

Sağlık Bilimleri Dergisi

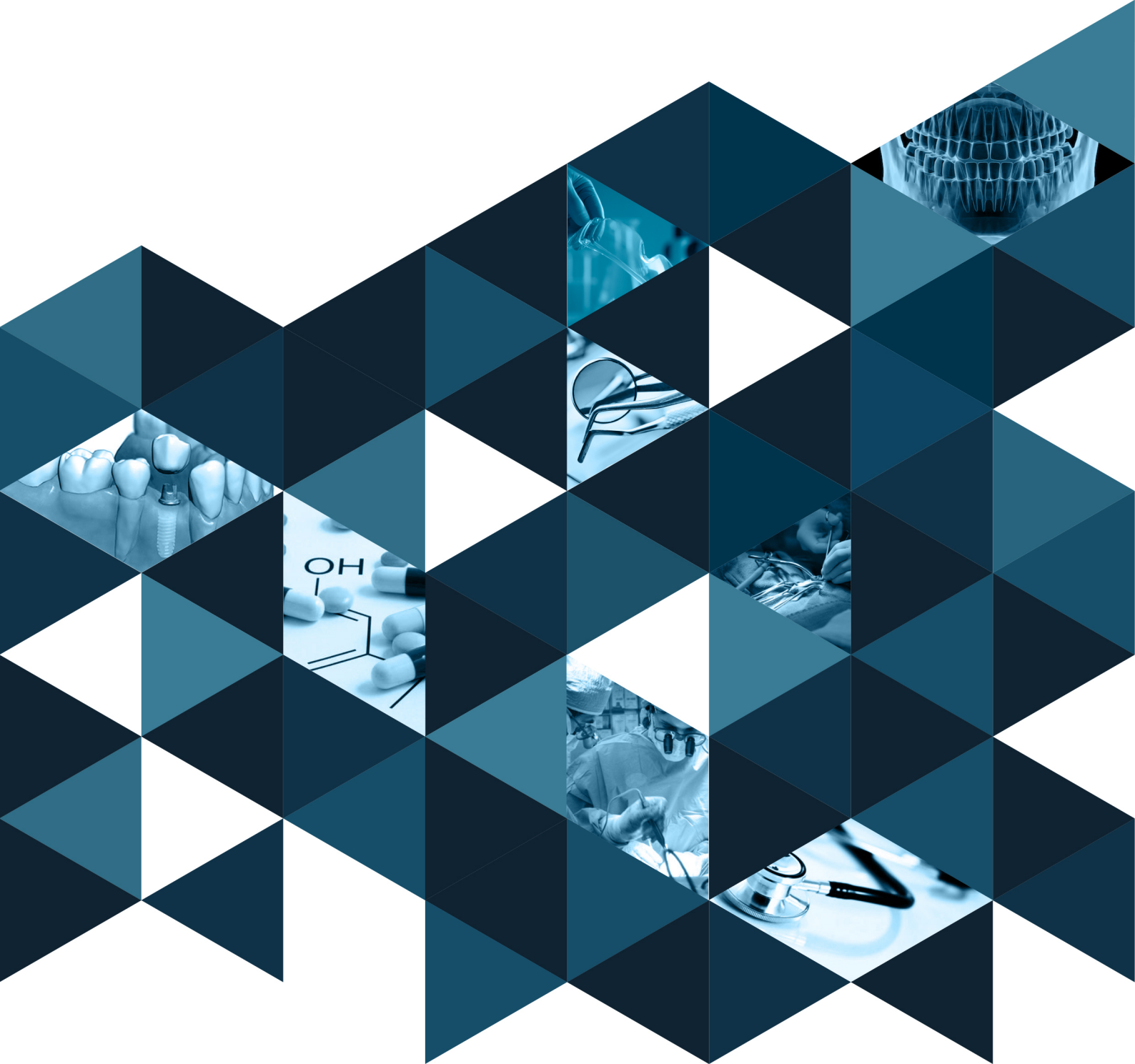


Journal of Health Science
Süleyman Demirel Üniversitesi

Yıl / Year: 2017

Cilt / Volume: 8

Sayı / Number: 2





Süleyman Demirel Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Dergisi

Cilt 8
Sayı 2
2017

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü yayınıdır.
Official Journal of Health Sciences Institute

ISSN: 2146-1937
e-ISSN: 2146-247X

Sahibi / Owner

Süleyman Demirel Üniversitesi adına /
on behalf of Suleyman Demirel University
Prof. Dr. İlker Hüseyin Çarıkçı, Rektör

Basımevi / Publishing House

Süleyman Demirel Üniversitesi Basımevi
Isparta

Yayın Türü

Yerel süreli yayındır.
Yılda 3 kez yayınlanır.

Kapak / Cover

Tuba Ayyıldız

Dizgi / Design

Burak Çağlayan

İletişim / Contact

SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi
Yayın Kurulu Sekreterliği
32260 / ISPARTA

Telefon: 0 246 211 87 71- 11 87 72

Faks: 0 246 237 03 63

E-posta: saglikbilimleridergisi@sdu.edu.tr
saglikbilimleridergisi@gmail.com

Web: <http://sdu.dergipark.gov.tr/sdusbed>

Baş Editör / Editor in Chief
Orhan Akpınar

Editörler Kurulu / Editorial Board

Mustafa Kayan
Bülem Üreyen Kara
Hikmet Orhan
Fatih Aksoy
Dinçer Uysal

İstatistik Bölüm Editörü / Statistical Associate Editor
Hikmet Orhan

**Ön İnceleme-Yazım Kontrol /
Preliminary Review-Spell Check**
Eda Evgen Tülüceoğlu

İngilizce Dil Bölüm Editörü / English Associate Editor
Işın Kürkçüoğlu

Sağlık Bilimleri Dergisinin Tarandığı Index ve Özler

ULAKBİM, Tıp Veri Tabanı

EBSCO

ARAŞTIRMAX

TÜRK MEDLINE

DRJI

AKADEMİK TÜRK DERGİLERİ İNDEKSİ

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Journal Of Health Sciences

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü yayınıdır.
Official Journal of Health Sciences Institute

Baş Editör / Editor in Chief

Orhan Akpınar (SDÜ Sağlık Bilimler Ens. Tıbbi Mikrobiyoloji AD)

Editörler Kurulu / Editorial Board

Mustafa Kayan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Radyoloji AD)
Bülem Üreyen Kara (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak.)
Hikmet Orhan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD)
Fatih Aksoy (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Kardiyoloji AD)
Dinçer Uysal (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Kalp ve Damar Cerrahisi AD)
Vedat Ali Yürekli (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Nöroloji AD)

Danışma Kurulu / Advisory Board

Ahmet Akkaya (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları AD)
Ahmet Rifat Örmeci (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD)
Arap Sedat Soyupek (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Üroloji AD)
A. Diljin Keçeci (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Endodonti AD)
Buket Arıdoğan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Mikrobiyoloji AD)
Cem Çetin (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Spor Hekimliği AD)
Derya Yıldırım (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Ağız Diş Çene Radyolojisi AD)
Duru Kuzugüdenlioğlu (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD)
Elçin Esenlik (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Ortodonti AB)
Emel Taşçı Duran (Süleyman Demirel Üniv. Sağlık Bilimleri Fak. Doğum ve Kadın Hastalıkları AD)
Emine Elif Özkan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Acil Tıp AD)
Ercan Vural (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Kardiyoloji AD)
Esin Ç. Ulusoy (Süleyman Demirel Üniv. Sağlık Bilimleri Fak. Hemşirelik Esasları AD)
Fatih Kılınç (Süleyman Demirel Üniv. Spor Bilimleri Fak. Beden Eğitimi ve Spor Eğitimi AD)
Fatma Başalan İz (Süleyman Demirel Üniv. Sağlık Bilimleri Fak. Halk Sağlığı Hemşireliği AD)
Funda Yıldırım Baş (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Aile Hekimliği AD)
F. Yeşim Kırmızıoğlu (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Peridonti AD)
Güçhan Alanoğlu (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları (Hematoloji) AD)
Gülperi Koçer (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD)
Halik Aşçı (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji AD)
Hasan Çetin (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Has. (Neonatoloji) AD)
Hasan Yasan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD)
Hikmet Orhan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD)
Hilmi Baha Oral (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum AD)
Mahmut Bülbül (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Genel Cerrahi AD)
Mehmet Şahin (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları (İmmünoloji) AD)
Mehmet Yıldırım (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Deri ve Zührevi Hastalıkları AD)
Mekin Sezik (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Tıp Eğitimi ve Bilişimi AD)
Mekin Şahin (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Tıp Tarihi ve Etik AD)
Murat Koçer (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları (Tıbbi Onk.) AD)
Mustafa Asım Aydın (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD)
Mustafa Çağrı Savaş (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Çocuk Cerrahisi AD)
Mustafa Kayan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Radyoloji AD)
Mustafa Nazıroğlu (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Biyofizik AD)
Mustafa Yıldız (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Nükleer Tıp AD)

M. Cem Koar (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları AD)
Nermin Karahan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Patoloji AD)
Nesimi Kişioğlu (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Halk Sağlığı AD)
Nilüfer Ő. Calapođlu (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Genetik AD)
Onur Kaya (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Enfeksiyon Has. ve Klinik Mikrobiyoloji AD)
Önder Tomruk (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Acil Tıp AD)
Pakize Kırdemir (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD)
Ramazan Erdem (Süleyman Demirel Üniv. İktisadi Ve İdari Bilimler Fak. Sağlık Kur. Yön.ve Org. AD)
Rasih Yazkan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Göğüs Cerrahisi AD)
R. Banu Ermiş (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Diş Hastalıkları ve Ted. AD)
Serhat Gürpınar (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Acil Tıp AD)
Serpil Savaş (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD)
Süleyman Kutluhan (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Nöroloji AD)
S.Hakan Tuna (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Protetik Diş Tedavi AD)
Tolga Atay (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Ortopedi ve Travmatoloji AD)
Turhan Yavuz (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Kalp ve Damar Cerrahisi AD)
Vahit Yiğit (Süleyman Demirel Üniv. İktisadi Ve İdari Bilimler Fak. Sağlık Yönetimi AD)
Zeynep Dilek Aydın (Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları (Geriatri) AD)
Zuhal Kırgızoğlu (Süleyman Demirel Üniv. Diş Hekimliği Fak. Pedodonti AD)

YAZARLARA BİLGİ

Genel Bilgilendirme

SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün yayın organıdır. Yılda 3 kez, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında yayınlanır. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi temel sağlık bilimleri, tıp, diş hekimliği, hemşirelik ve spor bilimleri alanlarında temel ve klinik hakemli bilim yazılarının yayınlandığı hakem-denetimli bir dergidir.

Derginin dili Türkçe ve İngilizce'dir. Dergiye gönderilen yazıların başka herhangi bir dergide yayınlanmamış, yayına kabul edilmemiş ya da yayınlanmak üzere değerlendirme aşamasında olmaması gerekir. Bu kural bilimsel toplantılarda sunulan ve özeti yayınlanan bildiriler için geçerli değildir. Ancak, bu gibi durumlarda bildirinin sunulduğu toplantının adı, tarihi ve yeri bildirilmelidir.

Makalelerin formatı 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org/>)' kurallarına göre düzenlenmelidir.

Gönderilen yazılar yayın kuruluna ulaştıktan sonra öncelikle, yazım kurallarına uygunluğu yönünden değerlendirilir; sonucu yazara üç hafta içinde bildirilir. Yazının, gerek teknik özellikleri gerekse genel kapsamı açısından derginin genel yayın ilkelerine uygun bulunmaması durumunda yazı reddedilir. Ya da, gerekirse, yazar(lar)ın yazıyı yazım kurallarına uygun biçimde yeniden göndermeleri istenebilir. Yeniden gönderilen yazılar benzer bir teknik incelemenin ardından yazım kurallarına uygun ise danışman denetimi sürecine alınır. Yazı, editör ve yardımcı editörler ile yazının başlık sayfasını görmeyen en az iki danışmana gönderilerek incelenir. Yazı, yayın kurulunun belirlediği ve bilimsel içerik ve yazım kuralları açısından değerlendirilir. Editör ve yardımcı editörler gerek gördüğünde makaleyi üçüncü bir danışmana gönderebilir. Hakem belirleme yetkisi tamamen editör ve yardımcı editörler ve yayın kuruluna aittir. Danışmanlar belirlenirken derginin uluslararası yayın danışma kurulundan isimler seçilebileceği gibi yazının konusuna göre ihtiyaç duyulduğunda yurt içinden veya yurt dışından bağımsız danışmanlar da belirlenebilir. Daha sonra, danışman raporları dikkate alınarak ve gerekirse yazar(lar)la tekrar iletişim kurularak yayın kurulunca son redaksiyon yapılır. Yazıların kabulüne editör karar verir.

Editör yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Yazılarını geri çekmek isteyen yazarlar bunu yazılı olarak editöre bildirmek durumundadır. Editör görülen lüzum halinde bazı makaleler hakkında yayın yürütme kurulunun görüşüne başvurur.

Bu değerlendirme süreci dergiye gönderilen yazı türlerinden araştırma yazılarını, olgu sunumlarını ve özgün yazıları kapsar. Diğer yazı türlerindeki yazılar doğrudan yayın kurulunca değerlendirilir. Dergiye gönderilen yazılar yayınlansın ya da yayınlanmasın geri gönderilmez.

Editör yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Yazılarını geri çekmek isteyen yazarlar bunu yazılı olarak editöre bildirmek durumundadır. Editör

görülen lüzum halinde bazı makaleler hakkında yayın yürütme kurulunun görüşüne başvurur.

Bu değerlendirme süreci dergiye gönderilen yazı türlerinden araştırma yazılarını, olgu sunumlarını ve özgün yazıları kapsar. Diğer yazı türlerindeki yazılar doğrudan yayın kurulunca değerlendirilir. Dergiye gönderilen yazılar yayınlansın ya da yayınlanmasın geri gönderilmez.

Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarının yapıldığı dip not olarak bildirilmelidir.

Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez. Yayın kurulu yazar(lar)ın dergiye gönderdikleri yazıları değerlendirme süreci tamamlanmadan başka bir dergiye göndermeyeceklerini taahhüt ettiklerini kabul eder.

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan deneysel araştırmaların bildirildiği yazıların materyal-metod bölümünde, bu araştırmanın yapıldığı gönüllü ya da hastalara uygulanan işlemler anlatıldıktan sonra kendilerinin onaylarının alındığını (informed consent) gösterir bir cümle bulunmalıdır. Yazar(lar), bu tür araştırmalarda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara (2002 yılında revize edilen 1975 Helsinki Deklarasyonu-<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>, Guide for the care and use of laboratory animals - www.nap.edu/catalog/5140.html), T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen, 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmî gazetede yayınlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve daha sonra yayınlanan diğer yönetmeliklerde belirtilen hükümlere uyulduğunu belirtmeli ve kurumdan aldıkları Etik Kurul Onayı'nın bir kopyasını göndermelidir.

Metin içinde standart kısaltmalar kullanılır, bunlar ilk geçtikleri yerde açık olarak yazılır. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilir; örneğin, "mg" olarak yazılır, nokta kullanılmaz; ek alırsa (') ile ayrılır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilir.

Dergiye Gönderilecek Yazı Türleri ve Özellikleri

A. Araştırma Makaleleri:

Bu yazılar daha önce yayınlanmamış özgün araştırma verilerinin değerlendirildiği ve aşağıda tanımlanan yazı düzenine tümüyle uygun hazırlanmış yazılardır. Araştırma yazılarının ana metin bölümü giriş, materyal-metod, bulgular, tartışma ve sonuç bölümlerinden oluşmalı (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 20 sayfayı geçmemelidir. Araştırma yazılarının özetleri 250 kelime olmalı ve özet; amaç, materyal-metod, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşmalıdır. Bu yazılarda belirtilen araştırma verilerinin bir bölümü daha önce başka bir yazıda işlendi ise, bu durum yazı gönderilirken mutlaka bildirilmeli ve ayrıca adı geçen yazıya kaynaklarda atıf yapılmalıdır.

B. Olgu Sunumları:

Klinik değerlendirme, gözlem ya da bir başka açıdan özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır. Olgu sunumları başlık sayfası, özetler, ana metin (giriş, olgu ve tartışma bölümlerinden oluşur), kaynaklar, tablo/şekil/resim bölümlerini içerir; ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir. Olgu sunumlarının özetleri 150 sözcük olmalı. Ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 10 sayfayı geçmemelidir.

C. Kısa Araştırma Raporu:

Konusuyla ilgili önemli kuramsal ya da uygulama sorunlarına değinen özgün düşüncelerin üretildiği ve tartışıldığı yazılardır. Özgün yazılar başlık sayfası, özetler, ana metin, kaynaklar, tablo/şekil/resim bölümlerini içerir; ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir. Özgün yazıların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 10 sayfayı geçemez.

D. Özel Bölümler:

1. Editöre mektuplar: Dergide yayınlanan yazılara ilişkin değerlendirme ve eleştirileri içeren yazılardır. Mümkün olduğunca eleştirilen yazının yazar(lar)ınca verilen yanıtlar ile birlikte yayımlanır. Editöre mektuplar 5 sayfayı geçemez.
2. Toplantı haberleri/izlenimleri: Derginin yayın alanıyla ilgili konularda yapılmış ya da yapılacak olan bilimsel toplantıları tanıtıcı yazılardır. 1 sayfayı geçemez.
3. Dergi haberleri: Derginin yayın alanıyla ilgili konularda yayınlanmakta olan bilimsel dergileri tanıtıcı yazılardır; 1 sayfayı geçemez.
4. Web siteleri tanıtımı: Derginin yayın alanıyla ilgili konulardaki web sitelerini tanıtıcı yazılardır; 1 sayfayı geçemez.
5. Kitap/tez tanıtımı: Derginin yayın alanıyla ilgili konularda yayınlanmış bulunan kitapları/tezleri tanıtan yazılardır; 3 sayfayı geçemez.

Yazı Düzeni

Dergiye gönderilecek yazılar türlerine göre, başlık sayfası, İngilizce ve Türkçe özetler, ana metin, kaynaklar, tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır:

-Yazı Microsoft Word programında Times New Roman yazı stilinde 12 punto büyüklüğünde, siyah renkte, 2 satır aralığında hazırlanmalıdır.

-Anatomik terimler Latince yazıldığı gibi kullanılmalıdır. Günlük tıp diline yerleşmiş terimler ise okudukları gibi Türkçe yazım kurallarına uygun olarak yazılmalıdır. İngilizce veya başka bir yabancı dildeki şekli ile yazılan terimler tırnak içinde belirtilmelidir.

-Yazının başlık sayfasında, yazının Türkçe ve İngilizce başlığı ve sayfa üstünde kullanılmak üzere boşluklar da dahil 40 karakteri aşmayacak şekilde Türkçe ve İngilizce kısa başlık önerisi bulunmalı. Ayrıca yazarların açık ad, soyadları akademik ünvanları ile birlikte yazılmalıdır. Çalışmaların yapıldığı klinik, anabilim dalı/bilim dalı, enstitü ve kuruluşun adı belirtilmelidir. Başlık sayfasında yazışmaların yapılacağı

kişinin adı, yazışma adresi, elektronik posta adresi, telefon ve faks numaraları yer almalıdır.

A. Başlık Sayfası:

Yazının başlığı (sadece ilk kelimenin ilk harfi büyük olacak şekilde, kısaltmalara ait büyük harfler hariç), yazarların adı, ünvanları, çalıştıkları kurum ve yazışmalardan sorumlu yazarın yazışma adresi, telefonu, faksı ve e-postası yazılır. Yayın sisteme yüklenirken başlık sayfası ve ana metin ayrı olarak yüklenmelidir.

B. Özetler ve Anahtar Sözcükler:

Türkçe ve İngilizce olmak üzere iki dilde yazılır ve yazının başlığını da içerir. Türkçe ve İngilizce özetler ayrı sayfalarda yazılmalı ve özetlerin sonunda her iki dilden en az 3, en çok 5 anahtar sözcük (keywords) yer alır. Anahtar kelimeler Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olmalıdır. Anahtar kelimeler için www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html adresine başvurulmalıdır. Özet; giriş, materyal-metot, bulgular ve sonuç kısımlarından oluşmalıdır. Olgu sunumları ve derlemeler için alt başlıklara gerek yoktur.

C. Ana Metin:

Yazının ana metni giriş, materyal-metod, tartışma ve sonuç alt başlıkları içinde düzenlenir. Giriş bölümünde yazının dayandığı temel bilgilere ve gerekçelere kısaca değinildikten sonra, son paragrafında amaç açık bir anlatımla yer alır. Materyal-metod bölümü gerekirse araştırma/hasta/denek grubu, araçlar, uygulama ve istatistik değerlendirme gibi alt başlıklara göre düzenlenebilir. Bu bölüm çalışmaya katılmayan birisinin de rahatlıkla anlayabileceği açıklıkta yazılmalıdır. Sonuçlar çalışmanın bulgularını özetler ve temel bulgular gerekirse tablo ve şekillerle desteklenir. Tartışma bölümünde çalışmanın bulguları ilgili yurt içi ve yurt dışı çalışmaların sonuçları bağlamında tartışılır; genel bir gözden geçirmeyi değil, özgün bulguların tartışılmasını içerir.

D. Teşekkür:

Yazar(lar) gerekli gördüklerinde yazıya katkıları yazarlık düzeyinde olmayan, ancak belirtilmeyi hakettiğini düşündükleri kişilere birkaç cümlelik kısa teşekkür yazabilirler. Burada, teşekkür edilen kişilerin katkıları (parasal ya da araç gereç desteği, teknik yardım gibi) açıklıkla belirtilmeli (örneğin; "bilimsel danışmanlık", "taslakta düzeltme", "veri toplama", "klinik araştırmaya katılma" gibi) yazılmalıdır.

