktir. Büyük boyutlu, kemik erozyonu veya spinal kord basısına neden olanlar, ağrı ve parastezi gibi lokal kompresyon bulguları verebilir. Spinal kanal uzanımı olsa da %30-40'a yakınının literatürde asemptomatik seyrettiği bildirilmiştir (4,5). Olgu 1'de spinal kanal uzanımı ve büyük boyutlu bir tümör olmasına rağmen sadece sırt ve bel ağrısı dışında semptom yoktu. Olgu 2'de ise hem spinal kanal uzanımı hem de semptom izlenmedi. Ayrıca literatürde ender olarak kardiak tamponad, plevral efüzyon, hemotoraks gibi komplike klinik tablolarla semptomatik hale gelen yayınlar vardır (7-9). Bu kitlenin, radyolojik olarak tesadüfen saptandığı ve %10 oranında spinal kanal uzanımlı olduğu rapor edilmiştir. Bu görünüme Dumbbell=kum saati görüntüsü denir (1-6). Posterior mediastinal kitlelerde preoperatif biyopsi cerrahi rezeksiyon sınırlarını belirlemede ve cerrahi planlamada önem arz eder. Tüm nörojenik tümörlerde önerilen tedavi yöntemi komplet cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi ile lokal büyümeye bağlı semptomların giderilmesi, tanının doğrulanması ve malignite olasılığının dışlanması sağlanır (5-10). Posterior mediastinal tümörlere yaklaşımda klasik cerrahi yöntem torakotomi olup, VATS diğer bir seçenektir. Ancak tümör çapının 6 cm'den büyük olması, spinal arter tutulumu, intraspinal kanal yayılımı ve orta mediastinal yerleşim durumlarında VATS önerilmemektedir (5). Olgu 1'e öncelikle laminektomi ile intraspinal-ekstradural tümör eksizyonu sonrası sağ posterolateral torakotomi; olgu 2'ye de direkt sağ posterolateral torakotomi ile yaklaşıldı. İntratorasik, ekstraparankimal, göğüs duvarına geniş bir alanda oturan, yaklaşık 10 ve 7 cm çaplı kitleler total eksize edildi. Resim 5'de görüldüğü üzere vaskülerize olan kitlenin eksizyonunda kontrollü diseksiyon yapılarak interkostal arter ligate edildi. Literatürde posterior mediastinal tümörlere, özellikle belirli torakal-lumbal vertebra seviyelerinde spinal arteriyel yapının korunması için tümörün vaskülarizasyonu ve aberran arteriyel anatomisinin değerlendirilmesi amacıyla preoperatif anjiyografi önerilmiştir (11).



Resim 6. Olgu 2 Akciğer grafisi



Resim 7,8. Olgu 2 BT- transvers ve sagittal kesitler



Resim 9. Olgu 2 MR kesiti

Sonuç olarak, büyük posterior mediastinal kitlelere yaklaşımda, kitlenin aberran vaskülarizasyonunun değerlendirilmesi, intraoperatif kanama komplikasyonlarının kontrolü ve spinal kanlanmanın korunması için torakotomi yaklaşımının daha güvenli olduğu kanısındayız.

Hasta Onamı: Hasta onamı 09.09.2021 tarihinde alınmıştır.

Kaynaklar

1. Song YJ, Seol SH, Kim S ve ark. Benign posterior mediastinal schwannoma-Multiple diagnostic imaging modalities. Clin Case Rep. 2019;7:2585-7.
2. Yanardağ A, Pamuk N, Karter Y ve ark. Schwannoma in the posterior mediastinum. Cerrahpaşa J Med. 2002;33:252-5.
3. İlim I, Kasapoğlu US, Güney PA, ve ark. Retrospective analysis of ten cases of schwannoma localized in mediastinum. Okmeydanı Tıp Derg. 2016;32(2):65-8.
4. Metin KS, Evman S. Posterior mediasten yerleşimli nörojenik tümörlerde spinal kanal invazyon insidansı ve cerrahi yaklaşımı. Ege Tıp Derg. 2019;58(2):140-3.
5. Reynolds M, Shields TW. Benign and malignant neurogenic tumours of mediastinum in children and adults. In Shields TW, Locicero J, Reed CE, Feins RH (eds). General Thoracic Surgery, Vol. 2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2009:2415-39.
6. Georghiou GP, Vidne BA, Boikov O, ve ark. Giant schwannoma of the posterior mediastinum. Eur J Cardiothorac Surg. 2003;24:1030.
7. Kato M, Shiota S, Shiga K, ve ark. Benign giant mediastinal schwannoma presenting as cardiac tamponade in a woman: a case report. J Med Case Rep. 2011;5:61.
8. Cho JH, Kim KU, Park HK, ve ark. Two cases of benign solitary schwannoma with pleural effusion. Tuberc Respir Dis. 2007;63:78-82.
9. Jang JY, Kim JS, Choe JW, ve ark. A case of giant, benign schwannoma associated with total lung collapse by bloody effusion. Tuberc Respir Dis. 2013;75(2):71-4.
10. Demir A, Bozkurt AK. Mediastinal nörojenik tümörler. Türkiye Klinkleri J Surg Med Sci. 2006;2:32-8.
11. Loftus TJ, Pipkin M, Machuca T, ve ark. Angiographic embolization followed by piecemeal resection of giantposterior mediastinal schwannoma: Case report and concise review. Int J Surg Case Rep. 2018;53:250-3.

Kolorektal Cerrahide Anastomoz Kaçaklarının Erken ve Uzun Dönem Sonuçları

Early and Long-Term Results of Anastomotic Leakages in Colorectal Surgery

Okay NAZLI

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Anastomoz kaçağı, gastrointestinal sistem cerrahisinde yapılan anastomozun, postoperatif dönemde klinik ve/veya radyolojik yöntemlerle belirlenebilen, çeşitli nedenlerle kısmen veya tamamen ayrışmasıdır. Bu durum oluştuğunda hastanın cerrahi mortalite oranının artması yanında, erken ya da geç dönemde birçok komplikasyonların görülme oranları da yükselmektedir. Bu komplikasyonların başında tekrar ameliyat, yaşam kalitesini bozan başta stoma ve stoma sorunları, hastanın hastanede daha uzun süre kalması, lokorejyonel nükslerin oluşması, beş yıllık sağkalımın azalması ve ekonomik sonuçlar gelmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anastomoz Kaçağı, Mortalite, Sağkalım

Abstract

Anastomotic leakage is the partial or complete separation of the anastomosis performed in gastrointestinal system surgery for various reasons, which can be determined by clinical and/or radiological methods in the postoperative period. When this situation occurs, besides the increase in the surgical mortality rate of the patient, the incidence of many complications in the early or late period also increases. At the beginning of these complications are reoperation, stoma and stoma problems that impair quality of life, longer hospital stay of the patient in the hospital, the occurrence of locoregional recurrences, a reduction in five-year survival and economic results.

Keywords: Anastomotic Leakage, Mortality, Survival

Anastomoz kaçaklarının öncelikle hastada olmak üzere, hasta yakınlarında ve toplumda yarattığı birçok sonuçlar vardır. Bunlar, erken dönemde anastomoz kaçağı nedeniyle uygulanan tekrar ameliyatlara, enfeksiyon, peritonit, apse ve fistül gibi komplikasyonlar, cerrahi mortalite, hastanede yatış süresine ve uzun dönemde lokal nükse, beş yıllık sağkalıma ve dolayısıyla hastanın yaşam kalitesine, artan maliyet nedeniyle gerek kişisel gerekse ülke ekonomisine etkileri olarak sıralanabilir (1,2).

Reoperasyon (Relaparotomi/Relaparoskopi)

Relaparotomi, ilk ameliyattan sonra 30 gün içinde tekrar yapılan ameliyat olarak tanımlanır. Acil relaparotomi gerektiren komplikasyon insidansı %1.1-4.4 olarak bildirilmiştir (3,4). Relaparotomi, anastomoz kaçağının yaratabileceği postoperatif peritonit, intraabdominal apse veya benzeri komplikasyonlar nedeniyle gerekli olabilir (5). Bilindiği gibi reoperasyonlar, akut inflamatuvar yanıtın uyarılmasına neden olabilir ve sıklıkla yüksek morbidite ve mortalite oranlarına yol açarlar (6).

Anastomoz kaçağı tanısı konan hastada relaparotomi kararı, komplikasyon ve mortalite riskini en aza indirmek için verilir. Bir çalışmada

reoperasyon kararı ortalama 0.7 günde (0-12gün) verilmiştir (7).

Elektif kolorektal kanser ameliyatlarından sonra relaparotomi insidansını saptamak ve mortalite riskini belirlemek amacıyla yapılan, elektif opere edilen 1674 kolorektal kanser olguyu içeren çalışmada, 121 (%7.2) hastaya postoperatif 30 gün içinde ciddi postoperatif komplikasyonlar nedeniyle yeniden ameliyat gerekmiştir. Total kolektomi dokuz hastada (%26.4) en yüksek relaparotomi oranlı cerrahi işlem olarak belirlenmiştir. İlk cerrahi olarak low anterior rezeksiyon %17.2 oranla oldukça yüksek relaparotomi insidansı ile bağlantılı bulunmuştur. İlk operasyonda saptırıcı stoma yapılmışsa, relaparotomi oranı en düşük düzeyde (%1.5) bildirilmiştir. Primer tümör lokalizasyonunun reoperasyon ve ciddi komplikasyonlar ile ilişkisi incelendiğinde, sol kolon tümörlerindeki %1.8 orana karşılık, sağ kolon (%7.8) ve rektum (%10.5) oranları ile en düşük saptanmıştır (p=0.0004) (8).

Midura ve arkadaşlarının çalışmalarında, değişik lokalizasyonlarda segmental kolon rezeksiyonu ve anastomoz uyguladıkları 13.684 hastanın 540'ında (%3.8) anastomoz kaçağı gelişmiştir. Çalışmada komplikasyon nedeniyle reoperasyon gereksinimi, komplikasyonsuz hastalardan 37 kat daha fazla bulunmuştur (p < 0.001) (9).

Son yıllarda, relaparotomilerden sonraki mortalite oranları %19-52 arasında değişmektedir ve bu yüksek oranlardan, cerrahi teknikler, yoğun bakım ve antibiyotik tedavilerindeki ilerlemelere rağmen esas olarak karın içi sepsis sorumludur. Mortalite riskini arttıran intraabdominal sepsisin ana sebepleri de anastomoz kaçakları ve karın içi apselerdir (3,4,10). Relaparotominin mortalite

ORCID No
Okay NAZLI 0000-0001-8500-5510

Başvuru Tarihi / Received: 26.04.2022
Kabul Tarihi / Accepted : 17.08.2022

Adres / Correspondence : Okay NAZLI
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Muğla

e-posta / e-mail : okaynazli@hotmail.com

riskinin, evisserasyon ve mekanik barsak obstrüksiyonu sonrası en düşük, kanamadan sonra orta, anastomoz kaçağından sonra en yüksek olduğu bildirilmektedir (3).

Relaparotomiden sonra, özellikle anastomoz kaçağı nedeniyle septik komplikasyonları olan hasta grubunda, yüksek mortalite riskini azaltmak için postoperatif iyi bir yoğun bakım gereklidir.

Cerrahi Mortalite

Kolorektal cerrahi sonrası erken yani 30 günlük cerrahi mortalitenin en sık nedeni intraabdominal septik komplikasyonlardır. Septik komplikasyonlar da sıklıkla anastomoz kaçaklarının sonucu oluşmaktadır.

Mik ve arkadaşlarının kolorektal cerrahi sonrası relaparotomi gerektiren anastomoz kaçak oranını %2.7 olarak verdikleri çalışmalarında, relaparotomi sonrası hastaların çok yüksek mortalite riski altında olduklarını, anastomoz kaçaklarının mortalite riskini önemli ölçüde artırdığını ($p=0.048$), ayrıca bu riskin 65 yaş üstü hastalarda daha yüksek olduğunu ($p=0.009$) ve ASA skoru III veya IV olduğunda ($p=0.008$) daha da arttığını belirtmektedirler (8).

Kolorektal cerrahi sonrası %3.9 oranında (71/1834) anastomoz kaçağı görülen olgularda cerrahi mortalite anastomoz kaçağı gelişen grupta %18.3 ve kaçak gelişmeyen grupta %3.5 olarak belirlenmiş ve anastomoz kaçaklarının erken mortaliteyi artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Bu durum kolon anastomozu kaçaklarında anlamlı görülmez iken rektal anastomoz kaçaklarında cerrahi mortalite anastomoz kaçağı gelişen grupta %10 ve kaçak gelişmeyen grupta %2 olarak belirlenmiştir ($p=0.014$) (1).

Lipska ve arkadaşlarının 541 olguluk kolon ve rektum anastomozlu çalışmalarında 35 (%6.5) hastada anastomoz kaçağı saptanmış, anastomoz kaçağı oluşan hastalarda cerrahi mortalite %14.3, kaçak görülmeyen olgularda %3.7 oranında bildirilmiş ve istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$) (11).

Rektum kanserli 276 hastada, anastomoz kaçağı %14.9 oranında verilirken anastomoz kaçağı oluşan hastalarda cerrahi mortalite %12.2, kaçak görülmeyen olgularda %2.5 olarak bildirilmiştir (12). Anastomoz kaçağı oranının %7.4 (rektum %9 ve kolon %4.9) olarak verildiği başka bir çalışmada da anastomoz kaçağı oluşan hastalarda cerrahi mortalitenin %20, kaçak görülmeyen olgularda %2 oranında olduğu bildirilmiştir ve bu durum istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (13).

2010-2012 yılları arasında toplam 600 kolorektal cerrahi hastasında %10 (60 olgu) anastomoz kaçağı ve bu hastalarda mortalitede belirgin bir artış saptanmıştır. Cerrahi mortalite, anastomoz kaçağı oluşan hastalarda %5 iken, kaçak olmayan grupta %0.6 bulunmuştur ($p=0.015$). Benzer şekilde 90

günlük mortalite, kaçak olanlarda %8.3'e karşılık kaçak olmayanlarda %2 olarak daha yüksektir ($p<0.004$) (14).

Midura ve arkadaşlarının çalışmalarında, değişik lokalizasyonlarda segmental kolon rezeksiyonu ve anastomoz uyguladıkları 13.684 hastanın 540'ında (%3.8) anastomoz kaçağı gelişmiştir. Kaçak gelişen hastalarda, 30 günlük cerrahi mortalite artışı (%6.8'e karşı %1.6; $p<0.001$) da görülmüştür (9).

Anastomoz kaçaklarına bağlı postoperatif cerrahi mortalite, Scott'un çalışmasında %6-22 arasında bildirilmiştir. Özellikle low anterior rezeksiyon sonrası kaçakların peritonit ve septik komplikasyonlar nedeniyle mortalite oranını daha da artırdığını belirtmişlerdir (15).

İtalya kolorektal anastomoz kaçakları çalışma grubu da, 1546 hastada anastomoz kaçağı oranını %4.9 ve mortalite oranını %1.3 olarak bildirmektedirler (16).

Cerrahi Morbidite

Kolorektal cerrahi sonrası oluşan anastomoz kaçakları postoperatif hastaların morbidite ve mortalitesini olumsuz yönde etkiler, fonksiyonel sonuç için daha kötü prognoza neden olabilir ve kalıcı stoma oluşumu riskini artırabilir. Anastomoz kaçaklarının erken ve geç dönem yaratabileceği çeşitli morbiditeler mevcuttur.

Erken komplikasyonların başında intraabdominal peritonit, apse, sterkoral fistüller ve kötü anorektal fonksiyon yer alır. Bu problemler nedeniyle yapılan geçici ya da kalıcı stomalar da anastomoz kaçaklarının sebep olduğu önemli morbiditelerdir.

Anastomoz kaçağı nedeniyle yapılmış olan stoma gerek septik sorunlar gerekse yapışıklıklar nedeniyle kalıcı stoma haline gelebilir. Geçici ya da kalıcı stomaların da erken ve geç komplikasyonları hastaların iyileşmelerini geciktiren sorunlardır. Erken dönem stoma komplikasyonlarının en önemlisi, özellikle ileostomilerde sıvı-elektrolit bozuklukları ve renal problemlerdir. Stoma nekrozu, retraksiyonu ve çevresel cilt infeksiyonları da erken stoma sorunları olabilir.

Kalıcı stoma, anastomoz kaçaklarının en önemli geç dönem morbiditesidir, bunun yanında kalıcı hale gelmiş stomaların da komplikasyonları anastomoz kaçaklarının geç dönem morbiditeleri olarak sayılabilir. Stoma komplikasyonlarından kaçınabilmek için uygun yer ve uygun teknikte yapılması gereklidir. Olası stoma komplikasyonları olan stoma retraksiyonu, prolapsusu, obstrüksiyonu, nekrozu, infeksiyonu, peristomal herni ve stoma çevresi cilt problemleri hastanın yaşam kalitesini de ciddi etkileyen sorunlardır (17). Bu konu ileride "yaşam kalitesi" bölümünde daha ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Geç dönemde oluşabilecek önemli komplikasyonlardan bir diğeri de anastomoz kaçağı

oluşan ve tıbbi tedavi ile iyileşen ya da reoperasyonda anastomozu bozulmayan hastalarda, anastomoz hattı sorunlu olarak iyileşebilir ve anastomozda darlık gelişme riski yüksek olur. Anastomoz hattında darlık gelişiminde anastomoz kaçığının yanında iskemi, radyoterapi, vasküler sistemik hastalıklar, dar stapler kullanılması ve proksimal fekal diversiyon sorumlu nedenler arasındadır. Anastomoz kaçıklarının geç sonuçlarından hastanın yaşam kalitesini de düşüren en önemli sorunu anastomoz hattında oluşan kolon ve rektumdaki darlıklar rektal muayene, değişik dilatörler, balon dilatasyonu ve cerrahi girişim ile genişletilebilir. Kolon anastomozlarında darlık daha nadirdir. Geniş serilerde rektal anastomozlarda darlık oranı %20 iken, kolon anastomozlarında %0-1 dolaylarındadır (18).

İtalya kolorektal anastomoz kaçıkları çalışma grubu, 1546 hastada anastomoz kaçığı oranını %4.9 ve morbidite oranını %30.2 olarak bildirmektedirler (16).

Hastanede Yatış Süresi

Cerrahi komplikasyonlar genellikle ek tedaviler gerektirir ve bakım süresini güçlü bir şekilde etkileyen hastanede kalış süresini uzatır. Özellikle, kolorektal rezeksiyon sonrası anastomoz kaçığı, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili ciddi bir komplikasyondur.

Bir çalışmada 95 hastanın 87'si (%92) sorunsuz bir postoperatif seyir geçirmiş ve sekiz hastada (%8) cerrahi gerektiren anastomoz kaçığı gelişmiştir. Bu çalışmada hastanede kalış süresi komplikasyonsuz grupta 9.7 ± 3.0 gün, anastomoz kaçığı grubunda ise 29.1 ± 9.9 gün saptanmıştır ($p < 0.01$). Ayrıca acil cerrahi gerektiren olgulardaki postoperatif komplikasyon oranlarının, elektif cerrahi sonrası görülen komplikasyon oranlarından daha fazla olması nedeniyle, acil olgularda hastanede daha uzun kalış sürelerini gerektirmektedir (19).

Bilindiği gibi ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokolü elektif kolorektal cerrahi sonrasında iyileşmenin hızlandırılması ve taburculuk süresinin kısaltılması için geliştirilmiştir. Bu protokolün uygulanmasının postoperatif dönemde oral gıda alımını kolaylaştırdığı, hızlandırdığı ve hastanede kalış süresini belirgin olarak kısalttığı gözlenmiştir (20). ERAS protokolüne göre hastanın taburcu edilme zamanına karar vermede etkili en önemli üç faktör; oral yoldan gıda alabilmesi, oral analjeziklerle analjezinin sağlanabilmesi ve yeterli mobilizasyonun mümkün olmasıdır (21).

