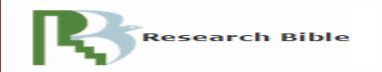




# Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi

MEDICAL JOURNAL OF MUĞLA SITKI KOÇMAN UNIVERSITY

İndeks / Indexing



## ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- Lomber Faset Sendromlu Hastalarda Pulse Radyofrekans Uygulamasının Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalite Üzerinde Etkileri** 1  
Effects of Pulse Radiofrequency Application on Health-Related Quality of Life in Patients with Lumbar Facet Syndrome  
*Kemal PAKSOY*
  - Non-Arteritik İskemik Optik Nöropatili Olgulardaki Optik Koherens Tomografi Bulguları** 6  
Optical Coherence Tomography Findings in the Patients with Non-Arteritic Ischemic Optic Neuropathy  
*Tolga CEYLAN, Vuslat GÜRLÜ, Göksu ALAÇAMLI*
  - The Predictive Factors of Malignancy in Follicular Lesion of Undetermined Significance** 15  
Önemi Belirsiz Foliküler Lezyonda Malignitenin Prediktif Faktörleri  
*Samet SAHİN, Hikmet PEHLEVAN OZEL, Yunus Nadi YUKSEK, Tanju TÜTÜNCÜ*
  - Leptinin Yara İyileşmesi Üzerine In Vitro Etkisinin Büyüme Faktörleri Üzerinden İncelenmesi** 19  
Investigation of The In Vitro Effect of Leptin on Wound Healing Through Growth Factors  
*Melike ÖZGÜL ÖNAL, Hülya ELBE, Gürkan YİĞİTTÜRK, Volkan YAŞAR, Feral ÖZTÜRK*
  - Seroprevalence of Toxoplasma Gondii, Rubella and Cytomegalovirus Among Pregnant Women in Our Clinic** 29  
Kliniğimizde Takipli Gebelerin Toksoplazma Gondii, Rubella ve Sitomegalovirus Seroprevalansının İncelenmesi  
*Mehmet Ferdi KINCI, Ercan SARUHAN, Ezgi KARAKAŞ PASKAL, Burak Ekrem ÇİTLİ, Burak SEZGİN*
  - The Outcomes of Caudal or Intravenous Addition of Morphine and Clonidine into The Caudal Block Performed with Levobupivacaine in Children; A Retrospective Study** 34  
Çocuklarda Levobupivakain ile Yapılan Kaudal Bloğa Kaudal veya İntravenöz Morfin ve Klonidin Ekleme Sonuçları; Geriye Dönük Bir Çalışma  
*Eylem YAŞAR, Ayşe Çiğdem TÜTÜNCÜ, Güner KAYA*
  - Evaluation of The Effects of Different Progesterone Treatment Methods on Fetal Aneuploidy Screening Tests** 42  
Farklı Progesteron Tedavi Yöntemlerinin Fetal Anöploidi Tarama Testleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi  
*Müjde Can IBANOĞLU, Caner KOSE, Tuğçe KACAN, Kadriye ERDOĞAN, Sinan KARADENİZ, Salim ERKAYA, Yaprak ENGIN-USTUN*
  - Adezif Kapsülit Tedavisinde Anestezi Altında Manipülasyon Sonrası Fizyoterapinin Etkinliği** 47  
The Efficacy of Physiotherapy After Manipulation Under Anesthesia in The Treatment of Adhesive Capsulitis  
*Gökhan İLYAS, Oğuzhan GÖKALP*
  - Künt Toraks Travması Sonrası Gelişen Multipl Kot Fraktürlerinde Ağrı Kontrolü İçin TENS (Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu)** 51  
TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) for Pain Control in Multiple Rib Fractures After Blunt Thoracic Trauma  
*Huriye Gülistan BOZDAĞ, Ufuk ÇAĞIRICI*
  - Vitamin D Role in Primary Dysmenorrhea** 58  
Primer Dismenorede D Vitaminin Rolü  
*Musa BÜYÜK, Kamuran SUMAN, Ebru GÖK, Pınar BÜTÜN, Zafer BÜTÜN, Murat SUMAN*
  - The Relationship between IL-1 $\beta$  [-31 T/C] Gene Polymorphism and Symptomatic Lumbar Disc Herniation** 62  
Semptomatik Lomber Disk Hernisi ile IL-1 $\beta$  [-31 T/C] Gen Polimorfizm İlişkisi  
*Veli CİTİSLİ, Aylin KÖSELER*
- ## OLGU SUNUMU / CASE REPORT
- Recurrent Herpes Infection in Two Cases with Chronic Myeloid Leukemia Using Dasatinib** 65  
Dasatinib Kullanan Kronik Myeloid Lösemi Tanılı İki Olguda Tekrarlayan Herpes Enfeksiyonu  
*Süreyya YİĞİT KAYA*
  - Eritema Nodosumun Eşlik Ettiği Bir Komplike Bruselloz Olgusu** 67  
A Case of Complicated Brucellosis Accompanied by Erythema Nodosum  
*Safiye Bilge GÜÇLÜ KAYTA, Servan VURUCU, Anıl AKÇA, Sevil ALKAN*
  - Penil Mondor Hastalığı: Olgu Sunumu** 70  
Penile Mondor's Disease: Case Report  
*Veysel KAPLANOĞLU, Hatice KAPLANOĞLU, Onur KARAÇİF*
  - Laparoskopik Bilateral Tubal Ligasyon Operasyonu Sonrasında İzlenen Rüptüre Dış Gebelik Olgusu Sunumu** 72  
A Case of Ruptured Ectopic Pregnancy Followed Up After Laparoscopic Bilateral Tubal Ligation Operation  
*Buğra ŞAHİN, Gizem CURA ŞAHİN*
  - Primary Squamous Cell Carcinoma of the Breast. A Case Report with Review of the Literature** 75  
Memenin Primer Skuamöz Hücreli Karsinomu. Olgu Sunumu Eşliğinde Literatürün Gözden Geçirilmesi  
*Ahmet Cem ESMEER, Ahmet DAG*

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/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. Haşim OLGUN  
(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**

Haşim OLGUN, MD (Baş Editör, Chief Editor)

Deniz AKPINAR, PhD

Tuba EDGÜNLÜ, PhD

Serkan ERGÖZEN, MD

Arife ZEYBEK, MD

Burak Can DEPBOYLU, MD

Özgür TANRIVERDİ, MD

Egemen KAYA, MD, PhD

Özcan BAŞARAN, MD

Tanju MERCAN, PhD

Özkan İLHAN, MD

Eda ÜSTÜNEL, PhD

Eralp DOĞU, PhD

Burcu KASAP, MD

Fulden CANTAŞ TÜRKİŞ, PhD

**Abstracting & Indexing**



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 yönlere 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**: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/muskutd>



**Yayın Kurulu / Publication Committee**

Ahmet Murat ÇAKMAK, Ankara

Ali ALKAN, Muğla

Ayşe SAHABOĞLU, Stuttgart, Almanya

Bakiye UĞUR, Muğla

Buğra HARMANDAR, Muğla

Can Naci KOCABAŞ, Muğla

Cem ŞAHİN, Muğla

Ethem ACAR, Muğla

Evren YAŞAR, Ankara

Fatih AKIN, Muğla

Fehime Esra ÖZER, İzmir

Feral ÖZTÜRK, Muğla

Geovanny O. SANTİLLAN, Toronto,

Amerika

Gülnehal KUTLU, Muğla

Gürbüz AKÇAY, Denizli

Hakan DÖNERAY, Erzurum

Harun ÜÇÜNCÜ, Muğla

Hasan HAVİTÇİOĞLU, İzmir

Hayrettin ŞAHİN, Muğla

Hüseyin TAN, Erzurum

İbrahim CANER, Sakarya

İbrahim TEKDEMİR, Ankara

İlker TAŞÇI, Ankara

İrfan Oğuz ŞAHİN, Samsun

İsmail Çetin ÖZTÜRK, Muğla

Kemal GÜNGÖRDÜK, Muğla

Levent YAMANEL, Ankara

Mehmet KARACAN, İstanbul

Murat BOZKURT, Ankara

Mustafa BÜYÜKAVCI, Konya

Mustafa ÇIKIRIKCIOĞLU, Geneva, İsviçre

Mustafa Nazım KARALEZLİ, Muğla

Naci CEVİZ, Erzurum

Neşe ÇINAR, Muğla

Nevres Hürriyet AYDOĞAN, Muğla

Nurcan CENGİZ, Muğla

Okay NAZLI, Muğla

Önder ÖZCAN, Muğla

Semir ÖZDEMİR, Antalya

Sibel DEMİR DEVİREN, San Francisco,

Amerika

Süleyman Cüneyt KARAKUŞ, Muğla

Tunay KARLIDERE, Balıkesir

Turan DEMİRCAN, Muğla

Ümit Başar SEMİZ, Ankara

Vedat Semai BEK, Muğla

Y. Alper SÖNMEZ, Ankara

Yasemin BALCI, Muğla

Zeki ODABAŞI, Ankara



**Danışma Kurulu / Advisory Board**

Abdullah GEDİK, Diyarbakır  
Ahmet İMERCİ, Muğla  
Ahmet KADERLİ, Muğla  
Ahmet Murat ÇAKMAK, Ankara  
Alev SÜZEN, Muğla  
Ali ALKAN, Muğla  
Ayşe KURTULUŞ DERELİ, Denizli  
Ayşe SAHABOĞLU, Stuttgart,  
Almanya  
Bakiye UĞUR, Muğla  
Başak ALTIPARMAK, Muğla  
Birdal YILDIRIM, Muğla  
Buğra HARMANDAR, Muğla  
Burak ÖZŞEKER, Muğla  
Burak SEZGİN, Muğla  
Bülent HUDDAM, Muğla  
Bülent ÖZLEK, Muğla  
Can Naci KOCABAŞ, Muğla  
Cem ŞAHİN, Muğla  
Çağrı GÖKDOĞAN, Muğla  
Deniz EROL, Elazığ  
Edip Güvenç ÇEKİÇ, Muğla  
Emine Figen TARHAN, Muğla  
Emine Neşe YENİÇERİ, Muğla  
Emine Tuğba ALATAŞ, Muğla  
Emre GÜLTAÇ, Muğla  
Ercan SARUHAN, Muğla  
Erdoğan M. SÖZÜER, Kayseri  
Erdoğan ÖZGÜR, Muğla  
Eren AKBABA, Muğla  
Esin SAKALLI ÇETİN, Muğla  
Ethem ACAR, Muğla  
Evren GÜMÜŞ, Muğla  
Fatih AKIN, Muğla  
Fatih Mehmet AZIK, Muğla  
Fehime Esra ÖZER, İzmir  
Feral ÖZTÜRK, Muğla  
Feray AKGÜL ERDİL, Malatya  
Feridun BÜLBÜL, Adana  
Funda DİNÇ, Muğla  
Geovanny O. SANTİLLAN, Toronto,  
Amerika  
Gökhan PEKTAŞ, Muğla  
Gönen MENGİ, Muğla  
Gülhan AKBABA, Muğla  
Gülnihal KUTLU, Muğla

Gürbüz AKÇAY, Denizli  
Hakan DÖNERAY, Erzurum  
Harun ÜÇÜNCÜ, Muğla  
Hasan DELİKTAŞ, Muğla  
Hasan HAVİTÇIOĞLU, İzmir  
Hayrettin ŞAHİN, Muğla  
Hülya ELBE, Muğla  
Hüseyin Cem ŞİMŞEK, Muğla  
Hüseyin TAN, Erzurum  
Hüseyin TARHAN, Muğla  
İlgaz KAYILIOĞLU, Muğla  
İbrahim ALTUN, Muğla  
İbrahim CANER, Sakarya  
İbrahim Önder YENİÇERİ, Muğla  
İlker AKARKEN, Muğla  
İrfan Oğuz ŞAHİN, Samsun  
İsmail Çetin ÖZTÜRK, Muğla  
Kadri KARAER, Gaziantep  
Kemal GÜNGÖRDÜK, Muğla  
Kenan KARBEYAZ, Eskişehir  
Levent YAMANEL, Ankara  
Leyla TEKİN, Muğla  
Lütfi Barlas AYDOĞAN, Adana  
Mehmet İlkey KOŞAR, Muğla  
Mehmet KARACAN, İstanbul  
Melike KORKMAZ TOKER, Muğla  
Mert KÜÇÜK, Muğla  
Metin PIÇAKIEFE, Muğla  
Murat BOZKURT, Ankara  
Musa DİRLİK, Aydın  
Mustafa BÜYÜKAVCI, Konya  
Mustafa CIKIRIKCIOĞLU, Geneva,  
İsviçre  
Mustafa Nazım KARALEZLİ, Muğla  
Mustafa YILMAZ, Muğla  
Müesser ÖZCAN, Muğla  
Naci CEVİZ, Erzurum  
Nazile ERTÜRK, Muğla  
Nesrin FİLİZ BAŞARAN, Muğla  
Neşat ÇULLU, Muğla  
Neşe ÇINAR, Muğla  
Nevres Hürriyet AYDOĞAN, Muğla  
Nilay HAKAN, Muğla  
Nilfer ŞAHİN, Muğla  
Nursel DİKMEN, Hatay  
Oğuzhan ÇELİK, Muğla

Okay NAZLI, Muğla  
Onur ELMAS, Muğla  
Osman VIRIT, Muğla  
Ozan GÖKDOĞAN, Muğla  
Önder ÖZCAN, Muğla  
Özgür İLİHAN ÇELİK, Muğla  
Özgür KEŞKEK, Antalya  
Özkan GÜNGÖR, Kahramanmaraş  
Özlem ÖZ, Şanlıurfa  
Özlem SAĞIR, Balıkesir  
Özlem ŞENGÖREN DİKİŞ, Muğla  
Pınar ASLAN KOŞAR, Isparta  
Rüya ÇİNKİLİÇ, Muğla  
Sabahattin SÜL, Muğla  
Sabri KÖSEOĞLU, Muğla  
Sadık KILIÇTURGAY, Bursa  
Semir ÖZDEMİR, Antalya  
Semra ÖZDEMİR, Çanakkale  
Serkan Yaşar ÇELİK, Muğla  
Sernaz UZUNOĞLU, Edirne  
Servet KAVAK, İzmir  
Sevim KARAKAŞ ÇELİK, Zonguldak  
Sibel DEMİR DEVİREN, San  
Francisco, Amerika  
Suzan DEMİR PEKTAŞ, Muğla  
Süleyman Cüneyt KARAKUŞ, Muğla  
Süleyman DAŞDAĞ, İstanbul  
Tunay KARLIDERE, Balıkesir  
Turan DEMİRCAN, Muğla  
Turhan TOĞAN, Muğla  
Ulaş AKGÜN, Muğla  
Umut CANBEK, Muğla  
Ümit Başar SEMİZ, Ankara  
Ümit ÜNÜVAR GÖÇEOĞLU, Muğla  
Ümmühani ÖZEL TÜRKÇÜ, Muğla  
Vedat Semai BEK, Muğla  
Volkan DOĞAN, Muğla  
Yakup KUMTEPE, Erzurum  
Yalçın GÖLCÜK, Muğla  
Yasemin BALCI, Muğla  
Yaşar TOPAL, Muğla  
Yelda DERE, Muğla  
Zeki ODABAŞI, Ankara  
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 Mugla Sıtkı Kocman University is a periodical of Medical School of Mugla Sıtkı Kocman University and is published three times per year; in April, August, and December. The Medical Journal of Mugla 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 Mugla 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 Mugla 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. 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.

#### Editörler Kurulu (Editorial Board)

Haşim OLGUN, MD (Baş Editör, Chief Editor)

Deniz AKPINAR, PhD  
Serkan ERGÖZEN, MD  
Burak Can DEPBOYLU, MD  
Egemen KAYA, MD, PhD  
Tanju MERCAN, PhD  
Eda ÜSTÜNEL, PhD  
Burcu KASAP, MD

Tuba EDGÜNLÜ, PhD  
Arife ZEYBEK, MD  
Özgür TANRIVERDİ, MD  
Özcan BAŞARAN, MD  
Özkan İLHAN, MD  
Eralp DOĞU, PhD  
Fulden CANTAŞ TÜRKİŞ, PhD

**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](mailto:muglatipdergisi@mu.edu.tr)

**İnternet Adresi / URL:** <https://dergipark.org.tr/tr/pub/muskutd>



## YAZARLARA BİLGİ

<http://dergipark.gov.tr/muskutd/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 yayınlanmak 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 hakeemliğe 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](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 olmadığı durumda 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](http://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 bildiri 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](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne uygun olarak verilmelidir [www.bilimterimleri.com](http://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 paragrafta 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 experimentants 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](http://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](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) Turkish key words should be appropriate to "Türkiye Bilim Terimleri (TBT)" [www.bilimterimleri.com](http://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 biostatics 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

- **Lomber Faset Sendromlu Hastalarda Pulse Radyofrekans Uygulamasının Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalite Üzerinde Etkileri** 1  
Effects of Pulse Radiofrequency Application on Health-Related Quality of Life in Patients with Lumbar Facet Syndrome  
*Kemal PAKSOY*
- **Non-Arteritik İskemik Optik Nöropatili Olgulardaki Optik Koherens Tomografi Bulguları** 6  
Optical Coherence Tomography Findings in the Patients with Non-Arteritic Ischemic Optic Neuropathy  
*Tolga CEYLAN, Vuslat GÜRLÜ, Göksu ALAÇAMLI*
- **The Predictive Factors of Malignancy in Follicular Lesion of Undetermined Significance** 15  
Önemi Belirsiz Foliküler Lezyonda Malignitenin Prediktif Faktörleri  
*Samet SAHİN, Hikmet PEHLEVAN OZEL, Yunus Nadi YUKSEK, Tanju TÜRÜNÇÜ*
- **Leptinin Yara İyileşmesi Üzerine In Vitro Etkisinin Büyüme Faktörleri Üzerinden İncelenmesi** 19  
Investigation of The In Vitro Effect of Leptin on Wound Healing Through Growth Factors  
*Melike ÖZGÜL ÖNAL, Hülya ELBE, Gürkan YİĞİTTÜRK, Volkan YAŞAR, Feral ÖZTÜRK*
- **Seroprevalence of Toxoplasma Gondii, Rubella and Cytomegalovirus Among Pregnant Women in Our Clinic** 29  
Kliniğimizde Takipli Gebelerin Toksoplazma Gondi, Rubella ve Sitomegalovirus Seroprevalansının İncelenmesi  
*Mehmet Ferdi KINCI, Ercan SARUHAN, Ezgi KARAKAŞ PASKAL, Burak Ekrem ÇİTİL, Burak SEZGİN*
- **The Outcomes of Caudal or Intravenous Addition of Morphine and Clonidine into The Caudal Block Performed with Levobupivacaine in Children; A Retrospective Study** 34  
Çocuklarda Levobupivacain ile Yapılan Kaudal Bloğa Kaudal veya İntravenöz Morfin ve Klonidin Eklenmesinin Sonuçları; Geriye Dönük Bir Çalışma  
*Eylem YAŞAR, Ayşe Çiğdem TÜRÜNÇÜ, Güner KAYA*
- **Evaluation of The Effects of Different Progesterone Treatment Methods on Fetal Aneuploidy Screening Tests** 42  
Farklı Progesteron Tedavi Yöntemlerinin Fetal Anöploidi Tarama Testleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi  
*Mujde Can IBANOĞLU, Caner KOSE, Tuğçe KACAN, Kadriye ERDOĞAN, Sinan KARADENİZ, Salim ERKAYA, Yaprak ENGİN-USTUN*
- **Adezif Kapsülit Tedavisinde Anestezi Altında Manipülasyon Sonrası Fizyoterapinin Etkinliği** 47  
The Efficacy of Physiotherapy After Manipulation Under Anesthesia in The Treatment of Adhesive Capsulitis  
*Gökhan İLYAS, Oğuzhan GÖKALP*
- **Künt Toraks Travması Sonrası Gelişen Multipl Kot Fraktürlerinde Ağrı Kontrolü İçin TENS (Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu)** 51  
TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) for Pain Control in Multiple Rib Fractures After Blunt Thoracic Trauma  
*Huriye Gülistan BOZDAĞ, Ufuk ÇAĞIRICI*
- **Vitamin D Role in Primary Dysmenorrhea** 58  
Primer Dismenorede D Vitaminin Rolü  
*Musa BÜYÜK, Kamuran SUMAN, Ebru GÖK, Pınar BÜTÜN, Zafer BÜTÜN, Murat SUMAN*
- **The Relationship between IL-1β [-31 T/C] Gene Polymorphism and Symptomatic Lumbar Disc Herniation** 62  
Semptomatik Lomber Disk Hernisi ile IL-1β [-31 T/C] Gen Polimorfizm İlişkisi  
*Veli CİTİSLİ, Aylın KÖSELER*

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **Recurrent Herpes Infection in Two Cases with Chronic Myeloid Leukemia Using Dasatinib** 65  
Dasatinib Kullanan Kronik Myeloid Lösemi Tanılı İki Olguda Tekrarlayan Herpes Enfeksiyonu  
*Süreyya YİĞİT KAYA*
- **Eritema Nodosumun Eşlik Ettiği Bir Komplike Bruselloz Olgusu** 67  
A Case of Complicated Brucellosis Accompanied by Erythema Nodosum  
*Safıye Bilge GÜÇLÜ KAYTA, Servan VURUCU, Anıl AKÇA, Sevil ALKAN*
- **Penil Mondor Hastalığı: Olgu Sunumu** 70  
Penile Mondor's Disease: Case Report  
*Veysel KAPLANOĞLU, Hatice KAPLANOĞLU, Onur KARACIF*
- **Laparoskopik Bilateral Tubal Ligasyon Operasyonu Sonrasında İzlenen Rüptüre Dış Gebelik Olgusu Sunumu** 72  
A Case of Ruptured Ectopic Pregnancy Followed Up After Laparoscopic Bilateral Tubal Ligation Operation  
*Buğra ŞAHİN, Gizem CURA ŞAHİN*
- **Primary Squamous Cell Carcinoma of the Breast. A Case Report with Review of the Literature** 75  
Memenin Primer Skuamöz Hücreli Karsinomu. Olgu Sunumu Eşliğinde Literatürün Gözden Geçirilmesi  
*Ahmet Cem ESMER, Ahmet DAG*



## 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

<b>Adı Soyadı / Full Name</b>		
<b>Adres / Address</b>		
<b>Telefon / Telephone</b>		
<b>e-posta / e-mail</b>		

### 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](mailto: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

# Lomber Faset Sendromlu Hastalarda Pulse Radyofrekans Uygulamasının Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalite Üzerinde Etkileri

## Effects of Pulse Radiofrequency Application on Health-Related Quality of Life in Patients with Lumbar Facet Syndrome

Kemal PAKSOY

Bahçelievler Memorial Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, İstanbul

### Öz

Pulse radyofrekans (PRF) tedavisi lomber faset sendromuna (LFS) bağlı ağrı tedavisi için analjezi sağlamada alternatif tedavi olarak önerilmektedir. Bu çalışmada klinik başarının yanında sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. LFS nedeni ile PRF uygulaması yapılan hastalarda klinik etkinliği değerlendirmek için Vizüel Ağrı Skalası (VAS) ve Oswestry Özürlülük İndeksi (OÖİ) kullanıldı. Sağlıkla ilgili yaşam kalite değerlendirmesi ise Medical Outcome Study Short Form-36 (SF-36) ile yapıldı. Değerlendirme işlem öncesi, işlem sonrası birinci ay ve on ikinci ayda yapıldı. Toplam 12 hastaya PRF uygulaması yapıldı. İşlem öncesi ile işlem sonrası birinci ay ve on ikinci ay VAS ve OÖİ değerlerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). Aynı şekilde SF-36 değerlendirmesindeki değişiklikler de işlem öncesine göre işlem sonrası birinci ay ve on ikinci ayda anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). LFS hastalarında PRF uygulaması ağrı üzerinde iyileştirici etkiye sahiptir. Lomber faset sendromuna bağlı oluşan bel ağrılarının hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini bozduğu tedavi sonrasında ise tatmin edici yaşam kalitesine kavuşmaya yardım ettiği tespit edildi. Bu tarz ağrılarda PRF uygulamasının etkinliği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kısa Form-36, Lomber Faset Sendromu, Oswestry Özürlülük İndeksi, Pulse Radyofrekans, Vizüel Ağrı Skalası

### Abstract

Pulse radiofrequency (PRF) therapy is recommended as an alternative therapy to provide analgesia for the treatment of pain associated with lumbar facet syndrome (LFS). In this study, it was aimed to evaluate its effectiveness on the health-related quality of life as well as clinical success. Visual analog scale (VAS) and Oswestry Disability Index (ODI) were used to evaluate clinical efficacy in patients who underwent PRF for LFS. Health-related quality of life assessment was done with the Medical Outcome Study Short Form-36 (SF-36). Evaluation was done before the procedure, at the first month and at the twelfth month after the procedure. A total of 12 patients underwent PRF. The changes in VAS and ODI values before the procedure and at the first and 12th months after the procedure were statistically significant ( $p < 0.001$ ). Likewise, the changes in the SF-36 evaluation were significant in the first and twelfth months after the procedure compared to the pre-procedure ( $p < 0.001$ ). PRF application has a healing effect on pain in LFS patients. It has been determined that low back pain due to lumbar facet syndrome impairs the health-related quality of life of the patients and helps to achieve a satisfactory quality of life after the treatment. The effectiveness of PRF application should be kept in mind in such pains.

**Keywords:** Short Form-36, Lumbar Facet Syndrome, Oswestry Disability Index, Pulse Radiofrequency, Visual Analog Scale

### Giriş

Omurga dinamik bir yapıdır. Kendi içinde sagittal ve koronal düzlemlerde dengededir. Bu dengeyi bozabilecek en önemli sorun lomber bölge kaynaklı ağrılardır (1). Bel ağrısı insan yaşamı boyunca sık görülen ve yaşam kalitesini bozan klinik bir tablodur (2). Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan dejeneratif süreçte bel ağrısı görülme sıklığı artmaktadır. Özellikle lomber faset eklemlerinde oluşan dejeneratif değişiklikler bel ağrısında önemli yer tutacaktır (3).

Klinik lomber faset eklem sendromu (LFS) kalçaya, kasık kenarlarına veya uyluklara yayılan aynı zamanda diz üzerinde duran, tek ya da iki taraflı bel ağrısı olarak tanımlanır (4). Ağrı belin ekstansiyon hareketinde artarken fleksiyon hareketi ile azalır. Bel ağrılarının etiolojilerini tespit

edebilmek için birçok radyolojik görüntüleme teknikleri olmasına rağmen faset sendromu tanısı için faset blokajı uygulaması önemli yer tutar (5).

Steroid ve lokal anestezik maddelerin peri-artiküler veya intra-artiküler uygulamaları tanı ve tedavi amaçlı yaygın kullanılmaktadır. Bu uygulamalar ağrıyı kısa süreli geçirse de uzun süreli fayda sağlama konusunda tartışmalıdır (6,7).

LFS tedavisinde pulse radyofrekans (PRF) uygulaması önemli yer tutmaktadır. Ancak etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Nöromodülatör tip bir etki ile sinaptik iletimde değişiklik yaptığı düşünülmektedir (8).

Çalışmamızdaki amacımız LFS tanısı olan hastalarda tedavi amaçlı kullanılan PRF uygulamasının klinik etkilerini vizüel ağrı skalası (VAS) ve Oswestry özürlülük indeksi (OÖİ) ile değerlendirmektir. Aynı zamanda literatürde olmayan LFS hastalarında PRF uygulamasının sağlıkla ilişkili yaşam kalite ölçeklerinden Medical Outcome Study Short Form-36 (SF-36) üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Helsinki bildirgesine uygun bir şekilde yapıldı. İstanbul Bahçelievler Memorial

Kemal PAKSOY	ORCID No 0000-0002-7677-7356
Başvuru Tarihi / Received:	30.09.2021
Kabul Tarihi / Accepted :	10.05.2022
Adres / Correspondence :	Kemal PAKSOY Bahçelievler Memorial Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, İstanbul
e-posta / e-mail :	drkemalpaksoy@hotmail.com

Hastanesinde Ocak 2019- Nisan 2020 tarihleri arasında LFS tanısı konup PRF uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın etik açıdan uygunluğu, Bahçelievler Memorial Hastanesi Etik Komisyonunda 26.04.2021 tarihli incelenmiş ve 14 no'lu kararla oy birliğiyle onaylanmıştır. İşlem öncesi bütün hastalardan imzalı onam alındı. Hastalarda klinik değerlendirme için işlem öncesi, işlem sonrası birinci ay ve birinci yıl yaşam kalite ölçeklerinden SF-36 testi yapıldı.

#### Kabul Kriterleri

1. Herhangi bir nedenden dolayı omurga cerrahisi geçirmemiş olması
2. Lomber disk hernisine bağlı olabilecek radikülopatik ağrılarının olmaması
3. Skolyoz gibi deformite bozukluğu olmaması
4. Faset eklemlerindeki osteoartrit derecelendirilmesinde Grade 3 veya Grade 4 olması (9)
5. Altı aydan uzun süre devam eden ve konservatif tedaviye yanıt vermeyen bel ağrısının olması

#### Dışlama Kriterleri

1. Bel ağrısı kaynağı olabilecek enfeksiyöz, inflamatuvar, tümöral, metabolik nedenler
2. Abdominal veya pelvik organlardan yansıyan ağrılarının olması
3. Pıhtılaşma bozukluğu olması

#### Sağlıkla İlgili Yaşam Kalite Ölçeği

SF-36 değerlendirme ölçeği 8 alt parametreden oluşur. Bu ankette toplam 36 madde bulunmaktadır. Fiziksel Fonksiyon (FF) (10 madde), Sosyal İşlev (Sİ) (2 madde), Fiziksel Rol Güçlüğü (FRG) (4 madde), Emosyonel Rol Güçlüğü (ERG) (3 madde), Ruhsal Sağlık (RS) (5 madde), Enerji/Canlılık/Vitalite (ECV) (4 madde), Ağrı (A) (2 madde) ve Genel Sağlık Algısı (GSA) (5 madde) şeklinde alt parametrelerle değerlendirme yapılmaktadır. Her bir maddeye verilen cevapların puanlamaları kendi içinde hesaplanır ve 0-100 arasında değişen bir ölçeğe dönüştürülür. Düşük puan kötü sağlık durumunu ifade ederken yüksek puan daha iyi sağlık durumunu ifade etmektedir (10).

#### Vizüel Ağrı Skalası (VAS)

Visual Analog Skala (VAS) 100 mm'lik bir çizginin iki ucuna ağrı hiç yok ve ağrı çok şiddetli şeklinde yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir (11).

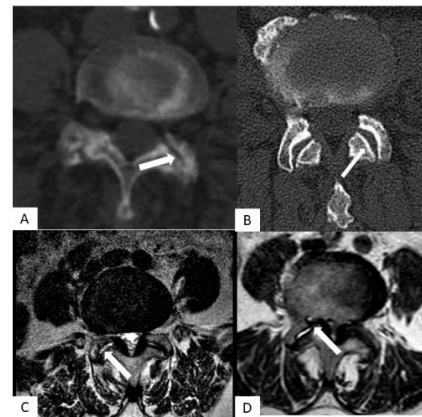
#### Oswestry Özürüllük İndeksi (OÖİ)

Bel ağrısını değerlendirmek için geliştirilen ve 10 maddeden oluşan bir testtir. Ağrı şiddetini, kendine bakımı, yük kaldırma-taşıma, yürüyüş,

oturma, ayakta durma, uyku, ağrının değişme derecesini, yolculuk ve sosyal hayatı sorgulamaktadır. 0 ile 5 puan arası puanlama yapılır. Toplam puan iki ile çarpılarak sonuç elde edilir (12).

#### PulseRadyofrekans Uygulama Prosedürü

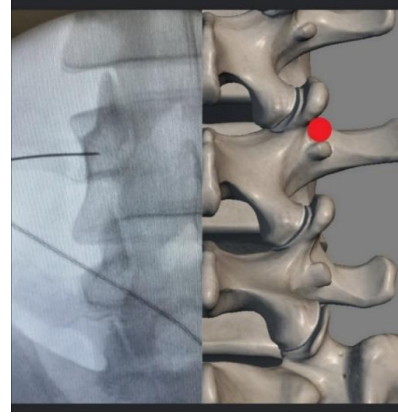
Operasyon odasına alınan tüm olgularda, rutin elektrokardiyografi (EKG), non-invaziv kan basıncı ve periferik arter saturasyonu (SpO2) monitorizasyonları gerçekleştirildi. Monitorizasyondan sonra hastalar prone pozisyonda yumuşak elastik yastıklar bası oluşturmaktan kaçınmak için abdomen lateral kısımlarına koyuldu. C kolu skopi kullanılarak anterior-posterior (AP) ve lateral floroskopik görüntü alındı. Uygulanacak lomber seviyeler tespit edilerek, işaret kalemi ile belirlendi. İşaretlenen bölgenin sterilizasyonu antiseptik solüsyonla kullanılarak yapıldı. İşaretlenen seviyelere %1'lik lidokain cilt-cilt altına lokal anestezi uygulandı. Daha sonra skopi kullanılarak radyofrekans için kullanılacak özel bir elektrod (22 G, 5 mm'lik aktif uçlu elektrod) ile işleme başlandı. Transvers proceses yaklaşınca foramenin süperior ve dorsale doğru yönlendirildi. Elektrodun ucu, AP görüntülemeye faset eklemin ortasına, lateral görüntülemeye ise foramenin üst ve dorsal alanına yerleştirildi. Duyusal ve motor uyarılar alınır. Duyusal stimülasyon 50 Hz frekansta 0.4- 0.7 V arasındadır. Motor stimülasyon ise 2 Hz frekansta olup duyusal stimülasyonun en az iki katı volttaadır. Bu şekilde uyarılar alındıktan sonra pulseradyofrekans 42°C olacak şekilde 2 dakika uygulandı. İşlem sonrası hastalar 4 saat süre ile serviste takip edilip önerileri ile taburcu edildi. PRF uygulaması yapılan hastanın faset eklemlerine yönelik radyolojik görüntüleri Şekil 1'de ve uygulamanın şematik görüntüleri şekil 2'dedir.



**Şekil 1.** A) Bilgisayarlı tomografide faset eklemlerinde osteofitik değişiklikler (beyaz ok). B) Eklemler aralığında genişleme ve eklemler yüzeylerinde osteosklerotik değişiklikler (beyaz ok). C) Manyetik rezonans görüntülemeye eklemler içi sıvı artışı (beyaz ok). D) Manyetik rezonans görüntülemeye eklemler aralığında bozukluk ve ligamant kalınlaşması (beyaz ok).

### İstatistiksel Yöntem

Veriler işlem öncesi ile işlem sonrası birinci ve on ikinci ayında PRF uygulamasının yaşam kalite değerlendirilmesi SF-36, VAS ve OÖİ olarak sonuçları ayrı şekilde minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma olarak Tablo 1’de verildi. İkili veri analiz için Wilcoxon Signed Ranks testi üçlü veri analizi içinse Friedman testi kullanılmıştır. Çalışmamız pilot çalışma olduğu için güç analizi yapılmadı. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-wilk testi ile yapıldı. Verilerin kantitatif olup olmaması, verilerin bağımlı olup olmaması ve verilerin dağılımlarına göre uygun istatistiksel yöntem seçildi. İstatistiksel analiz, cerrahi prosedürlere kör olan bağımsız bir istatistikçi tarafından yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlendi.



Şekil 2. Lomber faset eklemine Pulseradyofrekans uygulamasının şematik görüntüsü. Kırmızı yuvarlak alan uygulamanın yapıldığı lokalizasyondur.

Tablo 1. VAS, OÖİ ve SF-36 parametrelerinin istatistiksel verileri

	Min	Mak	Ort	Median	SS	Asymp. Sig. (2-tailed)
Yaş	45.0	79.0	63.318	62.500	9.9014	
Boy kilo indeksi	20.1	29.1	24.805	24.800	2.4500	
VAS*	6.0	10.0	8.500	8.500	1.0579	*/** p<0.001
VAS**	1.0	4.0	2.045	2.500	.9989	*/*** p<0.001
VAS***	1.0	5.0	2.682	2.500	1.1291	**/** p=0.002
OÖİ *	44.0	72.0	57.545	58.000	7.4048	*/** p<0.001
OÖİ **	.0	10.0	5.091	7.000	2.9424	*/*** p<0.001
OÖİ ***	.0	12.0	6.545	7.000	3.6086	**/** p=0.013
Fiziksel fonksiyon*	20.0	35.0	26.136	25.000	4.3457	*/** p<0.001
Fiziksel fonksiyon**	75.0	100.0	87.500	85.000	6.8574	*/*** p<0.001
Fiziksel fonksiyon***	70.0	100.0	86.136	85.000	8.4419	**/** p=0.472
Fiziksel rol güçlüğü*	.0	25.0	4.545	.000	9.8693	*/** p<0.001
Fiziksel rol güçlüğü**	75.0	100.0	94.318	100.000	10.7233	*/*** p<0.001
Fiziksel rol güçlüğü***	75.0	100.0	90.909	100.000	12.3091	**/** p=0.083
Emosyonel rol güçlüğü*	.0	33.3	6.055	.000	13.1459	*/** p<0.001
Emosyonel rol güçlüğü**	66.6	100.0	92.409	100.000	14.3263	*/*** p<0.001
Emosyonel rol güçlüğü***	66.6	100.0	87.855	100.000	16.4450	**/** p=0.083
Enerji/canlılık/vitalite*	20.0	40.0	24.318	20.000	6.6000	*/** p<0.001
Enerji/canlılık/vitalite**	75.0	90.0	85.682	90.000	6.2289	*/*** p<0.001
Enerji/canlılık/vitalite***	75.0	90.0	85.000	90.000	6.5465	**/** p=0.180
Ruhsal sağlık*	44.0	60.0	51.273	52.000	5.6077	*/** p<0.001
Ruhsal sağlık**	76.0	96.0	86.000	84.000	7.6842	*/*** p<0.001
Ruhsal sağlık***	76.0	96.0	84.727	84.000	7.8691	**/** p=0.102
Sosyal işlev*	25.0	50.0	29.545	25.000	7.2636	*/** p<0.001
Sosyal işlev**	87.5	100.0	96.591	100.000	5.6980	*/*** p<0.001
Sosyal işlev***	87.5	100.0	94.886	100.000	6.2905	**/** p=0.083
Ağrı*	.0	45.0	20.795	22.500	14.4417	*/** p<0.001
Ağrı**	87.5	100.0	92.955	90.000	5.5440	*/*** p<0.001
Ağrı***	87.5	100.0	91.591	90.000	4.7900	**/** p=0.083
Genel sağlık algısı*	30.0	40.0	35.227	35.000	4.2194	*/** p<0.001
Genel sağlık algısı**	75.0	95.0	88.864	90.000	6.1590	*/*** p<0.001
Genel sağlık algısı***	75.0	95.0	88.182	90.000	6.0838	**/** p=0.083

\*İşlem öncesi,\*\* İşlem sonrası birinci ay,\*\*\* İşlem sonrası on ikinci ay, Min:Minimum, Mak:Maksimum, Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, VAS: Visual Analog Skalası, OÖİ: Oswestry Özürlülük İndeksi, FF: Fiziksel Fonksiyon, FRG: Fiziksel Rol Güçlüğü, ERG: Emosyonel rol güçlüğü, ECV: Enerji/Canlılık/Vitalite, RS: Ruhsal Sağlık, SI: Sosyal İşlev, A: Ağrı, GSA: Genel sağlık algısı

### Bulgular

Çalışmaya toplam 12 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 56.6 olup hastalardan 8 tanesi (%66.6) kadın 4 tanesi (%33.4) erkekti. Ortalama bel ağrı süresi bir yıldan uzun olup PRF uygulaması yapılmadan önce her hastaya tanısal faset eklem blokajı enjeksiyonu

ya yapıldı. Toplam 21 lomber faset tedavi edildi. Tedavi edilen faset dağılımının %47.6’sı L4-5 (10 faset), %28.5’i L5-S1 (6 faset) ve %23.9’u L3-L4 (5 faset) şekildedeydi. İşlem öncesinde VAS değeri  $8.5 \pm 1.05$ , işlem sonrasında birinci ayında  $2.045 \pm 0.99$  ve on ikinci ayında  $2.682 \pm 1.129$  olup işlem öncesine göre işlem sonrası birinci ay ve on ikinci aydaki

değerlerin kendi arasındaki değişiklikler iyileşme yönünde anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Ancak işlem sonrası birinci ay ile işlem sonrası on ikinci aydaki değişiklikler anlamlı değildi. İşlem öncesinde OÖİ değeri  $57.545 \pm 7.4048$ , işlem sonrasında birinci ayında  $5.091 \pm 2.9424$  ve on ikinci ayında  $6.545 \pm 3.6086$  olup işlem öncesine göre işlem sonrası birinci ay ve on ikinci aydaki değerlerin kendi arasındaki değişiklikler iyileşme yönünde anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Ancak işlem sonrası birinci ay ile işlem sonrası on ikinci aydaki değişiklikler anlamlı değildi. SF-36 testinin bütün alt parametre değerlerindeki işlem öncesine göre işlem sonrası birinci ay ve on ikinci aydaki değişiklikler anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Ancak işlem sonrası birinci ay ile işlem sonrası on ikinci aydaki parametrelerdeki değişiklikler anlamlı değildi. Tüm hastaların klinik sonuçları VAS, OÖİ ve SF-36 kullanılarak değerlendirilmiş olup veriler minimum, maksimum, ortalama, median, standart sapma ve p değerleri şeklinde işlem öncesi, işlem sonrası birinci ay ve on ikinci ay olarak Tablo 1'de özetlendi.

## Tartışma

Bel ağrısı toplumda sık görülen, yaşam kalitesini bozan, iş gücü kaybına neden olan, tanı ve tedavi maliyeti yüksek olan klinik bir tablodur (13,14). Bel ağrıların nedenleri içerisinde yaklaşık %30-45 oranında lomber faset kaynaklı ağrılar sorumludur (15). Faset eklem yapısını oluşturan fibröz kapsül, sinoviyal membran, hiyalin kıkırdak ve kemik yapılarıdaki bozukluklar faset ağrılarına sebep olmaktadır. Eklem üzerinde artan stres ve tekrarlayan düşük enerjili travmalar bu yapıları bozmaktadır. İnflamasyon olayının tetiklenmesi ile beraber faset eklem içi sıvı artışı olup eklem şişmesine yol açar. Bu durumda eklem kapsülünün gerilmesine ve ardından ağrı oluşumuna neden olur (16). Tedavi için kullanılan kortikosteroidli eklem içi faset enjeksiyonlarının amacı nosiseptörleri bloke etmek ve bir anti inflamatuvar etki yaratarak bu mekanizmayı ortadan kaldırmaktır (17).

Lomber faset eklemi, lomber spinal sinirin posterior ramus undan medial dal tarafından innerve edilir. Bu lokalizasyonda var olan osteofitler eklem kapsülünün gerilmesi veya sinoviyal sıvıdaki azalma bu alanı inerve eden sinirin uyarılmasına sebep olur. Böylece faset eklemine bağlı ağrı ortaya çıkar. Bu iletinin kesilmesini hedef alan tedavi yöntemleri faset ağrısında başarılı olmaktadır. Medial dal blokları ve medial dal sinirlerinin radyofrekans denervasyonu gibi faset eklem müdahaleleri klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılır (18,19). Literatürde LFS hastalarında PRF yönteminin başarılı olduğu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Tekin ve ark. yaptığı çalışmada lomber faset ağrılı hastalarda PRF uygulamasının etkinliğini VAS ve OÖİ kullanılarak değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak etkin bir yöntem olduğunu ve analjezik kullanımında

azalma sağladığını bildirmişlerdir (20). Kroll ve ark. da benzer bir çalışmada VAS ve Oswestry bel ağrı engellilik anketi kullanarak faset ağrıları üzerinde etkinliğinin başarılı olduğunu bildirmişlerdir (21). Chang ve ark. İse çalışmasında özellikle dirençli lomber faset ağrılarında PRF uygulamasının etkin olduğunu bildirmişlerdir (22). Bizim çalışmamızda literatüre benzerlik göstermektedir. LFS hastalarında PRF uygulamasının klinik iyileşme sonuçları istatistiksel olarak anlamlıydı. Klinik iyileşmeyi daha önce SF-36 ile değerlendiren bir çalışma yoktur. Birinci ayda SF-36 alt parametrelerinden vücut ağrısı PRF uygulamasından sonra iyileşme yönünde düzelmeye gösterdi. Bu alt parametre özellikle emosyonal iyilik hali ile fiziksel fonksiyon üzerinde olumlu değişikliklere sebep oldu. Uyku kalitesi ve süresindeki artış hastalarda artmış enerji ve azalmış yorgunluğun en önemli nedeni olarak görüldü. Ağrının fiziksel kısıtlamaları ortadan kaldırması, bireylerin sosyal yaşam içinde daha fazla aktivite göstermesi ve aile ile geçen ağrısız sürenin artmış olması genel sağlık algısında olumlu iyileşmeye katkı sağladı. On ikinci ayda ise işlem öncesi kadar olmazsa da hastalarda ağrıda artış görüldü. Bu değişiklik SF-36 üzerinde olumsuz değişikliklere sebep olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak PRF yöntemi LFS hastalarında uygulanabilecek etkili ve güvenli bir yöntemdir. Kısa ve orta takip sürelerinde ağrı üzerindeki tedavi edici etkisi tatmin edicidir. Hastanın klinik olarak ağrısının ortadan kalkması sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini olumlu yönde etkilemektedir. Ancak uzun süreli takiplerde faset patolojilerine bağlı ağrının tekrarlayabileceğini ve sorun oluşturabileceğini unutmamak gerekir.

**Etik Kurul Onayı:** Bahçelievler Memorial Hastanesi Etik Komisyonunda 26.04.2021 tarihli incelenmiş ve 14 no'lu kararıyla onaylanmıştır.

## Kaynaklar

- Berthonnaud E, Dimnet J, Roussouly P, et al. Analysis of the sagittal balance of the spine and pelvis using shape and orientation parameters. *J Spinal Disord Tech.* 2005;18(1):40-7.
- Cohen SP, Raja SN. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology.* 2007;106(3):591-614.
- Filippiadis DK, Kelekis A. A review of percutaneous techniques for low back pain and neuralgia: current trends in epidural infiltrations, intervertebral disk and facet joint therapies. *Br J Radiol.* 2016;89:20150357.
- Hancock MJ, Maher CG, Latimer J, et al. Systematic review of tests to identify the disc, SII or facet joint as the source of low back pain. *EurSpine J.* 2007;16(10):1539-50.
- Falco FJ, Manchikanti L, Datta S, et al. An update of the systematic assessment of the diagnostic accuracy of lumbar facet joint nerve blocks. *Pain Physician.* 2012;15(6):869-907.
- Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, et al. Evaluation of lumbar facet joint nerve blocks in managing chronic low back pain: a randomized, double-blind, controlled trial with a 2-year follow-up. *Int J MedSci.* 2010;7:124-35.



7. Wu T, Zhao WH, Dong Y, et al. Effectiveness of ultrasound-guided versus fluoroscopy or computed tomography scanning guidance in lumbar facet joint injections in adults with facet joint syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97:1558–63.
8. Cahana A. Pulsed radiofrequency: a neurobiologic and clinical reality. *Anesthesiology.* 2005;103(6):1311.
9. Weishaupt D, Zanetti M, Boos N, et al. MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints. *Skeletal Radiol.* 1999;28:215-9.
10. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (sf-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473-83.
11. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health.* 1990;13:227-36.
12. Fritz JM, Irrgang JJ. A comparison of a modified Oswestry low back pain disability questionnaire and the Quebec back pain disability scale. *Phys Ther.* 2001;81:776-88.
13. Urits I, Burshtein A, Sharma M, et al. Low back pain, a comprehensive review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(3):23.
14. Langley P, Müller-Schwefe G, Nicolaou A, et al. The societal impact of pain in the European Union: health-related quality of life and healthcare resource utilization. *J Med Econ.* 2010;13:571–81.
15. Faber F. Lumbar facet joint disease: Classification, clinical diagnostics, and minimally invasive treatment. *Orthopade.* 2019;48:77-83.
16. Cohen SP, Raja SN. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology.* 2007;106:591–614.
17. Proietti L, Schirò GR, Sessa S, et al. The impact of sagittal balance on low back pain in patients treated with zygoapophysial facet joint injection. *Eur Spine J.* 2014;23:628-33.
18. Sansone P, Giaccari LG, Lippiello A, et al. Pulsed radiofrequency for lumbar facet joint pain: a viable therapeutic option? A retrospective observational study. *Pain Ther.* 2020;9(2):573-82.
19. Moussa WM, Khedr W, Elsayy M. Percutaneous pulsed radiofrequency treatment of dorsal root ganglion for treatment of lumbar facet syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;199:106253.
20. Tekin I, Mirzai H, Ok G, et al. A comparison of conventional and pulsed radio frequency denervation in the treatment of chronic facet joint pain. *Clin J Pain.* 2007;23(6):524–9.
21. Kroll HR, Kim D, Danic MJ, et al. A randomized, double-blind, prospective study comparing the efficacy of continuous versus pulsed radiofrequency in the treatment of lumbar facet syndrome. *J Clin Anesth.* 2008;20(7):534–7.
22. Chang MC, Cho YW, Ahn DH, et al. Intraarticular pulsed radiofrequency to treat refractory lumbar facet joint pain in patients with low back pain. *World Neurosurg.* 2018;112:140-4.