E. Kaynaklar:

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaralanır ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için 'Ortak kurallar'a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır.

Kaynak yazımı için örnekler:

Makale için:

Schoenen J, Jacqy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50 (2): 466-470.

Yazar kurum ise:

The Brain Trauma Foundation, The American Association of Neurological Surgeons, The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Role of antiepileptic prophylaxis following head injury. J Neurotrauma 2000; 17 (6-7): 549-553.

Dergi eksayısı (supplementum):

Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992; 53 (Suppl 14): 29-37.

Kitaplar:

Kitap ise;

Tanrıdağ O. Afazi, 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1987, s. 25-30.

Kitap bölümü ise:

Aktekin B. Epileptik nöbetler. Bora İ, Yeni SN, Gürses C, ed. Epilepsi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 103-134.

Tez ise:

Saygın M, Sıçanlarda Uyku Bozukluklarının Hipokampus Aracılı Hafıza ve Öğrenme İşlevleri Üzerine Etkisinin Araştırılması. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2013. Doğrudan yararlanılmamış kaynaklar kesinlikle kullanılmamalıdır; kabul edilmiş tezler dışında yayınlanmamış yapıtlar ve kişisel haberleşmeler kaynak gösterilemez. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

F. Tablolar:

Her bir tablo ayrı sayfaya basılarak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamalar yazılır. Her bir tablo ana metne başvurma gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır. Her tablodan metin içinde söz edilmelidir. Tablolar; 10 punto, 1 satır aralığı olarak hazırlanmalı ve tablolarda dikey çizgiler bulunmamalıdır. Metin tek satırlı, 12 fontlu, altı çizilme yerine italik olarak vurgulanmış (URL adresleri dışında) ve tüm şekil, resim ve tablolar metnin sonunda ayrı sayfalarda gösterilerek, metin içinde atıf yapılmalıdır.

Baskı için, resimlerin kaliteli kopyalarını ek dosya olarak gönderiniz. Gönderilen dosyanın boyutu çok fazla olur ise, sistem almayabilir. Böyle durumlarda yazıyı bölüp, diğer bölümleri ek dosya olarak tek, tek gönderebilirsiniz.

G. Şekil ve Resimler:

Her şekil ayrı bir sayfaya profesyonel olarak çizilmeli, elle yapılmamalıdır. Şekil içindeki harfler, numaralar

ve semboller net olmalı, baskı için küçültüldüğünde de okunabilir olmalıdır. Şekil ve resimler metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır; 127x173 mm ile 203x254 mm boyutlarında olmalıdır. İnternet ve cd ortamında gönderilecek olan resim, şekil, grafik ve tabloların çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır.

Eğer hasta(lar)nın fotoğrafı kullanılacaksa, ya hasta(lar) fotoğraftan tanınmamalı ya da hasta(lar) veya yasal olarak hasta(lar)dan sorumlu yakınından yazılı izin alınmalıdır.

Yazar başka kaynaktan aldığı resim, şekil, grafik ve tablolar için telif hakkı sahibi kişi ve kuruluşlardan izin almalı, gerekli izin belgelerini dergiye sunmalı ve yazı içinde kaynağını belirtmelidir.

Yazının Dergiye Gönderilmesi

Dergiye gönderilecek tüm yazıların gönderilmeden önce yazım kurallarına uygunluğu mutlaka son bir kez kontrol edilmelidir.

Sisteme online kayıt olup, kayıt sırasında yazar olarak işaretlenmelidir. Makale yüklemesi basamaklar atlanmadan, sistemin yönlendirdiği şekilde yapılmalı ve makalenin değerlendirilme süreci buradan takip edilebilmektedir. Makale yükleme aşamasında ana makale tek dosya halinde kaynakların sonunda şekil, tablo ve resimler metin içerisinde atıfla eklenmelidir. Ek dosya olarak yazar ve kurum bilgilerini içeren başlık sayfası sisteme yüklenmelidir. Sistemde bulunan “müracaat ve yayın hakları devir formu” makedeki yazarlar tarafından imzalanıp, scanner ile taranarak pdf formatında başvuru sırasında sisteme yüklenmeli veya e-posta yolu ile (saglikbilimleridergisi@gmail.com) adresine veya 0246 237 03 63 numaraya faks aracılığıyla gönderilmelidir. Formda ayrıca tüm yazarların makale ile ilgili bilimsel katkı ve sorumlulukları yer almalı, çalışma ile ilgili herhangi bir mali ya da diğer çıkar çatışması alanı varsa bildirilmelidir. Online Çevrimiçi sistemin dışında elektronik posta, normal posta veya faks ile gönderilen yazılar kabul edilmez. Sağlık Bilimleri Dergisi’nde yayınlanan tüm yazılarda Görüş ve raporlar yazar(ların) görüşüdür, Enstitü, Editörler, Yayın Kurulu veya Bilimsel Danışma Kurulu’nun görüşü değildir. Enstitü, Editörler, Yayın Kurulu veya Bilimsel Danışma Kurulu bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Burada açıklanmayan diğer hususlar için “Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals” (Vancouver style) Ann Intern Med 1997; (126): 36-47 başlıklı yazı incelenmelidir.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

General Information

SDU Journal of Health Sciences is the publication of SDU Health Sciences Institute.

It is published three times, April, August and December annually. SDU Journal of Health Sciences is a peer-reviewed scientific journal in which basic and clinical scientific articles in the field of basic medical sciences, medicine, dentistry, nursing and sports sciences are published.

The language of the journal is both Turkish and English. Papers submitted to the journal should not have been previously published, accepted for publication or be in the process of evaluation for publication in any other journal. This rule does not apply to articles presented as bulletins in scientific meetings and whose summaries are published. In such cases, however, the name, date and place of the meeting in which the paper was presented should be notified.

The format of the article should be in accordance with the rules of 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org/>)'.

On receipt of the paper by the Editorial Board, the paper is evaluated for compliance with the format rules and the authors are informed about the result in three weeks. In the event that the paper is not found to comply with the general publication principles of the journal from the standpoint of either technical characteristics or general scope, the paper is rejected. Alternatively, the author(s) may be asked to re-submit the paper in accordance with the writing requirements. Papers resubmitted are passed through a similar technical examination and, if found to comply with the rules, are passed on for peer review. The paper is sent, without the title, to two reviewers selected by the board, who then assess the paper for scientific content and format compliance. When necessary the Editorial Advisory Board can send the paper to a third reviewer. The selection of reviewers is ultimately at the discretion of the editor, associate Editors and/or the editorial board. The appropriate reviewers can be selected from journal's international database of reviewers listing or, if needed; independent reviewers can be determined from inland or abroad. Thereafter the Editorial Advisory Board carries out the final editing, taking the reports of the reviewers into consideration, and, when necessary, communicating with the author(s). The editor gives the final decision about the acceptance of the manuscript. The Editorial Board is authorized to publish the paper, return it for correction, or reject it.

The assessment process involves research articles, case reports and original articles submitted to the journal. Other types of articles are evaluated directly by the Board. Papers submitted to the journal will not be returned whether they are published or not.

The Editor and the Editorial Board have the right to reject, to require additional revision or to revise the format of manuscripts which do not follow the rules. The authors should inform the editorial board if they decide to withdraw the manuscript. The editor may consult editorial executive

board about a manuscript if (s)he deems necessary.

All the authors should submit a collectively signed statement that there is no conflict of interest regarding scientific contribution or responsibility. The association, establishment, and medication-material supply firms which have given financial, even partial, or material support to the research should be mentioned in a footnote.

No fee or compensation will be paid for articles published in the journal. The Editorial Board assumes that the author(s) are obliged not to submit the paper submitted to the journal to another journal before completion of the assessment process. In the 'method' section of articles concerned with experimental research on humans or animals, a sentence showing that the informed consent of patients and volunteers has been obtained following a detailed explanation of the interventions carried out on them. In such studies, authors should clearly state the compliance with internationally accepted guidelines (1975 Helsinki declaration revised in 2002 <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>, Guide for the care and use of laboratory animals'-www.nap.edu/catalog/5140.html) issued by the Republic of Turkey Ministry of Health and published in the Official Journal dated 29 January 1993 number 21480' Regulations Concerning Drug Research', and other more recently published rules laid out in governing statutes. They should forward a copy of the Ethic Committee Approval received from the relevant institution.

Standard abbreviations used in the text are written in full when first mentioned. In the use of drugs, the generic names should be written in their Turkish pronunciation spelling form. Measurement units are given according to the metric system; e.g. written as 'mg', no punctuation is used, in the case of extensions ('') is used as a separator. Laboratory measurements are reported in International System Units (US; SystemeInternationale; SI).

Types and Characteristics of Papers to be Submitted to the Journal

A. Research Articles:

These articles are prepared in full accordance with the writing style definitions given below, in which previously unpublished original research data are evaluated. The main text section of the research articles should include (Title, Materials and Methods, Results, Discussion and Conclusion) sections and (excluding title page, bibliography, tables/figures/pictures) should not exceed 20 pages. Abstract are limited to 250 words and should include Aim, Materials and Methods, Results, and Discussion sections. If some part of the research data given in these articles have previously been discussed in another paper, this must be notified without fail when sending the paper and, in addition, reference should be made to the relevant paper within the bibliography.

B. Case Reports:

These are articles which present and discuss the characteristics of one or more cases which have special features and scientific importance from the clinical evaluation, observation or other standpoint. Case presentations include the title page, summary, main text (includes introduction, case and discussion),

bibliography, table/figure/picture sections; sub titles in the main text are organised according to the text content. Abstracts of the case presentations should have 150 words. The main text (excluding title page, bibliography, table/figure/picture) should not exceed 10 pages.

C. Brief Reports:

These are articles in which original ideas dealing with important theoretical or practical problems related to a specific subject are presented and discussed. Original articles include a title page, summary, main text, bibliography, table/figure/picture sections; subtitles in the main text are organised according to the text content. The main text of original articles (excluding title page, bibliography, table/figure/picture) should not exceed 10 pages

D. Special Sections:

1. Letters to the Editor: These articles include evaluation and criticisms of articles published in the journal. These are published together with the responses of the author(s) of the paper concerned where possible. Letters to the Editor may not exceed 5 pages.

2. Meeting news/notes: These articles introduce scientific meetings held or to be held on subjects within the scope of the journal. The paper may not exceed 1 page.

3. Journal news: These articles introduce scientific journals being published within the scope of the journal. The paper may not exceed 1 page.

4. Introduction of websites: These articles introduce websites relevant to the scope of the journal. These articles may not exceed 1 page.

5. Book/Thesis Section: These articles introduce books/theses published on subjects related to the scope of the journal and may not exceed 3 pages.

Writing Style

Papers to be submitted to the journal include the sections of title page, summary, main text, bibliography and tables/figures/pictures according to their types.

A. Title Page:

The title of the paper, names, titles and institutions of the authors, mailing address, telephone and, if any, fax and e-mail of the corresponding author are written.

B. Abstract and Keywords:

This is written in two languages, Turkish and English, and also includes the title of the paper. The abstract is divided into the subtitles of objective, method, results and conclusion and consists of 250 words. At the end of the abstract, at least 3, at most 5 keywords in both languages are included.

C. Main Text:

The main text of the paper is organised under the subtitles of introduction, method, results and discussion: In the introduction, following a brief statement of basic information and justifications which constitute the basis of the paper, the objective is clearly given in the last paragraph. If necessary, the 'method' section may be organised according to sub-titles such as research/patient/ test group, instruments, application

and statistical analysis. This section should be written with clarity so that a person not involved in the study may easily understand. Results summarize the findings of the study and, when necessary, basic findings are supported with tables and figures.

In the discussion section, the findings of the study are discussed in the light of relevant national and international studies; this section includes discussion of original findings, not a general review.

D. Acknowledgements:

When considered necessary, author(s) may add brief acknowledgements in a few sentences to those whose contributions to the paper are not at author level but deserve mention. Here, the contributions of those acknowledged (e.g. financial or equipment aid, technical support etc) are clearly stated (e.g. 'scientific counselling', 'editing of the draft', 'data collection', 'participation in clinical research' etc).

E. Bibliographic References:

References used are listed according to their reference order in the main text and shown in brackets in the text and tables or figure and table footnotes. The examples below are referred to in writing the sources; names are written in full in the case of three or fewer authors; when there are four or more authors, the names of the first three authors are written and 'et al' is added. 'General Rules' are referred to for sources of which some example has been given here.

Examples for bibliography:

Journals:

Schoenen J, Jacqy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50 (2): 466-470.

Author is an institution:

Tanrıdağ O. Afazi, 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1987, 25-30.

Book section:

Aktekin B. Epileptik nöbetler. Bora İ, Yeni SN, Gürses C, ed. Epilepsi. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 103-134.

Dissertations:

Saygın M, Sıçanlarda Uyku Bozukluklarının Hipokampus Aracılı Hafıza ve Öğrenme İşlevleri Üzerine Etkisinin Araştırılması. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2013. Sources which have not been directly referred to must not be used; unpublished works and personal correspondence other than accepted theses may not be shown as a source. The author(s) is responsible for the authenticity of the sources.

F. Tables:

Each table is printed on a separate page and numbered according to the sequence of referral within the text. Each table has a title and, when necessary, explanations are given under the table (e.g. abbreviations given in the table). Each table should be understandable without need for referral to the text. Each table should be referred to in the text. Each table should be prepared with 10 pt, single-spaced and vertical lines should not be drawn. Texts should be single-spaced with 12 pt

and italicized-not underlined (except URL addresses); whole figures and tables must be given in separate sheets at the end of the manuscript and each table and figures should be cited in text. For prints, authors should submit high quality figures as separate files.

C. Brief Reports:

These are articles in which original ideas dealing with important theoretical or practical problems related to a specific subject are presented and discussed. Original articles include a title page, summary, main text, bibliography, table/figure/picture sections; subtitles in the main text are organised according to the text content. The main text of original articles (excluding title page, bibliography, table/figure/picture) should not exceed 10 pages

G. Figures and Pictures:

Each figure should be drawn professionally on a separate page and should not be hand drawn. Letters, numbers and symbols within the figure should be clear and readable when downsized for printing. Figures and pictures should be numbered in accordance with the referral sequence in the text and have the dimensions of 127x173mm and 203x254mm.

Pictures, figures and tables sent via the internet or in a CD should have a resolution of at least 300dpi

If photographs of a patient, in any form, are used, patients should not be recognised and a specific signed permission statement from the patient or patient's legal guardian must be obtained.

When the author(s) has used a picture, figure or table from another source, permission of the author must be obtained, the necessary printing permission document must be provided and the source referred to in the text.

Submission

Before submitting to the journal, a final check of compliance

with the writing rules must be made. Papers should be sent online via the webpage: <http://edergi.sdu.edu.tr/index.php/sdusbed/index>. Once registered online, the authors should follow the instructions for submission electronically via the journal's online submission system without skipping any step, and upload their manuscript to the journal's system. The authors will be able to view the submission's progress through the editorial process by logging in to the journal web site. The main manuscript, references and as follows figures, illustrations and tables with appropriate citations in the text should be uploaded as a single file during the online submission to the system. Title page including information about the authors' name and affiliations should be uploaded to the system as a separate file. All authors should sign the "application and copyright transfer statement" form appearing in the system and the scanned copy to pdf format of the form should be uploaded to the system during submission or should be sent via e-mail (sbedergi@hotmail.com) or facsimile (+90 246 237 03 63) to the editor. In this form each author acknowledges that he/she participated in the work in a substantive way and if there is any, all authors should state all potential conflicts of interest, including relevant financial interests, activities, relationships, and affiliations. Papers sent by e-mail, mail or facsimile or any means other than the online system will not be accepted. The opinions and reports in all articles published in the Journal of Health Science Institute are those of the author(s), and not of the Institute, Editors, Publishing Directors and Scientific Advisory Committee. Institute, Editors, Publishing Directors and Scientific Advisory Committee do not accept any responsibility whatever for these papers. For the issues that were not mentioned here, please refer to "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals" (Vancouver style) *Ann Intern Med* 1997; (126): 36-47"

İçindekiler

Araştırma Makaleleri

Silibinin'in Vitro Ortamda CCL-228-SW 480 Kolon Kanseri Hücre Hattı Üzerine Apoptotik Etkisinin Araştırılması <i>Dilek Bayram</i>	1-7
Parkinson Hastalığı Seviyesi Tahmininde Vokal Kord Ölçümü Tabanlı Yapay Sinir Ağı Yaklaşımı <i>Kaan Yılcıoğlu</i>	8-11
Sağlıklı Erkek ve Kadınlarda Üst Hava Yolu Morfolojisi ve Baş Postürü <i>Aynur Medine Şahin Sağlam, Neslihan Ebru Şenışık</i>	12-17
Yeni Kurulan Organ Nakli Merkezimizde Yapılan Karaciğer Nakli Sonuçlarımız <i>İhsan Yıldız, Mehmet Zafer Sabuncuoğlu, Yavuz Savaş Koca, Filiz Solmaz Alkaya, Altuğ Şenol</i>	18-20
Kostokondral Şişlikle Birlikte Olan Göğüs Ağrısı Kosta Rezeksiyonu İle Tedavi Edilebilir <i>Cumhur Murat Tulay, Sadık Yıldız</i>	21-25
Pabon Lasso Modeli ve Veri Zarflama Analizi ile Hastanelerde Performans Ölçümü <i>Vahit Yiğit, Hatice Esen</i>	26-32

Derlemeler

Kahve Tüketimi ve Bazı Hastalıklarla İlişkisi <i>Saniye Sözlü, Birsen Yılmaz, Nilüfer Acar</i>	33-39
Maloklüzyonun Psikososyal Etkileri ve Çocuklarda Ortodontik Tedavi Görme İsteği <i>Esra Karaağaç, Çiğdem Küçükeşmen</i>	40-44
Karbondioksit ile Oluşturulan Pnömoeritoneumun Periton Yapısı Üzerine Etkileri <i>Bekir Sarıcık, Y. Savaş Koca, Ö. Rıdvan Tarhan</i>	45-49
İlaca Bağlı Olarak Görülen Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj): Derleme <i>Tayfun Yazıcı, Mehmet Fatih Şentürk, Gülperi Koçer</i>	50-57

Olgu Sunumları

Retroperitoneal Ancient Schwannom <i>Emine Elif Özkan, İbrahim Metin Çiriş, Aysen Yeşim Yalçın, Hasan Erol Eroğlu</i>	58-61
Ön Kol-El Bileğinde Hibernom: Kahverengi Yağ Dokusunun <i>Veysel Atilla Ayyıldız, Ali Köksal, Mesut Özgökçe</i>	62-63

Table of Contents

Research Articles

Dose Rate Measurements for Feldspathic Dental Ceramics <i>Dilek Bayram</i>	1-7
Vocal Cord Measures Based Artificial Neural Network Approach for Prediction of Parkinson' s Disease Status <i>Kaan Yıllancıoğlu</i>	8-11
Upper Airway Morphology and Head Posture in Healthy Men and Women <i>Aynur Medine Şahin Sağlam, Neslihan Ebru Şenşık</i>	12-17
Liver Transplantation Results in our Center Newly Established <i>İhsan Yıldız, Mehmet Zafer Sabuncuoğlu, Yavuz Savaş Koca, Filiz Solmaz Alkaya, Altuğ Şenol</i>	18-20
Costochondral Chest Pain with Swelling Can Be Treated with Rib Resection <i>Cumhur Murat Tulay1, Sadık Yıldız</i>	21-25
Performance Measurement in Hospitals with Pabon Lasso Model and Data Envelopment Analysis <i>Vahit Yiğit, Hatice Esen</i>	26-32

Reviews

Coffee Consumption and Relation with some Diseases <i>Saniye Sözlü, Birsen Yılmaz, Nilüfer Acar</i>	33-39
The Psychological Effects of Malocclusion and the Desire of Orthodontic Treatment in Children <i>Esra Karaağaç, Çiğdem Küçükeşmen</i>	40-44
The Effects of Carbon Dioxide Pneumoperitoneum on Peritoneal Structure <i>Bekir Sarıcık, Y. Savaş Koca, Ö. Rıdvan Tarhan</i>	45-49
Medication Related Osteonecrosis of The Jaws (Mronj): Review <i>Tayfun Yazıcı, Mehmet Fatih Şentürk, Gülperi Koçer</i>	50-57

Case Reports

Retroperitoneal Ancient Schwannom <i>Emine Elif Özkan, İbrahim Metin Çiriş, Ayşen Yeşim Yalçın, Hasan Erol Eroğlu</i>	58-61
Forearm-Wrist Hibernoma: A Rare Benign Tumour of Brown Fatty Tissue <i>Veysel Atilla Ayyıldız, Ali Köksal, Mesut Özgökçe</i>	62-63



Silibinin'in Vitro Ortamda CCL-228-SW 480 Kolon Kanseri Hücre Hattı Üzerine Apoptotik Etkisinin Araştırılması

Investigation of Apoptotic Effect of Silibinin on CCL-228-SW 480 Column Cancer Cell Line: An In Vitro Study

Dilek Bayram¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

Özet

Amaç: Kolon kanseri, dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kolon kanseri, kansere bağlı ölümlerde erkeklerde akciğer ve prostat kanseri; kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Silibin, devedikeni (silybum marianum) bitkisinden elde edilen bir ekstraktır. Yapılan çalışmalarda silibinin deri, mide kanserlerinde kanser kemoprotektif ajan olduğu ve antikarsinojenik etki gösterdiği tespit edilmiş ayrıca meme, kolon, mesane kanseri hücre hatlarında hücre siklusunu durdurduğu ve apoptozisi tetiklediği akciğer tümörü büyümesini baskıladığı, gösterilmiştir. Çalışmamızda silibinin CCL-228-SW 480 kolon karsinoma hücre soyu üzerine etkisini monolayer kültür ortamında incelemeyi amaçladık.