Midura ve arkadaşlarının çalışmalarında, değişik lokalizasyonlarda segmental kolon rezeksiyonu ve anastomoz uyguladıkları 13.684 hastanın 540'ında (%3.8) anastomoz kaçığı gelişmiştir. Kaçık gelişen hastalarda, hastanede yatış süresi (13'e karşı 5 gün; $p < 0.001$) artmış olarak saptanmıştır. Bu hastaların

aynı zamanda hastaneye yeniden yatış oranları da artmış olarak bulunmuştur (%43.5'e karşı %8.3; $p < 0.001$) (9).

Lokorejyonel Nüks

Kolorektal kanserli hastalarda anastomoz kaçığının, uzun dönem onkolojik sonuçlar üzerine etkisini anlamak için lokorejyonel nüksün ve sağkalım süresinin değerlendirilmesi gereklidir. Kolorektal kanser için potansiyel olarak küratif cerrahi sonrası lokorejyonel nüks önemli bir klinik problemdir ve prognozu kötüleştirir.

Kolorektal kanser nedeniyle küratif rezeksiyon yapılanlarda anastomoz kaçığının yaşam süresine ve tümör nüksüne etkisinin incelendiği 1580 olgulu (933 kolon ve 647 rektum) bir çalışmada 60 olguda (%3.79) anastomoz kaçığı görülmüştür. Beş yıllık sistemik nüks oranı anastomoz kaçığı gelişenlerde %48.4 ve gelişmeyenlerde %22.6, lokal nüks oranı ise anastomoz kaçığı gelişenlerde %12.9 ve gelişmeyenlerde %5.7 olarak bulunmuştur ($p = 0.009$). Bu çalışma sonucunda anastomoz kaçığı, çok değişkenli çalışmalarda sistemik nüks oranında ($p = 0.004$) bağımsız bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Rektal kanserde anastomoz kaçığının, yüksek lokal nüks oranı için bağımsız bir faktör olduğu ($p = 0.034$) belirtilmiştir. Sonuç olarak, anastomoz kaçıkları yüksek oranda tümör nüksüne ve yaşam süresinin kısalmasında etkili bulunmuştur (22).

Kolorektal kanser cerrahisi sonrası anastomoz kaçıklarının lokal nükse etkisinin incelendiği 1834 serilik bir çalışmada 71 anastomoz kaçığının lokal nüksü %19 oranında arttırdığı, anastomoz kaçığı görülmeyen olgularda ise lokal nüksün %9.8 olduğu belirtilmektedir. Kolon anastomozu sonrası anastomoz kaçıklarının beş yıllık lokal nükse etkisi istatistiksel anlamlı bulunmaz iken rektal anastomozlarda anastomoz kaçığı oluşmuşsa %25.1, oluşmamışsa %10.4 gibi signifikan fark olduğu belirtilmektedir ($p = 0.007$). Lokal rekürrens, anastomoz kaçığı ile sadece rektal cerrahi sonrası ile ilişkilendiğini, ancak kolon anastomozundan sonra olmadığını belirlemişlerdir (1).

Chang ve arkadaşları tarafından rektal kanser nedeniyle rezeksiyon anastomoz uygulanan ve cerrahi mortalite görülen 11 hastanın çalışma dışı bırakıldığı 406 hastada lokal nüks oranları, anastomoz kaçığı oluşan hastalarda kaçık olmayanlara göre signifikan farklı (%88.3 ve %58.7) bulunmuştur. Çok değişken analizlerde anastomoz kaçıklarının ve TNM evresinin lokal tümör nüksünde, TNM evresinin ve histolojik diferansiyasyonun da genel tümör nüksünde etkili parametreler olduğu rapor edilmiştir (23).

Petersen ve arkadaşları, kolorektal kanser nedeniyle cerrahi tedavi yapılan 467 hastanın 41'inde (%8.8) anastomoz kaçığı geliştiğini,

bunlardan küratif rezeksiyon uygulanan 331'inde 29 (%17.2) anastomoz kaçağı oluştuğunu bildirmişlerdir. Bu 29 anastomoz kaçağı oluşan hastaların ortalama 2.7 yıl izleminde beşinde (%17.2), ortalama takibi 2.87 yıl olan ve kaçak oluşmayan 302 hastanın sadece 26'sında (%8.6) ($p=0.0357$) lokal nüks gelişmiş ve genel lokal nüks oranını %10 verilmiştir. Çok değişkenli analiz lokal nüks için, primer tümör lokalizasyonunu, tümör evresini ($p<0.001$) ve anastomoz kaçağını ($p=0.008$) bağımsız olarak anlamlı olarak göstermiş ve anastomoz kaçağını kolorektal kanserin lokal tümör nüksü ya da anastomoz nüksü için prognostik bir faktör olduğu belirtilmiştir (2).

Kim ve arkadaşları, kolorektal kanser nedeniyle rezeksiyon-anastomoz uygulanan 809 hastada, anastomoz kaçağı gelişen ($n=33$, %4.1) ve anastomoz kaçağı oluşmayan ($n=776$, %95.9) hastaları retrospektif incelemişler. Evre II hastalığın beş yıllık lokal rekürrens oranları, kaçak gelişmeyen ve kaçak gelişen hastalar için sırasıyla %0.6 ve %20 ($p=0.046$), evre III hastalığın oranları da aynı sıra ile %9.1 ve %59.4 ($p<0.001$) bulunmuştur. Yaşlılık, ileri TNM evresi ve anastomoz kaçağı, çok değişkenli analize göre lokal rekürrens için olumsuz risk faktörleri olarak belirlenmiştir (24).

Mirnezami'nin bir meta-analiz çalışmasında, 13 prospektif randomize olmayan, bir prospektif randomize ve yedi retrospektif çalışmadan oluşan ve toplam 21.902 hastayı içeren 21 çalışma incelenmiştir. Rektal anastomozlar için, anastomoz kaçağı oluştuğunda lokal nüks gelişme oranlarının yüksek ($p=0.0001$) olduğu görülmüştür (25).

Anastomoz kaçaklarının onkolojik etkisini değerlendiren çalışmaları içeren bir meta-analizde, 11.353 hastayı içeren 14 çalışma değerlendirilmiş, anastomoz kaçakları daha yüksek oranda lokal nüks ile ($p=0.002$) ilişkilendirilmiş ve anastomoz kaçağının uzak nüksü artırmadığı belirlenmiştir ($p=0.86$) (26).

Postoperatif bir anastomoz kaçağının lokorejyonel tümör nüksünü etkileme şekli net olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda kolorektal karsinom rezeksiyonundan sonra lokal tümör nüksü, yetersiz temizlik, tümör hücrelerinin lenfatiklere migrasyonuna veya anastomoz sırasında pul pul dökülmüş malign hücrelerin implantasyonuna bağlanmıştır. Anal veriden 6-16 cm mesafedeki kanser nedeniyle low anterior rezeksiyon uygulanan hastalarda, sirküler stapler ile yapılan kolorektal anastomoz sonrası, stapler tarafından toplanan malign hücrelerin anastomoz sırasında implante edilmesi ve ardından anastomoz hattında nükse neden olması mümkün olabilir (27).

Bir başka çalışmada kolon karsinomu olan 49 hastada, barsak lümenine dökülen tümör hücrelerinin canlılığı belirlenmiştir. Preoperatif 19 hastada kolorektal lavaj, 30 hastada distal ve proksimal cerrahi hatların irrigasyonu yapılmıştır. Kolorektal lavaj olgularının %92'sinde (14 olguda)

canlı tümör hücreleri tespit edilmiştir. Otuz olgudaki proksimal rezeksiyon marjı irrigasyonundan 17'sinde (%92.5), 25 distal rezeksiyon marjı irrigasyonundan 21'inde (%79.3) canlı neoplastik hücre gözlenmiştir. Canlı tümör hücrelerinin sayısı, tümörün evresi, diferansiyasyonu, çapı veya sabitliği ile ilişkili olmayıp, distal rezeksiyon marjından belirlenen tümör hücrelerinin sayısı, tümörün bu sınırdan uzaklığı ile ters ilişkili bulunmuştur. Böylece, canlı olarak dökülmüş tümör hücreleri 74 örneğin 52'sinde (%70) gösterilmiştir. Barsak anastomozları bölgesinde çok sayıda olması, sütür hattı nüksünün etiolojisinde potansiyel bir rolü olduğu düşüncesini destekler. Bu görüş de anastomoz kaçağı oluşan kolorektal cerrahi sonrası lokal nükslerin artışında etken olduğunu desteklemektedir (28).

Kolorektal kanser nedeniyle uygulanan anterior ve low anterior rezeksiyon sonrası oluşan anastomoz kaçaklarının görüldüğü hastalarda lokorejyonel nüks oranının arttığı bildirilmiştir. Küratif low anterior rezeksiyon ile cerrahi tedavi uygulanan evre I-III invaziv rektal karsinomlu 814 hastanın 89'unda (%10.9) anastomoz kaçağı gelişmiş ve tüm hastaların ameliyat sonrası ilk beş yıldaki lokorejyonel nüks oranı %13.6 bulunmuştur. Anastomoz kaçağı olan hastalarda, lokorejyonel nüks oranı %22, anastomoz kaçağı olmayan hastalarda ise %12.5 olarak belirlenmiş ve bu sonuç istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p=0.018$) (29).

Anastomoz kaçaklarının erken sonuçları oldukça belirli olsa da rektal kanserli hastalarda uzun süreli onkolojik sekeller tartışmalıdır. Genellikle anastomoz kaçaklarının lokal nükse anlamlı etkisini belirten birçok çalışmaların aksine etkisiz olduğunu bildiren bazı çalışmalar da mevcuttur. Norveç Rektal Kanser Grubu, rektal eksize tabi tutulan 1.958 hastanın kanser kayıtlarının prospektif analizini yayınlamış ve ortalama 45 aylık bir izlemden sonra anastomoz kaçaklarının lokal kanser nüksü üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermişlerdir ($p=0.61$) (30). Bu sonuçlar, yaklaşık sekiz yıllık bir izlemden sonra anastomoz kaçaklarının lokal rekürrens üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmayan daha önceki bir araştırma ile tutarlı bulunmuştur (31).

Beş Yıllık Genel Sağkalım

Wang ve arkadaşlarının yaptığı, anastomoz kaçaklarının onkolojik etkisini değerlendiren çalışmaları içeren meta-analizde, 11.353 hastayı içeren 14 çalışma değerlendirilmiş, anastomoz kaçakları hem genel sağkalımla ($p=0.003$) hem de kansere özgü sağkalımla ($p=0.005$) ilişkili bulunmuş ve sağkalımda azalmalara neden olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, anastomoz kaçaklarının daha kötü genel sağkalıma ve azalmış kansere özgü sağkalıma nedeni olduğu belirtilmiştir (26).

Petersen ve arkadaşları, küratif rezeksiyon uyguladıkları 331 kolorektal kanserli hastada 29 (%17.2) anastomoz kaçağı oluştuğunu bildirmişlerdir. Genel sağkalım anastomoz kaçağı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı olmayan bir şekilde farklı bulunmuştur ($p=0.57$). Özellikle sol kolon ve rektum adenokarsinomu cerrahisinde anastomoz kaçağı insidansı %0.6-17.4 arasında değişmektedir. Anastomoz kaçağı sonrası sağkalımın azalması, örneğin peritonit gibi kaçağın doğrudan sonuçları nedeniyle yüksek hastane mortalitesinden açıkça etkilenir. Sonuç olarak, anastomoz kaçaklarının, genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (2).

Mirnezami ve arkadaşları, toplam 21.902 hastayı kapsayan 21 çalışma ile bir meta-analiz yapmışlar ve kolorektal cerrahi sonrası anastomoz kaçakları ile kansere spesifik uzun süreli sağkalımın azalması arasında anlamlı bir ilişki kaydedilmiştir. Anastomoz kaçakları, potansiyel olarak küratif kolorektal kanser rezeksiyonu sonrasında genel ve kansere özgü sağkalımı azaltmıştır (25).

Katoş ve arkadaşları evre II rektal kanserin küratif rezeksiyonu olan hastalarda anastomoz kaçaklarının beş yıllık hastaliksiz sağkalımı etkileyen en sağlam bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermiştir ($p=0.02$). Yazarlar tarafından dikkat çeken bir bulgu da beş yıllık hastaliksiz sağkalımda azalma, anastomoz kaçağı gelişen hastalarda lenfatik yayılım negatif olgularda %58.3 bulunurken nod pozitif olgularda %88.7 olarak bulunmuştur (32).

Küratif low anterior rezeksiyon ile cerrahi tedavi uygulanan evre I-III invaziv rektal karsinomlu 814 hastanın 89'unda (%10.9) anastomoz kaçağı gelişmiş, beş yıllık sağkalım anastomoz kaçağı gelişen hastalarda %69.4, kaçak oluşmayan olgularda %77.8 saptanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.003$). Kansere bağlı sağkalım, tek değişkenli ve çok değişkenli analizde, anastomoz kaçaklarından önemli ölçüde etkilenmiş ve sağkalımın azalmasına neden olduğu belirlenmiştir ($p=0.017$) (29).

Law ve arkadaşlarının uyguladığı 1580 (933 kolon ve 647 rektum) kolorektal kanser cerrahisinde 60 olguda (%3.79) anastomoz kaçağı görülmüş ve beş yıllık sağkalım anastomoz kaçağı gelişenlerde %56.9 ve gelişmeyenlerde %75.9 ($p=0.012$) bulunmuştur (22).

Branagan ve arkadaşlarının kolorektal anastomoz kaçakları çalışmasında kolon anastomoz kaçaklarının beş yıllık yaşam süresine etkisi anlamlı bulunmamış, rektal anastomoz kaçaklarında sağkalım %52.8 kaçak gelişmeyenlerde %63.9 ($p=0.19$) olarak belirlenmiştir (1).

Rektal kanser cerrahi sonrası gelişen anastomoz kaçaklarının beş yıllık sağkalıma etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, %6.2 (25/406) oranında bildirilen anastomoz kaçağı gelişen grupta beş yıllık

sağkalım %32.5 iken, anastomoz kaçağı gelişmeyen grupta %71 gibi signifikan bir fark tespit edilmiştir (23).

Anastomoz kaçağı oluşması, adjuvan kemoterapinin uygulanmasını önleyebilir veya geciktirebilir. Bu, aynı zamanda anastomoz kaçağı olan hastalarda daha kötü sağkalımı da açıklayabilir (33).

Sonuç olarak, kolorektal cerrahide anastomoz kaçaklarının hem genel sağkalımda hem de hastaliksiz sağkalımda etkili olduğu ve yaşam süresini kısalttığı anlaşılmaktadır.

Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi (fonksiyonel durum, duygusal sağlık, sosyal etkileşim, bilişsel işlev, engellilik derecesi vb. konularda) başta onkoloji hastaları olmak üzere her türlü kronik hastalıkta büyük önem taşımaktadır. Anastomoz kaçaklarının neden olduğu morbiditeler, yaşam kalitesinin düşmesinde doğrudan etkili olurlar. Bunların başında morbiditelerin geç dönem sonuçları gelir ki, bunların da en önemlileri kalıcı stoma ve stomanın yarattıkları, cinsel sorunlar ve psikolojik problemlerdir. Ayrıca anastomoz kaçağı, fiziksel işlevsellik, ağrı ve yorgunluk gibi spesifik eksiklikler nedeniyle genel olarak düşük yaşam kalitesine neden olur.

Anastomoz kaçağı gelişen hastaların daha uzun süre hastanede yattıkları ve daha sık stoma ile kalmaları gerektiği bulunmuştur. Kaçak olan hastaların fiziksel fonksiyonları, postoperatif değerlendirmelerde anlamlı olarak daha kötü, 6. ve 12. aylarda duygusal ve sosyal işlevleri ile genel yaşam kalitesi skorları komplikasyonsuz seyreden hastalara göre anlamlı olarak tespit edilmiştir. Kaçak hastaları, stoma bölgesinde önemli ölçüde daha fazla "stoma ile ilgili problemler" ve "ağrılı cilt lezyonları" yaşamışlardır. Sonuç olarak, anastomoz kaçaklarının, postoperatif sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu açıklanmaktadır (34).

Stomaya sahip olmak, potansiyel olarak bireyin yaşam kalitesini düşürebilir ve bu nedenle duygusal durumları bu süre boyunca düzenli olarak değerlendirilmelidir. Birkaç çalışma, aşağı anterior rezeksiyonu takiben anastomoz kaçağı yaşayan ve saptırıcı stoma uygulanan hastaların %20-63'ünde, stomanın kapatılmasının mümkün olmadığını göstermiştir (35).

Genel olarak stoma, bir kişinin çalışmasını, sosyalleşmesini, egzersiz yapmasını, seyahat etmesini veya diğer hobilerini engellememelidir. Bir kişinin fiziksel ve zihinsel sağlığı, stoma ile hayata uyum sağladıkları için yaşam kalitelerini belirlemede önemli olacaktır. Stomalı hastaların yaşamlarında, özellikle sosyal ilişkileriyle ilgili güvensizlik ve reddedilme korkusu, fiziksel, duygusal ve sosyal değişiklikler, ayrıca cinsellik

konusunda problemler oluşabilir. Hastanede iken hasta ve bir yakınına stomanın nasıl kullanılacağı ve çevresindeki cilde nasıl bakılacağı konusunda eğitim verilmelidir. Eğitim ayrıca, stomalarına kendi kendilerine nasıl bakabileceklerini öğreterek kişinin anksiyete düzeyleri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir (36).

Çin'de de yapılan bir başka çalışmada, stomada stres yönetimi programının etkinliği hastalar üzerinde test edilmiş ve ameliyat sonrası dönemde stres, anksiyete ve depresyon belirtileri kanıtlanmıştır (37).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, stomalı kişilerin yaşadığı cinsel işlev deneyimleri ve algıları gözlemlenmiş, cinsel istekte azalma, cinsel ilişkiden kaçınma, vücut imajında değişiklikler ve uyku bozuklukları, erkek hastalarda erektil disfonksiyon ve disparoni belirlenmiştir (38).

Stomalı hastaların fiziksel ve sosyal tam iyileşmeleri, yeni taburcu hastalara evde bakım hizmetleri, hastane dışındaki hastalara profesyonel stoma terapisti ve stoma hemşiresi bakımı, organize edilen Stoma Yardım Programları, stoma ve kullanımını anlatan kitler ve kitapçıklarla bilgi düzeylerinin artırılması, aktif sosyal yaşam olanaklarını genişletmek, toplumsal önyargıyı kırmak ile mümkün olabilir (39).

Cinsel işlev bozukluğu, rektal kanser cerrahisinin sık görülen ve üzücü bir komplikasyondur. Cerrahi sonrası en önemli komplikasyonlardan olan anastomoz kaçakları, cinsel işlev bozukluklarının önemli bir risk faktörü olarak ilişkilendirilmektedir. Cinsel morbiditenin değerlendirildiği bir çalışmada, pelvik cerrahi ve anastomoz kaçakları, pelvik sinirlerdeki hasar sonucu, erkeklerde seminal veziküllerde hasara neden olabilecek geniş inflamasyon ile ve kadınlarda labia şişkinliğinde azalmaya neden olarak cinsel disfonksiyona neden olabilir. 65 yaş üstü ve erkek hastalarda anastomoz kaçığı sonrası, genel seksüel disfonksiyon, erektil disfonksiyon ve boşalma problemlerinde sırasıyla %76.4, %79.8 ve %72.2'sinde artış saptanmış ve risk faktörleri olarak sinir hasarı, kan kaybı, anastomoz kaçığı, preoperatif radyoterapi ve stoma varlığı belirlenmiştir. Kadın hastalarda ise genel cinsel fonksiyon bozukluğu, disparoni ve vajinal kuruluk artışı sırasıyla %61.5, %59.1 ve %56.6 oranında rapor edilmiştir. Bu durum, geçici ya da kalıcı bir stomanın varlığı ve preoperatif radyoterapi ile ilişkilendirilmiştir (40).