# Non-Arteritik İskemik Optik Nöropatili Olgulardaki Optik Koherens Tomografi Bulguları

## Optical Coherence Tomography Findings in the Patients with Non-Arteritic Ischemic Optic Neuropathy

Tolga CEYLAN<sup>1</sup>, Vuslat GÜRLÜ<sup>2</sup>, Göksu ALAÇAMLI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Edirne Birinci Murat Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Edirne

<sup>3</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Muğla

### Öz

Bu çalışmada; nonarteritik iskemik optik nöropatili olguların peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığını ve optik diskin morfolojik değişikliklerini optik koherens tomografi ile benzer yaş grubundan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmaya Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda nonarteritik iskemik optik nöropati tanısı almış 42 olgunun 50 gözü ve 50 normal olgunun 50 gözü dahil edildi. Nonarteritik iskemik optik nöropatili olgu grubunda %80.96'sı hipertansiyon hastasıyken, kontrol grubunun %52.00'sinde hipertansiyon mevcuttu. Nonarteritik iskemik optik nöropatili olgu grubunun, total, yarı alan ve sektöryel peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede ince bulundu. Sinir lifi tabakasındaki incelenmenin en belirgin olduğu kadran %40.75 oranı ile üst kadrandı. Optik disk incelemesinde iki grup arasında ortalama cup/disk oranları birbirine benzerdi. Optik disk alanı nonarteritik iskemik optik nöropatili grupta  $2.23\pm 0.89$  mm<sup>2</sup> olup, kontrol grubunda  $2.75\pm 0.52$  mm<sup>2</sup> olarak bulundu. Nonarteritik iskemik optik nöropatili grubun optik disk alanı ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçük olarak saptandı (p=0.042). Nonarteritik iskemik optik nöropati geçirmiş olgularda optik koherens tomografi ile saptanan, özellikle üst kadranda lokalize belirgin peripapiller retina sinir lifi tabakası incelenmesi ve optik disk alanının küçüklüğü nonarteritik iskemik optik nöropati tanısında yardımcı yöntem olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Nonarteritik İskemik Optik Nöropati, Optik Koherens Tomografi, Retina Sinir Lifi Tabakası

### Abstract

We aimed to evaluate peripapillary retina nerve fiber layer thickness and the morphological changes of optic nerve head of the cases with non arteritic ischemic optic neuropathy by optic coherence tomography, and to compare with normal cases consisting of similar age groups. 50 eyes of 42 cases that received diagnosis of non arteritic ischemic optic neuropathy and 50 eyes of 50 normal cases in the Department of Ophthalmology were included in the study. 80.96% of the group with non arteritic ischemic optic neuropathy was hypertensive patients, 52% of the control group was hypertensive patients. Total, hemispheric and sectorial peripapillary retina nerve fiber layer thickness of the cases with non arteritic ischemic optic neuropathy was significantly thinner. The maximum thinning rate was 40.75% and that was upper quadrant. In the evaluation of optic nerve head, average cup/disc ratios were similar between two groups. Optic disc area of the group with non arteritic ischemic optic neuropathy was  $2.23\pm 0.89$  mm<sup>2</sup>, in the control group that was  $2.75\pm 0.52$  mm<sup>2</sup>. Statistically, average optic disc area of the group with non arteritic ischemic optic neuropathy was found smaller (p=0.042). Peripapillary retinal nerve fiber layer thinning that especially localized in the upper quadrant as determined by optic coherence tomography and the smallness of optic disc space in cases with non-arteritic ischemic optic neuropathy can be used as helper method in the diagnosis of nonarteritic ischemic optic neuropathy.

**Keywords:** Non Arteritic Ischemic Optic Neuropathy, Optic Coherence Tomography, Retinal Nerve Fiber Layer

### Giriş

Nonarteritik iskemik optik nöropati (NAİON), özellikle 50 yaş üzerinde görülen, ani ve ağrısız görme kaybı, görme alanı defektleri ve optik disk şişmesi ile karakterize bir hastalıktır (1).

Nonarteritik iskemik optik nöropati, etiyojisi vasküler patolojiye dayalı, optik sinir perfüzyon bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir. Hipertansif hastalarda kan basıncının ani düşmesi, noktürnal arteriyel hipotansiyon, düşük oftalmik arter kan basıncı, kardiovasküler hastalıklar, vazospastik bozukluklar, diabetes mellitus (DM), fibrinolitik

sistem anomalileri ve hiperlipidemi optik disk vasküler yatağında perfüzyon basıncının düşmesine neden olmaktadır (2). NAİON fizyopatolojisindeki hipoperfüzyonun kısa posterior siliyer arterlerdeki vaskülopati sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (3).

Nonarteritik iskemik optik nöropatili olguların kliniğe geliş şikayeti, sıklıkla ağrısız ve tek taraflı gelişen ani görme azalmasıdır. Görme azalması orta şiddette veya ağır düzeyde olup, tutulan gözde relatif afferent pupiller defekt (RAPD) izlenir. Fundus muayenesinde optik diskte, erken dönemde diffüz ya da sektöryel şişme ve kıymık tarzında kanamalar, geç dönemde nöroretinal rim solukluğu görülebilir (4).

Nonarteritik iskemik optik nöropati tanısı için dikkatli anemnez, görme keskinliğinin düşük olması, RAPD, optik diskin binoküler değerlendirilmesi ile saptanan nöroretinal rim solukluğu, tanı için kullanılan klinik parametrelerdir.

Günümüzde optik diskteki anatomik değişiklikleri ve retina sinir lifi tabakasını (RSLT) değişik yöntemlerle değerlendirmek mümkündür. Konfokal tarayıcı laser oftalmoskop (KTLO) ve

	ORCID No
Tolga CEYLAN	0000-0003-0998-8994
Vuslat GÜRLÜ	0000-0001-5650-2075
Göksu ALAÇAMLI	0000-0001-5013-9981

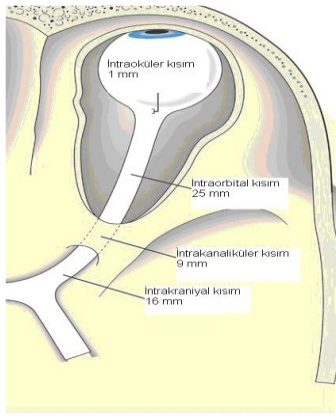
Başvuru Tarihi / Received: 05.10.2021  
Kabul Tarihi / Accepted : 14.03.2022

Adres / Correspondence : Tolga CEYLAN  
Edirne Birinci Murat Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği,  
Esenler, İstanbul  
e-posta / e-mail : dr.ceylann@gmail.com

optik koherens tomografi (OKT) gibi aletlerin kullanılmaya başlaması optik sinir başı ve peripapiller RSLT'nin kantitatif, hızlı ve tekrarlanabilir analizlerinin yapılabilmesini sağlamıştır.

Bu çalışmada amacımız, NAİON tanısı almış olgularda OKT ile elde edilen peripapiller RSLT kalınlık ölçümlerinin ve optik disk parametrelerinin kontrol grubu ile farklılıklarını ortaya koyup, özgün değişiklikleri tanımlamak ve bu sonuçların rutin uygulamalarda NAİON tanısında kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Retinanın gangliyon hücrelerinin uzantılarından oluşan 1,2 milyon akson birleşerek optik siniri oluşturur ve oksipital kortekse kadar uzanır. Optik sinir anatomik olarak kendi içinde 4 bölümde incelenir (5,6) (Şekil 1).



Şekil 1. Optik sinirin bölümleri (6)

1. İntraoküler kısım (Optik disk)
2. İntraorbital kısım
3. İntrakanaliküler kısım
4. İntrakranial kısım

Optik disk, optik sinirin fundus muayenesi sırasında görülen bölümüdür. RSLT, retina gangliyon hücrelerinin aksonlarıncı oluşturulur. Aksonlar toplanarak optik diski oluştururlar. İntraoküler bölüm, dört bölümde incelenir;

- 1) Retina sinir lifi tabakası
- 2) Prelaminar bölge
- 3) Lamina kribrosa bölgesi
- 4) Retrolaminer bölge

Optik diskin anatomik yapıları kendi içerisinde farklı yerlerden beslenmektedir. Retina sinir lifi tabakası retinal arteriyollerden beslenir. Bu arteriyoller prelaminar bölgedeki arteriyoller ile anastomoz yaparlar. Temporal bölgenin beslenmesini derin laminal bölgeden köken alan bir veya daha fazla arter sağlar (7).

Retina sinir lifi tabakası ve laminal bölge arasındaki prelaminar alanın kanlanması peripapiller koroidden kaynaklanan sentripedal dallardan olmaktadır (8). Lamina kribrosa bölgesi kısa arka

siliyer arterlerin sentripedal dallarından direkt olarak ya da Zinn-Haller halkasından beslenir (9). Retrolaminer bölge peripapiller koroidden kaynaklanan rekürren pial dallardan ve kısa arka siliyer arterlerden beslenmektedir (10).

Optik disk intraorbital bölümünün beslenmesi proksimalde pial pleksus ve komşu oftalmik arterin dallarından olurken, distalde retinal arterin intranöral dallarından sağlanır (11). Pial pleksus, kısa arka siliyer arterlerin rekürren dalları ve oftalmik arter dallarından oluşur. İntrakanaliküler bölümün beslenmesi oftalmik arterin kollateral dallarından kaynaklanır. İntrakranial bölüm; anterior serebral, anterior kominikan, superior posterior arter ve oftalmik arterler, bu bölümün beslenmesine katkıda bulunmaktadır (12).

Optik sinir başı kan akımını hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılır:

Kan akımı = Perfüzyon basıncı/ Kan akımına direnç

Perfüzyon basıncı = Ortalama kan basıncı – GİB

Ortalama kan basıncı = Diastolik kan basıncı + 1/3 (Sistolik – Diastolik kan basıncı)

Bu formüllere göre optik disk kan akımını etkileyen; kan akımına direnç, arteriyel kan basıncı ve GİB'dir.

Kan akımına karşı direnç, damarların tonusunun değişmesiyle ayarlanır. Terminal arterioller perfüzyon basıncı düşüncü dilatasyon yaparak kan akımını artırırken, arteriyel hipertansiyonda kan akımını azaltmak için vazokonstriksiyon yaparlar.

Arteriyel hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, ateroskleroz, vazospazm ve vasküler endotelial bozukluklar gibi sistemik ve lokal nedenler kan akımına karşı direnci değiştirerek optik disk otoregülasyonunu bozarlar (13,14).

Uyku sırasında perfüzyon basıncında geçici bir düşüş optik diskte otoregülasyon mekanizması normal olsa dahi NAİON'ye neden olabilir (15).

Arteriyel hipertansiyon ve hipotansiyon optik disk kan akımını birçok yoldan etkiler. HT arteriyollerde vasküler direnci artırır, vasküler hipertansif değişimler ile kan akımı otoregülasyonu bozulur. Hipotansiyon, optik diskin kan akımını azaltarak otoregülasyonu bozar.

GİB ve optik diskteki perfüzyon basıncı arasında ters orantı vardır. GİB ne kadar yükselirse perfüzyon basıncı o kadar düşer ve optik sinir başı kan akımı azalır (15).

Optik sinirin iskemik, herediter, toksik, demyelinizan, kompresif veya besinsel bir nedene bağlı olarak etkilenmesi sonucu meydana gelen optik sinir hastalıklarına optik nöropati denilmektedir.

Optik Nöropatilerin sınıflandırılması

- 1) Oftalmolojik sınıflama
  - a) Retrobulber nörit
  - b) Papillit
  - c) Nöretinit
- 2) Etyolojik sınıflama
  - a) Demiyelinizan

- b) İskemik
- c) Enfeksiyöz-paraenfeksiyöz
- d) Nonenfeksiyöz

İskemik optik nöropatiler (İON), ileri yaş popülasyonda sık görülen akut optik nöropatilerdir. Anatomik ve klinik görünüm olarak anterior iskemik optik nöropati (AİON) ve posterior iskemik optik nöropati (PİON) olmak üzere ikiye ayrılır. AİON'ler %98 oranında daha fazla görülür. AİON de optik disk ödemli, hiperemiktir ve genellikle tek taraflıdır (16). PİON'de optik diskte görülebilen ödem olmaksızın optik sinirin intraorbital, intrakanaliküler veya intrakraniyal bölümlerini tutan iskemik durumlardır. AİON'de kendi içinde arteritik ve nonarteritik olmak üzere ikiye ayrılır.

Arteritik anterior iskemik optik nöropati (AAİON), sıklıkla temporal arterite (dev hücreli) bağlı olarak gelişmektedir. Ancak, nadiren diğer tip vaskülitlerde de (Wegener Granülomatozu, Sistemik Lupus Eritamatozus) görülebilir. AİON'ların %12,5'ini arteritik tip oluşturmaktadır (17). AAİON hızlı tanı ve tedavi ile körlüğün önlenabilir olması nedeniyle oftalmolojik acillerdendir (18).

Arteritik anterior iskemik optik nöropati, kadınlarda daha sık görülür ve ortalama görülme yaşı 70'tir (18). Başağrısı, temporal arter trasesinde hassasiyet ve belirginleşme, saçlı deride hassasiyet ve çene kladikasyonu en sık görülen semptomlardır (19). Ayrıca hastalarda ateş, halsizlik, eklem ağrıları ve kilo kaybı gibi prodromal semptomlar görülebilir. Görme keskinliği, genellikle 0,1'in altındadır ve %75 oranında bilateral görülür. AAİON tanısı, uygun semptomları olan hastalarda, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile konulabilmektedir. Her iki test sonucunun da yüksek olması durumunda AAİON açısından spesifite %97'dir. AAİON kesin tanısı temporal arter biyopsisi ile konur. AAİON' daki histopatolojik çalışmalar, optik diski besleyen kısa arka siliyer arterlerde, oftalmik, koroidal ve santral retinal arterde değişken tutulumları göstermiştir (18).

Arteritik anterior iskemik optik nöropati tedavisi, sistemik kortikosteroidler ile yapılmaktadır. Klinik ve laboratuvar olarak AAİON düşünüldüğünde temporel arter biyopsisinin sonucunu beklemeden tedaviye başlanmalıdır (20).

Nonarteritik Anterior İskemik Optik Nöropati (NAİON), sıklıkla 55 yaş üzerinde optik sinirde iskemik sonucu gelişen ani ve ağrısız görme kaybıyla seyreden bir hastalıktır. Yılda 100.000 de 2,3-10,3 sıklıkta olgu görülmektedir (21). NAİON tipik olarak 50 yaşından sonra görülmekle beraber, retrospektif bir çalışmada NAİON tanılı olguların %23'ü 50 yaşın altında bulunmuş (22). Kadın ve erkeklerde görülme oranı eşittir. Beyaz ırkta diğer ırklara göre daha sık görülmektedir (23).

Optik diskte dolaşım yetersizliği sonucu gelişmektedir. Ancak vaskülopatinin yeri ve

iskeminin gelişim mekanizması tam olarak bilinmemektedir (24). Patogeneizde iki mekanizma üzerinde durulmaktadır;

1. Geçici perfüzyon kaybı ya da hipoperfüzyon: NAİON'nin en sık nedenidir (25). Hipoperfüzyonun birçok sebebi olabilir. Nokturnal arteriyel hipotansiyon, oküler iskemik, internal karotid arter veya oftalmik arterde şiddetli stenoz ya da oklüzyon, GİB'ındaki yükselmeler bu sebeplerden birkaçıdır (26). Perfüzyon basıncında görülen geçici düşmeler, kapillerlerde iskemik gelişimine yol açmaktadır.

2. Arter ve arteriollerde embolik lezyonlar: NAİON'nin nadir sebeplerindendir. Kısa ön siliyer arterlerin embolik olarak tıkanması fundus floresein anjiyografide gösterilebilir (27). Bu durumlarda klinik tablo daha ağırdır.

NAİON multifaktöryel bir hastalık olup, lokal ve sistemik birçok risk faktörü tanımlanmıştır.

Sistemik risk faktörleri:

1. İleri yaş
2. Hipertansiyon
3. Nokturnal arteriyel hipotansiyon
4. Diabetes Mellitus
5. Hiperlipidemi
6. Diğer damarsal risk faktörleri:
  - o Faktor 5 Leiden mutasyonu
  - o Protein C ve S yetmezliği
  - o AntiTrombin III yetmezliği
  - o Lupus antikoagulanı

Birlikteliği olan diğer sistemik durumlar; obstrüktif uyku apnesi, şok, masif ve tekrarlayan hemoraji, hemodiyaliz ve kardiyopulmoner bypass cerrahisidir. Nadir olarak migren, tip A kişilik, karotid diseksiyonu ile beraber görülebilir (28).

Lokal risk faktörleri:

1. Küçük optik disk ve cup/disk oranı
2. Optik disk druzeni
3. Katarakt ekstraksiyonu
4. Sıkışık disk yapısı

Tüm bu faktörler içerisinde küçük optik disk ve cup/disk oranı hastalığın gelişimi ile ilgili önemli bir risk faktörü olarak görülmüştür (28).

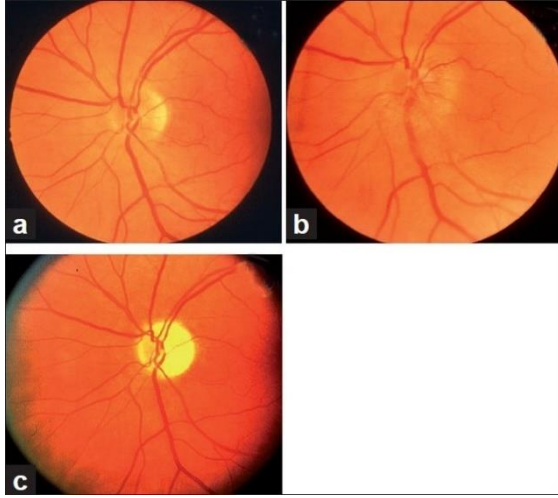
Özellikle sabah uykudan uyanınca fark edilen, genellikle tek taraflı ani, ağrısız görme kaybı NAİON olguları için tipiktir (29).

Nonarteritik iskemik optik nöropatili gözlerin hemen hepsinde relatif afferent pupil defekt (RAPD) mevcuttur. Ancak, diğer gözde daha önceden bulunan veya eşzamanlı retina ya da optik sinir hastalığı mevcut ise RAPD olmayabilir.

Başlangıç görme keskinliği tam olabileceği gibi, ışık hissini kaybı düzeyinde de olabilir. İskemik Optik Nöropati Dekompresyon Trial çalışmasında olguların %49'unda 6/21'den daha iyi bir görme keskinliği vardı (30).

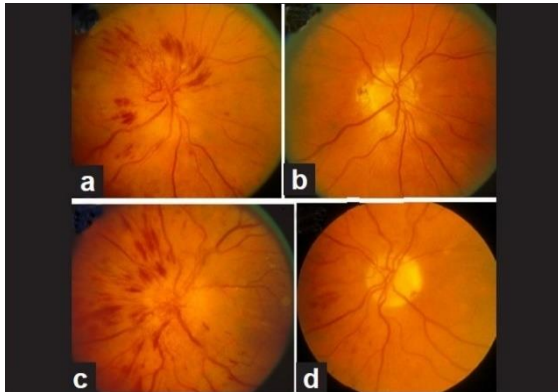
Nonarteritik iskemik optik nöropati olguların görme kaybının başlangıcında funduskopik muayenelerinde diffüz veya segmental optik disk şişmesi mevcuttur. Optik disk şişmesi 4-6 hafta sonra geriler ve sonrasında damarlarda incelme,

peripapiller alanda düzensiz hiperpigmentasyon ve optik atrofi gelişimi izlenir (31,32) (Şekil 2).



**Şekil 2.** 53 yaşındaki olgunun sol gözünün fundus fotoğrafları: (a) Nonarteritik iskemik optik nöropati gelişmeden önce normal disk, (b) aktif nonarteritik iskemik optik nöropati aşamasında, optik disk ödemi ve hiperemi, (c) uzun dönemde optik disk atrofi (32).

Nonarteritik iskemik optik nöropati’de optik disk şişmesi ile beraber disk üzerinde veya çevresinde tek veya çok sayıda mum alevi şeklinde hemorajiler; nadir olmakla beraber sert ve yumuşak eksudalar görülebilir (33) (Şekil 3).



**Şekil 3.** Her iki gözünde nonarteritik iskemik optik nöropati gelişen 51 yaşındaki olgunun fundus fotoğrafları. Optik-disk üzerinde birden fazla noktasal kanamalar, peripapiller belirgin telenjiektazik damarlar ve optik disk şişmesi (a,c), uzun dönemde gelişen optik atrofi (b, d) (33).

NAİON’li olgular tedavi edilmediğinde stabil kalırlar. Rekürrens olmadığında genellikle stabil kalır, zaman içerisinde belirli bir düzelme veya bozulma görülmez.

Ayrııcı tanıda AAİON, optik nevrit ve amiodaron optik nöropatisi düşünülmelidir.

NAİON’nin kanıtlanmış bir tedavisi yoktur ancak çeşitli cerrahi ve medikal yaklaşımlar mevcuttur (34).

Nonarteritik iskemik optik nöropati, multifaktöryel bir hastalık olduğu için tedavisinde en doğru yaklaşım, risk faktörlerinin belirlenerek koruyucu tedavi uygulanmasıdır.

Optik koherens tomografi (OKT) kızıl ötesi ışık kullanılarak, biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü, gerçek zamanlı, kontakt olmayan, kesitsel görüntüleme sağlayan, optik temelli çalışan bir görüntüleme teknolojisidir. OKT ile retina ve ön segmentin kontakt olmayan kesit görüntülerinin elde edilmesinden dolayı, bu cihaz oftalmolojide etkin olarak kullanılmaktadır. OKT, retinada optik disk ve maküla gibi anatomik yerlerin görüntülenmesinin yanında; retina sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi yapıların incelenmesini de sağlar (35).

Ayrıca OKT, görüntülemesi ile retinanın morfometrik veya kantitatif ölçümleri elde edildiğinden, hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir tanı yöntemidir (36).

## Gereç ve Yöntem

Nisan 2009 ve Ocak 2014 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda NAİON, tanısı almış olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bunlar arasından çalışma koşullarına uyan 42 olgunun 50 gözü çalışmaya alındı. Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 06.08.2014 tarihinde TÜTF-BAEK 2014/141 protokol kodu ile onaylandı (EK-1). Çalışma süresince, Helsinki Deklarasyonu’nda belirtilen etik kurallara uyuldu.

Çalışmaya alınan NAİON’li olgular Grup I olarak tanımlandı ve aşağıdaki şekilde belirlendi:

*NAİON’li olgular için çalışmaya alınma kriterleri:*

- OKT ve GA ölçümlerine uyum sağlayacak görme keskinliği düzeyi bulunanlar
- Laboratuvar değerlerinde ESR ve CRP değerleri normal olanlar
- Temporal arterite ait klinik bulgusu bulunmayanlar
- NAİON üzerinden en az 6 ay geçmiş olanlar

*NAİON’li olgular için dışlanma kriterleri:*

- Dosya kayıtlarının yetersiz olması
- Glokom öyküsünün bulunması veya GİB’nın 21 mmHg üzerinde olması
- Oküler travma veya cerrahi öyküsü bulunması
- Oftalmoskopi ile diyabetik retinopati bulgusu saptanmış olması
- Nörolojik hastalık öyküsü bulunması
- Görme alanını etkilediği bilinen ilaç kullanılması

Nonarteritik iskemik optik nöropatili olguların OKT bulgularını karşılaştırmak için; göz muayenesi istemiyle başvurmuş düzeltilmiş görme keskinliği



10/10 (tam) olan, GİB'ları 21 mmHg ve altında ölçülen ve oftalmolojik muayenesi normal 50 olgunun 50 gözünden kontrol grubu oluşturuldu ve Grup II olarak tanımlandı.

Olguların dosya kayıtlarından öncelikle; NAİON'li olguların AAİON'den klinik ve laboratuvar olarak ayırıcı tanısı yapıldı. Demografik verileri, sistemik hastalık varlığı, ilk oftalmolojik muayene bulguları, iki gözden alınmış OKT görüntüleri ve disk harita (disk map) protokolüne ait bulguları kayıt edildi. Dosya kayıtlarından her iki grup için DM ve HT tanıları olup olmadığına bakıldı.

Olguların tümüne tam oftalmolojik muayene uygulandı. Öncelikle ARK-700 (Nidek Co. Ltd, Japan) otorefraktometre cihazı ile refraktif kusurlar ölçüldü. Snellen eşeli ile her iki göz için ayrı ayrı en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tespit edildi. Biomikroskopik muayene ile ön segment değerlendirildi. GİB'ları pnömotik tonometreyle (NT-4000 Auto Non-Contact Tonometer, Nidek) ölçüldü. Tropikamid (Tropamid® Forte %1, Bilim İlaç) damla ile midriazis sağlandıktan sonra, kontakt olmayan fundus lenti (SuperFieldVolk Lens) ile indirekt oftalmoskopik muayene yapıldı.

Nonarteritik iskemik optik nöropati'li olguların; akut dönemde eşlik eden disk şişmesinden dolayı peripapiller RSLT kalınlığını etkileyeceği ve yanlış değerlendirmelere neden olacağı düşünülerek; olaydan en az 6 ay geçtikten sonra alınmış OKT (RS-3000 Lite, Nidek) görüntüleri kullanıldı. Kontrol grubunun herhangi bir muayenesinde çekilmiş OKT görüntüsü alındı. Her iki gruptaki olguların ayrıntılı göz muayeneleri yapıldıktan sonra, OKT görüntüleri alındı. Çekimler 3 kez yapılarak sinyal gücü 6 ve üzeri olan ölçümler değerlendirmeye alındı.

Optik disk ve RSLT Aşağıdaki parametreler kullanıldı.

- Peripapiller RSLT kalınlığı
- Total
- Hemisferik (üst/alt)

- Kadransal (üst/alt/nazal/temporal)
- Disk alanı

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS19 (Statistical Package for the Social Sciences, version 19, seri no: 10240642) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Grup I ve Grup II'deki olguların demografik özelliklerini karşılaştırmak için testi kullanıldı. Grup I ve Grup II arasında peripapiller RSLT'nin total, hemisferik, kadransal ve sektöryel kalınlık ortalamaları karşılaştırıldı. Ayrıca optik disk parametrelerinden disk alanı ortalamaları olgu ve kontrol grubunda karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalarda Student t testi kullanıldı. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilk testi ile test edildi. Niceliksel verilerle ilişkin tanımlayıcı istatistik olarak standart sapma, kategorik verilere ilişkin tanımlayıcı istatistik olarak sayı (%) değerleri verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak seçildi.

## Bulgular

Çalışmaya Nisan 2009- Ocak 2014 tarihleri arasında NAİON tanısı alan 42 hastanın 50 gözü (Grup-I) alındı. 50 normal olgunun 50 gözden de kontrol grubu (Grup-II) oluşturuldu. Grup-I'de yaş ortalaması  $64.32 \pm 9.92$ , yaş aralığı ise 41-84 olup, Grup-II'de olguların yaş ortalaması  $63.20 \pm 6.04$  yaş aralığı ise 52-75 olarak saptandı ve gruplar arasında, yaş ortalaması açısından istatistiksel yönden anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p=0.500$ ) (Tablo 1).

Sistemik hastalık olarak her iki grupta, HT ve DM varlığı sorgulandı. Grup-I'de 8 olguda (%19.04) HT yokken, 34 olgu (%80.96) HT hastasıydı. Grup-II'de ise 26 olguda (%52.00) HT yokken, 24 olguda (%48.00) HT mevcuttu. Her iki grup sistemik HT varlığı açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0.002$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Grup-I ve Grup-II'deki olguların yaş ortalaması, hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığının karşılaştırılması, total peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı ve üst, alt yarı alan peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlık ortalaması ve üst, nazal, alt ve temporal kadranslarına ait peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlık ortalaması karşılaştırılması. Grupların optik disk alanlarının karşılaştırılması

		Grup-I (n=42) (n: olgu sayısı)	Grup-II (n=50) (n: olgu sayısı)	p
Yaş, yıl		64.32±9.92	63.20±6.04	0.500 <sup>a</sup>
HT	Var	34 (%80.96)	24 (%48.00)	0.002 <sup>b</sup>
	Yok	8 (%19.04)	26 (%52.00)	
DM	Var	10 (%23.80)	10 (%20.00)	0.851 <sup>b</sup>
	Yok	32 (%76.20)	40 (%80.00)	
		Grup-I (n=50) (n: göz sayısı)	Grup-II (n=50) (n: göz sayısı)	p
RSLT kalınlığı (µm)	Üst yarıalan	65.18±24.30	104.40±13.03	0.001 <sup>a</sup>
	Alt yarıalan	76.44±19.03	103.90±14.27	0.001 <sup>a</sup>
	Üst Kadran	74.44±36.16	125.64±17.05	0.001 <sup>a</sup>
	Nazal Kadran	61.22±21.74	87.76±21.13	0.020 <sup>a</sup>
	Alt Kadran	85.75±27.55	133.52±16.23	0.001 <sup>a</sup>
	Temporal Kadran	54.08±26.11	68.34±13.09	0.040 <sup>a</sup>
	Total	70.54±17.60	104.36±12.19	0.001 <sup>a</sup>
Optik disk alanları(mm <sup>2</sup> )		2,23±0,89	2,75±0,52	0.042 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Student t testi, <sup>b</sup>Yates Düzeltmeli Ki-kare testi

Diabetes Mellitus varlığı açısından her iki grup karşılaştırıldığında, Grup-I'de 10 olgu (%23.80) DM hastasıyken, 32 olguda (%76.20) DM tanısı yoktu. Grup-II'de ise 10 olguda (%20.00) DM varken, 40 olguda (%80.00) DM yoktu. Her iki grup, DM varlığı açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.851$ ) (Tablo 1). Ayrıca Grup-I'de bilateral NAİON tanısı olan 8 hastanın 5'i de DM hastasıydı.

Grup-I'deki olguların Snellen eşeli ile alınan en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması  $0.47\pm 0.19$  olarak saptandı. 16 (%32) gözün görme keskinliği  $\geq 0,8$ , 24 gözün (%48) görme keskinliği  $0,05 - 0,8$  aralığında ve 10 gözün (%20) görme keskinliği  $\leq 0,05$  altında idi. Grup-II'deki olguların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması 1.0'dı.

Optik Koherens Tomografi bulguları bakımından gruplar karşılaştırıldığında; peripapiller RSLT kalınlığı total olarak ölçüldüğünde Grup-I'de ortalama  $70,54\pm 17,6\mu\text{m}$  ve  $25-122\mu\text{m}$  aralığındaydı. Grup-II'de ise ortalama  $104,36\pm 12,19\mu\text{m}$  ve  $80-133\mu\text{m}$  aralığındaydı. İki grup total peripapiller RSLT kalınlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0.001$ ) (Tablo 1).

Optik Koherens Tomografi bulgularından; peripapiller üst ve alt yarı alan RSLT kalınlığı gruplar arasında karşılaştırıldığında; Grup-I'de peripapiller RSLT kalınlığı üst yarı alanda ortalama  $65,18\pm 24,3\mu\text{m}$ , alt yarı alanda ortalama  $76,44\pm 19,03\mu\text{m}$ 'tür. Grup-II'de ise peripapiller RSLT kalınlığı üst yarı alanda ortalama  $104,4\pm 13,03\mu\text{m}$ , alt yarı

alanda ortalama  $103,9\pm 14,27\mu\text{m}$ 'dir. İki grup alt ve üst yarı alan peripapiller RSLT kalınlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.001$ ) (Tablo 1).

Optik Koherens Tomografi bulgularından peripapiller RSLT kalınlığı üst, nazal, alt ve temporal kadran ayrı ayrı ölçülüp gruplar karşılaştırıldığında; Grup-I'de peripapiller RSLT kalınlığı üst kadranda ortalama  $74,44\pm 36,16\mu\text{m}$ , nazal kadranda ortalama  $61,22\pm 21,74\mu\text{m}$ , alt kadranda ortalama  $85,75\pm 27,55\mu\text{m}$ , temporal kadranda  $54,08\pm 26,11\mu\text{m}$ 'dir. Grup-II'de ise peripapiller RSLT kalınlığı üst kadranda ortalama  $125,64\pm 17,05\mu\text{m}$ , nazal kadranda ortalama  $87,76\pm 21,13\mu\text{m}$ , alt kadranda ortalama  $133,52\pm 16,23\mu\text{m}$ , temporal kadranda  $68,34\pm 13,09\mu\text{m}$ 'dur. İki grubun 4 kadranın (üst, nazal, alt, temporal) peripapiller RSLT kalınlık ortalamaları birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görüldü ( $p=0.001$ ,  $p=0.020$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.040$ ) (Tablo 1).

Grup I'de tespit edilen kadransal peripapiller RSLT kalınlık ortalamaları ile Grup II'deki kalınlık ortalamaları arasındaki farklar hesaplanarak, NAİON'nin en belirgin hasar verdiği kadransal belirlendi (Tablo 2).

Optik disk alanları her iki grupta OKT ile ölçüldüğünde; Grup-I'de optik disk alanı ortalaması  $2,23\pm 0,89\text{mm}^2$  olup, Grup-II'de ise optik disk alanı ortalaması  $2,75\pm 0,52\text{mm}^2$  olarak ölçüldü. İki grup arasında optik disk alanları ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.042$ ) (Tablo 1).

**Tablo 2.** Grup I ve Grup II'de üst, nazal, alt ve temporal kadransal peripapiller retina sinir lifi tabakası incelleme oranları

RSLT kalınlığı ( $\mu\text{m}$ )	Grup-I (n=50)	Grup-II (n=50)	p*	Fark ( $\mu\text{m}$ )	İncelleme oranı (%)
Üst Kadran	$74,44\pm 36,16$	$125,64\pm 17,05$	$p=0.001$	51.20	%40.75
Nazal Kadran	$61,22\pm 21,74$	$87,76\pm 21,13$	$p=0.020$	26.54	%30.24
Alt Kadran	$85,75\pm 27,55$	$133,52\pm 16,23$	$p=0.001$	47.77	%35.77
Temporal Kadran	$54,08\pm 26,11$	$68,34\pm 13,09$	$p=0.040$	14.26	%20.86

n: Göz sayısı. \*Student t testi. RSLT:Retina sinir lifi tabakası.

## Tartışma

Literatürdeki olgu serilerinde NAİON'li olgularda vaskülopati gelişimine neden olabilecek sistemik hastalıklar araştırılmıştır. Sistemik HT, hastaların %34-47 sinde gözlenmiş olup, bu hastalar aynı yaş grubundan oluşan hastalarla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (37,38). Hayreh ve ark. (39), genel popülasyona oranla HT'nin NAİON'li olgularda daha sık bulunduğu ve HT'nin gelişmesinde bir etken olduğunu bulmuştur. Ayrıca, bu çalışmada NAİON tanılı olguların mortalite açısından yüksek riskli olduğu da görülmüş, HT ve DM olan olguların serebral vasküler hastalık riskinin anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Yine, bu çalışma sonucunda; NAİON'li olguların iskemi açısından araştırılması, karotis arter akımlarına

bakılması ve serebrovasküler hastalık açısından değerlendirilmesi de önerilmiştir. Bizim çalışmamızda NAİON'li olguların %80.9'unda HT var iken kontrol grubunda olguların %48'inde HT mevcuttu ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi.

Jacosen ve ark. (40), yaptıkları vaka kontrol çalışmasında DM'nin NAİON gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu sonucuna ulaşmışlardır. DM bilindiği üzere vasküler endotelial sistemi bozmakta ve vasküler geçirgenliği azaltarak NAİON patolojisinde rol almaktadır. Hayreh ve ark. (39), DM ve HT birlikteliğinin, NAİON gelişimi açısından diğer gruplardan daha yüksek riskli olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bizim çalışmamızda; NAİON'li olguların %23.8'inde kontrol grubunda %20.0 oranında DM mevcut olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü

( $p=0.12$ ). Ayrıca, bilateral NAİON tanısı olan 8 olgumuzda 5'inde DM tanısı vardı. Bizim olgu grubumuzda DM, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna oranla daha sık olduğu görülmüştür.

Nonarteritik iskemik optik nöropati'li olgularda, genellikle sabah uyandıklarında fark edilen ani ve ağrısız görme azlığı vardır. İlerleyici görme kaybı olduğunda, genellikle olgular yine sabah uyandıklarında bu durumu fark ederler (29). Hayreh ve Zimmerman (41), 332 olguluk serilerinde; semptomların başlamasından 2 hafta sonra görme keskinliklerini değerlendirilmiş ve olguların %49'unun görme keskinliği  $\geq 20/30$  iken %23'nün  $\leq 20/200$  olarak bulmuşlardır. NAİON'li olguların yaklaşık üçte biri ilk muayenede normal görme keskinliği ile başvurmuştur. Bizim çalışmamızda; olguların başvuru anındaki görme keskinliği 16 (%32) gözde  $\geq 0,8$ , 24 (%48) gözde  $0,05 - 0,8$  aralığında ve 10 (%20) gözünde  $\leq 0,05$  altında tespit edildi. Normal görme keskinliği varlığı NAİON tanısını ekarte ettirmez. Görme keskinliği 6 aya kadar iyileşme veya daha fazla kötüleşme gösterebilir.

Biz çalışmamızda, NAİON'li olguların peripapiller RSLT kalınlığını OKT ile total yarı alan ve 4 kadranda değerlendirdik. Yaş, RSLT kalınlığını doğrudan etkileyen bir faktördür ve yaşın ilerlemesiyle RSLT'de değişiklikler meydana geldiği bilinmektedir. Chi ve ark. (42) yaptıkları çalışmada, yaşın artmasıyla birlikte RSLT kalınlığında azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle; optik diskin topografik özellikleri ile ilgili yapılacak çalışmalarda hasta yaşlarının uyumlu olması gerekmektedir. Çalışmamızda da kontrol grubu belirlenirken olgu grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı olmamasına dikkat edilmiştir.

Nonarteritik iskemik optik nöropati akut gelişen bir hastalık olup, akut evresinde aksonal hipoksiye bağlı olarak optik disk ödemi gözlenmektedir. Belluscive ark. (43), NAİON'li olguların ilk başvuru anında peripapiller RSLT kalınlığını OKT ile değerlendirmişler; ortalama peripapiller RSLT kalınlığını  $188.9 \pm 56.6$   $\mu\text{m}$ , kontrol grubunda ise  $95.7 \pm 9.7$   $\mu\text{m}$  olarak bulmuşlardır. NAİON'li olguların 6 ay sonra çekilen OKT'lerinde peripapiller RSLT kalınlığı ortalamasını  $63.1 \pm 14.2$   $\mu\text{m}$  olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlara göre; NAİON'li olgularda akut dönemde oldukça kalınlaşan peripapiller RSLT kalınlığı, kronik dönemde anlamlı derecede azalmaktadır. Kusuvara ve ark. (44), NAİON'li olguların optik sinir başını Heidelberg Retina Tomografisini (HRT) kullanarak değerlendirdikleri bir çalışmada, NAİON grubunda RSLT kalınlığını kontrol grubundaki normal olgulara göre anlamlı olarak daha ince bulmuşlardır. Alasil ve ark. (45) ise; 16 NAİON'li olgu ile 20 normal olgunun OKT bulgularını karşılaştırmışlar; NAİON'li olguların peripapiller total RSLT

kalınlığını  $52.8 \pm 18.8$   $\mu\text{m}$ , normal olguların total peripapiller RSLT kalınlığını ise  $93.5 \pm 10.3$   $\mu\text{m}$  olarak bulmuşlardır. NAİON olguların total peripapiller RSLT kalınlığında diğer çalışmalarda da normal olgulara göre anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. NAİON'de kronik safhada retina gangliyon hücrelerindeki atrofiye bağlı olarak peripapiller RSLT'da incelmeye tespit edilir. Iorga ve ark. (46), García-Basterra ve ark. (47), Duman ve ark. (48), Pérez-Sarriegui ve ark. (49), Lee ve ark. (50), Akbulut ve ark. (51) da çalışmalarındaki NAİON olguların total peripapiller RSLT kalınlığında, kronik dönemde anlamlı düzeyde azalma tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da NAİON'li olguların total peripapiller RSLT kalınlığı  $70.54 \pm 17.6$   $\mu\text{m}$  olup, kontrol grubunun ise  $104.36 \pm 12.19$   $\mu\text{m}$  olarak bulundu. Bu sonuç, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (43-51).

Nonarteritik iskemik optik nöropati'de daha çok üst yarı alandaki sinir liflerinin etkilendiği düşünülmektedir. Quigley ve ark. (52), NAİON'li 3 gözde ölüm sonrası yaptıkları histopatolojik incelemede optik sinirin üst yarısında tam sinir lifi kaybı saptamışlar ve optik diskin diğer yarısında da periferik sinir lifleri kaybının olduğunu göstermişlerdir. Atrofiye en dirençli sinir liflerinin optik sinirin ortasında bulunduğunu gözlemlemişlerdir. Alasil ve ark. (45) çalışmasında, üst yarı alanın OKT ile yapılan peripapiller RSLT kalınlığı ortalamasını  $51.1 \pm 20.5$   $\mu\text{m}$ , alt yarı alanın peripapiller RSLT kalınlığı ortalamasını  $54.5 \pm 20.1$   $\mu\text{m}$  olarak saptamışlardır. İstatistiksel olarak NAİON olguların üst ve alt yarı alandaki peripapiller RSLT kalınlığındaki incelmeye oranları karşılaştırıldıklarında anlamlı fark olmadığı görülmüştür ( $p=0.62$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, her iki yarı alandaki incelmeye anlamlı olduğunu bulmuşlar ( $p=0.001$ ). Bizim çalışmamızda; üst ve alt yarı alan peripapiller RSLT kalınlık ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ince bulundu.

Aggarwal ve ark. (53), NAİON tanılı 20 olgunun 25 gözünün, OKT'indeki peripapiller RSLT kalınlığını incelemişler, peripapiller RSLT kalınlığının nazal ve temporal kadranslarda kaybının, üst ve alt kadranslardaki kayba oranla daha az olduğunu sonucuna ulaşmışlardır. Bunun nedeni, üst ve alt kadranslardaki sinirlerin daha kapsamlı bir infarkta maruz kalması veya iskemiye daha duyarlı olması ile açıklamışlardır. Anatomik olarak peripapiller RSLT değerlendirildiğinde, üst ve alt kadransdaki sinir lifleri daha düz iken, nazal kadransdaki sinir lifleri kavisli olarak optik sinirden çıkar (54). İskemi ve ödemden alt ve üst kadransdaki sinir demetleri daha fazla etkilenmekte, beslenmesi diğer kadranslara oranla daha erken dönemde bozulmaktadır (55). Jiang ve ark. (56), NAİON tanılı olgularında, üst kadransdaki RSLT etkilenmesinin, daha fazla olduğunu görmüşler. Bizim

çalışmamızda; NAİON tanılı olguların üst, nazal, temporal ve alt kadran peripapiller RSLT kalınlığı, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde ince bulundu. Aynı zamanda, NAİON'li olguların üst ve alt kadran peripapiller RSLT kalınlığındaki incelleme oranı, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında nazal ve temporal kadranslara oranla daha fazla olduğu görüldü.

Optik disk alanı ile ilgili olarak, Mansour ve ark. (57) NAİON'li olguların diğer gözleri ve kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında optik disklerini daha küçük bulmuşlardır. Küçük optik diske sahip gözlerin skleral kanalları da dar olmakta ve bu da iskemiyeye zemin hazırlamaktadır. Jonas ve ark. (58), NAİON'li olguların optik disk alanı ortalamasını  $2.37 \pm 0.29 \text{ mm}^2$ , kontrol grubunun optik disk alanı ortalamasını  $2.69 \pm 0.7 \text{ mm}^2$  olarak saptamışlardır. Danesh-Meyer ve ark. (59), NAİON'li olguların HRT ile optik disk alanlarını değerlendirmişler, NAİON'li olguların optik disk alanını normal olgularinkinden daha küçük olarak bulmuşlardır. Contreras ve ark. (60), NAİON'li olguların optik disk alanını OKT ile değerlendirmişler, normal olguların optik disk alanıyla farklılık saptamamışlar. Bu sonucun olgu sayılarının az olmasından dolayı olduğunu söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda da NAİON'li olguların optik disk alanı  $2.23 \pm 0.89 \text{ mm}^2$  iken, normal olguların disk alanı  $2.75 \pm 0.52 \text{ mm}^2$  idi. Kontrol grubundaki olguların optik disk alanları literatürdeki çalışmalardaki olguların ölçümleriyle benzerdi (61,62). NAİON'li olguların optik disk alanı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha azdı ve bu sonuç daha önce yapılmış çalışmaları desteklemekteydi ( $p = 0.042$ ) (57,59,61).

Sonuç olarak, nonarteritik iskemik optik nöropati geçirmiş olgularda peripapiller RSLT ve optik disk alanında OKT ile saptanabilen değişiklik olmaktadır. İskemik aksanol hasar sonucu peripapiller RSLT kalınlığı total, hemisferik, kadransal ve sektöryel olarak tüm alanlarda incelenmektedir. Peripapiller RSLT incelenmesinin en belirgin olduğu alan üst kadrandır. Bu olgularda OKT ile saptanan optik disk değişikliği ise optik disk alanındaki azalmadır.

Nonarteritik iskemik optik nöropati geçirmiş olgularda OKT ile saptanan, özellikle üst kadranda lokalize belirgin peripapiller RSLT incelenmesi ve optik disk alanının küçüklüğü NAİON tanısında yardımcı yöntem olarak kullanılabilir.

**Etik Kurul Onayı:** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 06.08.2014 tarihinde TÜTF-BAEK 2014/141 protokol kodu ile onaylandı.

## Kaynaklar

1. Margalit E, Sadda SR. Retinal and optic nerve diseases. *Artif Organs*. 2003;27(11):963-74.

2. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20(5):595-624.
3. Knox DL, Kerrison JB, Green WR. Histopathologic studies of ischemic optic neuropathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:203-20.
4. Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol*. 2003;23(2):157-63.
5. Radius RL. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. *The Glaucomas*. 1 1989; 89-132. St Louis.
6. Cibis G, Beaver H, Johns K, et al. Kranial sinirler: Santral ve periferik bağlantılar (çeviri: Ünver YB). Aydın P (Editör). *Oftalmoljinin Esas ve İlkeleri*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. 2009; 93-102.
7. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28:34-62.
8. Hayreh SS. Posterior ciliary artery circulation in health and disease: the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol*. 2004;45:749-57.
9. Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, et al. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 1995;120:92-102.
10. Singh S, Dass R. The central artery of the retina. A study of its distribution and anastomoses. *Br J Ophthalmol*. 1960;44:280-90.
11. Snell RS, Lemp MA. *The eyeball. Clinical Anatomy of Ophthalmology*, Malden MA: Blackwell Science. 1998;23:175-95.
12. Hayreh SS. The central artery of the retina its role in the blood supply of the optic nerve. *Br J Ophthalmol*. 1963;47:651-63.
13. Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, et al. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept ophthalmology? *Surv Ophthalmol*. 1994;39:123-32.
14. Hayreh SS, Bill A, Sperber GO. Effects of high intraocular pressure on the glucose metabolism in the retina and optic nerve in old atherosclerotic monkeys. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;32:745-52.
15. Hayreh SS. Factors influencing blood flow in the optic nerve head. *J Glaucoma*. 1997;6:412-25.
16. Boghen DR, Glaser JS. Ischaemic optic neuropathy. *Brain*. 1975;98:689-708.
17. Jonas JB, Hayreh SS, Tao Y, et al. Optic nerve head change in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy and its influence on visual outcome. *PLoS One*. 2012;7(5):374-9.
18. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*. 1998;125:509-20.
19. Hayreh SS, Podhajsky PA, Raman R, et al. Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:286-96.
20. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet*. 2008;372:234-45.
21. Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:103-7.
22. Preechawat P, Bruce BB, Newman NJ. Anterior ischemic optic neuropathy in patients younger than 50 years. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:953-60.
23. Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy: population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. *J Neuroophthalmol*. 1994;14:38-44.
24. Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol*. 2003;23(2):157-63.
25. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica*. 1999;213:79-96.
26. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol*. 1994;117:603-24.
27. Hayreh SS. Inter-individual variation in blood supply of the optic nerve head: Its importance in various ischemic disorders of the optic nerve head, and glaucoma, low-tension glaucoma and allied disorders. *Doc Ophthalmol*. 1985;59:217-46.
28. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Clinical characteristic in diabetic patients

- versus nondiabetic patients. *Ophthalmology*. 2008;115:1818-25.
29. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: time of onset of visual loss. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:641-7.
  30. Newman J, Dickersin K, Kaufman D, et al. Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1366-74.
  31. Hayreh SS, Zimmerman MB. Optic disc edema in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1107-21.
  32. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28:34-62.
  33. Hayreh SS, Zahoruk RM. Anterior ischemic optic neuropathy: VI. In juvenile diabetics. *Ophthalmologica*. 1981;182:13-28.
  34. Arnold AC, Levin LA. Treatment of ischemic optic neuropathy. *Semin Ophthalmol*. 2002;17:39-46.
  35. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, et al. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*. 2000;2:9-25.
  36. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan H. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. *T Oft Gaz*. 2008;38:168-75.
  37. Bogen DR, Glaser JS. Ischaemic optic neuropathy. The clinical profile and history. *Brain*. 1975;98:689-708.
  38. Guyer DR, Miller NR, Auer CL. The risk of cerebrovascular and cardiovascular disease in patients with anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1136-42.
  39. Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA. Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1994;118:766-80.
  40. Jacobson DM, Vierkant RA, Belongia EA. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. A case-control study of potential risk factors. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:1403-7.
  41. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome. *Ophthalmology*. 2008;115:298-305.
  42. Chi QM, Tomita G, Inazumi K, et al. Evaluation of the effect of aging on the retinal nerve fiber layer thickness using scanning laser polarimetry. *J Glaucoma*. 1995;4:406-13.
  43. Bellusci C, Savini G, Carbonelli M, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: OCT characterization of the acute and resolving phases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(5):641-7.
  44. Kusahara NA, Nakamura M, Kanamori A, et al. Evaluation of optic nerve head configuration in various types of optic neuropathy with Heidelberg Retina Tomograph. *Eye*. 2007;11:1-7.
  45. Alasil T, Tan O, Lu AT, et al. Correlation of Fourier domain optical coherence tomography retinal nerve fiber layer maps with visual fields in nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008;39(4):S71-9.
  46. Iorga RE, Moraru A, Ozturk MR, et al. The role of Optical Coherence Tomography in optic neuropathies. *Rom J Ophthalmol*. 2018;62(1):3-14.
  47. García-Basterra I, García-Ben A, Rius-Díaz F, et al. Prospective analysis of macular and optic disc changes after non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Fr Ophthalmol*. 2020;43(1):35-42.
  48. Duman R, Yavas GF, Veliyev I, et al. Structural changes of macula and optic disk of the fellow eye in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Int Ophthalmol*. 2019;39(6):1293-8.
  49. Pérez-Sarriegui A, Muñoz-Negrete FJ, Noval S, et al. Automated evaluation of choroidal thickness and minimum rim width thickness in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuro Ophthalmol*. 2018;38(1):7-12.
  50. Lee Y, Park KA, Oh SY. Changes in the structure of retinal layers over time in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye*. 2021;35(6):1748-57.
  51. Akbulut S, Pekel G, Pekel E, et al. Alterations in retinal and choroidal thickness following nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Int Ophthalmol*. 2021;41(8):2723-8.
  52. Quigley HA, Miller NR, Gren WR. The pattern of optic nerve fiber loss in anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1985;100:769-76.
  53. Aggarwal D, Tan O, Huang D. Patterns of ganglion cell complex and nerve fiber layer loss in nonarteritic ischemic optic neuropathy by Fourier-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:4539-45.
  54. Bellusci C, Savini G, Carbonelli M, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: OCT characterization of the acute and resolving phases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:641-7.
  55. Sadun AA, Wang MY. Abnormalities of the optic disc. *Handb Clin Neurol*. 2011;102:117-57.
  56. Jiang J, Wang Z, Chen Y, et al. Patterns of retinal ganglion cell damage in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy assessed by Swept-source optical coherence tomography. *J Neuro Ophthalmol*. 2021;41(1):37-47.
  57. Mansour A, Shoch D, Logani S. Optic disc size in ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1988;106:587-9.
  58. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. Anterior ischemic optic neuropathy: nonarteritic form in small and giant cell arteritis in normal sized optic discs. *Int Ophthalmol*. 1988;12:119-25.
  59. Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Spaeth GL, et al. Comparison of arteritis and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathies with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology*. 2005;112:1104-12.
  60. Contreras I, Rebolledo G, Noval S, et al. Optic disc evaluation by optical coherence tomography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(9):4087-92.
  61. Barkana Y, Harizman N, Gerber Y, et al. Measurements of optic disc size with HRT II, Stratus OCT, and funduscopy are not interchangeable. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:375-80.
  62. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:1716-24.