Materyal-Method: Çalışmamızda silibinin CCL-228-SW 480 kolon karsinoma hücre soyu üzerine etkisini incelemek amacıyla 100 µM/ml doz silibin (ID₅₀ inhibisyon dozu belirlenen) hücrelere uygulandı. Silibin (100 µM/ml) uygulandıktan sonra 24, 48 ve 72 saat süreler sonunda BRDU işaretleme indeksi ve aktif kaspaz-3 tayinine immünohistokimyasal yöntemle bakıldı.

Bulgular: CCL-228-SW 480 kolon karsinoma hücrelerinde silibinin ID₅₀ inhibisyon dozu 100 µM/ml olarak belirlendi. Silibinin iki boyutlu kültür ortamında BRDU ile işaretlenen hücrelerin sayısını azalttığı, kaspaz-3 ile boyanan hücrelerin sayısını ise arttırdığı görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak silibin CCL-228-SW 480 kolon kanseri hücre soyunda hücre proliferasyonunu inhibe edici ve apoptozisi tetikleyici etki göstermiştir. Buradan yola çıkarak yapmış olduğumuz iki boyutlu kültür sonuçlarımızın daha sonra yapılacak silibin ve kanser çalışmalarına ışık tutacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: CCL-228-SW 480 Hücre Soyu, Apoptozis, Silibin

Giriş

Kanser, çeşitli faktörler nedeniyle değişime uğramış hücrelerin, kontrolsüz olarak çoğalıp büyümelerinin sonucu oluşan bir hastalıktır. Dünyada her yıl yaklaşık 1 milyon insanda kanser teşhis edilmekte ve kolorektal kansere bağlı

Abstract

Objective: Colon cancer is a major cause of morbidity and mortality in the world. It is third of cancer-related deaths after breast and lung cancer in women, lung cancer and prostate cancer in males. Silibin is an extract obtained from the plant of the thistle (silybum marianum). Studies have shown that silibin is a cancer chemoprotective agent in skin, stomach cancers, and shows anticarcinogenic effect. At the same time it's known that it suppresses cell cycle in breast, colon, bladder cancer cell lines and suppresses apoptosis-induced lung tumor growth. In our study, we aimed to investigate the effect of silibin on CCL-228-SW 480 colon carcinoma cell line in monolayer culture medium.

Material-Method: ID₅₀ inhibition was determined on the dose for silibin and after it was found 100 µM/ml was applied to the cells to examine the effect of silibin on CCL-228-SW 480 colon carcinoma cell line. Silibin (100 µM/ml) was administered and after 24, 48 and 72 hours the BRDU marking index and active caspase-3 assay were determined by immunohistochemistry.

Results: The ID₅₀ inhibition dose of silibinin CCL-228-SW 480 colon carcinoma cells was determined to be 100 µM/ml. Silibin decreased the number of cells marked with BRDU and increased the number of cells stained with caspase-3 in the two-dimensional culture.

Conclusion: As a result, silibin CCL-228-SW 480 inhibited cell proliferation and apoptosis in colon cancer cell line. We believe that the results of our two-dimensional culture, which we have made here, will shed light on silibin and cancer studies to be done later.

Keywords: CCL-228-SW 480 Cell Line, Apoptosis, Silibin

500.000 ölüm bildirilmektedir (1). Epidemiyolojik çalışmalar kolorektal kanserin yüksek yağ ve düşük lif içeren diyetle beslenen toplumlarda daha sık görüldüğünü göstermiştir (2).

Kolorektal kanserde hastalığın ortaya çıkış yaşında herediter özellikler önem taşımaktadır. Kansere bağlı sendromları olan

hastalarda kolorektal kanser genellikle 40 yaş sonrasında gözlemlenir. Kolon tümörlerinin çok büyük bir kısmı adenokanserlerdir (2, 3). Kolon tümörlerinin yaklaşık 1/3'ü rektumda yerleşirken kalan 2/3'lük bölümü kolonun diğer kısımlarında ve özellikle sol kolonda yerleşim gösterir (rektum %20-30, sigmoid %25, inen kolon %5-10, transvers kolon %10-15, çıkan kolon-cekum %25) (3). Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %25'inde hastalık süresinde kanserin farklı organlara yayılmasından kaynaklı ölümler gerçekleşmiştir. Günümüzde hala kolorektal kanserin metazata, bu hastalığın getirdiği en büyük problemlerden biridir (2).

Kanser tedavisinde daha çok; cerrahi, radyoterapi, kemoterapi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu tedavilerin yan etkilerinin hastada oluşturduğu sıkıntılardan ve iyileşme sürecine olumsuz etkilerinden dolayı gündün güne kansere yönelik farklı tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Gelişen bu tedavilerin başında; tamamen doğal olmaları, eşirim açısından daha kolay ve daha ucuz olmaları nedeniyle bitkisel yöntemler gelmektedir (4).

Silybum marianum (=carduus marianus) meryemana dikenli bitkisi asteraceae (=compositae) familyasına ait bir bitkidir. Ülkemizde doğal olarak yetişenleri ve kültürü yapılanları tek yıllıktır (5). Bitki, karaciğer ve safra hastalıkları, toksin ve mantar zehirlenmeleri, böcek ısırıklarının tedavisinde yaklaşık 2000 yıldır kullanılmaktadır (6, 7). Meryemana dikenli tohumları %1-6 oranında silimarin içermektedir. Günümüzde Amerika ve Avrupa'da üretilen yoğunlaştırılmış meryemana dikenli ekstreleri %70-80 oranında silimarin içermektedir. Silimarin, meryemana dikenli bitkisinin tohumlarında bulunan farmakolojik olarak aktif, silibin (silibinin), izosilibin, silikristin, silidianin, taksifolin ve dehidrosilibinin gibi flavonolignanlardan meydana gelmektedir. Silimarinin biyolojik aktivitesinden sorumlu olduğu düşünülen temel bileşeni silibindir (8, 9).

Silibinin viral hepatit, toksik hepatit, karaciğer yağlanması, siroz, iskemik hasar ve radyasyon toksisitesinde güçlü antioksidan özelliği kanıtlanmıştır (10). Ayrıca hücre kültürlerinde farklılaşmayı baskıladığı ve oksidatif stresin tetiklediği apoptozise karşı primer hipokampal nöronları koruduğu; glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin pankreatik aktivitesini uyardığı, makrofaj ve T-lenfositlerdeki interlökin 1 β , interferon- γ , interferon- α gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ederek pankreastaki β hücrelerini de koruduğu gösterilmiştir (11-14).

Silibinin koruyucu etkisi sayesinde birçok kimyasalın karsinogenik etkisini baskılar (19). Silibin, belirgin bir şekilde N-butil-N-(4-hidroksibutil) nitrozaminin yol açtığı mesane hasarlarını önemli ölçüde azaltmıştır (15). Ayrıca; silibin, sıçanlarda azoksimetan ile oluşturulan kalın bağırsak karsinogenezini önemli ölçüde azaltmıştır (16). Silimarin bezoil peroksit veya 12-O-tetradekanoilformol-13-asetat ile oluşturulmuş deri kanserini de baskılamıştır. Yine, silibinin karsinogenez ya da kanser hücrelerinin çoğalma aşamasında görev alan reseptörler üzerinde etkisi vardır. Silibinin, hücre

uyarı ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol oynadığı gözlemlenmiştir (17-19). Ayrıca yapılan çalışmalarda bitkiden elde edilen ekstraktın akciğer tümörü büyümesini baskıladığı, meme, mesane kanseri hücre hatlarında hücre döngüsünü durdurduğu ve apoptozisi tetiklediği gösterilmiştir. (18, 20-23).

Çalışmamızda CCL-228-SW 480 kolon kanseri hücre hatları üzerine silybum marianum (devedikeni) bitkisinin ekstraktı olan silibinin apoptotik etkisini proliferasyon, canlılık ve tutunma deneyi, immünohistokimyasal olarak; 5-Bromo-2-Deoksüridin (BRDU) işaretleme indeksi, kaspaz-3 tayini yapılarak incelemeyi amaçladık.

Materyal-Method

Hücre Kültürü

Çalışmamız in vitro koşullarda yapılmış deneysel bir çalışma olup, deneyler Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında, araştırma laboratuvarı ve hücre kültürü laboratuvar imkanları kullanılarak gerçekleştirildi.

Araştırmada DSMZ'den (Alman Mikroorganizmalar ve Hücre Kültürleri Koleksiyonu) alınan CCL-228-SW 480 kolon kanseri hücre hatları kullanıldı. CCL-228-SW 480 kolon kanseri hücreleri için besi ortamı, inaktive edilmiş %10 FCS (Fetal Calf Serum) (Biological Industries, Israel), 100 IU/ml penisilin/streptomisin içeren RPMI 1640 (Biological Industries, Israel) medyumunu kullanıldı. Hücreler bu besi ortamını içeren 25 cm² ve 75 cm²'lik flaklarda, iç ortamı %5 CO₂, %95 hava karışımı ve nem içeren ve 37°C olan inkübatör (heal force) içinde tutularak ve haftada 3 kez rutin pasaj yapılarak üretildi.

Deney planı

Doz belirleme deneyi için 5 ml RPMI 1640 medyumuna ilave edilen 6 kuyucuklu plâtelere her birine canlı olarak 500.000 SW 480 hücresi ekimi yapıldı. Silibinin, 1, 10, 50, 100, 200 μ M konsantrasyonlarda olacak şekilde steril dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde hazırlanmış taze çözeltileri 100'er μ l'lik eşit hacimlerde hücrelere verildi. Her bir doz için 3'er kuyucuğa ekim yapıldı. Tüm gruplar için 24, 48 ve 72. saatler için ekildi ve 37°C'de %5 CO₂ hava karışımında rutubetli ortamda inkübe edildi. Her bir sürenin bitiminde hücreler santrifüj tekniğiyle toplanarak %0,1'lik tripan mavisi boyasıyla, hücre solüsyonu 1/1 oranında hazırlandı ve sayma kamarasında sayıldı ve hücre sayıları kaydedildi. Böylece silibinin ID₅₀ (inhibisyon dozu) saptandı. Daha sonra kontrol grubu ve silibin grubu (ID₅₀ inhibisyon dozu belirlenen) olmak üzere iki grup oluşturuldu. İki boyutlu kültür ortamında (lamelli ekim) BRDU işaretleme indeksi ve aktif kaspaz-3 immünohistokimyasal boyama yapılarak ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

İki Boyutlu Kültürlerde Bromodeoksüridin (BRDU) ile İmmünohistokimyasal İşaretleme

24 kuyucuklu kültür kaplarına lamelli ekim yapıldı. Silibinin doz belirleme deneyinde hesaplanan 100 μ M/ml dozu kullanıldı. 24, 48 ve 72. saatlerin sonunda hücreler 1 saat BRDU ile 37°C'de inkübe edildi. Üst medyum çekilip

atıldıktan sonra Phosphate Buffered Salinede (PBS) 37°C etüvde 15 dk bekletildi. PBS çekilip atıldıktan sonra %70 etanolde 4°C'de 30 dk bekletilerek hücreler tespit edildi.

İmmünohistokimyasal boyama için örnekler PBS'de 10 dk bekletildikten sonra metanolde hazırlanmış %0,5 hidrojen peroksitte (H₂O₂) 10 dk tutulup 3 kez 2'şer dk distile su ile yıkandı. Daha sonra BRDU Staining Kit Streptavidin-Biotin System adı verilen BRDU boyama kiti (Invitrogen Co. Canada) kullanılarak boyama yapıldı. Bunun için kitin içerisinde bulunan denatürasyon solüsyonunda 30 dk bekletildikten sonra PBS ile 3 kez 2'şer dk yıkandı. 10 dk blocking solüsyonunun ardından 1 saat primer antikorda, (Biyotinli Mouse Anti-BRDU monoclonal) (Invitrogen Co. Canada) nemli ortamda oda ısısında tutuldu. 3 kez PBS ile 2'şer dk yıkandıktan sonra streptavidin peroksidazda 10 dk tutuldu. PBS ile yıkamanın ardından substrat-kromojende Diaminobenzidine (DAB) 5 dk karanlıkta bekletildi ve distile su ile yıkandı. Mayer hematoksilen ile zemin boyası yapıldıktan sonra kesitler çeşme suyunda 20 dk morarmaya bırakıldı ve kapatıcı (ultramount) ile kapatılarak, ışık mikroskobunda sayım yapıp işaretlenme oranları belirlendi.

İki Boyutlu Kültürlerde Kaspaz-3 ile İmmünohistokimyasal Boyama

24 kuyucuklu kültür kaplarına yuvarlak lameller konularak kuyucuk başına 100.000 hücre lamel üzerine ekildi. Silibinin yine doz belirleme deneyinde hesaplanan 100 µM/ml dozu kullanıldı. 24, 48 ve 72. saatlerin sonunda üst medyum çekilip atıldıktan sonra PBS'de 37°C etüvde 15 dk bekletildi. PBS çekilip atıldıktan sonra %70 etanolde 4°C'de 30 dk bekletilerek hücreler tespit edildi.

İmmünohistokimyasal boyama için lameller PBS'de 10 dk bekletildikten sonra metanolde hazırlanmış %0,5 H₂O₂'de 10 dk tutularak 3 kez 5 dk distile su ile yıkandı. Daha sonra 30 dk 4 N HCl'de bekletilip PBS ile 3 kez 5 dk yıkandı. 20 dk Ultra-V-block'un ardından 1 saat primer antikorda (aktif kaspaz-3) (Invitrogen Co. Canada), nemli ortamda oda ısısında tutuldu. 3 kez PBS ile 5'er dakika yıkandıktan sonra sekonder antikorda (biotinylated goat anti-mouse) 20 dk, tekrar yıkamadan sonra streptavidin peroksidazda yine 20 dk tutuldu. PBS ile yıkamanın ardından substrat-kromojende 5 dk karanlıkta bekletildi ve distile su ile yıkandı. Mayer hematoksilen ile zemin boyası yapıldıktan sonra kesitler çeşme suyunda 20 dk morarmaya bırakıldı. Kapatıcı (ultramount) ile kapatıldı. Işık mikroskobunda sayım yapılarak işaretlenme oranları belirlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 17.0 paket istatistik programı ile yapıldı. Elde edilen veriler üzerinde çok yönlü istatistik değerlendirmeler yapılmıştır. Ölçüm değerleri homojen dağılım göstermediği için non-parametrik testlerle çalışıldı. Gruplar arası farkın anlamlılığını değerlendirmede Kruskal-Wallis varyans analiz testi kullanıldı. Sürekli değişken değerlerden oluşan iki bağımsız grup arasında farklılığın olup olmadığı ise Mann-Whitney U Testi ile belirlendi. Anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edildi.

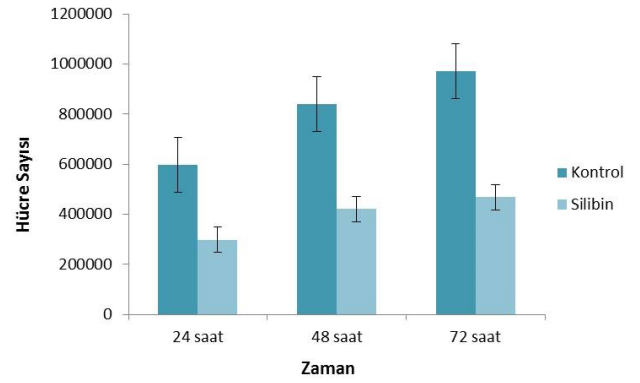
Bulgular

Doz Belirleme Deneyi Bulguları

24, 48 ve 72. saatlerin sonunda kuyucuklarda bulunan hücreler %0,5 tripsin ile ayrı ayrı toplanıp santrifüj edildi. Süpernatant kısımları atıldıktan sonra 1 ml medyum ile süspansiyon haline getirilip sayma kamarasıyla (hemasitometri) sayıldı. Toplam hücre sayıları kaydedilerek silibinin için ID₅₀ (İnhibisyon dozu %50) dozu 100 µM olarak saptandı.

Proliferasyon Deneyi Bulguları

6 kuyucuklu plâtelere kontrol ve silibinin grubu olarak ayrılarak sayım işlemi yapıldı. Kontrol grubuna ait kuyucuklardaki hücre sayılarında zamanla orantılı olarak artma gözlemlendi. Deney grubunda doz belirleme deneyinde her üç saat için ayrı ayrı bulunan IC₅₀ dozuna uygun olarak ekstrakt verilerek sayım yapıldı ve silibinin verilmesiyle hücre sayılarında anlamlı bir azalma gözlemlendi (p<0,05), (Grafik 1).

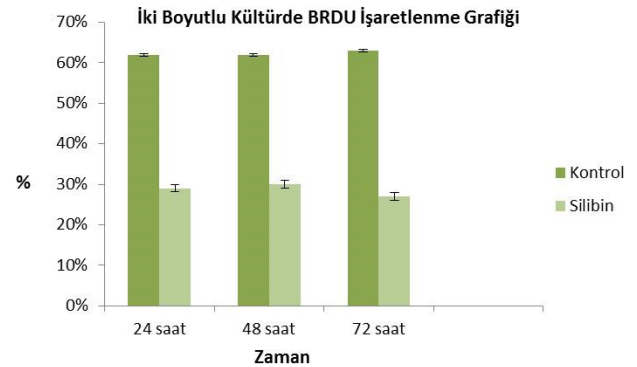


Grafik 1. Zamana göre hücre çoğalma verileri

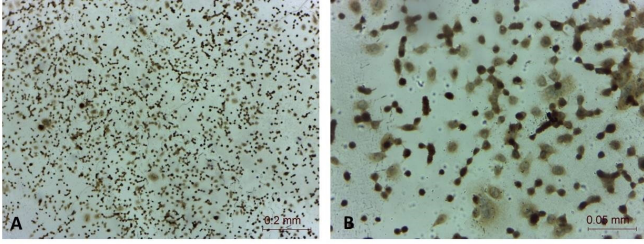
İki Boyutlu Kültürlerde BRDU İşaretlenme Değerleri

24 kuyucuklu plâtelere yuvarlak lameller üzerine ekilen 100.000 SW 480 hücresiyle yapılan BRDU işaretlemesi; her bir saat için (24, 48, 72) ayrı ayrı kontrol ve deney grupları şeklinde belirlendi. Kontrol grubunda tüm saatlerde sentez fazında çok sayıda BRDU ile işaretlenmiş hücreler gözlemlendi (Şekil 1, 2, 3).

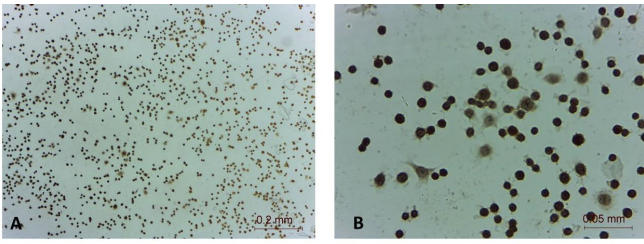
24-48-72 saatleri için verilen silibinin gruplarında ise kontrol grubuna kıyasla BRDU işaretleme indeksinde anlamlı bir azalma gözlemlendi (p<0,05), (Grafik 2, Şekil 4, 5, 6).



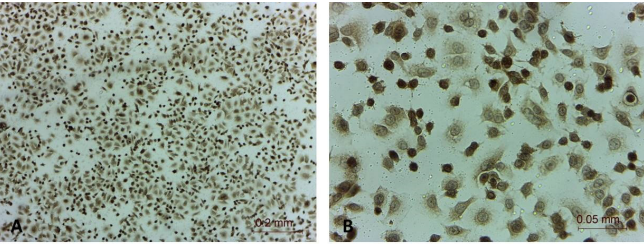
Grafik 2. İki boyutlu kültürlerde BRDU ile işaretlenme grafiği



Şekil 1. İki boyutlu kültürde BRDU ile immünohistokimyasal boyama. 24. saat kontrol grubu. BRDU ile yoğun boyanma gözlemlendi (AX10, BX40)



Şekil 2. İki boyutlu kültürde BRDU ile immünohistokimyasal boyama. 48. saat kontrol grubu. BRDU ile yoğun boyanma gözlemlendi (AX10, BX40)

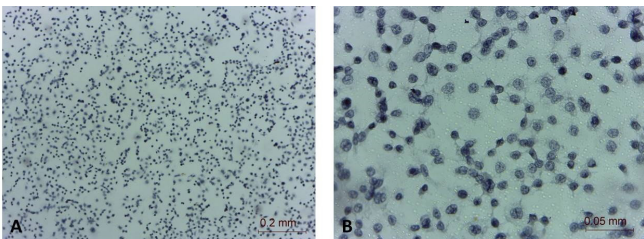


Şekil 3. İki boyutlu kültürde BRDU ile immünohistokimyasal boyama. 72. saat kontrol grubu. BRDU ile yoğun boyanma gözlemlendi (AX10, BX40)

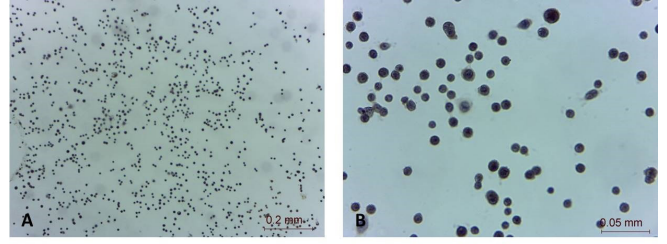
İki Boyutlu Kültürlerde Kaspaz-3 ile İşaretlenme Değerleri

24 kuyucuklu platelere yuvarlak lameller üzerine ekilen 100.000 SW 480 hücresiyle yapılan Kaspaz-3 işaretlemesi; her bir saat için ayrı ayrı kontrol ve deney grupları şeklinde belirlendi. Kontrol grubunda tüm saatlerde çok az sayıda apoptotik hücre gözlemlendi (Şekil 7, 8, 9).