Maliyet

Risk faktörlerini ve cerrahi tekniği araştıran çok sayıda çalışmaya rağmen, son otuz yılda, kolorektal cerrahi sonrası anastomoz kaçığı insidansı azalmamış, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili ciddi bir komplikasyon olarak kalmıştır. Cerrahi komplikasyonlar genellikle ek tedaviler gerektirir ve bakım süresini güçlü bir şekilde etkileyen hastanede

kalış süresini uzatır (41). Kolorektal cerrahi sonrası anastomoz kaçığı, ekonomik sonuçları güçlü bir şekilde etkileyen ek tedaviler gerektiren bir komplikasyondur. Ekonomik etki açısından, anastomoz kaçığının oluşmasının tıbbi kaynak kullanımını üzerinde büyük bir olumsuz etkisi vardır, bu nedenle geri ödemesinin komplikasyonla ilişkili artışına rağmen, her karmaşık olgu hastane için bir mali yük oluşturmaktadır (19).

Doğrudan maliyetler özellikle hasta bakım hizmetleri ile ilişkilidir. Dolaylı maliyetler ise tersine doğrudan hastalar ile ilgili değildir, ancak klinik hizmetin desteklenmesi sırasında gerçekleşir. Dolayısıyla doğrudan maliyetler ilaçlar, kan ürünleri, sütür materyali, tek kullanımlık cerrahi aletler veya alet sterilizasyonu, protez materyal, negatif basınçlı yara bakım pompalarının kiralınması ile ilgilidir. Histopatolojik inceleme veya özel laboratuvar testleri gibi harici hizmetle ilgili maliyetler de doğrudan maliyetler olarak kabul edilir. Dolaylı maliyetler yoğun bakım, hastanede kalış, ameliyathane kullanımı, doktor maaşları, hemşirelik bakımı, fizyoterapi ve yemek ile ilişkilidir.

Kolorektal cerrahiye takiben anastomoz kaçakları ile ilişkili kaynakların kullanımının ve ekonomik yükünün değerlendirildiği bir çalışmada, kolorektal cerrahi uygulanan 95 hastanın 87'sinde (%92) sorunsuz bir postoperatif seyir izlenmiş ve sekiz hastada (%8) cerrahi gerektiren anastomoz kaçığı gelişmiştir. İstatistiksel analiz, hastanede kalış süresi dışında demografik özellikler, risk faktörü ve ameliyat sonuçları açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Ortalama direkt maliyetler komplikasyonsuz grupta 3869 EUR ve anastomoz kaçığı grubunda 8675 EUR ($p=0.02$) ve dolaylı maliyetler komplikasyonsuz grupta 13.778 EUR ve anastomoz kaçığı grubunda 63.303 EUR ($p<0.01$) olarak belirlenmiştir. Komplike olmayan 87 olgunun maliyeti 1.535.297 EUR (ortalama maliyet 17.647 EUR) iken anastomoz kaçığı olan sekiz hastanın maliyeti 575.822 EUR (ortalama maliyet 71.978 EUR) bulunmuştur ($p<0.01$). Bu nedenle, her hasta için komplikasyonsuz grupta 542 EUR kar ve anastomoz kaçığı grubunda 12.181 EUR zarar belirlenmiştir ($p<0.01$). Görüldüğü üzere, kolorektal cerrahi sonrası anastomoz kaçaklarının, gerçek maliyetleri önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Özellikle, anastomoz kaçığı komplikasyonu olan sekiz hastada, komplike olmayan olgulara kıyasla hem doğrudan hem de dolaylı maliyetlerde bir maliyet artışı gözlenmiştir. Anastomoz kaçığı oluşursa, doğrudan maliyetler dört kattan daha fazla, dolaylı maliyetler ise yoğun bakım nedeniyle 12 kata kadar artmaktadır. Maliyetlerin bu şekilde artması, iki yıllık kolorektal cerrahi uygulamaları boyunca 50.315 EUR'luk genel bir kayıp yaratmıştır. Çoklu regresyon analizi, maliyetlerle bağımsız olarak ilişkili faktörlerin, yaş ($p=0.05$) ve hastanede kalış süresi ($p=0.01$) olduğunu göstermiştir. Hastanede

kalış süresi komplikasyonsuz grupta 9.7 ± 3.0 gün, anastomoz kaçağı grubunda 29.1 ± 9.9 gün bulunmuştur ($p < 0.01$) (19). Cerrahi komplikasyonlar hastanede kalış süresini uzatır, bakım düzeyini güçlü bir şekilde etkiler (42).

Tahminler, anastomoz kaçaklarının kolorektal cerrahi geçiren her 1000 hasta için 28.6 milyon dolar ek sağlık maliyeti eklediğini göstermektedir. Artan bu harcamalar, büyük ölçüde, anastomoz kaçağı insidansını takiben postoperatif bakıma olan artan ihtiyaçtan kaynaklanmaktadır. Hammond ve arkadaşlarının çalışmasında, kolorektal cerrahi geçiren 101.929 hastada anastomoz kaçağı insidansı %6.18 olarak görülmüş ve anastomoz kaçağı olan ve olmayan hastalarda gözlenen ortalama maliyetler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Komplikasyonlar oluştuğunda ortalama toplam maliyetler 23.101 USD'den 48.180 USD'ye, sabit maliyetler 14.516 USD'den 30.339 USD'ye ve değişken maliyetler 8535 USD'den 17.848 USD'ye ($p < 0.001$) ve ortalama geri ödeme 23.231 USD'den 35.651 USD'ye yükselmiştir ($p < 0.001$) (43).

Elektif ve acil kolorektal cerrahi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, acil cerrahi artan komplikasyon oranları, daha uzun kalış süreleri ve bu nedenle daha yüksek yatış maliyetleri ile ilişkilidir (41).

Sonuç

Anastomoz kaçaklarının, reoperasyon olasılıkları, cerrahi morbidite ve mortalitenin, hastanede yatış süresinin ve hastaneye tekrar gelişin, lökorejyonel nüks riskinin artışı, beş yıllık genel sağkalımın azalması ve hastaların yaşam kalitesinin düşmesi ve maliyet gibi olumsuz sonuçlarının daima hatırlanarak, özellikle preoperatif ve de intraoperatif risk faktörlerinin değerlendirilmesi, kaçak önleyici tedbirlerin artırılması ve bunun için de yeni klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Branagan G, Finnis D, Wessex Colorectal Cancer Audit Working Group. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(5):1021-6.
2. Petersen S, Freitag M, Hellmich G ve ark. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 1998;13:160-3.
3. Ching SS, Muralikrishnan VP, Whiteley GS. Relaparotomy: a five-year review of indications and outcome. *Int J Clin Pract*. 2003;57:333-7.
4. Martinez-Casas I, Sancho JJ, Nve E, ve ark. Preoperative risk factors for mortality after relaparotomy: analysis of 254 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395:527-34.
5. Viehl CT, Kraus R, Zürcher M, ve ark. The acute physiology and chronic health evaluation II score is helpful in predicting the need of relaparotomies in patients with secondary peritonitis of colorectal origin. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:13640.
6. Sautner T, Gotzinger P, Redl Wenzl E. Does reoperation for abdominal sepsis enhance the inflammatory host response? *Arch Surg*. 1997;132:250-5.

7. Khan A, Wheeler JMD, Cunningham C, ve ark. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Disease*. 2007;10:587-92.
8. Mik M, Magdzinska J, Dziki L, ve ark. Relaparotomy in colorectal cancer surgery—Do any factors influence the risk of mortality? A case controlled study. *Int J Surg*. 2014;12(11):1192-7.
9. Midura EF, Hanseman D, Davis BR, ve ark. Risk factors and consequences of anastomotic leak after colectomy: a national analysis. *Dis Col Rec*. 2015;58:333-8.
10. Chow WB, Merkow RP, Cohen ME, ve ark. Association between postoperative complications and reoperation for patients undergoing geriatric surgery and the effect of reoperation on mortality. *Am Surg*. 2012;78:1137-42.
11. Lipska MA, Bisset IP, Parry BR, ve ark. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg*. 2006;76(7):579-85.
12. Kruschewski M, Rieger H, Pohlen U, ve ark. Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(8):919-27.
13. Rudinskaite G, Tamelis A, Saladzinskas Z, ve ark. Risk factors for clinical anastomotic leakage following the resection of sigmoid and rectal cancer. *Medicina*. 2005;41(9):741-6.
14. Gessler B, Eriksson O, Angenete E. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32:549-56.
15. Scott N, Jackson P, Al-Jaberi T, ve ark. Total mesorectal excision and local recurrence: A study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg*. 1995;82:1031-3.
16. The Italian ColoRectal Anastomotic Leakage (iCral) Study Group. Anastomotic leakage after elective colorectal surgery: a prospective multicentre observational study on use of the Dutch leakage score, serum procalcitonin and serum C-reactive protein for diagnosis. *BJS Open*. 2020;4:499-507.
17. Alabaz Ö, Parsak C. Kolorektal cerrahide komplikasyonlar ve önlemleri. İn: Ed's: Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C. Kolon ve Rektum Kanseri. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği Yayınları, İstanbul, Ocak. 2010;39:661-70.
18. Öncel M. Ameliyat sonrası bakım ve erken dönem komplikasyonları. İn: Ed's: Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C. Kolon ve Rektum Kanseri. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği Yayınları, İstanbul, Ocak. 2010;21:321-52.
19. La Regina D, Di Giuseppe M, Lucchelli M, ve ark. Financial Impact of Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2019;23:580-6.
20. Soop M, Nygren J, Ljungqvist O. Optimizing perioperative management of patients undergoing colorectal surgery: what is new? *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:166-70.
21. Fearon KCH, Luff R. The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery. *Proc Nutr Soc*. 2003;62:807-11.
22. Law WL, Choi HK, Lee YM, ve ark. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(1):8-15.
23. Chang SC, Lin JK, Yang SH, ve ark. Long-term outcome of anastomosis leakage after curative resection for mid and low rectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(54):1898-902.
24. Kim IY, Kim BR, Kim YW. The impact of anastomotic leakage on oncologic outcomes and the receipt and timing of adjuvant chemotherapy after colorectal cancer surgery. *Int J Surg*. 2015;22:3-9.
25. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, ve ark. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2011;253(5):890-9.
26. Wang S, Liu J, Wang S, ve ark. Adverse effects of anastomotic leakage on local recurrence and survival after curative anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2017;41(1):277-84.

27. Gertsch P, Baer HU, Kraft R, ve ark. Malignant cells are collected on circular staplers. *Dis Colon Rectum*. 1992;35(3):238-41.
28. Umpleby HC, Fermor B, Symes MO, ve ark. Viability of exfoliated colorectal carcinoma cells. *Br J Surg*. 1984;71(9):659-63.
29. Merkel S, Wang WY, Schmidt O, ve ark. Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal Dis*. 2001;3:154-60.
30. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, ve ark. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2005;7(1):51-7.
31. Benjamin DS, Carlisle EM, Alverdy JC, ve ark. Do we really know why colorectal anastomoses leak? *J Gastrointest Surg*. 2013;17:1698-707.
32. Katoh H, Yamashita K, Wang G, ve ark. Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer. *J Gastroenterol Surg*. 2011;15(1):120-9.
33. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, ve ark. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(22):2335-42.
34. Marinatou A, Theodoropoulos GE, Karanika S, ve ark. Do anastomotic leaks impair postoperative health-related quality of life after rectal cancer surgery? A case-matched study. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(2):158-66.
35. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2001;88:400-4.
36. Australian Council of Stoma Association Inc. n.d., What is a Stoma, viewed 13 February 2020.
37. Ang MSG, Klainin-Yobas P, Chen HC, ve ark. Research in brief-Testing the efficacy of “Stress management for stoma patients” intervention for patients following colostomy or ileostomy surgery: A pilot study. *Nurs J Singapore*. 2013;40(1):49-52.
38. Vural F, Harputlu D, Karayurt O, ve ark. The impact of an ostomy on the sexual lives of persons with stomas. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2016;43(4):381-4.
39. Violin MR, Sales CA. Daily experiences of cancer colostomized people: an existential approach. *Rev Eletronica Enferm*. 2010;12(2):278-86.
40. Lange MM, Marijnen CAM, Maas CP, ve ark. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. In: Long-term outcome of rectal cancer treatment. Ed: Lange MM. *European Journal of Cancer*. In press, Rotterdam, 2009, Chapter 4 p:53-72.
41. Daams F, Luyer M, Lange JF. Colorectal anastomotic leakage: Aspects of prevention, detection and treatment. *World J Gastroenterol*. 2013;19(15):2293-7.
42. Ye X, Lafuma A, Torretón E, ve ark. Incidence and costs of bleeding-related complications in French hospitals following surgery for various diagnoses. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:186.
43. Hammond J, Lim S, Wan Y, ve ark. The burden of gastrointestinal anastomotic leaks: an evaluation of clinical and economic outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2014;18:1176-85.

Parkinson Hastalığında Yutma Bozukluklarına Yaklaşım

Approach to Swallowing Disorders in Parkinson's Disease

Merve SAPMAZ ATALAR¹, Genç GENÇ²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, İstanbul

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Öz

Parkinson hastalığı (PH) olan kişilerin büyük bir kısmında, hastalıklarının seyri sırasında yutma bozukluğu (disfaji) gelişir. Hastalar tarafından genellikle arka planda tutulan disfaji, katı veya sıvı bolus alımını zorlaştırır, yaşam kalitesini azaltır ve PH'de başta gelen ölüm nedenlerinden biri olan aspirasyon pnömonisine yol açar. Yutma bozukluğu gelişiminde hastalık evresi, kilo kaybı, Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ) bölüm III skorunun >26 olması, demans ve siyalorreya gibi klinik öngörütçüler bulunmaktadır. PH'de disfajinin alta yatan patofizyolojisi tam olarak anlaşılmasına rağmen dopaminerjik ve dopaminerjik olmayan mekanizmalardaki bozulmaların rol oynayabileceği bildirilmiştir. PH'de ortaya çıkan disfajinin değerlendirilmesinde tarama araçları, klinik yutma değerlendirmesi ve enstrümantal yöntemler, yutma bozukluğu riski taşıyan hastaları belirlemek için kullanılabilir. Altın standart olarak düşünülen videofloroskopik yutma çalışması (VFYÇ) ve fiberoptik endoskopik yutma değerlendirmesi (FEYD) gibi enstrümantal yöntemler ile Parkinson hastalarının yutma fazlarındaki tipik bozulma paternleri belirlenebilir, disfaji daha erken tanımlanabilir, aspirasyon olayları doğru bir şekilde tespit edilebilir ve erken müdahale sağlanabilir. PH ile ilişkili disfajinin yönetimi, kompensatuar, rehabilitatif ve tıbbi-farmakolojik yöntemleri içerir. Dopaminerjik ilaçların optimize edilmesi bazı durumlarda faydalı olabilir. Nöromusküler elektriksel stimülasyon (NMES), derin beyin stimülasyonu (DBS) ve transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) PH ile ilişkili disfajinin tedavisinde faydalı etkilerine yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu derlemenin amacı, PH ile ilişkili yutma bozukluklarının epidemiyolojisi, patofizyolojisi, değerlendirilmesi ve yönetimi hakkında genel bir bakış açısı sunmak ve gelecekteki klinik araştırmalar için yol gösterici olmaktır.

Anahtar Kelimeler: Disfaji, Parkinson, Yutma

Abstract

Most of the patients with Parkinson's disease (PD) develop dysphagia during the course of their diseases. Dysphagia, which is usually overlooked by the patients, interferes with taking solid or liquid bolus, reduces their quality of life and leads to aspiration pneumonia, which is one of the leading causes of death in PD. Disease stage, weight loss, scores >26 on Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III, sialorrhea, and dementia have been shown to be important clinical predictors. The underlying pathophysiology of dysphagia in PD is not clear, but it has been reported that disruptions in dopaminergic and non-dopaminergic mechanisms may play a role. The assessment of dysphagia in PD includes screening tools, clinical swallowing evaluation and instrumental methods that can be used to identify patients at risk for swallowing disorders. By the help of instrumental methods such as videofluoroscopic swallowing study (VFSS) and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES), which are considered as the gold standard, typical deterioration patterns in the swallowing phases of Parkinson's patients can be determined, dysphagia can be diagnosed earlier, aspiration events can be detected accurately, and early intervention can be provided. Management of PD-associated dysphagia includes compensatory, rehabilitative, and medical-pharmacological methods. Optimizing dopaminergic drugs may be helpful in some cases. More research is needed on the beneficial effects of neuromuscular electrical stimulation (NMES), deep brain stimulation (DBS), and transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of PD-associated dysphagia.

The purpose of this review is to provide an overview of the epidemiology, pathophysiology, evaluation and management of PD-associated swallowing disorders and to guide future clinical research.

Keywords: Dysphagia, Parkinson, Swallowing

Parkinson hastalığı (PH), genellikle orta-yaşlı kişilerde ortaya çıkan ve tipik olarak rijidite, istirahat tremoru, postüral instabilite ve bradikinezi gibi motor semptomların ön planda olduğu, ancak bunun yanında otonomik, davranışsal, bilişsel, duyuşsal birçok non-motor bulgunun da eşlik ettiği, dopaminerjik hücrelerin kaybı ile karakterize hipokinetik bir hareket bozukluğudur (1).

Yutma bozukluğu (disfaji) PH'de görülen aksiyal motor bir semptom olup, malnutrisyona, kilo kaybına, hatta aspirasyon pnömonisine yol açarak morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (2,3). PH

ile ilişkili disfaji, son yıllarda araştırmaların odak noktası haline gelmiş ve klinik olarak oldukça önem kazanan bir konu olmaya başlamıştır. Buna rağmen PH ile ilişkili disfajiye yönelik ilgi ve farkındalık gerek klinik uygulamalarda gerekse akademik alanda hala çok düşük düzeydedir. Bu derlemenin amacı, diğer motor bulgulara göre sıklıkla göz ardı edilen PH ile ilişkili yutma bozukluklarının epidemiyolojisi, patofizyolojisi, değerlendirilmesi ve yönetiminin mevcut aşamaları hakkında genel bir bakış açısı sunmak ve gelecekteki klinik araştırmalar için yol gösterici olmaktır.

Epidemiyoloji

Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır (4). Dünyada PH prevalansı yaşla birlikte artmakta olup, 80 yaşın üzerinde prevalansı 1903/100.000 olarak saptanmıştır (5). Türkiye'de ise PH'nin prevalansı Van-Başkale'de yapılan bir çalışma ile 202/100.000 olarak bildirilmiştir (6).

ORCID No
Merve SAPMAZ ATALAR 0000-0003-2556-1026
Genç GENÇ 0000-0002-8094-3062

Başvuru Tarihi / Received: 30.07.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 08.12.2021

Adres / Correspondence : Genç GENÇ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul
e-posta / e-mail : gencerg@gmail.com

Disfaji, PH'ye sıklıkla eşlik eder ve hastalığın ileri evrelerinde hastaların %80'inden fazlasında gelişir. Ancak bu oran, alta yatan sınıflandırmaya, ölçüm yöntemine ve hastalık evresine göre büyük ölçüde değişir (2,3). Diğer yandan, cinsiyet, yaş, hastalık süresi ve demans gibi faktörler de yutma bozukluklarının ortaya çıkmasında rol oynayabilir (7,8).