# The Predictive Factors of Malignancy in Follicular Lesion of Undetermined Significance

## Önemi Belirsiz Foliküler Lezyonda Malignitenin Prediktif Faktörleri

Samet SAHİN<sup>1</sup>, Hikmet PEHLEVAN OZEL<sup>2</sup>, Yunus Nadi YUKSEK<sup>2</sup>, Tanju TÛTÛNCÛ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman University, School of Medicine, Department of General Surgery, Muğla  
<sup>2</sup>Ankara City Hospital, Department of General Surgery, Ankara

### Öz

Önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBFL) Bethesda Sınıflamasına göre önemi belirsiz atipi ile aynı üçüncü grupta tanımlanmıştır, ancak bu alt gruplar yapılan çalışmalara göre farklı malignite oranlarına ve tümör özelliklerine sahiptir. Bu çalışmada sitolojik olarak Bethesda Kategori III/ÖBFL tiroid nodüllü hastaların preoperatif klinikopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı. 44 hasta ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) sonuçlarına göre benign (pB) ve malign (pM) olarak iki gruba ayrıldı ve iki grubun ameliyat öncesi klinik, ultrasonografik bulguları ve İİAS sonuçları karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizlere göre İİAS'ye göre hipoekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı ve düzensiz çekirdek varlığı malignitede anlamlı olarak daha yüksek bulundu (tümü için  $p<0.05$ ). Ayrıca mikrokalsifikasyonlar ( $p=0.048$ ) ve hipoekojenite ( $p=0.014$ ) lojistik regresyon analizine göre malignite için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. ÖBFL'li hastalarda ultrasonografide hipoekojenite ve mikrokalsifikasyon varlığında, tekrarlayan İİAS yerine malignite insidansının arttığı ve cerrahinin ön planda düşünülmesi gerektiği unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Malignite, Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon, Prediktif Faktörler

### Abstract

Follicular lesion of undetermined significance (FLUS) is defined in the same Group III with the atypia of undetermined significance according to Bethesda Classification but these subgroups have different malignancy rates and tumor characteristics according to the studies. In this study, the aim was to evaluate the preoperative clinicopathologic features of the patients with cytological Bethesda Category III/FLUS thyroid nodules. The 44 patients were divided into two groups based on fine needle aspiration cytology (FNAC) results as benign (pB) and malignant (pM) and compared the preoperative clinical, ultrasonographic findings and FNAC results of two groups. According to the univariate analyses the presence of hipoechoic and presence of microcalcification are found to be significantly higher in malignancy ( $p<0.05$  for all). Also, the presence of microcalcifications ( $p=0.048$ ), and hipoechoic ( $p=0.014$ ) were found to be independent risk factors for malignancy according to logistic regression analysis. In patients with FLUS, it should be remembered that the incidence of malignancy increases and treatment should be considered in the forefront of surgery instead of recurrent FNAC in the presence of hipoechoic and microcalcification in ultrasonography, and in patients with nuclear membrane irregularity according to FNAC.

**Keywords:** Malignancy, Follicular Lesion of Undetermined Significance, Predictive Factors

### Introduction

Thyroid nodules are common in general population. By the introduction of ultrasound examination of the thyroid, nodules can be detected up to 50% of middle-aged patients. The overall risk of malignancy in all patients with a thyroid nodule is in between 5% to 7% (1). The fine needle aspiration cytology (FNAC) holds an important place for tracking thyroid nodules and to determine malignancy. It is the gold standard method for the detection of malignancy in thyroid nodules or the detection of cancer suspicion.

Bethesda Classification was developed by National Cancer Institute to ensure standardization in the assessment of thyroid nodule cytology in 2007. The Bethesda System for Reporting Thyroid

Cytopathology (TBSRTC) published in 2009 provided estimates of the risk of malignancy (ROM) in each category (2). Before Bethesda classification, there was no agreement on the number of diagnostic categories and predictive value of indeterminate diagnoses (3). According to this classification, the atypia of undetermined significance (AUS) and follicular lesion of undetermined significance (FLUS) are defined in the same Group III, and these nodules carry a malignancy risk of 5% to 15% (2). Some studies have revealed that malignancy rates in nodules with AUS/FLUS cytology are higher than previously shown (4, 5). The Bethesda 2007 Thyroid Cytology Classification defines follicular lesion of undetermined significance as a heterogeneous category of cases that are not clearly benign or sufficiently atypical for a diagnosis of follicular neoplasm or malignancy suspicion (6). According to some studies, some clinicopathological factors have an increased risk of malignancy in this group such as male gender, nodule size and etc. (7). However, in the literature, the number of studies on the factors that increase cancer formation in the FLUS group is limited.

The aim of this study is to evaluate the preoperative clinicopathologic features of patients with cytological Bethesda Category III/FLUS thyroid nodules, and to determine the clinical,

	ORCID No
Samet SAHİN	0000-0003-0748-3458
Hikmet PEHLEVAN OZEL	0000-0002-9146-3742
Yunus Nadi YUKSEK	0000-0003-0442-8410
Tanju TÛTÛNCÛ	0000-0001-9058-465X

Başvuru Tarihi / Received: 22.12.2021  
Kabul Tarihi / Accepted : 12.08.2022

Adres / Correspondence : Samet SAHİN  
Muğla Sıtkı Koçman University, School of Medicine, Department of General Surgery, Muğla  
e-posta / e-mail : sametsahin@mu.edu.tr



biochemical and ultrasonographic predictors of malignancy in these patients who undergo operation.

## Material and Method

Between January 2013 and March 2019, the patients whose fine needle aspiration cytology (FNAC) results reported as 'follicular lesion of undetermined significance (FLUS)' and underwent surgery at Ankara Numune Training and Research Hospital at Department of General Surgery were included in the study. Patients whose data cannot be accessed from the hospital information management system were excluded. The information of 44 patients who met the criteria of the study was reached. We divided the patients into two groups based on FNAC results as benign (pB) and malignant (pM) and compared the preoperative clinical, ultrasonographic findings and FNAC results of two groups. The groups were compared in terms of age, gender, preoperative TSH results, preoperative ultrasonography findings (hypoechoogenicity, irregular margin, solid or cystic component, microcalcification) and FNAC results (nuclear clarification, nuclear grooving, nuclear inclusion, irregular nuclear membrane).

Statistical analyses were conducted by using SPSS Statistics version 22 (SPSS, Inc., IBM Company, Armonk, NY, USA). Kolmogorov Smirnov test was used to evaluate the normality of continuous variables. Normally distributed variables expressed as mean values ( $\pm$  standard deviation) and compared with Student's t test. Non-parametric variables expressed as median (interquartile range) and compared with Mann-Whitney U test. Nominal variables were compared using Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test. A binary multivariable logistic regression analysis was conducted after univariate analysis were assessed to find out variables associated with malignancy. Variables with  $p < 0.25$  in univariate analysis were selected for further evaluation of association between those parameters and malignancy with the multivariate logistic regression analysis and enter method was used in multivariable logistic regression analysis (8).  $p$ -value  $< 0.05$  was considered to indicate a statistically significant difference.

## Results

The mean age of 44 patients is 45.23 ( $\pm 10.64$ ), 40 of the patients are female (90.9%) and 4 of them are male (9.1%). Of the 44 patients, 32 (72.7%) have pathology benign while 12 patients (27.3%) have malignancy. 9 of 12 patients have Papillary thyroid carcinoma (PTC), 2 have papillary microcarcinoma (PMC), and 1 patient has follicular thyroid carcinoma (FTC). The presence of hypoechoogenicity and presence of microcalcification according to

US are found to be significantly higher in malignancy ( $p < 0.05$  for all) (Table 1).

A binary multivariable logistic regression was performed to ascertain the effects of microcalcification, hypoechoogenicity, number of nodules and presence of irregular spiculated margin on the likelihood that participants have a malignant disease. The logistic regression model was statistically significant,  $\chi^2(4) = 15.82$ ,  $p < 0.001$ . The Nagelkerke R<sup>2</sup> indicated 43.8 % of the variance in a malignant disease was accounted for by the predictors overall. When the goodness of fit of the models was examined with the Hosmer-Lemeshow test (chi-square=6.354, df=8 and  $p=0.608$ ), it was found that the models were adequate for estimating a malignant disease. According to logistic regression analysis, the presence of microcalcifications were 13.24 and the presence of hypoechoogenicity 9.74 times more likely to have malignancy than the absence of them ( $p < 0.05$  for all) (Table 2).

## Discussion

In this study, it is revealed that the rate of malignancy is 27.3% in 44 patients whose FNAC results are evaluated as FLUS which is similar to recent studies. According to the American Thyroid Association (ATA) guidelines, the rate of malignancy described as 5-15% while in recent studies the rate of malignancy differs from 22.6% to 48% (4, 5). Based on the results of our study, the rate of malignancy seems to be open to change by means of the increased frequency of FNAC. In order to reveal the current malignancy rates, it is obvious that more meta-analyses and studies involving more patients are necessary.

According to the study, there is no significant difference in gender and age between the groups. When the ultrasonographic findings are compared, it is found that the presence of microcalcification and the presence of hypoechoogenicity are shown statically significant in the malignant group. Unlike the study proposed in this paper, Yoon et al. show that suspicious ultrasonography findings were not predictive for malignancy in FLUS patients (9) Hence, according to the FNAC results, there is no significant differences between malign and benign group.

The ATA guideline has described the US features highly suspicious for malignancy as follows: solid or partially cystic nodule with one or more of these features such as irregular margins, microcalcifications, taller shape, and evidence of extrathyroidal extension (10). Topaloglu et al. reported that malignancy is associated with microcalcification and higher AP/T ratio in ultrasonography, with thyroid nodules evaluated as Bethesda Category III in cytology (11). In this study, the association between microcalcifications and hypoechoogenicity with malignancy in FLUS patients

is found. Also, in logistic regression analysis, these parameters are found to be independent from risk factors for malignancy. Also, in this paper, there is no association between TSH and malignancy similar to Marques et al. (12).

The management options for this category that are recommended by current guidelines follows; follow-up, repeat FNAC, thyroidectomy or perform core needle biopsy (10). However, there is no clear management algorithm for the FLUS group in the literature. According to BSRTC, recurrent FNACs are recommended in the AUS / FLUS group, regardless of subgroups (2). However, this approach should be reviewed if FNAC results are taken into consideration as well as other ultrasonographic parameters.

Although there is a long-time interval of 6 years in this study and the frequency of thyroid operations

was approximately 500 per year in the studied clinic, the number of patients operated with FLUS is limited to only 40s which indicates the difficulty of evaluating the FLUS group as a separate group. So, it is obvious that there is a necessity of multi-center studies and studies involving a higher number of patients to show the malignancy rate and clinical, ultrasonographic findings associated with malignancy in FLUS patients.

To sum up, in patients with FLUS defined in the Group III according to BSRTC, it should be remembered that the incidence of malignancy increases and treatment should be considered in the forefront of surgery instead of recurrent FNAC in the presence of hypoechogenicity and microcalcification in ultrasonography.

**Table 1.** The comparison of clinic, ultrasonographic and FNAC findings between two groups.

	pB	pM	p-value
Age (±SD)	45.16 (11.38)	45.42 (8.83)	0.943 <sup>a</sup>
Gender			
Female (%)	29 (90.6)	11 (91.7)	1.000 <sup>c</sup>
Male (%)	3 (9.4)	1 (8.3)	
TSH (mg/dl) (±SD)	2.00 (1.28)	1.68 (1.19)	0.451 <sup>a</sup>
Number of nodules (US) (Median (IQR 25-75))	2 (2-3)	3 (2.25-7.50)	0.106 <sup>b</sup>
Size of nodule mm (US) (Median (IQR 25-75))	17(13-29.25)	20.5(15.5-31.75)	0.397 <sup>b</sup>
Hypoechogenicity (US) (%)			
(+)	8 (25)	9 (75)	<b>0.005<sup>c</sup></b>
(-)	24 (75)	3 (25)	
Cystic/solid state (US) (%)			
Cystic	7 (21.9)	2 (16.7)	0.794 <sup>c</sup>
Solid	15 (46.9)	7 (58.3)	
Mixt	10 (31.3)	3 (25)	
Microcalcification (US) (%)			
(+)	2(6.3)	5 (41.7)	<b>0.011<sup>c</sup></b>
(-)	30(93.7)	7 (58.3)	
Spiculated Margin (US) (%)			
Regular	20 (62.5)	5 (41.7)	0.214 <sup>d</sup>
Irregular	12 (37.5)	7 (58.3)	
Nuclear Clearing (FNAC) (%)			
(+)	2 (6.3)	1 (8.3)	1.000 <sup>c</sup>
(-)	30 (93.7)	11(91.7)	
Nuclear Grooving (FNAC) (%)			
(+)	4 (12.5)	2 (16.7)	0.658 <sup>c</sup>
(-)	28 (87.5)	10 (83.3)	
Nuclear Inclusion (FNAC) (%)			
(+)	15 (46.9)	6 (50)	0.853 <sup>d</sup>
(-)	17 (53.1)	6 (50)	
Nuclear Membrane (FNAC) (%)			
Regular	24 (75)	7 (58.3)	0.281 <sup>d</sup>
Irregular	8 (25)	5 (41.7)	

<sup>a</sup>Student's t test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U Test, <sup>c</sup>Fisher's Exact Test, <sup>d</sup>Pearson Chi Square Test. (US: Ultrasonography, FNAC: Fine needle aspiration cytology, pB: Group with benign pathology, pM: Group with malignancy).

**Table 2.** Multivariate logistic regression analysis of factors associated with malignancy

	B (S.E.)	Wald	Odds ratio (95% CI)	p-value
Microcalcification	2.58 (1.31)	3.9	13.24 (1.02-172.03)	0.048
Hypoechogenicity	2.28 (0.93)	6.02	9.74 (1.58-60.1)	0.014
Number of nodules	-0.02 (0.18)	0.02	0.98 (0.69-1.39)	0.902
Spiculated Margin	0.52 (0.85)	0.38	1.68 (0.32-8.8)	0.539

B: Estimate, S.E.: Standart error, CI: confidence intervals, US: Ultrasonography. In binary multivariable logistic regression analysis, enter method was used and absence of microcalcification, absence of hypoechogenicity, absence of spiculated margin, absence of nuclear membrane irregularity was set as the reference categories. ( $\chi^2(4) = 15.82$ , NagelkerkeR2: 43.8%).

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was obtained from Muğla Sıtkı Koçman University Human Research Ethics Committee (24.11.2021/24/XIII) for the study.

## References

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
2. Cibas ES and Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159-65.
3. Wang HH. Reporting thyroid fine-needle aspiration: literature review and a proposal. *Diagn Cytopathol*. 2006;34(1):67-76.
4. Ho AS, Sarti EE, Jain KS, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid*, 2014;24(5):832-9.
5. VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated FNA be the preferred initial approach?. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(5):770-5.
6. Horne MJ, Chhieng DC, Theoharis C, et al. Thyroid follicular lesion of undetermined significance: Evaluation of the risk of malignancy using the two-tier sub-classification. *Diagn. Cytopathol*. 2012;40(5):410-5.
7. Cakir B, Bilginer M, Ozdemir D, et al. Hemithyroidectomy Seems to be a Reasonable Initial Surgical Approach in Patients with Cytological Bethesda Category III Thyroid Nodules: An Institutional Experience. *Turk J Endocrinol Metab*. 2018;22(2):57-63.
8. Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*. John Wiley & Sons, 2013.
9. Yoon JH, Kwon HJ, Kim EK, et al. Subcategorization of atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS): a study applying Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS). *Clin Endocrinol*. 2016;85(2):275-82.
10. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
11. Topaloglu O, Baser H, Cuhaci FN, et al. Malignancy is associated with microcalcification and higher AP/T ratio in ultrasonography, but not with Hashimoto's thyroiditis in histopathology in patients with thyroid nodules evaluated as Bethesda Category III (AUS/FLUS) in cytology. *Endocrine*. 2016;54(1):156-68.
12. Marques RR, Rafael AA, Santos FS, et al. Can we predict malignancy in AUS/FLUS by measuring TSH? In: *Endocrine Abstracts*. Bioscientifica, 2016.

# Leptinin Yara İyileşmesi Üzerine In Vitro Etkisinin Büyüme Faktörleri Üzerinden İncelenmesi

## Investigation of The In Vitro Effect of Leptin on Wound Healing Through Growth Factors

Melike ÖZGÜL ÖNAL, Hülya ELBE, Gürkan YİĞİTTÜRK, Volkan YAŞAR, Feral ÖZTÜRK

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla

### Öz

Yara iyileşmesi; epitelyal, endotelial, mezenkimal ve inflamatuvar hücrelerin biraraya gelip, normal işlevlerini belirli bir sıra ve düzen içerisinde yerine getirmeleriyle karakterizedir. Leptin, ağırlıklı olarak yağ dokusundan salgılanan ve yara iyileşme süresini kısalttığı bilinen sitokin benzeri bir hormondur. Bu çalışmada; fibroblast hücrelerinde yara iyileşmesi modeli oluşturularak leptinin doz (100 ng/mL, 200 ng/mL, 400 ng/mL ve 800 ng/mL) ve süre (24 ve 48 saat) bağımlı etkilerinin in vitro yöntemlerle incelenmesi amaçlanmıştır. Yara modeli oluşturulan hücreler üzerine artan dozlarda leptin uygulaması yapıldıktan 24 ve 48 saat sonra yara alanlarının kapanma oranları hesaplandı. Hücre canlılığını belirlemek amacı ile WST-1 analizi yapıldı. Crystal Violet boyaması ile fibroblast hücreleri morfolojik olarak incelendi ve FGFR2, KGF (FGF7), TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 ve Ki67 ekspresyonlarını belirlemek için de immunositokimya (ICC) analizi yapılarak H-Skor değerleri hesaplandı. In vitro yara modeli analizinde fibroblast hücrelerinin en yüksek yüzde kapanma oranı ve WST-1 analizi ile en yüksek hücre canlılık yüzdesi 48 saat 800 ng/mL leptin uygulanan grupta tespit edildi. ICC sonucunda elde edilen H-Skor değerleri ise, değerlendirilen proteinlerin ekspresyonlarının fibroblast hücrelerinde leptin dozu ve süresine bağlı olarak arttığını gösterdi. Çalışma sonucunda fibroblast hücrelerinde leptinin in vitro yara iyileşmesini sağlayan en etkili dozunun 800 ng/mL olduğu belirlenmiştir. Ayrıca FGFR2, KGF (FGF7), TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 ve Ki67 ekspresyonlarının leptin dozuna ve uygulama süresine bağlı olarak hücrelerde arttığı ve en yüksek artışın en yüksek dozda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarının, yapılacak olan in vivo yara iyileşmesi araştırmalarında leptin kullanımına öncülük edeceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** FGFR2, KGF, Leptin, TGF, Yara İyileşmesi

### Abstract

Wound healing is characterized by the epithelial, endothelial, mesenchymal and inflammatory cells come together and perform their normal functions in a certain order. Leptin is a cytokine-like hormone secreted predominantly from adipose tissue and known to shorten wound healing time. In this study, it is aimed to examine the dose (100 ng/mL, 200 ng/mL, 400 ng/mL and 800 ng/mL) and time (24 and 48h) dependent effects of leptin by in vitro methods by creating wound healing model in fibroblast cells. The closure rates of the wound areas were calculated 24 and 48h after the application of increasing doses of leptin. WST-1 analysis was performed to determine cell viability. Fibroblast cells were examined morphologically by Crystal Violet staining and immunocytochemistry (ICC) analysis was performed to determine FGFR2, KGF (FGF7), TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 and Ki67 expressions, and H-Score values were calculated. In the in vitro wound healing model analysis, the highest percent closure rate of fibroblast cells and the highest cell viability percentage with WST-1 analysis were detected in the group that treated with 800 ng/mL leptin for 48 hours. The H-Score values obtained as a result of ICC showed that the expression of the evaluated proteins increased in fibroblast cells dose and time depended manner. As a result of the study, it was determined that the most effective dose of leptin in fibroblast cells for wound healing was 800 ng/mL in vitro. In addition, it was shown that FGFR2, KGF (FGF7), TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 and Ki67 expressions increased in cells depending on the leptin dose and administration time, and the highest increase occurred at the highest dose. It is thought that the results of this study will lead to the use of leptin in in vivo wound healing model studies.

**Keywords:** FGFR2, KGF, Leptin, TGF, Wound Healing

### Giriş

Yara yumuşak dokuların normal anatomik yapısının ve fonksiyonunun bozulması olarak tanımlanır (1). Yara yeri iyileşmesi ise travma ile başlayan ve yeni doku oluşumu ile sonuçlanan fizyolojik, histolojik ve biyokimyasal bir süreçtir (2). Yara iyileşmesinde; epitelyal, endotelial, inflamatuvar hücreler, trombosit ve fibroblastlar

biraraya gelip, normal işlevlerini belirli bir sıra ve düzen içerisinde yerine getirirler (3). Yara iyileşmesi süreci temel olarak üç faza ayrılır. Bunlar; hemostaz/inflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılanma/olgunlaşmadır (4). Bu fazların herhangi birinin bozulması ya da uzun sürmesi, yara iyileşmesinde gecikmeye ya da iyileşemeyen yaranın kronik hale gelmesine neden olmaktadır (5). Yapılan çalışmalar yara iyileşmesi sürecinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin yara iyileşmesinde etkin ve önemli rol oynadıklarını göstermiştir (6).

Büyüme faktörleri hücrelerin bölünmesi, migrasyonu, farklılaşması, protein ve enzim üretiminde rol alırlar. Büyüme faktörleri yara iyileştirici özelliklerini, angiogenezi ve hücresele çoğalmayı uyarmak yoluyla gösterirler. Bu nedenle büyüme faktörleri yara iyileşmesinin tüm evrelerinde önemli bir yere sahiptir (7). Yara iyileşmesinin proliferasyon evresinde, fibroblast göçü, kollajen sentezi, angiogenez ve granülasyon dokusu meydana gelir (8). Endotelial hücrelerin ve

	ORCID No
Melike ÖZGÜL ÖNAL	0000-0001-6710-5729
Hülya ELBE	0000-0002-1254-0683
Gürkan YİĞİTTÜRK	0000-0002-5315-253X
Volkan YAŞAR	0000-0003-3497-1238
Feral ÖZTÜRK	0000-0003-1207-5213

Başvuru Tarihi / Received: 21.01.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 27.02.2023

Adres / Correspondence : Melike ÖZGÜL ÖNAL  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla  
e-posta / e-mail : melikeozgul@mu.edu.tr

fibroblastların proliferasyonundan, trombosit ve aktive olmuş makrofajlardan kaynaklanan büyüme faktörleri ve sitokinler sorumludurlar (9). İnflamatuvar hücrelerden salgılanan IL-1, TNF- $\alpha$ , PDGF, EGF, FGF özellikle TGF- $\beta$ 1 ve TGF- $\beta$ 2 fibroblastların yara bölgesine göçünü, çoğalmasını ve kollajen üretimini stimüle etmektedir (10). Günümüzde hücrel ve moleküler tekniklerin kullanılması ile yara iyileşmesinin hızlandırılabilceği bilinmektedir. Bilimsel çalışmalardaki ilerlemelere ve yara iyileşmesinin patofizyolojisinin aydınlatılmasına rağmen iyileşmeyen ya da aşırı iyileşen yaralar gibi komplikasyonlar veya tümörler gibi kontrolsüz büyüyen dokular ile ilgili mekanizmalar hâlâ tam olarak anlaşılmanmıştır (11). Yara iyileşmesi yaş, immunité, hormonal faktörler, enfeksiyon, diyabet, protein, vitamin, eser element eksiklikleri, kullanılan ilaçlar ve sistemik hastalıklar, çevre ısı ve sigara kullanımı gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir (12).

Fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler) ve reseptörlerinin (FGFR'ler), yara iyileşmesi, anjiyogenez ve çoklu organ sistemlerinin gelişimi dahil olmak üzere çeşitli temel biyolojik süreçlerde kritik rol oynadığı bilinmektedir. Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2 (FGFR2), uygun büyüme faktörleri tarafından uyarıldığında hücrelerde doku tamiri için gerekli proteinlerin ekspresyonları meydana gelmektedir (13). Keratinosit büyüme faktörü (KGF), yara iyileşmesini destekleyen ve stromal fibroblastlar tarafından salgılanan bir büyüme faktörüdür. KGF, yara alanındaki dermal dokudan güçlü bir şekilde salgılanarak keratinosit hücrelerindeki reseptörüne bağlanır ve yara bölgesine hücre göçünü teşvik eder (14). Transforme edici büyüme faktörü-alfa (TGF- $\alpha$ ); epidermal büyüme faktörü (EGF) ailesi üyelerinden erişkinde homeostazın korunması sırasında epitel gelişimini kontrol eden bir proteindir (15). Transforme edici büyüme faktörü-beta 1 (TGF- $\beta$ 1)'in ise yara iyileşmesi, hücre çoğalması, hücre farklılaşması ve apoptoz süreçlerinin düzenleyicisi olduğu bilinmekte ve hemen hemen her hücre tipinden salgılanmaktadır (16). Ki67 ise hücre proliferasyon belirteci olarak kullanılan nükleer bir proteindir ve çoğalan hücrelerde Ki67 ekspresyonu artmaktadır (17).

Yağ dokusundan salgılanan sitokin benzeri bir protein olan leptin (tokluk hormonu), multifonksiyonel özelliği ile en çok araştırılan adipokinlerdendir (18). Leptin insanlarda yedinci kromozomun uzun kolunda bulunan ob/ob geni'nde kodlanmıştır (19, 20). Daha çok yağ dokusunda ve yağ dokusu miktarı ile orantılı olarak salgılanan leptin, daha az miktarda plasenta, mide epiteli, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi gibi başka dokular tarafından da salgılanmaktadır (21-23). Leptin seviyesi inflamasyonda artmakta ve immün sistem üzerine olan etkileri dolayısıyla yara iyileşmesini de

etkilemektedir (24-25). Leptinin yara yeri iyileşme süresini kısalttığı ve anjiogenez arttırdığı tespit edilmiştir (26).

Bu çalışmada; fibroblast hücrelerinde yara modeli oluşturularak leptinin doza ve zamana bağlı etkilerinin FGFR2, KGF (FGF7), TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 ve Ki67 ekspresyonları üzerinden incelenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### *Deney Grupları*

Bu çalışmada, leptin uygulamasının zamana ve doza bağlı etkisini ölçmek için kullanılacak İnsan Dermal Fibroblast (PCS-201-012) hücre hattı Amerikan Hayvan Hücre Kültür Koleksiyonu (American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, Maryland, USA)'ndan temin edildi. Fibroblast hücreleri; 2 mM L-Glutamin (HyClone, USA), %1 Penisilin/Streptomisin (Multicell) ve 10 mL Low Serum Growth Supplement (LSGS) (Gibco, USA) içerecek şekilde hazırlanan Medium 106 (Gibco, USA) besiyeri içerisinde ve 37°C ve %5 CO<sub>2</sub> koşullarını sağlayan nemli inkübatörde (MCO-18AC-PE, Panasonic) çoğaltıldı. Hücrelerin besiyerleri iki günde bir değiştirildi. Leptin (L4146, Sigma-Aldrich, USA) çözeltisinin hazırlanması aşamasında çözücü olarak steril saf su kullanıldı ve deney sırasında istenilen dozlarda dilüe edildi. Hücre kültür kaplarına ekilen hücreler gece boyu inkübe edildikten sonra kontrol grupları ve deney grupları oluşturuldu. Kontrol grubuna herhangi bir madde uygulaması yapılmadı.

Deney grupları; 1. Grup: Fibroblast hücreleri (kontrol grubu), 2. Grup: Fibroblast hücreleri + 100 ng/mL leptin, 3. Grup: Fibroblast hücreleri + 200 ng/mL leptin 4. Grup: Fibroblast hücreleri + 400 ng/mL leptin ve 5. Grup: Fibroblast hücreleri + 800 ng/mL leptin olacak şekilde oluşturuldu ve çalışmanın bulguları leptin uygulamalarının 24. ve 48. saatlerde incelendi.

### *In vitro Yara Modeli*

Altı kuyucuklu kültür kabının kuyucuklarına ekilen hücreler gece boyu inkübe edildikten sonra in vitro yara modeli ve deney grupları belirlendi. Fibroblast hücrelerinin 6 kuyucuklu kültür kabının her kuyucuğunda oluşturduğu monolayer hücre tabakasının steril bir pipet ucu yardımıyla bir baştan öbür başa tek hamlede çizilmesiyle in vitro yara modeli oluşturuldu. Çizme işlemi sırasında kalkan hücreleri uzaklaştırmak için üstteki besi yeri alındı ve steril fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS) (Lonza) ile yıkandıktan sonra uygun dozlarda leptin içeren taze besiyeri eklendi. Oluşturulan yara modeli invert mikroskopta (Zeiss Primovert), 10x büyütmede görüntüldü. Her kuyucuktan en az iki görüntü alındı ve 0.saat olarak kabul edildi. Deney düzeneği 37°C'de %5 CO<sub>2</sub>'li atmosfer içeren inkübatörde hücre çoğalması için bırakıldı. Hem 24. saatte hem

de 48. saatte çizilmiş olan alanlar invert mikroskop ile 10x büyütme altında görüntülendi. Her kuyucuktan en az iki görüntü alındı. Alınan görüntüler Image J görüntü analiz programı kullanılarak analiz edildi. Bu amaçla programda görüntünün tüm alanı ve yara alanları hesaplandı. Daha sonra Image J görüntü analiz programında hesaplanan değerler Microsoft Excel programına aktararak yara alanının toplam alan üzerinde işgal ettiği alan yüzde (%) olarak hesaplandı. Başlangıçtaki açık olan bölgelerin ne oranda hücrelerle kaplandığı yine Microsoft Excel kullanılarak % kapanma oranı olarak hesaplandı.

#### *WST-1 Hücre Canlılık Analizi*

Fibroblast hücreleri konfluent olduğunda, tripsin-etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) solüsyonu (Multicell) ile flaklardan kaldırılıp, 96 kuyucuklu kültür kaplarına 5x10<sup>3</sup> hücre/kuyucuk olacak şekilde aktarıldı. Her kuyucuğa 100 µl farklı dozlarda leptin içeren taze besiyerleri uygulamaları yapıldı. 24. ve 48. saatlerde WST (Water-Soluble Tetrazolium Salt) ölçümleri gerçekleştirilmesi için süre sonunda her kuyucuğa WST solüsyonundan (Abbkine, China) 10 µl koyarak inkübatörde (37°C, %5 CO<sub>2</sub>) 2 saat bekletildi. İnkübasyon sonrası mikropilaka okuyucuda (SpectraMax i3, Molecular Devices) 450 nm absorbans ölçümü yapıldı. Deneyler en az üç tekrar olacak şekilde yapıldı. Kontrol kuyucuklarından elde edilen absorbans değerleri %100 canlı hücre olarak kabul edildi. Kontrole göre uygulama gruplarına ait absorbans değerleri yüzde (%) cinsinden oranlanarak canlılığı belirlendi. Microsoft Excel programı ile % hücre canlılık grafiği oluşturuldu.

#### *Cresyl Violet Boyama Yöntemi*

Yirmi dört kuyucuklu kültür kaplarında büyütülen fibroblast hücreleri konfluent hale gelip kültür kabını tamamen kapladıktan sonra belirlenen dozlarda leptin uygulaması yapıp 24 ve 48 saat bekledi. Bekleme süreleri tamamlandığında besiyerleri çekilerek hücreler iki kere steril PBS ile yıkandı ve %4'lük paraformaldehit (Carlo Erba, France) ile oda sıcaklığında 30 dakika fikse edildi. Fiksasyondan sonra distile su ile 5 dakika 3 kere yıkanan hücreler, distile su ile hazırlanan %0.1 Cresyl Violet (Carlo Erba, France) solüsyonu ile 10 dakika muamele edilerek boyandı. Takiben distile su ile 3 kez daha yıkanan lameller kültür kabından alınıp aköz kapatma maddesi (Invitrogen, USA) ile kapatıldı. Lameller Nikon Eclipse 80i (Japonya) ışık mikroskobu ve görüntü analiz sistemi ile değerlendirildi.

#### *İmmünohistokimyasal Analiz*

Yirmi dört kuyucuklu kültür kabına 12 mm çapında steril yuvarlak lameller yerleştirildi. Çoğaltılan hücreler 5x10<sup>3</sup> hücre/kuyucuk olacak şekilde yuvarlak lameller üzerine ekildi ve

hücrelerin yapışması için bir gece hücreler inkübe edildi. Daha sonra her bir kuyucuğa artan dozlarda leptin içeren besiyerleri uygulandı. 24. ve 48. saatlerin sonunda kültür besiyeri uzaklaştırıldı ve steril PBS ile yıkanarak %4'lük paraformaldehit ile oda sıcaklığında 30 dakika fikse edildi. Fiksasyondan sonra 3 kez 5 dakika PBS (ScyTek, USA) ile yıkandı. %3'lük hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Sigma-Aldrich, USA) oda ısısında 5 dk uygulandıktan sonra, 3 defa PBS ile tekrar yıkama yapıldı. Permeabilizasyon için %0.1'lik Triton-X 100 (Biomatic, Canada) ile +4°C'de 15 dakika inkübe edildikten sonra 3 defa PBS ile tekrar yıkama yapıldı. 1 saat bloklama (ScyTek, USA) işleminden sonra yıkama yapmadan, 1:100 dilüsyon oranında PBS ile hazırlanan primer antikorlar anti-FGFR2 (E-AB-30646, Elabscience, China), anti-KGF (FGF7) (YID3053, Biont, China), anti-TGF- $\alpha$  (E-AB-33085, Elabscience, China), anti-TGF- $\beta$ 1 (YID4953, Biont, China) ve anti-Ki67 (RB-9043-R7, NeoMarkers, USA) ile +4°C'de 1 gece inkübe edildi. Ertesi gün 3 defa PBS ile yıkandıktan sonra sekonder antikorlar biotin (30 dakika) (ScyTek, USA) ve ardından streptavidin (30 dakika) (ScyTek, USA) uygulandı. İki uygulama arasında ve son uygulamadan sonra 3 defa PBS ile yıkamalar yapıldı. Diaminobenedine (DAB) kromojeni (Thermo Scientific, USA) 3-6 dakika uygulanarak immunoreaktivitelerin görünürlüğü sağlandı. Daha sonra distile su ile en az 3 kez yıkanan hücreler Mayer'in hematoksileni (Beslab, Türkiye) ile 1 dakika zıt boyama yapıldıktan sonra distile su ile tekrar 3 kez yıkandı. Yıkanan lameller kültür kabından alınıp aköz kapatma maddesi (Invitrogen, USA) ile kapatıldı. İmmunoreaktivitelerin spesifik olup olmadığını test etmek amacı ile kontrol boyamaları yapıldı. Deneyler birbirinden bağımsız 3 tekrar ve her grup 3 örnek olacak şekilde çalışıldı.

İmmün boyama uygulanmış lameller ışık mikroskobunda (Nikon Eclipse 80i, Japonya) değerlendirildi. Lamellerdeki antikor ile işaretlenmiş alanlar X20'lik büyütmede yürütücü ve alan danışmanı tarafından kör olarak (gruplar bildirilmeden) incelendi. Hücrelerin boyanma yoğunluğu boyama yok (-)(0), hafif (1)(+), orta (2)(++) ve kuvvetli (3)(+++)) olarak skorlanarak reaktif olan hücre sayıları belirlendi ve skorlamadan sonra görüntü analiz sistemi ile kesitlerden fotoğraflar çekildi. Her grup için rastgele seçilmiş 3 alanda her 100 hücre içinde pozitif boyanan hücreler sayıldıktan sonra H-Skor değerleri hesaplandı. (H-Skor:  $\sum P_i (i+1)$  (P<sub>i</sub>: % pozitif boyanmış hücre sayısı; i: boyanma şiddeti).

#### *İstatistiksel Analiz*

Çalışmamızda gerçekleştirilen bütün yöntemlere ait istatistiksel analizler GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Deney gruplarına ait sonuçlar "Two-Way ANOVA" istatistiksel testi ve



çoklu karşılaştırmalar için “Tukey’s multiple comparisons” testi kullanılarak kontrol grubuna göre değerlendirildi. Veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. İstatiksel anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

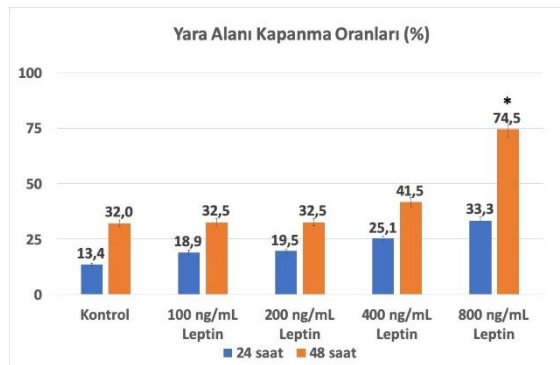
## Bulgular

### Leptinin In vitro Yara Modeli Üzerine Etkileri

Fibroblast hücrelerinin uygun koşullar altında çoğaltıldığında iğsi şekilli morfolojiye sahip oldukları ve üst üste gelecek şekilde büyüme eğilimi gösterdikleri gözlemlendi. Fibroblast hücreleri tek tabakalı olacak şekilde kültür kabını kapladıklarında steril pipet ucu yardımı ile oluşturulan yara alanları 0. saat, 24. saat ve 48. saat fotoğrafları çekilerek kapanma oranları hesaplandı ve her doza ve süreye ait değerler 0. saat yara alanına göre yüzde değerlerine dönüştürüldü. Kontrol grubuna göre 48 saat 800 ng/mL leptin uygulanan gruba ait yüzde yara alanı kapanma oranı istatistiksel anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1, Resim 1 ve Resim 2).

**Tablo 1.** Leptin uygulamaları sonrasında sıfırıncı saate göre hesaplanan fibroblast hücrelerine ait yüzde yara alanı kapanma oranları (ortalama  $\pm$  standart sapma) (Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık: \* $p < 0,05$ ).

Leptin Konsantrasyonu	Yara Alanı Kapanma Oranları (% , $\pm$ SS)	
	24 saat	48 saat
Kontrol	13.4 $\pm$ 2.5	32 $\pm$ 2.4
100 ng/mL	18.9 $\pm$ 6.1	32 $\pm$ 5.1
200 ng/mL	19.5 $\pm$ 5.9	32.5 $\pm$ 7.9
400 ng/mL	25.1 $\pm$ 0.4	41.5 $\pm$ 4.7
800 ng/mL	33.3 $\pm$ 11.6	74.0 $\pm$ 6.4*



**Resim 1.** Leptin uygulamaları sonrasında fibroblast hücrelerine ait yüzde yara alanı kapanma oranları grafiği (Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık: \* $p < 0,05$ ).

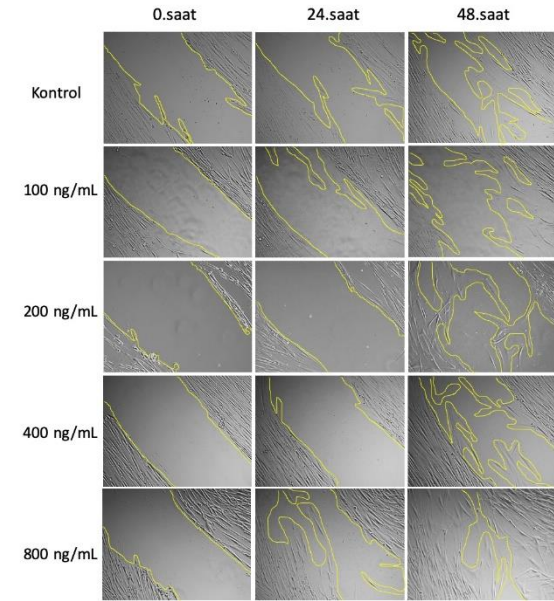
### Leptinin Hücre Canlılığı Üzerine Etkileri

Fibroblast hücrelerine 100, 200, 400 ve 800 ng/mL leptin uygulamaları yapıldıktan 24 ve 48 saat sonra gerçekleştirilen WST-1 hücre canlılık analizi sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırılarak yüzde hücre canlılığı olarak hesaplandı. Doza ve süreye bağlı olarak leptin uygulamalarının fibroblast

canlılığını ve proliferasyonunu arttırdığı bulunduğ (p>0.05) (Tablo 2, Resim 3).

### Leptinin Hücre Morfolojisi Üzerine Etkileri

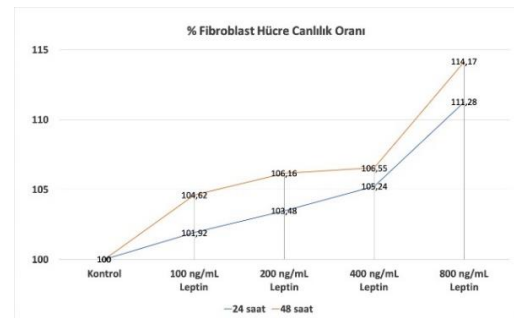
Cresyl Violet boyamaları sonucunda; fibroblast hücrelerinin iğsi şekilli morfolojilerinin farklı doz ve sürelerle sahip leptin uygulamaları ile değişmediği gözlemlendi ve bu sonuçlara göre hücrelerin deneysel uygulamalar sonucunda herhangi bir stres koşuluna maruz kalmadığı belirlendi (Resim 4).



**Resim 2.** Leptin uygulamaları sonrasında fibroblast hücrelerine ait yara alanı kapanma alanlarının inverted mikroskopik görüntüleri. Ölçek: 100  $\mu$ m.

**Tablo 2.** Fibroblast hücrelerinde farklı doz ve sürelerde leptin uygulamalarına ait yüzde hücre canlılık oranları.

Leptin Konsantrasyonu	Hücre Canlılığı (%)	
	24 saat	48 saat
Kontrol	100x”	100
100 ng/mL	101.92	104.61
200 ng/mL	103.48	106.16
400 ng/mL	105.24	106.55
800 ng/mL	111.28	114.17



**Resim 3.** Fibroblast hücrelerinde leptin uygulamasının doza ve süreye bağlı WST-1 analiz grafiği.

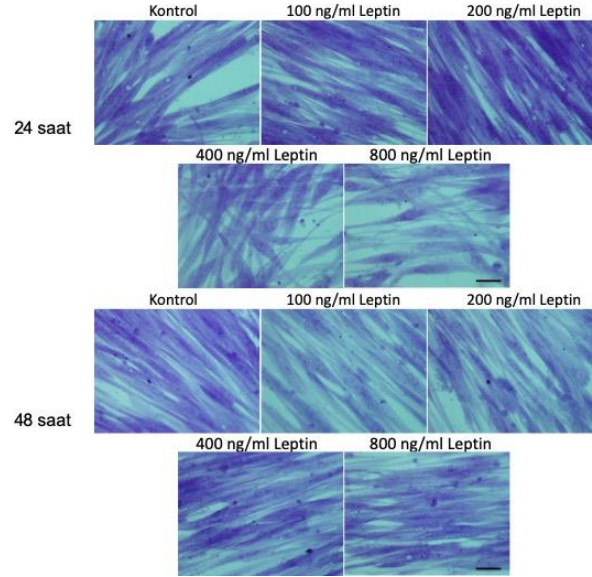
Leptinin FGFR2, KGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 ve Ki67 ekspresyonları üzerine etkileri

Fibroblast hücreleri üzerine 24 ve 48 saat leptin uygulamaları sonrasında hücreler immunositokimyasal olarak incelenmiştir (Resim 5-9). Elde edilen pozitif boyanan hücre boyanma şiddetleri kullanılarak her bir grup için H-Skor değerleri hesaplanarak istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır (Tablo 3, Resim 10).

## Tartışma

Yara iyileşmesi, başta keratinositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, immün hücreleri ve bunlarla ilişkili hücre dışı matriks olmak üzere karmaşık hücrelerel etkileşimleri içerir. Yara iyileşmesi sürecinde, lokal ve kanla taşınan fibroblastlar çoğalarak yara granülasyon dokusunu oluşturmak için yara alanlarına göç ederler. Fibroblastlar çeşitli hücrelerel faktörlerin etkisi altında yeni hücre dışı matriks (ECM) oluşumunu sağlarlar ve bazı fibroblastlar, yaranın kasılmasına yardımcı olmak için miyofibroblastlara farklılaşır (27). Leptin; enerji homeostazisi ve metabolizmanın fizyolojisi üzerinde önemli etkileri olan ve otokrin/parakrin düzenleyici olarak işlev gören adiiposit kökenli bir hormondur. Leptin'in birçok farklı doku üzerinde iyileştirici etkileri olduğu çeşitli çalışmalar ile bildirilmiştir (23). Büyüme faktörleri, hücre farklılaşması, hücre ölümü ve hücre

proliferasyonu gibi biyolojik aktiviteler için önemli sinyallerdir ve yara iyileşmesi sürecinde de hücreler ve hücre dışı matriks arasındaki etkileşimleri düzenlerler (6). Bu çalışmada leptin etkisinde çeşitli büyüme faktörlerinin ve büyüme faktörleri ile ilişkili proteinlerin fibroblast hücrelerindeki ekspresyon seviyeleri araştırılmıştır.

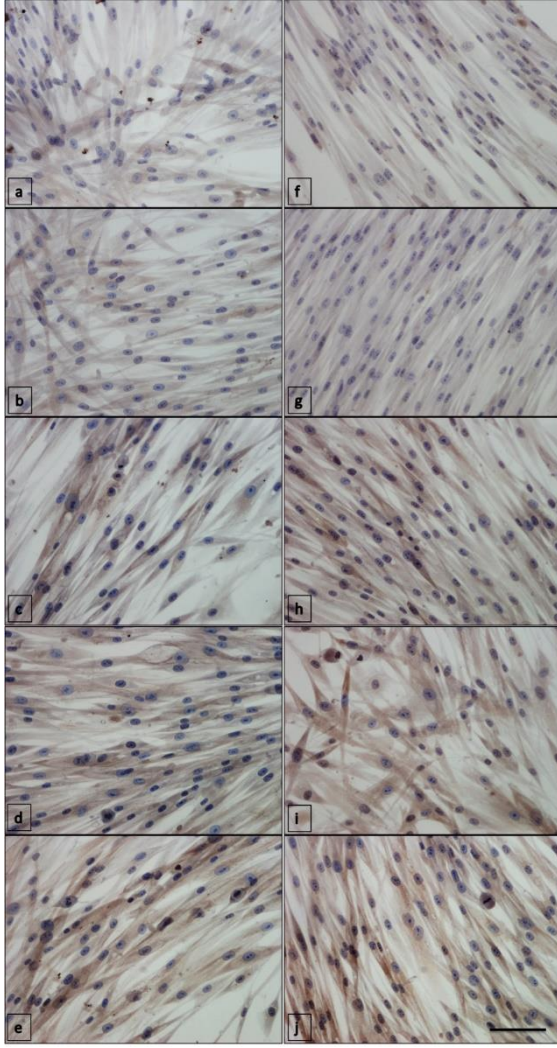


**Resim 4.** Artan dozlarda 24 ve 48 saat leptin uygulamaları sonrasında fibroblast hücrelerine ait Cresyl Violet fotoğrafları. Ölçek: 10 µm.

**Tablo 3.** Fibroblast hücrelerinin farklı doz ve sürelerde leptin uygulamaları sonrası immunositokimyasal analizi sonucunda hesaplanan H-Skor değerleri (ortalama  $\pm$  standart sapma) (Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık: \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ ).

Antikor	Deney Grupları	H-Skor değerleri	
		24 saat	48 saat
FGFR2	Kontrol	254.2 $\pm$ 18.86	227 $\pm$ 7.58
	100 ng/mL Leptin	254.2 $\pm$ 16.38	227 $\pm$ 7.58
	200 ng/mL Leptin	298.6 $\pm$ 4.16*	303.2 $\pm$ 1.79**
	400 ng/mL Leptin	303.6 $\pm$ 0.55*	306 $\pm$ 5.34**
	800 ng/mL Leptin	304.2 $\pm$ 2.28*	309.6 $\pm$ 1.67**
KGF	Kontrol	199 $\pm$ 2.92	204.6 $\pm$ 1.14
	100 ng/mL Leptin	201.4 $\pm$ 1.95	202.8 $\pm$ 4.38
	200 ng/mL Leptin	193.2 $\pm$ 14.03	203.8 $\pm$ 0.84
	400 ng/mL Leptin	202 $\pm$ 1	202.2 $\pm$ 0.95
	800 ng/mL Leptin	201.2 $\pm$ 1.304	209 $\pm$ 2.24*
TGF- $\alpha$	Kontrol	220 $\pm$ 21.21	221 $\pm$ 27.93
	100 ng/mL Leptin	237 $\pm$ 19.88	241.8 $\pm$ 8.59
	200 ng/mL Leptin	246 $\pm$ 11.40*	247 $\pm$ 10.96*
	400 ng/mL Leptin	290.2 $\pm$ 20.44**	295 $\pm$ 4.36**
	800 ng/mL Leptin	295.6 $\pm$ 4.34**	302 $\pm$ 7.58**
TGF- $\beta$ 1	Kontrol	110 $\pm$ 1.87	111 $\pm$ 4
	100 ng/mL Leptin	116 $\pm$ 1.58	118 $\pm$ 4.74
	200 ng/mL Leptin	115 $\pm$ 4.30	131.2 $\pm$ 9.96*
	400 ng/mL Leptin	120.6 $\pm$ 9.15**	131.8 $\pm$ 7.98**
	800 ng/mL Leptin	149.8 $\pm$ 7.16**	139.2 $\pm$ 8.87**
Ki-67	Kontrol	108.2 $\pm$ 3.83	107.4 $\pm$ 1.52
	100 ng/mL Leptin	169.4 $\pm$ 15.37**	164.4 $\pm$ 28.57**
	200 ng/mL Leptin	171.6 $\pm$ 21.56**	190.4 $\pm$ 36.15**
	400 ng/mL Leptin	209.2 $\pm$ 15.22***	216 $\pm$ 42.64***
	800 ng/mL Leptin	259.4 $\pm$ 60.62***	230.6 $\pm$ 27.59***

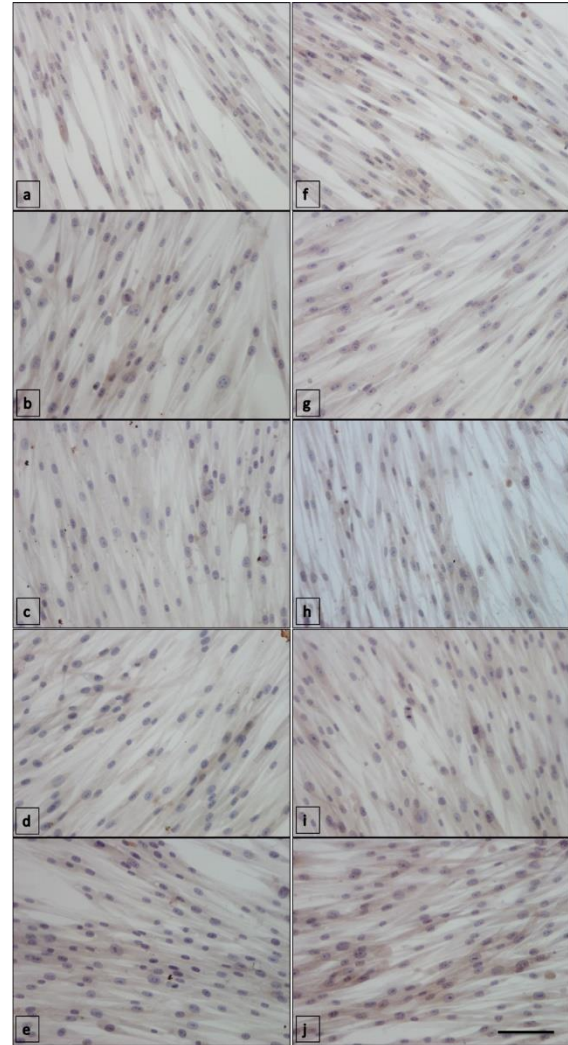




**Resim 5.** Fibroblast hücrelerinin FGFR2 dağılımları. Kontrol grubu 24 saat (a), 100 ng/mL leptin 24 saat (b), 200 ng/mL leptin 24 saat (c), 400 ng/mL leptin 24 saat (d), 800 ng/mL leptin 24 saat (e); kontrol grubu 48 saat (f), 100 ng/mL leptin 48 saat (g), 200 ng/mL leptin 48 saat (h), 400 ng/mL leptin 48 saat (i), 800 ng/mL leptin 48 saat (j). Ölçek: 20 µm.