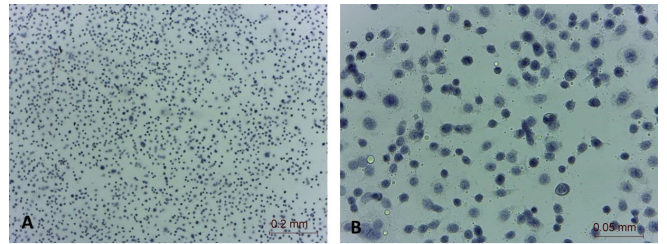
24-48-72 saatleri için verilen silibin gruplarında ise kontrol grubuna kıyasla çok fazla sayıda apoptotik hücre gözlemlendi ($p < 0,05$), (Grafik 3, Şekil 10, 11, 12).



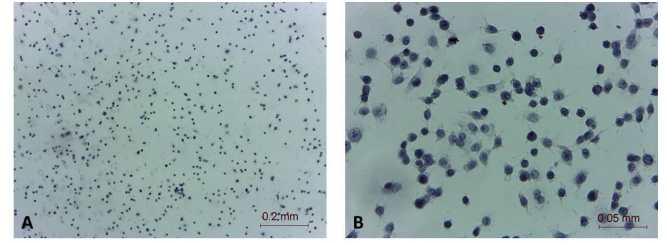
Şekil 7. Monolayer kültürde kaspaz-3 ile immünohistokimyasal boyama. 24. saat kontrol grubu. Kaspaz-3 ile işaretlenen hücreler (Ax20, Bx40)



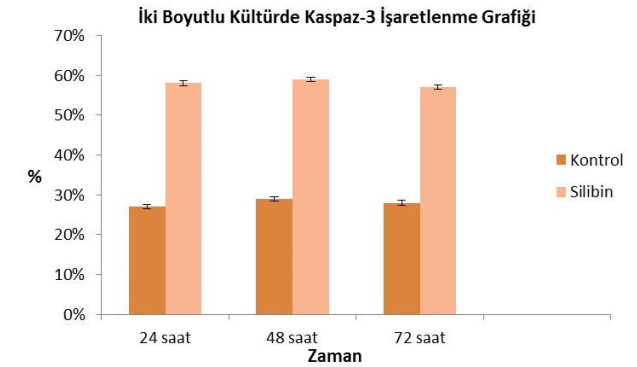
Şekil 4. İki boyutlu kültürde BRDU ile immünohistokimyasal boyama. 24. saat silibin grubu BRDU ile işaretlenen hücreler (AX10, BX40)



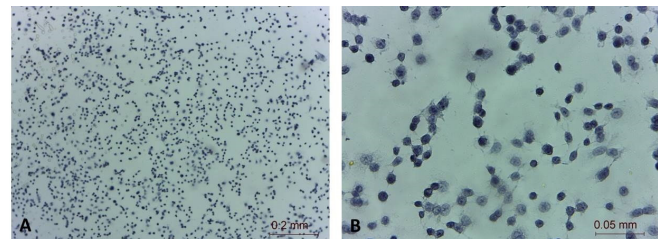
Şekil 5. İki boyutlu kültürde BRDU ile immünohistokimyasal boyama. 48. saat silibin grubu BRDU ile işaretlenen hücreler (AX10, BX40)



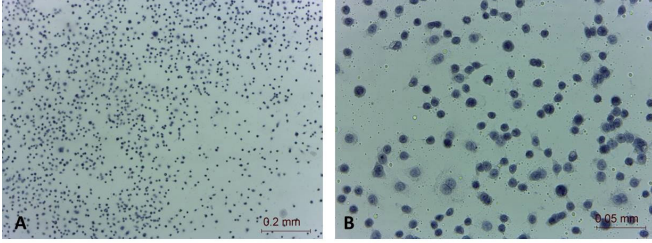
Şekil 6. İki boyutlu kültürde BRDU ile immünohistokimyasal boyama. 72. saat silibin grubu BRDU ile işaretlenen hücreler (AX10, BX40)



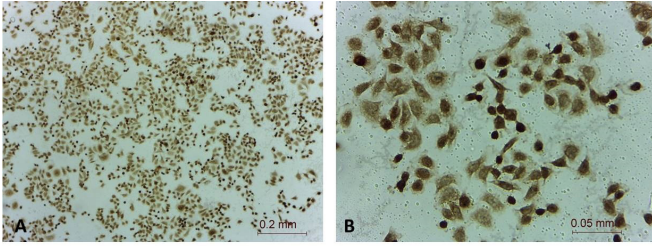
Grafik 3. İki boyutlu kültürde kaspaz-3 ile işaretlenme grafiği



Şekil 8. Monolayer kültürde kaspaz-3 ile immünohistokimyasal boyama. 48. Saat kontrol grubu. Kaspaz-3 ile işaretlenen hücreler (Ax20, Bx40)



Şekil 9. Monolayer kültürde kaspaz-3 ile immünohistokimyasal boyama. 72. Saat kontrol grubu. Kaspaz-3 ile işaretlenen hücreler (Ax20, Bx40)



Şekil 10. Monolayer kültürde kaspaz-3 ile immünohistokimyasal boyama. 24. saat silibin grubu; kaspaz-3 ile yoğun boyanma gözlemlendi (Ax20, Bx40)

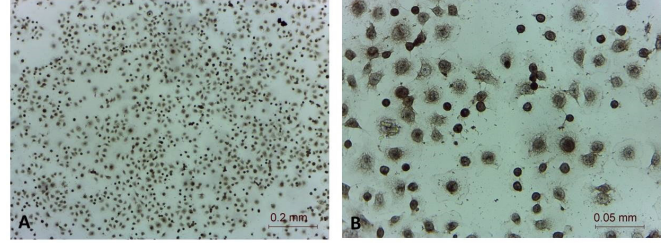
Tartışma

Kolon kanseri gastrointestinal sistemde meydana gelen, kanserin neden olduğu ölümlerde akciğer kanserinden sonra gelen ve etiyojisi hala net olarak anlaşılmayan kompleks bir kanser türüdür. Kötü beslenme, hareketsiz yaşam tarzı ve sigara kullanımı gibi farklı çevresel etkenlerle tetiklendiği düşünülmektedir. Beslenme şekliyle yakından alakalı bulunan kolon kanserinin özellikle yağlı besinler tüketme ve tüketim miktarının fazlalığıyla paralel oranda arttığı bilinmektedir. Risk faktörü olarak bunların yanı sıra genetik etmenler de rol oynamaktadır (26, 27).

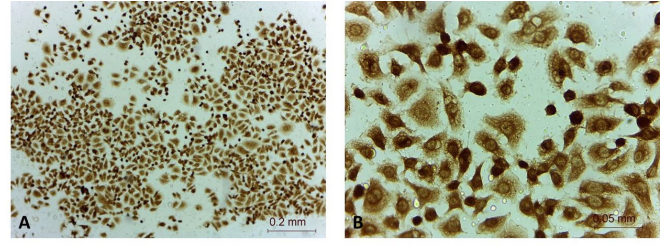
Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki, vejeteryan beslenme şekline sahip olan ve lignan içeren bitki yetiştiriciliği bakımından zengin olan ülkelerde yaşayan insanların kansere yakalanma riskleri daha azdır. Bu da lignanların birçok faydası olduğu düşüncesine özellikle kanser önleyici olduğu konusuna insanları daha da yakınlaştırmıştır (28, 29).

Lignanların etki mekanizmaları ve kullandıkları yollar konusunda bilinmeyen birçok nokta olmasından dolayı yeni çalışmalar daha çok bu yönde ilerlemektedir (30). Bitkilerden izole edilen lignanlarla yapılan bir çalışmada da, lignanların bağırsak florosunda metabolize edilerek NF-kB sinyal yolağı ile antiinflamatuvar etki gösterdiği gözlemlenmiştir (31). Lignanların antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve serbest radikallerden temizleyici işlevleri sahip oldukları fitoöstrojenik özelliklerine dayandırılmaktadır (32). Epidemiyolojik çalışmalarda lignanların hormona bağlı; meme, prostat gibi birçok kanser türlerinde koruyucu etki gösterdikleri bulunmuştur (33, 34).

Gerek insan sağlığı, gerekse doğa ve çevre sağlığı fitoterapinin gerekliliğini güçlendirmektedir. Bugün dünya nüfusunun çoğunluğu için bitkiler en tercih edilen ilaç kaynaklarıdır. Büyük farmasötik firmalar yeni lider yapılar için bir kaynak olarak bitkilere yeniden ilgi göstermektedirler. Fitoterapinin



Şekil 11. Monolayer kültürde kaspaz-3 ile immünohistokimyasal boyama. 48. saat silibin grubu; kaspaz-3 ile yoğun boyanma gözlemlendi (Ax20, Bx40)



Şekil 12. Monolayer kültürde kaspaz-3 ile immünohistokimyasal boyama. 72. saat silibin grubu; kaspaz-3 ile yoğun boyanma gözlemlendi (Ax20, Bx40)

var olan kimyasal ilaçlarla tedavinin yerine geçmesi söz konusu olmasa da tedavide kimyasal ilaçlara destek vermekte aynı zamanda da tedavi süresince yaşanan sıkıntıları hafifletmektedir (35).

Silybum marianum (devedikeni), Asteraceae familyasından bazı dikenli bitkilerin ortak adıdır. Devekengeli, meryemana diken, sütlü kengel olarak da bilinir. Meyveleri yaklaşık olarak 2000 yıldır karaciğer hastalıklarına karşı kullanılan bitki ile ilgili ilk araştırmalar 1958'de başlamıştır (5). Devedikeni tohumları %1–6 oranında silimarin içermesine karşın günümüzde Amerika ve Avrupa'da yoğunlaştırılmış meryemana diken ekstreleri %70–80 oranında silimarin içermektedir. Silimarin, dededikeni bitkisinin tohumlarında bulunan, silibin (silibinin), izosilibin, silikristin, silidianin, taksifolin ve dehidrosilibinin gibi flavonolignanlardan meydana gelmektedir (8). Bitkiden elde edilen silibin ekstraktının karaciğer, akciğer, mide, deri ve ince bağırsak kanserlerinde güçlü bir kanser kemoprotektif ajan olduğu ve antikarsinojenik etkileri olduğu gösterilmiştir (36).

Lee ve ark., silibinin insan meme karsinoma hücrelerinde MAPK sinyal yolunda AP-1 (metastaz, tümörögenesis, inflamasyon olaylarında genlerin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörü) aktivasyonunu bloke ederek MMP-9 (matriks metalloproteinaz 9-kanser hücrelerinin metastaz ve invazyonunda önemli rol oynar) ekspresyonunu baskıladığını gözlemlenmişlerdir (37). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada silibinin TCC-SUB insan mesane kanseri hücrelerinde CDKI-CDK-cyclin kaskadını modüle ettiğini ve kaspaz 3'ün aktive olması ile kanser hücrelerinde büyüme inhibisyonuna ve apoptotik hücre ölümüne sebep olduğu görülmüştür (23). Yapılan diğer bir çalışmada çeşitli hepatosellüler hücre hatlarında (HepG2, HuH7, PLC/PRF/5, Hep3B hücre hatları) silibinin doza bağlı olarak antiproliferatif etki gösterdiği, apoptotik etkisinin olduğu ve kanser hücrelerinin metastaz

ve invazyonunda önemli rol oynayan MMP 2 ve 9'un ekspresyonunu azaltığı görülmüştür (38).

Çalışmamızda silybum marianum bitkisinden elde edilen silibin ekstraktının iki boyutlu kültür ortamında, hücre çoğalması üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Bunun için hücre kültürü deneylerinde CCL-228-SW 480 kolon kanseri hücre soyu kullanılmıştır.

İki boyutlu kültürde doz belirleme deneyi sonuçlarımıza göre elde ettiğimiz silibinin 100 µM ID₅₀ dozu lamelli ekim yapıldıktan sonra hücrelere uygulanmış, 24, 48 ve 72 saat sürelerle beklendikten sonra DNA sentezi yapan hücreleri işaretlemek amacıyla timidin analogu olan BRDU ile immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Buna göre BRDU'yu alarak işaretlenmiş sentez fazındaki hücreler sayılarak yüzdeleri alınmış ve böylece BRDU işaretleme indeksi hesaplanmıştır.

Yapılan değerlendirmeye göre silibin (100 µM/ml) uygulanan gruptaki hücrelerde 24, 48, 72 saat süreleri sonunda işaretleme indeksinin kontrol grubu işaretleme indeksine oranla anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (p<0,05). Ayrıca tripan blue ile yapılan canlılık testinde de silibin verilen grupta hücre sayısında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (p<0,05).

Lamelli ekim deneylerinde apoptotik hücreleri belirlemek amacıyla immünohistokimyasal olarak aktif kaspaz-3 tayini yapılmıştır. Sonuçta kaspaz-3 ile boyanan hücre sayısında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (p<0,05). Bu da bize silibinin hücrelerde (CCL-228-SW 480 kolon kanseri hücre soyunda) apoptozisi tetiklediğini göstermektedir. Konuyla ilgili daha önce yapılan çalışmalarda silibinin kolon karsinoma hücre hatları üzerine etkisi ile ilgili çok az çalışma mevcuttur. Ayrıca kullandığımız yöntemlerle ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan çalışmamız bir ilki oluşturmaktadır.

Sonuç olarak silybum marianum bitkisinden elde edilen silibin ekstraktının CCL-228-SW 480 kolon kanseri hücrelerinde yapılan in vitro deneylerde verdiği sonuçlardan yola çıkarak bu bitkinin hücre popülasyonundaki artışı azaltmada etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Pfister DG, Rubin DM, Elkin EB, Neill US, Duck E, Radzyner M, et al. Risk adjusting survival outcomes in hospitals that treat patients with cancer without information on cancer stage. *JAMA oncology*. 2015; 1(9): 1303-10.
2. Tomida C, Aibara K, Yamagishi N, Yano C, Nagano H, Abe T, et al. The malignant progression effects of regorafenib in human colon cancer cells. *The Journal of Medical Investigation*. 2015; 62(3.4): 195-8.
3. <http://www.drahmetdobrucali.com/hastaliklar/kalin-barsak-kanseri-kolon-kanseri-kolorektal-kanser/> (Erişim tarihi: Aralık 2017)
4. Webb AL, McCullough ML. Dietary lignans: potential role in cancer prevention. *Nutrition and cancer*. 2005; 51(2): 117-31.
5. Acartürk R, Şifalı Bitkiler, Flora ve Sağlığımız. *Ovak*

Yayınları, No: 1 Karşıyaka, İzmir, 1996.

6. Ding T, Tian S, Zhang Z, et al. Dtermination of active component in silymarin by RP-LC and LC/MS. *J. Pharmacol. Biomed. Anal* 2001; 26: 155-61
7. Kocaman N, Dabak DÖ. Hepatoprotektif bir ajan: Silymarin. *Firat Med J* 2015; 20(3): 128-132.
8. Sanchez-Sampedro MA, Pelaez R, Corchete P. An Arabinogalactan Protein Isolated from Medium of Cell Suspensions Cultures of Silybum marianum Gaernt. *Carbohydrate Polymers*, 2008; 71: 634-638.
9. Morazzoni P, Bombardelli E. Silybum marianum (*Carduus marianus*). *Fitoterapia*, 1995; 64: 3-42.
10. Fraschini F, Demartini G, Esposti D. Pharmacology of silymarin. *Clinical Drug Investigation* 2002; 22: 51-65.
11. Kren V, Walterova D. Silybin and Silymarin-new effects and applications. *Biomed Papers* 2005;149: 29-41.
12. Kang JS, Jeon YJ, Park SK, Yang KH, Kim HM. Protection against lipopolysaccharide-induced sepsis and inhibition of interleukin-1 and prostaglandin E2 synthesis by silymarin. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 175- 81.
13. Nencini C, Giorgi G, Michelli L. Protective effect of silymarin on oxidative stress in rat brain. *Phytomedicine* 2007; 14: 129-35
14. Soto C, Recoba R, Barron H, Alvarez C, Favari L. Silymarin increases antioxidant enzymes in alloxan-induced diabetes in rat pancreas. *Comp Biochem Physiol* 2003; 136: 205-12.
15. Vinh PQ, Sugie S, Tanaka T, Hara A, Yamada Y, Katayama M, et al. Chemopreventive effects of a flavonoid antioxidant silymarin on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamineinduced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. *Jpn J Cancer Res*. 2002; 93: 42-49.
16. Kohno H, Tanaka T, Kawabata K, Hirose Y, Sugie S, Tsuda H, et al. A Naturally Occurring Polyphenolic Antioxidant Flavonoid, Inhibits Azoxymethane-Induced Colon Carcinogenesis in Male F344 Rats. *Int. J. Cancer*, 2002; 101: 461-468.
17. Ahmad N, Gali H, Javed S, Agarwal R. Skin cancer chemoprotective effects of a flavonoid antioxidant silymarin are mediated via impairment of receptor tyrosine kinase signaling and perturbation in cell cycle progression, *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 248: 294-301.
18. Singh RP, Tyangi AK, Zhao J, Agarwal R. Silymarin inhibits growth and causes regression of established skin tumors in SENCAR mice via modulation of mitogen-activated protein kinases and induction of apoptosis, *Carcinogenesis*, 2002; 23: 499-510.
19. Dorai T, Aggarwal B. Role of Chemopreventive Agents in Cancer Therapy. *Cancer Lett*. 2004; 215: 129-140.
20. Zi X, GrassoAW, Kung H-J, Agarwal R. A flavonoid antioxidant Silibinin inhibits activation of erbB1 signaling, and induces cyclin-dependent kinase inhibitors, G1arrest and anti-carcinogenic effects in human prostate carcinoma DU145 cells. *Cancer Res*. 1998; 58: 1920-9.

21. Zi X, Feyes DK, Agarwal R. Anti-carcinogenic effect of a flavonoid antioxidant silymarin in human breast cancer cells MDA-MB 468: induction of G1 arrest through an increase in Cip1/p21 concomitant with a decrease in kinase activity of CDKs and associated cyclins. *Clin Cancer Res.* 1998; 4: 1055-64.
22. Agarwal C, Singh RP, Dhanalakshmi IS, et al. Silibinin up-regulates the expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and causes cell cycle arrest and apoptosis in human colon carcinoma HT-29 cells. *Oncogene* 2003; 22: 8271-82.
23. Tyagi A, Agarwal C, Harrison G, Glode LM, Agarwal R. Silibinin causes cell cycle arrest and apoptosis in human bladder transitional cell carcinoma cells by regulating CDK1-CDK-cyclin cascade, and caspase 3 and PARP cleavages. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1711-20.
24. Erarslan E, Yüksel İ, Haznedaroğlu S. Kolorektal Karsinogenez ve Metabolik Sendrom İlişkisi. *Cumhuriyet Med J.* 2012; 34: 380-5.
25. Erarslan E, Yüksel İ. Obezite ve Gastrointestinal Kanser İlişkisi. *Yeni Tıp Dergisi.* 2011; 28(4): 203-6.
26. Bernacchia R, Preti R, Vinci G. Chemical Composition and Health Benefits of Flaxseed. *Austin J Nutri Food Sci.* 2014; 2(8): 1045.
27. Borlu M. Lavaş Ekmeğine Farklı Seviyelerde Keten (*linum usitatissimum*) Tohumu Unu Katkılanmasının Hamur ve Ekmek Özellikleri Üzerine Etkisi, Omega 3, Omega 6 Yağ Asitleri ve Lignan Açısından Değişimin Belirlenmesi, (Yüksek Lisans tezi), Pamukkale Üniversitesi: 2009.
28. Hausott B, Greger H, Marian B. Naturally occurring lignans efficiently induce apoptosis in colorectal tumor cells. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2003; 129(10): 569-76.
29. Sezgin C. Kanserde Bitkilerle Tedavide Örnek Uygulamalar. Bitkilerle Tedavi Sempozyumu. Merkezefendi Geleneksel Tıp Derneği s:73, 5-6 Haziran 2010.
30. Fuentealba C, Figuerola F, Estévez AM, Bastías JM, Muñoz O. Bioaccessibility of lignans from flaxseed (*linum usitatissimum*) determined by single batch in vitro simulation of the digestive process. *Journal of the science of food and agriculture.* 2014; 94(9): 1729-38.
31. During A, Debouche C, Raas T, Larondelle Y. Among plant lignans, pinoresinol has the strongest antiinflammatory properties in human intestinal Caco-2 cells. *The Journal of Nutrition.* 2012; 142(10): 1798-805.
32. Bernacchia R, Preti R, Vinci G. Chemical composition and health benefits of flaxseed. *Austin J Nutri Food Sci.* 2014; 2(8): 1045.
33. Danbara N, Yurı T, Tsujita-Kyutoku M, Tsukamoto R, Uehara N, Tsubura A. Enterolactone induces apoptosis and inhibits growth of Colo 201 human colon cancer cells both in vitro and in vivo. *Anticancer research.* 2005; May-Jun; 25(3B): 2269-76.
34. Nesbitt PD. Mammalian lignan production from flaxseed, studies in vitro and in humans. Graduate Department of Nutritional Sciences University of Toronto, Master of Science, 1997.
35. Baytop T. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün, Nobel Tıp Kitapevleri, 1999; 142-44.
36. Zhao J, Agarwal R. Tissue distribution of silibinin, the major active constituent of silymarin, in mice and its association with enhancement of phase II enzymes: implications in cancer chemoprevention. *Carcinogenesis*; 1999; 20 (11): 2101-2108.
37. Syng-Ook L, Yun-Jeong J, Hyo Gwon I, Cheorl-Ho K, Young-Chae C, In-Seon L. Silibinin suppresses PMA-induced MMP-9 expression by blocking the AP-1 activation via MAPK signaling pathways in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007; 354: 165–171
38. John J L, Wei C, Ke-Qin H. ‘Effects and mechanisms of silibinin on human hepatoma cell lines’ *World Journal of Gastroenterology*, 2007; 13(40): 5299-5305.