Disfaji, subjektif olarak hastalar veya bakım verenleri tarafından bildirilebileceği gibi, enstrümantal araçlarla objektif olarak da ortaya konabilir. Subjektif olarak bildirilen şiddetli disfaji, genellikle motor semptomların başlangıcından ortalama 10 yıl sonra, sıklıkla PH'nin ileri evrelerinde ortaya çıkar (9,10). Barselona ve Lizbon kohortlarını içeren kesitsel bir çalışmada ileri evre Parkinson hastalarında subjektif olarak bildirilen disfaji oranı %68 olarak bulunmuştur (11). Bununla birlikte, fiberoptik endoskopik yutma değerlendirmesi (FEYD) veya videofloroskopik yutma çalışması (VFYÇ) gibi enstrümantal araçlar kullanılarak yapılan çalışmalarda, yutma gücünün bildirilmeyen PH olan kişilerin %50'sinden fazlasında yutma gücünün olduğu saptanmıştır (12,13). Tüm PH evrelerinde disfajinin prevalansını değerlendiren bir meta-analizde orofaringeal disfaji prevalansı subjektif değerlendirmelerle %35; objektif değerlendirmelerle %82 olarak tespit edilirken, ileri evrede ise disfaji oranı %95-100 olarak bildirilmiştir (14,15).

Patofizyoloji

Yutma, serebral korteksin, beyin sapının, yutma kaslarının ve daha birçok yapının da katıldığı, temel olarak oral, faringeal ve özofageal olmak üzere üç fazlı olan, kompleks sensorimotor bir olaydır. Yutma bozuklukları, bu sistemin herhangi bir yerindeki nörolojik ya da nörolojik olmayan anormalliklerden kaynaklanabilir.

Parkinson hastalığındaki yutma bozukluğunun temel sebebi, hipokinetik bir hareket bozukluğu olan hastalığın doğasına uygun bir biçimde yutma hızının azalması ve çiğneme hareketinin yavaşlamasıdır. PH ile ilişkili disfajinin semptomatolojisi iyi açıklanmış olsa da nöral patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış ve daha fazla araştırılması gerekmektedir (3,16). Bununla birlikte, bazal ganglionlardaki, beyin sapındaki ve kortikal alanlardaki disfonksiyon ve kas atrofisi gibi dopaminerjik ve dopaminerjik olmayan mekanizmalardaki bozulmaların PH ile ilişkili disfajinin patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir (17-19).

Parkinson hastalığında ortaya çıkan striatumdaki dopamin eksikliğinin, supramedüller yutma ağını bozabileceği ileri sürülmüştür. Ağırlıklı olarak supramedüller yutma sistemini kontrol eden nöropatolojik süreçten etkilenen dopaminerjik bazal gangliyon sistemini içeren bu hipotez, bazı

Parkinson hastalarının levodopa uygulamasından sonra yutma fonksiyonlarında düzelme gösterdiği ve derin beyin stimülasyonunun (DBS) dopaminerjik yolları modüle ederek supramedüller yutma ağını etkileyebileceği çalışmalarla da desteklenmektedir (20,21).

Son on yıldaki hayvan çalışmaları dopaminerjik olmayan yolların da PH ile ilişkili disfajinin gelişiminde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (22-25). PH'nin patolojisinde yer alan alfa-sinüklein agregatları olan Lewy cisimciklerinin, medulladaki 'santral patern jeneratörler' de dahil olmak üzere, dopaminerjik olmayan çeşitli kortikal alanlarda, beyin sapında, enterik sinir sisteminde ve faringeal kasları innerve eden motor sinirlerde birikerek yutma paternini bozabileceği bulunmuştur (9,26-30). Ayrıca faringeal duyu sinirlerinin de PH'deki patolojik süreçlerden doğrudan etkilenerek yutma ve hava yolu koruyucu reflekslerini bozabileceği ve böylece disfaji ve aspirasyona katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (31).

Parkinson hastalığı ile ilişkili disfajinin patofizyolojisine yönelik diğer bir hipotez, azalmış substans P konstanstrasyonu üzerinedir. Substans P, sinir sisteminde bulunan bir nöropeptid olup faringeal mukozada lokal uyarılara tepkiye aracılık eder ve böylece yutma ve öksürük refleksini artırır. Disfajik PH olan kişilerin balgamında koruyucu reflekslerde (yutma veya boğaz temizleme/öksürme) bozulmaya neden olan azalmış substans P konsantrasyonları saptanmıştır (32). Yakın bir zamanda yapılan başka bir çalışmada da azalan tükürük substans P konsantrasyonlarının, Parkinson hastalarında erken faringeal yutma disfonksiyonunu öngörebileceği ve bozulmuş substans P aracılı nörotransmisyonun PH olan kişilerde disfaji gelişimi için önemli bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (33).

Son olarak, PH ilişkili disfajinin patofizyolojisindeki tüm bu hipotezlere ek olarak, yutma sürecinde PH'ye özgü adaptif kortikal değişikliklere yönelik kanıtlar da mevcuttur (18).

Klinik Paternler ve Öngörücüler

Yutma bozuklukları, PH'nin çeşitli evrelerinde bazen gözden kaçan bazen de hastalığın bir parçası olduğu fark edilemeyen semptomlar olup; hastaların yaşam kalitesi üzerine belirgin bir şekilde olumsuz etkileri vardır. PH ile ilişkili disfajide, yutma sürecinin oral (hazırlık-transit), faringeal ve özofageal fazlarının birinde veya tümünde sorun olabilir (34).

Oro-faringeal disfaji PH'de yaygın görülen bir semptomdur. Disfaji genellikle PH'nin seyri sırasında ileri evrelerde ortaya çıkar (35). Ancak hafif orofaringeal semptomların yanısıra yutma bozukluğuna neden olan özofagus hareketliliğinin bozulması ve özofageal fazın uzaması gibi özofagus disfonksiyonları, PH'nin erken evrelerinde bile

156 meydana gelebilir (3,36-38). Özellikle erken
157 evrelerde, hastalık ve yutma güçlüğü arasındaki
158 nedensel ilişki fark edilmeden kalır. Bu durum,
159 bakıcıların ve doktorların yutma problemlerini tespit
160 edememeleri ve PH olan bireylerin öz-
161 farkındalığının düşük olması ile açıklanabilir (3).
162 Ancak unutulmamalıdır ki; erken evrede görülen
163 şiddetli disfaji ve diğer bulbar etkilenme bulguları
164 klinisyene atipik parkinsonizm açısından şüphe
165 uyandırmalı ve bu açıdan da değerlendirme
166 yapılmalıdır (10).

167 Parkinson hastalığı, yutma fazlarının yanı sıra
168 solunum, koku alma ve tükürük sistemlerini de
169 etkileyebilir. Literatürdeki görüşler
170 değerlendirildiğinde yutma bozukluklarının;
171 hareketin yavaşlaması, hareket açıklığının kısıtlı
172 olması, fiziksel gücün azalması ve algının
173 bozulmasından kaynaklandığı görülmektedir (3).

174 Disfajisi olan Parkinson hastalarında yutma
175 sıklığının ve hızının azalmasına bağlı olarak siyalore

176 de görülmektedir (39). Bununla birlikte PH'li
177 kişilerin sağlıklı yetişkinlere göre daha az salivaya
178 ürettiği ve L-dopa tedavisinin bu kserojenik sorunu
179 arttırabileceği bildirilmiştir (39). Bu durumda
180 gözlemlenen siyalorenin yutma sıklığının azalması
181 veya disfaji, otonomik işlevin değişmesi, öne eğik
182 postür ve ağzın tam kapanmaması gibi nedenlere
183 bağlı olarak tükürüğün ağız içinde göllenmesi ve
184 dışarı akması nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.
185 Parkinson hastalarında yutmanın özellikle faringeal
186 fazının etkilenmesi ile ilişkili önemli bir durum ise
187 aspirasyon ve sessiz aspirasyon gelişmesidir. Bu
188 durum, hastaların hastaneye en sık yatış nedeni olan
189 aspirasyon pnömonisine yol açabilir. PH olan
190 kişilerin yutma paternlerindeki bozulmalar ve
191 bulgular, yutma fazlarına göre değişkenlik
192 göstermekte olup; Tablo 1'de sunulmuştur (3,27,38-
193 47).

194 **Tablo 1.** PH ile ilişkili disfajide yutma paternlerindeki bozulmalar ve bulgular

Yutma Fazları	Yutma Mekanizmalarındaki Bozulmalar	Bulgular
Oral Faz	-Dilin tekrarlayan pompalama hareketi -Bukkal retansiyon -Dil ve çene hareketinde bozulma -Lingual hareket açıklığında azalma -Koku ve tat hissinde azalma -Taktil, sensöriyel ve kinestetik orofasiyal algının azalması -Dilde ve yumuşak damakta tremor	-Oral kavitede rezidü -Prematür sızıntı -Siyalore (Tükürük birikmesi/akıntısı) -Parça parça yutma -Oral transit süresinin uzaması -Kserostomi
Faringeal Faz	-Dilin arkaya hareketinin azalması -Hyoid, larenks ve velum elevasyonunun azalması -Azalmış faringeal kontraksiyon -Anormal faringeal duvar hareketi -Faringeal bolus transferinin bozulması -Yetersiz larengeal vestibül kapanması -Yetersiz velofaringeal kapanma	-Valleculae-piriform sinüslerde rezidü -Aspirasyon-sessiz aspirasyon -Penetrasyon -Faringeal göllenme -Somatosensöriyel defisit -Yiyeceklerin nazal kaviteye veya nazofarinkse regürjitasyonu -Faringeal transit süresinin uzaması -Azalmış faringeal klirens
Özofageal Faz	-Üst özofageal sfinkterin gevşemesinin bozulması -Alt özofageal sfinkterin açık olması veya açılmasının gecikmesi -Hipomobilité -Peristaltik hareketinin bozulması -Spazmlar	-Gastroözofageal reflü -Akalazya

195
196 Bir Parkinson hastasını disfaji varlığı açısından
197 değerlendirirken klinik öngörücüler de dikkate
198 alınmalıdır. PH'nin erken evrelerinde faringeal
199 disfajinin öngörücülerinin belirlenmesi, şiddetli
200 aspirasyon olaylarının başlangıcından önce tedavi
201 edilmesine olanak sağlar. Çok yakın zamanda
202 yayınlanan bir çalışmada, PH ile ilişkili faringeal
203 disfajinin öngörücüleri olarak, ileri yaş (>63.5 yaş),
204 günlük levodopa dozunun 475 mg'dan fazla olması
205 ve postural instabilite-yürüme güçlüğü klinik alt tipi
206 bildirilmiştir (48). Bunların dışında Hoehn-Yahr 4.
207 ve 5. evrede olma, hastalığın süresinin 10 yıldan
208 fazla olması, Birleşik Parkinson Hastalığı

209 Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ) bölüm III
210 skorunun >26 olması, siyalore, depresyon, dizartri,
211 başka bir durumla açıklanamayan kilo kaybı ve
212 vücut kitle indeksinin 20'nin altında olması da disfaji
213 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (3,40,49). Nitekim,
214 Parkinson hastalarının %20'sinin hastalıklarının
215 seyri sırasında malnütriyon geliştirdiği
216 bilinmektedir (20). Son zamanlarda, demansın da
217 PH olanlarda disfaji varlığına bağımsız olarak
218 katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (50). Tablo 2,
219 PH'de disfajinin klinik öngörücülerini
220 özetlemektedir (3,7,8,10,20,48-51).
221

222 **Tablo 2.** PH ile ilişkili disfajinin klinik öngörücüleri
223 Hoehn- and Yahr-evresi >3
224 Kilo kaybı veya vücut kitle indeksi <20 kg/m²
225 Demans
226 BPHDÖ III>26
227 İleri yaş (>63.5 yaş)
228 Dizartri
229 Depresyon
230 Hastalığın süresinin 10 yıldan fazla olması
231 Siyalore
232 Günlük levodopa dozunun 475 mg'dan fazla olması
233 Postural instabilite-yürüme güçlüğü klinik alt tipi

223 Tanı ve Değerlendirme

226 Parkinson hastalığı ile ilişkili disfaji gerek
227 hastaların farkındalıklarının az olması gerekse
228 objektif değerlendirme araçlarının yeterince
229 kullanılmaması nedeniyle genellikle zor teşhis edilir.
230 PH olan bireylerin %20-40'tan fazlası yutma
231 bozukluklarının farkında değildir ve sadece %10'dan
232 azı disfaji semptomlarını kendiliğinden
233 bildirmektedir (52,53). Bu nedenle disfaji, PH olan
234 hastanın değerlendirilmesi sırasında hasta tarafından
235 yakınma olarak bildirilmese de nörolog tarafından
236 özellikle ele alınmalıdır (54). Disfajinin erken
237 tespiti, Parkinson hastalarında malnütrisyon ve
238 aspirasyon pnömonisi gibi komplikasyonların
239 önlenmesine ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine
240 yardımcı olur.

241 Disfaji taraması ve tanısı için subjektif ve
242 objektif yöntemler kullanılabilir. Disfaji
243 taramasında, hasta yanıtı ölçekler ve klinik yatak
244 başı yutma değerlendirmesi önemli bilgiler verir.
245 Hastalık ilerledikçe orofaringeal yutma
246 fonksiyonunun değerlendirilmesi için enstrümantal
247 yöntemler tavsiye edilmektedir. VFYÇ/MBYÇ ve
248 FEYD gibi enstrümantal değerlendirmeler, PH olan
249 kişilerde orofaringeal disfajinin
250 değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul
251 edilir. Ayrıca bu değerlendirmeler, bolus hacmi,
252 bolus kıvamı, yutma zamanlaması,
253 penetrasyon/aspirasyon için öksürük yanıtının
254 etkililiği, rezidü temizleme ve kompensatuar
255 stratejilerin etkisini analiz ederek disfaji tedavisi için
256 önemli bilgiler sağlar (2,55,56). Değerlendirmelerin
257 hastanın levodopa ilacının etkili olduğu “on” ve
258 etkisinin geçtiği “off” döneminde yapılması
259 disfajinin levodopa yanıtı hakkında fikir verebilir.

260 Parkinson ile ilişkili disfajinin değerlendirmesini
261 temel olarak, hasta yanıtı ölçekler, muayene-yatak
262 başı klinik değerlendirme, enstrümantal
263 değerlendirme ve diğer yöntemler ana başlıkları
264 altında ele almak uygun olur.

265 a. Hasta Yanıtlı Ölçekler

266 Yutma problemlerini ele almak için tavsiye
267 edilen ilk adım, hastaların yakınmalarının
268 sorgulandığı ölçeklerin kullanımınıdır. Bu amaçla
269 2009 yılında Uluslararası Hareket Bozuklukları

272 Derneği'nin Parkinson Hastalığında Derecelendirme
273 Ölçekleri Çalışma Grubu tarafından, PH ile ilişkili
274 disfaji değerlendirmesinde Yutma Bozukluğu
275 Ölçeği (*Swallowing Disturbance Questionnaire-*
276 *SDQ*) ve Disfajiye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği
277 (*Swallowing Quality of Life Questionnaire-SWAL-*
278 *QOL*) olmak üzere iki disfaji ölçeğinin kullanımı
279 ortaya atılmıştır (57).

280 Yutma Bozukluğu Ölçeği, aspirasyon pnömonisi
281 epizodundan önce disfajiyi tespit etmek için
282 geliştirilmiştir. Uygulanması kısa sürer ve 15 soru
283 vardır. Parkinson hastalarında erken disfajiyi
284 saptamada geçerliliği gösterilmiştir (58). Ancak bu
285 ölçekte hastalığın klinik ölçüm parametrelerinin
286 çoğu değerlendirilmemiştir ve anketin diğer dillerde
287 daha fazla test edilmesi gerekmektedir (57).

288 Münih Disfaji Testi-Parkinson Hastalığı (*Munich*
289 *Dysphagia Test-Parkinson's disease-MDT-PD*), PH
290 olan kişiler için özel olarak geliştirilen çok az
291 sayıdaki tarama aracından biridir. MDT-PD, hafif ve
292 başlangıç aşamasındaki orofaringeal disfaji
293 formlarını saptayabilir (59). Ancak MDT-PD
294 ölçeğinin Parkinson hastalarında aspirasyonu
295 güvenilir bir şekilde saptamadığı bulunmuş ve
296 ölçeğin disfaji tarama aracı olarak tek başına
297 kullanılmaması gerektiği sonucuna varılmıştır
298 (46,60).

299 Parkinson ile ilişkili disfajiye yönelik geliştirilen
300 bir diğer ölçek, Radboud Parkinson Hastalığı Oral
301 Motor Envanteridir (*Radboud Oral Motor Inventory*
302 *for Parkinson's Disease- ROMP-Swallowing*).
303 ROMP işlevsellik, aktivite ve katılım
304 seviyelerindeki semptomları yakalayacak şekilde,
305 konuşma, yutma ve salya kontrolünü
306 değerlendirmek için geliştirilmiş olup; PH ve atipik
307 parkinsonizmlı hastalarda geçerli ve güvenilir bir
308 araç olduğu gösterilmiştir (61).

309 Değişik etiyolojilerdeki yutma güçlüklerine
310 uygulanabilen, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik
311 çalışması yapılmış, semptoma özgü 10 maddelik bir
312 ölçek olan Yeme Değerlendirme Aracı (*Eating*
313 *Assessment Tool- EAT-10*), çok yakın zamandaki
314 kesitsel bir çalışmada Parkinson hastalarında
315 değerlendirilmiş ancak bu ölçeğin penetrasyon ve
316 aspirasyonun tespiti için uygun olmadığı
317 bildirilmiştir (62-64). Bu nedenle bu ölçeğin tek
318 başına kullanımı yetersiz kalacaktır.

319 Bu yukarıda sayılan ölçeklerin dışında, yutmanın
320 çok daha az oranda değerlendirildiği PH'ye özgü
321 genel ölçekler de mevcuttur. Bunlardan PH'ye
322 yönelik Non-motor Belirtiler Anketi (*Non-Motor*
323 *Symptoms Questionnaire-NMSQ, NMSQuest*) yutma
324 güçlükleri hakkında bir soru içerir (65). Hastaların
325 sağlık çalışanlarına ifade etmedikleri non-motor
326 belirtileri saptamak için NMSQuest ile yapılan bir
327 çalışmada, Parkinson hastalarında yutma bozukluğu
328 prevalansı %27 olarak bildirilmiştir (66).
329 Müteakiben yapılan meta-analizde disfaji prevalansı
330 subjektif değerlendirmelerle %35 saptandığından,
331 Parkinson hastalarında disfaji oranının sadece

332 NMSQuest kullanılarak hafife alınacağını
333 düşündürmektedir (67). Aynı durum, BPHDÖ için
334 de geçerli olabilir. PH ile ilişkili disfajinin varlığı,
335 BPHDÖ'de sadece bir soru ile sorgulanarak
336 yeterince değerlendirilmemiştir (68,69)

337 Tüm bu tarama ölçekleri ne yazık ki PH ilişkili
338 disfajiyi tanılamak için tek başına yeterli
339 olmamakta; nörologların günlük pratiklerinde
340 teşhislerine yardımcı olmak ve klinik
341 komplikasyonlardan kaçınmak için geçerli, basit ve
342 etkili tarama araçlarına hala ihtiyaç duyulmaktadır.

344 b. Muayene-Yatak Başı Klinik Değerlendirme

346 Nöroloji pratiğinde Parkinson hastalarında
347 disfajinin ihmal edilmesinin en önemli
348 nedenlerinden biri, nörolojik muayene sırasında
349 yutma fonksiyonuna yeterince dikkat edilmemesidir.
350 Nörolojik muayene sırasında faringeal sinirlerin ve
351 özellikle Gag refleksi muayenesi önem arz eder.