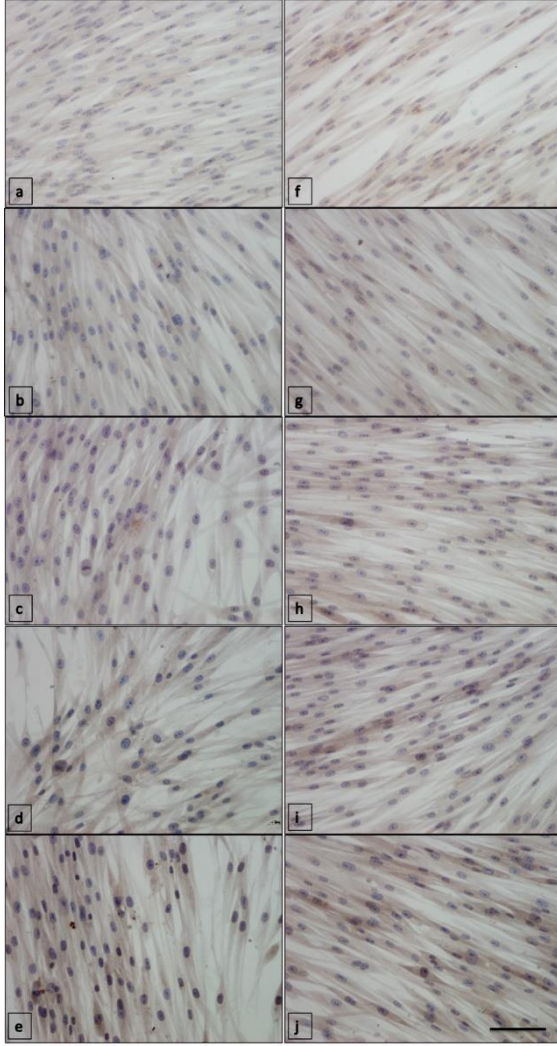
Literatürde, leptin ve fibroblast hücreleri ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada leptinin insan gingival fibroblastlarında belirli matris metaloproteinazların ekspresyonunu ve salgılanmasını seçici olarak arttırdığı belirtilmektedir (28). Başka bir çalışmada ise dental pulpa fibroblastlarının leptin etkisinde IL-6 ve IL-8 üretimini arttırdıkları belirtilmiştir (29). In vitro yara iyileşmesi ve MTT metotları kullanarak leptinin (0, 10, 50, 100, 200, ve 400 ng/mL) etkilerini inceleyen başka bir çalışmada sıçan kütanöz fibroblast hücre proliferasyonunun ve kollajen sentezinin leptin tarafından desteklenebileceği ve leptinin cilt yaralarının iyileşmesinde rol oynayabileceğinin düşünüldüğü söylenmektedir (30). Ayrıca leptinin iyileştirici etkisinin doku onarımı sırasında neovaskülarizasyonu indüklemeye kabiliyetinin bir sonucu olabileceği de düşünülmektedir. Bu konuda

yapılan bir çalışmada FGF-2, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve VEGF gibi çeşitli çözümlü faktörlerin, yara dokusunda leptin tarafından indüklenebileceği bildirilmiştir (31). Çalışmamızda, in vitro yara modeli analizi ile fibroblast hücrelerinde en yüksek yüzde kapanma oranı 48 saat 800 ng/mL leptin uygulanan grupta tespit edildi ve WST-1 analizi ile de hücre canlılığının kontrol grubuna göre fibroblast hücrelerinde en yüksek canlılık oranının da aynı grupta olduğu belirlendi. Cresyl Violet boyamaları sonucunda fibroblast hücrelerinde çalışılan farklı doz ve sürelerle sahip leptin uygulamalarının hücreler üzerinde morfolojik değişikliklere sebebiyet vermediği de gösterildi.



**Resim 6.** Fibroblast hücrelerinin KGF dağılımları. Kontrol grubu 24 saat (a), 100 ng/mL leptin 24 saat (b), 200 ng/mL leptin 24 saat (c), 400 ng/mL leptin 24 saat (d), 800 ng/mL leptin 24 saat (e); kontrol grubu 48 saat (f), 100 ng/mL leptin 48 saat (g), 200 ng/mL leptin 48 saat (h), 400 ng/mL leptin 48 saat (i), 800 ng/mL leptin 48 saat (j). Ölçek: 20 µm.



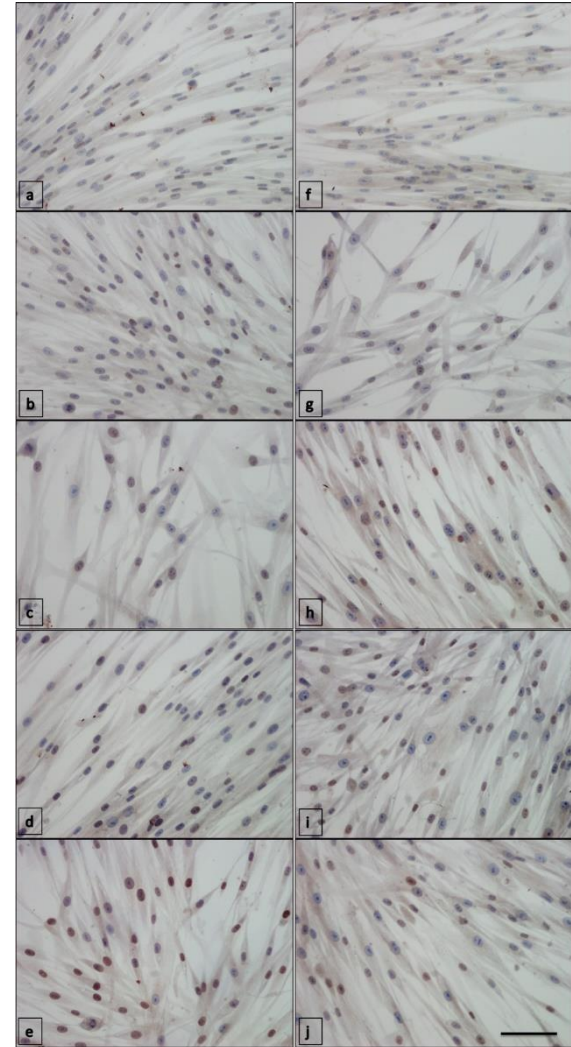


**Resim 7.** Fibroblast hücrelerinin TGF- $\alpha$  dağılımları. Kontrol grubu 24 saat (a), 100 ng/mL leptin 24 saat (b), 200 ng/mL leptin 24 saat (c), 400 ng/mL leptin 24 saat (d), 800 ng/mL leptin 24 saat (e); kontrol grubu 48 saat (f), 100 ng/mL leptin 48 saat (g), 200 ng/mL leptin 48 saat (h), 400 ng/mL leptin 48 saat (i), 800 ng/mL leptin 48 saat (j). Ölçek: 20  $\mu$ m.

FGFR ailesi, FGF ligandlarına bağlanarak aktivite gösteren dört yüksek oranda korunmuş transmembran tirozin kinaz reseptörü (FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4) içermektedir. FGFR'ler, ligandlara bağlandıktan sonra hücrelerde çoğalma, farklılaşma, hayatta kalma ve migrasyon yollarını aktive ederler (32). FGFR seviyelerinin kanser hücrelerinde değiştiği gösterilmiştir ve FGFR'lerin sinyal yollarında meydana gelen düzensizliklerin birçok kanserin ilerlemesinde anahtar rol oynadığı belirtilmektedir (33). FGFR2 geninin amplifikasyonunun veya mutasyonunun melanoma, akciğer kanseri, mide kanseri, endometriyal kanser, meme kanserinde görüldüğü bildirilmektedir (34-39). KGF (FGF7), FGFR2 için yüksek afiniteli bir ligandır (40). Fakat literatürde FGFR2 ile yara iyileşmesi ve fibroblastlar arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma

leptin varlığında fibroblast hücrelerinde ifade edilen FGFR2 seviyesinin doza ve süreye bağlı olarak arttığını gösteren ilk çalışma olmuştur.

KGF, epitel hücreleri üzerinde mitojenik etkileri olan oldukça spesifik bir sitokindir (41). İnsan deri hücrelerinde zayıf bir şekilde ifade edilirken, ekspresyonunun yaralanmalardan sonra kuvvetli bir şekilde yukarı doğru düzenlendiği ve yara iyileşmesinde anahtar bir faktör olduğu bildirilmektedir (42-43). Çalışmamızın sonuçları 800 ng/mL leptine 48 saat maruz bırakılan fibroblast hücrelerinde KGF ifadesinin istatistiksel olarak arttığını göstermektedir.



**Resim 8.** Fibroblast hücrelerinin TGF- $\beta$ 1 dağılımları. Kontrol grubu 24 saat (a), 100 ng/mL leptin 24 saat (b), 200 ng/mL leptin 24 saat (c), 400 ng/mL leptin 24 saat (d), 800 ng/mL leptin 24 saat (e); kontrol grubu 48 saat (f), 100 ng/mL leptin 48 saat (g), 200 ng/mL leptin 48 saat (h), 400 ng/mL leptin 48 saat (i), 800 ng/mL leptin 48 saat (j). Ölçek: 20  $\mu$ m.

TGF- $\alpha$ , doku rejenerasyonu ve kemik homeostazında rol oynadığı bilinen ayrıca kanser gelişimi de teşvik eden epidermal büyüme faktörü

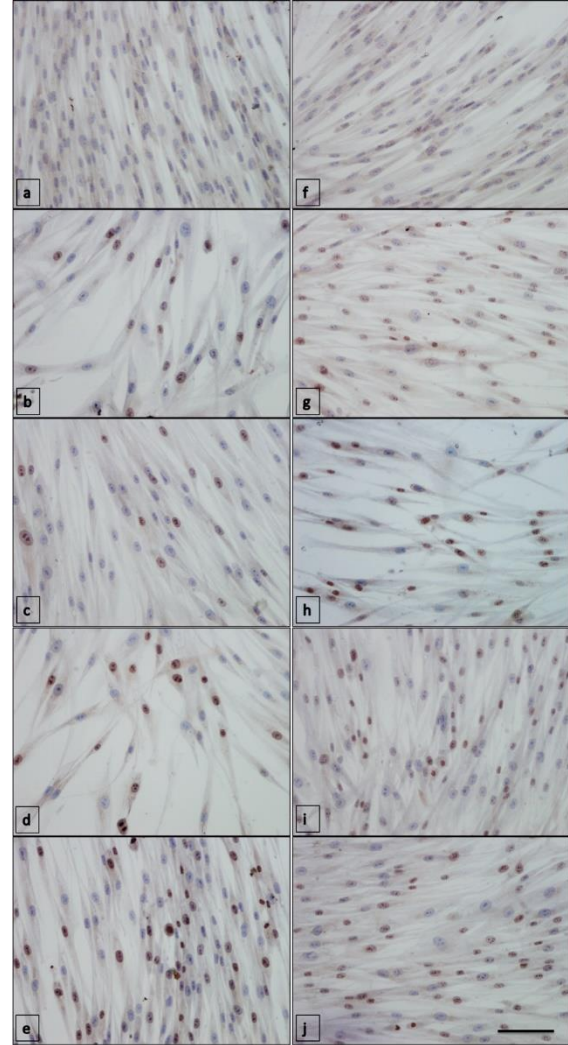
reseptörü (EGFR) için bir liganddır (44). Yüksek TGF- $\alpha$  seviyelerinin meme ve mide kanserleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (45). TGF- $\alpha$ 'nın embriyonik gelişim sırasında ve erişkin çağda homeostazın korunmasında hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve göçü gibi çoklu hücrel davranışlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Epitel hücreleri ile TGF- $\alpha$  gibi büyüme faktörlerinin aracılık ettiği stromal mezenkimal hücreler arasındaki çift yönlü etkileşim, doku onarımı sırasında morfogenezde önemli rol oynamaktadır (46). Bununla birlikte, TGF- $\alpha$ 'nın yara iyileşmesi sırasında fibroblast hücrelerinde ifade edilmediği belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışma artan süre ve dozlarda leptin uygulamasının fibroblast hücrelerinde TGF- $\alpha$  ekspresyonunu artırdığını göstermektedir.

TGF- $\beta$ 1, yara iyileşme süreci boyunca önemli bir büyüme faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Ana depolama yeri trombositlerdir ve yaralanmaya akut yanıt sırasında ani TGF- $\beta$ 1 salınımı gerçekleştirilerek, yara alanına makrofaq ve fibroblast kemotaksisini sağlarlar (47). TGF- $\beta$ 1'in fibroblast hücrelerini uyurarak kollajen sentezini artırdığı (47) ve keratinositlerin migrasyonunu artırarak yeniden epitelizasyonu sağladığı bilinmektedir (48). Buna rağmen, literatürde leptin etkisinde TGF- $\beta$ 1 ekspresyonunun kültür ortamındaki fibroblast hücrelerindeki değişimi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları fibroblast hücrelerinin artan dozlarda leptine maruz bırakılmasının hücrelerde TGF- $\beta$ 1 artışına neden olduğu belirlemiştir.

Yara iyileşmesi sürecinde artan hücre proliferasyonu, genel olarak iyileşmenin çok önemli bir basamağıdır ve Ki-67 proteini hücre büyümesinin bir göstergesi olduğundan bu hücrel olayın önemli bir belirteçidir (49). Çalışmamızda leptin uygulaması yapılan bütün gruplarda doza ve süreye bağlı olarak doğrusal bir şekilde anlamlı Ki-67 artışına sebep olduğu belirlenerek kültür ortamında leptin uygulamasının fibroblast hücre proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu artış hücre in vitro yara modeli ve hücre proliferasyon analizi bulguları ile de uyumlu sonuçlar sergilemektedir.

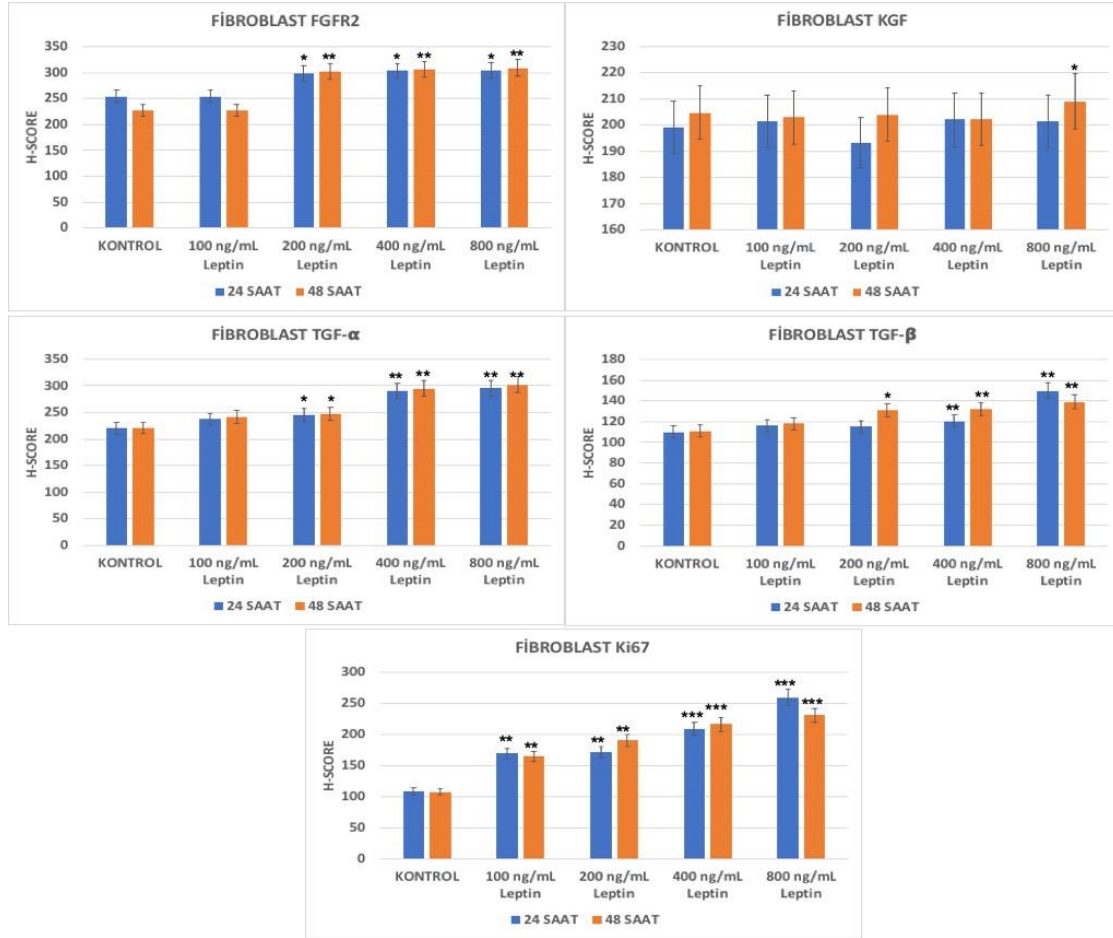
Çalışmamızda fibroblast hücrelerinde leptinin in vitro yara iyileşmesini sağlayan en etkili dozunun 800 ng/mL olduğu belirlenmiştir. Ayrıca TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, KGF, FGFR2 ve Ki67 ekspresyonlarının

leptin dozuna ve uygulama süresine bağlı olarak hücrelerde arttığı ve hem 24 hem de 48. saatlerde en yüksek artışın 800 ng/mL leptin uygulanan dozda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçlarının hem in vitro hem de in vivo yara modeli çalışmalarında leptin kullanımına dikkat çekeceğini düşünmekteyiz.



**Resim 9.** Fibroblast hücrelerinin Ki-67 dağılımları. Kontrol grubu 24 saat (a), 100 ng/mL leptin 24 saat (b), 200 ng/mL leptin 24 saat (c), 400 ng/mL leptin 24 saat (d), 800 ng/mL leptin 24 saat (e); kontrol grubu 48 saat (f), 100 ng/mL leptin 48 saat (g), 200 ng/mL leptin 48 saat (h), 400 ng/mL leptin 48 saat (i), 800 ng/mL leptin 48 saat (j). Ölçek: 20  $\mu$ m.





**Resim 10.** Fibroblast hücrelerinin H-Skor değerlerine (ortalama ± standart sapma) ait grafikler. (Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ).

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmamızda ticari insan hücre hattı kullanılmıştır, etik kurul onayına gerek yoktur.

## Kaynaklar

- Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.* 2004;9:283-9.
- Monavarian M, Kader S, Moeinzadeh S, et al. Regenerative scar-free skin wound healing. *Tissue Eng Part B Rev.* 2019;25(4):294-311.
- Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, et al. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol Rev.* 2019;99(1):665-706.
- Yazar H, Karaca İ. Yumuşak dokuda yara iyileşmesi, etkileyen faktörler ve skar revizyonu. *Atatürk Üniv Dış Hek Fak Derg.* 2016;15:152-161.
- Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2006;89:219-29.
- Smith PC, Martínez C, Cáceres M, et al. Research on growth factors in periodontology. *Periodontology.* 2015;67:234-50.
- Steefos HH. Growth factors and wound healing. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1994;28:95-105.
- Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.* 2004;1:283-9.
- Bonifant H, Holloway S. A review of the effects of ageing on skin integrity and wound healing. *Br J Community Nurs.* 2019;24(Sup3):S28-33.
- Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res.* 2012;49(1):35-43.
- Ethridge RT, Leong M, Philips LG. *Sabiston Textbook of Surgery: 19 ed.* Philadelphia: 2008. p. 191-216.
- Gilliver SC, Ashcroft GS. Sex steroids and cutaneous wound healing: the contrasting influences of estrogens and androgens. *Climacteric.* 2007;10:276-88.
- Hatch NE, Hudson M, Seto ML, et al. Intracellular retention, degradation, and signaling of glycosylation-deficient FGFR2 and craniosynostosis syndrome-associated FGFR2C278F. *J Biol Chem.* 2006;281(37):27292-305.
- Muhammed I, Sproul EP, Ligler FS, et al. Fibrin nanoparticles coupled with keratinocyte growth factor enhance the dermal wound-healing rate. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019;11(4):3771-80.
- Zhang L, Yuan Y, Yeh LK, et al. Excess transforming growth factor- $\alpha$  changed the cell properties of corneal epithelium and stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(8):20.
- Lichtman MK, Otero-Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Repair Regen.* 2016;24(2):215-22.
- Graefe C, Eichhorn L, Wurst P, et al. Optimized Ki-67 staining in murine cells: a tool to determine cell proliferation. *Mol Biol Rep.* 2019;46(4):4631-43.
- Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther.* 2003;3:05-713.
- Friedman JM. Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: (Blum WF, Kiess W & Rascher W eds.) *Leptin-the voice of adipose tissue.* Johann Ambrosius Barth Verlag, Germany;1997;3-22.
- Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, et al. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science.* 1995;269:546-9.



21. Maffei M, Fei H, Lee GH, et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:6957-60.
22. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol.* 1997;36:461-4.
23. Muoio DM, Lynis Dohm G. Peripheral metabolic actions of leptin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:653-66.
24. Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature.* 1998;394:897-901.
25. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000;68(4):437-46.
26. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil H.A. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg.* 2004;30:113-8.
27. Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):370-8.
28. Williams RC, Skelton AJ, Todryk SM, et al. Leptin and pro-inflammatory stimuli synergistically upregulate MMP-1 and MMP-3 secretion in human gingival fibroblasts. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148024.
29. Wei L, Chen Y, Zhang C, et al. Leptin induces IL-6 and IL-8 expression through leptin receptor Ob-Rb in human dental pulp fibroblasts. *Acta Odontol Scand.* 2019;77(3):205-12.
30. Li P, Jin H, Liu D, et al. Study on the effect of leptin on fibroblast proliferation and collagen synthesis in vitro in rats. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2005;19(1):20-2.
31. Murad A, Nath AK, Cha ST, et al. Leptin is an autocrine/paracrine regulator of wound healing. *FASEB J.* 2003;17(13):1895-7.
32. Carter EP, Fearon AE, Grose RP. Careless talk costs lives: fibroblast growth factor receptor signalling and the consequences of pathway malfunction. *Trends Cell Biol.* 2015;25(4):221-33.
33. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer.* 2010;10(2):116-29.
34. Matsumoto K, Arao T, Hamaguchi T, et al. FGFR2 gene amplification and clinicopathological features in gastric cancer. *Br J Cancer.* 2012;106(4):727-32.
35. Davies H, Hunter C, Smith R, et al. Somatic mutations of the protein kinase gene family in human lung cancer. *Cancer Res.* 2005;65(17):7591-5.
36. Pollock PM, Gartside MG, Dejeza LC, et al. Frequent activating FGFR2 mutations in endometrial carcinomas parallel germline mutations associated with craniosynostosis and skeletal dysplasia syndromes. *Oncogene.* 2007;26(50):7158-62.
37. Hunter DJ, Kraft P, Jacobs KB, et al. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. *Nat Genet.* 2007;39(7):870-4.
38. Gartside MG, Chen H, Ibrahim OA, et al. Loss-of-function fibroblast growth factor receptor-2 mutations in melanoma. *Mol Cancer Res.* 2009;7(1):41-54.
39. Carter JH, Cottrell CE, McNulty SN, et al. FGFR2 amplification in colorectal adenocarcinoma. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2017;3(6):a001495.
40. Knights V, Cook SJ. De-regulated FGF receptors as therapeutic targets in cancer. *Pharmacol Ther.* 2010;125(1):105-17.
41. Chen B, Kao HK, Dong Z, et al. Complementary effects of negative-pressure wound therapy and pulsed radiofrequency energy on cutaneous wound healing in diabetic mice. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(1):105-17.
42. Beer HD, Gassmann MG, Munz B, et al. Expression and function of keratinocyte growth factor and activin in skin morphogenesis and cutaneous wound repair. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2000;5(1):34-9.
43. Wang LL, Zhao R, Liu CS, et al. A fundamental study on the dynamics of multiple biomarkers in mouse excisional wounds for wound age estimation. *J Forensic Leg Med.* 2016;39:138-46.
44. Xian CJ. Roles of epidermal growth factor family in the regulation of postnatal somatic growth. *Endocr Rev.* 2007;28(3):284-96.
45. Sun J, Cui H, Gao Y, et al. TGF- $\alpha$  overexpression in breast cancer bone metastasis and primary lesions and TGF- $\alpha$  enhancement of expression of pro-cancer metastasis cytokines in bone marrow mesenchymal stem cells. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6565393.
46. Zhang L, Yuan Y, Yeh LK, et al. Excess transforming growth factor- $\alpha$  changed the cell properties of corneal epithelium and stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(8):20.
47. Lichtman MK, Otero-Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Repair Regen.* 2016;24(2):215-22.
48. Peplow PV, Chatterjee MP. A review of the influence of growth factors and cytokines in in vitro human keratinocyte migration. *Cytokine.* 2013;62:1-21.
49. Pereira Beserra F, Sérgio Gushiken LF, Vieira AJ, et al. From inflammation to cutaneous repair: Topical application of lupeol improves skin wound healing in rats by modulating the cytokine levels, NF- $\kappa$ B, Ki-67, growth factor expression, and distribution of collagen fibers. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):4952.

# Seroprevalence of Toxoplasma Gondii, Rubella and Cytomegalovirus Among Pregnant Women in Our Clinic

## Kliniğimizde Takipli Gebelerin Toksoplazma Gondi, Rubella ve Sitomegalovirus Seroprevelansının İncelenmesi

Mehmet Ferdi KINCI<sup>1</sup>, Ercan SARUHAN<sup>2</sup>, Ezgi KARAKAŞ PASKAL<sup>3</sup>, Burak Ekrem ÇİTİL<sup>4</sup>, Burak SEZGİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Muğla Education and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Department, Muğla  
<sup>2</sup>Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Medical Biochemistry Department, Muğla  
<sup>3</sup>Muğla Milas State Hospital, Obstetrics and Gynecology Department, Muğla  
<sup>4</sup>Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Clinic Microbiology Department, Muğla

### Öz

Gebelik döneminde toksoplazma, rubella ve sitomegalovirüs enfeksiyonlarında seropozitiflik oranını belirlemek. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne gebeliğin ilk 10 haftası içinde gebelik muayenesi için başvuran 4488 gebe çalışmaya alındı. Anti-Toksoplazma IgM ve IgG, Anti-Rubella IgM ve IgG, Anti-CMV IgM ve IgG sonuçları değerlendirildi. Çalışma grubunda Anti-Toksoplazma, Anti-Rubella, Anti-CMV IgG ve IgM seropozitiflik oranı sırası ile %21.6, %1.6; %92.8, %1; %98.5, %1.1 olarak tespit edildi. Günlük pratiğimizde sıklıkla değerlendirilen Toksoplazma, Rubella ve CMV seroprevalansını prekonsepsiyonel veya antenatal tarama döneminde bölgesel şartlara göre değerlendirilmesi maliyet ve etkinlik açısından daha uygun bir yaklaşım olacaktır. Anti-Rubella IgG taramasının prekonsepsiyonel dönemde taranması ve seronegatif hastalara aşılama yapılması uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** CMV, Gebelik, Rubella, Seropozitivite, Seroprevelans, Toksoplazma

### Abstract

To determine the rate of seropositivity in toxoplasma, rubella and cytomegalovirus infections during pregnancy. 4488 pregnant women who applied to outpatient polyclinics of Gynecology and Obstetrics in Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital for pregnancy examination in the first 10 weeks of pregnancy were included in the study. Results of anti-Toxoplasma IgM and IgG, anti-Rubella IgM and IgG, anti-CMV IgM and IgG were evaluated. Seropositivity rates of anti-Toxoplasma, anti-Rubella, anti-CMV IgG and IgM were determined respectively 21.6%, 1.6%, 92.8%, 1%; 98.5%, 1.1% in the study group. Toxoplasma, Rubella and CMV seroprevalence should be evaluated during preconceptional or antenatal screening according to regional conditions.

**Keywords:** CMV, Pregnancy, Rubella, Seropositivity, Seroprevalence, Toxoplasma

### Introduction

Toxoplasma gondii, Rubella and Cytomegalovirus (CMV) viruses are among the infectious factors classified as the TORCH group (1). In recent years Zika virus and coronavirus family have also been added to this group. The reason why it is more common especially in the third world and developing countries is the high level of infection through fecal-oral and the crowded life due to poor sanitation conditions (2). They are generally asymptomatic or infections which come in sight with symptoms similar to upper respiratory tract infection. For this reason; the "suspicion" step, which is an important step in the diagnosis stage, is skipped (3). Discussions about routine screening before pregnancy or during the first trimester of

pregnancy are still keep up-to-date due to the difficulty in reaching the serological situation of the patients before pregnancy, diagnostic difficulties and patient non-adherence (4).

Infection during pregnancy has a wide range of spectrum from asymptomatic infection to congenital malformation, recurrent abortion, premature birth and stillbirth (2). The infectious agent causing the transmission, the week of transmission, and the state of maternal and fetal immune system affect this spectrum (2). In this retrospective cross-sectional study after we have determined the seroprevalence of T. gondii, Rubella and CMV among pregnant women living in Muğla province we aim at comparing our findings with studies conducted in the world in last 5 years.

### Material and Method

Our study, which was designed as a retrospective descriptive study, was included the pregnant women between the ages of 16-45, applying to Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital for routine pregnancy control for the first time between 2012-2020, with a pregnancy less than 10 weeks, and not being tested serologically for CMV, Rubella virus and T.gondii before pregnancy. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Muğla Sıtkı Koçman University

	ORCID No
Mehmet Ferdi KINCI	0000-0002-6798-4281
Ercan SARUHAN	0000-0001-6416-1442
Ezgi KARAKAŞ PASKAL	0000-0002-9714-3686
Burak Ekrem ÇİTİL	0000-0003-1043-1763
Burak SEZGİN	0000-0003-2938-5816

Başvuru Tarihi / Received: 23.02.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 02.07.2022

Adres / Correspondence : Mehmet Ferdi KINCI  
Muğla Education and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Department, Muğla  
e-posta / e-mail : drferdikinci@gmail.com

(06.11.2020, 22). IgG and IgM antibody test results of pregnant against Rubella virus, CMV and T.gondii were retrospectively recorded by analyzing. Anti-Toxoplasma, anti-Rubella, anti-CMV IgG and IgM antibodies were studied with electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" method by being used Elecsys kits (Roche Diagnostics, GmbH) in the direction of the manufacturer's suggestions. The results were evaluated conveniently according to the manufacturer's instructions: <0.8 COI negative, (0.8-1.0 COI) intermediate value, ≥1.0 COI positive for anti-Toxoplasma and anti-Rubella IgM tests; <0.7 COI negative, (0.7-1.0 COI) intermediate value, ≥1.0 COI positive for anti-CMV IgM test; <1 IU / ml negative, (1-3 IU / mL) intermediate value, ≥3 IU / mL positive for anti-Toxoplasma IgG antibodies; <10 IU / mL negative, ≥10 IU / mL positive for anti-Rubella IgG antibodies; <0.5 U / mL negative, (0.5-1.0 U / mL) intermediate value, ≥1.0 U / mL positive for anti-CMV IgG antibodies. After the patient test results obtained from the laboratory information management system were transferred to the Microsoft Excel program, the seroprevalences of the last 5 years were calculated.

That study also summarizes the results of the electronic research performed in PubMed, Scopus, and Google Scholar. All databases were assessed between 2015 and 2020 (printing year). The databases were searched for keywords "TORCH and pregnancy". The studies in which the number of pregnant was more than 400 were included in the evaluation.

## Results

The prevalence of CMV IgG seropositivity was determined 98.5% (n: 4471) when 4539 pregnant women were evaluated, and the prevalence of CMV IgM seropositivity was determined 1.1% (n: 53) when 4709 pregnant women were evaluated. Rubella IgG seroprevalence was 95.4% (n: 2141) when 4978 women were evaluated, and Rubella IgM seroprevalence was 0.5% (n: 8) when 6306 pregnant women were evaluated. Toxoplasma IgG seroprevalence was determined to be 18% (n: 348) when 5158 pregnant women were evaluated, and Toxoplasma IgM seroprevalence was determined to be 0.46% (n: 9) when 5728 pregnant women were evaluated. (Table-1).

**Table 1.** Number and rates of CMV, Rubella Virus and Toxoplasma IgG and IgM seropositive patients.

Variable	Negative			Gray		Posivite	
	N	N	%	N	%	N	%
CMV IgG	4539	68	1.5%	0	0%	4471	98.5%
CMV IgM	4709	4603	97.7%	53	1.1%	53	1.1%
Rubella IgG	4978	357	7.2%	0	0%	4621	92.8%
Rubella IgM	6306	6187	98.1%	56	.9%	63	1%
Toxoplasma IgG	5158	4013	77.8%	29	.6%	1116	21.6%
Toxoplasma IgM	5728	5597	97.7%	37	.6%	94	1.6%

When the association of CMV Ig seroprevalence was evaluated, it was observed that 42 (1.08%) of 3886 patients were simultaneously CMV IgM and CMV IgG positive. In the same population, 64 (1.64%) patients were determined to be seronegative in terms of CMV IgM and CMV IgG at the same time. While CMV IgG was negative, any patient with a positive CMV IgM value was not observed at all (Table 2).

**Table 2.** Evaluation of IgG and IgM results together for CMV, Rubella Virus and Toxoplasma.

Variable	IgM (+)	IgM (-)	Total number of patients who were examined
<b>Anti-CMV</b>			
IgG (+)	42	3780	3886
IgG (-)	0	64	
<b>Anti-Rubella</b>			
IgG (+)	27	4087	4430
IgG (-)	4	312	
<b>Anti-Toxoplazma</b>			
IgG (+)	41	896	4488
IgG (-)	12	3539	

27 (0.6%) patients were determined to be simultaneously Rubella IgM and Rubella IgG

positive among the 4430 patients in which the association of Rubella Ig seroprevalence was evaluated while 312 (7.04%) patients were simultaneously Rubella IgM and Rubella IgG negative. The number of patients with positive Rubella IgM value was determined to be 4 (0.09%) while Rubella IgG was negative (Table 2). 41 (0.91%) patients were found simultaneously Toxoplasma IgM and Toxoplasma IgG positive, 12 (0.26%) patients were found to be Toxoplasma IgM positive while Toxoplasma IgG was negative among the 4488 patients in whom the association of Toxoplasma Ig seroprevalence was evaluated. In the same population 1586 (76.85%) patients were found to be Toxoplasma IgM and Toxoplasma IgG negative at the same time. (Table 2).

## Discussion

T. gondii, CMV and Rubella virus infections only cause an asymptomatic or mild infection in the mother, they can cause severe congenital malformations in the fetus (5). These malformations could generally meet us as the cause of congenital anomalies, intrauterine growth retardation and fetal

death, which cause problems both economically and socially (6). Diagnosis of congenital infection involves some difficulties due to the both limited technical possibilities and low patient consistence. Screening of these infectious agents both before and during pregnancy has always been a matter of debate. We evaluated the seropositivity prevalence of Toxoplasma, Rubella virus and CMV infections in pregnant examined regularly in our hospital in our study.

The positivity rate for anti-Toxoplasma IgM in the evaluation of T.gondii seroprevalence was found to be 1.6% (94/5728) in our study. Anti-Toxoplasma IgM seroprevalence positivity ranges from 0% to 2.5% as seen in Table 3, where studies being published in the literature since 2015 have been evaluated (7). The highest rate has been seen as 2.5% in the study that Zeb MA. et al conducted. We attribute the reason of this high rate to the negative sanitation conditions in Pakistan where the study was conducted (8). In our study Toxoplasma IgM positivity rate shows similarity with the study which Obaid HM. et al. conducted in Iraq (9). Seroprevalence positivity rate was found to be 21.6% (1116/5158) in the evaluation carried out for anti-Toxoplasma IgG. As seen in Table 3 seroprevalence positivity of anti-Toxoplasma IgG varies between 0.36% and 31% in different studies (7, 10). This rate was found to be 31% in the study Numan O. et al. carried out in our country (7). This study was conducted in Istanbul, and also the rate is higher than our study because of more crowded and heterogeneous socio-economic situation of Istanbul when we compare the studies. In addition, As seen in Table 3 anti-Toxoplasma IgG positivity rate is different in studies conducted in the same country by Wang LC et al. and Zhang N. et al. (4.34%, 0.36%) (10, 11). It may also be suggested that each region or city should evaluate its own results since we have different results with the study Numan O. et al. have carried out recently in our country.

The presence of IgM antibodies does not always indicate an acute infection since it can persist in the serum for years. Negativity of IgM also does not exclude infection. Because it may not be detected at the beginning of the infection, or it may be negative later on if it has been investigated in the late period of pregnancy although there is an infection during pregnancy. Besides, high avidity results have been determined to be a reliable method indicating that the infection was had at least 3-4 months ago especially in the first trimester of pregnancy, in cases with IgM negative and IgG positive results by ELISA. However; it should be kept in mind that evaluating low or suspicious avidity results with a single result may cause misinterpretation (12). In addition, the risk of having congenital toxoplasmosis in the fetus for a person who had primary toxoplasmosis infection during pregnancy, varies between 0-9% for the first trimester and 35-59% for the 3rd trimester.

Anti-Rubella IgM was found as 1% (63/6306) in the evaluation of Rubella seroprevalence in our study. Anti-Rubella IgM seroprevalence positivity ranges between 0.2% and 2.25% as seen in Table-3 and Table 4 (8, 13). When Cetinkaya et al. evaluated the data of 90988 patients in 26 studies conducted in our country, this rate was reported as 0.78% (17). Seroprevalence positivity rate in the evaluation made for anti-Rubella IgG was found to be 92.8% (4621/4978). Anti-Rubella IgG seroprevalence positivity varies between 16.8% and 96.4% as seen in Table-3 and Table 4. That rate was determined to be 93.47% in compilation that Cetinkaya et al. arranged (17).

Unlike toxoplasmosis while the possibility of Congenital Rubella Syndrome (CRS) of the fetus that encounters the virus in the 1st trimester is between 38-100%, it varies between 0-18% in the 3rd trimester. In addition, CRS at the beginning of pregnancy is more severe. The frequency of CRS has decreased significantly after MMR vaccine (18). 4.6% of patients were anti-Rubella IgG negative in our study. If these patients are detected in the preconceptional period, protection from infections that may occur during pregnancy by vaccination can be provided. Therefore, patients planning pregnancy should be provided to be checked for anti-Rubella IgG and vaccinated at least 1 month before pregnancy. So, we think that it would be more meaningful to be examined Rubella antibodies in the preconceptional period rather than the beginning of pregnancy.

CMV is the most common cause of intrauterine infection in developed countries. Pregnancy affects approximately 1% of it. It commonly causes hearing loss and learning difficulties the most. Besides, congenital infection occurs in 30-40% of those who have primary infection. Anti-CMV IgM was determined as 1.1% (53/4709) in the evaluation of CMV seroprevalence in our study. As seen in Table-3 anti-CMV IgM seroprevalence positivity varies between 0.2% and 3.7% (16). The results of our study show similarity with the study of Chen et al. (1.24%) (14). Seroprevalence positivity rate was determined to be 98.5% (4471/4539) in the evaluation made for anti-CMV IgG. As seen in Table-5 anti-CMV IgG seroprevalence positivity ranges from 19% to 99.5% (7, 9). The results of our study are similar to the study Ozdemir et al. conducted in 7 different cities in our country (Table-3) (16). It was recommended to screen for CMV infection in England in the study which Abdel-Fattah et al. carried out (4). We think that it would be more appropriate to inform about CMV infection and prevention methods and symptoms of acute infection rather than general screening in our country.

**Table 3.** Comparison of toxoplasma, rubella and CMV seroprevalences of studies published since 2015.

Writer	Country	Year	The number of patients who participated in the study	The rate (%) of patient with Toxo IgM (+)	The rate (%) of patient with Anti-Toxo IgG (+)	The rate (%) of patient with Anti-Rubella IgM (+)	The rate (%) of patient with Anti-Rubella IgG (+)	The rate (%) of patient with Anti-CMV IgM (+)	The rate (%) of patient with Anti-CMV IgG (+)
Wang LC et al. (11)	China	2015–2017	18104	0.35	4.34	0.63	90	0.97	96.79
Sahu SK et al. (13)	India	December 2016 to November 2017	402	0.7	38.3	0.5	68.4	1.7	57.2
Zhang N. et al. (10)	China	Aug. 2013 to Jan. 2016	14852	0.48	0.36	1.64	84.82	0.43	95.04
Obaid HM. et al. (9)	Iraq	2013-2014	500	1.8	5.4	0.2	16.8	1.8	19
Chen L. et al. (14)	China	August 2016 to July 2017	10669	0.67	2.53	2.55	89.74	1.24	92.05
Wang Y. Et. al (15)	China	January 2017 to August 2018	1683	0.54	-	1.13	-	3.15	-
Numan O. et al. (7)	Turkey (Istanbul)	September 2013 to January 2015	1101	0	31	0.2	94.2	0.5	99.5
Zeb MA. Et al. (8)	Pakistan	2013 to 2015	800	2.5	-	1.5	-	1.8	-
Özdemir OM. et al. (16)	Turkey (7 different cities)	Different dates between 2009-2013	7523	-	-	0.6-1.6	76-96.4	0.2-3.7	87.8-100

**Table 3.** Comparison of Rubella seroprevalences of studies published since 2015.

Writer	Country (City)	Year	The number of patient participated in the study	The rate (%) of patient with Anti-Rubella IgM (+)	The rate (%) of patient with Anti-Rubella IgG (+)
Gülçen BS. et al. (19)	Turkey (Konya)	January 2013- 31 December 2015	2151	-	93.9
Aynalı A. et al. (20)	Turkey (Isparta)	January 2013- December 2013	781	1.9	96.2
Sentürk S. et al. (21)	Turkey (Van)	31 July 2009- 01 August 2014	1037	1.9	93.9

In conclusion, there are many factors affecting the seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, Rubella and CMV viruses such as communal life, sanitation conditions, age, migration. As screening of these factors before and during pregnancy continues as a matter of debate for obstetricians, it presents a dynamic situation with changing country conditions (war, migration, economic crisis, etc.). One of the most important parameters in screening is cost-effectiveness analysis.

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Muğla Sıtkı Koçman University (06.11.2020, 22).

## References

1. Yadav RK, Maity S, Saha S. A review on TORCH: groups of congenital infection during pregnancy. *J Sci In Res.* 2014;3(2):258-64.
2. Newton ER. Diagnosis of perinatal TORCH infections. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(1):59-70.
3. Tamer GS, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. *Clin Invest Med.* 2009;32(1):43-7.
4. Abdel Fattah SA, Bhat A, Illanes S, et al. TORCH test for fetal medicine indications: only CMV is necessary in the United Kingdom. *Prenat Diagn.* 2005;25(11):1028-31.
5. Kasap B, Öner G, Küçük M, et al. Muğla'daki gebelerin toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs ve hepatit prevalansının değerlendirilmesi. *Tepecik Eğit Araşt Hast Derg.* 2017;27(1):31-6.
6. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):77-103.
7. Numan O, Vural F, Aka N, et al. TORCH seroprevalence among patients attending obstetric Care Clinic of Haydarpasa Training and Research Hospital affiliated to association of Istanbul northern Anatolia public hospitals. *North Clin Istanb.* 2015;2(3):203.
8. Zeb MA, Jamal SF, Mir A, et al. Frequency of Torch Infections during Pregnancy in Peshawar. *Adv Appl Sci Res.* 2018;9:22-6.
9. Obaid HM, Juma SA. TORCH screening test in pregnant women of Kirkuk city. *Al-Mustansiriyah Jour Scie.* 2017;27(5):17-25.
10. Zhang N, Cui X, Wei W, et al. Quantitative detection of rubella virus cytomegalovirus and toxoplasma gondii serum antibodies during pregnancy using liaison xl. *Infect Dis Diag Treat.* 2019;3(133):2577-1515.
11. Wang LC, Yan F, Ruan JX, et al. TORCH screening used appropriately in China?—three years results from a teaching hospital in northwest China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):484.
12. Çiçek AÇ, Duygu F, İnakçı İH, et al. Şanlıurfa ilinde doğurganlık çağındaki kadınlarda ELISA ile *Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması: üç yıllık değerlendirme. *J Clin Exp Invest.* 2012;3(1):61-5.
13. Sahu SK, Pradhan SK, Nayak LM. Seroprevalence of TORCH infection among pregnant women. *Int J Community Med Public Health.* 2019;6(5):2189-94.
14. Chen L, Liu J, Shi L, et al. Seasonal influence on TORCH infection and analysis of multi-positive samples with indirect immunofluorescence assay. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(4):e22828.
15. Wang Y, Li S, Ma N, et al. The association of ToRCH infection and congenital malformations: A prospective study in China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;240:336-40.
16. Özdemir M, Taşbent FE, Terzi HA, et al. Seroprevalence of major viral pathogens during pregnancy: A multicenter study in Turkey. *Adv Clin Med Microbiol.* 2016;1(1):1-5.
17. Çetinkaya RA, Yenilmez E. The seroprevalence of Rubella in pregnant women in Turkey: a meta-analysis research of 90988 Rubella IgM, 84398 Rubella IgG, and 522 avidity results. *Turk J Obstet Gynecol.* 2019;16(1):63-71.
18. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 2013;62(4):1-34.
19. Gülçen BS, Tüzüner U, Feyzioğlu B, et al. Investigating seropositivity of Rubella IgG among women of childbearing age in Konya province. *J Turgut Ozal Med Cent.* 2016;23(4):384-6.
20. Aynalı A, Arıdoğan BC, Tola EN, et al. Doğurganlık yaş grubundaki kadınlarda Rubella IgM ve IgG seroprevalansı. *Med J SDU.* 2016;7(1):10-3.
21. Şentürk Ş, Kağıtçı M, Balık G, et al. Seroprevalence of rubella virus among pregnant women in Eastern Black Sea Region. *Van Tıp Derg.* 2016;23(3):242-5.



# The Outcomes of Caudal or Intravenous Addition of Morphine and Clonidine into The Caudal Block Performed with Levobupivacaine In Children; A Retrospective Study

## Çocuklarda Levobupivakain ile Yapılan Kaudal Bloğa Kaudal veya İntravenöz Morfin ve Klonidin Eklenmesinin Sonuçları; Geriye Dönük Bir Çalışma

Eylem YAŞAR<sup>1</sup>, Ayşe Çiğdem TÜTÜNCÜ<sup>2</sup>, Güner KAYA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Muğla Eğitim Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji Departmanı, Muğla

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Departmanı, İstanbul

### Öz

Çocuklarda Postoperatif ağrı tedavisinin etkin şekilde yapılamaması kronik ağrı ile ilişkili olabilmektedir. Yaşları 6 ay ile 12 arasında değişen, hipospadias cerrahisi için kaudal levobupivacaine uygulanan 98 pediatrik hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Kaudal levobupivacaine intravenöz klonidin eklenmiş hastalar grup 1; intravenöz morfin eklenmiş hastalar grup 2, kaudal klonidin eklenmiş hastalar grup 3 ve kaudal morfin eklenen hastalar grup 4 olarak adlandırıldı. İntravenöz morfin grubunda 8 olgu (%40), intravenöz klonidin grubunda 5 olgu (%25) ve kaudal morfin grubunda 3 olgu (%15)'da 1. saatte CHEOPS ağrı skoru 6 ve üzerinde idi. Bununla birlikte kaudal klonidin grubundaki tüm olguların 1. saat CHEOPS değerleri 6'nın altındaydı ( $p<0.05$ ). 12. saatte; intravenöz morfin grubunda 5 olguda (%25), intravenöz klonidin grubunda 10 olguda (%50) ve kaudal morfin grubunda (%20) 4 hastada CHEOPS değerleri 6 ve üzerinde idi. 24. saatte ise; intravenöz morfin grubunda 10 olgu (%50), intravenöz klonidin grubunda 10 olgu (%50), kaudal morfin grubunda 9 olgu (%45) ve kaudal klonidin grubunda 2 olguda (%10) CHEOPS değerleri 6 ve üzerinde idi ( $p<0.05$ ). Sedasyon skorları açısından gruplar arasında tüm saatlerde fark yoktu ( $p>0.05$ ). En düşük ağrı skorları 1., 12. ve 24. saatlerde kaudal klonidin grubunda kaydedildi. Tüm gruplar değerlendirildiğinde 6 saatte en düşük, en iyi ağrı skorları ile karşılaşıldı. Bizim çalışmamızda klonidin grubu lehine analjezinin postoperatif 12 saat boyunca sürdüğünü, böylece çocukların ve ailelerinin postoperatif streslerinin en aza indirilebileceğini kabul ettik.

**Anahtar Kelimeler:** Intravenöz Klondin, Kaudal Analjezi, Kaudal Klondin, Pediatrik Postoperatif Analjezi

### Abstract

Ineffective post-operative pain management in children may be associated with chronic pain. 98 pediatric patients aged 6 months to 12 years who underwent caudal levobupivacaine for hypospadias surgery were evaluated retrospectively. The patients who received additional intravenous clonidine were added in group 1; the patients who received additional intravenous morphine were added in group 2, patients who received additional caudal clonidine was added in group 3, and patients who received additional caudal morphine was added in group 4. CHEOPS score was assessed 1, 6, 12 and 24 hours after the operation and patients with score 6 or higher were determined. At the 1st hour, there were 8 cases in the intravenous morphine group (40%), 5 cases in the intravenous clonidine group (25%), and 3 cases in the caudal morphine group (15%). At the 12th hour, there were 5 cases in the intravenous morphine group (25%), 10 cases in the intravenous clonidine group (50%), and 4 cases in the caudal morphine group (20%). At the 24th hour, there were 10 cases in the intravenous morphine group (50%), 10 cases in the intravenous clonidine group (50%), 9 cases in the caudal morphine group (45%) and 2 cases in the caudal clonidine group (10%) ( $p<0.05$ ). There was no difference between the groups in terms of sedation scores at all hours ( $p>0.05$ ). The lowest pain scores at the 1st, 12th, and 24th hours were recorded in the caudal clonidine group. It had the lowest pain scores at 6 hours. By these methods, in favor of the clonidine group, we agreed that the analgesia lasts for approximately 12 hours postoperatively, so the postoperative stress that the children and their families have can be minimized.