Vocal Cord Measures Based Artificial Neural Network Approach for Prediction of Parkinson's Disease Status

Parkinson Hastalığı Seviyesi Tahmininde Vokal Kord Ölçümü Tabanlı Yapay Sinir Ağı Yaklaşımı

Kaan Yılcıoğlu¹

¹Uskudar University, Department of Bioengineering, Istanbul, Turkey.

Abstract

Objective: Parkinson's disease is a chronic neurodegenerative impairment which causes movement impairment. Dopaminergic deficiency resulted from the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra causes the disease. UPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale) is an important scale for evaluation of clinical severity of Parkinson's disease. Recent computational studies using in silico prediction methods show promising results in terms of their potential diagnostic relevance. This study aims to evaluate the diagnostic potential of in silico methods using vocal cord vibrations and the UPDR scale of Parkinson's Disease for obtaining more precise diagnosis model.

Material-Method: In this study an in silico prediction model using telemonitoring measures, clinical motor and total UPDRS for diagnosis of Parkinson's disease was developed by using regression analysis with neural network model. In addition, we investigated the importance of different attributes in our regression algorithm provided from telemonitoring and UPDRS for evaluation of their predictive relevance.

Results: The correlation between predicted motor UPDRS score and clinical motor UPDRS score was found as 97%. Exclusion of Jitter values did not directly affect the predictive power of the model.

Conclusions: Clinical UPDRS scoring proved its importance to achieve to generate more predictive models.

Keywords: Parkinson's Disease, Artificial Neural Network, Regression Analysis

Özet

Amaç: Parkinson hastalığı kronik, ilerleyici ve nörolojik dejeneratif hareket bozukluğuna sebebiyet veren bir hastalıktır. Dopaminerjik yetersizlik, beyinde substantia nigra bölgesinin pars compacta kısmında dopaminerjik nöronların ölümü sonucu oluşur ve Parkinson hastalığına neden olur. BPHDÖ (Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği) Parkinson hastalığının klinik seyrini ölçmede kullanılan en yaygın ölçektir. Siliko tahmin yöntemlerinde kullanılan hesaplamaya dayalı son çalışmalar, tanısal uygulamalarla ilişkileri açısından umut vadetmektedirler. Çalışmada hesaplamalı metodların, vokal kord titreşimleri ölçümü (Telemonitoring) sonuçları kullanılarak Parkinson tanısında kullanılan BPHD ölçeği değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Method: Bu çalışmada yapay sinir ağı modeli yardımıyla regresyon analizi yöntemi kullanılarak motor, toplam BPHDÖ klinik sonuçları ve vokal kord ölçümleri kullanılarak Parkinson Hastalığı için tanısal bir model elde edilmeye çalışılmıştır. Buna ek olarak telemonitoring very setinden elde edilen regresyon algoritmasındaki ve BPHD ölçeğindeki farklı niceliklerin önemi araştırılmıştır.

Bulgular: Analiz sonucunda öngörülen BPHDÖ motor sonucu ile klinik ortamda değerlendirilen BPHDÖ motor sonuçları arasındaki korelasyon değeri %97 bulunmuştur. Telemonitoring değerlerinden olan, Jitter değerlerinin regresyon algoritmasından çıkarılmasının, modelin öngörü gücüne doğrudan etkisinin olmadığı görülmüştür.

Sonuç: Oluşturulan tahmin modellerinden elde edilen sonuçlar doğrultusunda, klinik BPHDÖ ölçümlerinin önemi ispatlanmıştır, telemonitoring eklenmesi ile daha iyi bir öngörü modeli oluşturulmuştur.

Anahtar kelimeler: Parkinson Hastalığı, Yapay Sinir Ağları, Regresyon Analizi

Introduction

Parkinson's disease, important neurodegenerative movement impairment, is a progressive and chronic disorder. English medical scientist James Parkinson found the disorder which after then was described as 'vibratile paralysis' (1). It is seen in 2% of the population over 65 years of age. It could not be diagnosed at early stages because of the slow progression.

The early symptoms are generally resulted from enteric nervous system and lower brain stem. Cells at substantia nigra produce dopamin hormone. Dopamin is the major chemical substance transmitting message between substantia nigra and other areas in the brain where responsible for controlling movement of body. Reduction of the cells responsible for dopamin production result to Parkinson's disease's motor symptoms (2).

Evaluation of clinical severity of Parkinson's disease, Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) is mostly used as the major scale. The UPDRS is consisted of three components; Behavior, mentation, mood which are major subjects for the scale (3).

Motor UPDRS ranges from 0-108, with 0 representing to free of symptom and 108 to severe motor deficit, and it also uses tremor, speech, facial expression and rigidity. Tsanas et al. reported a method that computes speech signal processing algorithms (4). Tsanas et al. has demonstrated an alignment between UPDRS and dysphonia measures. The association of the measures with total UPDRS and motor functions were demonstrated, using nonlinear and linear regression methods and a classification and regression tree (CART) method. In another study, Marius Ene et. al., 2008 proposed a successful classification model within healthy people and Parkinson's group through probabilistic neural networks by using telemonitoring analysis data set. It was shown that logarithmic transformation of the readings of dysphonia can significantly alter the identification potential for small changes in Parkinson's disorder symptoms. The log transformed measures showed superiority in feature selection attempts using Bayesian Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) linear regression (4).

In this study we aimed to demonstrate a prediction method for evaluation of clinical motor and total UPDRS using regression analysis with neural network. In addition, we investigated the importance of different attributes used in our regression algorithm for evaluation of their predictive relevance. We investigated whether some attributes could predict UPDRS without clinical data for evaluation the predictive efficiency of these attributes. Parkinson's telemonitoring data set is composed of voice measurements from 42 people with early stage Parkinson's disease. Data set attributes are; test time, sex, age, motor UPDRS (clinical score), total UPDRS (clinical score), 5 Jitter values, 6 shimmer values, RPDE, NHR, HNR, PPE and DFA. Exclusion of some attributes from the training data used for the regression model was done and results were examined by correlation scores between predicted and present UPDRS scores in order to show importance of different attributes.

Material-Method

Patients

Telemonitoring measures were obtained from previous study conducted by Goetz et al. (5). According to the data, 52 idiopathic Parkinson's disease subjects were evaluated. At least two of the following symptoms were used for selection of the subjects: rest tremor, bradykinesia, or rigidity, without evidence of other forms of Parkinsonism.

Model Selection: Linear Regression Neural Network

We applied linear regression model by using ANN (Artificial neural network) to telemonitoring data set to predict clinical Parkinson's disease evaluation scale, UPDRS (4). Telemonitoring is a simple voice analysis method that can offer precise evaluation of voice from vocal cord vibrations

(6). A simple linear regression line has an equation of $Y=\alpha+\beta X$, where X is the descriptor and Y is the dependent variable, ' β ' is the slope, and ' α ' is the intercept. However, this investigation required multiple linear regressions. Computer aided diagnosis with artificial neural networks can be employed to various types of imaging, clinical and biochemical data obtained from hospital records. Computer aided mathematical algorithms can classify different types of medical data and turn them into categorized outputs (7).

Neural Network architecture;

In Figure 1, each layer of nodes has inputs from previous layers. The outputs of nodes in one layer are inputs to the next. The inputs to each node to gather uses weighted linear combination. The inputs in hidden neuron j in Figure 1 are linearly combined to give below;

$$z_i=b_i+\sum_{i=1}^4 W_{ii}x_i.$$

In the hidden layer, this is then modified using a nonlinear function such as a sigmoid below;

$$s(z)=1/(1+e^{-(z)})$$

This equation representing to tendency is used to reduce the effect of extreme input values, gives the input for the next layer b1, b2, b3, and w1, w2, w3 ... are learned from data.

In this study, computer aided neural network based prediction model using telemonitoring measures, clinical motor and total UPDRS for evaluation of Parkinson's disease was established. We investigated the importance of different attributes with our algorithm for evaluation of their predictive relevance. The regression method has been applied by using RapidMiner 7.0 data mining software (8).

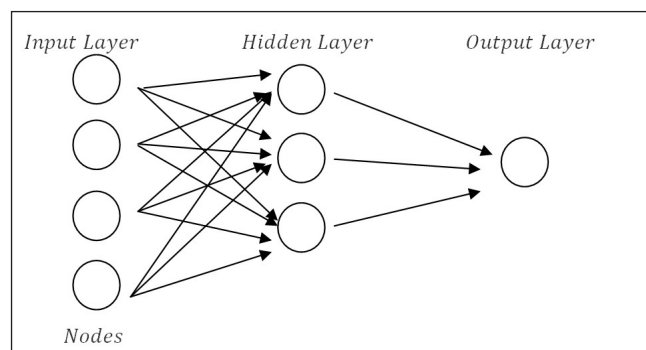


Figure 1. Multilayer feed-forward network

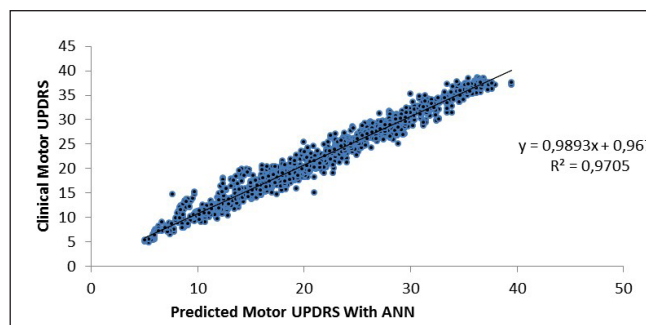


Figure 2. Correlation of clinical and predicted motor

Results

In order to predict motor UPDRS and total UPDRS, important clinical scales in Parkinson's disease, we used neural network model for linear regression analysis. We analyzed six different measurements within three data set. Firstly, motor UPDRS score was predicted with %97 correlation with clinical measurements by the means of neural network regression analysis (Figure 2). Test time, sex, age, Jitter (%), total UPDRS, Jitter: RAP, Jitter (Abs), Jitter: PPQ5, Shimmer, Jitter: DDP, Shimmer: APQ5, Shimmer (dB), Shimmer: APQ11, Shimmer: DDA, Shimmer: APQ3, NHR, RPDE, DFA, HNR and PPE were selected as training attributes. Consequently, we excluded total UPDRS attribute from training data set, and analysis was repeated. Accordingly, correlation of predicted motor UPDRS and clinical motor UPDRS was shown to be reduced to 72% (Figure 3). Therefore, results demonstrated the importance of clinical evaluation to achieve more vigorous predictive models. Exclusion of clinical data clearly impairs the predictive capability of the model up to 20%. Use of motor UPDRS and total UPDRS together with other attributes clearly increases the predictive power.

Total UPDRS score was predicted with 97% correlation when motor UPDRS clinical measurements were used in the training data set (Figure 4). When we excluded the motor UPDRS attribute from training set, total UPDRS prediction efficiency reduced up to 76% (Figure 5). Just as we see the decreased predictive power of the regression model when we exclude motor UPDRS scores from training set while we predict total UPDRS scores, predictive power of the model reduced up to 21% for prediction of total UPDRS when we exclude motor UPDRS scores from training data set. Thus, clinical measurements once more proved their importance to achieve to generate more predictive models. Another important point is that motor UPDRS and total UPDRS scores have similar importance in terms of their predictive relevance.

After that, we excluded all Jitter values from training data set and predicted motor UPDRS scores. The correlation between predicted motor UPDRS score and clinical motor UPDRS score was found as 97% (Figure 6). Accordingly, exclusion of Jitter values did not directly affect the predictive power of the model, so that Jitter values can be excluded for the future prediction attempts.

Afterwards we removed Jitter values and total UPDRS scores together and predicted motor UPDRS scores. The correlation between predicted and clinical motor UPDRS score was found as 79% (Figure 7). Once more it is seen that clinical evaluations should be done and absolutely added to training data set in order to generate more powerful predictive models.

Discussion

Motor UPDRS score was predicted with high accuracy by using attributes involving test time, sex, age, Jitter (%), total UPDRS, Jitter: RAP, Jitter (Abs), Jitter: PPQ5, Shimmer, Jitter: DDP, Shimmer: APQ5, Shimmer (dB), Shimmer: APQ11, Shimmer: DDA, Shimmer: APQ3, NHR, RPDE, DFA, HNR and PPE (Figure 2). Exclusion of total UPDRS

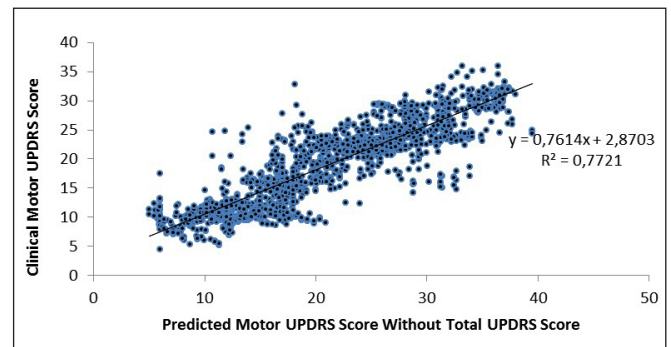


Figure 3. Correlation of clinical and predicted motor UPDRS without total UPDRS

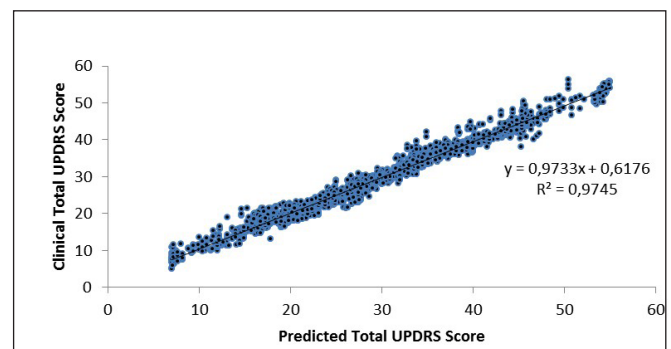


Figure 4. Correlation of clinical and predicted total UPDRS

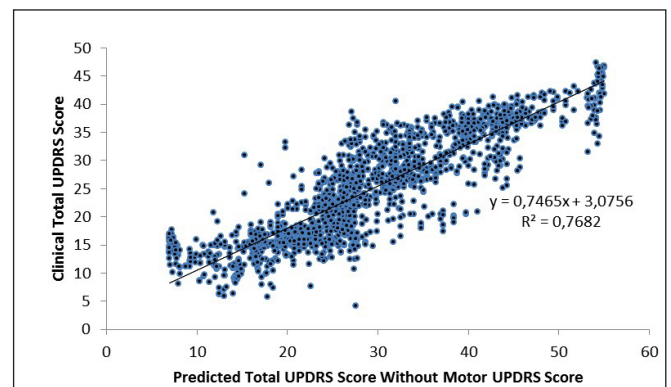


Figure 5. Correlation of clinical and predicted total UPDRS score without motor UPDRS

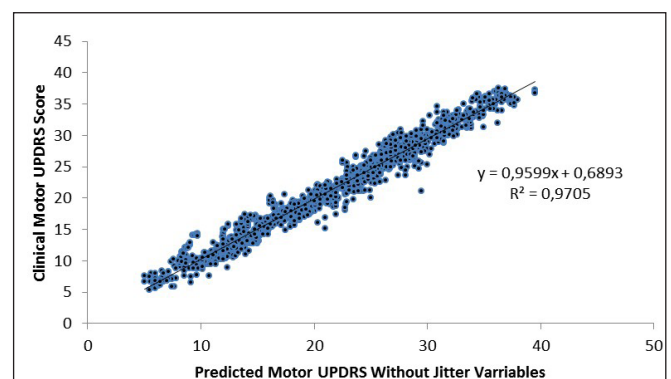


Figure 6. Correlation of clinical and predicted motor UPDRS score without Jitter variables

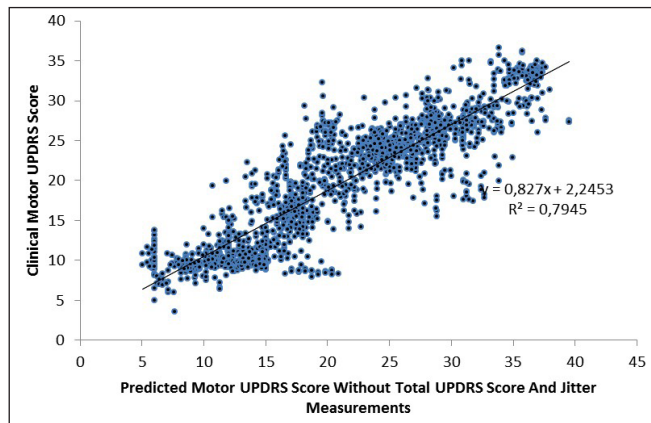


Figure 7. Correlation of clinical and predicted motor UPDRS score without Jitter variables and total UPDRS

attribute from training set, and analysis was repeated. Correlation of predicted motor UPDRS and clinical motor UPDRS was shown to be reduced to 72% (Figure 3). This suggests motor UPDRS measures are highly correlated with total UPDRS score. Evaluation of secondary motor deficits play important role in diagnosis of Parkinson's disease (9). Therefore, lower accuracy of prediction is resulted when total UPDRS is excluded from training attributes. In order to demonstrate strong association between motor UPDRS and total UPDRS scores, we then excluded motor UPDRS score from attributes when predicting total UPDRS score. Once more, motor UPDRS proved its importance in diagnosis in Parkinson's disease.

After exclusion of Jitter values from training attributes. The correlation between predicted motor UPDRS score and actual motor UPDRS score was found as 97% (Figure 6). Exclusion of Jitter values did not directly affect the predictive power of the model, so that it can be suggested that Jitter values are not enough to predict motor UPDRS with high accuracy without clinical evaluation by using UPDRS. But including Jitter values obtained from telemonitoring would indeed increase the prediction power which might be useful in early diagnosis of Parkinson's disease.

In this study we demonstrated the importance of different predictive attributes as biomarkers for potential early diagnosis of Parkinson's disease. Clinical evaluation scores were shown to be utmost important for achieving more accurate and robust prediction models. Different variables might be added to training features so that the potential of predictive model might be improved for the clinical diagnosis of the disease.

Acknowledgements

This study is funded by Uskudar University.

Abbreviations

UPDRS: Unified Parkinson's disease rating scale

CART: Classification and regression tree

LASSO: Least absolute shrinkage and selection operator

RPDE: Recurrence period density entropy

DFA: Detrended fluctuation analysis

PPE: Pitch period entropy

HNR: Harmonics to noise ratio

NHR: Noise to harmonics ratio

References

1. Poirier J, Parkinson J. *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillessement* 2013; 11(1): 65–72.
2. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet* 2015; 386(9996): 896–912.
3. Tsanas A, Little MA, McSharry PE, Ramig LO. Accurate telemonitoring of Parkinson's disease progression by noninvasive speech tests. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2010; 57(4): 884–893.
4. Tsanas A, Little MA, McSharry PE, Ramig LO. Enhanced Classical Dysphonia measures and sparse Regression for Tele Monitoring of Parkinson's disease Progression 2010; 594–597.
5. Goetz CG, Stebbins GT, Wolff D, DeLeeuw W, Bronte-Stewart H, Elble R. et. al. testing objective measures of motor impairment in early Parkinson's disease: Feasibility study of an at-home testing device *Movement Disorder* 2009; 24(4): 551-556.
6. Little MA, McSharry PE, Hunter EJ, Spielman J, Ramig LO. Suitability of dysphonia measurements for telemonitoring of Parkinson's disease. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2009; 56(4): 1015-1022.
7. Amato F, López A, Peña-Méndez EM, Vañhara P, Hampl A, Havel J. Artificial neural networks in medical diagnosis. *Journal of Applied Biomedicine* 2013; 11(2): 47-58
8. Hofmann M, Klinkenberg R. *RapidMiner: Data MiningUse Cases and Business Analytics Applications* Chapman & Hall / CRC Data Mining and Knowledge Discovery Series, CRC Press, 2013
9. Jankovic, J. Parkinson's disease: Clinical Features and Diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(4): 368-76.



Upper Airway Morphology and Head Posture in Healthy Men and Women Sağlıklı Erkek ve Kadınlarda Üst Hava Yolu Morfolojisi ve Baş Postürü

Aynur Medine Şahin Sağlam¹, Neslihan Ebru Şenişik²

¹Incident Dental Clinic, Isparta, Turkey.

²Suleyman Demirel University Faculty of Dentistry Department of Orthodontics, Isparta, Turkey.

Abstract

Objective: The aim of our study was to investigate morphological differences in the upper airway of healthy men and women on lateral cephalometric radiographs.

Material-Method: In our study, we evaluated 76 lateral cephalometric radiographs of adult subjects (38 men and 38 women) with class I skeletal pattern taken in natural head posture. In order to determine natural head posture, we used self-balance position, which was transferred to the cephalostat by means of a fluid level device. All lateral cephalograms were traced manually. The effect of gender on upper airway morphology and natural head posture was evaluated using Student's t-test.

Results: We found that measurements used in the determination of natural head posture were similar for men and women. Linear measurements regarding the position of bony structures (MP-AH, AH-AH1, C3ia-AH, and Ba-C3ia), soft tissue (PNS-P, MPT, PNS-Et, TGL, and TGH), tongue area, soft palate area, and oropharynx area were statistically significant, with respect to gender.