352 Yatak başı yutma değerlendirmesi, ek testlere
353 ihtiyacı olabilecek hastaların belirlenmesine
354 yardımcı olabilir. Yatak başı yutma değerlendirmesi,
355 tıbbi geçmişin gözden geçirilmesini, bilişsel ve
356 iletişimsel becerilerin değerlendirilmesini, oral
357 motor muayeneyi, postürün, oksijen
358 saturasyonunun, vokal fonksiyonun ve yutma
359 denemelerinin değerlendirilmesini (örneğin,
360 dudaklardan yiyecek veya sıvı sızması, oral rezidü,
361 çiğneme etkinliği, ses kalitesi, öksürük varlığı veya
362 boğaz temizleme) içerir (42,46,70,71).

363 Aspirasyon riskini belirlemeye yönelik disfaji
364 tarama testlerinin çoğu inme hastalarında
365 çalışılmıştır. İnmeyi takiben gelişen aspirasyon için
366 validasyonu yapılmış olan "normal" su yutma
367 testinin, PH'de şiddetli orofaringeal disfajiyi
368 öngörmediği belirlenmiştir (49,72). Bu nedenle,
369 Parkinson hastalarının yutma hacmini (ml/yutma),
370 yutma süresini (s/yutma) veya yutma hızını (ml/s)
371 içeren "modifiye" edilmiş bir su yutma testi
372 önerilmiştir (2,73,74). Bunlardan maksimum su
373 yutma hacminin ölçümü PH olan kişiler için daha
374 uygundur. Bu ölçüme göre maksimum yutma hacmi
375 20 ml'nin altında olan PH'li bireylerin yutma
376 güçlüğü çekme ihtimallerinin daha yüksek olduğu
377 ortaya konmuştur (73,75-77). Modifiye su yutma
378 testinin PH'de yutmadaki değişiklikleri erken tespit
379 etmek ve uygun şekilde müdahale etmek için tüm
380 Parkinson hastalarında uygulanması önerilmiştir
381 (74).

382 Gugging Yutma Taraması (*Gugging Swallowing*
383 *Screen-GUSS*), disfaji taramasında kullanılan, çoklu
384 kıvamların yutulmasını test eden ve temel olarak
385 inme hastaları için geliştirilmiş başka bir ölçektir. Bu
386 ölçeğin Türkçe uyarlaması Umay ve ark. tarafından
387 yapılmıştır (78). Yakın zamanda yapılan bir
388 çalışmada, Parkinson hastalarında GUSS'un
389 aspirasyon riskini tam olarak belirlemediği
390 bulunmuştur. "Öksürük", "ses değişikliği" ve
391 "gecikmiş yutma" gibi GUSS parametrelerinin

392 modifikasyonları ile geçerliliğin artırılabilceği
393 ancak bu ölçeğin enstrümantal bir yöntemle
394 doğrulanması gerektiği bildirilmiştir (79).

395 Parkinson hastalarında malnütrisyon
396 görülebileceğinden Türkçe geçerlilik çalışması
397 Sarıkaya tarafından yapılan Mini Nütrisyonel Test
398 bu amaçla kullanılabilir (80).

399 Yutmayı değerlendiren tüm bu tarama araçlarına
400 ve muayene yöntemlerine rağmen Parkinson
401 hastalarında ayrıntılı klinik yutma muayenesini
402 gerçekleştirmenin optimal yolu net değildir (81).
403 Buna yönelik çalışmaların yapılması sadece PH ile
404 ilişkili disfajinin erken tanısında değil aynı zamanda
405 disfajiye müdahalenin gecikmemesinde de etkili
406 olacaktır.

408 c. Enstrümantal Değerlendirme

409 Hasta yanıtı ölçekler disfaji değerlendirmesi için
410 yetersiz kaldığından; Parkinson hastalarında
411 disfajinin doğasını ve şiddetini değerlendirmek için
412 enstrümantal yöntemler önerilmiştir (53,73).

413 Bu yöntemlerden biri olan FEYD, klinik yatak
414 başı muayenesi için uygun portatif bir araçtır. FEYD
415 ile özellikle yutmanın geç oral ve faringeal fazı
416 hakkında ayrıntılı bir analiz (örneğin farinks
417 anatomisi, sensöriyel fonksiyonu ve rezidü varlığı)
418 sağlanır ancak oral kavitenin ve özofagusun yapısı
419 ve işlevi ile yutma anı endoskopik yutma
420 değerlendirmesinde görüntülenmez (2,42,82).
421 Önerilen bir diğer enstrümantal yöntem olan VFYÇ,
422 üst özofagus sfinkteri dahil olmak üzere yutmanın
423 oral ve faringeal aşamalarını incelemek için
424 uygulanır (34,54). FEYD, VFYÇ'ye göre daha
425 emniyetli ve tekrarlanabilir olması, radyasyona
426 maruz bırakmaması, anatomik deviasyon gözlemi,
427 sekresyon değerlendirmesi, vokal kord
428 hareketliliğini görselleştirilmesi, duyu testi ve
429 biyolojik geribildirim olarak kullanılması
430 bakımından daha avantajlıyken yutmanın sadece
431 faringeal fazını değerlendirmesi bakımından
432 dezavantajlıdır (42,83).

433 Enstrümantal yöntemlerin yorumlanması
434 değerlendirilen kişiye bağlı olabilir. Penetrasyon-
435 Aspirasyon Skalası (PAS), VFYÇ ve FEYD
436 sırasında gözlemlenen penetrasyon ve aspirasyon
437 olaylarının güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi
438 için kullanılır (84,85). FEYD ile değerlendirme
439 yapılırken Yale Faringeal Rezidü Şiddet
440 Derecelendirme Ölçeği (*Yale Pharyngeal Residue*
441 *Severity Rating Scale*) kullanılabilir (86). VFYÇ
442 kullanarak rezidüyü ölçmek için kullanılan ölçekler
443 arasında *Normalized Residue Ratio Scale*,
444 *Vallecular Residue Ratio Scale* ve *Bolus Residue*
445 *Scale* bulunur (87-89). Ayrıca, Martin-Harris ve ark.
446 (90) tarafından geliştirilen *MBS Impairment*
447 (*MBSImpTM*) aracı, 17 fizyolojik yutma bileşenini
448 ve VFYÇ'yi değerlendirmek için kullanılan
449 standardize bir yaklaşımdır.
450

451 Yüksek çözünürlüklü manometri (HRM),
452 Parkinson hastalarında kombine veya izole özofagus
453 disfajisinin saptanması için yararlı bir başka
454 enstrümantal araçtır ve PH'nin en erken evrelerinde
455 sessiz aspirasyonu ortaya çıkarabilir (37,91).

456 Bu üç enstrümantal yöntemin kombinasyonu,
457 Parkinson hastalarında yutmanın oral, faringeal ve
458 özofagus fazındaki bozukluk paternlerinin ayrıntılı
459 analizine izin verir (2).

460 Son zamanlarda, yürüme performansına benzer
461 şekilde, çift görev performansı (örneğin, yemek
462 yerken telefonla konuşmak veya televizyon izlemek)
463 gerçekleştirildiğinde, PH olan bireylerin yutma
464 fonksiyonunun değişebileceği görülmüştür (92). Bu
465 nedenle, çift görev koşulları, PH olanların standart
466 enstrümantal yutma değerlendirmelerine entegre
467 edilmelidir.

468 d. Diğer Yöntemler

470 Yüzeysel EMG, ultrasonografi ve dil gücü
471 ölçümleri dahil olmak üzere disfajiyi
472 değerlendirmek için araştırmalarda birçok yöntem
473 kullanılmıştır (93-98).

475 Tek Lokma Analizi, Disfaji Limiti, Ardışık Su
476 Yutma testi gibi farklı EMG protokolleri yutmanın
477 objektif bir şekilde değerlendirilmesinde
478 kullanılmaktadır. EMG ile değerlendirilen disfajisi
479 olan ve olmayan Parkinson hastalarında sağlıklı

480 kişilere göre laringeal yer değiştirme ve submental
481 EMG sürelerinde uzama gözlenmiştir (93,99).

482 Ultrasonografik yutma analizi de PH
483 hastalarında yutma fonksiyonu hakkında fikir
484 verebilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada,
485 sağlıklı kontrollerde tüm oral faz kaslarının kalınlığı
486 Parkinson hastalarından daha yüksek bulunmakla
487 birlikte disfaji semptomu olan ve olmayan hastalar
488 arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.
489 Gerçek zamanlı ultrasonografi ile yutmayı
490 değerlendiren çalışmalar daha değerli sonuçlar
491 verebilir (98).

492 Tablo 3'te PH ile ilişkili disfaji
493 değerlendirmesinde kullanılan değerlendirme
494 yöntemleri verilmiştir.

495 Yönetim

496 Parkinson hastalığında disfajinin tedavisine
497 yönelik evrensel bir yaklaşım yoktur. PH'deki
498 disfaji, PH'nin motor semptomlarına yönelik
499 uygulanan farmakolojik tedaviye her zaman iyi yanıt
500 vermediğinden, yönetimi zor olabilir (100). Bu
501 nedenle dil ve konuşma terapisti (DKT) disfaji
502 yönetiminde kritik bir role sahiptir (42). PH'de
503 disfaji yaklaşımı doktor, hemşire, fizyoterapist,
504 ergoterapist ve diyetisyenleri de içeren disiplinler
505 arası iş birliğini gerektirir (9,46).

508 **Tablo 3.** PH ile ilişkili disfaji değerlendirmesinde kullanılan değerlendirme yöntemleri

Hasta Yanıtlı Ölçekler	PH'ye	- <i>Swallowing disturbance questionnaire (SDQ)</i>
	Spesifik	- <i>Munich Dysphagia test-Parkinson's disease (MDT-PD)</i> - <i>Radboud Oral Motor Inventory for Parkinson's Disease (ROMP-Swallowing)</i>
	Genel	- <i>Yutma Yaşam Kalitesi Anketi (SWAL-QOL)</i> - <i>Yeme Değerlendirme Aracı (Eating Assessment Tool -EAT-10)</i>
Yatak Başı Klinik Değerlendirme		- Tıbbi geçmiş - Bilişsel ve iletişimsel değerlendirme - Oral motor muayene, yutma denemeleri ve vokal fonksiyon değerlendirilmesi - Oksijen satürasyonu - Modifiye edilmiş su yutma testi - Gugging Yutma Taraması (<i>Gugging Swallowing Screen-GUSS</i>) - Mini Nutrisyonel Test
Enstrümantal Değerlendirme		- Videofloroskopik Yutma Değerlendirme Çalışması/Modifiye Baryum Yutma Değerlendirme Çalışması (VFYÇ/MBYÇ) - Fiberoptik-Endoskopik Yutma Değerlendirmesi (FEYD) - Yüksek Çözünürlüklü Manometri (<i>High-resolution manometry- HRM</i>) - <i>MBS Impairment tool (MBSImp™)</i> Enstrümantal Yöntemlerle Birlikte Kullanılan Ölçekler - Penetrasyon-Aspirasyon Skalası (PAS) - <i>Normalized Residue Ratio Scale</i> - <i>Vallecular Residue Ratio Scale</i> - <i>Bolus Residue Scale</i> - <i>Yale Pharyngeal Residue Severity Rating Scale</i>
Diğer Yöntemler		- Yüzeysel EMG - Ultrasonografi - Dil gücü ölçümleri

PH ile ilişkili disfajinin yönetimi, temel olarak kompansatuar, rehabilitatif, tıbbi ve farmakolojik yöntemleri içerir.

a. Kompansatuar Yöntemler

Kompansatuar yöntemler yutma fizyolojisini değiştirmeden hasta güvenliğini sağlayan yaklaşımlardır. Bu yöntemler, uygun beslenme ortamının sağlanması, postüral düzenleme, güvenli yutma tekniği, duyuşal girdiyi artırma ve diyet modifikasyonlarını içerir (101). Bu yöntemlere daha küçük hacimli katı/sıvı bolus alımı, katı ve sıvının dönüşümlü olarak yutulması, hız ayarlaması, başı öne ve çeneyi göğse doğru eğme (chin-tuck), her lokma/yudumda iki kez yutma veya püre kıvamında alınan gıdalar örnek olarak verilebilir (46,101,102).

Bazı Parkinson hastaları ilerleyen süreçlerde ilaçlarını yutmakta güçlük çekerler. Levodopa temel olarak protein açısından zengin yiyeceklerle (süt ürünleri gibi) emilim açısından yarıştığı için ilacın mümkünse yemekten yarım saat önce veya yemekten en az bir saat sonra alınması önerilmektedir. Ancak ileri evre Parkinson hastalarının ilaçlarını her zaman bu şekilde vermek mümkün olmayabilir. Bu durumda ilaçların suyla veya yemek sırasında alınması gerekebilir. Antiparkinson ilaçların alınmasına yönelik modifikasyon örnekleri arasında ilacı küçük yudumlar yerine fazla miktarda suyla almak veya ilacın suyla alınması mümkün değilse ilacı bir kaşık elma püresi (puding veya yoğurt yerine) ile almak yer alır (73).

Uygun beslenme ortamının sağlanması yutma etkinliğini artırmaktadır. Yemek sırasında bilişsel yetersizliği ve dikkat eksikliği olan hastalarda dikkat dağıtıcı unsurların (ortamda bulunan dikkat dağıtıcı nesnelere) uzaklaştırılması, çift görevin azaltılması, uygun ortam aydınlığının sağlanması ve gürültünün azaltılması yutma güvenliğini artırabilir (70,92). İleri evre PH'ye demans eşlik edebildiğinden hastalar bazı kompansatuar stratejiler için yönergeleri takip edemeyebilirler veya kendi kendilerine beslenemeyebilirler. Bu durumlar göz önünde bulundurularak bakım veren kişiler beslenme konusunda eğitilmeli ve yutması daha uzun sürebilen hastalarda, daha uzun bir yemek zamanına izin verilmelidir. Buna bağlı olarak, faringeal duvar kontraksiyonu ve posterior dil kökü retraksiyonu azalmış veya dürtüsel beslenme davranışı sergileyen hastalarda, çok fazla gıdayı çok hızlı almak farinkste rezidü toplanmasına yol açarak aspirasyon riskinin artmasına neden olabilir. Bu hastalarda daha yavaş bir hızda daha küçük gıda alımı teşvik edilmelidir (101). Ayrıca yutmayı kolaylaştıracak uyarlanabilir ekipmanlar önerilebilir (34,103). Burun açısına göre kesilmiş, chin-tuck pozisyonuna uygun bardaklar (cut-out cups) ve tremoru belirgin olan hastalarda destekli ve ağırlığı artırılmış çatal ve kaşıklar bu amaçla kullanılabilir.

Gövde ve baş pozisyonlarının değiştirilmesi disfaji müdahalesinde kompansatuar bir stratejidir. Genellikle dik ve simetrik bir pozisyonu temsil eden 90 derecelik kalça fleksiyonu stabiliteyi sağlarken daha iyi beslenmeye yardımcı olabilir (70). Yutma refleksinin tetiklenmesinde gecikme yaşayan, dil kökü retraksiyonunda azalma, laringeal vestibülün kapanmasında veya hava yolunun korumasında azalma olan kişilere genellikle chin tuck yöntemi ile yutma önerilir (34,101).

Diyet modifikasyonları, kıvam, ısı, tat ve hacim değişikliklerini içerir (42). Ekşi veya soğuk gıdalarla duyuşal girdiyi artırmanın, oral ve faringeal fazı tetiklemede gecikme yaşayan hastalara yardımcı olabileceği belirtilmiştir (104-106). Daha kalın kıvamların uygun Parkinson hastalarında daha güvenli bir yutmaya katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Laringeal kapanmanın azaldığı hastalarda, ince sıvıların alımı aspirasyona yol açabilir. Bu durumu önlemede kısa vadede bal kıvamındaki sıvıların kullanımı en etkili yöntem olup, bunu nektarla kalınlaştırılmış sıvılar ve chin tuck yöntemi izlemiştir. Ancak diyet modifikasyonları dehidrasyona yol açabilmesi ve hastaların yorulması açısından diğer kompansatuar stratejiler incelendikten sonra düşünülmelidir. (70,107,108).

Hidrasyonun sağlanması, ağız sağlığı, yaşam kalitesi, disfaji yönetimi için diyet kısıtlamalarına uyum açısından önemlidir. Frazier Serbest Su Protokolü, hidrasyona yardımcı olan bir yaklaşım olup, ince sıvıları aspire etme riski altında olduğu belirlenen, modifiye diyet verilen hastalar için uygun olabilir. Bu protokole, hastaların yemeklerden yarım saat sonra, su içmelerine izin verilir. Yemek sırasında kıvamlı sıvılar içebilir. Bu protokol, biliş ve mobilitesi değerlendirilerek dikkatli seçilen hastalarda aspirasyon pnömonisine yol açmamaktadır (109,110).

Kompansatuar yöntem önerileri yutmanın evrelerine göre farklılık göstermektedir. Erken evre yutma müdahalelerinde; oral fazda istemli kontrole yönelik danışmanlık sağlamak, hastanın kilosunu takip etmek, yemek yemesi ile ilaç zamanı optimizasyonu bulunmaktadır. Orta evre yutma müdahalelerinde; duyuşal girdiyi artırmak, çifte yutmayı öğretmek, yüksek kalorili gıdalar, küçük parçalı yiyecekler ve daha sık yemek önerileri yer almaktadır. İleri evre yutma müdahalelerinde; chin-tuck yutma ve blenderize edilmiş yumuşak gıdalara geçiş bulunmaktadır. Tüm bu davranışsal müdahale stratejileri uygun Parkinson hastalarında kullanılabilir (103).

b. Rehabilitatif Yöntemler

Rehabilitatif yöntemler, gerçek yutma işlemini geliştirmeye özgü yapılan teknikleri ve egzersizleri içerir.

630 b.1. Ekspiratuar Kas Gücü Eğitimi (*Expiratory*
631 *Muscle Strength Training- EMST*)

632 PH ile ilişkili disfajisi olan birçok hasta için,
633 ekspiratuar kasları güçlendirecek egzersizlerin
634 faydalı olacağı belirtilmiş ve EMST'nin aspirasyonu
635 azalttığı gösterilmiştir (111,112). EMST'nin yüzeyel
636 EMG'de suprahoid kasları güçlendirebileceği
637 bulunmuştur. Bu kaslar, gelişmiş hava yolu
638 koruması için hyolaringeal elevasyona ve laringeal
639 vestibülün kapanmasına yardımcı olur (113).
640 EMST'nin hem istemli öksürüğü hem de bazı yutma
641 parametrelerini iyileştirdiği bildirilmiştir (114).
642 EMST ekspiratuar kasların güçlendirilmesini
643 sağlayan valfli bir cihaz yardımıyla yapılır.
644 EMST'de öncelikle burun boşluğundan hava geçişini
645 engellemek için hastanın burnu kapatılır, daha sonra
646 kişi ağızlık vasıtasıyla ağızdan mümkün olduğu
647 kadar hızlı ve güçlü bir şekilde nefes alıp verir ve
648 bunu 4 hafta boyunca haftada 5 gün, günde 5 set ve
649

650 her sette 5 kez olacak şekilde tamamlar (111,115).
651 Bu protokolün Parkinson hastalarında disfajide etkili
652 olduğu sham-kontrollü randomize bir çalışmada
653 gösterilmiştir (111). EMST uygulamasından sonraki
654 3 aylık dönemde egzersiz yapmayan hastaların
655 takiplerinde, yutma güvenliği üzerinde önemli bir
656 değişim olmadığı gösterildiğinden; EMST
657 uygulamasından sonraki dönemde hastaların
658 egzersizlerine devam etmeleri önerilmektedir (116).
659 Başka bir çalışmada ise disfaji müdahalesinde
660 postüral tekniklerin ve EMST'nin birlikte
661 kullanımının sadece EMST kullanımından daha
662 etkili olduğu bulunmuştur (117). EMST,
663 nörodegeneratif hastalığa sekonder olarak gelişen
664 disfajisi olan kişilerin yönetiminde dikkat çekmiştir
665 (118). Ancak PH ile ilişkili disfajinin tedavisinde
666 EMST'nin olası rolünü daha iyi anlamak için bu
667 umut verici yaklaşımla ilgili olarak, hastalık evresi
668 ve yutma şiddetini de ele alan daha fazla randomize
669 kontrollü çalışmalar gereklidir (2,3).