**Keywords:** Intravenous Clonidine, Caudal Analgesia, Caudal Clonidine, Pediatric Postoperative Analgesia

### Introduction

Postoperative pain is one of the most critical problems affecting morbidity in surgical cases. Postoperative pain can cause a series of complications such as hypoxia and atelectasis by limiting respiratory capacity, thromboembolism due to decreased movement, cardiovascular effects due

to increased catecholamine release and undesirable changes in metabolic and neuroendocrine systems (1). It was indicated that newborns and infants have a stronger humoral, metabolic and cardiovascular response to surgical stress and pain than adults (2). However, in studies from various countries, postoperative pain management in children has been revealed to be inadequate (3, 4). Lee et al. reported that one of the main reasons for inadequate treatment of postoperative pain in children is difficulties in pain assessment and concerns about the adverse effects of opioid analgesics (5). Evidence has been presented that it is associated with the inability to provide effective postoperative pain treatment, delayed wound healing, negative perception of pain in the future, and chronic pain in children (3, 4).

Providing analgesia after surgical intervention in children relieves the patient, increases parental satisfaction and provides convenience in

Eylem YAŞAR	ORCID No
Ayşe Çiğdem TÜTÜNCÜ	0000-0002-6798-4281
Güner KAYA	0000-0001-6416-1442
	0000-0002-9714-3686
Başvuru Tarihi / Received:	17.03.2022
Kabul Tarihi / Accepted :	13.09.2022
Adres / Correspondence :	Eylem YAŞAR
Muğla Eğitim Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji Departmanı,	
Muğla	
e-posta / e-mail :	eylemtarakci@gmail.com

postoperative follow-up (5). Approximately one-fourth of the anesthesia procedures applied to children include regional anesthesia (6). Approximately 34-40% of these are single-injection caudal blocks (6, 7). Almost 4-6 hours of postoperative analgesia is provided with local anesthetics (LA) through caudal block. Furthermore, additional drugs such as clonidine, ketamine, morphine, and dexmedetomidine are added to intraspinal LAs to reduce the adverse effects of LAs such as toxicity and motor block and extend the postoperative analgesia period (8-12). However, although various additives with LAs increase analgesia, there are also risks of itching, nausea, vomiting, and respiratory depression (13).

The study aimed to reveal the most ideal analgesia method by investigating the postoperative pain and sedation level of the patients to whom we applied caudal block with levobupivacaine combined with caudal morphine, caudal clonidine, intravenous morphine or intravenous clonidine as an adjuvant, using the retrospective file scanning method.

## Material and Method

### *Study design and patient selection*

This retrospective study was conducted at the Cerrahpaşa University Faculty of Medicine. After obtaining hospital's ethics committee approval (22.10.2010, protocol number: 31780), medical data were obtained using electronic medical database and medical files of pediatric patients who underwent hypospadias surgery between 2007 and 2010. A total of 98 patients from ASA I and II patients for whom levobupivacaine was used during caudal block were examined within the scope of the study. Among these patients, 18 patients were excluded due to conditions such as preoperative analgesic use, premedication applied, or lack of postoperative follow-up forms, and 20 patients from each group were included. Since we did not perform a caudal block in patients with bleeding diathesis, allergy to local anesthetics, and taking aspirin, these conditions were determined as exclusion criteria. The cases that did not receive premedication after 8 hours of fasting before the operation were included in the study.

### *Data collection*

Standard monitoring (ECG, pulse oximetry, noninvasive arterial pressure) is routinely performed on all patients admitted to the pediatric surgery operating room, and hemodynamic values are recorded. After vascular access is established, 1% dextrose ringer lactate liquid was used as maintenance. The caudal epidural was administered with a 22-gauge needle under sterile conditions after the patients who will undergo caudal analgesia were placed in the lateral decubitus position. After caudal injection, patients were kept in the lateral position for 15 minutes and then taken to the supine position.

In our patients, hemodynamic data such as noninvasive blood pressure (BP) and heart rate (HR) were measured every 5 minutes and recorded in anesthesia follow-up forms.

Cases for which levobupivacaine was used as a local anesthetic agent during the caudal block in hypospadias operations between 2007 and 2010 were included. In our clinic, levobupivacaine was administered at a dose of 2 mg/kg 0.5% (1ml/kg, volume) during the caudal block. Moreover, intravenous or caudal clonidine or morphine was usually added to caudal levobupivacaine in hypospadias cases. Patients who received additional intravenous clonidine were added to group 1; patients who received additional intravenous morphine were added to group 2, patients who received additional caudal clonidine were added to group 3, and patients who received additional caudal morphine were added to group 4.

In our clinic, intravenous morphine at a dose of 0.02 mg/kg, caudal morphine at a dose of 0.02 mg/kg, intravenous clonidine at a dose of 1 µg/kg, and caudal clonidine at a dose of 1 µg/kg were routinely added to caudal levobupivacaine.

Hypospadias cases are followed for at least 24 hours in the postoperative pediatric surgery service, and their follow-up forms were recorded. For postoperative pain, CHEOPS (The Children's Hospital East Ontario Pain Scale) was routinely used for children aged 6 months to 12 years in our clinic, and analgesics were added when CHEOPS score was 6 or more. Ramsey Sedation Scoring System (RSS) was used for sedation (1: Awake, restless and/or crying 2: Awake, Calm, watching normal surroundings, 3: Tired, sleepy, immobile, uninterested to the surroundings, 4: Asleep, but easily awakened, 5: Asleep, but can hardly be awakened, 6: Sleeping, no response to shouting and glabellar stimulation) and the data was recorded in forms. Postoperative pain and sedation scales were examined from the data obtained from the follow-up forms at the 1st, 6th, 12th, and 24th hours. Also, adverse effects (nausea, vomiting, pruritus, respiratory depression, and others) occurring in the postoperative period were recorded in the follow-up forms as "yes" or "no." If the oxygen saturation was below 95% in the postoperative 24-hour period, it was recorded as respiratory depression. In postoperative hypospadias patients, the first dose of Paranox suppository (paracetamol 120 mg, phenobarbital 15 mg) to the patients aged one year and younger and Ibufen syrup (ibuprofen 100 mg/5 ml) to the patients aged 1 to 12 years was routinely administered 6 hours after the operation at 6-hour intervals/4 times a day. Furthermore, additional paracetamol (20 mg/kg suppository) was given in cases when more analgesics were requested from patients' relatives. As a result of file reviewing, the time elapsed until the CHEOPS value was 6 and

above was considered as the effectiveness of the applied analgesia method.

#### Statistical analysis

The shapes of distribution of the variables were demonstrated using the Shapiro-Wilk test. Analysis of variance (ANOVA) test was used for group-wise differences on parametric data, and mean and standard deviation values were shared. Kruskal-Wallis test was used for non-parametric data and detailed with median and interquartile range. The inter-group differences for categorical variables were tested using Chi-square test, and both percentages and observation numbers were detailed. Statistical analyses were performed using the SPSS version 25 (SPSS Incorporated, Chicago, Illinois, USA) software. A p value of < 0.05 was considered statistically significant for all tests results presented.

## Results

The following data were compiled by examining the files and forms of 80 children who underwent

surgery between January 2007 and June 2010. The children's ages ranged from 6 months to 11 years.

Twenty (25%) of the cases were in the intravenous clonidine group, 20 (25%) were in the intravenous morphine group, 20 (25%) were in the caudal clonidine group, and 20 (25%) were in the caudal morphine group.

There was no statistically significant difference between the ages (Table 1) and the duration of surgery (Table 2) according to the groups ( $p>0.05$ ).

Systolic blood pressure values before caudal block were  $102.10\pm 14.47$  in group 1,  $103.15\pm 22.55$  in group 2,  $95.10\pm 12.51$  in group 3, and  $101.60\pm 15.30$  in group 4, which was not statistically significant ( $p>0.05$ ).

The groups showed no statistically significant difference between the systolic blood pressure levels before the caudal block and at the 5th, 10th, 15th, and 20th minutes after the caudal block induction ( $p>0.05$ ). However, in all groups, the systolic blood pressure levels decreased significantly after the caudal block ( $p>0.01$ ).

**Table 1.** Evaluation of age (month) according to groups

Variable	Group	N	Mean Rank	Median	IQR	p
Age (month)	Iv clonidine	20	36.17	22	27	0.407
	Iv morphine	20	36.6	24	18	
	Caudal clonidine	20	42.43	36	42	
	Caudal morphine	20	46.8	30	45.75	

IQR: Interquartile range. p value is obtained with Kruskal-Wallis test.

**Table 2.** Evaluation of surgery duration (min.) according to groups

Variable	Group	Mean	sd	95% CI		p
				LB	UB	
Surgery Duration (min.)	Iv clonidine	113.05	24.97	101.36	124.74	0.553
	Iv morphine	122.75	39.18	104.41	141.09	
	Caudal clonidine	128	43.78	107.51	148.49	
	Caudal morphine	128.25	40.98	109.07	147.43	

sd: standard deviation, LB: Lower boundary, UB: Upper boundary. p value is obtained with ANOVA test.

The diastolic blood pressure values measured before the block were not different between the groups.

At the 1st hour; There was statistically significant difference between the postoperative CHEOPS pain scores between the groups. As a result of the pairwise comparisons performed to determine which group the difference originates from, pain scores of Group 1, Group 2, and Group 4 were significantly higher than Group 3 ( $p=0.020$ ).

At 6th hour; There was also no statistically significant difference between the postoperative CHEOPS pain scores between the groups ( $p>0.05$ ) (Table 3).

At the 12th hour; There was statistically significant difference between the postoperative CHEOPS pain scores ( $p=0.010$ ). As a result of the pairwise comparisons made to determine which group the difference originates from, pain scores of Group 1 were significantly higher than Group 3 ( $p=0.010$ ).

At the 24th hour; no statistically significant difference was determined between the postoperative CHEOPS pain scores ( $p>0.05$ ). But the pain scores of Group 3 were lower compared to other groups (Table 3).

There was a statistically significant difference between the groups' CHEOPS 1st hour pain levels ( $p>0.05$ ). While there were 5 patients (25%) with a pain score of 6 or higher in group 1, 8 patients (40%) in group 2, and 3 patients (15%) in group 4, all patients in group 3 had a pain score less than 6 (Table 4).

No statistically significant difference was determined between the CHEOPS 6th hour pain levels between groups ( $p>0.05$ ) (Table 4).

There was a statistically significant difference between CHEOPS 12th hour pain levels in the intergroup comparison ( $p>0.01$ ). While there were 10 patients (50%) with a pain score of 6 or higher in group 1, five patients (25%) in group 2 and 4 patients

(20%) in group 4, all patients in group 3 had a pain score less than 6 (Table 4).

A statistically significant difference was observed between CHEOPS 24th hour pain levels between the groups ( $p>0.05$ ). There were 10 (50%) patients with a pain score of 6 or higher in group 1, 10 (50%) in group 2, 2 (10%) in group 3, and 9 (45%) in group 4 (Table 4).

There was no statistical difference between the groups' postoperative 1st hour, 6th hour, 12th hour, and 24th-hour sedation scores ( $p>0.05$ ) (Table 5).

The incidence of nausea, vomiting, pruritus, respiratory depression, and other adverse effects did not differ statistically between the groups ( $p>0.05$ ). Since bradycardia developed in the 1st hour after caudal block in one patient in Group 1, atropine administration was obtained from the follow-up

forms in which 0.1mg intravenously was administered (Table 6).

## Discussion

Caudal epidural block application is a reliable technique widely used in pediatric surgery, especially in sub umbilical and genitourinary operations, and is routinely applied in many clinical centers (6, 7, 9, 10, 11, 13, 14). In studies performed using caudal morphine and clonidine in different doses in children, the results show variability (13, 15, 16). In our retrospective file review study, the postoperative pain score was significantly lower in the group with caudal levobupivacaine (2mg/kg) + caudal clonidine (2mg/kg). No statistically significant difference was found in postoperative complication rates.

**Table 3.** CHEOPS Postoperative Pain Scale Evaluation by Groups

Variable	Group	N	Mean Rank	Median	IQR	p
CHEOPS_1	Iv clonidine	20	41.4	4	1.75	0.020
	Iv morphine	20	48.25	5	2	
	Caudal clonidine	20	28.4	4	0	
	Caudal morphine	20	43.95	5	1	
CHEOPS_6	Iv clonidine	20	39.85	4	0	0.061
	Iv morphine	20	47.3	4	1	
	Caudal clonidine	20	37.42	4	0	
	Caudal morphine	20	37.42	4	0	
CHEOPS_12	Iv clonidine	20	48.75	5	2	0.010
	Iv morphine	20	41.88	4	1.75	
	Caudal clonidine	20	29	4	0	
	Caudal morphine	20	42.38	4	1	
CHEOPS_24	Iv clonidine	20	45.73	5.5	1.75	0.054
	Iv morphine	20	44.95	5.5	3.5	
	Caudal clonidine	20	28.98	4	1	
	Caudal morphine	20	42.35	4	3.75	

IQR: Interquartile range. p value is obtained with Kruskal-Wallis test.

**Table 4.** Evaluation of the Groups According to the CHEOPS (6) Score

Variable	Group	Iv clonidine	Iv morphine	Caudal clonidine	Caudal morphine	p
Cheops1 grup	<6	N 15 % 75.00%	N 12 % 60.00%	N 20 % 100.00%	N 17 % 85.00%	0.014
	≥6	N 5 % 25.00%	N 8 % 40.00%	N 0 % 0.00%	N 3 % 15.00%	
Cheops6 grup	<6	N 18 % 90.00%	N 19 % 95.00%	N 20 % 100.00%	N 20 % 100.00%	0.283
	≥6	N 2 % 10.00%	N 1 % 5.00%	N 0 % 0.00%	N 0 % 0.00%	
Cheops12 grup	<6	N 10 % 50.00%	N 15 % 75.00%	N 20 % 100.00%	N 16 % 80.00%	0.003
	≥6	N 10 % 50.00%	N 5 % 25.00%	N 0 % 0.00%	N 4 % 20.00%	
Cheops24 grup	<6	N 10 % 50.00%	N 10 % 50.00%	N 18 % 90.00%	N 11 % 55.00%	0.024
	≥6	N 10 % 50.00%	N 10 % 50.00%	N 2 % 10.00%	N 9 % 45.00%	

p value is obtained with chi-square test.

In the literature, the studies of Motsch et al. (16), which used caudal 0.175% of 1 ml/kg bupivacaine and the highest caudal clonidine (5 µg.kg-1) in children, reported a significant decrease in postoperative heart rate and blood pressure in the clonidine-added group compared to the control

group, and they observed bradycardia requiring atropinization in one child. In our series, bradycardia requiring atropinization was determined in only one patient in the group where intravenous (1 µg/kg) clonidine was used. However, no arrhythmia and hypotension requiring vasopressors were detected.

Bonnison et al. (14) also revealed lower heart rate levels in the group in which they administered 3 µg.kg-1 caudal clonidine compared to the group that didn't receive caudal clonidine or received 1-2 µg.kg-1 caudal clonidine.

Hypertension, although rare, may occur with the administration of clonidine. It was reported that this effect develops since clonidine stimulates alpha 2 postsynaptic vascular receptors and causes an increase in systemic vascular resistance, and it can only developed when clonidine is administered at high concentrations (17). Hypertension was not

determined in our patients who received intravenous or caudal clonidine. In general, when we evaluated SBP, DBP, and HR in all groups, compared to pre-block, the decrease lasted from 10 to 15 minutes, and was statistically significant but not clinically significant. Afterward, the decrease did not continue at the 15th and 20th minutes, and the monitored parameters began to stabilize. We attributed these results to decreased anesthetic requirement and cardiovascular stress reaction. Therefore, we interpreted it as creating a situation in favor of the patient.

**Table 5.** Postoperative Ramsey Sedation Scale (RSS) Evaluation by Groups

Variable	Group	N	Mean Rank	Median	IQR	df	χ <sup>2</sup>	P
RAMSEY_1	Iv clonidine	20	32.95	3	3	3	3.16	0.367
	Iv morphine	20	43.25	3	2.5			
	Caudal clonidine	20	41.8	3	2.5			
	Caudal morphine	20	44	3	1			
RAMSEY_6	Iv clonidine	20	34.2	2	2.75	3	2.26	0.520
	Iv morphine	20	42.6	3	2			
	Caudal clonidine	20	41.5	2.5	2			
	Caudal morphine	20	43.7	3	2			
RAMSEY_12	Iv clonidine	20	42.55	2	0	3	6.72	0.081
	Iv morphine	20	38.5	2	0			
	Caudal clonidine	20	36.63	2	0			
	Caudal morphine	20	44.33	2	0			
RAMSEY_24	Iv clonidine	20	40.98	2	0	3	3.79	0.285
	Iv morphine	20	40.98	2	0			
	Caudal clonidine	20	37.1	2	0			
	Caudal morphine	20	42.95	2	0			

IQR: Interquartile range. p value is obtained with Kruskal-Wallis test.

**Table 6.** Adverse Effect Evaluation by Groups

Variable	Group	Iv clonidine	Iv morphine	Caudal clonidine	Caudal morphine	p
Nausea	yes	N	19	15	17	0.354
		%	95.00%	75.00%	85.00%	
	no	N	1	5	3	
		%	5.00%	25.00%	15.00%	
Vomiting	yes	N	18	13	19	0.054
		%	90.00%	65.00%	95.00%	
	no	N	2	7	1	
		%	10.00%	35.00%	5.00%	
Itching	yes	N	20	20	20	0.104
		%	100.00%	100.00%	100.00%	
	no	N	0	0	0	
		%	0.00%	0.00%	0.00%	
Respiratory Depression	yes	N	20	20	20	n/a
		%	100.00%	100.00%	100.00%	
	no	N	0	0	0	
		%	0.00%	0.00%	0.00%	
Other	yes	N	20	20	20	0.386
		%	100.00%	100.00%	100.00%	
	no	N	0	0	0	
		%	0.00%	0.00%	0.00%	

p value is obtained with chi-square test.

Although studies have demonstrated that clonidine administered in different doses in addition to bupivacaine in caudal block applications prolongs the duration of analgesia and increases the quality of analgesia (11, 19), there are also studies reporting that when clonidine is used together with bupivacaine, it does not provide a change in the duration of caudal analgesia (18). In this study,

which reported that clonidine (2 µg/kg) did not prolong the duration of analgesia, the researchers reported that this result might be due to the insufficient volume of the solution (0.5 ml/kg) or the fact that epinephrine given as an adjuvant that prolongs the duration of analgesia and masks the contribution of clonidine (17).

In a study in which 0.25% caudal bupivacaine (0.5 ml/kg) was combined with 2 µg/kg caudal or 2 µg/kg intravenous clonidine were compared in hypospadias repair surgery, both groups did not need postoperative analgesia, and no difference was reported in terms of adverse effects and sedation (9). Likewise, the study of Potti et al. (21), in which caudal levobupivacaine was combined with intravenous clonidine or caudal clonidine, reported that they achieved the longest analgesia time in the caudal clonidine added group.

The study of Jamali et al. (19), the first to report positive results of the additional effect of clonidine, revealed that the duration of analgesia with caudal 0.25% levobupivacaine 1 ml/kg was 7.6 hours in children aged 1-7 years who underwent sub umbilical or urological surgery and 16.5 hours when clonidine 1 µg/kg was added to levobupivacaine and 5.7 hours when 5 µg/kg epinephrine was added to levobupivacaine. As a result, clonidine doubled the analgesic effect of levobupivacaine. They even reported that half of the children in the clonidine group, 13% of those who took only levobupivacaine, and 6% of those in the epinephrine group did not need analgesics for 24 hours.

The caudal clonidine group had the lowest value among the 1st-hour values of the CHEOPS scale, which we used for pain assessment, and there was no significant difference between the 6th-hour values. In the 12th hour CHEOPS scores, the score of the caudal clonidine group was lower than the intravenous clonidine group, and there was no difference between the intravenous morphine and caudal morphine groups. This result may be an evidence that the presence of clonidine in the spinal area, not in the plasma level, contributes to analgesia. In the 24th hour scores, the lowest pain score was found in the caudal clonidine group. On the contrary, in the study of Singh et al. (20) in which they compared the use of caudal 2 µg kg<sup>-1</sup> clonidine and caudal 30 µg kg<sup>-1</sup> morphine as an adjuvant to caudal 0.2% bupivacaine, they indicated that the duration of analgesia and sedation were longer in the caudal morphine group. The meta-analysis published by Yang et al. (22) also reported that postoperative analgesia time was prolonged in patients using clonidine, and the need for additional analgesics was less.

In the study of Vetter et al. (14) in the children aged 6 months to 6 years who had undergone ureteral reimplantation operation in which they added caudal clonidine, caudal morphine, or caudal hydromorphone to caudal ropivacaine, although longer analgesia time was provided in the caudal morphine group, adverse effects of postoperative nausea, and vomiting and pruritus were more common. Similarly, in another study comparing caudal clonidine and caudal morphine, pruritus adverse effects were observed at a higher rate in the caudal morphine group (20). In our study, we

expected better analgesic results in the caudal morphine group compared to our experience. However, the fact that we used a lower dose by moving away from our classical epidural morphine dose caused us not to be able to prove this prediction. It is possible to provide much longer analgesia by increasing the dose of morphine. However, these doses also cause adverse effects such as vomiting and itching (23). While interpreting our results, it should be considered that children were administered paracetamol or ibuprofen at 6-hour intervals in the ward.

Sedation is common with clonidine administration during regional blocks (15, 16). In our study, when the sedation score was evaluated at the postoperative 1st, 6th, 12th, and 24th hours, we encountered the highest (3.10) sedation score at the 1st hour in the intravenous morphine group. The statistical analysis indicated that the wakefulness at the 12th and 24th hours was significant compared to the 1st hour. When we compared the groups, there was no difference in sedation scores between the morphine and clonidine groups at all hours. As a result, we could not demonstrate the sedating effect of epidural clonidine at the dose we used (1 µg/kg).

A decrease in peripheral oxygen saturation due to clonidine and respiratory depression can be observed. However, it has been reported that these adverse effects occur due to caudal clonidine used at a high dose of 700 µg (17). Another study (16), in which 5 µg/kg caudal clonidine was administered in children, demonstrated decreased respiratory rate and peripheral oxygen saturation, although respiratory depression was not encountered. Although the amount of clonidine administered by the caudal route of these researches was quite high compared to other studies, the absence of respiratory depression supports that clonidine is a safe agent for caudal block. The fact that the caudal clonidine dose we used in our study was very low compared to other researches makes it necessary to say that we did not encounter postoperative respiratory depression without the need for additional interpretation.

Although there are publications indicating respiratory depression with epidural morphine (22), we did not observe any respiratory depression in our clinical experience, although we used a dose much higher than the dose specified in this study.

Motsch et al. (16) stated that using a lower concentration of bupivacaine and clonidine during caudal block reduced the incidence of adverse effects such as paresthesia, motor weakness, and urinary retention, which are common as a result of administration of 0.25% bupivacaine. In this regard, levobupivacaine also provides selective analgesia, so it is possible to avoid motor blocks with low concentrations. Although the motor block was not evaluated in this retrospective study, we do not determine motor block at the doses we traditionally use.

With the addition of clonidine to local anesthetic in caudal anesthesia, a prolongation in the duration of analgesia has been demonstrated by causing less nausea and vomiting than fentanyl (23). Associated with epidural use of morphine, complaints of nausea, vomiting, and itching have been reported (24). The study by Kelleher et al., which added caudal bupivacaine and diamorphine to caudal bupivacaine, observed more urinary retention in the group to which they added caudal diamorphine and applied urinary catheterization (24). In the study of Parikh et al. (25), in which they added morphine or clonidine to epidural bupivacaine in adults, they found a significant increase in the complaints of nausea and vomiting treated with ondansetron and itching treated with antihistamines in the morphine group. Since all of our patients had urinary catheters, we could not detect the possibility of urinary retention. Although nausea and vomiting occurred in the intravenous morphine group at a rate of 25%-30%, nausea and vomiting with a minimum rate of 5% in the intravenous clonidine group, and vomiting at least 1% in the caudal clonidine group in the groups, no statistical significance was found in the statistical evaluation. The frequencies of nausea and vomiting ( $34 \pm 36$  at 0.05 mg/kg dose), pruritus (57%), urinary retention ( $6 \pm 30\%$ ) were associated with epidural morphine dosage used usually as in respiratory depression (26). In our patients, pruritus was detected in only one patient in the intravenous morphine group, and there seems to be an evaluation error in this regard.

The most important limitation of our study was its retrospective design, but since our records were kept very well, it did not cause any problems in accessing the data.

In this study, in the children who underwent hypospadias repair under general anesthesia, we demonstrated that hemodynamic stabilization was achieved with caudal morphine (0.02 mg/kg) or clonidine (1 µg/kg) added to levobupivacaine in the preoperative caudal block, and postoperative analgesia was prolonged up to 12 hours with minimal adverse effects in favor of clonidine for postoperative analgesia. We determined that the hour with the lowest pain scores is the 6th hour after the surgery, which can be the most distressing as we concluded that this might have a critical role in reducing the stress reactions of families and children.

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the Cerrahpaşa University Faculty of Medicine (22.10.2010, protocol number: 31780).

## References

1. Collins VJ. Principles of anesthesiology. Philadelphia. Lea Febiger, 1993;1317-49.
2. Kayhan Z. Klinik Anestezi 3. Baskı. Logos yayıncılık 2004; 655-704.

3. Friedrichsdorf SJ, Goubert L. Pediatric pain treatment and prevention for hospitalized children. Pain reports. 2020;5(1): e804.
4. Cramton RE, Gruchala NE. Managing procedural pain in pediatric patients. Curr. Opin. Pediatr. 2012;24:530-8.
5. Lee JY, Jo YY. Attention to postoperative pain control in children. Korean J Anesthesiol. 2014;66:183-8.
6. Ecoffey C, Lacroix F, Giauffré E, et al. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). Paediatr Anaesth. 2010;20(12):1061-9.
7. Polaner DM, Taenzer AH, Walker BJ, et al. Pediatric Regional Anesthesia Network (PRAN): a multi-institutional study of the use and incidence of complications of pediatric regional anesthesia. Anesth Analg. 2012;115(6):1353-64.
8. Dalens BJ. Regional anesthesia in children. In: Miller RD. Ed., Anesthesia 5th Ed, Volume II, Philadelphia: Churchill Livingstone Inc. 2000:1549-85.
9. Hansen TG, Henneberg SW, Walther-Larsen S, et al. Caudal bupivacaine supplemented with caudal or intravenous clonidine in children undergoing hypospadias repair: a double-blind study. Br J Anaesth. 2004;92:223-7.
10. Xing M, Liang X, Li L, et al. Efficacy of caudal vs intravenous administration of  $\alpha 2$  adrenoceptor agonists to prolong analgesia in pediatric caudal block: A systematic review and meta-analysis. Paediatr Anaesth. 2020;30:1322-30.
11. Wiegele M, Marhofer P, Lönnqvist PA. Caudal epidural blocks in paediatric patients: a review and practical considerations. Br J Anaesth. 2019;122:509-17.
12. Karl HW, Tyler DC, Krane EJ. Respiratory depression after low-dose caudal morphine. Can J Anaesth. 1996;43:1065-7.
13. Cucchiari G, Adzick SN, Rose JB, et al. A comparison of epidural bupivacaine-fentanyl and bupivacaine-clonidine in children undergoing the Nuss procedure. Anesth Analg. 2006;103(2):322-7.
14. Vetter TR, Carvallo D, Johnson JL, et al. A comparison of single-dose caudal clonidine, morphine, or hydromorphone combined with ropivacaine in pediatric patients undergoing ureteral reimplantation. Anesth Analg. 2007;104(6):1356-63.
15. Bonisson ACM, Fernandes ML, Araújo GF, et al. Combination of clonidine-bupivacaine in caudal epidural anesthesia for hypospadias surgery in children: prospective, randomized, blind study☆. Rev Bras Anesthesiol. 2019;69:27-34.
16. Motsch J, Böttiger BW, Bach A, et al. Caudal clonidine and bupivacaine for combined epidural and general anaesthesia in children. Acta Anaesthesiol Scand. 1997;41(7): 877-83.
17. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, et al. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. Anesthesiology. 1993;79(6):1163-9.
18. Kaabachi O, Zerelli Z, Methamem M, et al. Clonidine administered as adjuvant for bupivacaine in ilioinguinal-iliohypogastric nerve block does not prolong postoperative analgesia. Paediatr Anaesth. 2005;15(7):586-90.
19. Jamali S, Monin S, Begon C, et al. Clonidine in pediatric caudal anesthesia. Anesth Analg. 1994;78(4):663-6.
20. Singh R, Kumar N, Singh P. Randomized controlled trial comparing morphine or clonidine with bupivacaine for caudal analgesia in children undergoing upper abdominal surgery. Br J Anaesth. 2011;106:96-100.
21. Potti LR, Bevinaguddaiah Y, Archana S, et al. Caudal levobupivacaine supplemented with caudal or intravenous clonidine in children undergoing infraumbilical surgery: A randomized, prospective double-blind study. Anesth: essays res. 2017;11(1):211-5.
22. Yang Y, Yu LY, Zhang WS. Clonidine versus other adjuncts added to local anesthetics for pediatric neuraxial blocks: a systematic review and meta-analysis. J Pain Res. 2018;11:1027-36.
23. Constant I, Gall O, Gouyet L, et al. Addition of clonidine or fentanyl to local anaesthetics prolongs the duration of surgical analgesia after single shot caudal block in children. Br J Anaesth. 1998;80(3):294-8.



24. Kelleher AA, Black A, Penman S, et al. Comparison of caudal bupivacaine and diamorphine with caudal bupivacaine alone for repair of hypospadias. *Br J Anaesth.* 1996;77(5):586-90.
25. Parikh TJ, Divecha V, Dalwadi D. Comparative study between epidural morphine and bupivacaine with epidural clonidine and bupivacaine for postoperative pain relief in abdominal surgeries. *Anesth: essays res.* 2015;9(1):28-33.
26. De Beer DAH, Thomas ML. Caudal additives in children—solutions or problems? *Br J Anaesth.* 2003;90(4):487-98.

# Evaluation of The Effects of Different Progesterone Treatment Methods on Fetal Aneuploidy Screening Tests

## Farklı Progesteron Tedavi Yöntemlerinin Fetal Anöploidi Tarama Testleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Mujde Can IBANOGLU, Caner KOSE, Tugce KACAN, Kadriye ERDOGAN, Sinan KARADENİZ, Salim ERKAYA, Yaprak ENGIN-USTUN

Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara Etlik Zubeyde Hamm Women's Health Training and Research Hospital, Ankara

### Öz

Bu çalışmada abortus imminens nedeniyle progesteron kullanımının, anöploidi taramalarındaki biyobelirteçler üzerine etkisi araştırıldı. Bu retrospektif çalışmaya düşük tehdidi olan iki yüz yetmiş altı tekil gebe hasta dahil edildi. Tedavi grubu oral, vajinal veya intramüsküler progesteron (n=137) alan hastalardan, kontrol grubu ise progesteron almayan (n=139) hastalardan oluşturuldu. Çalışma gruplarının ikili ve üçlü tarama testlerinin sonuçları karşılaştırıldı. Nükal saydamlık (NT) ölçümleri ve gebelik ilişkili plazma protein-A (PAPP-A), (MoM) değerleri progesteron tedavisi alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla p=0.009 ve p<0.001). Beta-insan koryonik gonadotropin ( $\beta$ hCG), (MoM) ve alfa-fetoprotein (MoM) oral progesteron tedavisi alan grupta diğer tür progesteron tedavisi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.032 ve p=0.001, sırasıyla). PAPP-A oral tedavi grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0.001). Hidroksiprogesteron kaproat tedavi grubunda da anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.013). Vajinal progesteron tedavi grubunda  $\beta$ hCG, oral tedavi grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (p=0.036). Çalışma, farklı progesteron uygulama yolları ile fetal anöploidi tarama belirteçleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Anöploidi Tarama Testleri, Düşük Tehdidi, Ense Saydamlığı Ölçümü, Progesterone Tedavisi

### Abstract

In this study, the effect of progesterone use on biomarkers due to abortion complaints in aneuploidy screenings was investigated. Two hundred seventy-six singleton pregnant patients with threatened abortion were enrolled in this retrospective study. The treatment group consisted of patients who received oral, vaginal, or intramuscular progesterone (n=137) while the control group received no progesterone (n=139). The results of the double and triple screening tests of the study groups were compared. Nuchal translucency measurements and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), (MoM) values were significantly lower in the group that received treatment with progesterone compared to the control group (p=0.009 and p<0.001, respectively). Beta-human chorionic gonadotropin ( $\beta$ hCG), (MoM) and alpha-fetoprotein (MoM) were found to be statistically significantly higher in the group receiving oral progesterone treatment compared to the group receiving other types of progesterone treatment (p=0.032 and p=0.001, respectively). The PAPP-A was found to be significantly lower in the oral treatment group (p=0.001). It was also significantly lower in the hydroxyprogesterone caproate treatment group (p=0.013). In the vaginal progesterone treatment group,  $\beta$ hCG was significantly lower (p=0.036) than that in oral treatment group. The study showed that there is a relationship between different progesterone administration routes and fetal aneuploidy screening markers.

**Keywords:** Nuchal Translucency, Prenatal Screening Tests, Progesterone Therapy, Threatened Miscarriage

### Introduction

The risk of miscarriage is described as vaginal bleeding that occurs before the 20th week of pregnancy. Miscarriage is observed in 20% of pregnancies, and the risk of abortion increases by 2.6 times, and the possibility of developing complications during pregnancy is 17% (1). The risk of miscarriage is that the allogeneic embryo is accepted or rejected by the mother. In a normal,

healthy pregnancy, progesterone receptors increase in maternal lymphocytes that encounter the embryo's antigen. Accordingly, there is a shift in the maternal immune system toward T helper (Th)2 lymphocytes. In addition, the levels of cytokines and interleukins (IL), i.e., IL -4, IL -6, and IL -10, increase, reducing natural killer (NK) cell activity (2). However, in the presence of impending miscarriage and preterm labor, the increase in progesterone receptors in lymphocytes is not observed and a shift toward Th1 occurs. Interferon (IFN) gamma, which is detrimental to pregnancy, may be elevated in this situation (3). Based on this information, previous studies have suggested that the use of progesterone may be effective in the treatment of miscarriage (4). Few data are available on the basis of which progesterone treatment has been evaluated in terms of maternal and fetal effects. Progesterone therapy can use progesterone, dydrogesterone, and hydroxyprogesterone caproate in various forms (e.g., capsule, gel, and ampoule). The use of exogenous oral micronized progesterone or vaginal micronized progesterone is allowed in the form of soft capsules (5). Each capsule contains 200

	ORCID No
Mujde Can IBANOGLU	0000-0002-8413-2064
Caner Kose	0000-0002-3044-4804
Tugce Kacan	0000-0002-6158-5968
Kadriye ERDOGAN	0000-0002-8789-1875
Sinan KARADENİZ	0000-0003-4994-9658
Salim ERKAYA	0000-0002-0215-8552
Yaprak ENGIN-USTUN	0000-0002-1011-3848

Başvuru Tarihi / Received: 30.03.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 23.07.2022

Adres / Correspondence : Mujde Can IBANOGLU  
Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara Etlik Zubeyde Hamm Women's Health Training and Research Hospital, Ankara  
e-posta / e-mail : drmujdecan@gmail.com

milligrams (mg) of micronized progesterone. Hydroxyprogesterone caproate, on the other hand, is available in forms that can be administered intramuscularly and contains 250 mg of active ingredient (one milliliter).

During the first trimester of each pregnancy, several combined tests are performed to assess the health of the fetus. These include sonographic measurement of nuchal translucency (NT), a fetal aneuploidy screening test combined with crown-rump length (CRL), pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), and beta-human chorionic gonadotropin ( $\beta$ hCG) levels (6, 7). The first trimester screening test is performed between weeks 11 and 14 of gestation (8, 9). The triple test is performed in the second trimester, usually between weeks 15 and 18 of gestation, and is based on the measurement of alpha-fetoprotein (AFP), unconjugated estriol (uE3), and  $\beta$ hCG as serum markers in maternal serum no later than 22 weeks of gestation (6, 10). Biochemical marker variables include maternal age, weight, smoking, multiple pregnancies, and whether the pregnancy was achieved by assisted reproductive techniques. Screening test risk ratios are calculated using the multiple of the median (MoM), which allows control for these variables (11, 12).

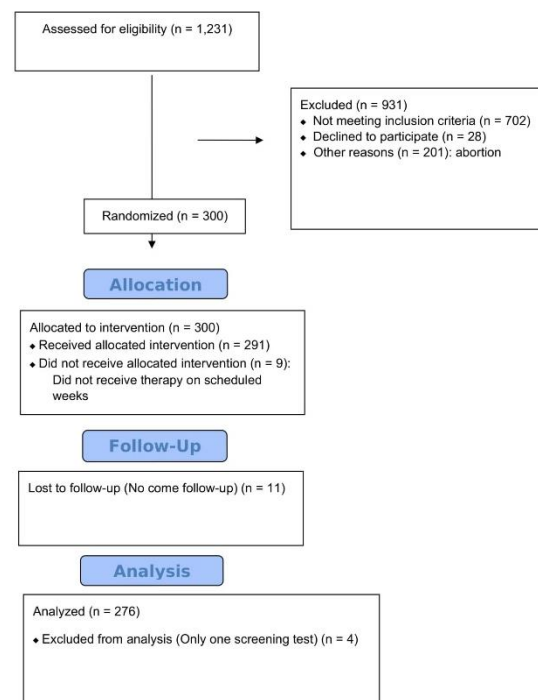
The effect of progesterone, used to support the luteal phase, particularly after assisted reproductive technology, on screening markers in pregnancy has been studied previously and suggests an increase in nuchal translucency through an increase in uterine blood flow (13). However, it is unclear whether the change in serum markers and nuchal translucency is due to the effect of progesterone treatment or to other variables (14). The aim of this study was to compare the results of aneuploidy screening markers in patients who underwent double and triple screening and were taking progesterone for impending miscarriage.

## Material and Method

Based on the records available at Etlik Zübeyde Hanım's Health Training and Research Hospital, single pregnant women admitted for screening between March 1, 2019, and March 1, 2020, were eligible for the study if they had an impending miscarriage in the presence of painful or painless bleeding before 20 weeks of gestation. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki on Research Involving Human Subjects and was approved by the institutional review board of Etlik Zübeyde Hanım's Health Training and Research Hospital on August 28, 2020, number 21.

Pregnant women enrolled in this study underwent a double screening test between 11 + 0 and 13 + 6 weeks of gestation. CRL was 45-84 mm and a triple screening test between 16 + 0 and 19 + 6 weeks of gestation. Patients with significant

bleeding on ultrasonography with threatened abortion were excluded from the study. Women with certain medical conditions, including (1) pregnancy by assisted reproductive technology, (2) multiple pregnancy, (3) pregnancy with fetal anomaly, (4) pre-existing chronic disease (e.g., diabetes, hypertension, thyroid dysfunction, uncontrolled endocrine disease, renal dysfunction, or autoimmune disease), (5) < 18 or > 40 years of age, (6) had a body mass index (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>, and (7) had a history of smoking were not included in this study. The treatment group consisted of patients who were treated with progesterone between 6 + 0 and 8 + 0 weeks of gestation because of threatened miscarriage (Figure 1). Progesterone treatment was administered in one of three regimens: oral micronized progesterone 200 mg three times daily for seven days, vaginal micronized progesterone 200 mg soft capsules once daily for 14 days, or intramuscular hydroxyprogesterone caproate 500 mg once weekly for two weeks. The control group received no progesterone treatment. The results of double and triple screening tests of patients in the treatment and control groups were compared.



**Figure 1.** A flow chart of the study groups showing all the required steps for including a patient in the sampling universe

Immulate One VR system kits (Siemens Medical Solutions Diagnostics Limited, United Kingdom) were used for serum marker results. All NT thickness measurements were performed transabdominal using a Samsung HS70A. Screening test risk ratios were determined using PRISCA 4.0 and recorded as MoM (Prenatal Risk Calculator,

TYPOLOGY Software, GmBH, Hamburg, Germany).

Statistical analysis was performed with SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24 (SPSS Inc, Chicago, IL). Descriptive statistics were presented as mean  $\pm$  standard and median (smallest-largest value) for variables. The distribution of parameters was assessed by Shapiro-Wilk normality tests. The independent-samples t test was used for normally distributed data, and the Mann Whitney U test was used for variables that were not normally distributed. The one-way test ANOVA was used to compare three groups according to treatment type. Bonferroni correction was used for the significance threshold of the two-tailed p-level test. In the study by Karaca et al. (14), with a total number of 210 patients (70 patients in each group), a statistical significance level of 0.05, and an effect size  $f \frac{1}{4} 0.25$  (median value) for each marker, the power of the study was rated as three. Group comparisons were calculated at 90.7%. On this basis, we assume that significance is greater than this value because our sample size is larger in each group. P values  $<0.05$  were considered statistically significant.

## Results

The mean age in the study group ( $29.6 \pm 6.3$  years) was higher than that in the control group ( $26.8 \pm 5.4$  years). There was no significant difference between groups in gravidity, parity numbers, and maternal weight (Table 1). Progesterone treatment was administered orally in 125 patients, vaginally in seven patients, and intramuscularly in five patients. NT Measurements and MoM values of PAPP-A markers were significantly lower in the study group than in the control group ( $p=0.009$  and  $p<0.001$ , respectively). The groups did not differ in the MoM values of the serum markers uE3,  $\beta$ hCG, and AFP (Table 2). The  $\beta$ hCG (MoM) and AFP (MoM) levels were significantly higher in the group receiving oral treatment than in the group receiving progesterone by other routes ( $p=0.032$  and  $p=0.001$ , respectively). The PAPP-A (MoM) value was significantly lower in the group receiving oral treatment ( $p=0.001$ ). The PAPP-A (MoM) value was significantly lower in the group of patients receiving intramuscular progesterone than in the group treated by other routes ( $p=0.013$ , Table 3).

**Table 1.** Baseline characteristics of the study groups

	Control Group (n=139)	Study Group (n=137)	P-value
Age (years)	26.8 $\pm$ 5.4	29.6 $\pm$ 6.3	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
Maternal weight (kg)	72.9 $\pm$ 11.9	77.4 $\pm$ 13.4	0.146 <sup>a</sup>
Gravidity	2 (1-5)	2 (1-5)	0.294 <sup>a</sup>
Parity	1 (0-3)	1 (0-3)	0.114 <sup>a</sup>

Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation, median (min-max). <sup>a</sup>Independent Sample T test

**Table 2.** Comparison of the study groups in terms of NT,  $\beta$ hCG, uE3, AFP, PAPP-A

	Control Group (n=139)	Study Group (n=137)	p-value
NT (mm)	1.3 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.3	<b>0.009<sup>a</sup></b>
uE3 (MoM)	1.0 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.3	0.689 <sup>a</sup>
$\beta$ hCG (MoM)	1.1 $\pm$ 0.5	1.2 $\pm$ 0.7	0.650 <sup>a</sup>
AFP (MoM)	1.2 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.7	0.059 <sup>a</sup>
PAPP-A (MoM)	1.2 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.5	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>

Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. <sup>a</sup>Independent Sample T test

**Table 3.** Evaluation of serum markers according to the type of progesterone treatment

	Oral progesterone			Intramuscular progesterone			Vaginal progesterone		
	Yes n=125	No n=151	p	Yes n=5	No n=271	P	Yes n=7	No n=269	p
uE3 (MoM)	1.04 $\pm$ 0.33	1.02 $\pm$ 0.30	0.711 <sup>a</sup>	1.01 $\pm$ 1.03	0.32 $\pm$ 0.32	0.895 <sup>a</sup>	1.03 $\pm$ 0.14	1.03 $\pm$ 0.32	0.993 <sup>a</sup>
$\beta$ hCG (MoM)	1.19 $\pm$ 0.69	1.03 $\pm$ 0.49	<b>0.032<sup>a</sup></b>	1.00 $\pm$ 0.22	1.11 $\pm$ 0.60	0.627 <sup>a</sup>	0.64 $\pm$ 0.32	1.12 $\pm$ 0.59	<b>0.036<sup>a</sup></b>
AFP (MoM)	1.39 $\pm$ 0.72	1.16 $\pm$ 0.43	<b>0.001<sup>a</sup></b>	1.19 $\pm$ 0.41	1.27 $\pm$ 0.60	0.723 <sup>a</sup>	1.00 $\pm$ 0.30	1.27 $\pm$ 0.60	0.229 <sup>a</sup>
PAPP-A (MoM)	0.92 $\pm$ 0.51	1.18 $\pm$ 0.70	<b>0.001<sup>a</sup></b>	0.79 $\pm$ 0.22	1.07 $\pm$ 0.64	<b>0.013<sup>a</sup></b>	0.83 $\pm$ 0.88	1.07 $\pm$ 0.63	0.321 <sup>a</sup>

Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. <sup>a</sup>One-way test ANOVA, Bonferroni correction

## Discussion

In our study, we observed significantly lower NT thickness and PAPP-A levels in the group treated with progesterone. Increased  $\beta$ hCG and AFP levels were observed, while uE3 levels did not change,

although this information could not be statistically verified. The reason for this information, which differs from other studies, is probably that the routes of progesterone administration were not compared in previous studies. Levels of  $\beta$ hCG and AFP were higher in the oral micronized progesterone group

than in the control group; PAPP-A levels were low, and these differences were statistically significant. PAPP-A levels were lower in the group receiving intramuscular hydroxyprogesterone caproate than in the orally administered group, but the change in  $\beta$ hCG and AFP levels could not be statistically demonstrated. The  $\beta$ hCG levels were significantly lower in the group receiving vaginal treatment.

In some studies, low PAPP-A and uE3 levels were associated with poor perinatal outcomes (15, 16). It is known that pregnancy complications are predicted to some extent by serum parameters used in screening tests. However, it cannot be said that such parameters can be safely used to predict negative perinatal outcomes (17).

Progesterone is thought to be essential for the establishment and maintenance of pregnancy, which is why it is used to treat threatened abortion (18). In some studies, exogenous progesterone was not effective in the treatment of abortion (19). However, oral progesterone treatment has been found to be effective in patients with a history of repeated miscarriages (20). There are few studies in the literature investigating the effect of exogenous progesterone on fetal aneuploidy screening tests.

A study by Giorlandino et al. suggested that progesterone in the first trimester may affect fetal development by altering uterine blood flow, causing an increase in NT (13). Another study reported increased  $\beta$ hCG levels with progesterone treatment (21). However, these studies did not clearly clarify whether these changes were due to progesterone treatment or early bleeding.

It is known that maternal serum aneuploidy screening results are influenced by many factors. These include maternal age, smoking status, assisted reproductive techniques, week of gestation, multiple pregnancies, and maternal weight. A risk algorithm that takes these factors into account could lead to a reduction in the false-positive rate (22). It is controversial whether one of these factors is hemorrhage in the early weeks of pregnancy. In a study by Spencer, first-trimester screening was shown not to be affected by bleeding in the early weeks of pregnancy (23). Some studies have found that the maternal-fetal barrier is disrupted by bleeding in the early weeks of pregnancy, and therefore serum markers, especially  $\beta$ hCG, are found in higher concentrations in the blood (24, 25). It would not be surprising if other serum markers should also be high. Nevertheless, two different studies by Di Biasio et al. and Karaca et al. reported that high  $\beta$ hCG levels did not significantly alter PAPP-A levels (14, 26).

Two studies examining the effect of progesterone treatment on serum markers in the first trimester, independent of bleeding, showed an increase in  $\beta$ hCG levels and NT thickness when progesterone was used (21, 27). However, the first of these studies examined only the effect of oral progesterone use

(21). The second study examined the effect of vaginal progesterone treatment on screening tests in the group of women who became pregnant using assisted reproductive technology (27). In the study by Karadağ et al. there was no statistical difference in NT thickness, PAPP-A, and  $\beta$ hCG levels between the groups that received progesterone and those that did not (28).

Changes in blood flow and growth factors and consequently fetal blood flow are caused by exogenous progesterone in the first trimester, which could increase NT thickness (13). The presence of progesterone receptors in the fetoplacental barrier and their vasoactive effects are well known (29). In addition, progesterone receptors are thought to play a similar physiological role in the fetus at 11 to 21 weeks as in the fetomaternal barrier (30, 31).

The limitation of this study is that it was retrospectively evaluated. Future studies may prospectively evaluate screening test results and perinatal outcomes with progesterone by different routes of administration.

In our retrospective study, women with similar age groups, no systemic diseases, no smoking history, no multiple pregnancies, no pregnancies with assisted reproductive techniques, and those who had received progesterone treatment at similar weeks were evaluated to control for factors thought to influence serum aneuploidy screening. Thus, in our study, we aimed to determine the relationship between different routes of progesterone administration and fetal aneuploidy screening markers. Because there is no consensus on the effective dose and delivery methods of progesterone treatment for hemorrhage in early pregnancy, the dose levels and delivery methods commonly used in our hospital were used as the standard.

In conclusion, significantly lower NT measurements and MoM values of PAPP-A markers were measured in the study group compared with the control group. The groups did not differ in terms of MoM values of serum markers uE3,  $\beta$ hCG, AFP. This is the first study to investigate the effect of different routes of progesterone treatment on dual and triple screening biomarkers. However, the results may be controversial due to the small sample size in some groups. Therefore, this result is an indication that the conclusions need to be verified by further well-designed studies with larger samples.

**Ethics Committee Approval:** Approval was obtained by the institutional review board from Ankara Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital on August 28th, 2020, # 2020/21.