Conclusions: The hyocervical relation is affected by gender differences whereas hyomandibular relation is well balanced in subjects with normal occlusion and class I skeletal pattern and was not affected by gender. Natural head posture was not affected by gender differences. Tongue area, soft palate area, and oropharynx area are larger in men. However, no statistically significant differences were observed between genders for nasopharynx and hypopharynx areas.

Keywords: Upper Airway, Natural Head Posture, Nasopharyngeal Area

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı lateral sefalometrik radyograflar üzerinde sağlıklı erkek ve kadınların üst hava yolu morfolojisindeki ve baş postüründeki farklılıkları incelemektir.

Materyal-Metot: Çalışmamızda doğal baş postüründe alınmış, 38 erkek, 38 kadın toplam 76 erişkin bireye ait lateral sefalometrik radyograf değerlendirilmiştir. Doğal baş postürünün belirlenmesinde self-balans pozisyonu kullanılmıştır. Tüm lateral sefalometrik radyograflar manuel olarak çizilmiştir. Üst hava yolu ve doğal baş postürü üzerine cinsiyetin etkisi Student's t-test kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmanın sonuçlarına göre doğal baş postürü kadınlarda ve erkeklerde istatistiksel olarak benzerdir. ($p > 0,05$) Kadın ve erkekler arasındaki farklılığın belirlenmesi için yapılan ve kemik yapıların pozisyonunun belirlenmesinde kullanılan lineer ölçümler (MP-AH, AH-AH1, C3ia-AH, ve Ba-C3ia), yumuşak doku ölçümleri (PNS-P, MPT, PNS-Et, TGL, TGH), dil alanı, yumuşak damak alanı ve orofarenks alanı istatistik olarak farklıdır. ($p < 0,05$)

Sonuç: Hyoservikal ilişki cinsiyet farklılığından etkilenirken, hyomandibuler ilişkiler iskeletsel sınıf I paterne sahip erkek ve kadınlarda dengededir ve cinsiyetten etkilenmemektedir. Doğal baş postürü de cinsiyet farklılığından etkilenmemektedir. Dil alanı, yumuşak damak alanı ve orofarenks alanı erkeklerde daha geniştir. Nazofarenks ve hipofarenks alanı ise kadın ve erkeklerde benzerdir.

Anahtar kelimeler: Üst havayolu, Baş Postürü, Nazofaringeal Alan

Introduction

The soft tissue of the oral and nasal pharynx is potentially related to the size and shape of the oral and nasal airway and obstructive sleep apnea (OSA), which is a common disorder characterized by repetitive episodes of upper airway narrowing or collapse (1). Obstructive sleep apnea is more common in men than women even though women with OSA tend to be more obese and have smaller upper airways than men (2). This gender difference in the prevalence of OSA has

not been explained adequately on the basis of upper airway size (3).

The upper airway is divided into 3 parts: nasopharynx, oropharynx, and laryngopharynx. The nasopharynx and the oropharynx have significant locations and functions as they form a part of a unit in which deglutition and respiration are carried out. Nasal obstruction secondary to hypertrophied inferior turbinates, hypertrophy of the faucial tonsils, and the adenoid pad can result in loud snoring, chronic

mouth breathing, OSA, sleep disorders, excessive daytime sleepiness (4), and postural changes. Open mandible posture, inadequate lip structure, forward and downward positioning of the tongue, extensive neck posture, long face syndrome, and adenoid face can occur (5-7). A reciprocal influence can be expected between upper airway structures and dentofacial pattern. In many studies, significant relationships between upper airway structures and dentofacial and/or craniofacial structures were reported (7).

Several techniques (cineradiography, fibroscopy, acoustic reflection, flouroscopy, computed tomography, and magnetic resonance imaging) have been used to visualize and assess upper airway size and function (8-9). Lateral cephalometry is the most commonly used technique because of its relative simplicity, accessibility, low-cost, and minimal radiation exposure (9). Cephalometry is used less often and usually in clinical research to assess cranio-cervical angulations, pharyngeal relationships, soft palate dimensions, and hard tissue abnormalities (10, 11).

Studies have demonstrated that patients with OSA had extended head posture, reduced oropharyngeal airway dimensions, enlarged tongues and soft palate, and low position of the hyoid bone and tongue (1, 9-12). Gender differences amongst the majority of OSA patients have not been explained adequately and it has been suggested that risk factors and the mechanism of OSA may differ between men and women (13). However, these studies examined primarily the upper airway in OSA patients. Few studies have examined upper airway dimensions in normal subjects and their associated gender differences (8, 11, 14, 15). Comparative assessment of head posture and upper airway dimensions in adult male and female subjects with normal vertical dimensions and class I skeletal pattern can provide a standard norm for determining pharyngeal airway structure and gender differences amongst OSA cases.

The purpose of our study is to investigate head posture and upper airway dimensions on cephalometric radiographs of healthy adult male and female subjects with skeletal class I pattern. The null hypothesis was that there are no statistically significant differences between men and women with regards to head posture and upper airway dimensions.

Material-Method

In our retrospective study, inclusion criteria for participants were (a) all permanent teeth present and fully erupted except for the third molar teeth, (b) skeletal class I pattern with ideal occlusion, (c) parents of Turkish origin, (d) no visual and hearing disorders, (e) no orthodontic treatment and orthognatic surgery, and (f) no burns, injuries, or cicatrix tissue in the head and neck regions, (g) no breathing and swallowing disorders, and (h) chronologic age ≥ 18 years.

In our study, 76 cephalometric radiograph films of 38 men and 38 women in natural head posture were evaluated. In the postural recording method, radiographs were taken with the subject standing in orthoposition (i.e., natural head posture as originally defined by Mølhave (16) as the intentional

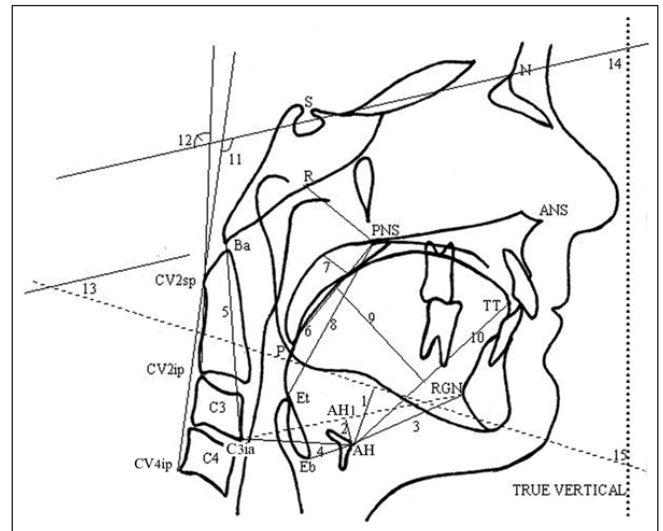


Figure 1. The landmarks, linear and angular measurements

(1) MP-AH, linear distance along a perpendicular from AH to the mandibular plane; (2) AH-AH1, linear distance between AH and perpendicular to the line C3ia to the RGN (retrognathion); (3) AH-RGN, linear distance between AH and RGN; (4) C3ia-AH, linear distance between C3ia and AH; (5) Ba-C3ia, linear distance between Ba and C3ia; (6) PNS-P, linear distance between PNS and P; (7) MPT, the maximum thickness of the soft palate measured on a line perpendicular to the PNS-P line; (8) PNS-Et, linear distance between PNS and Et; (9) TGL, the tongue length-the linear distance between Eb and TT; (10) TGH, the tongue height- a line perpendicular to the Eb-TT line; (11) CVTS, the angle constructed by an extension of the line CV2sp to CV4ip plane and the SN plane; (12) OPTS, the angle constructed by an extension line of CV2sp and CV2ip plane; (13) SN-MP, the angle constructed by the SN plane and mandibular plane; (14) SN-VER, the angle constructed by the SN plane and the true vertical plane; (15) MP-VER, the angle between the mandibular plane and true vertical plane; AH, the most anterior and superior point on the hyoid bone; C3ia, the most inferior anterior point on the third cervical vertebrae; RGN, the most inferior posterior point on the mandibular symphysis; Ba, basion; PNS, posterior nasal spine; P, the most inferior tip of the soft palate; ET, the tip of epiglottis; Eb, the base of epiglottis; TT, the most anterior point of tongue tip; CV2sp, the most superior and posterior point on the posterior surface of the second vertebral corpus; CV4ip, the most inferior and posterior point of the fourth vertebral corpus; S, sella; N, nasion; CV2ip, the most inferior and posterior point of the second vertebral corpus.

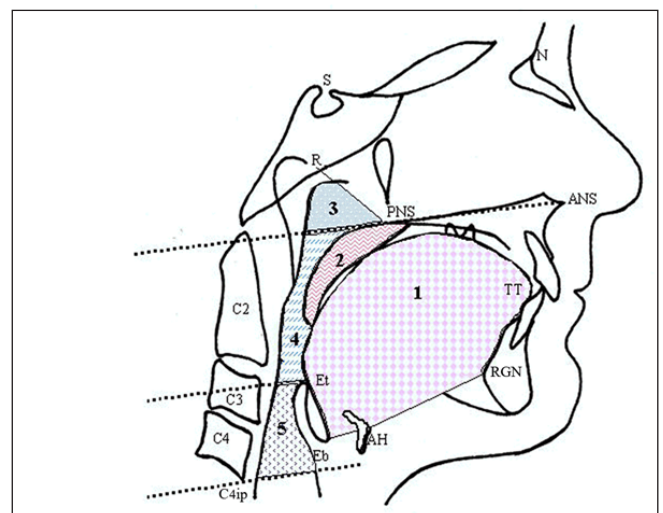


Figure 2. The landmarks and area measurements

(1) Tongue area, the cross-sectional area outlined by the dorsum of the tongue surface and the lines that connect TT, RGN, AH and Eb; (2) soft palate area, it is outlined where it starts and ends at PNS; (3) nasopharynx area, the cross-sectional area outlined by ANS-PNS line, posterior pharyngeal wall, and the line that connects R and PNS; (4) oropharynx area, the area outlined by the ANS-PNS line, the posterior surface of the soft palate, the postero-inferior surface of the tongue, and a line parallel to ANS-PNS line at Et point; (5) hypopharynx area, it is outlined by the inferior border of the oropharyngeal wall; TT, the most anterior point of the tongue tip; RGN, the most inferior posterior point on the mandibular symphysis; AH, the most anterior and superior point of the hyoid bone; Eb, the deepest point of the epiglottis; ANS, anterior nasal spine; PNS, posterior nasal spine; ET, the tip of epiglottis; C4ip, the most inferior anterior point on the fourth cervical vertebrae.

position from standing to walking; it was later adopted and modified by Solow and Tallgren (17) while it was defined elsewhere (18). Subjects were asked not to swallow, move their heads and tongues, or contact their teeth lightly while the radiographs were being taken. Radiographs were taken by usual standardized methods.

Gender differences in head posture and upper airway dimensions were determined from lateral cephalograms. Radiographs were traced and measured by 1 investigator (NEŞ). Linear measurements, angular measurements, and landmarks used in our study are shown in Figure 1. Concerning area measurements, the tongue area is measured as the cross-sectional area outlined by the dorsum of the tongue surface and the lines that connect TT, RGN, AH, and Eb. The soft palate area is outlined where it starts and ends at

PNS. The nasopharynx area is measured as the cross-sectional area outlined by the ANS-PNS line, the posterior pharyngeal wall, and the line that connects R and PNS. The oropharynx area is measured as the area outlined by the ANS-PNS line, the posterior surface of the soft palate, the postero-inferior surface of the tongue, and a line parallel to the ANS-PNS line at Et point. The hypopharynx area is outlined by the inferior border of the oropharynx, the posterior surface of the epiglottis, a line parallel to the palatal plane at C4ip, and the posterior pharyngeal wall (Fig. 2).

The area measurements in our study were assessed by digital planimeter (X-Plan 360C, Ushikata, Tokyo, Japan), which is a measuring instrument used to determine the area of an arbitrary 2-dimensional (2D) shape. After tracing the area borders, we used the planimeter to measure each area

Table 1. Statistical comparisons of male and female groups for linear and angular measurements

Measurements	Male (n=38)			Female (n=38)			p-value
	X±SD	Min.	Max.	X±SD	Min.	Max.	
MP-AH (mm)	15.63±5.09	2.00	25.50	11.35±3.93	1.50	19.00	<0.001
AH-AH1 (mm)	-9.78±5.47	-22.00	2.00	-2.37±3.53	-7.50	9.00	<0.001
AH-RGN (mm)	39.29±3.85	27.00	48.00	39.33±4.81	30.00	49.00	NS
C3ia-AH (mm)	42.58±3.85	34.50	50.00	35.32±3.63	29.50	46.50	<0.001
Ba-C3ia (mm)	66.68±4.88	50.00	78.50	61.55±3.50	56.00	68.00	<0.001
PNS-P (mm)	39.65±3.99	31.50	47.00	35.68±3.03	30.50	42.00	<0.001
MPT (mm)	11.15±1.74	7.50	16.00	9.65±1.50	7.00	13.50	<0.001
PNS-Et (mm)	73.41±5.05	64.00	84.00	62.68±5.01	50.00	71.00	<0.001
TGL (mm)	80.54±5.08	70.00	89.50	75.97±4.58	66.00	86.00	<0.001
TGH (mm)	41.76±3.89	34.00	64.50	36.61±3.23	31.00	43.00	<0.001
CVTS°	103.49±6.12	88.00	117.50	104.88±7.23	87.00	120.00	NS
OPTS°	99.13±7.57	81.00	113.00	99.79±7.75	81.00	117.50	NS
SN-MP°	27.90±5.29	17.00	40.00	29.23±5.65	17.00	132.00	NS
SN-VER°	85.00±6.03	74.00	103.00	86.43±5.63	75.00	98.00	NS
MP-VER°	66.84±6.34	50.00	76.00	64.12±5.86	51.00	76.00	NS

X: mean, SD: standard deviation, NS: non-significant, Min: minimum, Max: maximum.

Table 2. Statistical comparisons of male and female groups for area measurements

Measurements	Male (n=38)			Female (n=38)			p-value
	X±SD	Min.	Max.	X±SD	Min.	Max.	
Tongue Area (mm ²)	3442.57±345.71	280.01	4166.07	2875.33±491.4	358.45	3536.98	<0.001
Soft Palate Area (mm ²)	325.71±66.21	197.02	611.20	245.21±50.00	162.55	366.89	<0.001
Nasopharynx Area (mm ²)	258.87±72.34	120.64	448.02	273.41±59.24	138.14	414.55	-NS
Oropharynx Area (mm ²)	662.93±132.14	397.30	995.96	516.01±115.22	299.57	719.74	<0.001
Hypopharynx Area (mm ²)	329.07±131.84	34.48	752.76	295.88±96.17	134.23	576.91	-NS

X: mean, SD: standard deviation, NS: non-significant, Min: minimum, Max: maximum.

3 times and then the mean value was calculated. The mean of the 3 measurements for each area was used for statistical evaluation. Effects of gender differences on craniofacial structures and upper airway dimensions were investigated using a paired Student's t-test. Data were analysed using IBM SPSS v7.5 (IBM, Armonk, NY, USA).

Results

Linear Measurements (Table 1): Statistically significant differences between genders were observed in vertical (MP-AH, AH-AH1) and horizontal positions (C3ia-AH) of the hyoid bone ($p < 0.001$). Ba-C3ia measurement showed statistically significant differences between genders ($p < 0.001$). Length of the suprahyoid muscles (AH-RGN) did not show any significant differences between genders. Differences in length and height of the soft palate area (PNS-P and MPT) between genders were statistically significant ($p = 0.001$). PNS-Et linear measurement was statistically significant between genders ($p < 0.001$). Additionally, differences in length and height of the tongue (TGL, TGH) between genders were statistically significant ($p < 0.001$).

Angular Measurements (Table 1): Head posture measurements (CVTS, OPTS, SN-VER, MP-VER) and mandibular plane angle (SN-MP) were not statistically significant between genders.

Area Measurements (Table 2): Differences in the tongue area, soft palate area, and oropharynx area measurements between genders were statistically significant ($p < 0.001$). There were no statistically significant differences observed in measurements of the nasopharynx and hypopharynx areas between genders.

Discussion

Comparative assessment of head posture and upper airway dimensions in healthy adult male and female subjects with normal vertical dimensions and class I skeletal pattern can provide a standard norm for determining pharyngeal airway structure and gender differences amongst OSA cases. In our study, head posture and upper airway dimensions of healthy 38 adult male and 38 adult female subjects with ideal occlusion and class I skeletal pattern on cephalometric radiographs were investigated.

Statistically significant differences between genders were observed in vertical (MP-AH, AH-AH1) and horizontal positions (C3ia-AH) of the hyoid bone. Linear measurements of the bony structures that encircle the upper airways showed that the hyoid bone was situated more inferiorly and anteriorly in men as opposed to women. By contrast, length of the suprahyoid muscles (AH-RGN) did not show any significant differences between genders. These results indicate that hyocervical relation is affected by gender whereas hyomandibular relation is well balanced in all subjects with normal occlusion and class I skeletal pattern, regardless of gender. Body size differences between men and women could be a reason for this difference. Daniel et al. suggested that, in order to accommodate a larger tongue, a compensatory mechanism may exist only in men; this may

be a possible reason for this difference (8). Our results are in agreement with previous studies (6, 8, 10, 15, 19).

According to linear measurements, the soft palate was longer and thicker (PNS-P, MPT; $p < 0.001$), and the tongue was longer and higher in men than in women (TGL, TGH; $p < 0.001$). Difference in PNS-Et linear measurement between genders was statistically significant ($p < 0.001$). Differences in body sizes between genders were similar to the aforementioned linear measurements and statistically significant. These anatomical differences can be explained by the more massive physical structures observed in the necks of men (8). These findings were in agreement with previous studies (8, 14, 20).

Natural head posture—which is controlled by the need to maintain a patent pharyngeal airway—is not only related to respiratory function (12) but it is also related to other guiding mechanisms, such as sight, hearing, and vestibular orientation (21, 22).

In our present study, lateral cephalometric radiographs were obtained in natural head posture. Our study results showed that differences in head posture measurements—head position in relation to the cervical vertebrae (CVTS, OPTS), natural head position (SN-VER), mandibular position in relation to natural vertical line (MP-VER), and mandibular plane angle (SN-MP)—between genders were not statistically significant and that natural head posture was not affected by gender. Unlike our study results, studies conducted by Kollias and Krogstad (10) and Özbek et al. (12) showed higher CVTS measurements in men than in women. In contrast, Sandıkçioğlu et al. (23) and Fjellvang et al. (21) estimated lower CVTS measurements in men than in women. For women, Kollias and Krogstad (10) and Tallgren and Solow (24) estimated lower CVTS measurements than our study. With regards to OPTS measurements, Huggare and Cooke (25) had lower CVTS measurements in both genders while Sandıkçioğlu et al. (23) and Fjellvang et al. (21) only had lower CVTS measurements in men. By contrast, Özbek et al. (12) found that men had higher CVTS measurements. OPTS measurements of male subjects in our study were in concordance with Kollias and Krogstad (10) results; however, there were lower OPTS measurements of female subjects in some studies (10, 19, 24). Furthermore, some authors (22, 26) obtained lower results in studies where male and female subjects were pooled into group.

With regard to our natural head position measurements (SN-VER), Kollias and Krogstad (10) and Huggare and Cooke (25) had higher results for both genders. Özbek et al. (12) estimated higher measurements in men as well. Fjellvang et al. (21) and Sandıkçioğlu et al. (23) were unique in that they recorded lower natural head position in the studies of women; Tallgren and Solow (19, 24) had higher measurements than our group. Cole et al. (27) had similar results while Doğan and Ertürk (22) and Solow and Sonnensen (26) estimated higher measurements in their pooled groups. Postural recording methods and / or compositions of samples are possible causes for the varying results of the evaluated studies. However, in all of these studies it was accepted and proven that natural

head posture was not affected by gender differences.

There were statistically significant differences in the tongue area, soft palate area, and oropharynx area between genders. No statistically significant differences were observed in nasopharynx and hypopharynx area measurements between genders. However, the tongue area, soft palate area, and oropharynx area were wider in men than in women ($p < 0.001$). Similarly, Huang et al. (28) showed that healthy men had larger pharyngeal areas than healthy women when awake. Our area measurements were in concordance with previous studies (11, 15). One possible explanation for this is that small upper airway size in women could be related to body size or differential fat deposition in the neck and around the upper airways. It was demonstrated that there was no correlation between body mass index and pharyngeal size in either men or women (13).

The oropharynx may be one of the most changeable areas of the pharyngeal airway. Linear regression equations for the tongue area, soft palate area, nasopharynx, oropharynx, and hypopharynx indicated that a significant linear relationship existed between the 2D cross-sectional area and the 3-dimensional (3D) volume of the tongue area, soft palate, and nasopharynx. However, such a significant linear relationship did not exist for the 3D volume of the oropharynx and hypopharynx (18). By contrast, 3D study and MR study results showed that pharyngeal dimensions were not affected by gender (8, 29). Possible reasons for these conflicting results could be study design, subject variables, sample size, imaging techniques, or measurement variables.

In our study, healthy adult subjects with skeletal class I pattern and ideal occlusion were selected so that airway dimensions, hyoid bone measurements, and head posture measurements would reflect only normal healthy anatomic structures without pathology. Additionally, adult subjects were selected in order to eliminate influences of growth. Even though Malkoç et al. stated that cephalometric radiographs were significantly reliable and reproducible in determining airway dimensions, the finding of our study are limited because 3D structures are presented on 2D radiographs, similar to all cephalometric studies. If these limitations are kept in mind, clinicians can still use the data presented to estimate normal soft tissue anatomy. These findings may help develop a better understanding of gender differences. In future pharyngeal airway studies, gender determination should be taken into consideration (30).