670 **Tablo 4.** PH ile ilişkili Disfajide Yönetim

Kompansatuar Yöntemler	- Beslenme ortamının düzenlenmesi - Postüral ayarlamalar - Başı öne eğmek (<i>Chin-Tuck</i>) - Diyet Modifikasyonu Daha yavaş hızda daha küçük bolus Daha sık yemek, yüksek kalorili gıdalar Duyusal girdiyi artıran gıdalar Bal kıvamındaki sıvılar, nektar kıvamındaki sıvılar, yumuşak gıdalar
Rehabilitatif Yöntemler	- Çifte yutma - Frazier Serbest Su Protokolü - Video Destekli Yutma Terapisi (<i>Video-Assisted Swallowing Therapy- VAST</i>) - Ekspiratuar Kas Gücü Eğitimi (<i>Expiratory Muscle Strength Training- EMST</i>) - Lee Silverman Ses Terapisi (<i>LSVT</i>) - Eforlu Yutma - Mendelson Manevrası - Masako Egzersizi - Shaker Egzersizi - Dirence Karşı Chin-Tuck - Supraglottik ve Süper-Supraglottik Yutma Egzersizi - Falsetto Egzersizi - Termal-Taktil Stimülasyon (Ekşi veya Soğuk) - OME
Tıbbi ve Farmakolojik Yöntemler	- Dopaminerjik ilaçların optimize edilmesi - Siyalore varlığında antikolinergikler ve Botulinum Toksin Enjeksiyonu - Ağız bakımı - Nazogastrik tüp (NG) - Perkütan Endoskopik Gastrostomi (PEG) *Nöromusküler elektriksel stimülasyon (NMES) *Derin beyin stimülasyon (DBS) *Repetitif transkranyal magnetik stimülasyon (rTMS)

671 *Etkisi henüz kanıtlanmamış, ilave çalışmalara ihtiyacı olanlar

672 b.2. Lee Silverman Ses Terapisi (*Lee Silverman*
673 *Voice Treatment-LSVT*)

674 Genellikle hipokinetik dizartri terapisinde
675 kullanılan, LSVT yutma yararları hakkında sınırlı
676 sayıda rapor bulunmakla birlikte, yalnızca konuşma
677 kaslarını değil yutma kaslarını da güçlendirdiği için
678

679 disfajiyi azaltabileceği düşünülmektedir. Yutma
680 güçlüğü olan Parkinson hastalarında yutmanın
681 orofaringeal fazı için uygulanan LSVT'nin VFYÇ
682 incelemesinden sonra bazı yutma değişkenlerini
683 düzelttiği bildirilmiştir (119). LSVT'nin yutma
684 üzerindeki etkileri, yutma güvenliğini artırma, daha
685 etkili öksürme, dil kökü işlevinde ve bolus

686 kontrolünde iyileşme ile oral transit süresi ve oral
687 rezidünün azalmasını ve üst özofagus sfinkterinin
688 açılma alanını ve süresini artırmayı içerir (119,120).
689 Bu çalışmaların sonuçlarını doğrulamak için disfaji
690 görülen Parkinson hastalarında LSVT'nin etkinliği
691 hakkında daha fazla çalışma yapılmalıdır.

692 b.3. Yutma Egzersizleri

693 Parkinson hastalığı olan kişide, değerlendirmede
694 gözlemlenen problemler neticesinde hastaya spesifik
695 çeşitli yutma egzersizleri önerilebilir.

696 Laringeal ekskürsion ve üst özefageal sfinkter
697 açılmasında sorun olan kişiler için Mendelson
698 manevrası, Shaker ve dirence karşı chin tuck
699 egzersizleri faydalı olabilir (121).

700 Posterior faringeal duvar kontraksiyonunda
701 sınırlılık ve dil kökü ile temasının yetersiz olması
702 halinde, dilin dişler arasında tutulması esnasında
703 yutkunmanın istenmesi şeklinde uygulanan Masako
704 manevrasından faydalanılabilir. (36,121).

705 Eforlu yutma için, hastaların yutma sırasında
706 kaslarını sert bir şekilde sıkmaları istenir, bu da
707 bolus klirensi için posterior dil hareketini sağlar.
708 Eforlu yutma egzersizi, biyolojik geri bildirim
709 sağlamak için yüzeysel EMG ile birleştirilebilir
710 (122,123). Eforlu yutma, özellikle dil kökü
711 retraksiyonu azalan hastalarda uygulanabilir (121).
712 Bu egzersizin ayrıca dil gücü, faringeal
713 kontraksiyon, laringeal vestibül kapanması ve üst
714 özofagus sfinkterin açılmasında azalma yaşanması
715 durumunda da kullanılabilir (36).

716 Laringeal kapanmada bir sorun olması veya geç
717 kapanması halinde sırasıyla supraglottik yutma ve
718 süper-supraglottik yutma manevralarından
719 faydalanılabilir (70,121).

720 Orta derecede disfajisi olan bazı hastalarda,
721 laringeal elevasyonu kolaylaştırmak için dil, dudak
722 için aktif hareket açıklığı egzersizleri ve falsetto
723 egzersizleri yararlı olabilir (34). Falsetto egzersizi,
724 kişinin sesini yüksek bir perdeye kaydırmasını ve
725 hyolaringeal elevasyonu iyileştirmek için birkaç
726 saniye sürdürmesini içerir (124).

727 Faringeal yutma refleksindeki gecikmeyi
728 azaltmak için anterior faucial pillars'a uygulanan
729 termal-taktil stimülasyon (TTS), motor fonksiyonu
730 iyileştirerek hasarlı glossofaringeal ve vagus
731 sinirlerinin kısa süreli duyuşal optimizasyonunu
732 sağlayabilir. TTS, PH olan kişilerde yutmanın
733 faringeal fazdaki sürecini önemli ölçüde azaltmıştır.
734 Ancak bu bulguların klinik olarak faydasına dair
735 çalışmalar sınırlıdır (125).

736 Duyusal uyarı ya da orofaringeal yutma ve
737 solunum kaslarının hareketini içeren oral motor
738 egzersizler (OME) orofaringeal disfajisi olan
739 Parkinson hastalarında kullanılabilen başka bir
740 rehabilitatif yöntemdir. OME'nin olumlu etkileri
741 olmakla birlikte PH'de yutma fonksiyonunu
742 iyileştirmek için tek başına yeterli değildir
743 (118,126).

746 Parkinson hastalarında yutma egzersizlerinin
747 yanısıra ağız bakımı da oldukça önemlidir. Rutin
748 ağız bakımını gerçekleştirme güçlüğü nedeniyle
749 hastalar ağız sağlığında bozulma ve aspirasyon
750 pnömonisi geliştirme riski altındadır. (127-129). Bu
751 nedenle, disfajinin optimal yönetimi ve aspirasyon
752 pnömonisinin önlenmesinde Parkinson hastalarının
753 ağız bakımına hastalığın her evresinde azami özen
754 gösterilmelidir.

755 Bu yutma egzersizlerinin hasta için kontrendike
756 olduğu durumların ve hastalığın nörodejeneratif
757 özelliğinin de göz önünde bulundurulması halinde
758 hastaya uygun olarak düzenlenmesi ve hasta
759 takibinin yapılması önem taşımaktadır.

760 b.4. Biyolojik Geribildirim

761 Parkinson hastalarında yutma müdahalelerinin
762 destekleyici bir biyolojik geribildirim bileşenini
763 içermesi önerilmiştir (130). Bir çalışmada FEYD
764 kayıtlarından elde edilen görsel bir ipucu
765 mekanizmasına dayanan video destekli yutma
766 terapisinin (*Video-Assisted Swallowing Therapy-*
767 *VAST*), geleneksel yutma egzersizlerine ek olarak
768 uygulandığında, sadece geleneksel yutma
769 egzersizlerine göre farinkteki yiyecek rezidülerini
770 azaltmaya ve yaşam kalitesini arttırmaya daha fazla
771 yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (131). Fakat
772 bu çalışmada sadece hafif ve orta derecede yutma
773 bozukluğu olan Parkinson hastaları yer almıştır ve
774 hastaların daha uzun süreli takip edilerek
775 araştırılması gerektiği önerilmiştir. (2,3). Biyolojik
776 geribildirim yutma güvenliğini ve etkinliğini
777 artırdığı başka çalışmalarla da desteklenmiştir (132,
778 133).

779 c. Tıbbi ve farmakolojik yöntemler

780 c.1. Dopaminerjik ilaçların optimize edilmesi

781 Motor bir semptom olarak değerlendirilen
782 disfajinin de PH'nin diğer motor semptomları gibi
783 dopaminerjik ilaçlara yanıt vermesini beklemek
784 mantıklı bir düşüncedir, ancak dopaminerjik
785 ilaçların disfaji tedavisindeki rolü üzerine yapılan
786 çalışmalardan gelen sonuçlar tartışmalıdır (134-
787 138). Bazı çalışmalar PH'de disfajinin dopaminerjik
788 stimülasyona dirençli olduğunu ve levodopanın
789 aspirasyon riskini değiştirmediğini ileri sürmüştür
790 (137,138). Diğer çalışmalar ise levodopa ve
791 apomorfin tedavilerinin yutmanın erken fazlarını
792 iyileştirebildiğini ve dopaminerjik ilaçların optimize
793 edilmesinin bazı hastalarda yardımcı olabileceğini
794 ortaya koymuştur (134-136,139). Bazı yazarlar
795 Parkinson hastalarında disfajinin levodopa yanıtını
796 daha iyi değerlendirmek için, yutma
797 değerlendirilmesinin ilacın hem "on" hem "off"
798 durumlarında yaşam kalitesi ölçümleri ve FEYD-
799 Levodopa-testi kullanılarak yapılmasını ortaya
800 atmışlar ve bu testin güvenilir sonuçlar verdiğini

806 bildirmişlerdir (20,139,140). Özellikle "off"
807 durumda kötüleşmeyle dalgalanma gösteren disfaji
808 durumunda, dopaminerjik ilaçların optimize
809 edilmesi önerilmektedir (20,141). Levodopa
810 tedavisinin optimizasyonu yemek sırasında üst
811 ekstremite kontrolünün iyileşmesini sağlayarak
812 beslenmeyi kolaylaştırmaktadır (101).
813 Çalışmalardan elde edilen farklı sonuçlar olsa da
814 unutulmamalıdır ki, disfajiyi tedavi etmek,
815 aspirasyon pnömonisini ve dolayısıyla mortaliteyi
816 azaltacaktır. Bu nedenle her zaman dopaminerjik
817 tedaviye iyi yanıt vermese de dopaminerjik ilaçların
818 optimize edilmesi bazı disfajili hastalarda fayda
819 sağlayabilir.

821 c.2. Botulinum Toksin Enjeksiyonları

822 Disfajisi olanlarda yutma hızının yavaşlamasına
823 bağlı olarak siyalore de yaygın olarak
824 gözükmektedir. Siyalore, disfajisi olan Parkinson
825 hastalarında hayat kalitesini belirgin derecede
826 etkilemesi nedeniyle ele alınması gereken önemli bir
827 durumdur. Salya akıntısı olan hastalarda, ağzını ve
828 çenesini bir bezle silmek, dik duruşu korumak ve
829 eşinin ya da bakıcısının yutmayı hatırlatması gibi
830 daha sık yutkunmayı bilinçli olarak düşündürmek
831 faydalı olabilir. Şiddetli salyası olan hastalar tıbbi
832 seçenekleri doktorlarıyla tartışmalıdır. Dehidrasyon
833 ve kabızlığa yol açabileceğinden sıvı alımını
834 azaltmamak önemlidir (101). Farmakolojik yaklaşım
835 olarak öncelikle dopaminerjik tedavinin
836 düzenlenmesi gereklidir. Yanıt alınmadığı
837 durumlarda antikolinerjikler (dil altına günde bir kez
838 1-2 damla %1'lik atropin solüsyonu ve günde 2-3
839 kez, toplam 1-2 mg/gün glikopirilat) ve tükürük
840 bezlerine botulinum toksin enjeksiyonları
841 denenebilir. Parotis bezlerine botulinum toksini (tip
842 A) enjeksiyonlarının, PH'da siyalore üzerinde
843 yaklaşık 30 gün süren olumlu etkiler sağladığı,
844 ancak penetrasyon/aspirasyon epizodlarında anlamlı
845 bir azalma olmadığı gözlenmiştir (40).

846 Botulinum toksin (BoNT) ile tedavinin disfajisi
847 olan Parkinson hastalarında invaziv prosedürlere
848 başarılı bir alternatif olabileceği veya cerrahi
849 miyotomiden fayda görebilecek hastaları belirlemek
850 için yararlı bir araç olabileceği ileri sürülmekle
851 birlikte; bu hastalarda BoNT tedavisi öncelikli
852 olarak siyalore varlığında ve fokal distoni eşlik
853 ettiğinde tercih edilmektedir (142).

854 c.3. Oral Olmayan Beslenme Yöntemleri

855 Özellikle ileri evre Parkinson hastalarında yutma
856 belirgin bozulur, yutma güvenliği tehlikeye girer ve
857 yetersiz hidrasyon veya malnütrasyon ortaya çıkar.
858 Bu durumda nazogastrik (NG) besleme tüpü ya da
859 perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) yoluyla
860 enteral beslenme akla gelmelidir. Bolusun
861 %10'undan fazlasını aspire eden veya bolusu yutma
862 süresi 10 saniyeden fazla hastalarda bir miktar oral

866 olmayan beslenme önerilebilir (34,70). NG ya da
867 PEG yoluyla enteral beslenme, beslenme desteği
868 sağlayarak yaşam kalitesini iyileştirebilir (34,143).
869 Bu şekilde aspirasyon ve aspirasyon pnömonisi riski
870 azaltılabilir ancak tamamen ortadan kaldırılamaz,
871 zira reflü veya tükürük nedeniyle aspirasyon yine de
872 meydana gelebilir (144-148). Unutulmaması
873 gereken önemli bir husus, hastaların ve ailelerin
874 beslenme tüpünün riskleri ve yararları konusunda
875 eğitilmesi gerektiğidir.

876 c.4. İlave Yöntemler

877 PH ilişkili disfajinin yönetiminde etkisi henüz
878 tam kanıtlanmamış, ilave çalışmaya ihtiyacı olan
879 yöntemler de mevcuttur.

880 Nöromusküler elektriksel stimülasyon (NMES)
881 genellikle istemli egzersize ek olarak kullanılır.
882 Bununla birlikte, disfaji üzerindeki etkisini
883 göstermek için yeterli kanıt yoktur (46,149).
884 NMES'in eforlu yutma ile etkili bir şekilde hyoid
885 kemik hareketini arttırdığı ve aspirasyonu azalttığı
886 gözlenmekle birlikte; başka bir çalışmada gruplar
887 arasındaki farklar önemsiz bulunmuştur. NMES'in
888 PH ile ilişkili disfajisi olan hastalarda orofaringeal
889 yutma fonksiyonunu iyileştirmede etkili olup
890 olmayacağı hakkında daha fazla randomize
891 kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (122,150).

892 Derin beyin stimülasyonu (DBS), faringeal
893 yutma üzerinde bazı olumlu etkiler gösterse de
894 disfaji üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki
895 gözlenmemiştir (151-156). Bilateral subthalamik
896 nükleusun (STN) düşük frekansla (60 Hz)
897 uyarılmasının, 130 Hz'de rutin uyarılmasına kıyasla
898 aspirasyon sıklığını önemli ölçüde azalttığı ileri
899 sürülmüştür (157). Bu nedenle DBS ve disfajisi olan
900 Parkinson hastalarında düşük frekanslı STN
901 stimülasyonunun faydalı olabileceği akla
902 gelmektedir. Bununla birlikte yakın tarihteki başka bir
903 çalışma, Parkinson hastalarının yürüme veya diğer
904 motor semptomları üzerindeki olumlu etkilerine
905 rağmen, düşük frekanslı DBS'nin disfaji üzerinde
906 uzun vadeli bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur
907 (158). Diğer yandan, Parkinson hastalarında STN-
908 DBS'in özofagus hareketleri üzerine etkilerinin
909 incelendiği kesitsel bir çalışmada, 6 aylık STN DBS
910 öyküsü olan Parkinson hastaları, özofagus yüksek
911 çözünürlüklü manometri ile "on" ve "off"
912 durumunda değerlendirilmiş ve özofagus
913 motilitesinin kontrolünde nigrostriatal devrelerin yer
914 aldığı ileri sürülmüştür (159). Bu bulguların klinik
915 öneminin gelecekteki çalışmalarla desteklenmesine
916 ihtiyaç vardır.

917 Depresyon tedavisinde onayı olan, invaziv
918 olmayan, repetitif transkranyal magnetik
919 stimülasyon (rTMS) tedavisinin, akut inme
920 hastalarında yutma üzerine ve PH'da fonasyon
921 üzerinde olumlu sonuçları gösterilmiştir (160, 161).
922 Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, PH olan
923 kişilerin disfaji tedavisinde rTMS'nin 3 aya kadar

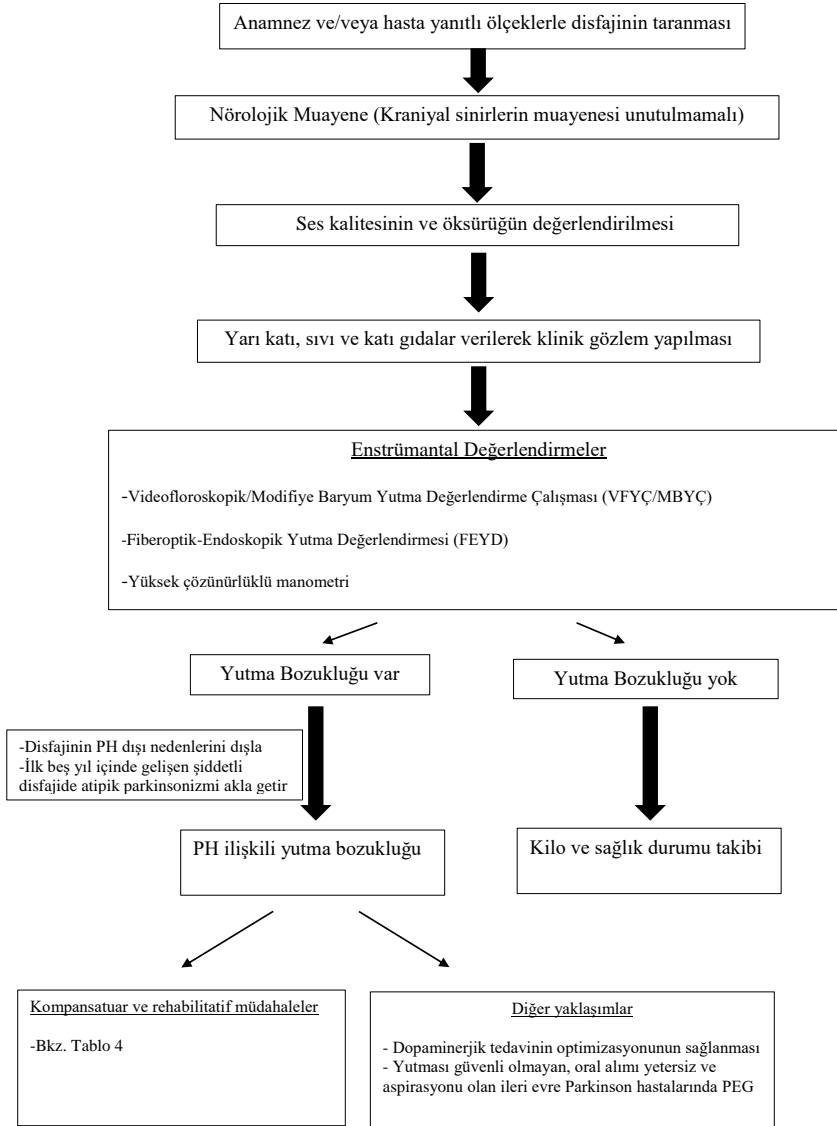
olumlu etkisinin görülebileceği belirtilmiştir (162). Ancak rTMS'in Parkinson hastalarında yutma üzerindeki tedavi etkilerini ortaya koyan çalışmalar yeterli değildir ve hangi bölgenin uyarılacağı, uyarının şiddeti, frekansı ve bu tedavinin ne kadar süreceğine dair bilgiler hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç

PH ile ilişkili disfajinin iyileştirilmesi için bazı alanlara odaklanmak gerekebilir. Bunlardan ilki, PH'de disfajinin doğal seyrini ve altta yatan patofizyolojisini daha iyi anlamaya yönelik çalışmaların yapılmasıdır. İkincisi, PH'de disfajinin tüm yönlerinin erken tespit edilmesi için standardize tarama yöntemlerinin ve ulaşılabilir fiyatla birlikte portatif olabilecek klinik değerlendirme araçlarının geliştirilmesidir. Son olarak, PH ile ilişkili disfajiye yönelik farklı tedavi yaklaşımlarının etkinliğini

değerlendiren ve karşılaştıran çalışmaların yapılması hem hastalar için umut verici hem de konuyla ilgili profesyoneller için gelecekte kılavuz niteliğinde olacaktır.