## References

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization

- (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. Hum Reprod. 2009;24(11):2683-7.
2. Zeng W, Liu Z, Zhang S, et al. Characterization of T follicular helper cells in allogeneic normal pregnancy and PDL1 blockage-induced abortion. Sci Rep. 2016;6(1):1-14.
  3. Robertson SA, Petroff MG, Hunt JS. Immunology of pregnancy. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction 4th ed Oxford, UK: Elsevier. 2015:1835-74.
  4. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. N Engl J Med. 2015;373(22):2141-8.
  5. Griesinger G, Tournaye H, Macklon N, et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. Reprod Biomed Online. 2019;38(2):249-59.
  6. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. N Engl J Med. 2005;353(19):2001-11.
  7. Kurtoglu E, Perçin Z. İlk trimester maternal serum PAPP-A ve serbest Beta-hCG değerlerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkisi. Van Tıp Derg. 2012;19(2):60-5.
  8. Kagan KO, Sonek J, Wagner P, et al. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities. Arch Gynecol Obstet. 2017;296(4):645-51.
  9. Ong CY, Liao AW, Spencer K, et al. First trimester maternal serum free  $\beta$  human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. BJOG. 2000;107(10):1265-70.
  10. Currier R, Wu N, Van Meter K, et al. Integrated and first trimester prenatal screening in California: program implementation and patient choice for follow-up services. Prenat Diagn. 2012;32(11):1077-83.
  11. Kagan K, Wright D, Spencer K, et al. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31(5):493-502.
  12. Nicolaides K, Azar G, Snijders R, et al. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. Fetal Diagn Ther. 1992;7(2):123-31.
  13. Giorlandino C, Cignini P, Padula F, et al. Effects of exogenous progesterone on fetal nuchal translucency: an observational prospective study. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(3):335.e1-7.
  14. Karaca I, Erdoğan ŞV, Doğan K, et al. The effects of exogenous oral micronized progesterone on first trimester aneuploidy screening markers in women with threatened miscarriage: a matched case control study. J Matern-Fetal Neonatal Med. 2020;1:16-21.
  15. Proctor L, Toal M, Keating S, et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;34(3):274-82.
  16. Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Currier RJ, et al. Association of early-preterm birth with abnormal levels of routinely collected first-and second-trimester biomarkers. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(6):492.e1-11.
  17. Gündüz ÖD, Eser A, Çoban U, et al. Evaluation of the impact of triple test results on perinatal outcomes. Perinat J. 2016;24(1):26-31.
  18. Palagiano A, Bulletti C, Pace M, et al. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. Ann. N Y Acad Sci. 2004;1034(1):200-10.
  19. Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, et al. Progestogen for treating threatened miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2018;8:CD005943.
  20. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2013(10): CD003511.
  21. Keçecioglu M, Tokmak A, Keçecioglu TS, et al. Does progesterone therapy increase nuchal translucency in women with threatened miscarriage? Ginekol Polska. 2016;87(5):390-4.
  22. Spencer K, Ong CY, Liao AW, et al. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities. Prenat Diagn. 2000;20(6):491-4.
  23. Spencer K, Spencer C, Stamatopoulou A, et al. Early vaginal bleeding has no impact on markers used in first trimester aneuploidy screening. Prenat Diagn. 2010;30(6):547-50.
  24. Cuckle H, Van Oudgaarden E, Mason G, et al. Taking account of vaginal bleeding in screening for Down's syndrome. BJOG. 1994;101(11):948-52.
  25. Heinig J, Steinhart J, Schmitz R, et al. Does vaginal bleeding influence first-trimester markers for Down syndrome? Prenat Diagn. 2007;27(4):312-6.
  26. De Biasio P, Canini S, Crovo A, et al. Early vaginal bleeding and first-trimester markers for Down syndrome. Prenat Diagn. 2003;23(6):470-3.
  27. Kalem MN, Kalem Z, Bakırarar B, et al. The effect of progesterone use in the first trimester on fetal nuchal translucency. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2018;19(1):29-33.
  28. Karadağ C, Yoldemir T, Demircan S, et al. The effects of progesterone treatment on nuchal translucency in women with threatened miscarriage. J Obstet Gynaecol. 2020;41(4):601-4.
  29. White MM, Zamudio S, Stevens T, et al. Estrogen, progesterone, and vascular reactivity: potential cellular mechanisms. Endocr Rev. 1995;16(6):739-51.
  30. Archer DF, Fahy GE, Viniestra-Sibal A, et al. Initial and steady-state pharmacokinetics of a vaginally administered formulation of progesterone. Am J Obstet Gynecol. 1995;173(2):471-8.
  31. Golub MS, Kaufman FL, Campbell MA, et al. "Natural" progesterone: information on fetal effects. Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology. 2006;77(5):455-70.

# Adezif Kapsülit Tedavisinde Anestezi Altında Manipülasyon Sonrası Fizyoterapinin Etkinliği

## The Efficacy of Physiotherapy After Manipulation Under Anesthesia in The Treatment of Adhesive Capsulitis

Gökhan İLYAS, Oğuzhan GÖKALP

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD, Uşak

### Öz

Bu çalışmada omuzun adezif kapsülit hastalığı tedavisinde, fizyoterapinin izole uygulanması ile anestezi altında manipülasyon sonrasında uygulanması karşılaştırılmıştır. Primer adezif kapsülit olup, dışlanma kriterlerine sahip olmayan 32 hasta, izole fizyoterapi (İF) alan ve anestezi altında manipülasyon (AAM) sonrası erken dönem fizyoterapi alanlar olmak üzere 2 gruba ayrılarak ağrı ve fonksiyon skorları retrospektif karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. İF grubuna kıyasla, fizyoterapinin AAM sonrası uygulanması, erken dönemde istatistiksel olarak daha etkin bir modalite olarak görülmüştür. İstatistiksel analizde SPSS 24. versiyon Mann-Whitney-U testinin kullanıldığı çalışmamızda tedaviler öncesi, tedaviler sonrası 1. hafta, 6. hafta ve 6. ayda Vizüel Analog Skala (VAS) ve Constant Murley Skoru (CMS) karşılaştırmaları yapılmış ve p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edilmiştir. Tedaviler öncesi değerlendirmelerde; istatistiksel anlamlı fark yokken (VAS p=0.322, CMS p=0.663), tedaviler sonrası 1. haftada (VAS p<0.001, CMS p=0.018) ve 6. haftada (VAS p=0.002, CMS p<0.001) AAM'un İF grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha etkin olduğu, 6. ayda ise anlamlı farkın kaybolduğu görülmüştür (VAS p=0.758, CMS p=0.408). AAM sonrası uygulanan fizyoterapinin, primer adezif kapsülit tedavisinde erken dönemde, İF hastalarına kıyasla ağrı azalma ve fonksiyonda artış açısından belirgin etkin olduğu görülmüştür. Özellikle aktif genç erişkinlerde erken dönemin daha az ağrılı ve daha fonksiyonel olarak geçirilmesi işgücü kaybının azalmasını sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Adezif Kapsülit, Anestezi Altında Manipülasyon, Donuk Omuz, Fizyoterapi

### Abstract

This study compared the administration of isolated physiotherapy and its administration after manipulation under anesthesia in the treatment of shoulder adhesive capsulitis. 32 patients with primary adhesive capsulitis and who do not meet the exclusion criteria were divided into two groups the ones receiving isolated physiotherapy (IF) and the ones receiving early physiotherapy after manipulation under anesthesia (MUA) then their pain and function scores were compared retrospectively. The administration of physiotherapy after MUA was found to be a statistically more efficient modality in the early period when compared to IF. In our study in which the Mann-Whitney-U test was used for statistical analysis, Visual Analog Scale (VAS) and Constant Murley Score (CMS) evaluations were done in the pre-treatment period, and in the first week, sixth week, and sixth month after treatment. Whereas there is no statistically significant difference in pre-treatment evaluations (VAS p=0.322, CMS p=0.663), it was identified that MUA was statistically more efficient in the first-week post-treatment (VAS p<0.001, CMS p=0.018) and in the sixth week (VAS p=0.002, CMS p<0.001); and was found that the significant difference faded out in the sixth month (VAS p=0.758, CMS p=0.408). It was found that physiotherapy after MUA was distinctly efficient in terms of decrease in pain and increase in function in the early period of primary adhesive capsulitis treatment when compared to IF patients. Undergoing the early period with less pain and more function, especially in active young adults will help the labor loss decrease.

**Keywords:** Adhesive Capsulitis, Manipulation Under Anesthesia, Frozen Shoulder, Physiotherapy

### Giriş

Adezif kapsülit (donuk omuz) glenohumeral eklem hareketlerini kısıtlayan, ağrılı bir hastalıktır. Sıklıkla dış rotasyon, fleksiyon ve abduksiyonu etkilediği, pasif ve aktif hareket açıklığı (ROM) kısıtlanmasıyla sonuçlanır (1). Hastalık insidansı %2-5 arasındadır (1). Kadınlar daha sık etkilenirken, 35-70 yaş arasında ve baskın olmayan ekstremitelerde daha sıklıkla izlenir (2). Uygun dönemde yapılacak doğru tedavi; erken mobilizasyon ve erken işe dönüş için önemlidir.

İmmün sistemin anormal cevabı sonucu gelişen primer (idiyopatik) adezif kapsülit ile omuz hastalıkları ve cerrahisi, diyabetes mellitus (DM), tiroit disfonksiyonları, meme kanseri, kardiyak ve serebral hastalıklar gibi birçok sebep sonucunda gelişebilen sekonder adezif kapsülit olmak üzere 2 tipi mevcuttur (3,4). Ascani ve ark Covid-19' un da bir adezif kapsülit nedeni olabileceğinden bahseden vaka serisi yayınlamıştır (5).

Adezif kapsülitte başlangıç (ağrılı) evresi, donma evresi, donuk evre ve iyileşme-çözülme evresi olmak üzere 4 evre tanımlanmıştır (6). Ancak AAOS ilk 2 evreyi birleştirerek 3 evre olarak tanımlamıştır; ağrılı veya donma evresi, donuk evre ve çözülme evresi. Tedavide hastalık evresinin doğru tanımlanması önemlidir.

Adezif kapsülitte literatürde tanımlanmış tedavi modaliteleri arasında non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), oral kısa dönem kortikosteroid, eklem-içi kortikosteroid, fizyoterapi, akupunktur, botulinum toksini uygulaması, hidrodilatasyon, ESWT (ekstracorporeal shock wave therapy), anestezi altında manipülasyon (AAM) ve artroskopik gevşetme yer almaktadır (7-11).

Gökhan İLYAS	ORCID No 0000-0002-5750-1346
Oğuzhan GÖKALP	0000-0003-4062-8559
Başvuru Tarihi / Received:	22.04.2022
Kabul Tarihi / Accepted :	11.10.2022
Adres / Correspondence :	Gökhan İLYAS Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD, Uşak
e-posta / e-mail :	gokhanilyas@hotmail.com



En iyi tedavinin günümüzde hala netleşmediği adezif kapsülit hastalığında tedavi seçenekleri arasında karşılaştırmalar yapılmış olup, tedavide sıklıkla kullanılan AAM eşliğinde fizyoterapi ile izole fizyoterapi (İF) karşılaştırması yapılmamıştır (7-13). AAM uygulamalarının klinik bir üstünlüğü olup olmadığını rapor edebilmek amacıyla planlanan çalışmada; İF ile AAM sonrası fizyoterapinin etkinliğini karşılaştırıldı.

## Gereç ve Yöntem

2017-2020 yılları arasında kliniğimize adezif kapsülit hastalığı tanısıyla başvurmuş, İF veya AAM sonrası fizyoterapi yapılan 74 hasta, hastane etik kurul onayı alınması sonrası (Uşak Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; 06.04.2022 tarihli, 61-61-05 karar numaralı) hasta bilgi yönetim sistemi arşivleri kullanılarak retrospektif olarak tarandı.

Sekonder adezif kapsülit varlığı (n=18), donuk evre (6) dışı adezif kapsülit hastaları (n=14), oral veya eklem içi kortikosteroid uygulanmış hastalar (n=8) ile değişik dönemlerde her iki omuzdan adezif kapsülit geçirenler (n=2) çalışma dışı bırakılmıştır (%57).

Dışlama kriterlerine sahip olmayan primer adezif kapsülitli 32 (%43) hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmadaki hastalar, izole fizyoterapi (İF) alan ve AAM sonrası erken dönem (1-4 gün) fizyoterapi alanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. İF alan 1. grupta 17 hasta, fizyoterapiye AAM eşlik ettiği 2. grupta 15 hasta mevcuttu.

Hastaların ağrı algıları görsel ağrı skalası (VAS) ile, fonksiyonel durumları Constant Murley Skorlaması (CMS) kullanılarak değerlendirilmiştir. (14-15) VAS 10 puan üzerinden değerlendirilmiş ve yüksek puan ağrı şiddetinde artışı ifade ederken, CMS 100 üzerinden değerlendirilmiş ve düşük puan fonksiyonel kısıtlılık artışı göstermiştir.

Tüm hastalara tedavi protokolleri öncesi 6 hafta NSAİİ tedavisi uygulanmıştır. Fizyoterapi standart protokol olarak tüm hastalara uygulanmıştır (ısı terapisi, manüel terapi ve egzersiz tedavisi). AAM protokolü sırasıyla fleksiyon, ekstansiyon, adduksiyon, abduksiyon, internal ve eksternal rotasyon şeklinde uygulanmıştır (Resim 1 ve 2). Çalışmamızdaki tüm AAM hastalarına anestezi yöntemi olarak derin sedasyon uygulaması yapılmıştır.

Grupların VAS ve CMS değerleri tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. hafta, 6. hafta ve 6. ayda değerlendirilmiş olup, istatistiksel olarak karşılaştırılmasında SPSS (IBM Corp., Armonk, New York, USA), v.24) programı ile Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. P değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

İF alan 1. gruptaki 17 hastanın 11'i kadın, fizyoterapiye AAM eşlik ettiği 2. gruptaki 15 hastanın 10'u kadındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama yaşı  $36.2 \pm 7.02$  (en az 29-en fazla 58) yıl idi. İF alan 1. grupta 11 (%65) hastada, AAM sonrası fizyoterapi alan 2. grupta 9 (%60) hastada baskın olmayan ekstremitelerde adezif kapsülit mevcuttu.



**Resim 1.** Anestezi altında manipülasyon tedavisi sırasında elde edilen fleksiyon ve dış rotasyon açıklıkları.



**Resim 2.** Anestezi altında manipülasyon tedavisi sırasında elde edilen dış rotasyon ve fleksiyon açıklıkları.

Tedavi protokolleri öncesi yapılan VAS ve CMS değerlendirilmesinde 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (VAS p=0.322, CMS p=0.663) (Tablo 1 ve 2).

Tedavi sonrası 1. haftada; VAS ve CMS değerlerinde AAM grubunun İF grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstün geldiği görülmüştür (VAS p<0.001, CMS p=0.018) (Tablo I-II).

Tedavi sonrası 6. haftada; AAM grubunun İF grubuna üstünlüğü her iki skorda da devam ettiği görüldü (VAS p=0.002, CMS p<0.001) (Tablo 1 ve 2). Resim 3' te AAM sonrası 6. hafta olan bir hastanın klinik görüntüsü verilmiştir.



**Resim 3.** Anestezi altında manipülasyon tedavisi sonrası 6. haftadaki bir hastanın klinik görüntüsü.

Tedavi sonrası uzun dönem takibimiz olan 6. ayda; ağrı ve fonksiyon skorlamalarında istatistiksel olarak anlamlı farkın kalmadığı görülmüştür (VAS p=0.758, CMS p=0.408) (Tablo 1 ve 2).

### Tartışma

Adezif kapsülit omuzun sık görülen sakatlayıcı hastalıklarından biridir. Tanıdaki zorluk, hastalık süresinin uzun olması ve tedavi protokollerinin karmaşık olması, süreci zorlaştırmaktadır. Birçok tedavi seçeneği olan adezif kapsülit hastalığında doğru aşamada yapılacak olan uygun modalite sakatlayıcı etkinin azalmasını sağlayacaktır. AAM yapılan hasta grubu VAS ve CMS değerleri, İF yapılan hasta grubuna kıyasla özellikle erken dönemde ileri düzeyde anlamlı olarak iyi sonuç almıştır.

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında eklem-içi kortikosteroid uygulaması ve fizyoterapinin donma evresinde, AAM tedavisinin ise donuk evrede daha etkin olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda yalnızca donuk evredeki hastalar yer almaktadır, AAM tedavisinin etkinliği bu çalışma ile tutarlılık göstermektedir. (7)

Challoumas ve ark. yaptığı başka bir meta-analiz çalışmasında eklem-içi kortikosteroid uygulamasının kısa vadede diğer tedavi modalitelerine ağrı azalmasında üstünlük sağladığı, eklenen fizyoterapinin orta dönemde ek faydalar sağladığı gösterilmiştir. (8) Yapılmış olan yeni bir çalışmada Song ve ark. adezif kapsülit tedavisinde AAM' a ek olarak eklem-içi steroid uygulanıp uygulanmamasının sonuçlarını karşılaştırmışlardır. (16) Eklem-içi veya oral steroid kullanımı varlığı çalışmamızda dışlama kriteri olarak kullanılmıştır.

Ko ve ark. AAM yapılan adezif kapsülit hastalarında ko-morbidite varlığının sonuçlara etkisini değerlendirmiş ve DM hastalarında diğer ( tiroit disfonksiyonu, hiperlipidemi ve kontrol grup) gruplara göre kötü sonuç alındığını bildirmişlerdir. (17). Ko-morbidite varlığı durumunda gelişen sekonder adezif kapsülit çalışmamız dışı bırakılmıştır.

**Tablo 1.** VAS değerlerinin değerlendirilmesi

	İF (1. grup) VAS	AAM (2. grup) VAS	P değeri
Tedaviler öncesi	4.65±0.86	4.33±0.82	0.322
Tedavi sonrası 1. hafta	3.29±0.85	2.33±0.88	<0.001
Tedavi sonrası 6. hafta	1.71±0.68	1.0±0.38	0.002
Tedavi sonrası 6. ay	0.59±0.50	0.53±0.50	0.758

İF: İzole fizyoterapi, AAM: Anestezi altında manipülasyon, VAS: Vistüel analog skala

**Tablo 2.** CMS değerlerinin değerlendirilmesi

	İF (1. grup) CMS	AAM (2. grup) CMS	P değeri
Tedaviler öncesi	39.63±4.62	40.33±3.99	0.663
Tedavi sonrası 1. hafta	67.59±6.15	73.73±7.44	0.018
Tedavi sonrası 6. hafta	73.76±4.77	81.93±6.05	<0.001
Tedavi sonrası 6. ay	89.82±1.81	89.20±1.42	0.408

İF: İzole fizyoterapi, AAM: Anestezi altında manipülasyon, CMS: Constant Murley Skala

Artroskopik gevşetme (AR) ile AAM karşılaştırması yapılmış başka bir çalışmada; VAS, Amerikan omuz ve dirsek cerrahları skoru (ASES), fleksiyon ve rotasyon açıları karşılaştırıldığında AAM grubunu AR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak üstün bulunmuştur (12). AAM ile AAM ve AR birlikteliğinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, AAM grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak eksternal rotasyon fazlalığı dikkat çektiği bildirilmiştir (13). Bu çalışmalarda AAM tedavisinin cerrahi tedaviye olan üstünlüğü dikkat çekmektedir. Bu çalışmalar sonucu AAM'un adezif kapsülite tedavisinde etkin bir modalite olduğu görülmektedir.

Çalışmanın ana kısıtlılığı prospektif yapılmamış olmasıdır. Yapılacak olan daha yüksek sayıda hastanın çalışmaya dahil edildiği prospektif randomize çalışmalarla daha etkin sonuçlara ulaşılabilir. Diğer bir kısıtlılık ise VAS ve CMS dışında ek skorlama sistemi kullanılmamış olmasıdır. Özellikle uyku kalitesini değerlendiren skorlama sistemlerinin eklenmesinin çalışmanın değerini artıracak kanaatindeyiz.

AAM sonrası uygulanan fizyoterapinin, primer adezif kapsülite özellikle erken dönemde, izole fizyoterapi hastalarına kıyasla ağrıya azalma ve fonksiyonda artış açısından belirgin etkin olduğu görülmüştür. Aktif genç erişkin kesim hastaların bu süreci daha az ağrılı ve daha fonksiyonel olarak geçirmesi işgücü kaybının azalmasını sağlayacaktır. AAM uygulamasının ko-morbidite varlığı olmaksızın gelişen primer adezif kapsülite, hastalar için konforlu, etkili ve uygulanabilir bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır.

**Etik Kurul Onayı:** Uşak Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; 06.04.2022 tarihli, 61-61-05 karar numaralı protokol kodu ile onaylandı.

## Kaynaklar

1. Baykal YB, Atay T, Kocadal O. Donuk/donmuş omuz. TOTBİD Derg. 2013;46:379-84.
2. Bhargav D, Murrell GAC. Basic science of adhesive capsulitis. Tech Shoulder Elb Surg. 2011;12(4):126-9.
3. Lynch TS, Edwards SL. Adhesive capsulitis: current concepts in diagnosis and treatment. Curr Orthop Pract. 2013;24(4):365-9.
4. Chamblor AF, Carr AJ. The role of surgery in frozen shoulder. J Bone Joint Surg Br. 2003;85(6):789-95.
5. Ascani C, Passaretti D, Scacchi M, et al. Can adhesive capsulitis of the shoulder be a consequence of COVID-19? Case series of 12 patients. J Shoulder Elbow Surg. 2021;30(7):e409-13.
6. Neviasser AS, Hannafin JA. Adhesive capsulitis: a review of current treatment. Am J Sports Med. 2010;38(11):2346-56.
7. Zhang J, Zhong S, Tan T, et al. Comparative efficacy and patient-specific moderating factors of nonsurgical treatment strategies for frozen shoulder: an updated systematic review and network meta-analysis. Am J Sports Med. 2021;49(6):1669-79.
8. Challoumas D, Biddle M, McLean M, et al. Comparison of treatments for frozen shoulder: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020;3(12):e2029581.
9. Wei L, Zhu M, Peng T, et al. Different acupuncture therapies combined with rehabilitation in the treatment of scapulohumeral periarthritis: A protocol for systematic review and network meta-analysis. Medicine. 2020;99(51):e23085.
10. Sivasubramanian H, Chua CXK, Lim SY, et al. Arthroscopic capsular release to treat idiopathic frozen shoulder: How much release is needed? Orthop Traumatol Surg Res. 2021;107(1):102766.
11. Lädermann A, Piotton S, Abrassart S, et al. Hydrodilatation with corticosteroids is the most effective conservative management for frozen shoulder. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2021;29:2553-63.
12. Kim DH, Song KS, Min BW, et al. Early clinical outcomes of manipulation under anesthesia for refractory adhesive capsulitis: comparison with arthroscopic capsular release. Clin Orthop Surg. 2020;12(2):217-23.
13. Schoch B, Huttman D, Syed UA, et al. Surgical treatment of adhesive capsulitis: a retrospective comparative study of manipulation under anesthesia and/or capsular release. Cureus. 2020;12(7):e9032.
14. D. Gould et al. Examining the validity of pressure ulcer risk assessment scales: developing and using illustrated patient simulations to collect the data. J Clin Nurs. 2001;10(5):697-706.
15. Çelik D. Turkish version of the modified Constant-Murley score and standardized test protocol: Reliability and validity. Acta Orthop Traumatol Turc. 2016;50(1):69-75.
16. Song C, Song C, Li C. Outcome of manipulation under anesthesia with or without intra-articular steroid injection for treating frozen shoulder: A retrospective cohort study. Medicine. 2021;100(13):e23893.
17. Ko YW, Park JH, Youn SM, et al. Effects of comorbidities on the outcomes of manipulation under anesthesia for primary stiff shoulder. J Shoulder Elbow Surg. 2021;30(8):482-92.

# Künt Toraks Travması Sonrası Gelişen Multipl Kot Fraktürlerinde Ağrı Kontrolü İçin TENS (Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu)

## TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) for Pain Control in Multiple Rib Fractures After Blunt Thoracic Trauma

Huriye Gülistan BOZDAĞ<sup>1</sup>, Ufuk ÇAĞIRICI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Muğla  
<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

### Öz

Kot fraktürlerinde ağrının giderilmesi tedavinin temelini oluşturur. Bu çalışmayla, multipl kot fraktürü gelişen olgularda ağrı kontrolü için TENS etkinliği araştırıldı. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, Eylül 2013-Ağustos 2014 tarihleri arasında, künt toraks travması nedeniyle multipl kot fraktürü bulunan, herhangi bir cerrahi girişim uygulanmamış 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastalar TENS+analjezik ilaç uygulanan grup (Grup 1) ile sadece analjezik ilaç uygulanan grup (Grup 2) olmak üzere 2 gruba randomize edildi. Her iki grubun 0., 2., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerdeki ağrı düzeyi vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. Grup 1'e 0. saatteki VAS>4 olanlara bir saat boyunca TENS uygulandı. Takip eden günlerde VAS>4 ise günde bir kez bir saat boyunca işlem tekrarlandı. İşleme rağmen VAS>4 olarak sürdürüldüğünde tedaviye öncelikle non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ), gerektiğinde parasetamol eklendi. İkinci grupta 0. saat VAS≥4 olanlara sadece NSAİİ, gerektiğinde parasetamol verildi. Hastaların 0., 2., 6., 12., 24., 48. ve 72. saat VAS değerleri karşılaştırıldı. Her iki grupta da VAS değerlerinde azalma oldu, bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Geliş VAS değeri (VAS<sub>0</sub>) saatlere göre analiz edildiğinde ise, 24. saat hariç olmak üzere (p=0.933) tüm ölçüm yapılan saatlerde Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Grup 1'de NSAİİ kullanımının 24. saat hariç (p=0.287), diğer günlerde ve toplamda anlamlı derecede azaldığı görüldü (sırasıyla, p=0.001 ve p<0.001). Yan etkisi az ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan TENS, multipl kot fraktürlerinde ağrıyı gidermede etkilidir. TENS ile NSAİİ analjezik ihtiyacı azalmaktadır. TENS'in etkisi 24. saatte azaldığından daha sık aralıklarla uygulanması önerilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Göğüs Ağrısı, Kot Fraktürleri, TENS

### Abstract

Relief of pain in rib fractures is the basis of treatment. In this study, the effectiveness of TENS for pain control in patients with multiple rib fractures was investigated. Forty patients with multiple rib fractures due to blunt thoracic trauma, who did not undergo any surgical intervention, between September 2013 and August 2014 at Ege University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery were included in the study. The patients were randomized into 2 groups: TENS+analgesic drug administered group (Group 1) and analgesic drug-only group (Group 2). Pain level of both groups at 0, 2, 6, 12, 24, 48 and 72. hours was evaluated with visual analog scale (VAS). In group 1, TENS was applied for 1 hour to those with VAS>4 at hour 0. In the following days, if the VAS was>4, the procedure was repeated once a day for 1 hour. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and paracetamol as needed were added to the treatment when the VAS persisted as >4 despite the procedure. In the second group, only NSAID and paracetamol as needed were given with VAS≥4 at hour 0. The 0, 2, 6, 12, 24, 48 and 72. hours VAS values of the patients were compared. There was a decrease in VAS values in both groups, this difference was statistically significant (p<0.05). When 0.th hour VAS value was analyzed according to hours, the difference between Group 1 and Group 2 was statistically significant (p<0.001) at all hours of measurement, except for the 24th hour (p=0.933). It was observed that NSAID use decreased significantly in Group 1, except for the 24th hour (p=0.287), on other days and in total (p=0.001 and p<0.001, respectively). TENS, which has few side effects and is an easily applicable method, is effective in relieving pain in multiple rib fractures. With TENS, the need for NSAID analgesics is reduced. Since the effect of TENS decreases at the 24th hour, it may be recommended to apply it at more frequent intervals.

**Keywords:** Chest Pain, Rib Fractures, TENS

### Giriş

Toraks travmaları kendi içinde künt ve penetran travmalar olarak incelenir. Künt toraks travmaları sonucu en sık görülen yaralanma kot fraktürleridir. Kot fraktürlerinde en sık görülen semptom şiddetli ağrıdır (1). Özellikle öksürmekle ve derin nefes almakla artar. Fizik muayenede, palpasyonla kırık kotun üzerinde hassasiyet saptanır. Sekonder

solunumsal komplikasyonları önlemek için ağrı kontrolü önemlidir. Hastalar çoğu zaman enteral veya parenteral NSAİİ, parasetamol ya da narkotik ajanlarla tedavi edilir. Ağır olgularda hasta kontrollü anestezi verilebilir. Ayrıca interkostal sinir blokajı, intraplevral analjezi ve epidural blokaj nadir de olsa kullanılacak bölgesel anestezi teknikleri arasındadır (1,2). Oral-parantral analjeziklerin çeşitli yan etkileri mevcut olup girişimsel yöntemlerle de komplikasyonlar gelişebilmektedir (3). Bu yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda; cerrahi branşlarda nadir de olsa kullanıldığına dair çalışmaların olduğu TENS akla gelmektedir. TENS; semptomatik, akut ya da kronik ağrıyı gidermek için intakt deri üzerine yerleştirilen elektropedler aracılığıyla elektriksel stimülasyon verilerek uygulanan bir yöntemdir. Analjezik etkisi yanı sıra, antiemetik ve kan akımını artırarak doku iyileştirici etkisi olduğu da savunulmaktadır. Noninvaziv ve

ORCID No  
Huriye Gülistan BOZDAĞ 0000-0003-4615-3558  
Ufuk ÇAĞIRICI 0000-0001-7827-793X

Başvuru Tarihi / Received: 06.05.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 22.11.2022

Adres / Correspondence : H. Gülistan BOZDAĞ  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Muğla  
e-posta / e-mail : hgulistan\_bozdog@yahoo.com



kolay uygulanabilir olması, yan etkilerinin az olması, toksisitesinin bulunmaması, uzun dönemde ilaç tedavisine oranla düşük maliyetli olması gibi avantajları bulunmaktadır (3, 4). Bu çalışmamızda birden fazla izole kot fraktürü olan hastalarda ağrı kontrolünde TENS yönteminin etkinliği ve konvansiyonel analjeziklerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma planı

Prospektif, randomize ve kontrollü bu çalışma, 13-2.1/48 karar numaralı, 28.03.2013 tarihli Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı onayı alındıktan sonra uygulandı. Eylül 2013 ile Ağustos 2014 arasında, künt toraks travması nedeniyle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde yatarak tedavi gören, birden fazla kot fraktürleri olan, tek taraflı kot fraktürü bulunan ve travmaya bağlı tüp torakostomi uygulanmamış hastalar çalışmaya dahil edildi.

### Çalışmaya alınmama kriterleri

Bilinç bozukluğu olan, kooperasyon ve oryantasyonu olmayan, kalp pili bulunan, aritmisi olan, gebe, uygulama bölgesinde nöropatisi olan, önceden kronik ağrı şikayeti bulunan, kronik analjezik tedavi alan, konvansiyonel analjezik tedavisinin kontrendike olduğu hastalar NSAİİ için peptik ülserliler, böbrek ya da hepatic yetmezliği olanlar, parasetamol tedavisi için etken maddeye aşırı duyarlılığı bulunanlar, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlar ve uygulamayı kabul etmeyip bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamayanlar çalışmaya alınmadı.

### Çalışmadan çıkarılma kriterleri

Uygulama sırasında, uygulama bölgesinde ciltte irritasyon, kızarıklık olan, takipte hemo/pnömotoraks gelişmesi veya progrese olması üzerine tüp torakostomi uygulanan veya çalışmaya devam etmek istemeyen olgular çalışma dışı bırakıldı.

### Çalışma yöntemi ve izlem

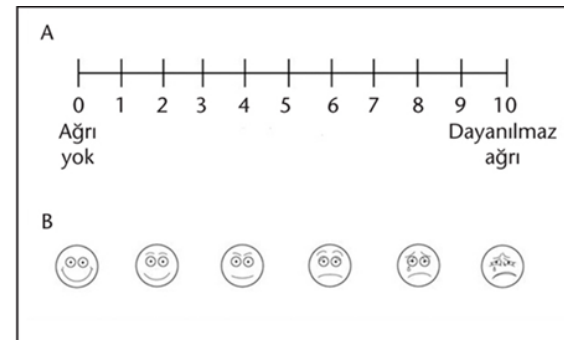
Olgular TENS grubu (Grup I) ve konvansiyonel analjezi grubu (Grup II) olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grupta da 20'şer hasta yer almaktaydı. TENS uygulanan hastaların tümüne TENS ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile izinleri alındı. Çalışmada konvansiyonel TENS cihazı (TENS+EMS Dual Therapy, F. Bosch, Medizintechnik) kullanıldı (Resim 1).

Ağrı sorgulamaları 0.-2.-6.-12.-24.-48.-72. saatlerde Vizüel Analog Skala (VAS) ile yapıldı. VAS 0-ağrı olmaması ve VAS 10-en dayanılmaz ağrı olacak şekilde, 10 birime ayrıldı ve hastanın bu skalada ağrısını işaretlemesi istendi (5,32,33) (Resim 2). Grup I'deki hastalara yatıştan hemen

sonra, kot fraktürlerinin olduğu bölgeye, bu bölgenin üst ve alt interkostal aralığını içerecek şekilde, elektropedler yerleştirildi. Bir saat boyunca konvansiyonel hızlı frekanslı (100 Hz) TENS uygulandı. Üçten fazla kot fraktürü olanlarda deplase olan kot fraktürlerine göre veya fraktürlerin üst ve alt interkostal aralıklarını içerecek şekilde diğer ikisi ortada veya diğer fraktürler üzerinde olacak şekilde toplamda dört elektroped yerleştirildi. İki kot fraktürü olanlara ise 3 adet elektroped yerleştirildi. Takip eden günlerde ağrı şikayeti olan hastalarda günde bir saat boyunca ve bir kez TENS uygulaması tekrarlandı. İşleme rağmen ağrı şikayetleri devam eden, VAS değeri 4 ve üzeri olanlara kurtarma tedavisi olarak konvansiyonel analjezikler verildi. İlk tercih diklofenak sodyum (50 mg) olup gereğinde parasetamol (500 mg) kullanıldı. Grup II'dekilere ise TENS uygulanmamış olup hastalara VAS değerleri 4 ve üzeri ise ağrının şiddetine göre diklofenak sodyum (50 mg) veya parasetamol (500 mg) verildi. VAS değeri 4 ve üstü olanlara, kurtarma tedavisi olarak konvansiyonel analjeziklerden diklofenak sodyum ya da parasetamol kullanılmış olup diklofenak sodyum maksimum 100 mg/gün (2x50 mg), parasetamol ise maksimum 1000 mg/gün (2x500 mg) olacak şekilde tercih edildi.



Resim 1. TENS cihazı



Resim 2. Vizüel analog skala (VAS)

### İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistiklerden sayı, yüzde, aritmetik ortalama, minimum, maksimum değerler ve standart sapmalar değerlendirilmiştir. Kolmogrov-Smirnov, Shapiro-Wilk testlerinin yanı sıra histogram ve diğer görsel yöntemlere göre

normal dağılım incelenmiştir. Verilerin analizinde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde bağımlı değişken kategorik olmadığından ve değişkenler normal dağılım gösterdiğinde; grup sayısına göre Student T testi, bağımlı gruplarda T testi veya tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi (ANOVA) ile kullanılmıştır. Eğer değişken normal dağılım göstermiyorsa nonparametrik karşılıkları kullanılmıştır. İki nicel değişkenin arasındaki ilişkiyi incelemek için korelasyon analizi kullanılmış pearson korelasyon katsayısı  $r < 0.30$  ise zayıf korelasyon,  $r 0.30-0.70$  arasında ise orta derecede korelasyon,  $r > 0.70$  ise güçlü korelasyon olduğu kabul edilmiştir. Yapılan analitik analizlerde  $p < 0.05$  anlamlılık sınırı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Grup I'deki 16'sı (%80) erkek, dördü (%20) kadın 20 olgunun yaş ortalaması  $53.05 \pm 19.48$  (22-89); Grup II'deki 16'sı (%80) erkek, dördü (%20) kadın 20 olgunun yaş ortalaması ise  $54.25 \pm 14.55$  (22-77) idi. Ortalama kot fraktürlerinin sayısı Grup I için  $5.05 \pm 1.93$  (min-max:2-8), Grup II için  $4.10 \pm 1.83$  (min-max:2-8) olarak saptandı. İki grup arasında yaş ortalaması, cinsiyet, travma nedeni, kot fraktürlerinin yeri ve kot fraktürü sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1 ve 2). Kot fraktürü sayısı ile ağrı skalası arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Grup I		Grup II		Toplam	
	Frekans	Yüzde %	Frekans	Yüzde %	Frekans	Yüzde %
<b>Yaş</b>						
64 altı	15	75	15	75	30	75
65 üstü	5	25	5	25	10	25
<b>Cinsiyet</b>						
Erkek	16	80	16	80	32	80
Kadın	4	20	4	20	8	20
<b>Travma nedeni</b>						
Düşme	8	40	11	55	19	47.5
Motor/traktör kazası	5	25	5	25	10	25
AİTK	4	20	3	15	7	17.5
ADTK	2	10	0	0	2	5
Darp	1	5	0	0	1	2.5
Sıkışma	0	0	1	5	1	2.5
<b>Fraktür yeri</b>						
Sol	12	60	10	50	22	55
Sağ	8	40	10	50	18	45

**Tablo 2.** Grup 1 ve Grup 2 klinik izlem özelliklerinin dağılımları

Değişkenler	Grup 1 (Ort± SS)	Grup 2 (Ort± SS)	p*
Yaş	53.05±19.48	54.25±14.55	0.827
Yatış süre	4.05±1.53	3.50±0.88	0.174
Fraktür	5.05±1.93	4.10±1.83	0.119
Vas_0. saat	5.30±1.38	6.20±1.10	0.029
Vas_2. saat	3.95±1.82	5.75±1.33	0.001
Vas_6. saat	3.45±2.06	5.35±1.08	0.001
Vas_12. saat	3.10±1.94	4.95±1.31	0.001
Vas_24. saat	3.40±2.06	4.55±1.09	0.034
Vas_48. saat	2.55±2.32	4.60±1.27	0.001
Vas_72. saat	2.00±2.05	4.15±1.13	0.000
NSAİİ 1. gün	67.50±29.35	77.50±25.52	0.257
NSAİİ 2. gün	15±31.83	60±41.67	0.000
NSAİİ 3. gün	12.50±31.93	62.50±35.81	0.000
NSAİİ toplam doz	95±81.35	200±76.08	0.000
Parasetamol 1. gün	175±293.57	150±285.62	0.786
Parasetamol 2. gün	100±205.19	150±328.47	0.567
Parasetamol 3. gün	50±223.60	50±223.60	1
Parasetamol toplam doz	325±437.54	350±690.15	0.892
NSAİİ&Parasetamol	420±466.12	550±727.65	0.505

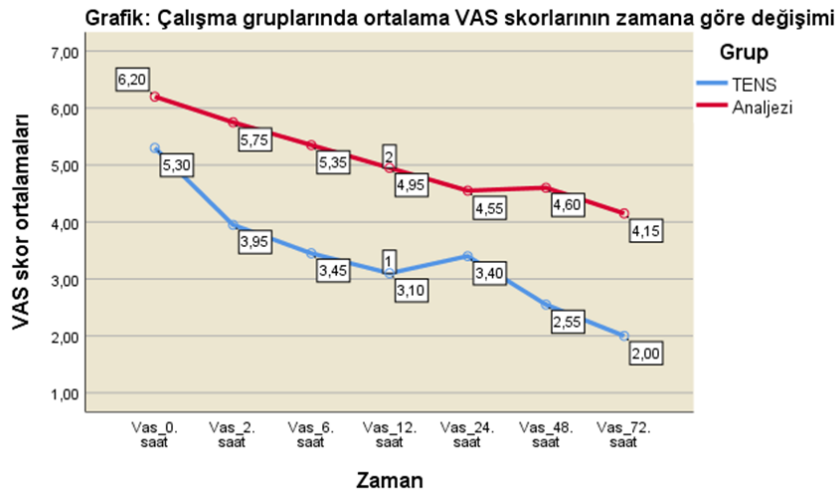


Ortalama VAS değerleri Grafik 1'deki gibi idi. 0.-2.-6.-12.-24.-48. ve 72. saat ortalama VAS değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da tedavi ile VAS değerlerinin azaldığı ve bu azalmanın her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Ancak istatistiksel analizler sonucunda TENS grubunda VAS değerlerindeki azalmanın daha fazla olduğu görüldü (Grafik 2). Saatlere göre ayrı ayrı analiz edildiğinde ise TENS grubunda sadece 0. saat ile karşılaştırılan 24. saat VAS değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi ( $p=0.933$ ) (Grafik 3).

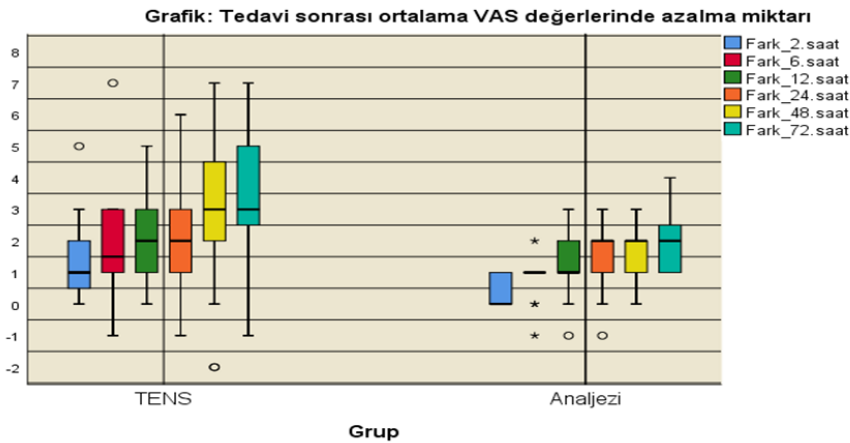
Kurtarma tedavisi olarak verilen analjeziklerden NSAİİ için toplam ortalama dozlar Grup I'de  $95\pm 81.35$  mg (min-max doz: 0-300 mg), Grup II'de  $200\pm 76.08$  mg (min-max doz: 100-300 mg) olarak

bulundu. Parasetamol için toplam ortalama dozlar ise Grup I'de  $325\pm 437.54$  mg (min-max doz: 0-1500 mg), Grup II'de  $350\pm 690.15$  mg (min-max doz: 0-3000 mg) idi.

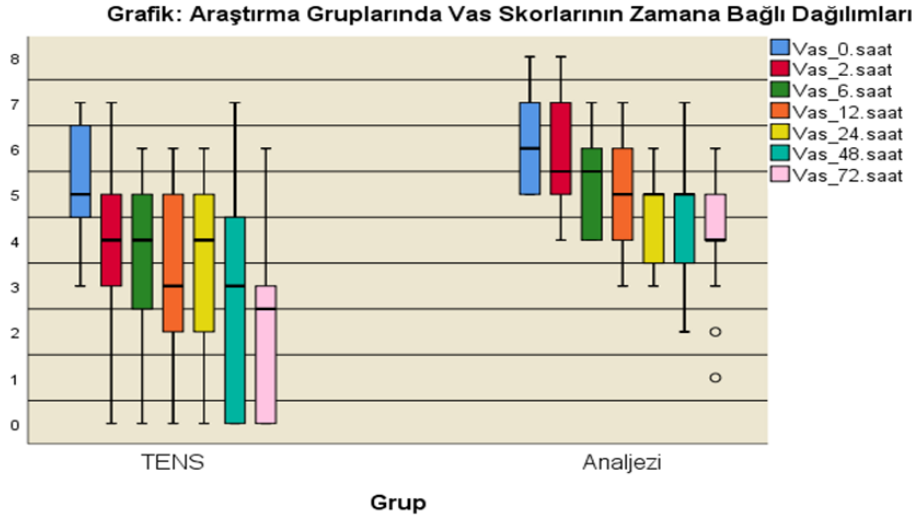
TENS grubunda sadece bir hastada kurtarma tedavisine gerek kalmadı, TENS tek başına yeterli oldu. Diğer hastalarda kurtarma tedavisi gerekti. İki grup arasında parasetamol kullanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grup I'de NSAİİ kullanımı açısından 1. günde anlamlı fark saptanmamasına rağmen; diğer günlerde ve toplamda analjezik ihtiyacının anlamlı şekilde azaldığı görüldü ( $p=0.287$ ,  $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ) (Grafik 4). Hiçbir hastada TENS veya analjezik ilaç kullanımına bağlı yan etki izlenmedi. Ortalama hastanede yatış süresi  $3.77\pm 1.27$  gün idi.



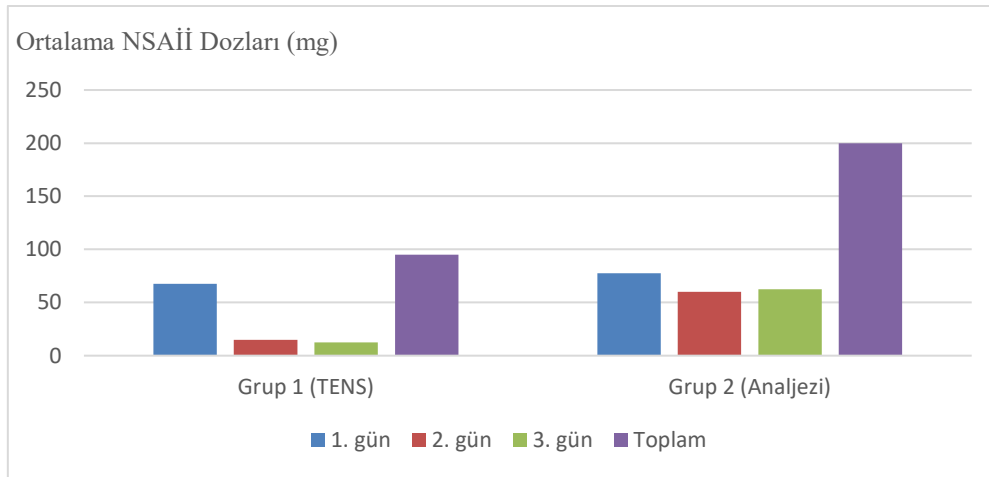
Grafik 1. Ortalama VAS değerleri



Grafik 2. Tedavi sonrası ortalama VAS değerlerinde azalma miktarı



**Grafik 3.** Grup ve saatlere göre VAS değerleri ve azalma miktarları



**Grafik 4.** Kullanılan ortalama NSAİİ dozları

## Tartışma

Trafik kazaları ve şiddet olaylarındaki artışa paralel olarak toraks yaralanmalarının arttığı aşikardır (5). En sık görülen yaralanma kot fraktürleridir. Kot fraktürlerinin sayısı ve derecesi toraks boşluğundaki diğer organ yaralanmaları konusunda yol göstericidir. İzole tek kot fraktürü solunumu önemli derecede etkilemez iken multipl fraktürler ventilasyonun bozulması ve akciğerin yaralanmasına neden olabilir (6). Kot fraktürlü hastalarda en önemli şikayet ağrı olup tedavisinde oral-parenteral analjezikler ve girişimsel çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (2,7). NSAİİ'lar ve parasetamolün akut böbrek ve karaciğer yetmezliği, ürtiker, anjiyoödem ya da solunumsal olabilen hipersensitivite reaksiyonları, dikkat ve hafıza bozukluğu, baş ağrısı, tinnitus, trombosit agregasyonunu ve fonksiyonunu etkilemesi nedeniyle kanama, dispepsi, mide ülseri, perforasyonu ve kanaması (8); narkotik ajanların ise bulantı, kusma, kabızlık, sedasyon ve solunum

depresyonu gibi yan etkileri bulunmaktadır (3). Çalışmamızda künt toraks travması sonrası kot fraktürü gelişen, yatarak tedavi edilen hastalara ağrıya yönelik konvansiyonel analjezikler verilmiştir ve bir gruba analjezik etkinliğini ölçmek için TENS uygulanmıştır.

TENS; ağrılarda deri yüzeyine uygulanan elektropedler ile periferik sinirlerin uyarılmasıdır. Akut ve kronik, malign olmayan ağrıların semptomatik tedavisinde kullanıldığı gibi, metastatik kemik ağrıların palyatif tedavisinde de faydalı olabileceği bildirilmektedir (4). Elektropedler ağrılı bölge veya o bölgeyi innerve eden sinir trasesi boyuca yerleştirilir. Etkisi için çeşitli teoriler öne sürülmüşse de bugün için kapı kontrol teorisi ile endorfin teorisi ön plandadır. Kapı kontrol teorisine göre; A-beta liflerini uyararak dorsal boynuz seviyesinde ağrıyı ileten A delta ve C liflerini modüle ederek etkisini gösterir (3,9). Endorfin teorisine göre ise; santral sinir sisteminde endorfin, enkefalin, dinorfin, orfanin gibi endojen analjeziklerin salınımını etkiler. Etkinliğini bu iki

teoriye göre ya da bu ikisinin kombinasyonu sonucu gösterir (10,11). Ayrıca stimülasyon frekansına bağlı olarak iletimin blokajı, afferent liflerin uyarılmasının ağrı algılamasını değiştirmesi ve plasebo etki savunulan diğer etki mekanizmaları arasında yer almaktadır (12,13). 1965 yılında Melzack ve Wall kapı kontrol teorisini açıklamış sonrasında da TENS akut ve kronik ağrı ile ilişkili birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır. TENS endikasyonları arasında; sırt ve bel ağrısı, kas-iskelet ağrıları, akut servikal ağrı, fibromiyalji, laserasyon, burkulma ve kırıklar, hematoma ve kontüzyonlar, osteoartrit, nöropatiler, posttravmatik el ödemi, brakial plexus sendromu, postherpetik nevralji, kronik gerilim baş ağrısı, santral inme sonrası ağrıları, fantom ağrıları, periferik sinir hasarı, trigeminal nevralji, kozalji, sezaryen, kolesistektomi, inguinal herniler, abdominal cerrahiler, apendektomi, vagotomi, kronik pankreatit, torakotomi, laminektomi, şiddetli primer dismenore, histerektomi, tubal ligasyon, kronik intersitisyel sistit, dental prosedürler, anjina pectoris yer almaktadır (14). Literatürde kansere bağlı ağrılarda kullanıldığına dair bilgiler yer almaktadır (15). Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan sisplatinle bağlı nöropati ağrılarında etkili tedavi olarak bildirilmiştir (16). Randomize çalışmalarda genellikle TENS uygulanan grup ile plasebo TENS kullanılan grup arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. TENS ile plasebo TENS arasında fark bulunmayan ve analjezik ihtiyaçlarının da azalmadığı yaygın (17) yanı sıra başka bir çalışmada postoperatif analjezik etkisinin yanında yine postoperatif opioid ihtiyacını düşürdüğü ve bu sebeple opioidle bağlı kusma, baş dönmesi, kaşınma gibi yan etkilerin azaldığı bildirilmiştir (18). Ayrıca postoperatif hareket ve derin nefes ile artan ağrının giderilmesinde kullanıldığında etkili olduğu görülmüştür (19). Bunların aksine postoperatif ağrı açısından konvansiyonel analjeziklerden daha üstün olmadığını, cerrahi sonrası pulmoner komplikasyon ya da disfonksiyonu değiştirmediğini belirten çalışmalar da yer almaktadır (20).