Conclusion

Downward and forward position of the hyoid bone was obtained in men. The hyocervical relation is affected by gender differences whereas the hyomandibular relation is well balanced in the subjects with normal occlusion and class I skeletal pattern, and it was not affected by gender. Natural head posture was not affected by gender differences. The tongue area, soft palate area, and oropharynx area are larger in men than in women. However, there were no statistically significant results obtained for differences in nasopharynx and hypopharynx areas between genders.

References

1. Strelzow VV, Blanks RH, Basile A, Strelzow AE. Cephalometric airway analysis in obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 1988; 98: 1149-58.
2. Young T, Evans L, Finn L, et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20: 705-6.
3. Martin SE, Mathur R, Marshall I, Douglas NJ. The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *Eur Respir J*. 1997; 10: 2087-90.
4. Meredith GM. The airway and dentofacial development. *Ear Nose Throat J* 1987; 66: 190-5.
5. McNamara JA. Influence of respiratory pattern on craniofacial growth. *Angle Orthodontics* 1981; 51: 269-300.
6. Adamidis IP, Spyropoulos MN. The effects of lymphadenoid hypertrophy on the position of the tongue, the mandible and the hyoid bone. *European Journal of Orthodontics* 1983; 5: 287-94.
7. Ceylan İ, Oktay H. A study on the pharyngeal size in different skeletal patterns. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 1995; 108: 69-75.
8. Daniel MM, Lorenzi MC, da Costa Leite C, Lorenzi-Filho G. Pharyngeal dimensions in healthy men and women. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007; 62: 5-10.
9. Ono T, Lowe AA, Ferguson KA, Fleetham JA. Associations among upper airway structure body position, and obesity in skeletal class I male patients with obstructive sleep apnea. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 1996; 109: 625-34.
10. Kollias I, Krogstad O. Adult craniocervical and pharyngeal changes—a longitudinal cephalometric study between 22 and 42 years of age. Part I: morphological craniocervical and hyoid bone changes. *European Journal of Orthodontics* 1999; 21: 333-44.
11. Kollias I, Krogstad O. Adult craniocervical and pharyngeal changes—a longitudinal cephalometric study between 22 and 42 years of age. Part II: Morphological uvulo-glossopharyngeal changes. *Eur J Orthod*. 1999; 21: 345-55.
12. Özbek MM, Miyamoto K, Lowe AA, Fleetham JA. Natural head posture, upper airway morphology and obstructive sleep apnoea severity in adults. *European Journal of Orthodontics* 1998; 20: 133-43.
13. Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing: role of upper airway dimensions. *Chest* 2001; 120: 1442-7.
14. Gökçe SM, Görgülü S, Gökçe HS, Bengi AD, Sağdıç D. Sağlıklı bireylerde faringeal hava yolu, dil boyutlarının ve hyoid pozisyonunun belirlenmesi. *Gulhane Med J* 2013; doi:10.5455/gulhane.39860.
15. Samman N, Mohammadi H, Xia J. Cephalometric norms for the upper airway in a healthy Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J*. 2003; 9: 25-30.
16. Møhlhave A. En biostatistik Undersøgelse. *Menneskets*

- Stående stilling teoretisk og statistisk belyst. With an English summary (A biostatistic investigation of the human erect posture.) Munksgard, Copenhagen, 1958. 'In' Solow B, Tallgren A. Natural head position in standing subjects. *Acta Odontologica Scandinavia* 1971; 29: 291-607.
17. Solow B, Tallgren A. Natural head position in standing subjects. *Acta Odontologica Scandinavia* 1971; 29: 291-607.
18. Sahin Sağlam AM, Uydas NE. Relationship between head posture and hyoid position in adult females and males. *J Craniomaxillofac Surg.* 2006; 34: 85-92.
19. Tallgren A, Solow B. Hyoid bone position, facial morphology and head posture in adults. *European Journal of Orthodontics* 1987; 9: 1-8.
20. Lowe AA, Ozbek MM, Miyamoto K, Pae EK, Fleetham JA. Cephalometric and demographic characteristics of obstructive sleep apnea: An evaluation with partial least squares analysis. *Angle Orthod* 1997; 67: 143-53.
21. Fjellvang H, Solow B. Craniocervical postural relations and craniofacial morphology in 30 blind subjects. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1986; 90(4): 327-34.
22. Doğan S, Ertürk N. The effect of vision on craniocervical posture and its relation to craniofacial and dentoalveolar morphology. *Quintessence International* 1990; 21: 401-6.
23. Sandikçioğlu M, Skov S, Solow B. Atlas morphology in relation to craniofacial morphology and head posture. *Eur J Orthod.* 1994; 16: 96-103.
24. Tallgren A, Solow B. Long-term changes in hyoid bone position and craniocervical posture in complete denture wearers. *Acta Odontol Scand.* 1984; 42: 257-67.
25. Huggare Jan AV, Cooke MS. Head posture and cervicovertebral anatomy as mandibular growth predictors. *European Journal of Orthodontics* 1994; 16: 175-80.
26. Solow B., Sonnensen L. Head posture and malocclusions. *European Journal of Orthodontics* 1998; 20: 685-93.
27. Cole SC. Natural head position, posture, and prognathism: the Chapman Prize Essay, 1986. *Br J Orthod.* 1988; 15: 227-39.
28. Huang J, Shen H, Takahashi M, Fukunaga T, Toga H, Takahashi K, Ohya N. Pharyngeal cross-sectional area and pharyngeal compliance in normal males and females. *Respiration.* 1998; 65: 458-68.
29. El H, Palomo JM. Airway volume for different dentofacial skeletal patterns. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011; 139: 511-21.
30. Malkoc S, Usumez S, Nur M, Donaghy CE. Reproducibility of airway dimensions and tongue and hyoid positions on lateral cephalograms. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005; 128: 513-6.



Yeni Kurulan Organ Nakli Merkezimizde Yapılan Karaciğer Nakli Sonuçlarımız Liver Transplantation Results in our Center Newly Established

İhsan Yıldız¹, Mehmet Zafer Sabuncuoğlu¹, Yavuz Savaş Koca¹, Filiz Solmaz Alkaya², Altuğ Şenoğlu³

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Isparta, Türkiye.

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon AD, Isparta, Türkiye.

³Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji AD, Isparta, Türkiye.

Özet

Amaç: Karaciğer nakli, son dönem karaciğer yetersizliğinde güncel tedavi olmaya devam etmektedir. Bu yazıda yeni kurulan Organ Nakli Merkezimizde 30.07.2015 ile 30.07.2016 tarihleri arasında yapılan 7 kadavra donörlü karaciğer nakli sonuçlarını ve deneyimlerimizi sunmayı amaçladık.

Materyal-Method: Organlar Isparta ve bölgedeki koordinasyon sistemine bağlı hastanelerde ortaya çıkan beyin ölümü deklare edilmiş kadavralardan sağlandı. Organ eşleşmeleri sağlık bakanlığı verileri doğrultusunda gerçekleşti. Ortotopik olarak nakledilen karaciğerlerin vena kava anastomozları parsiyel klempaj uygulanarak piggy-back yöntemiyle ile yapıldı. Portal ven ve hepatik arter anastomozları ise standart olarak uç-uca yapıldı. Safra anastomozları stent üzerinden uç-uca yapıldı.

Bulgular: Organ nakli merkezinin kurulduğu tarihten bu yana 9 adet kadavra donör ulusal sisteme kazandırılmış olup, 7 karaciğer nakli ise merkezimizde yapıldı. Yaş ortalaması 55,3 (45-72) olan 5 erkek, 2 kadın toplam 7 olguya kadavra donörlü karaciğer nakli yapıldı. Olguların özellikleri, ameliyat süreleri, yapılan transfüzyon, komplikasyonlar ve MELD skorları özetlenmiştir. Bir mortalite dışında hastalarımızın tümü sorunsuz olarak taburcu edildi. Bir kadın olguda 7. ayda biliyer darlık gelişti ve endoskopik olarak tedavi edildi. Bir hastamızda 6. ayda akut miyeloid lösemi tespit edilmiş olup tedavisi halen devam etmektedir. Bir olgu post-operatif 3. günde portal ven trombozu nedeniyle kaybedildi. Çıkarılan karaciğer histopatoloji raporları primer tanılarını ile uyumlu bulundu.

Sonuç: Yeni kurulan bir organ nakli merkezinde erken dönemde ciddi bir komplikasyon görülmemesinin nedeni olarak, hasta seçimi, takip ve tedavilerinin dikkatli yapılmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Transplantasyon, Organ Nakli, Karaciğer Nakli

Giriş

İlk olarak Starzl tarafından yapılan karaciğer nakli son dönem karaciğer yetersizliğinde güncel tedavi olmakla birlikte, son yıllarda açılan yeni merkezlerin katkısı ile ülkemizde de bu konuda önemli gelişmeler olmaktadır (1).

Abstract

Objective: Liver transplantation is the current treatment for end-stage liver failure. In this study, we aimed to present our experience with cadaveric donor 7 liver transplants between 30.07.2015 and 30.07.2016 in our newly established organ transplant center.

Material-Method: The organs were provided from brain deaths declared cadavers in hospitals linked to the coordination system in Isparta and its district. Organ pairings were achieved according to the data of the Ministry of Health. All livers were transplanted orthotopic and completely. Vena cava anastomosis were performed the piggy-back method by applying partial clamping. Portal vein and hepatic artery anastomosis were performed end-to-end. Bile duct anastomosis were performed duct-to-duct over the stent.

Results: Seven patients (5 male, 2 female), mean age 55.3 (45-72) years, had cadaveric donor liver transplantation. Patients' characteristics, diagnosis, operation times, the amount of transfusion and complications are summarized. The histopathology reports of the removed livers were the compatible preoperative diagnosis. Acute myeloid leukemia (AML) was detected in one patient. No preoperative or early postoperative mortality were observed.

Conclusions: Since the establishment of our organ transplantation center 9 cadaveric donors were acquired to the national system and 6 liver transplantations were performed in our center. All of our patients were discharged without any complication. However, 6 months from the operation AML was diagnosed in one patient.

We consider that the reasons why no early complication are the patient selection, careful follow-up, and treatment of the patients in a newly established transplantation center.

Keywords: Transplantation, Organ Transplantation, Liver Transplantation

Son yıllarda geliştirilen immün baskılama tedavileri ve cerrahi teknikler sayesinde karaciğer nakli, başta hepatit-B ve alkole bağlı siroz olmak üzere birçok karaciğer hastalığında uygulanmaktadır (2, 3). Özellikle geliştirilen organ saklama sıvıları da bu başarıda önemli bir faktördür (4). Endoskopik uygulamalardaki gelişmeler ile ameliyat sonrası dönemde

görülen safra kaçakları, safra yolu darlıkları gibi geç komplikasyonlar endoskopik olarak tedavi edilebilmekte bu sayede mortalite ve morbidite oranları da azaltılabilmektedir (5). Cerrahi tekniklerdeki başarılı ve farklı uygulamalarla özellikle soğuk iskemi ve yoğun bakımda kalış süresi ile kanamanın azaltılmasında önemli katkılar sağlanmıştır (6). Bu gelişmelerle ülkemizde kurulan birçok organ nakli merkezinde çok sayıda karaciğer nakli yapılmaya devam edilmektedir (1).

Bu yazıda yeni kurulan Organ Nakli Merkezimizde 30.07.2015 ile 30.07.2016 tarihleri arasında yapılan 7 kadavra vericili karaciğer nakli sonuçlarımızı ve deneyimlerimizi sunmayı amaçladık.

Materyal-Method

Organlar Isparta ve bölgedeki koordinasyon sistemine bağlı hastanelerde ortaya çıkan beyin ölümü deklare edilmiş ve organ bağıışı için aile rızası alınan kadavralardan sağlandı. Organ eşleşmeleri sağlık bakanlığına bağlı ulusal organ koordinasyon ve paylaşım sistemi verileri doğrultusunda gerçekleşti. Olguların demografik özellikleri, ameliyat süreleri, yapılan transfüzyon, komplikasyonlar ve Model of Score for End-Stage Liver (MELD) skorları geriye dönük olarak incelendi. Bütün ameliyatlar Süleyman Demirel Üniversitesi Organ Nakli Merkezinde aynı ekip tarafından gerçekleştirildi. Merkezimizde ve dışardan gelen karaciğerlerde organ koruyucu olarak Histidin-Triptofan-Ketoglutarat (HTK) solüsyonu kullanıldı. Laparotomi insizyonunda Makuuchi'nin tarif ettiği subkostal insizyon uygulandı. Tümü tam ve ortotopik olarak nakledilen karaciğerlerin vena kava anastomozları No: 4/0 polipropilen

sütür kullanılarak, devamlı dikiş tekniği, piggy-back yöntemi ve parsiyel klempaj uygulanarak yapıldı. Portal ven anastomozları ise standart olarak No: 6/0 polipropilen sütür kullanılarak devamlı dikiş tekniği ile uç-uca yapıldı. Vena kava ve portal ven anastomozlarını takiben önce portal ven klempini açılarak ileriye doğru teknikte karaciğer venöz perfüzyonu sağlandı. Hepatik arter anastomozu arter çapına göre No: 7/0-8/0 polipropilen sütür ile tek-tek yapıldı ve anastomozu takiben arteryel perfüzyon başlatıldı. Karaciğerin safra yapımı görüldükten sonra safra anastomozları stent üzerinden No: 4-6/0 polididaksonon sütür ile arka duvar devamlı ön duvar ise tek-tek dikiş tekniği ile uç-uca yapıldı. Kanama kontrolünü takiben karaciğer altına ve anastomoz hattına dren konuldu. Post-operatif dönemde yoğun bakım ünitesine alınan olgular anestezi ve yoğun bakım uzmanları ile birlikte takip edildi.

Sonuçlar

Organ nakli merkezinin kurulduğu tarihten bu yana 9 adet kadavra donör ulusal sisteme kazandırılmış olup, 7 hastaya karaciğer nakli ise merkezimizde yapıldı. Yaş ortalaması (minimum-maksimum) 55,3 (45-72) olan toplam 7 olguya (5 erkek, 2 kadın) kadavra donörlü karaciğer nakli yapıldı. Hiçbir olguda kanama, kesi yeri enfeksiyonu ve ayrılması ile safra kaçağı gibi erken cerrahi komplikasyon olmadı. Olguların özellikleri, ameliyat süreleri, yapılan transfüzyon, komplikasyonlar ve MELD skorları Tablo 1'de özetlenmiştir. Reperfüzyona bağlı parankimal hasar veya kardiyak arrest olmadı ve primer non-fonksiyon görülmedi. Yoğun bakımda kalış süreleri ortalama (minimum-maksimum) 3,6 gün (2-6) idi.

Table 1. Hastaların demografik, preoperatif tanı, operasyon süre, transfüzyon ihtiyacı, komplikasyon ve Model of Score for End-Stage Liver (MELD) skor bilgileri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Preoperatif Tanı	Operasyon Süresi (dk)	Tranfözyon (ünite)	Komplikasyon	MELD Skorları
1	72	E	Primer biliyer siroz	345	3 ES, 5 TDP	—	22
2	62	E	Hepatit-B	250	4 ES, 7 TDP	—	27
3	45	K	Primer biliyer siroz	330	12 ES, 12 TDP	Biliyer darlık	32
4	46	E	Hepatit-B	265	1 ES, 3 TDP	—	24
5	46	E	Alkolik siroz	240	3 ES, 5 TDP	—	31
6	61	E	Alkolik siroz	360	9 ES, 7 TDP	—	21
7	56	K	Hepatit-B	245	5 ES, 6 TDP	—	21

E: Erkek, K: Kadın, ES: Eritrosit süspansiyonu, TDP: Taze donmuş plazma

Bir kadın olguda 7. ayda biliyer darlık gelişti ve endoskopik olarak tedavi edildi. Yine aynı hastada ameliyat sonrası 8. ayda sırtın sol kısmında zona-zoster teşhisi konuldu ve medikal tedavi ile iyileşti. Bir hastamızda ise 6. ayda akut miyeloid lösemi tespit edilmiş olup tedavisi halen devam etmektedir. Bir olgu ameliyat sonrası 3. günde portal ven trombozu nedeniyle kaybedildi. Çıkarılan karaciğer histopatoloji raporları primer tanıları ile uyumlu bulundu.

Tartışma

Son dönem karaciğer yetersizliğinin güncel tedavisi kadavra

donörlü veya canlı donörlü karaciğer naklidir ve ülkemizde bu tedavi yaklaşımı son zamanlarda giderek başarılı bir şekilde artmaktadır. Bilindiği gibi birçok ülkede kadavra donörlü karaciğer nakli yapılmakta ancak artan talep karşılanmadığı için canlı vericili karaciğerler daha çok kullanılmaktadır (1). Biz de yeni kurulan organ nakli merkezimizde çeşitli nedenlerle karaciğer yetersizliği olan 7 adet olguya kadavra donörlü karaciğer nakli yaptık. MELD skorları üzerine yapılan bazı çalışmalarda sağ kalıma etkiler araştırılmış ve 25'in altında üç aylık sağ kalımın daha iyi olduğu görülmüştür (7, 8). Biz de yeni kurulan bir merkez olmamız nedeniyle hasta

seçimine önem verdik. Hastalarımızda MELD skoru ortalama 25,4 (21-32) idi. MELD skoru 32 den yüksek olan hastaları daha deneyimli merkezlere yönlendirilmiştir.

Lopez ve arkadaşları 187-236 olguluk iki seride safra anastomozunda stent kullanmanın biliyer darlık ilişkisine bakmışlar ve ortalama %17,3 oranında darlık tespit etmişlerdir. Ancak stent kullanıp kullanmama arasında bir fark görmemişlerdir. Bununla birlikte koledok çapı 7mm nin altındaki olgularda stent konulmasını önermektedirler (5, 9). Biz safra yolu anastomozlarında koledok çapına bakmadan rutin olarak stent kullanmayı tercih ettik. Buna rağmen bir hastamızda 7. ayda safra yolu darlığı gelişti (%14) ve endoskopik girişimle tedavi edildi.

Fukazawa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada reperfüzyona bağlı kardiyak arrest ve karaciğer parankim hasarında kaçınmak amacıyla karaciğer venöz perfüzyonunu vena kavadan geriye doğru yapmışlar ve bu uygulamanın kardiyak arrest riskini azalttığını bildirmişlerdir (3). Biz tüm olgularda karaciğer venöz perfüzyonunu portal venden ileriye doğru yaptık ve herhangi bir kardiyak komplikasyon yaşanmadı. Bunun nedeninin ise perfüzyonla birlikte karaciğeri ve karın içini ılık serum fizyolojikle ısıtıp ameliyat süresince hastanın vücut sıcaklığını da yakın takip ederek hastalarımızı mümkün olduğunca normo-termik seviyede tutmak olduğunu düşünmekteyiz. Safra yolu darlıklarında kullanılan solüsyonların etkileri konusunda tartışmalar devam etmekte ve bu konuda henüz bir fikir birliğine varılamamıştır (4). Biz merkezimizde koruma solüsyonu olarak Histidin-Triptofan-Ketoglutarat (HTK) solüsyonu kullandık ancak burada tercih nedenimiz bu solüsyonun daha hesaplı olmasıydı. Yaptığımız araştırmada birçok merkezin de bu solüsyonu aynı nedenlerle kullandığını gördük.

Karaciğer naklinde ameliyat sırasında ve ameliyat sonrası erken dönemde mortaliteye etki eden en ciddi neden olarak kanamalar görülmektedir. Ayrıca kan ve kan ürünü verilmesine ait komplikasyonlar da görülmekte sonuçta yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri uzamaktadır (6). Biz bu nedenleri en aza indirmek için dikkatli bir diseksiyonla organı çıkarıp hassas kanama kontrolü ile hastalarımızın yoğun bakımda kalış sürelerini ortalama 3,6 günde tuttuk. Ortalama kan transfüzyonumuz ortalama (minimum-maksimum) 5,5 (3-12) ünite idi. Hiçbir hastamızda kanama veya başka nedenlerle tekrar laparotomi yapılmadı.

Sonuç olarak yeni kurulan bir organ nakli merkezinde erken dönemde ciddi bir komplikasyon görülmemesini uygun hasta seçimi, takip ve tedavilerinin dikkatli yapılmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazalar arasında çıkar çatışması yoktur.

Açıklama: Bu makale; 2017 Joint International Congress

of ILTS, ELITA & LICAGE (24-27 May 2017 Prague, Czech Republic) Kongresinde No. P-534 Nolu Poster olarak ve 14. Ulusal Hepato-Gastroenteroloji Kongresi | 5. Ulusal Gastroenteroloji Cerrahisi Kongresi | 16. Avrasya Gastroenteroloji (5-8 Nisan 2017 Antalya) Kongresinde No: 0031 sözlü sunum olarak kabul edilmiştir.

Teşekkür

S.D.Ü. Organ Nakli Koordinatörü Mehmet Zeki Er'e emekleri için teşekkür ederiz.