Multidisipliner ekip tarafından kullanılan yutmaya özgü ölçekler, muayene, klinik yutma değerlendirmesi ve enstrümantal değerlendirmeler, PH evrelerinde ilişkili disfajinin tanımlanması için oldukça önemlidir. PH ile ilişkili yutma bozukluğunu iyileştirmek için bolus modifikasyonu, EMST, LSVT, NMES, postural düzenlemeler, yutma egzersizleri, VAST, farmakolojik ve cerrahi müdahaleler dahil olmak üzere çeşitli tedaviler uygulanabilir. Parkinson hastalığında yutma bozukluğuna yaklaşım algoritmik olarak Şekil 1'de özetlenmiştir. PH ile ilişkili disfajinin altında yatan patolojik mekanizmaları daha iyi anlamak ve tedavi sonuçlarını optimize etmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



Şekil 1. Parkinson Hastalığında Yutma Bozukluğuna Algoritmik Yaklaşım

Kaynaklar

- 968
969
970 1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. The Lancet, 2015;386(9996), 896–912.
971
972 2. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's disease. Dysphagia. 2016;31(1):24–32.
973
974 3. Simons JA. Swallowing dysfunctions in Parkinson's disease. International Review of Neurobiology. [Internet]. Nonmotor Parkinson's: The Hidden Face. Academic Press. 2017;134:1207–38.
975
976 4. Burke RE, O'Malley K. Axon degeneration in Parkinson's disease. Experimental Neurology. 2013;246:72-83.
977
978 5. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, ve ark. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2014;29(13):1583-90.
979
980 6. Durmus H, Gokalp MA, Hanagasi HA. Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study. Neurol Sci. 2015;36(3):411-3.
981
982 7. Barone P, Antonini A, Colosimo C, ve ark. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24(11):1641–9.
983
984 8. Cereda E, Cilia R, Klersy C, ve ark. Swallowing disturbances in Parkinson's disease: a multivariate analysis of contributing factors. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20(12):1382–7.
985
986 9. Umemoto G, Furuya H. Management of dysphagia in patients with Parkinson's disease and related disorders. Intern Med. 2020;59(1):7-14.
987
988 10. Müller J, Wenning GK, Verny J, ve ark. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. Arch Neurol. 2001;58(2):259–64.
989
990 11. Coelho M, Marti MJ, Tolosa E, ve ark. Late-stage Parkinson's disease: the barcelona and lisbon cohort. J Neurol. 2010;257(9):1524–32.
991
992 12. Fuh J, Lee RC, Wang J, ve ark. Swallowing difficulty in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg. 1997;99(2):106–12.
993
994 13. Pflug C, Bihler M, Emich K, ve ark. Critical dysphagia is common in Parkinson disease and occurs even in early stages: a prospective cohort study. Dysphagia. 2018;33(1):41–50.
995
996 14. Kalf JG, de Swart BJM, Bloem BR, ve ark. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(4):311–5.
997
998 15. Rosenbek JC, Troche MS. Progressive neurologic disease and dysphagia (including Parkinson's disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis, post-polio syndrome) In: Shaker R, Belafsky PC, Postma GN, Easterling C, editors. Principles of deglutition: a multidisciplinary text for swallowing and its disorders. San Diego: Springer; 2013.pp.395–409.
999
1000 16. Michou E, Hamdy S. Dysphagia in Parkinson's disease: a therapeutic challenge? Expert Rev Neurother. 2010;10(6):875–8.
1001
1002 17. Leopold NA, Daniels SK. Supranuclear control of swallowing. Dysphagia. 2010;25(3):250–7.
1003
1004 18. Suntrup S, Teismann I, Bejer J, ve ark. Evidence for adaptive cortical changes in swallowing in Parkinson's disease. Brain. 2013;136(3):726–38.
1005
1006 19. Van Hooren MR, Bajjens LW, Vaskuilen S, ve ark. Treatment effects for dysphagia in Parkinson's disease: a systematic review. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20(8):800–7.
1007
1008 20. Warnecke T, Hamacher C, Oelenberg S, ve ark. Off and on-state assessment of swallowing function in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20(9):1033–4.
1009
1010 21. Troche MS, Brandimore AE, Foote KD, ve ark. Swallowing and deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review. Parkinsonism Relat Disord. 2013;19(9):783–8.
1011
1012 22. Ciucci MR, Russell AJ, Schaser AJ, ve ark. Tongue force and timing deficits in a rat model of Parkinson disease. Behav Brain Res. 2011;222(2):315–20.
1013
1014 23. Ciucci MR, Schaser AJ, Russell JA. Exercise-induced rescue of tongue function without striatal dopamine sparing in a rat neurotoxin model of Parkinson disease. Behav Brain Res. 2013;252:239–45.
1015
1016 24. Russell AJ, Ciucci MR, Hammer MJ, ve ark. Videofluorographic assessment of deglutitive behaviors in a rat model of aging and Parkinson disease. Dysphagia. 2013;28(1):95–104.
1017
1018 25. Kane JR, Ciucci MR, Jacobs AN, ve ark. Assessing the role of dopamine in limb and cranial-oro-motor control in a rat model of Parkinson's disease. J Commun Disord. 2011;44(5):529–37.
1019
1020 26. Braak H, Müller CM, Rüb U, ve ark. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease—Where does it end? J Neural Transm Suppl. 2006;70:89–97.
1021
1022 27. Suttrup I, Suttrup J, Suntrup-Krueger S, ve ark. Esophageal dysfunction in different stages of Parkinson's disease. Neurogastroenterol Motil. 2017;29(1):e12915.
1023
1024 28. Mu L, Sobotka S, Chen J, ve ark. Alpha-synuclein pathology and axonal degeneration of the peripheral motor nerves innervating pharyngeal muscles in Parkinson disease. J Neuropathol Exp Neurol. 2013;72(2):119–29.
1025
1026 29. Visanji NP, Marras C, Hazrati LN, ve ark. Alimentary, my dear Watson? The challenges of enteric α -synuclein as a Parkinson's disease biomarker. Mov Disord. 2014;29:444–50.
1027
1028 30. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, ve ark. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2015;14(6):625–39.
1029
1030 31. Mu L, Sobotka S, Chen J, ve ark. Parkinson's disease affects peripheral sensory nerves in the pharynx. J Neuropathol Exp Neurol. 2013;72(7):614–23.
1031
1032 32. Ebihara S, Saito H, Kanda A, ve ark. Impaired efficacy of cough in patients with Parkinson disease. Chest. 2003;124(3):1009–15.
1033
1034 33. Schröder JB, Marian T, Claus I, ve ark. Substance P saliva reduction predicts pharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. Front Neurol. 2019;10:386.
1035
1036 34. Logemann, JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. Austin, Texas: pro-ed; 1998.
1037
1038 35. Noyce A, Silveira-Moriyama L, Gilpin P, ve ark. Severe dysphagia as a presentation of Parkinson's disease. Mov Disord. 2012;27(3):457.
1039
1040 36. Murry T, Carrau RL, Chan K. Clinical management of swallowing disorders, 4th ed. Plural Publishing, 2018.
1041
1042 37. Sung HY, Kim JS, Lee KS, ve ark. The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease. Mov Disord. 2010;25(14):2361–8.
1043
1044 38. Kwon M, Lee J-H. Oro-pharyngeal dysphagia in Parkinson's disease and related movement disorders. J Mov Disord. 2019;12(3):152–60.
1045
1046 39. Proulx M, de Courval FP, Wiseman MA, ve ark. Salivary production in Parkinson's disease. Mov Disord. 2005;20(2):204–7.
1047
1048 40. Norbrega AC, Rodriguez B, Melo A. Silent aspiration in Parkinson's disease patients with diurnal sialorrhea, Clin Neurol Neurosurg. 2008;110(2):117–9.
1049
1050 41. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(1):10–5.
1051
1052 42. Groher, ME., Crary, MA. Dysphagia: Clinical management in adults and children, 2nd edn. Elsevier Inc, 2016.
1053
1054 43. Proulx, M, De Courval, FP, Wiseman, MA, ve ark. Salivary production in Parkinson's disease. Mov Disord. 2005;20(2):204-7.
1055
1056 44. Perez Lloret S, Pirán Arce G, Rossi M, ve ark. Validation of a new scale for the evaluation of sialorrhea in patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2007;22(1):107-11.
1057
1058 45. Argolo N, Sampaio M, Pinho P, ve ark. Swallowing disorders in Parkinson's disease: impact of lingual pumping. Int J Lang Commun Disord. 2015;50(5):659–64.
1059
1060 46. Patel B, Legacy J, Hegland, KW, ve ark. A comprehensive review of the diagnosis and treatment of Parkinson's disease dysphagia and aspiration. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;14(6):411-24.
1061
1062 47. Hammer MJ, Murphy CA, Abrams TM. Airway somatosensory deficits and dysphagia in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis. 2013;3(1):39–44.
1063
1064
1065
1066
1067
1068
1069
1070
1071
1072
1073
1074
1075
1076
1077
1078
1079
1080
1081
1082
1083
1084
1085
1086
1087
1088
1089
1090
1091
1092
1093
1094
1095
1096
1097
1098
1099
1100
1101
1102
1103
1104
1105
1106
1107
1108
1109
1110
1111
1112
1113
1114
1115
1116
1117

- 1118 48. Claus, I, Muhle, P, Suttrup J, ve ark. Predictors of pharyngeal
1119 dysphagia in patients with parkinson's disease. J Parkinsons
1120 Dis. 2020;10(4):1727-35.
- 1121 49. Lam K, Lam FK, Lau KK, ve ark. Simple clinical tests may
1122 predict severe oropharyngeal dysphagia in Parkinson's
1123 disease. Mov Disord. 2007;22(5):640-4.
- 1124 50. Han M, Ohnishi H, Nonaka M, ve ark. Relationship between
1125 dysphagia and depressive states in patients with Parkinson's
1126 disease. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(6):437-9.
- 1127 51. Coelho M, Marti MJ, Tolosa E, ve ark. Late-stage
1128 Parkinson's disease: the Barcelona and Lisbon cohort. J
1129 Neurol. 2010;257(9):1524-32.
- 1130 52. Bird M, Woodward M, Gibson E, ve ark. Asymptomatic
1131 swallowing disorders in elderly patients with Parkinson's
1132 disease: a description of findings on clinical examination and
1133 videofluoroscopy in sixteen patients. Age Ageing.
1134 1994;23(3):251-4.
- 1135 53. Bushmann M, Döbmeyer S, Lecker L, ve ark. Swallowing
1136 abnormalities and their responses to treatment in Parkinson's
1137 disease. Neurology. 1989;39(10):1309-14.
- 1138 54. Prosięgel M. Neurogene dysphagien. In: Diener H, Weimar
1139 C, editors. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der
1140 Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
- 1141 55. Pflug C, Bihler M, Emich K, ve ark. Critical dysphagia is
1142 common in Parkinson disease and occurs even in early stages:
1143 a prospective cohort study. Dysphagia. 2018;33(1):41-50.
- 1144 56. Langmore SE, Schatz K, Olsen N. Fiberoptic endoscopic
1145 examination of swallowing safety: a new procedure.
1146 Dysphagia. 1988;2(4):216-9.
- 1147 57. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, ve ark. Dysautonomia
1148 rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia,
1149 and constipation--critique and recommendations by
1150 movement disorders task force on rating scales for
1151 Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24:635-46.
- 1152 58. Manor Y, Giladi N, Cohen A, ve ark. Validation of a
1153 swallowing disturbance questionnaire for detecting
1154 dysphagia in patients with Parkinson's disease. Mov Disord.
1155 2007;22(13):1917-21.
- 1156 59. Simons JA, Fietzek UM, Waldmann A, ve ark. Development
1157 and validation of a new screening questionnaire for dysphagia
1158 in early stages of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat
1159 Disord. 2014;20(9):992-8.
- 1160 60. Buhmann C, Bihler M, Emich K, ve ark. Pill swallowing in
1161 Parkinson's disease: a prospective study based on flexible
1162 endoscopic evaluation of swallowing. Park Relat Disord.
1163 2019;62:51-6.
- 1164 61. Kalf JG, Borm GF, de Swart BJ, ve ark. Reproducibility and
1165 validity of patient-rated assessment of speech, swallowing,
1166 and saliva control in Parkinson's disease. Arch Phys Med
1167 Rehabil. 2011;92(7):1152-8.
- 1168 62. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, ve ark. Validity and
1169 reliability of the eating assessment tool (EAT-10). Ann Otol
1170 Rhinol Laryngol. 2008;117(12):919-24.
- 1171 63. Demir N, Arslan SS, İnal Ö, ve ark. Reliability and validity
1172 of the Turkish eating assessment tool (T-EAT-10).
1173 Dysphagia. 2016;31(5):644-9.
- 1174 64. Schlickewei O, Nienstedt, JC, Frank U, ve ark. The ability of
1175 the eating assessment tool-10 to detect penetration and
1176 aspiration in Parkinson's disease. Eur Arch
1177 Otorhinolaryngol. 2021;278(5):1661-8.
- 1178 65. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor
1179 symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and
1180 management. Lancet Neurol. 2006;5(3):235-45.
- 1181 66. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, ve ark. The
1182 nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease
1183 to health care professionals: an international study using the
1184 nonmotor symptoms questionnaire. Mov Disord.
1185 2010;25(6):704-9.
- 1186 67. Kalf JG, de Swart BJ, Munneke M, ve ark. Author reply to
1187 "Oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease:
1188 comments on paper by Kalf ve ark." by Boot and Chaudhuri.
1189 Parkinsonism Relat Disord. 2013;19(2):276.
- 1190 68. Simons JA, Fietzek UM, Waldmann A, ve ark. Development
1191 and validation of a new screening questionnaire for dysphagia
1192 in early stages of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat
1193 Disord. 2014;20(9):992-8.
- 1194 69. Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's disease rating scale. In:
1195 Fahn S, Marsden C, Calne D, Goldstein M, editors. Recent
1196 developments in Parkinson's disease. Florham Park:
1197 Macmillan Healthcare Information; 1987. p. 153-63.
- 1198 70. Topbaş S. İletişim Bozukluklarına Giriş. Mirket Akademik
1199 Yayınları, İstanbul, 2021.
- 1200 71. McCullough GH, Kamarunas E, Mann GC, ve ark. Effects of
1201 Mendelsohn maneuver on measures of swallowing duration
1202 post stroke. Top Stroke Rehabil. 2012;19(3):234-43.
- 1203 72. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ. Validation of the 3-oz
1204 water swallow test for aspiration following stroke. Arch
1205 Neurol. 1992;49(12):1259-61.
- 1206 73. Kalf H, de Swart B, Bonnier-Baars M, ve ark. Guidelines for
1207 speech-language therapy in Parkinson's disease. Nijmegen,
1208 the Netherlands/Miami (FL), U.S.A.: ParkinsonNet/NPF,
1209 2008.
- 1210 74. Kanna SV, Bhanu K. A simple bedside test to assess the
1211 swallowing dysfunction in Parkinson's disease. Ann Indian
1212 Neurol. 2014;17(1):62-5.
- 1213 75. Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N, ve ark. Electrodiagnostic
1214 methods for neurogenic dysphagia. Electroencephalogr Clin
1215 Neurophysiol- Electromyogr Mot Control. 1998;109(4):331-
1216 40.
- 1217 76. Potulska A, Friedman A, Królicki L, ve ark. Swallowing
1218 disorders in Parkinson's disease. Park Relat Disord.
1219 2003;9(6):349-53.
- 1220 77. Nathadwarawala KM, McGroary A, Wiles CM. Swallowing
1221 in neurological outpatients: use of a timed test. Dysphagia.
1222 1994;9(2):120-9.
- 1223 78. Umay E, Eyigor S, Karahan AY, ve ark. The GUSS test as a
1224 good indicator to evaluate dysphagia in healthy older people:
1225 a multicenter reliability and validity study. Eur Geriatr Med.
1226 2019;10(6):879-87.
- 1227 79. Frank U, Radtke J, Nienstedt JC, ve ark. Dysphagia screening
1228 in Parkinson's disease. A diagnostic accuracy cross-sectional
1229 study investigating the applicability of the Gugging
1230 Swallowing Screen (GUSS). Neurogastroenterol Motil.
1231 2021;33(5):e14034.
- 1232 80. Sarıkaya D. Geriatrik hastalarda mini nütrisyonel
1233 değerlendirme (MNA) testinin uzun ve kısa (MNA-SF)
1234 formunun geçerlilik çalışması. 2013.
- 1235 81. Carnaby-Mann G, Lenius K. The bedside examination in
1236 dysphagia. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2008;19(4):747-
1237 68.
- 1238 82. Langmore SE. Evaluation of oropharyngeal dysphagia:
1239 which diagnostic tool is superior? Curr Opin Otolaryngol
1240 Head Neck Surg. 2003;11:485-9.
- 1241 83. Langmore SE. History of Fiberoptic Endoscopic evaluation
1242 of swallowing for evaluation and management of pharyngeal
1243 dysphagia: changes over the years. Dysphagia.
1244 2017;32(1):27-38.
- 1245 84. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, ve ark. A
1246 penetration-aspiration scale. Dysphagia. 1996;11(2):93-8.
- 1247 85. Kelly AM, Drinnan MJ, Leslie P. Assessing penetration and
1248 aspiration: how do videofluoroscopy and fiberoptic
1249 endoscopic evaluation of swallowing compare?
1250 Laryngoscope. 2007;117(10):1723-7.
- 1251 86. Neubauer PD, Rademaker AW, Leder SB. The Yale
1252 Pharyngeal Residue Severity Rating Scale: an anatomically
1253 defined and image-based tool. Dysphagia. 2015;30(5):521-8.
- 1254 87. Pearson WG, Molfenter SM, Smith ZM, ve ark. Image-based
1255 measurement of post-swallow residue: the normalized
1256 residue ratio scale. Dysphagia. 2013;28(2):167-77.
- 1257 88. Dyer JC, Leslie P, Drinnan MJ. Objective computer-based
1258 assessment of vallecular residue- Is it useful? Dysphagia.
1259 2008;23(1):7-15.
- 1260 89. Rommel N, Borgers C, Van Beckevoort D, ve ark. Bolus
1261 Residue Scale: an easy-to-use and reliable videofluoroscopic
1262 analysis tool to score bolus residue in patients with
1263 dysphagia. Int J Otolaryngol. 2015;2015:1-7.
- 1264 90. Martin-Harris B, Brodsky MB, Michel Y, ve ark. MBS
1265 measurement tool for swallow impairment-MBSimp:
1266 establishing a standard. Dysphagia. 2008;23(4):392-405.
- 1267 91. Suttrup I, Suntrup S, Siemer ML, ve ark. Esophageal
1268 swallowing disorders in patients with different parkinsonian