Göğüs cerrahi kliniklerinde TENS ile ilgili çalışmalar genellikle postoperatif torakotomi ağrısına yönelik yapılmıştır. Ancak bu konuda da farklı görüşler mevcuttur (21). Benedetti ve ark. TENS'in posterolateral torakotomilerde yetersiz olmakla birlikte, özellikle sternotomi ve mini torakotomilerden sonra analjezik tüketimini azalttığını, Videotorakoskopik cerrahi (VTC) uygulanan hastalarda ise tek başına bile yeterli analjezi sağladığını bildirmişlerdir (21, 22). Brodsky ve ark. da VTC sonrası ağrı için TENS uygulandığında, opioid ihtiyacının azaldığını, ancak VTC minimal invaziv bir cerrahi girişim olduğundan ve torakotomiye göre daha az ağrı şikayeti yaratacağından, TENS'in yararının tartışmalı olduğunu belirtmişlerdir (23). Forster ve ark. median sternotomi ağrısının giderilmesinde

TENS'in etkili olmadığını tespit etmişlerdir (24). Aksine median sternotomi insizyonununda kullanıldığı zaman TENS'in yararlı olduğunu, analjezik ihtiyacını azalttığını savunan yayınlar da vardır (25,26). Tunç ve ark. torakotomi sonrası ağrı tedavisinde, hasta kontrollü epidural analjezi gereksiniminin TENS ile azalmadığını saptamışlardır (27). Başka çalışmalarda ise epidural analjeziklerle kombine edildiğinde, posterolateral torakotomi ağrısının giderilmesinde yararlı olduğu, fakat etkisinin kısa süreli olduğu, özellikle uygulamanın hemen sonrasında ağrıyı azalttığı, ancak takip eden dönemde faydasının olmadığı belirtilmiştir (28,29).

Öncel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer olarak kot fraktürlerinin tedavisi üzerine durulmuştur. Çalışmamızdan farklı olarak hastalar 4 gruba ayrılmış, ilk gruba NSAİİ, 2. gruba TENS, 3. gruba NSAİİ ve plasebo TENS, 4. gruba ise plasebo NSAİİ uygulanmıştır. TENS günde iki kez, 80 Hz, 30 dakika boyunca uygulanmış; 0, 1, 3. günlerdeki ağrıları VAS ile değerlendirilmiştir (3). Çalışmamızda ise hastalar iki gruba ayrılmakta, plasebo TENS kullanılmamaktadır. Her iki grubun da 0, 2, 6, 12, 24, 48, 72. saat VAS değerleri incelenmiştir. Erdoğan ve ark. postoperatif ilk beş günde yani 0, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ve 120. saatte ağrı sorgulaması yapmışlardır (30). Öncel ve ark. 1. ve 3. grupta analjezik olarak standart günde dört kez 275 mg naproksen sodyum kullanmışlardır (3).

Çalışmamızda kot fraktürü sayısı ile ağrı skalası arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Bu durum kot fraktürlerinin hepsinin deplase olmaması ile açıklanabilir. TENS grubunda bir hastada kurtarma tedavisine gerek olmamış TENS tek başına yeterli olmuştur. Bu durum deplase fraktür sayısının azlığından, kişisel ağrı eşliğindeki farklılıktan kaynaklanabilir. Saatlere göre ayrı ayrı analiz edildiğinde TENS grubunda sadece 0. saat ile karşılaştırılan 24. saat VAS değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmiştir ( $p=0.933$ ) (Grafik 3). Muhtemelen TENS'in etkinliği bir gün sonra ortadan kalktığı için, 24. saatte ağrı skorlarında istatistiksel anlamlılık saptanmadığı kanaatine varılmıştır. TENS'in, 1. günde anlamlı fark saptanmamasına rağmen diğer günler ve toplam dozda NSAİİ ihtiyacını istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı saptanmış (Grafik 4) olup her iki grup için parasetamol kullanımının katkısı olmadığı izlenmiştir. Bu durum parasetamol kullanımının daha az olması ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamıza göre TENS küt toraks travması sonrası gelişen kot fraktürünün ağrı kontrolünde tek başına yeterli olmamış ancak VAS değerlerinde ve NSAİİ ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı saptanan bir azalmaya neden olmaktadır. 2022 yılında yayınlanan Meta-TENS çalışmasında, tanıdan bağımsız olarak ağrının hafiflediğine dair orta düzeyde kanıt bulunmuştur (31,32). Sistemik derlemelerin çoğu, TENS'in çeşitli akut ve kronik

ağrı durumları için etkili olabileceği sonucunu desteklemektedir, ancak mevcut literatürün düşük kalitesi nedeniyle etkinin büyüklüğü belirsizliğini korumaktadır (33).

Sonuç olarak, TENS günümüzde birçok alanda kullanılmaktadır. Künt toraks travması sonrası gelişen kot fraktürü durumunda ağrılı bir süreç başlamakta ve iyileşme süresince azalarak da olsa devam etmektedir. Ağrı erken dönemde iyileşmeyi geciktirmekte, komplikasyonlara neden olmakta, uzun dönemde ise iş gücünü azaltmakta ve yaşam konforunu etkilemektedir. Hastalarda oluşan ağrı için çeşitli tedavi protokolleri uygulanabilmektedir. Ancak bütün bu tedavi seçeneklerinin ayrı ayrı yan etkileri ve komplikasyonları bulunmaktadır. Yan etkisi yok denecek kadar az ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan TENS'in, posttravmatik-kot fraktürü ağrısında güvenli ve efektif olarak kullanılabilirliği, ayrıca bu hastaların analjezik ihtiyacını tamamen ortadan kaldırmaya da azaltacağı kanısındayız. Ayrıca kot fraktürlerinin sebep olduğu kronik ağrı için ev tedavisinde de TENS'in kullanılmasının uzun dönem analjezik ihtiyacını azaltıp azaltmadığının araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma, 13-2.1/48 karar numaralı, 28.03.2013 tarihli Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı onayı alındıktan sonra uygulandı.

## Kaynaklar

1. Eren N, Balci E. Toraks travmaları. In: Ökten İ, Güngör A (eds). Göğüs Cerrahisi. Cilt 1,1. Baskı. İstanbul: Sim Matbaacılık. 2003;661-8.
2. Özçelik C, Alar T. Künt toraks travmaları. In: Ökten İ, Kavukçu Ş (eds). Göğüs Cerrahisi. Cilt 1, 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 2013;837-9.
3. Öncel M, Sencan S, Yıldız H, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for pain management in patients with uncomplicated minor rib fractures. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:13-7.
4. Johnson M. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). In: Kitchen S ed. *Electrotherapy: evidence-based practice.* Edinburgh: Churchill Livingstone. 2001;259-86.
5. Yalçınkaya İ, Kaya S, Taştepe İ, et al. Toraks travmalarında cerrahi yaklaşım. *Ulus Travma Derg.* 1995;1(1):27-30.
6. Çağırıcı U, Uç H, Çalkavur T, et al. Toraks travmaları: 6 yıllık deneyimlerimiz. *Ulus Travma Derg.* 1998;4:248-52.
7. Yazkan R, Özpölat B. Göğüs travmaları: 132 Olgunun değerlendirilmesi. *Bidder Tıp Bilimleri Derg.* 2010;2:15-20.
8. Berry PH, Chapman RC, Covington EC, et al. Pain: Current understanding of assessment management and treatments. *NPC and JCAHO.* 2001;1-100.
9. Blackall GF. Physical methods of pain management. In: Raj PP (ed). *Practical management of pain,* 3rd ed. St Louis: Mosby Inc. 2000. pp. 523-43.
10. Aydınlı I. Ağrının fizyopatolojisi, *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2005;51(Ek B):B8-13.
11. Solak Ö. Nöropatik ağrı tedavisi. *Romatizma.* 2008;23:135-42.
12. Jones I, Johnson M. Transcutaneous electrical nerve stimulation, continuing education in anesthesia. *Crit Care Pain Med.* 2009;9(4):130-5.
13. Kaye V, Brandstater ME. Transcutaneous electrical nerve stimulation. *Emedicine.* 2010;4(13):1-8.
14. Erçalık C. Fibromiyalji sendromunda bilişsel davranış tedavisi ve TENS Tedavilerinin Etkinliği, *Uzmanlık Tezi,* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi FTR Kliniği, İstanbul 2005.
15. Raphael J, Hester J, Ahmedzai S, et al. Palliative care section. *Pain Med.* 2010;11:872-96.
16. Tomanovic Vujadinovic S, Ilic N, Selakovic I, et al. TENS improves cisplatin-induced neuropathy in lung cancer patients. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(10):1405.
17. Carroll D, Tramer M, McQuay H, et al. Randomization is important in studies with pain outcomes: systematic review of tens in acute postoperative pain. *Br J Anaesth.* 1996;71:798-803.
18. Wang B, Tang J, White PF, et al. Effect of the intensity of transcutaneous acupoint electrical stimulation on the postoperative analgesic requirement. *Anesth Analg.* 1997;85:406-13.
19. Rakek B, Frantz R. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation on postoperative pain with movement. *J Pain.* 2003;4(8):455-64.
20. Cuschieri RJ, Morran CG, McArdle CS. Transcutaneous electrical nerve stimulation for postoperative pain. *Ann R Coll Surg Engl.* 1985;Vol.67:127-9.
21. Yeğin A, Erdoğan A, Hadimoğlu N. Toraks cerrahisinde ameliyat sonrası analjezi, *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;13(4):418-25.
22. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, et al. Control of postoperative pain by transcutaneous electrical nerve stimulation after thoracic operations. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:773-6.
23. Brodsky JB, Mark JBD. Postthoracotomy pain: Is TENS the answer? *Ann Thorac Surg.* 1997;63:608-10.
24. Forster EL, Kramer JF, Lucy SD, et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, medications and pulmonary function following coronary artery bypass graft surgery. *Chest.* 1994;106:1343-8.
25. Cipriano Jr G, Carvalho ACC, Bernardelli GF, et al. Short-term transcutaneous electrical nerve stimulation after cardiac surgery: effect on pain, pulmonary function and electrical muscle activity. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:539-43.
26. Emmiler M, Solak O, Kocogullari C, et al. Control of acute postoperative pain by transcutaneous electrical nerve stimulation after open cardiac operations: a randomized placebo-controlled prospective study. *The Heart Surg.* 2008;11(5):300-3.
27. Tunç M, Günel H, Bilgili T, et al. Torakotomi sonrası ağrı tedavisinde hasta kontrollü epidural analjezi yoluyla tramadol kullanımına TENS'in etkisi. *Türk Anest Cem Mecmuası.* 2002;30:315-21.
28. Chandra A, Banavaliker JN, Das PK, et al. Use of transcutaneous electrical nerve stimulation as an adjunctive to epidural analgesia in the management of acute thoracotomy pain. *Indian J Anaesth.* 2010;54:116-20.
29. Ferreira FC, Issy AM, Sakata RK. Assessing the effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in post-thoracotomy analgesia. *Braz J Anesthesiol.* 2011;61(5):561-7.
30. Erdoğan M, Erdoğan A, Erbil N, et al. A prospective randomized placebo-controlled study of the effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on postthoracotomy pain and pulmonary function. *World J Surg.* 2005;29:1253-70.
31. Johnson MI, Paley CA, Jones G, et al. Efficacy and safety of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for acute and chronic pain in adults: A systematic review and meta-analysis of 381 studies (the meta-TENS study). *BMJ Open.* 2022;12(2):051073.
32. Johnson MI, Paley CA, Wittkopf PG, et al. Characterising the features of 381 clinical studies evaluating transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for pain relief: a secondary analysis of the meta-TENS study to improve future research. *Medicina.* 2022;58(6):803.
33. Vance CGT, Dailey DL, Chimenti RL, et al. Using TENS for pain control: update on the state of the evidence. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(10):1332.

# Vitamin D Role in Primary Dysmenorrhea

## Primer Dismenorede D Vitamininin Rolü

Musa BÜYÜK<sup>1</sup>, Kamuran SUMAN<sup>1</sup>, Ebru GÖK<sup>2</sup>, Pınar BÜTÜN<sup>3</sup>, Zafer BÜTÜN<sup>3</sup>, Murat SUMAN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar State Hospital, Afyonkarahisar

<sup>2</sup>Erciyes University, Faculty of Medicine, Internal Medicine, Child Health and Diseases, Kayseri

<sup>3</sup>Eskisehir City Hospital, Eskisehir

<sup>4</sup>Afyonkarahisar Cay State Hospital, Afyonkarahisar

### Öz

Primer dismenore, pelvik hastalık olmaksızın menstrüasyon sırasında veya öncesinde ortaya çıkan ve suprapubik ağrıya neden olan uterus kramplarıdır. Dismenore nedenlerini araştırırken, birkaç çalışma D vitamini (vit D) eksikliğinin rolünü vurgulamıştır. Vit D, ağrıya neden olan prostaglandinlerin sentezini baskılayarak etki eder. Çalışmamızın amacı D vitamini düzeyinin primer dismenoreyi etkileyip etkilemediğini araştırmaktır. Bu amaçla primer dismenore olan hastalarda ve dismenore olmayan kontrol grubunda vit D 3 düzeyi çalışılacaktır. Bu retrospektif, randomize, vaka kontrollü çalışma, Ocak 2020 ile Ağustos 2021 arasında iki farklı merkezde gerçekleştirildi. Etik kurul tarafından onaylandı. Bilgi, çalışma için uygun deneklerle görüşülerek elde edildi ve bilgilendirilmiş onam alındı. Araştırmaya katılan merkezlerin jinekoloji bölümlerine 750 kadın başvurdu. 16-35 yaş arası araştırmaya dahil edilmiştir. Pediatri kliniklerinden benzer semptomlarla 18 yaş altı hasta sevk edildi. 325 kadın dismenore grubuna atandı. Tüm hastalarda düzenli bir adet döngüsü ve adetten bir gün önce başlayan ağrı vardı. Dismenore ile ilgisi olmayan 325 hasta kontrol grubu olarak rastgele seçildi. Çalışmamızdaki katılımcılar dismenore grubu ve kontrol grubu olarak rastgele seçilmiş ve klinik özellikleri Tablo 1 ve 2'de karşılaştırılmıştır. Dismenore hastaları ile sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında anlamlılık dikkat çekiciydi. 25-hidroksivitamin D3 eksikliği olan dismenore hastalarının süt ürünlerini önemli ölçüde daha az tükettiği görülmüştür. Bu grupta VAS değerleri daha yüksekti ve yetersiz eğitim ve işsizlik de önemli ölçüde daha yaygındı. Düşük serum D vitamini seviyeleri ve dismenore güçlü bir şekilde ilişkilidir. D vitamini düzeyleri, VAS skoru ve primer dismenore arasında anlamlı bir ilişki olduğu açıktır. Primer dismenorede vit D'nin etkinliğinin altını çizmek için daha büyük ölçeklerde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** D Vitamini, Primer Dismenore, Süt Ürünleri

### Abstract

Primary dysmenorrhea is uterine cramping that occurs during or before menstruation without pelvic disease and causes suprapubic pain. In researching the causes of dysmenorrhea, several studies have highlighted the role of lacking vitamin D (vit D). Vit D acts by suppressing the synthesis of prostaglandins that cause pain. Our study aims to investigate whether vit D level affects primary dysmenorrhea. For this purpose, vit D 3 level will be studied in patients with primary dysmenorrhea and a control group without dysmenorrhea. This retrospective, randomized, case-controlled study was conducted between January 2020 and August 2021 at two different centers. It was approved by the ethics committee. Information was obtained by interviewing eligible subjects for the study, and informed consent was obtained. 750 women presented to the gynecology departments of the participating centers involved in the study. Ages between 16-35 are included in the study. Under 18 patients were referred from pediatric clinics with similar symptoms. 325 women were assigned to the dysmenorrhea group. All patients had a regular menstrual cycle and pain that began the day before menstruation. 325 patients unrelated to dysmenorrhea were selected randomly as a control group. The participants in our study were randomly selected into the dysmenorrhea group and the control group, and their clinical characteristics were compared in Tables 1 and 2. Significance was remarkable comparing the dysmenorrhea patients with the healthy control groups. That dysmenorrhea patients with 25-hydroxyvitamin D3 deficiency had significantly less consumption of dairy products. VAS values were higher, and undereducation and unemployment were also significantly more common. Low serum vit D levels and dysmenorrhea are strongly related. It is obvious that there is a significant relationship between vit D levels, VAS score, and primary dysmenorrhea. More studies at larger scales are needed to underline the efficiency of vit D in primary dysmenorrhea.

**Keywords:** Vitamin D, Primary Dysmenorrhea, Dairy Products

### Introduction

Primary dysmenorrhea is uterine cramping that occurs during or before menstruation without pelvic disease and causes suprapubic pain. Primary dysmenorrhea occurs in at least 50% of menstruating women and disrupts social life and psychological effects (1). Although the pathogenesis of primary

dysmenorrhea is not clearly understood, uterine contractions and pelvic pain are thought to be caused by excessive prostaglandin secretion (2).

In researching the causes of dysmenorrhea, several studies have highlighted the role of lacking vitamin D (vit D) (3). Vit D acts by suppressing the synthesis of prostaglandins that cause pain (4). Our study aims to investigate whether vit D level affects primary dysmenorrhea. For this purpose, vit D 3 level will be studied in patients with primary dysmenorrhea and a control group without dysmenorrhea (5).

### Material and Method

This retrospective, randomized, case-controlled study was conducted between April 2020 and August 2021 at two different centers. Ethics committee in Afyon approved our study with the code 2030-KAEK-2/ 04.03.2020 and 2020/3 meeting number. Information was obtained by

	ORCID No
Musa BÜYÜK	0000-0003-1397-9273
Kamuran SUMAN	0000-0003-1814-7513
Ebru GÖK	0000-0001-7655-2301
Pınar BÜTÜN	0000-0001-5297-4462
Zafer BÜTÜN	0000-0003-1690-0233
Murat SUMAN	0000-0002-7078-9970

Başvuru Tarihi / Received: 26.07.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 15.11.2022

Adres / Correspondence : Musa BÜYÜK  
Afyonkarahisar State Hospital, Afyonkarahisar

e-posta / e-mail : drmusabuyuk@gmail.com

interviewing eligible subjects for the study, and informed consent was obtained. 750 women presented to the gynecology departments of the participating centers involved in the study. Ages between 16-35 are included in the study. Under 18 patients were referred from pediatric clinics with similar symptoms.

In our study, according to our exclusion criteria, 38 women with abdominal pathology, 19 women with additional diseases such as diabetes and hypertension, 21 women with a high white blood cell count in blood tests, and 13 women who took vit D supplements in their dietary routine and 9 women who did not volunteer for the study were not included. 325 women were assigned to the dysmenorrhea group. All patients had a regular menstrual cycle and pain that began the day before menstruation (6). 325 patients unrelated to dysmenorrhea were selected randomly as a control group. Participants were contacted by telephone and completed a questionnaire asking them to report their demographic characteristics and the pattern and characteristics of their menstrual cycle. The amount of milk intake in the diets of those who volunteered to participate in the study was examined (3,7). The intake of dairy products was determined on daily basis as less than 1, 1 to 2 and more than 2 servings per day. Individuals who volunteered to participate in the study were asked 10 questions about the physical and psychological symptoms they experienced before menstruation. Symptoms included depression, irritability, social withdrawal, increase or decrease in appetite, weakness, headache, nausea, and breast tenderness (8). Pain

during menstruation was rated by participants using the visual analog scale (VAS).

#### Laboratory Studies

To determine serum levels of parathyroid hormone and D3, participants diagnosed with dysmenorrhea registered at the obstetric clinic or had parathyroid hormone and D3 tested at any outpatient clinic 2 months before the registration date. We used lower and upper margins as <11.5 ng/ml for vit D and >65 pg/ml for parathyroid hormone.

#### Statistical analysis

Collected data were analyzed by Statistical Package for Social Sciences version 19.0 (SPSS-IBM Inc., Armonk, NY, USA). Continuous variables were expressed as mean±standard deviation (range: minimum maximum) whereas categorical variables were denoted as numbers or percentages. Student t-test, chi-square test and Mann Whitney U-test were used for the comparisons. Spearman correlation test was used to detect the correlations among the variables. Two-tailed p values less than 0.05 were accepted to be statistically significant.

#### Results

The participants in our study were randomly selected into the dysmenorrhea group and the control group, and their clinical characteristics were compared in Tables 1 and 2. Significance was remarkable comparing the dysmenorrhea patients with the healthy control groups.

**Table 1.** Demographics of all patients

	Patients (n = 325)	Control group (n = 325)	p
Age	24.4±1.8	24.5±1.9	0.932
Weight (kg)	54.6±4.0	55.2±4.2	0.854
Height (m)	1.57±0.10	1.56±0.15	0.677

**Table 2.** Vit D levels and VAS score

	Patients (n=325)	Control group (n = 325)	p
25-hydroxyvitamin D (ng/ml)	8.2±2.7	15.1±1.9	0.001
25-hydroxyvitamin D "deficiency"	260 (80%)	37 (11.0%)	0.001
Parathyroid hormone (pg/ml)	69.1±13.5	51.1±11.0	0.001
Visual analog scale score	8.6±1.5	1.9±1.7	0.001

The consumption of dairy products was lower in the dysmenorrhea group than in the control group (p=0.001). Serum D3 level was lower in the dysmenorrhea group (p=0.001), and serum parathyroid hormone was higher in the dysmenorrhea group (p= 0.001). Menstrual bleeding (p=0.004) and VAS score (p=0.001) were also higher in the dysmenorrhea group. Calcium levels were lower in the dysmenorrhea group (p=0.001).

Positive family history was more frequent in the dysmenorrhea group than in the control group (p=0.001).

Nervousness, headache, depression, fatigue, and breast tenderness were more frequent in the dysmenorrhea group comparing the control group. Appetite changes that may cause weight gain was also more frequent in the dysmenorrhea group (9).

The menstrual cycle and menstrual bleeding were longer in the subjects diagnosed with dysmenorrhea who also had low serum vit D levels (5, 6, 9). In the same group, the amount of menstrual bleeding was less and the average height of the group was lower. Undereducation and unemployment were also significantly more common (10). In addition,



headache, irritability, fatigue, and depression were more common in the serum vit D deficient group (all  $p < 0.05$ ).

## Discussion

Primary dysmenorrhea occurs in about half of women of childbearing age. (11) The pain of dysmenorrhea is caused by prostaglandins (11). Prostaglandins cause contraction of the uterus. NSAIDs reduce prostaglandin synthesis and decrease pain. Taking vit D reduces the use of medications in women with dysmenorrhea (12). Vit D is a biological molecule, with low levels of vit D, and the absorption of calcium is also affected. In a feedback loop, low calcium levels increase the secretion of parathyroid hormones (13). There are many causes of dysmenorrhea. If we look at the causes, smoking, early menarche, and family history are the most important ones (14). Our study shows that family history is significantly higher. In our study, vit D levels in the dysmenorrhea group comparing the control group were lower.

In a similar study, vit D deficiency was 50.4% in 258 healthy Turkish women (29), whereas in a study on 368 young women aged 18-25 years in Türkiye, the prevalence of vit D deficiency was 44.5% (5, 6). In our study, vit D deficiency and hyperparathyroidism in 325 women with

dysmenorrhea were 80% and 46.1%, respectively. In other studies, the results are close to our values (15). In our study, 73.8% of 325 women in the dysmenorrhea group consumed dairy products once a day (16). Only 7% of their dairy product consumption is more than once daily. In our study and other studies, socioeconomic level plays a minor role in considering vit D level (17). Premenstrual symptoms observed in our study, irritability (51.7%), fatigue (49.7%), mood swings (41.5%), depression (46.6%), and headache (43.8%) were noted (18). There is a correlation between premenstrual symptoms and calcium. Previously it is shown that low vit D intake leads to premenstrual symptoms. Dietary supplementation with vit D and calcium reduces premenstrual symptoms. In our study, individuals with low vit D (19) levels have dysmenorrhea and they also have complaints about premenstrual symptoms. Adding Vit D supplementation may be helpful in these symptoms (20). Therefore, problems in vit D metabolism may cause dysmenorrhea as well as psychological and gastrointestinal symptoms (21). Low serum vit D levels and dysmenorrhea are strongly related (5,6,21). It is obvious that there is a significant relationship between vit D levels, VAS score, and primary dysmenorrhea. More studies at larger scales are needed to underline the efficiency of vit D in primary dysmenorrhea.

**Table 3.** Patients diet regime and Dysmenorea

	25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> deficiency (n=275)	25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> normal (n=50)	p
<b>Consumption of dairy products</b>			0.001
<1 serving/day	248 (90.2%)	6 (12.0%)	0.001
1-2 servings/day	24 (8.7%)	26 (52.0%)	0.001
>2 servings/day	3 (1.1%)	18 (36.0%)	0.001
<b>Visual analogue scale score</b>	7.3±1.2	5.5±0.7	0.002

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee in Afyon approved our study with the code 2030-KAEK-2/ 04.03.2020 and 2020/3 meeting number.

## References

1. Pakniat H, Chegini V, Ranjesh F, et al. Comparison of the effect of vitamin E, vitamin D and ginger on the severity of primary dysmenorrhea: a single-blind clinical trial. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62(6):462-8.
2. Abdi F, Amjadi MA, Zaheri F, et al. Role of vitamin D and calcium in the relief of primary dysmenorrhea: a systematic review. *Obstet Gynecol Sci.* 2021;64(1):13-26.
3. Abdul-Razzak KK, Ayoub NM, Abu-Taleb AA, et al. Influence of dietary intake of dairy products on dysmenorrhea. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2010;36(2):377-83.
4. Roy S. A review on the efficacy of fish oil and its components in alleviating the symptoms of primary dysmenorrhea. *BLDE Univ J Health Sci.* 2022;7(1):19.
5. Karacin O, Mutlu I, Kose M, et al. Serum vitamin D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: a randomized controlled study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(1):58-63.
6. Aşşegül Ö, Seda A, Şevket O, et al. A randomized controlled study of vitamin D in the treatment of primary dysmenorrhea. *Duzce Med J.* 2019;21(1):32-6.
7. Yu A. Complementary and alternative treatments for primary dysmenorrhea in adolescents. *Nurse Pract.* 2014;39(11):1-12.
8. Zarei S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, et al. Effects of calcium-Vitamin D and calcium-alone on pain intensity and menstrual blood loss in women with primary dysmenorrhea: A randomized controlled trial. *Pain Med.* 2017;18(1):3-13.
9. Naz MSG, Kiani Z, Fakari FR, et al. The effect of micronutrients on pain management of primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *J. Caring Sci.* 2020;9(1):47.
10. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol.* 2006;108(2):428-41.
11. Charandabi SMA, Mirghafourvand M, Nezamivand-Chegin S, et al. Calcium with and without magnesium for primary dysmenorrhea: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Int J Women's Health Repro Sci.* 2017;5(4):332-8.
12. Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary dysmenorrhea: diagnosis and therapy. *Obstet Gynecol.* 2020;136(5):1047-58.
13. Abdul-Razzak KK, Obeidat BA, Al-Farras MI, et al. Vitamin D and PTH status among adolescent and young females with severe dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(2):78-82.
14. Bahrami A, Avan A, Sadeghnia HR, et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems,

- dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(8):659-63.
15. Kulzhanova D, Amanzholkyzy A, Saparbaev S, et al. Vitamin D status in adolescent girls with primary dysmenorrhea. *Issued since 1920.* 2021;57(2):17.
  16. Nasehi M, Sehhatie F, Zamanzadeh V, et al. Comparison of the effectiveness of combination of fennel extract/vitamin E with ibuprofen on the pain intensity in students with primary dysmenorrhea. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2013;18(5):355.
  17. Kannan P, Cheung K-K, Lau BW-M. Does aerobic exercise induced-analgesia occur through hormone and inflammatory cytokine-mediated mechanisms in primary dysmenorrhea? *Med Hypotheses.* 2019;123:50-4.
  18. Rajput V. An overview on dysmenorrhea. *Int. J. Nurs. Educ.* 2021;9(3):381-4.
  19. Zarei S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, et al. Effects of calcium-vitamin D and calcium alone on pain intensity in women with primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Pain Med.* 2017;18(1):3-13.
  20. Durain D. Primary dysmenorrhea: assessment and management update. *J Midwifery Womens Health.* 2004;49(6):520-8.
  21. Núñez-Troconis J, Carvallo D, Martínez-Núñez E. Primary Dysmenorrhea: pathophysiology. *Investig Clin.* 2021(4):378-406.

# The Relationship between IL-1 $\beta$ [-31 T/C] Gene Polymorphism and Symptomatic Lumbar Disc Herniation

## Semptomatik Lomber Disk Hernisi ile IL-1 $\beta$ [-31 T/C] Gen Polimorfizm İlişkisi

Veli CITISLI<sup>1</sup>, Aylin KÖSELER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mugla Sıtkı Kocman University Medical Faculty, Department of Neurosurgery, Mugla  
<sup>2</sup>Pamukkale University Medical Faculty, Department of Biophysics, Denizli

### Öz

Bu çalışmada fıtıklaşmış lomber diskte IL-1 $\beta$  [-31 C/T] gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırılması önerilmektedir. IL-1 $\beta$  [-31 C/T] geni PCR [Polimeraz Zincir Reaksiyonu] yöntemi ile amplifiye edildi. Alu I restriksiyon enzimi ile polimorfik site Cut ve genotiplendirme yapıldı. On beş denek (%15), IL-1 $\beta$  geninin -31 konumunda C/C aleli için homozigottu. Kalan 85 denekten 64'ü (%64) C/T için heterozigot ve 21'i (%21) T/T için homozigottu. LDH grubunda on beş denek (%30) IL-1 $\beta$  geninin -31 pozisyonunda T/T alleli için homozigottu. 35 denek C/T için heterozigottu (%70). Kontrol ve LDH grubu arasında önemli farklılıklar vardı. LDH grubunda C/T ve T/T genotipi kontrol grubuna göre daha yüksek, kontrol grubunda ise C/C genotipi daha yüksekti. LDH grubunda C/C genotipi belirlenmedi. Bu çalışmada IL-1 $\beta$  -31T allelinin Lomber herniye disk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir

**Anahtar Kelimeler:** Genotip, IL-1 $\beta$  Polimorfizmi, Lomber Disk Hernisi

### Abstract

In this study, the relationship between IL-1 $\beta$  [-31 C / T] gene polymorphisms in the herniated lumbar disc is offered to be investigated. IL-1 $\beta$  [-31 C / T] gene was amplified by the PCR [Polymerase Chain Reaction] method. Polymorphic site cut with the restriction enzyme Alu I and genotyping were performed. Fifteen subjects (15%) were homozygous for the C/C allele at -31 position of IL-1 $\beta$  gene. Of the remaining 85 subjects, 64 (64%) were heterozygous for C/T and 21 (21%) were homozygous for T/T. In LDH group, fifteen subjects (30%) were homozygous for the T/T allele at -31 position of IL-1 $\beta$  gene. 35 subjects were heterozygous for C/T (70%). There were significant differences between control and LDH group. In LDH group, C/T and T/T genotype were higher than the control group, however in control group C/C genotype was higher. C/C genotype was not determined in LDH group. In this study, IL-1 $\beta$  -31T allele is shown to be associated with the Lumbar herniated disc.

**Keywords:** Genotype, IL-1 $\beta$  Polymorphism, Lumbar Disc Herniation

### Introduction

Intervertebral disc degeneration is a suspected cause of common back pain, but both the etiology and pathogenesis of disc degeneration are poorly understood (1-4). Research showed that schmorl nodes of lumbar spine have been found in 16.4% of asymptomatic Southern Chinese (5). Also, another data determined that lumbar disc bulge was observed in 84.8% and disc herniation in 18.2% of asymptomatic Americans older than 55 while less than 10% of Spanish patients with low back pain showed lumbar end plate erosions and spondylolisthesis by MRI (6,7). The prevalence of lumbar disc degeneration is variable in the general population and depends on the individuals studied and their racial background.

Accumulated data support that multifactorial and polygenic condition play an important role on disc degeneration. Twin studies suggested that heredity

plays a major role, accounting for an estimated 34–74% of variance in disc degeneration (8).

Variability of human DNA has provided valuable data about the genetic past of human lineages. Analyses of the frequency, variation and distribution of DNA have been used to evaluate current models concerning the process of colonization of the World. It is also important for studies of human pathologies; many studies have shown that DNA polymorphism can play an important role in modulating disease expression (5).

Solovieva et al. investigated polymorphisms within the IL-1 gene locus associated with lumbar disc degeneration (9). Aparicio et al. investigated IL-1 $\beta$  +3953 T/C polymorphism in LDH patients and determined this polymorphism was significantly more frequent among LDH patients compared to controls. So, they concluded IL-1 gene cluster polymorphisms could affect the risk of disc degeneration (10).

Since Interleukin-1beta (IL-1 $\beta$ ) is a key pro-inflammatory cytokine, which regulates the expression of several genes involved in inflammation, its clinical significance has been extensively investigated (11, 12). In this study we aimed to investigate IL-1 $\beta$ -31 T/C polymorphism in healthy and disc herniation patients in Denizli province of Turkey.

ORCID No  
Veli CITISLI 0000-0002-1631-3795  
Aylin KÖSELER 0000-0003-4832-0436

Başvuru Tarihi / Received: 10.10.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 27.11.2022

Adres / Correspondence : Veli CITISLI  
Mugla Sıtkı Kocman University Medical Faculty, Department of Neurosurgery, Mugla  
e-posta / e-mail : velicitisli@mu.edu.tr

## Material and Method

### Data Collection

Healthy DNA samples (n=100) were taken from individuals. Samples were from unrelated healthy families residing in Denizli province, Turkey. The case group was made of 50 patients, with several clinical symptoms suggestive of LDH and the condition confirmed by Magnetic Resonance Imaging (MRI). LDH symptoms were those described by the Pamukkale University Medical Faculty Neurosurgery Department. This study was approved by the Ethics Committee of Pamukkale University Medical Faculty.

### Statistical Analysis

All subjects gave written informed consent forms to participate in the study. Associations between SNP and disease were assessed by Pearson Chi-Square test.

### Blood collection and DNA isolation

Blood samples were collected in EDTA vacutainers. DNA was extracted from peripheral blood with the standard phenol chloroform extraction method. DNA amplification primers for the IL-1 $\beta$  -31 site polymorphism were 5'- TCT TTT CCC CTT TCC TTAAAC T -3' [forward] and 5'- GAG AGA CTC CCT TAG CAC CTA GT -3' [reverse]. The PCR conditions were as follows: 95°C for 2 min, then 35 cycles of 95°C for 1 min, 60°C for 1 min, 68°C for 1 min, and finally 68°C for 10 min. A fragment containing the AluI [Promega, USA]

polymorphic site at position -31 of the IL-1 $\beta$  gene was separated.

## Results

Our sample consisted of 100 unrelated individuals. Fifteen subjects (15%) were homozygous for the C/C allele at -31 position of IL-1 $\beta$  gene. Of the remaining 85 subjects, 64 (64%) were heterozygous for C/T and 21 (21%) were homozygous for T/T (Table 1). The frequencies of T and C alleles were 0.53 and 0.47, respectively.

In LDH group, fifteen subjects (30%) were homozygous for the T/T allele at -31 position of IL-1 $\beta$  gene. 35 subjects were heterozygous for C/T (70%) (Table 1). The frequencies of T and C alleles were 0.65 and 0.35, respectively.

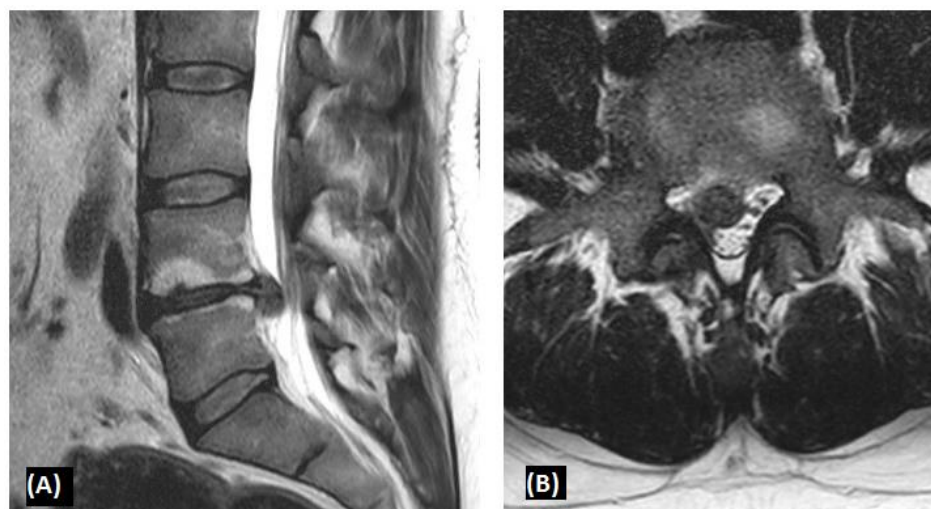
Allele and genotype frequencies in cases and controls were compared. There were significant differences between control and LDH group (p=0.013). In LDH group, C/T and T/T genotype were higher than the control group, however in control group C / C genotype was higher. C/C genotype was not determined in LDH group.

## Discussion

Previous investigations have found different frequency of IL-1 $\beta$  gene in different population. The present study shows an association between the carriage of the IL-1 $\beta$  [-31 T/C] SNP and symptomatic LDH Turkish patients.

**Table 1.** Polymorphisms in the cytokines-encoding genes IL-1 $\beta$  -31 T/C in patients with lumbar disc herniation [LDH] and control patients

Control Group[n=100]		LDH Group[n=50]		P
-31 T/C [Alu] Genotype [%]		-31 T/C [Alu] Genotype [%]		
C/C	15	C/C	-	0.013
C/T	64	C/T	70	
T/T	21	T/T	30	



**Figure 1.** Without-Contrast T2-weighted pre-operative MR images in a 49 -year-old man, who presented with low back pain, right leg pain and neurogenic claudication

Le Maitre et al. showed that IL-1 is produced in the degenerate Intervertebral disc degeneration (13). It is synthesized by native disc cells, and the treatment of human disc cells with IL-1 induces an imbalance between catabolic and anabolic events, responses that represent the changes seen during disc degeneration. Therefore, inhibiting IL-1 could be an important therapeutic target for preventing and reversing disc degeneration (13, 14). Videman et al. examined the allelic diversity of structural, inflammatory, and matrix-modifying gene candidates and their association with disc degeneration. Their data shed light on possible mechanisms of degeneration and support the view that disc degeneration is a polygenetic condition (8). Aparicio et al. studied association of IL-1 $\beta$  +3953 T/C polymorphism and lumbar disc herniation (10). They showed this polymorphism carried by only 8% of LDH patients.

In addition, in a study conducted with Caucasians by Wang et al., it was shown that IL-alpha (+889 C/T) polymorphism was significantly associated with an increased susceptibility to intradiscal disc degeneration (3).

Karppinen et al. found that IL-1 alpha 889C/T polymorphism was correlated with intradiscal disc degeneration in the Finnish population (14).

Chen Y. et al. showed that IL-1 alpha 889 C/T polymorphism was associated with an increased intradiscal disc degeneration in the Chinese population (15).

An analysis of genotype frequency distribution showed that the Indian population differs from the Caucasians with respect to the major genotype at the IL-1 $\beta$  -31 locus. Among Caucasians the major genotype is -31 TT (3, 16).

In a study conducted by Jiang et al. it was found that the IL-1 alpha rs1800587 polymorphism was closely associated with intradiscal disc degeneration in the general population and the IL-1 $\beta$  rs1143684 polymorphism in the Asian population (4).

Rigal et al. showed that disc degeneration is associated with IL-6 rs 1800797 and MMP-9 rs 17576 diseases in the patients with chronic low back pain (17).

We showed the major genotype is -31 T/C, and also C/C genotype was not determined in LDH group. In LDH group, C/T and T/T genotype were higher than the control group, however in control group C / C genotype was higher. Due to the high level of DNA polymorphism observed in populations of different ethnic origin, data on genome variation are widely used in population and evolutionary studies.

In conclusion, these differences may result from the origins of subjects in these studies. In our study all of the subjects were residing in the area of Denizli in which the origins of 30% of the population were Balkan countries. Taken together, these findings raise the possibility that the IL-1 $\beta$  [-31 T/C]

genotype distributions within the population living in different regions and/or with different origins may be different. In addition, case and control groups were not matched for age or gender. IL-1 $\beta$  SNP and LDH require further investigation including the determination of serum levels of IL-1 $\beta$  in carriers of this IL-1 $\beta$  SNP, in both LDH cases and controls. Its correlation with other already reported SNPs with intervertebral needs large population studies.

**Ethics Committee Approval:** Having been approved by the Pamukkale University Ethics Committee with the decision dated 28.11.2018 and numbered 60116787-020/81382.

## References

1. Andersson GB, An HS, Oegema Jr TR, et al. Directions for future research. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;2:110–4.
2. Andersson GB. What are the age-related changes in the spine? *Baillieres Clin Rheumatol.* 1998;12:159–69.
3. Wang Z, Qu Z, Fu C, et al. Interleukin 1 polymorphism contribute intervertebral disc degeneration risk: a meta analysis. *PLoS One.* 2016;6:11.
4. Jiang H, Xiao Q, Zhang R, et al. Gene locus polymorphisms and expression levels of interleukin-1 in lumbar disc disease: a meta- analysis and immunohistochemical study. *Res Sq.* 2020.
5. Bensi G, Raugei G, Palla E, et al. Human interleukin-1 beta gene. *Gene.* 1987;52:95–101.
6. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420:860–7.
7. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, et al. Inflammation and cancer: How hot is the link? *Biochem Pharmacol.* 2006;72:1605–21.
8. Videman T, Saarela J, Kaprio J, et al. Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing. *Arthritis Rheum.* 2009;60:470–481.
9. Solavieva S, Kouhia S, Leino-Arjas P, et al. Interleukin-1 polymorphisms and intervertebral disc degeneration. *Epidemiology.* 2004;15:626–33.
10. Aparicio JP, Bances IF, Ferná'ndez ELA, et al. The IL-1b (+3953 T/C) gene polymorphism associates to symptomatic lumbar disc herniation. *Eur Spine J.* 2011;3:383–9.
11. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta [IL-1 beta] gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest.* 1992;22:396–402.
12. Guasch JF, Bertina RM, Reitsma PH. Five novel intragenic dimorphisms in the human interleukin-1 genes combine to high informativity. *Cytokine.* 1996;8:598–602.
13. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:732–45.
14. Karppinen J, Solovieva S, Luoma K, et al. Modic changes and interleukin 1 gene locus polymorphisms in occupational cohort of middle-aged men. *Eur Spine J.* 2009;18:1963–70.
15. Chen Y, Ma H, Bi D, et al. Association of intervertebral disc degeneration risk in the Chinese Han population. *Biosci Rep.* 2018;4:38.
16. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000;404:398–402.
17. Rigal J, Leglise A, Barnette T, et al. Meta- analysis of the effects of genetic polymorphisms on intervertebral disc degeneration. *Eur. Spine J.* 2017;26:2045–205.

# Recurrent Herpes Infection in Two Cases with Chronic Myeloid Leukemia Using Dasatinib

## Dasatinib Kullanan Kronik Myeloid Lösemi Tanılı İki Olguda Tekrarlayan Herpes Enfeksiyonu

Süreyya YİĞİT KAYA

Manisa City Hospital Hematology Department, Manisa

### Öz

Viral enfeksiyonlar, özellikle herpes virüs ve varicella zoster virüs hematolojik malignitesi olan hastalarda en önemli komplikasyonlardır. Dasatinib kullanımı süresince ve sonrasında gelişecek enfeksiyöz komplikasyonların çeşitliliği bilinmemektedir. Burada dasatinib ile tedavi edilen iki kronik myeloid lösemi olgusunda tekrarlayan herpes labialis ve herpes zoster enfeksiyonu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Dasatinib, Herpes Labialis, Herpes Zoster, Kronik Myeloid Lösemi

### Abstract

Viral infections especially herpes virus and varicella zoster virus are common complications in patients with hematologic malignancies. The spectrum of infectious complications during and after dasatinib therapy are not known. I report here recurrent herpes labialis and herpes zoster infections in two chronic myeloid leukemia cases treated with dasatinib.

**Keywords:** Dasatinib, Herpes Labialis, Herpes Zoster, Chronic Myeloid Leukemia

### Introduction

Chronic myeloid leukemia (CML) is a neoplastic disorder of hematopoietic stem cells caused by a BCR-ABL1 fusion protein that results from t(9;22)(q43;q11). CML therapeutic landscape has changed dramatically with the development of small molecule tyrosine kinase inhibitors (TKIs) (1).

Dasatinib is a potent tyrosine kinase inhibitor used in chronic myeloid leukemia patients resistant or intolerant to prior TKI therapy and in patients with blastic phase CML (2). Unlike imatinib, dasatinib is a potent inhibitor of multiple tyrosine kinases including BCR-ABL kinase, SRC family kinases, c-KIT, platelet-derived growth factor receptor and ephrin A receptor kinase (3). CD8 + and CD4 + T cell proliferation and activation are also inhibited and this is an important risk factor for potentially infectious complications (4). I present here recurrent herpes labialis and herpes zoster infections in two CML cases treated with dasatinib. Informed consent was obtained from the patients on 18-10-2021.

### Case

*Case 1:* A 62-year old female patient was diagnosed with Philadelphia chromosome (Ph) positive-CML in December 2009 and treated with imatinib 400 mg po daily. In May 2016 treatment was switched to

dasatinib due to imatinib induced side effects. She had achieved complete cytogenetic response with dasatinib 100 mg po daily and no side effects were observed except pleural effusion. The patient referred to the outpatient clinic in February 2018 with fever and vesicular lesions on the nose and lip. Valacyclovir 1000 mg three times daily were given for herpes labialis infection. On the 3rd day of follow-up parenterally acyclovir was started due to spreading of vesicular lesions to the buccal area. Lesions were completely resolved at the 7th day of treatment. After 3 months of follow-up the patient admitted to the outpatient clinic again with fever and vesicular lesions on the nose and lip. Valacyclovir orally was given and lesions were completely resolved and the patient is still being followed with prophylactic acyclovir at a dose of 500 mg once daily.

*Case 2:* A 35-year old male patient was diagnosed with Ph positive CML in October 2014 and treated with imatinib 400 mg po daily. The patient lost molecular response after three years of imatinib treatment and treatment was switched to the second line dasatinib 100 mg po daily. He had achieved molecular response with dasatinib and no side effects were observed. In May 2018, he presented to the outpatient clinic with complaints of painful skin rash and blisters on the right shoulder. Valacyclovir orally was given for 7 days with the diagnosis of herpes zoster. The lesions regressed during the follow-up. At the second month of follow-up the patient referred to the outpatient clinic again with the same lesion on the left shoulder. Valacyclovir orally was given, however there was no regression on the 5th day control. Parenterally acyclovir was started after the dermatology and infectious diseases consultations. On the 10<sup>th</sup> day of treatment rash and

Süreyya YİĞİT KAYA ORCID No  
0000-0001-6732-8068

Başvuru Tarihi / Received: 26.10.2021  
Kabul Tarihi / Accepted : 26.12.2022

Adres / Correspondence : Süreyya YİĞİT KAYA  
Manisa City Hospital Hematology Department, Manisa

e-posta / e-mail : sureyyayigitkaya@hotmail.com



pain regressed and the treatment was switched to nilotinib because of dasatinib side effect.

## Discussion

CML is a hematologic disorder associated with a mutual chromosomal translocation between chromosomes 9 and 22 resulting in the formation of the Philadelphia chromosome. This gene fusion codifies a chimeric protein BCR-ABL which is associated with uncontrolled tyrosine kinase ABL activity. The available TKIs for the frontline treatment of CML include imatinib, dasatinib and nilotinib. The most common adverse events observed during dasatinib treatment are cytopenias, fluid retention, pleural effusion, dyspnea, gastrointestinal disorders, skin rash, headache and fatigue (5).

Dasatinib suppresses the function of natural killer cells and T cells by inhibiting SRC-family kinases. Thus, dasatinib may decrease immune tolerance reducing the number of immunoregulatory cells and inhibiting signal transduction pathways.

In the literature review there were a few cases associated with recurrent herpes infection in CML patients using dasatinib. Sunami Y. et al. reported dasatinib related cytomegalovirus colitis in a CML patient (6). García-Muñoz R. et al. reported a CML case with recurrent viral infections such as acute parvovirus B19 infection, reactivation of cytomegalovirus and herpesvirus 6 under dasatinib treatment (7). Also, Rodriguez GH. et al. reported a retrospective analysis of records among 69 patients treated with dasatinib. 35 patients (%51) developed 57 episodes of infection. Compared with the patients who did not developed infection, the patients with infection were significantly more likely to have acute lymphocytic leukemia and received another antineoplastic agent (8).

My patients have been using dasatinib for a long time. Molecular response was obtained in one of the

patients and cytogenetic response was obtained in the other patient. There were no other risk factors for recurrent viral infection. In one of the patients the treatment was switched to nilotinib because of dasatinib side effect.

Physicians should keep in mind the potential immunological mechanisms that may increase the risk of herpes infections and other opportunistic infections in patients using dasatinib. Monitoring the risk of infection is required during the treatment of hematologic malignancies.

**Written consent:** Written consents of the patients were obtained on 18.10.2021.

## References

1. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2408-17.
2. Brave M, Goodman V, Kaminskas E, et al. Sprycel for chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant to or intolerant of imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2008;14:352-9.
3. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Dasatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive leukaemias. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16:679-87.
4. Fei F, Yu Y, Schmitt A, et al. Dasatinib exerts an immunosuppressive effect on CD8+ T cells specific for viral and leukemia antigens. *Exp Hematol.* 2008;36:1297-308.
5. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1330-40.
6. Sunami Y, Sato E, Ichikawa K, et al. Hemorrhagic colitis caused by dasatinib following cytomegalovirus enterocolitis in a patient with chronic myelogenous leukemia in the second chronic phase. *Rinsho Ketsueki.* 2011;52(5):282-6.
7. Garcia-Munoz R, Galar A, Moreno C, et al. Parvovirus B19 acute infection and a reactivation of cytomegalovirus and herpesvirus 6 in a chronic myeloid leukemia patient during treatment with dasatinib (BMS-354825). *Leuk Lymphoma.* 2007;48(12):2461-4.
8. Rodriguez GH, Ahmed SI, Al-akhrass F, et al. Characteristics of, and risk factors for, infections in patients with cancer treated with dasatinib and a brief review of other complications. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(8):1530-5.

# Eritema Nodozumun Eşlik Ettiği Bir Komplike Bruselloz Olgusu

## A Case of Complicated Brucellosis Accompanied by Erythema Nodosum

Safiye Bilge GÜÇLÜ KAYTA, Servan VURUCU, Anıl AKÇA, Sevil ALKAN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

### Öz

Bruselloz birçok farklı klinik sunumu olan sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Deri bulguları nadir de olsa ilk başvuru şikâyeti olabilir. Brusellozun cilt tutulumları da birbirinden farklı olabilir. Cilt sunumları arasında en sık eritematoz döküntüler olsa da eritema nodozum hastalık seyri sırasında görülebilir. Eritema nodozumun enfeksiyöz nedenleri arasında çok farklı etkenler bildirilmiştir. Ancak brusellozun etken olması sonucu gelişen olgular nadirdir. Bu olgu sunumunda, bruselloza bağlı eritema nodozum gelişen 26 yaşında bir kadın olguyu sunarak, literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Bruselloz, Cilt Tutulumu, Eritema Nodozum

### Abstract

Brucellosis is a systemic infectious disease with many different clinical presentations. Although skin findings are rare, they may be the first admission complaint. Skin attitudes of brucellosis may also differ from each other. Although erythematous eruptions are the most common skin presentations, erythema nodosum can be seen during the course of the disease. Many different factors have been reported among the infectious causes of erythema nodosum. However, cases that develop as a result of brucellosis are rare. In this case report, we aimed to contribute to the literature by presenting a 26-year-old woman who developed erythema nodosum due to brucellosis.