- 1269 syndromes as detected by high resolution manometry. 1344
1270 Dysphagia. 2014;29(1):121–81. 1345
1271 92. Troche MS, Okun MS, Rosenbek JC, ve ark. Attentional 1346
1272 resource allocation and swallowing safety in Parkinson's 1347
1273 disease: a dual task study. *Park Relat Disord.* 1348
1274 2014;20(4):439–43. 1349
1275 93. Ertekin C. Electrophysiological evaluation of oropharyngeal 1350
1276 dysphagia in Parkinson's disease. *J Mov Disord.* 2014 1351
1277 ;7(2):31–56. 1352
1278 94. Oh DH, Park JS, Kim WJ. Effect of neuromuscular electrical 1353
1279 stimula- tion on lip strength and closure function in patients 1354
1280 with dysphagia after stroke. *J Phys Ther Sci.* 1355
1281 2017;29(11):1974–5. 1356
1282 95. Hsiao M-Y, Karunia Wahyuni L, Wang T-G. 1357
1283 Ultrasonography in assessing oropharyngeal dysphagia. *J 1358
1284 Med Ultrasound.* 2013;21(4):181–8. 1359
1285 96. Pitts LL, Morales S, Stierwalt JAG. Lingual pressure as a 1360
1286 clinical indicator of swallowing function in Parkinson's 1361
1287 disease. *J Speech Lang Hear Res.* 2018;61(2):257–65. 1362
1288 97. Fukuoka T, Ono T, Hori K, ve ark. Tongue pressure 1363
1289 measurement and videofluoroscopic study of swallowing in 1364
1290 Patients with Parkinson's disease. *Dysphagia.* 1365
1291 2019;34(1):80–8. 1366
1292 98. Umay E, Ozturk E, Gurcay E, ve ark. Swallowing in 1367
1293 Parkinson's disease: how is it affected? *Clin Neurol 1368
1294 Neurosurg.* 2019;177:37–41. 1369
1295 99. Ertekin C, Tarlaci S, Aydogdu I, ve ark. Electrophysiological 1370
1296 evaluation of pharyngeal phase of swallowing in patients with 1371
1297 Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(5):942-9. 1372
1298 100. Genç G. Nutritional Considerations. In H. Fernandez & A. 1373
1299 Machado & M. Pandya (Eds.), *A Practical Approach to 1374
1300 Movement Disorders: Diagnosis and Management*, 2nd 1375
1301 Edition. (pp. 266-77). New York, NY: Demos Medical 1376
1302 Publishing. (ISBN:9781620700341). 2015. 1377
1303 101. Tjaden K. Speech and swallowing in Parkinson's disease. 1378
1304 *Top Geriatric Rehabil.* 2008;24(2):115–26. 1379
1305 102. Ra JY, Hyun JK, Ko KR, ve ark. Chin tuck for prevention of 1380
1306 aspiration: effectiveness and appropriate posture. *Dysphagia.* 1381
1307 2014;29(5):603–9. 1382
1308 103. Yorkston KM, Miller RM, Strand EA. Management of 1383
1309 speech and swallowing in degenerative diseases, Tucson, AZ, 1384
1310 Communication Skill Builders, 1995. 1385
1311 104. Bisch EM, Logemann JA, Rademaker AW, ve ark. 1386
1312 Pharyngeal effects of bolus volume, viscosity, and 1387
1313 temperature in patients with dysphagia resulting from 1388
1314 neurologic impairment and in normal subjects. *J Speech Hear 1389
1315 Res.* 1994;37(5):1041–9. 1390
1316 105. Cola PC, Gatto AR, Da Silva RG, ve ark. The influence of 1391
1317 sour taste and cold temperature in pharyngeal transit duration 1392
1318 in patients with stroke. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(1):18–21. 1393
1319 106. Gatto AR, Cola PC, Da Silva RG, ve ark. Sour taste and cold 1394
1320 temperature in the oral phase of swallowing in patients after 1395
1321 stroke. *CODAS.* 2013;25(2):163–7. 1396
1322 107. Logemann JA, Gensler G, Robbins JA, ve ark. A randomized 1397
1323 study of three interventions for aspiration of thin liquids in 1398
1324 patients with dementia or Parkinson's disease. *J Speech Lang 1399
1325 Hear Res.* 2008;51(1):173–83. 1400
1326 108. Troche MS, Sapienza CM, Rosenbek JC. Effects of bolus 1401
1327 consistency on timing and safety of swallow in patients with 1402
1328 Parkinson's disease. *Dysphagia.* 2008;23:26–32. 1403
1329 109. Gillman A, Winkler R, Taylor NF. Implementing the Free 1404
1330 Water Protocol does not result in aspiration pneumonia in 1405
1331 carefully selected patients with dysphagia: a systematic 1406
1332 review. *Dysphagia.* 2017;32(3):345–61. 1407
1333 110. Panther K. The Frazier Free Water Protocol. *Perspect 1408
1334 swallowing swallowing disorders.* *Dysphagia.* 2005;14(1):4. 1409
1335 111. Troche MS, Okun MS, Rosenbek JC, ve ark. Aspiration and 1410
1336 swallowing in Parkinson disease and rehabilitation with 1411
1337 EMST: a randomized trial. *Neurology.* 2010;75(21):1912–9. 1412
1338 112. Saleem AF, Sapienza CM, Okun MS. Respiratory muscle 1413
1339 strength training: treatment and response duration in a patient 1414
1340 with early idiopathic Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation.* 2005;20(4):323–33. 1415
1341 113. Wheeler-Hegland KM, Rosenbek JC, Sapienza CM. 1416
1342 Submental sEMG and hyoid movement during Mendelsohn 1417
1343 maneuver, effortful swallow, and expiratory muscle strength 1418
1344 training. *J Speech Lang Hear Res.* 2008;51(5):1072–87. 1419
114. Pitts T, Bolser D, Rosenbek J, ve ark. Impact of expiratory 1420
1345 muscle strength training on voluntary cough and swallow 1421
1346 function in Parkinson disease. *Chest.* 2009;135(5):1301–8. 1422
115. Baker S, Davenport P, Sapienza C. Examination of strength 1423
1347 training and detraining effects in expiratory muscles, *J 1424
1348 Speech Lang Hear Res.* 2005; Dec;48(6):1325-33. 1425
116. Troche MS, Rosenbek JC, Okun MS, Sapienza CM. 1426
1349 Detraining outcomes with expiratory muscle strength training 1427
1350 in Parkinson's disease. *J Rehabil Res Dev.* 2014;51(2):305– 1428
1351 10. 1429
117. Byeon H. Effect of simultaneous application of postural 1430
1352 techniques and expiratory muscle strength training on the 1431
1353 enhancement of the swallowing function of patients with 1432
1354 dysphagia caused by Parkinson's disease. *J Phys Ther Sci.* 1433
1355 2016;28(6):1840-3 1434
118. Troche MS, Mishra A. Swallowing Exercises in Patients 1435
1356 With Neurodegenerative Disease: What Is the Current 1436
1357 Evidence?. *Perspectives of the ASHA Special Interest 1437
1358 Groups,* 2017;2(13):13-20. 1438
119. El Sharkawi A, Ramig L, Logemann JA, ve ark. Swallowing 1439
1359 and voice effects of Lee Silverman voice treatment 1440
1360 (LSVT®): a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1441
1361 2002;72(1):31–6. 1442
120. Miles A, Jardine M, Johnston F, ve ark. Effect of Lee 1443
1362 Silverman voice treatment (LSVT LOUD®) on swallowing 1444
1363 and cough in Parkinson's disease: a pilot study. *J Neurol Sci.* 1445
1364 2017;383:180–7. 1446
121. Fernandez, H. H., Walter, B. L., Rush, T., & Ahmed, A. 1447
1365 (Eds.). *A practical approach to movement disorders: 1448
1366 diagnosis and management.* Third Edition. Springer 1449
1367 Publishing Company 2021. 1450
122. Park JS, Hwang NK, Kim HH, ve ark. Effect of 1451
1368 neuromuscular electrical stimulation combined with effortful 1452
1369 swallowing using electromyographic biofeedback on 1453
1370 oropharyngeal swallowing function in stroke patients with 1454
1371 dysphagia: a pilot study. *Medicine.* 2019;98(44):e17702. 1455
123. Crary MA, Carnaby GD, Groher ME, ve ark. Functional 1456
1372 benefits of dysphagia therapy using adjunctive sEMG 1457
1373 biofeedback. *Dysphagia.* 2004;19(3). 1458
124. Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, ve ark. Speech 1459
1374 and swallowing rehabilitation for head and neck cancer 1460
1375 patients. *Oncology.* 1997;11(5):651–9. 1461
125. Regan J, Walshe M, Tobin WO. Immediate effects of 1462
1376 thermal-tactile stimulation on timing of swallow in idiopathic 1463
1377 Parkinson's disease. *Dysphagia.* 2010;25(3):207–15. 1464
126. Argolo N, Sampaio M, Pinho P, Melo A, Nóbrega AC. Do 1465
1378 swallowing exercises improve swallowing dynamic and 1466
1379 quality of life in Parkinson's disease?. *NeuroRehabilitation.* 1467
1380 2013;32(4):949-55. 1468
127. Einarisdóttir ER, Gunnsteinsdóttir H, Hallsdóttir MH, ve ark. 1469
1381 Dental health of patients with Parkinson's disease in Iceland. 1470
1382 *Spec Care Dent.* 2009;29(3):123-7. 1471
128. Fukayo S, Nonaka K, Shimizu T, ve ark. Oral health of 1472
1383 patients with Parkinson's disease: factors related to their 1473
1384 better dental status. *Tohoku J Exp Med.* 2003;201(3):171–9. 1474
129. Friedlander AH, Mahler M, Norman KM, ve ark. Parkinson 1475
1385 disease: Parkinson disease systemic and orofacial 1476
1386 manifestations, medical and dental management. *J Am Dent 1477
1387 Assoc.* 2009;140(6):658–69. 1478
130. Battel I, Calvo I, Walshe M. Interventions involving 1479
1388 Biofeedback to improve swallowing in people with 1480
1389 Parkinson's Disease and dysphagia: A systematic review. 1481
1390 *Arch Phys Med Rehabil.* 2021;102(2):314-22. 1482
131. Manor Y, Mootanah R, Freud D, ve ark. Video-assisted 1483
1391 swallowing therapy for patients with Parkinson's disease. 1484
1392 *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(2):207–11 1485
132. Athukorala RP, Jones RD, Sella O, ve ark. Skill training for 1486
1393 swallowing rehabilitation in patients with Parkinson's 1487
1394 disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95:1374. 1488
133. Felix VN, Corrêa SM, Soares RJ. A therapeutic maneuver for 1489
1395 oropharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's 1490
1396 disease. *Clinics.* 2008;63:661. 1491
134. Sutton JP. Dysphagia in Parkinson's disease is responsive to 1492
1397 levodopa. *Park Relat Disord.* 2013;19(3):282–4. 1493

- 1420 135. Hunter P, Cramer J, Austin S, ve ark. Response of
1421 parkinsonian swallowing dysfunction to dopaminergic
1422 stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(5):579-
1423 83.
- 1424 136. Tison F, Wiart L, Guatterie M, ve ark. Effects of central
1425 dopaminergic stimulation by apomorphine on swallowing
1426 disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*.
1427 1996;11(6):729-32.
- 1428 137. Melo A, Monteiro L. Swallowing improvement after
1429 levodopa treatment in idiopathic Parkinson's disease: Lack of
1430 evidence. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(3):279-81.
- 1431 138. Lim A, Leow L, Huckabee M, ve ark. A pilot study of
1432 respiration and swallowing integration in Parkinson's
1433 disease: 'on' and 'off' levodopa. *Dysphagia*. 2008;23:76-81.
- 1434 139. Warnecke T, Suttrup I, Schröder JB, ve ark. Levodopa
1435 responsiveness of dysphagia in advanced Parkinson's disease
1436 and reliability testing of the FEES-Levodopa-test.
1437 *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;28:100-6.
- 1438 140. Nóbrega AC, Pinho P, Deiró M, ve ark. Levodopa treatment
1439 in Parkinson's disease: how does it affect dysphagia
1440 management?. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(3):340-
1441 1.
- 1442 141. Suttrup I, Oelenberg S, Hamacher C, ve ark. Endoscopic L-
1443 dopa-test for parkinsonian dysphagia (a pilot study).
1444 *Dysphagia*. 2011;26:482.
- 1445 142. Restivo DA, Palmeri A, Marchese-Ragona R. Botulinum
1446 toxin for cricopharyngeal dysfunction in Parkinson's disease.
1447 *N Engl J Med*. 2002;346(15):1174-5.
- 1448 143. Yorkston KM, Miller RM, Strand EA. Management of
1449 Speech and Swallowing in Degenerative Diseases. Austin,
1450 Texas: Pro-ed; 2004.
- 1451 144. Roche V. Percutaneous endoscopic gastrostomy. Clinical
1452 care of PEG tubes in older adults. *Geriatrics*.
1453 2003;58(11):22-6.
- 1454 145. Loeb M, McGeer A, McArthur M, ve ark. Risk factors for
1455 pneumonia and other lower respiratory tract infections in
1456 elderly residents of long-term care facilities. *Arch Intern
1457 Med*. 1999;159(17):2058-64.
- 1458 146. Opilla M. Aspiration risk and enteral feeding: a clinical
1459 approach. *Pract Gastroenterol*. 2003;1(27):89-96.
- 1460 147. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in
1461 the elderly. *Chest*. 2003;124(1):328-36.
- 1462 148. Ciocon JO, Silverstone FA, Graver LM, ve ark. Tube
1463 feedings in elderly patients: indications, benefits, and
1464 complications. *Arch Intern Med*. 1988;148(2):429-33.
- 1465 149. Baijens LWJ, Speyer R, Passos VL, ve ark. The effect of
1466 surface electrical stimulation on swallowing in dysphagic
1467 parkinson patients. *Dysphagia*. 2012;27(4):528-37.
- 1468 150. Heijnen BJ, Speyer R, Baijens LW, ve ark. Neuromuscular
1469 electrical stimulation versus traditional therapy in patients
1470 with Parkinson's disease and oropharyngeal dysphagia:
1471 effects on quality of life. *Dysphagia*. 2012;27(3):336-45.
- 1472 151. Lengerer S, Kipping J, Rommel N, ve ark. Deep brain
1473 stimulation does not impair deglutition in Parkinson's
1474 disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:847-53.
- 1475 152. Sunstedt S, Olofsson K, van Doorn J, ve ark. Swallowing
1476 function in Parkinson's patients following zona incerta deep
1477 brain stimulation. *Acta Neurol Scand*. 2012;12:350-6.
- 1478 153. Kulneff L, Sundstedt S, Olofsson K, ve ark. Deep brain
1479 stimulation-effects on swallowing function in Parkinson's
1480 disease. *Acta Neurol Scand*. 2012;1:1-8.
- 1481 154. Silbergerleit AK, Lewitt P, Junn F, ve ark. Comparison of
1482 dysphagia before and after deep brain stimulation in
1483 Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27:1763-8.
- 1484 155. Kitashima A, Umemoto G, Tsuboi Y, ve ark. Effects of
1485 subthalamic nucleus deep brain stimulation on the
1486 swallowing function of patients with Parkinson's disease.
1487 *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:480-2.
- 1488 156. Ciucci MR, Brakmeier-Kraemer JM, Shermann SJ.
1489 Subthalamic nucleus deep brain stimulation improves
1490 deglutition in Parkinson's disease. *Mov Disord*.
1491 2008;23(5):676-83.
- 1492 157. Xie T, Vigil J, MacCracken E, ve ark. Low-frequency
1493 stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of
1494 gait in patients with PD. *Neurology*. 2015;84(4):415-20.
- 1495 158. Xie T, Bloom L, Padmanaban M, ve ark. Long-term effect of
1496 low frequency stimulation of STN on dysphagia, freezing of
1497 gait and other motor symptoms in PD. *J Neurol Neurosurg
1498 Psychiatry*. 2018;89:989-94.
- 1499 159. Derrey S, Chastan N, Maltete D, ve ark. Impact of deep brain
1500 stimulation on pharyngo-esophageal motility: a randomized
1501 cross-over study. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:1214-
1502 22.
- 1503 160. Shin J, Yang E, Cho K, ve ark. Clinical application of
1504 repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke
1505 rehabilitation. *Neural Regen Res*. 2012;7(8):627-34.
- 1506 161. Sapor S, Ramig L, Fox C. Speech and swallowing disorders
1507 in Parkinson disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck
1508 Surg*. 2008;16(3):205-10.
- 1509 162. Khedr EM, Mohamed KO, Soliman RK, ve ark. The effect of
1510 high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation
1511 on advancing Parkinson's disease with dysphagia: double
1512 blind randomized clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair*.
1513 2019;33(6):442-52.

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT

Makale Başlığı / Manuscript Title

Yazarları arasında olduğum makale başka bir yerde sunulmamış ve yayımlanmamıştır. Makalenin içinde yer alan yazı, şekil veya diğer malzeme üzerinde başka bir kişinin veya kuruluşun yayın hakkı bulunmamaktadır. Aşağıdaki isimleri belirtilen kişiler makalede sunulan çalışmaya katkıda bulunmuşlardır. Yazarlar bu makalenin Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi / Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University adlı dergide belirtilen isim sıralaması ile yayınlanmasını onaylamaktadırlar. Katkıda bulunan bu kişi(ler) varsa işveren(ler)i yayın hakkı dışında aşağıda belirtilen telif haklarına sahiptirler: a) Patent hakkı b) Yazar(lar)ın ileride yazacakları kitap, verecekleri konferans, ders veya sözlü sunumlarda ücretsiz olarak makalede yer alan tüm bölümleri kullanma hakkı, c) Kendi kullanım amaçları dışında kopyalayarak çoğaltma hakları olup bu kopyaları satma hakları yoktur. Ancak, çoğaltma, sergileme, başkalarına verme ve diğer dağıtım durumlarında işbu makalenin tümüyle veya kısmen bir ortamda kullanımında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne atfı yapmaları gereklidir.

The manuscript titled above is not published or presented for publication elsewhere. Text, illustrations, and any other materials included in the manuscript do not infringe upon any existing copyright or other rights of anyone. The authors whose names appear below have contributed to the work presented and unanimously approve the publication of the manuscript in Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University / Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi with the names in the order indicated below. The Contributor(s) or, if applicable the Contributor's Employer, retain(s) all proprietary rights other than copyright, such as a) patent rights; b) to use, free of charge, all parts of this article for the authors' future works in books, lectures, classroom teaching or oral presentations; c) the right to reproduce the article for their own purposes provided that the copies are not offered for sale. However, reproduction, posting, transmission or other distribution or use of the article or any material contained therein, in any medium as permitted here under, requires a citation to Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University.

Yazışmadan Sorumlu Yazar / Corresponding Author

İmza / Signature

Adı Soyadı / Full Name		
Adres / Address		
Telefon / Telephone		
e-posta / e-mail		

Adı Soyadı / Full Name

Tarih / Date

İmza / Signature

1.	Adı Soyadı / Full Name	Tarih / Date	İmza / Signature
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			

Lütfen yazarların tüm isimlerini yazınız / Please write the full names of the authors

<http://dergipark.gov.tr/muskutd>

muglatipdergisi@mu.edu.tr

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kötekli Mahallesi Marmaris Yolu Bulvarı No:50

48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

Tel: +90 252 211 48 00 Faks / Fax: +90 252 211 13 45