**Keywords:** Brucellosis, Skin Involvement, Erythema Nodosum

### Giriş

Eritema nodozum subkütan yağ dokuyu tutan, genellikle bilateral tibia ön yüzüne yerleşen deriden kabarık, basmakla ağrılı, kırmızı ve sıcak 1 ve 5 cm çapında değişen nodüllerle seyreden bir dermatolojik hastalıktır (1). Eritema nodozumun çeşitli antijenik uyarılara karşı genellikle 3-6 hafta sonra ortaya çıkan, gecikmiş tip 4 hipersensitivite reaksiyonudur. Etiyolojisinde enfeksiyöz (%39.5), non enfeksiyöz (%29.6) ve idiyopatik (%25) sebepler yer alır (2). Enfeksiyöz etkenler arasında en sık streptokok enfeksiyonları bildirilmiştir. Bunu Salmonella, Giardia lamblia ve Yersinia enterocolitica enfeksiyonlarının takip ettiği düşünülmektedir. Bazen çok farklı enfeksiyöz etkenlerle (Rotavirüs enfeksiyonu, tularemi gibi) de ilişkilendirilmiş eritema nodozum vakaları olduğu da bildirilmiştir (2, 3). İnsidansının 1-5/100.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. En sık 20-40 yaş aralığındaki kadınlarda gözlenir (3). Ancak uzun yıllardır brusellozun da eritema nodozum etiyojisinde yer aldığı bildirilmektedir (4, 5).

Brusellozun deri ve benzeri doku semptomları ilk olarak 1889'da tarif edilmiş, sıklığının %5 civarı olduğu tahmin edilmektedir. Brusellozun deri belirtileri en sık B. melitensis'in izole edildiği

vakalarda bildirilmiştir. Brusellozda endotoksinler bağlı olduğu düşünülen deri tutulumu, deri veya deri altı dokuda tutulum olabilir, diğer sistemik semptomlara (örn. trombositopeni) veya tedavide kullanılan ilaçlara (tetrasiklin kaynaklı ışığa duyarlılık) bağlı olabilir (6).

Bu olgu sunumunda, bruselloza bağlı eritema nodozum gelişen 26 yaşında bir kadın olgu sunularak literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

### Olgu

Bilinen kronik hastalığı olmayan 26 yaş kadın hasta, Çanakkale ili Bayramiç ilçesi kırsalında yaşamakta, küçükbaş hayvan besiciliği yapmakta idi. 4 gündür bilateral alt ve üst ekstremitelerde ödem, kırmızı-kahverengi renkte ağrılı nodüller lezyonlar nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Bu şikâyetin öncesinde iki aydır devam eden kol ve bacak eklemlerinde ağrı, yürüme güçlüğü tariflemekteydi. Ayrıntılı anamnezde beslediği koyunlardan düşük yapanlar olduğunu ve hastanın doğumda müdahale ettiği bilgisi alındı. Yapılan fizik muayenede sağ sakroiliyak eklem bölgesinde hassasiyet saptandı. Sağ kalça hareketleri ile sağ sakroiliyak bölgede ağrı oluşuyordu. Diğer sistem muayeneleri normal idi, hepatosplenomegalisi, lenfadenopatisi yoktu. Kas gücü muayenesi tamdı. Bilateral alt ve üst ekstremitelerde sıcak, ağrılı, kırmızı- kahverengi renkte multiple nodüller görüldü. Diğer sistem muayeneleri olağandı.

Tedavi öncesi bakılan laboratuvar tetkiklerinde; beyaz küre: 8300/mm<sup>3</sup>, kan lenfosit, Hb:12.7 gr/dl, trombosit sayısı: 212000/mm<sup>3</sup>, kreatinin: 0.92 mg/dL, üre: 32 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 11 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT): 14 IU/L, gama glutamil transferaz (GGT): 36 U/L, Laktat dehidrogenaz (LDH): 107 U/L, total bilirubin: 0.5 mg/dL, direkt bilirubin: 0.36 mg/dL,

	ORCID No
Safiye Bilge GÜÇLÜ KAYTA	0000-0002-8403-8430
Servan VURUCU	0000-0001-8623-7639
Anıl AKÇA	0000-0001-5029-9838
Sevil ALKAN	0000-0003-1944-2477

Başvuru Tarihi / Received: 17.12.2021  
Kabul Tarihi / Accepted : 31.07.2022

Adres / Correspondence : Safiye Bilge GÜÇLÜ KAYTA  
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale  
e-posta / e-mail : bilge\_guclu92@hotmail.com

C-reaktif protein: 42 mg/L, eritrosit sedimantasyon hızı: 28 mm/saat olarak saptandı. Ayrıcı tanı açısından istenen, anti HIV, anti HCV, HBsAg, anti Toxo IgM ve VDRL testleri negatif olarak saptandı. Ayrıca EBV, CMV, rubella, kızamık, varisella serolojileri de negatif olarak saptandı. Tüberkülin Cilt testi [PPD testi (Purified Protein Derivative yani Saflaştırılmış Protein Türevi)] 2 mm idi. Akciğer grafisi normaldi.

Hastada bruselloz ön tanısıyla gönderilen Rose Bengal testi pozitif, Brucella Wright aglütinasyon testi 1/160 pozitif olarak sonuçlandı. Hastanın çekilen sakroiliak eklem grafisinde bilateral sakroiliak eklemlerde skleroz izlenmekteydi. Hasta ekstremitelerdeki lezyonlar nedeniyle dermatolojiye konsülte edildi. Hastanın biyopsi yapılmasını kabul etmemesi nedeniyle tanısı histopatolojik olarak konulamamakla birlikte hastada bruselloz tanısına sekonder eritema nodozum düşünüldü. Hastada brusella sakroileiti ve brusellaya sekonder eritema nodozum düşünülerek streptomisin im 1g/gün, doksisisiklin tablet 2x100 mg ve rifampisin tablet 1x600 mg kombinasyon tedavisi başlandı. Streptomisin tedavi süresi 14 gün, doksisisiklin ve rifampisin tedavi süresi 3 ay olarak planlandı. Tedavi sonrası hastanın tüm semptomları geriledi, alt ekstremitelerde eritema nodozum düşündürülen bulgular tedavinin ikinci haftasında skar bırakmaksızın iyileşti. Poliklinik takiplerinde sorun yaşanmayan hastanın tedavisi 3 ayda sonlandırıldı.

## Tartışma

Dünya çapında yaygın bir zoonotik hastalık olan bruselloza bağlı deri tutulumları ile başvuran olgular literatürde tanımlanmıştır. Eritema nodozum da bu tutulumlardan biridir (4,5). Literatürde nadir de olsa bruselloza bağlı eritema nodozum olguları bildirilmiştir (4,5,7-11). Eritema nodozumda tipik histopatolojik bulgu, vaskülit içermeyen akut septal pannikülitdir. Biyopsi gerekebilir, ancak klinik olarak da tanısı kolay konulabileceğinden, cilt biyopsisi yapmadan da takip ve tedavi yapılabilir (12). Sunduğumuz hasta da pannikülit bulguları vardı. Hasta biyopsiyi kabul etmemiş ve hastanın bruselloz tedavisi ile lezyonları tamamen gerilemişti.

Gerek bruselloza gerekse de diğer enfeksiyöz nedenlere bağlı eritema nodozum en sık 20-40 yaş aralığındaki kadınlarda gözlenir (3-5). Sunulan olgu da 26 yaşında bir kadın hasta idi. Eritema nodozumun eşlik ettiği bruselloz farklı klinik tanımlara birlikte görülebilir. Akut bruselloza eşlik ettiğini bildiren yayımlar vardır (4,7). Bizim sunduğumuz olguda ise brusellozla ilgili olduğunu düşündüğümüz semptomlar yaklaşık 2 aydır mevcut olup, hasta subakut bruselloz olgusu olarak değerlendirilmiştir.

Ülkemizde eritema nodozumun etiyojisine ait değerlendirmede tüberkülozun mutlaka dışlanması

gerekir (12). Sunulan olguda da PPD testi negatif idi, akciğer grafisi normal sınırlarda idi ve tüberküloz geçirme öyküsü yoktu. Böylece olguda tüberküloz ekarte edilmiş oldu. Ayrıca yine Behçet hastalığı da eritema nodozum ayrıcı tanısında yer almaktadır (12). Bu açıdan da değerlendirilen hastada oral lezyonların olmaması nedeniyle Behçet hastalığı da dışlandı. Bir diğer akılda tutulması gereken de eritema nodozum ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) (Crohn ve ülseratif kolit) birlikteliğidir. Sunulan olguda ishal öyküsü veya İBH düşündürecek anamnez veya fizik muayene bulgusu yoktu. Sarkoidoz yine ayrıcı tanıda düşünüldü. Sarkoidoz ekartasyonu ise istenen akciğer grafisinin normal sınırlarda olması ile yapıldı. Ayrıca proton pompa inhibitörleri, oral kontraseptifler, lökotrien antagonistleri gibi ilaçlar da eritema nodozumla ilişkilendirilmiş ilaçlardır (12). Sunulan olgunun ilaç kullanımı bulunmamakta idi.

Eritema nodozumun tedavisi altta yatan hastalığın tedavisi olup, bildirilmiş vakaların yönetiminde de bu yol tercih edilmiştir (1-5, 7-11). Sunulan olgunun da bruselloz tedavisi ile tüm cilt lezyonları geriledi.

Sonuç olarak, eritema nodozum etiyojisinde özellikle etiyojik risk faktörleri varlığında bruselloz akla gelmelidir. Ateş, halsizlik ve eklem ağrısı gibi semptomlarla gelen hastalarda, eritema nodozum etiyojisinde rol oynayan diğer enfeksiyöz ve romatolojik hastalıklarla karışabileceği unutulmamalı ve ayrıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı 20.09.2021 tarihinde alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Leung AKC, Leong KF, Lam JM. Erythema nodosum. World J Pediatr. 2018;14(6):548-54.
2. Yetişgin H, Bayhan Gİ. Rotavirüs kaynaklı eritema nodozum. J Pediatr Inf. 2019;13(3):158-60.
3. Çayakar A, Özdemir A. Eritema nodozum ve poliartralji ile prezente olan tularemi olgusu. RAED Derg. 2018;10(1):14-22.
4. Mazokopakis E, Christias E, Kofteridis D. Acute brucellosis presenting with erythema nodosum. Eur J Epidemiol. 2003;18(9):913-5.
5. Goldstein RS. Erythema nodosum and brucellosis. Br Med J. 1976;1(6013):809.
6. Çeviker SA, Demiray EKD. A case of acute brucellosis that presenting with cutaneous manifestations. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(2):184-7.
7. Mazokopakis E, Christias E, Kofteridis D. Acute brucellosis presenting with erythema nodosum. Eur J Epidemiol. 2003;18(9):913-5.
8. Tanveer A, Majeed I, Naeem M, et al. Brucella melitensis presenting as erythema nodosum-like lesions. J Coll Physicians Surg Pak. 2009;19(12):794-5.
9. Alpáñez S, Carrasco I, Pons M, et al. Lesiones del tipo del eritema nudoso como única manifestación de brucellosis [Lesions of erythema nodosum type as the only manifestation of brucellosis]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1998;16(1):43-4.

10. Alonso CV, López TS, de Colsa RA, et al. El eritema nudoso en la brucelosis [Erythema nodosum in brucellosis]. *Med Clin (Barc)*. 1988;91(11):437.
11. Nardiello S, Fusco FM, Ilario A, et al. Brucellosis with erythema nodosum-like manifestations diagnosed by isolated positivity of the ELISA test for anti-Brucella IgM. *Infez. Med*. 2005;13:255-8.
12. Yıldız P, Yıldız M, Yıldırım H. A case of tuberculosis lymphadenitis evaluated as erythema nodosum. *Ankara Med J*. 2016;16(4):387-91.

# Penil Mondor Hastalığı: Olgu Sunumu

## Penile Mondor's Disease: Case Report

Veysel KAPLANOĞLU<sup>1</sup>, Hatice KAPLANOĞLU<sup>2</sup>, Onur KARAÇİF<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara

<sup>3</sup>Yozgat Şehir Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Yozgat

### Öz

Penil Mondor Hastalığı klinikte nadiren karşımıza çıkan, etyolojisi net olarak bilinmeyen penisin yüzeysel dorsal veninin tromboflebitidir. Renkli doppler ultrasonografi sayesinde kolayca tanınabilir. Ancak benign bir hastalık olmasına rağmen hastalarda ciddi anksiyete sebebidir. Ayrıca tanısında Peyroni hastalığı ve sklerozan lenfanjit bulunur. Biz olgu sunumunda 20 yaşındaki hastada tespit edilen Penil Mondor Hastalığı bulgularını sunmayı ve literatür bilgisini gözden geçirmeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Doppler USG, Mondor Hastalığı, Penis, Venöz Tromboz

### Abstract

Penile Mondor's Disease is a thrombophlebitis of the superficial dorsal vein of the penis, which is rarely encountered clinically and the etiology is not clearly known. It can be easily recognized by color Doppler ultrasonography. However, although it is a benign disease, it causes serious anxiety in patients. Its differential diagnosis includes Peyronie's disease and sclerosing lymphangitis. In our case report, we aimed to present the Penile Mondor Disease findings detected in a 20-year-old patient and to review the literature.

**Keywords:** Doppler USG, Mondor's Disease, Penis, Venous Thrombosis

### Giriş

Penil Mondor hastalığı (PMH) nadir görülen bir hastalık olup penisin yüzeysel dorsal veninin trombozu veya tromboflebiti ile karakterizedir (1). PMH insidansı %1.4'tür (2). Hastaların korku veya çekince hissetmeleri nedeniyle hekime başvurmaktan kaçınmaları veya olguların yeterince tanımlanamaması, olguların daha az tanı almasına neden olmaktadır (3). Sıklıkla cinsel olarak aktif 21-70 yaş arasındaki erkeklerde görülmektedir (2). Çoğu olgu idiyopatiktir. Şimdiye kadar bildirilen vakalarda spesifik bir etiyoloji bulunamamaktadır. Penis bölgesinde bulunan yaygın venöz ağ, genital bölgedeki travma ve inflamatuvar veya enfeksiyöz süreçlerden etkilenebilir. PMH'nin neden olduğu semptomlar ayırt edici özellikler göstermez. Asemptomatik vakalar sıktır (4).

### Olgu

24 yaşında 3 yıldır evli olan erkek hasta penis kökü sağ yarıda sertlik ve ağrı şikâyeti ile hastaneye başvurdu. Ereksiyon sırasında giderek artan ağrı oluşmaktaydı. Özgeçmişinde ek bir hastalık yoktu. Hastanın şikâyetinin 10 gün önce başladığı ve zamanla ağrıda gerileme olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde penis kökü dorsal yüzde ele gelen,

penis boyunca uzanan 4 mm çapında sertlik ve tübüler yapı palpe edildi. Hastanın laboratuvar incelemeleri doğaldı.

Yapılan penil Doppler ultrasonografide (USG) yüzeysel dorsal ven çapı 4,0 mm ölçüldü, vende çap artışı ve kompresyona cevapsızlık izlendi. Damar duvarında düzensizlikler ve lümeninde hiperekojen trombüs materyali saptandı. Renk modunda lümeninde renk dolumu saptanmadı ve akım spektrumu alınmadı (Şekil 1, 2). Hastaya medikal tedavi başlandı. Cinsel perhiz uygulaması önerildi. 3 haftalık tedavi sonrasında hastanın şikâyetlerinde gerileme görüldü. Yapılan kontrol Doppler USG'de venöz trombozun gerilediği gözlemlendi.

### Tartışma

PMH, ilk olarak Mondor tarafından 1939 yılında göğüs duvarının yüzeysel venlerinde tanımlanmış olup yüzeysel venlerin tromboflebitidir. 1958 yılında Braun-Falco penisin dorsal yüzeysel veninde tanıyı doğrulamış ve PMH'yi ortaya koymuştur (1).

Penisin yüzeysel dorsal veninin tromboz veya tromboflebiti ile karakterize PMH benign kendini sınırlayan bir patolojidir, çoğunlukla sistemik diğer hastalıklar ve malignitelerle bir ilişkisi bulunmamaktadır (1). Etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Penis bölgesinde bulunan yaygın venöz ağ, genital bölgedeki travma ve inflamatuvar veya enfeksiyöz süreçlerden etkilenebilir. Sık, şiddetli ve uzun süreli cinsel ilişki, penis travması, uzun süreli cinsel perhiz, lokal (örn. frengi, kandida enfeksiyonları) veya uzak enfeksiyonlar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, trombofili, kasık fitiği onarımı, orşiopeksi, varikoselektomi, intrakavernöz ilaç kullanımı, vakum kullanımı, Behçet hastalığı, vücut geliştirme egzersizleri, pelvik bölgede kanser, metastatik pankreas kanseri ve paraneoplastik sendromlar, dolu mesaneye bağlı venöz

ORCID No  
Veysel KAPLANOĞLU 0000-0002-1376-0469  
Hatice KAPLANOĞLU 0000-0003-1874-8167  
Onur KARAÇİF 0000-0003-0743-6264

Başvuru Tarihi / Received: 13.01.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 10.05.2022

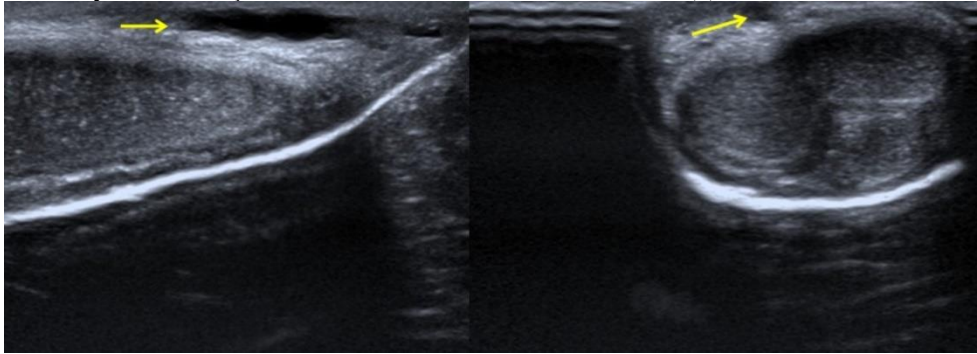
Adres / Correspondence : Hatice KAPLANOĞLU  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara  
e-posta / e-mail : hatice.altinkaynak@yahoo.com.tr

tıkanıklıklar, intravenöz ilaçların kötüye kullanılması ve tromboz eğilimi etiyolojide suçlanan faktörlerdir (4). Tanı anamnez, fizik muayene, klinik bulgular ile konulabilse de tanıyı doğrulamak ve ayırıcı tanı yapabilmek için görüntüleme yöntemi olarak renkli Doppler USG tercih edilmelidir. Renkli Doppler USG’de penil dorsal yüzeysel veninde lümeninde renk ile dolun izlenmez ve akım spektrumu alınmaz (5).

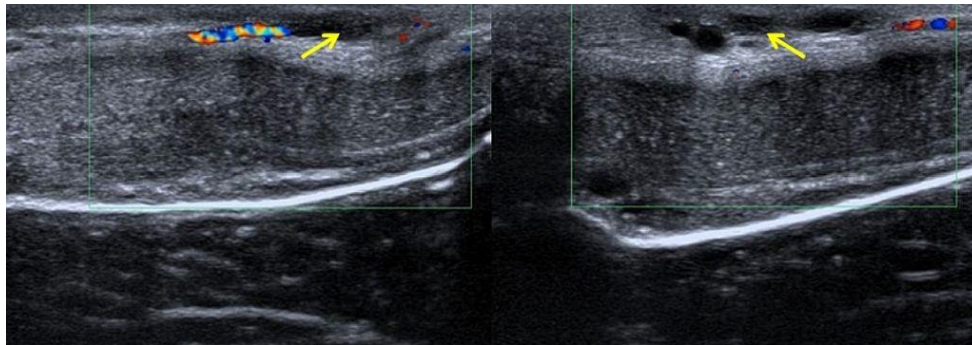
Klinik olarak trombüs yaşına göre akut, subakut ve kronik olarak ayrılmaktadır. Tedavide trombüs yaşına göre tromboflebit tedavisi uygulanabileceği gibi hafif klinik bulgulara sahip olgularda cinsel perhiz eşliğinde tedavisiz takip ve gözlem de uygulanmaktadır. Ayrıca bu süreçte alınan anamnez

ile etiyoloji açısından kuşku uyandıran durumlarda değerlendirilmelidir. Medikal tedaviye yanıtız oldukça nadir vakalarda ise flebektomi, ven eksizyonu gibi cerrahi işlemler uygulanabilir (5).

PMH, iyi bir anamnez ve fizik muayene ile kolayca tanı konabilen bir hastalıktır. Fizik muayenede Peyronie hastalığı ile karıştırılabilir, sertliğin tunika albuginea üzerinde olmaması ayırt edici bir özelliktir (6). Peyronie hastalığında tunika albuginea’da keskin sınırlı fibrotik ve kalsifiye plaklar bulunmaktadır (6). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken başka bir penis lezyonu sklerozan lenfanjitdir (6, 7). Kıvrımlı morfolojiye sahip kalınlaşmış ve dilate lenfatik damarlarla karakterizedir (6).



**Şekil 1.** Ultrasonografi’ de penis yüzeysel dorsal veninde çap artışı, damar lümeninde trombozla uyumlu hipokoijen oluşumlar gösterilmektedir (oklar).



**Şekil 2.** Renkli Doppler ultrasonografide; longitudinal düzleminde yüzeysel dorsal vende duvar kalınlaşması ve distal kesimde lümen içi kanlanmanın olmadığı parsiyel tromboz bulguları izlenmektedir.

Hastaların korku ve çekinceleri nedeniyle yeterince tanımlanamayan bir hastalık olan PMH, kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu için çoğu hastada tedavi almaksızın düzelme göstermektedir (7).

Sonuç olarak, PMH benign seyirli nadir görülen bir hastalıktır. Sıklıkla medikal tedavi ile geriler. İyi bir anamnez ve fizik muayene ile tanı konabilse de Doppler USG ayırıcı tanıya katkı sağlayan önemli bir görüntüleme yöntemidir.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı 24.07.2020 tarihinde alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Nazir SS and Khan M. Thrombosis of the dorsal vein of the penis (Mondor's Disease): A case report and review of the literature. Indian J Urol. 2010;26:431-33.
2. Kumar B, Narang T, Radopta BD, et al. Mondor's disease of penis: a forgotten disease. Sex Transm Infect. 2005;81:480-2.
3. Conkbayır I, Yanık B, Keyik B, et al. Superficial dorsal penile vein thrombosis (Mondor disease of the penis) involving the superficial external pudendal vein. J Ultrasound Med. 2010;29:1243-5.
4. Öztürk H. Penile Mondor's disease. Basic Clin. Androl. 2014;24:5.
5. Ener K, Okulu E, Aldemir M, et al. Penisin Mondor hastalığı: Olgu sunumu. Çađ Tıp Derg. 2013;3:42-4.
6. Eren AE, Baştürk G, Koraş Ö, et al. Penisin Mondor hastalığı. Çukurova Med J. 2018;43:759-60.
7. Koplay M, İslamođlu N, Erol C, et al. Penile Mondors Disease. J Clin Anal Med. 2014;5:331-2.



# Laparoskopik Bilateral Tubal Ligasyon Operasyonu Sonrasında İzlenen Rüptüre Dış Gebelik Olgusu Sunumu

## A Case of Ruptured Ectopic Pregnancy Followed Up After Laparoscopic Bilateral Tubal Ligation Operation

Buğra ŞAHİN, Gizem CURA ŞAHİN

Denizli Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Denizli

### Öz

İstenmeyen gebelikleri önlemek için çeşitli kontraseptif yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin hiçbiri yüzde yüz olarak gebelikten koruma sağlamamakla beraber, bu yöntemler doğru olarak uygulanmadığında ise kümülatif olarak gebelik oranlarını yıllara göre artırdığı gösterilmiştir. Bu yöntemlerden biri olan tubal ligasyon sonrası da ender olarak gebelik izlenebilir. Tubal ligasyon, kalıcı ve kesin bir yöntem olarak tanımlanan kontraseptif bir yöntemdir. Tubal ligasyon olgularının yaklaşık yarısı postpartum dönemde sezaryen veya normal doğum sonrası yapılmaktadır. Ancak gebelik tespit edildiğinde öncelikle ektopik gebelik olasılığı akılda tutulmalıdır. Kliniğimize daha önceden laparoskopik bilateral tubal ligasyon ameliyatı sonrası akut karın şikayeti ile başvuran bir hastada gelişmiş rüptüre ektopik gebelik olgusu sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** Ektopik Gebelik, Laparoskopi, Tubal Ligasyon

### Abstract

Various contraceptive methods are used to prevent unwanted pregnancies. Although none of these methods provide 100% protection against pregnancy, it has been shown that when these methods are applied incorrectly, they increase the pregnancy rates cumulatively over the years. After tubal ligation, which is one of these methods, pregnancy can be rarely observed. Tubal ligation is a contraceptive method defined as a permanent and definitive method. Approximately half of tubal ligation cases are performed in the postpartum period after cesarean section or normal delivery. However, when pregnancy is detected, first of all, the possibility of ectopic pregnancy should be kept in mind. A case of ruptured ectopic pregnancy in a patient who applied to our clinic with the complaint of acute abdomen after laparoscopic bilateral tubal ligation surgery is presented.

**Keywords:** Ectopic Pregnancy, Laparoscopy, Tubal Ligation

### Giriş

Tubal ligasyon yaygın bir kontrasepsiyon yöntemidir ve tubal ligasyonun bir komplikasyonu olarak ender de olsa ektopik gebelik görülebilir (1,2). Tubal ligasyon başarısızlıklarında ektopik gebelik görülme oranı, intrauterin gebelik görülme oranından daha fazladır (3,4). Özellikle tubal ligasyondan sonra 2 yıl veya daha uzun bir süre geçmişse büyük bir ihtimalle gebeliğin ektrauterin olacağı düşünülmelidir (5). Tubal ligasyon sonrası beşinci yılda ektopik gebelik için kümülatif riskin % 0,3 olduğu bildirilmiştir (6,7). Bu yazıda, kliniğimize akut karın ile başvuran bir hastada elektif bilateral tubal ligasyon sonrası gelişen rüptüre ektopik gebelik olgusu sunuldu.

### Olgu

Otuz beş yaşında daha önce üç vajinal normal doğum öyküsü olan kadın hasta, birkaç saat önce başlayan sağ kasık bölgesine lokalize, ani başlangıçlı ve şiddetli ağrı nedeni ile acil servise başvurdu. Hastada aynı zamanda iki-üç saattir devam eden

vajinal kanama durumu da mevcuttu. Hastanın son adet tarihinin dört hafta önce olduğu öğrenildi. Hastaya yapılan batın muayenesinde hastanın defansı mevcuttu. Hastanın kan değerlerine bakıldı. Bu sırada hastanın anamnezinde yaklaşık iki yıl önce aynı hastanede laparoskopik iki taraflı tubal ligasyon ameliyatı yaptırıldığı ve daha önce apandisit ameliyatı olmadığı da öğrenildi. Hastaya ön planda akut apandisit olabileceği düşünülüp acil tüm batın tomografisi istendi. Bu sırada hastanın hemogram sonuçları hemoglobin (hb) değeri 11.4 g/dl ve lökosit (wbc) değeri 12.7 K/uL olarak geldi. Tomografi sonucu da çıkan hastanın ön raporunda apandiks duvar kalınlığı normal sağ adneksiyel alanda yaklaşık 3 cm çapında ön planda benign ödemli kistik yapı ve douglasta 2 cm mayı saptandı. Bunun üzerine hastadan  $\beta$ -HCG istenip, sonucu da 560 U/L tespit edildi. Hasta ön planda ektopik gebelik tanısı olarak kadın doğum servisine yatırılıp yapıldı. Takiplerinde kasık ağrısı daha da artan ve servikal hareketleri ağrılı olan hastaya yapılan transvajinal ultrasonografide sağ adneksiyel alanda 35x40 mm hipo-hiperekojenik kistik imaj izlendi. Douglasta serbest sıvı mevcuttu. Tansiyonu 90/60mmHg ve nabızı 120/dakikaydı. Kontrol hb değeri de 8,8 g/dl gelmesi üzerine rüptüre ektopik gebelik olduğu düşünülerek ve acil ameliyata alındı. Hasta genel anestezi altında batına pfannenstiel insizyon yapıldı. Eksplozasyonda, 500 ml hematoma boşaltıldı ve sağ tubal istmik alanda aktif kanamaya devam eden rüptüre ektopik gebelik odağı izlendi. Ayrıca daha önceki bilateral tubal ligasyon operasyonuna bağlı tubalarda intakt olmayan bilateral koterize alanlar izlendi. Hastaya bilateral total salpenjektomi

ORCID No  
Buğra ŞAHİN 0000-0003-0429-3085  
Gizem CURA ŞAHİN 0000-0001-5696-4683

Başvuru Tarihi / Received: 04.02.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 27.03.2022

Adres / Correspondence : Buğra ŞAHİN  
Denizli Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
Denizli  
e-posta / e-mail : raaakun@gmail.com

uygulandı. Hemostaz kontrolü sağlandıktan sonra douglas boşluğuna 16 french foley sonda dren yerleştirildi ve batin kapatılarak operasyona son verildi. Postop dönemde hastaya 2 ünite eritrosit süspansiyonu ve 1 ünite taze donmuş plazma transfüzyonu yapıldı. Kontrol hb değeri 10,5 g/dl olarak geldi. Daha sonra hastanın eski ameliyat notlarına bakıldığında ameliyatın ileri düzey hemostaz amaçlı kullanılan enerji kaynakları olan LigaSure™, HarmonicScalpel® ya da Thunderbeat® gibi ekipmanlarla değil de basit bipolar elektrokoter ve makas ile yapıldığı anlaşıldı. Ameliyat sonrası dönemde komplikasyon gelişmedi, ikinci günde dreni çekildi ve dördüncü gününde hb sonucu 11.2 g/dl ve  $\beta$ -HCG 32 U/L gelmesi üzerine hasta taburcu edildi. Yaklaşık 2 hafta sonra kontrole gelen hastanın kontrol ultrasonografisi normal ve  $\beta$ -HCG değeri de 5 U/L gelmişti.

### Tartışma

Rüptüre ektopik gebelik, acil cerrahi müdahale gerektiren durumlardan biridir. Ektopik gebelikler etiyojisine göre incelendiğinde, 'reproduktif' ve 'kontraseptif' başarısızlık olarak iki ana grupta değerlendirilebilir: 'reproduktif başarısızlık' sonucu oluşan ektopik gebelikler, herhangi bir kontraseptif yöntem kullanmaksızın oluşmaktadır. 'Kontraseptif başarısızlık' sonucu oluşan ektopik gebelikler ise herhangi bir kontraseptif yöntem kullanırken meydana gelen olgulardır (8). Son yıllarda, kontraseptif başarısızlığa bağlı ektopik gebelik oranları azalmakta, ancak reproduktif başarısızlık olarak oluşan olgularda artış izlenmektedir (9). Kontraseptif başarısızlık sıklıkla rahim içi araçlara bağlı olarak görülse de, tubal ligasyonda da etiyojik faktörler arasında akılda tutulmalıdır. Bizim olgumuz da elektif tubal ligasyon sonrası oluşan bir ektopik gebelik idi.

Tubal ligasyon sonrası, düşük oranda da olası intrauterin ve ekstrauterin gebeliklerin görülebileceği unutulmamalıdır. Yapılan çalışmalarda, gebeliklerin oluşumunda tubal rekanalizasyonun veya tuboperitoneal fistülün rolü olduğu gösterilmiştir (10-12,14). Bu yollarla oluşan açıklığın sperm geçişi için yeterli büyüklükte olduğu fakat fertilize ovumun geçmesi için çok küçük olduğu, bu nedenle de distal tubal implantasyonun meydana geldiği düşünülmektedir (10-13). Literatürde tüm tubal ligasyon yöntemleri değerlendirildiğinde 10 yıllık başarısızlık oranı %1,8 iken, çeşitli çalışmalarda tubal ligasyon sonrası ektopik gebelik oranı %5-90 arasında değişmektedir (15,16). Tubal ligasyon başarısızlığında oluşan gebeliklerin %15-20'si ektopik gebeliklerdir (10,11). Tubal ligasyon sonrası oluşan ektopik gebeliklerin oranı, tüm ektopik gebelikleri içerisinde yaklaşık %10'dur (10). Tubal ligasyon sonrası saptanan ektopik gebeliklere de operasyon olarak bilateral salpenjektomi önerilmektedir (12). Ayrıca,

bir çalışmada, tubal ligasyondan 1 yıl sonra, ekstrauterin-intrauterin gebelik oranı 1:14.2 iken tubal ligasyondan sonra 2 yıl veya daha uzun süre geçen olgularda bu oran 1:2 olarak bulunmuştur (5). Bizim olgumuzda da tubal ligasyondan 2 yıl sonra ektopik gebelik saptanmış ve ektopik gebeliğin oluşumunda tubal rekanalizasyonun rolü olduğu düşünülerek, bilateral total salpenjektomi yapılmıştır.

Tubal ligasyon başarısızlıkları (i) teknik hatalar, (ii) cerrahi hatalar ve (iii) luteal gebelik nedeni ile oluşabilir (17-19). Teknik hatalar, tubaların rekanalizasyonu ya da tuboperitoneal fistül oluşumu sonucu sperm geçişi için yeterli alan sağlanıp fertilize ovumun geçişine alan olmaması sonucu oluşan gerçek kontraseptif başarısızlıklar olarak tanımlanabilirler. Bu şekilde distal tubal implantasyon oluşabilir. Cerrahi hatalar, özellikle anatomik varyasyonların olduğu ya da anatominin ileri derecede bozulmuş olduğu durumlarda tubanın tanınmaması ya da cerrahi tekniğin yetersizliği sonucu oluşmaktadır. Cerrahi teknik açısından postpartum parsiyel salpenjektomi 1000 cerrahi müdahalede 1.2 gebelik olgusu ile en güvenilir metot olarak kabul edilmektedir. Bipolar koagülasyon ise en az üç kısımda yapıldığında %0.32 olarak düşük bir başarısızlık oranı oluşturmaktadır (20). Unipolar koagülasyon ile, bipolar koagülasyona göre daha az kontraseptif başarısızlık bildirilse de ciddi komplikasyonlar nedeni ile bipolar koagülasyon tercih edilmektedir (21). Yine de çoğu tubal ligasyon başarısızlığı önlenemez değildir ve tubal ligasyon sonrası ilk bir yıl içerisinde oluşan başarısızlıklar daha sıklıkla teknik hatalardan kaynaklanmaktadır (22). Ayrıca ileri düzey hemostaz amaçlı kullanılan enerji kaynakları olan LigaSure™, HarmonicScalpel® ya da Thunderbeat® gibi ekipmanlarla ameliyatların yapılmasının da dokuda daha iyi hemostaz ve eksizyon sağladığı gösterilmiştir (23). Luteal gebelikten ötürü oluşan başarısızlık ise, cerrahi işlemin luteal dönemde yapıp o sırada hastanın zaten çok erken dönem gebelik olduğu durumlarda oluşmaktadır. Bizim olgumuzda kontraseptif başarısızlığın nedeni LigaSure™, HarmonicScalpel® ya da Thunderbeat® gibi ileri düzey ekipmanlarla değil de, laparoskopik bipolar ve makas gibi daha basit bir bilateral tubal ligasyon ameliyatı yapılmasından dolayı teknik ya da cerrahi hatalardan kaynaklanmış olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak tubal ligasyon en etkin korunma yöntemlerinden birisidir. Buna rağmen tubal ligasyondan sonra da gebelik oluşabilmekte ve bunların büyük kısmını ektopik gebelik oluşturmaktadır. Tüm diğer yöntemlerde olduğu gibi bilateral tubal ligasyonda da başarısızlık riski vardır ve takip eden gebeliğin ektopik olma ihtimali yüksektir. Bu yöntemi tercih eden hastaların bu konuda bilgilendirilmesi gerekir. Yine gebelik bulgu ve belirtisi olanlar daha önce tubal ligasyon

ameliyatı olmuş olsalar da, olası bir gebeliği ekarte etmek için gebelik testi istenmelidir. Bu durum hastaya erken müdahale olanağını da sağlar. Cerrahi yöntem, hastanın tercihine, cerrahın tecrübesine ve teknik imkanlara göre belirlenmelidir. Mümkünse de bilateral tubal ligasyon ileri düzey hemostaz amaçlı kullanılan enerji kaynakları olan ekipmanlarla yapılmalıdır.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı 30.06.2021 tarihinde alınmıştır.

### Kaynaklar

1. Yamada T, Kasamatsu H. Bilateral tubal pregnancy after puerperal tubal ligation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2000;7(1):161-2.
2. Ameh N, Madugu NH, Bawa US, et al. Tubal ectopic pregnancy after bilateral tubal ligation: A case report. *Niger J Med.* 2006;15(4):453-4.
3. Kaba M, Ünlü BS. Sezaryen sırasında tubal ligasyon yapılan bir hastada spontan term intrauterin gebelik. *Harran Univ Tıp Fak Derg.* 2013;10(2):99-101.
4. Thelin TJ, Jr Van Nagell JR. Ruptured ectopic pregnancy after bilateral tubal ligation. *Obstet Gynecol.* 1972;39:589-90.
5. Chi VC, Inure LE, Altwood RJ. Ectopic pregnancy following-female sterilisation procedures. *Adv Plan Parent.* 1981;16:52.
6. Melville C, Bigrigg A. Male and female sterilization. *Obstet Gynecol Reprod Med.* 2008;18(12):330-4.
7. Mittal S. Contraception after medical abortion. *Contraception.* 2006;74(1):56-60.
8. Bouyer J. Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence, risk factors and outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2003;32(7):8-17.
9. Coste J, Bouyer J, Ughetto S, et al. Ectopic pregnancy is again on the increase. Recent trends in the incidence of ectopic pregnancies in France. *Hum Reprod.* 2004;19(9):2014-8.
10. Davis MR. Recurrent ectopic pregnancy after tubal sterilisation. *Obstet Gynecol.* 1986;68:44-5.
11. Stock RJ, Nelson KJ. Ectopic pregnancy subsequent to sterilisation: histologic evaluation and clinical implications. *Fertil Steril.* 1984;42:211-5.
12. Shah JP, Parulekar SV, Hinduja IN. Ectopic pregnancy after tubal sterilization. *J Postgrad Med.* 1991;37:17-20.
13. Tarhan N, Çetingöz E, Ayvacı H, et al. Bilateral tubal ligasyon sonrası ektopik gebelik; olgu sunumu. *Zeynep Kamil Tıp Bült.* 2008;39(3):141-2.
14. Sheyn D, Arora KA. Changes in rates of inpatient postpartum long-acting reversible contraception and sterilization in the USA. *Matern Child Health J.* 2021;25(10):1562-73.
15. Gerisman B. Ectopic pregnancy in women with previous tubal sterilizations at a Canadian community hospital. *J Reprod Med.* 1991;36(3):206-9.
16. Napolitano PG, Vu K, Rosa C. Pregnancy after failed tubal sterilization. *J Reprod Med.* 1996;41(8):609-13.
17. Pollack AE, Thomas LJ, Barone MA. Female and male sterilization, contraceptive technology. *Arden Media.* 2007:361-401.
18. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, et al. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the US. Collaborative review of sterilization. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(4):1161-70.
19. Potter JE, Burke KL, Broussard K, et al. Improving assessment of demand for postpartum tubal ligation among publicly insured women in Texas. *Contraception.* 2021;25(21):156.
20. Roy KK, Banerjee N, Takkar D. Pregnancy following tubal sterilization: an 11-year survey. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;68(1):53-4.
21. Artunc B, Birge O. İki taraflı tubal ligasyon sonrası gelişen rüptüre ektopik gebelik. *J Kartal TR.* 2015;26(2):177-8.
22. Soderstrom RM. Sterilization failures and their causes. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(4):395-403.
23. Aslan Y, Balcı M, Tuncel A et al. Laparoskopik cerrahide hemostaz amaçlı kullanılan enerji kaynakları. *Endoü Bült.* 2014;7:30-5.

# Primary Squamous Cell Carcinoma of the Breast. A Case Report with Review of the Literature

## Memenin Primer Skuamöz Hücreli Karsinomu. Olgu Sunumu Eşliğinde Literatürün Gözden Geçirilmesi

Ahmet Cem ESMER, Ahmet DAG

Department of General Surgery, Faculty of Medicine Mersin University, Mersin

### Öz

Memenin primer skuamöz hücreli karsinomu nadir görülüp memenin metaplastik karsinomları içerisinde yer alır. Prognoz kötü olmasına bağlı olarak cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi içeren çoklu tedavi yaklaşımları mevcut olup tedavi protokolü üzerine anlaşılmiş bir konsensus mevcut değildir. Olgumuzda skuamöz hücreli karsinomun gelişebileceği organlar tarandı ve bu odaklarda tümör saptanmadı. Sunulan olguda hispatolojik inceleme ile memenin primer skuamöz hücreli karsinomunun verrüköz varyantı ile uyumlu olarak geldi. Klinik olarak nadir gözlenmesi nedeniyle 30 yaşında kadın hastada sol memede primer skuamöz hücreli karsinom tespit edilen hasta literatür bilgileri eşliğinde tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Meme Kanseri, Memenin Metaplastik Karsinomları, Primer Skuamöz Hücreli Karsinomu

### Abstract

Primary squamous-cell carcinoma of the breast is a rare entity classified under the metaplastic carcinomas of the breast. The prognosis is poor, and there is no consensus for clinical treatment that is multi-modal treatment options of surgery, chemotherapy, and radiation therapy. In our case, all the locations that can develop squamous-cell carcinoma were scanned, and no tumors were found in these foci. Histopathological examination of our case matched the verrucous carcinoma variant of primary squamous-cell carcinoma of the breast. We presented 30-year-old female primary squamous-cell carcinoma of the left breast due to a rare clinical entity, and the recent literature is reviewed and presented.

**Keywords:** Breast Cancer, Metaplastic Carcinomas Of Breast, Squamous Cell Carcinoma

### Introduction

Primary squamous cell carcinoma of the breast is rare and is observed in less than 0.1% of invasive breast cancers (1). It develops when ductal carcinoma cells show squamous metaplasia (2). In order to mention that this tumor develops primarily from the breast, the breast skin, areola, or a metastatic squamous cell carcinoma that develops from anywhere in the body must be excluded (3). In addition, more than 90% of the tumor cells must be composed of squamous cells (4). The first recorded case was in 1908, and clinical management has yet to be standardized due to low incidence (5). There are no specific clinical and mammographic features of squamous cell carcinoma in the breast (4). Studies have shown that squamous cell carcinoma is more common in the left breast and can be seen in all adult age groups (6).

### Case

A 30-year-old female patient approached our clinic with complaints of deformity and palpable mass in her left breast. On physical examination, a

3x2 cm mobile solid mass was palpated in the upper inner quadrant of the left breast, 5 cm away from the areola, causing an ulcerated lesion on the skin. There is no lymph node detected on physical examination. There were no features other than the regular shaped 25x20 mm sized mass reported as BIRADS 5 on mammography. Ultrasound-guided biopsy was reported to be consistent with well-differentiated squamous cell carcinoma. The patient underwent gynecology, otolaryngology consultations, and PET/CT imaging for primary metastatic differentiation of the lesion. It was decided that the tumor was the primary squamous cell carcinoma of the breast since no mass was detected except the left breast mass, and the tumor originated from breast tissue at pathology specimen.

The patient underwent left mastectomy with left axillary sentinel lymph node biopsy. The sentinel lymph node was negative, and the pathological mass was 21x18x10 mm. The tumor's nearest surgical margin was 1.1 cm at superior and was consistent with the verrucous carcinoma variant of squamous cell carcinoma. Lymphovascular and perineural invasion were not observed. After the surgery patient refused further oncological treatment; therefore, no chemotherapy or radiotherapy was not used, only clinical follow-up was used. There was no local recurrence or metastasis in the postoperative 24-month follow-up.

### Discussion

Squamous cell carcinoma of the breast is rare and aggressive. Squamous cell metastasis to the breast from lung, stomach, and skin is more common than

Ahmet Cem ESMER ORCID No  
0000-0001-8279-186X  
Ahmet DAG 0000-0002-1120-3773

Başvuru Tarihi / Received: 15.02.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 01.05.2022

Adres / Correspondence : Ahmet Cem ESMER  
Department of General Surgery, Faculty of Medicine Mersin  
University, Mersin  
e-posta / e-mail : ahmetcemesmer@hotmail.com

primary squamous carcinoma of the breast (2). Although it is primarily seen in post-menopausal women, it can be observed in other age groups as in our case (7,8). Squamous cell carcinomas of the breast have bigger than adenocarcinomas of the breast that can reach up to 10 cm in size (7,9). Central cystic degeneration is common in tumors larger than 2 cm, and this cavity is filled with necrotic squamous debris (4). Tumors with diffuse keratinization are macroscopically softer and granular in appearance (10).

There is no specific pattern in mammographic and ultrasonic imaging of squamous cell carcinoma of the breast. The diagnosis can only be made with a biopsy, which shows the presence of malignant squamous cells showing intercellular bridging in tissue samples (7). Depending on the squamous origin of the tumor, cytokeratin staining is often positive, while estrogen, progesterone receptors, and Her2 / neu are reported as unfavorable. Although it is typical of being high grade, lymph node involvement is less common in squamous cell carcinoma of the breast than adenocarcinomas. Axillary lymph node involvement is not observed in 70% of patients (2).

To confirm a diagnosis of primary squamous-cell carcinoma of the breast, the tumor must meet the following criteria (9):

- No other neoplastic changes were seen other than squamous cell carcinoma
- No other primary location of squamous-cell carcinoma
- No involvement of skin or nipple.

While the first two criteria were observed in our case, it was accepted that primary squamous cell carcinoma of the breast. Because it was reported in our patient who had an ulcerated skin lesion, the pathological examination revealed that the tumor had no cutaneous origin and developed primarily from the breast. When establishing a definitive diagnosis of primary squamous cell carcinoma of the breast, it may be possible after exclusion of metastasis from an extramammary primary squamous cell carcinoma, such as carcinomas of the lung, uterine cervix, bladder, and head and neck region (10). It is important to distinguish between Primary or Metastatic Squamous Cell Carcinoma because treatment protocols are very different.

No standard treatment protocol is available because of the low incidence of primary squamous cell carcinoma of the breast. Current treatment approaches are based on invasive ductal and lobular breast cancer treatment modalities. In our case, the patient refused adjuvant chemo-radiotherapy following surgery. Cases using systemic chemotherapy, radiotherapy, and anti-estrogen blockade with surgery are available, but treatment efficacy cannot be evaluated adequately due to a lack of data. Case reports are showing primary squamous cell carcinoma sensitive to radiotherapy and case

reports reporting resistance to radiotherapy (12,13). Squamous cell carcinoma is not sensitive to chemotherapeutic agents typically used in invasive ductal carcinoma (13).

Aparicio et al. reported that patients receiving neoadjuvant or adjuvant chemotherapy did not see a difference in survival benefit compared to patients who did not receive chemotherapy (9). In addition, neoadjuvant chemotherapy has been reported to be used as a tumor shrinker in some cases (14). It is thought that most of the primary squamous cell carcinomas will not benefit from hormonal treatment due to hormone receptor negativity. Axillary lymph node involvement, diagnosis under 40 years of age, and large tumor size can be considered poor prognostic factors (9, 14). The five-year survival of primary squamous cell carcinoma of the breast has been reported to be 63% (11).

In our case, only surgical treatment was applied depending on the patient's consent, and no local recurrence or metastasis was detected in the 24-month follow-up. This can suggest that only surgical intervention may be sufficient in early-stage and well-differentiated tumors. In conclusion, due to the low incidence of the disease, more information is needed to make management guidelines and further define if there is any role for systemic chemotherapy, radiation therapy, or hormonal blockade.

**Written consent:** Written consents of the patients were obtained on 30.07.2020.

## References

1. Gupta G, Malani AK, Weigand RT, et al. Pure primary squamous cell carcinoma of the breast: a rare presentation and clinicopathologic comparison with usual ductal carcinoma of the breast. *Pathol Res Pract*. 2006;6:465-9.
2. Badge SA, Gangane NM, Shivkumar VB, et al. Primary squamous cell carcinoma of the breast. *Int J Appl Basic Med Res*. 2014;4(1):53-5.
3. Mayadağlı A, Ekici K, Kökten Ş, et al. Primary squamous cell carcinoma of the breast: Case report and review of the literature. *Okmeydanı Tıp Derg*. 2012;28(2):112-4.
4. Siegelmann-Danieli N, Murphy TJ, Meschter SC, et al. Primary pure squamous cell carcinoma of the breast. *Clin Breast Cancer*. 2005;6(3):270-2.
5. Anne N, Sulger E, Pallapothu R. Primary squamous cell carcinoma of the breast: a case report and review of the literature. *J Surg Case Rep*. 2019;6:1-4.
6. Gül AE, Yıldız C, Dalkılıç G, et al. Memenin primer skuamöz hücreli karsinomu: olgu sunumu. *Kartal Eğitim Hast Tıp Derg*. 2006;XVII(2):89-92.
7. Guo T, Chen Z, Xu J, et al. Change of pathological type to metaplastic squamous cell carcinoma of the breast during disease recurrence: case report and literature review. *Front Oncol*. 2020;10:32.
8. Badge SA, Gangane NM, Shivkumar VB, et al. Primary squamous cell carcinoma of the breast. *Int J Appl Basic Med Res*. 2014;4:53-5.
9. Aparicio I, Martinez A, Hernandez G, et al. Squamous cell carcinoma of the breast. *Eur J Obstet Gynecol*. 2008;137:222.
10. Han Y, Wang J, Wang Z, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of squamous cell carcinoma of the breast: a population-based analysis. *Cancer Control*. 2021;28:10732748211044355.

11. Brogi E. Metaplastic carcinoma including low-grade adenosquamous carcinoma. Chapter 19. In: Brogi E, Syed AH, Koerner FC, Rosen PR. (eds.) Rosen's Diagnosis of Breast Pathology by Needle Core Biopsy 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2017.p.469-5007.
12. Carbone S, Alvarez RL, Lamacchia A, et al. Primary squamous cell carcinoma of the breast: a rare case report. Rep Pract Oncol Radiother. 2012;17:363-6.
13. Gürsel B, Bayrak IK, Gokce SC, et al. Primary squamous cell carcinoma of the breast: A case report and review of the literature. Turk J Cancer. 2007;37:114-6.
14. Menes T, Schachter J, Morgenstern S, et al. Primary squamous cell carcinoma (SqCC) of the breast. Am J Clin Oncol. 2003;26:571-3.