Kaynakça

1. Akbulut S, Yilmaz S. Liver transplantation in Turkey: historical review and future perspectives. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015; 29(3): 161-7.
2. Petrowsky H, Busuttil RW. Evolving surgical approaches in liver transplantation. *Semin Liver Dis*. 2009; 29(1): 121-33.
3. Fukazawa K, Nishida S, Hibi T, Pretto EA Jr. Crystalloid flush with backward unclamping may decrease post-reperfusion cardiac arrest and improve short-term graft function when compared to portal blood flush with forward unclamping during liver transplantation. *Clin Transplant*. 2013; 27(4): 492-502.
4. Kaltenborn A, Gwiasda J, Amelung V, Krauth C, Lehner F, Braun F. Comparable outcome of liver transplantation with histidine-tryptophan-ketoglutarate vs. University of Wisconsin preservation solution: a retrospective observational double-center trial. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14: 169.
5. Mejia GA, Olarte-Parra C, Pedraza A, Rivera JB, Benavides CA. Biliary Complications After Liver Transplantation: Incidence, Risk Factors and Impact on Patient and Graft Survival. *Transplant Proc*. 2016; 48(2): 665-8.
6. Schrem H, Klußmann A, Focken M, Emmanouilidis N, Oldhafer F, Klempnauer J. Post-Operative Hemorrhage After Liver Transplantation: Risk Factors and Long-Term Outcome. *Ann Transplant*. 2016; 21: 46-55.
7. Aranzana EM, Coppini AZ, Ribeiro MA, Massarollo PC, Szutan LA, Ferreira FG. Model for End-Stage Liver Disease, Model for Liver Transplantation Survival and Donor Risk Index as predictive models of survival after liver transplantation in 1,006 patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015; 70(6): 413-8.
8. Morell B, Dufour JF. Liver transplantation - when and for whom it should be performed. *Ther Umsch*. 2011; 68(12): 707-13
9. López-Andújar R, Orón EM, Carregnato AF, Suárez FV, Herraiz AM, Rodríguez FS. T-tube or no T-tube in cadaveric orthotopic liver transplantation: the eternal dilemma: results of a prospective and randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2013; 258(1): 21-9.



Costochondral Chest Pain with Swelling Can Be Treated with Rib Resection

Kostokondral Şişlikle Birlikte Olan Göğüs Ağrısı Kosta Rezeksiyonu İle Tedavi Edilebilir

Cumhur Murat Tulay¹, Sadık Yıldız¹

¹Manisa Celal Bayar University, Department of Thoracic Surgery, Manisa, Turkey

Abstract

Objective: To show effects and results of costochondral rib resection due to prolonged chest pain together with swelling without underlying disease.

Material-Method: This retrospective study was comprised 14 patients with intractable costochondral pain, swelling and tenderness upon palpation, without any other problems. The time between the onset of intractable chest pain and surgery ranged from 14 to 60 months. Whole-body bone scintigraphy and thorax computed tomography were used for imaging. Costochondral rib resection was performed. Numerical pain rating scale (NRS) was done to determine the effectiveness of surgery before and 2 weeks after operation. Pain scales were evaluated by non-parametric Mann-Whitney U test.

Results: Increased focal activity was diagnosed for the chondral parts of the ribs in three patients scintigraphically with normal tomographic findings. Pathologically, enchondroma was identified in two patients and low grade chondrosarcoma in one patient. In all patients pain relief was achieved 1-2 weeks after surgery. The mean postoperative pain score was 0.64 while preoperative one was 9 ($p \leq 0.05$).

Conclusions: After surgical resection elimination of both swelling and pain had very high patient satisfaction. We believe that intractable costal pain with swelling that is not curable by any known means shall be resected but more studies are needed.

Keywords: Costochondral Pain, Costochondral Swelling, Non-Cardiac Thoracic Pain

Özet

Amaç: Altta yatan başka bir hastalık olmadan, şişlik ve uzamış göğüs ağrısında kostokondral kaburga rezeksiyonunun etki ve sonuçlarını incelemek.

Materyal-Metod: Retrospektif çalışmaya dayanılmaz kostokondral göğüs ağrısı, şişlik ve palpasyonla hassasiyet bulunan ve altta yatan başka problemi olmayan 14 hasta dahil edildi. Devam eden göğüs ağrısının başlangıç zamanı ile cerrahi arasındaki zaman 14-60 ay arasındaydı. Tüm vücut kemik sintigrafisi ve toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleme için kullanıldı. Sayısal ağrı skalası (NRS), cerrahi etkisini göstermek için cerrahi öncesi ve cerrahiden 2 hafta sonra yapıldı. Ağrı seviyeleri non-parametrik Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Normal tomografik bulguları olan 3 hastada, sintigrafik olarak kaburgaların kondral kısımlarında fokal artmış aktivite tespit edildi. Patolojik olarak 2 hastada encondroma tespit edilirken, 1 hastaya düşük grade kondrosarkoma tanısı kondu. Tüm hastalarda cerrahiden 1-2 hafta sonra ağrı yönünden rahatlama oldu. Ortalama postoperatif ağrı skoru 0.64 iken, preoperatif değer 9 olarak bulundu ($p \leq 0.05$).

Sonuçlar: Cerrahi rezeksiyon sonrası şişlik ve ağrının ortadan kalması yüksek hasta memnuniyetine sebep olmuştur. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmasına rağmen, diğer yöntemlerle tedavi edilemeyen şişlikle beraber devam eden dayanılmaz göğüs ağrısında, rezeksiyonun fayda sağlayabileceğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kostokondral Göğüs Ağrısı, Kostokondral Şişlik, Nonkardiyak Göğüs Ağrısı

Introduction

Chest pain is one of the most common symptom requiring medical attention in an outpatient setting. Non-traumatic chest pain is a common symptom in young people and a serious etiology is really uncommon. Cardiac and pulmonary problems are usually the focus of attention of an initial diagnostic evaluation. When these are excluded, conditions that affect the musculoskeletal structures of the chest wall are frequently considered as potential causes of atypical or

noncardiac chest pain (1, 2).

Costochondral pain is a common cause of emergency service admission for a patient with chest pain. A study of chest pain in an outpatient adolescent clinic reported that 31% adolescents had musculoskeletal causes (3, 4). Palpation of the chest wall is required to determine the location of pain. Costochondral tenderness and pain with or without swelling are among the important clues for a physician. Costal resection has been performed for some diseases, particularly in patients with

lung cancer with chest wall involvement. The authors could not find any study in the literature about performed surgery for longterm pain and swelling at costochondral rib portion without known pathology. In this study, we sought to explain the results of costochondral rib resection that was performed due to prolonged intractable chest pain together with swelling in patients without any known underlying disease.

Material-Methods

This retrospective study was conducted from January 2009 to June 2013. From database of thoracic surgery clinic, 54 patients with thoracic wall pathology who underwent surgery were found. We excluded 40 of these 54 patients who had infectious conditions, thoracic wall injuries caused by a gunshot and/or a bomb, neoplastic conditions of lung cancer with thoracic wall involvement, and metastasis being a reason for rib resection. Fourteen (25.9%) of the included patients (8 females, 6 males) had costochondral pain, including swelling and tenderness upon palpation, without any other problems.

Mean age of the patients was 21.5 years (range 15-32 years). The time between the onset of chest pain and surgery ranged from 14 to 60 months.

All patients had been taking pain-killers, muscle relaxants and also topical anesthesia patch properly for symptoms of chest pain, but without any response. Rheumatological investigations including erythrocyte sedimentation rate, rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies, C-reactive protein, antinuclear antibody had been done before and no disease had been found. Whole-body bone scintigraphy and thorax computed tomography were used for imaging. Three-phase bone scintigraphy was performed for all patients with additional whole body imaging. Bone scintigraphy was performed using intravenous administration of approximately 20 mCi (750 MBq, based on body weight) of 99 m-Tc methylene diphosphonate. Dynamic and static imaging were performed just after administration of this radiopharmaceutical and 2–3 hours after administration, respectively, using a gamma camera equipped with a parallel-hole, low-energy, high-resolution collimator (GE, Infinia 2, Israel).

Informed consent was obtained from all patients and their relatives. Costochondral rib resection with a macroscopically safe area, which was about 2 cm away from any macroscopic pathology, was performed for all patients under general anesthesia. Thoracic wall reconstruction was not required after costochondral resection. Pathologic examinations were performed in our hospital using hematoxylin–eosin and Ki-67 immunohistochemistry. If needed, specimens were sent for consultation with another pathologist at another hospital. Patients were followed for at least 1 year after surgery. Numerical pain rating scale (NRS) which rate the intensity of their current pain on a scale of 0 ‘no pain’ to 10 ‘worst possible pain’ was used to determine the effectiveness of surgery before and 2 weeks after operation. All patients were asked to make three pain ratings, corresponding to current, the best and the worst pain experience over the past 24 hours. The average of the 3 ratings was used to represent the

Figure 1a. Enchondroma-left second costochondral activity

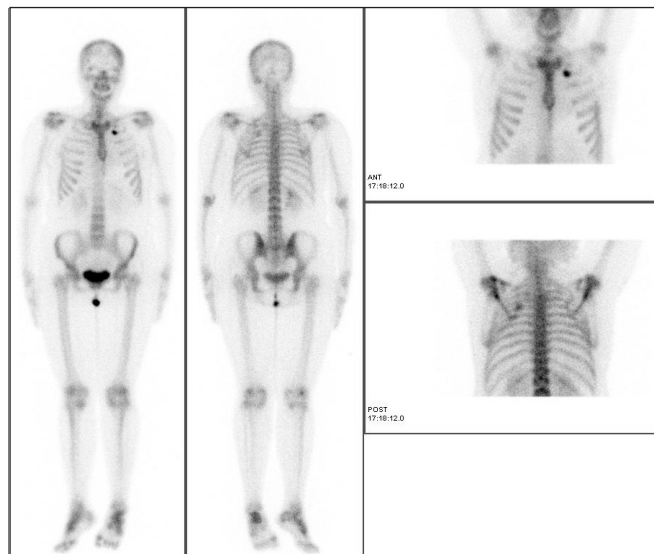


Figure 1b. Enchondroma without scintigraphic activity

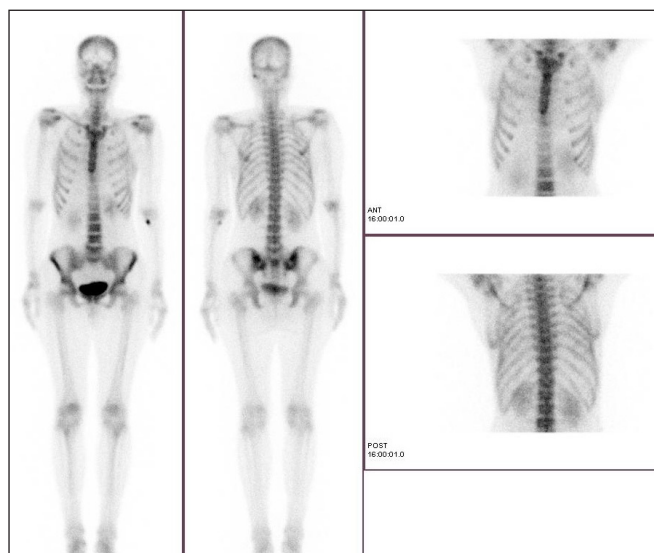


Figure 2. Preoperative and postoperative mean of pain scores

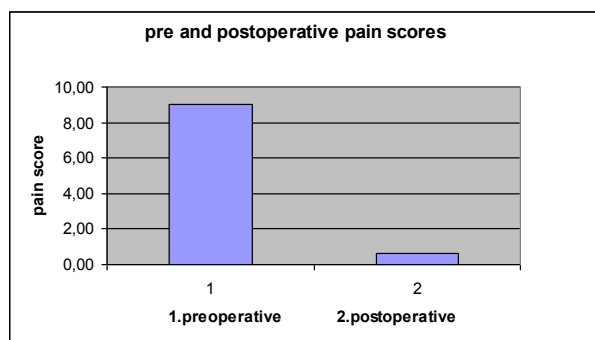


Table 1. Patients' characteristics

Case	Age	Gender	Location / Trauma history / Pain duration	Scintigraphy	Tomography	Pathology
1	19	Female	Right fourth cc* Trauma (+) 36 months	Normal	Normal	3x1x1cm ossified cartilaginous tissue
2	17	Female	Right fourth cc 42 months	Normal	Normal	4x1.5x0.7cm mature Cartilaginous tissue
3	25	Male	Right second cc Trauma (+) 20 months	Normal	Normal	3.5x1x1cm regenerating cartilage
4	22	Female	Right third cc 20 months	Normal	Normal	3x1x1cm cartilaginous tissue
5	17	Female	Right fourth cc 16 months	Normal	Normal	4x1x1cm cartilage with focal hypocellularity
6	15	Male	Left fourth cc Trauma (+) 26 months	Normal	Normal	4x1.2x1.5cm cartilaginous tissue
7	21	Male	Right second cc Trauma (+) 46 months	Normal	Normal	3x1x1.5cm cartilage with focal hypocellularity
8	22	Female	Right second cc 15 months	Normal	Normal	3.5x1.5x0.8cm cartilaginous tissue
9	20	Male	Right second cc Trauma (+) 24 months	Normal	Normal	3x2x2cm enchondroma
10	22	Male	Right second cc 60 months	Focal increased activity at right second rib	Normal	5x1.5x1.5cm ossified cartilaginous tissue
11	19	Female	Left fourth cc 44 months	Focal increased activity at left fourth rib	Normal	5.5x1.5x1.5cm ossified cartilaginous tissue
12	21	Male	Left third cc 14 months	Normal	Expansile deformity at left third rib	5.5x2x2cm hyperchromatic-pleomorphic atypical chondrocytes, myxoid changes and binucleation. Grade I chondrosarcoma
13	32	Female	Right fourth cc Trauma (+) 17 months	Normal	Normal	2.5x1.1x1.5cm mature cartilage
14	30	Female	Left second cc 22 months	Focal increased activity at left second rib	Normal	4.5x2x2.5cm enchondroma

*cc: costochondral portion of the rib

patient's level of pain over the previous 24 hours. Pain scales were evaluated by non-parametric Mann-Whitney U test.

Results

Included 14 (25.9%) patients (8 females, 6 males) had costochondral pain, including swelling and tenderness upon palpation, without any other symptom. A history of trauma was recorded for six patients and none of them reported any costal fractures. All patients had intractable chronic chest pain without any underlying disease that continued for more than a year (range, 14–60 months).

Ten of the 14 patients had normal tomographic, scintigraphic, and pathological findings. Late phase scintigraphic uptake was observed in three patients. Increased focal activity was diagnosed for the chondral parts of the ribs in three patients scintigraphically with normal tomographic findings (Fig. 1 a-b). Pathologically, enchondroma was identified in two patients and low grade chondrosarcoma in one patient. An expansile chondral deformity was detected via tomography only in one patient with normal scintigraphic findings who had a low grade chondrosarcoma. Scintigraphic activity

was positive in only one enchondroma patient with normal tomographic findings. Ossified cartilage tissues were observed in two patients who had increased focal activity (Table 1).

No mortality or morbidity was recorded during the intra- and post-operative periods. The pleura was intact in all patients, and chest tube drainage was not used. Patients were discharged from the hospital the day after surgery. Patients were then followed in our thoracic surgery clinic for at least one year. Only one patient who had a low grade chondrosarcoma wanted to continue his treatment in the city in which he lived. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and myorelaxant-paracetamol combination were given to patients during the post-operative period. Pain relief was achieved 1-2 weeks after surgery in all patients and pain killers were stopped.

Numerical pain rating scale (NRS) which was used to determine the effectiveness of surgery showed that the mean postoperative pain score was 0,64 while preoperative one was 9 ($p \leq 0.05$) (Figure 2).

Discussion

Chest wall pain causes a significant loss of health-related

quality of life if diagnosis and treatment are delayed. Patient anxiety increases when the diagnostic process is prolonged. A rapid diagnosis and appropriate management can prevent these social and health-related problems. During chest examinations, the costal margins are ignored and not specifically evaluated. The presence of tenderness, diffuse enlargement, or focal masses may occasionally provide important diagnostic information to an alert observer.

Treatment is usually directed toward pain relief using acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (when safe and appropriate), or other analgesics. Applying heat with compresses or heating pads can help, particularly for cases of muscle overuse. Minimizing activities that provoke these symptoms (e.g., reducing the frequency or intensity of exercise or work activities) or using cough suppressants may also help in symptom relief (5). Physical therapy has also been used for musculoskeletal chest pain (6).

Focal masses at the costal cartilages may indicate primary or secondary malignancies, traumatic sequelae, or infectious inflammatory processes. Costochondritis has been previously reported to be diagnosed in 14%–30% patients with chest pain who presented to physicians (7). Bone scintigraphy has proved to be effective for determining the presence and extent of costochondral involvement. Costochondritis is often confused with Tietze's syndrome, which is a similar but a rarer disorder involving swelling of a single costal cartilage, usually of the second rib (1).

Costochondritis is defined as inflammation of the costochondral junctions of the ribs or chondrosternal joints, usually at multiple levels and without swelling or induration. The course of this condition varies, as it can last from weeks to months, but it usually abates within a year. One prospective study found that one-third of the patients had persistent chest wall tenderness at one year (6). Pain is reproduced by palpation of the affected cartilage segments and may radiate to the chest wall. Surgical excision is generally required because of poor blood supply to costal cartilages so that use of antibiotics alone is often ineffective (8).

Tietze's syndrome is an inflammatory process that causes a visible enlargement of the costochondral junction. It occurs in a single rib 70% of the time and usually within the costal cartilages of ribs two to three, predominantly in rib two (4). Costochondritis and Tietze's syndrome can be diagnosed via a clinical examination and bone scintigraphy. Although one of the possible differential diagnoses was Tietze's syndrome, in this study, we did not diagnose this in any of the patients.

Chondrosarcoma may occasionally arise in the costal cartilages. Approximately 10% chondrosarcomas occur in the thoracic cage; its characteristic appearance is an expansile mass with coarse calcifications and an associated soft tissue mass. Its growth is often slow (9, 10). We determined an expansile costochondral lesion upon palpation and tomography without calcification.

Intercostal neuritis is caused due to compression of nerve in thoracic rib cage. These nerves lie between the ribs and any sort of damage to one of the nerves results in intercostal

neuralgia. All of our patients had long term swelling in the costochondral region. We think that perhaps the cause of the pain was due to nerve compression which occurs in costochondral region.

We performed costochondral rib resections for 14 patients who had chest pain that was unresponsive to medication and/or physical therapy. All patients had intractable pain together with swelling at the costochondral parts of their ribs for a long time (pain duration, 14–60 months). While there were normal tomographic and scintigraphic findings for 10 of the 14 patients, computed tomography imaging showed an expansile costochondral lesion in one patient who had a low grade chondrosarcoma without scintigraphic activity. Scintigraphic positive uptake was observed in only one enchondroma patient, while the other did not show scintigraphic activity.

Although bone scintigraphy is a sensitive method for most bone pathologies, it is usually not sufficiently specific for diagnosis (11). For our cases, increased focal activity was diagnosed for the chondral parts of the ribs in three patients, and only one of them had an enchondroma. We believe that although bone scintigraphy is important for bone pathologies, it may not be an effective diagnostic tool for costochondral pathologies.

Treatment strategies for musculoskeletal chest pain are heat compress, minimizing activities which aggravate pain, nonsteroidal antiinflammatory drugs, physical therapy and local anesthetic/ corticosteroid injection(1, 12-14). Regular and long term analgesic usage and physical therapy were recorded for all of the patients without response. Local injection had been applied 6 of 14 patients, recurrence were observed. Although local analgesic/ corticosteroid injection is an effective method for costochondral chest pain, recurrence is an important problem (14).

Chest pain, in particular, adversely affects the lives of people due to a fear of death and also affects their health-related quality of life. Most people believe that if they have recurrent anterior chest pain, it is probably related to a heart attack. A study of chest pain in an outpatient adolescent clinic reported that 31% adolescents had musculoskeletal causes (3, 4). Palpation of the chest wall may cause costochondral tenderness and pain. Pain accompanied by swelling could provide important clues for physicians. Palpation is required to determine the location of pain. All doctors should thus palpate the chest wall of patients with chest pain, particularly young patients.

As a result of costochondral resections, it was pathologically established that two patients had enchondroma and one had chondrosarcoma. The patient with chondrosarcoma had pain for 14 months. One of the two patients with enchondroma had pain for 22 months, and the other had pain for 24 months. Computed tomography showed an expansile costochondral lesion only in the patient with chondrosarcoma, whereas no costochondral pathology was identified in other patients. Bone scintigraphy showed involvement in one patient who was pathologically diagnosed with enchondroma and in

two patients who were diagnosed with ossifying cartilages. If the patient who was diagnosed with chondrosarcoma had been followed-up under analgesic treatment only for the pain that lasted for 14 months, metastases could have developed and the option for surgical intervention would have been reduced. Therefore, we recommend surgical resection for costochondral swellings associated with long-term chest pain, even if the results of bone scintigraphy and tomography are considered normal. We believe that future studies should investigate the time of costochondral resection for patients with costochondral pain that does not respond to medical treatment. Although we found pathologically proven conditions as enchondroma and chondrosarcoma in 3 patients, we could not identify any pathology in some patients. We think that costochondral swelling with pain might be resulted from undetected fractures or separations.

Pain relief was achieved 1-2 weeks after costochondral resection. All patients were followed-up for at least a year after surgery in our thoracic surgery clinic, except for the patient with chondrosarcoma. These patients stated that they did not need to use pain killers 1-2 weeks after surgery, without any loss in health-related quality of life. The results of numerical pain rating scale (NRS) were statistically significant. This study might be the first one which showed the effectiveness of costochondral rib resection on account of longterm swelling and pain without any underlying or known etiology. Patients who admitted to our thoracic surgery clinic with pain and swelling at costochondral portion of rib had been suffered from pain at least 14 months. All of them had been taking regular analgesic treatment with or without physiotherapy, but none of them had any response to pain killers. If the patients said that we had only pain, we would not perform this kind of surgery. The importance of our study was that patients suffered from pain and swelling and they have been free of pain after surgery.

Conclusion

After surgical resection elimination of both swelling and pain had very high patient satisfaction. We believe that intractable costal pain with swelling that is not curable by any known means shall be resected but more studies are needed.

References

1. Fam AG, Smythe HA. Musculoskeletal chest wall pain. *Can Med Assoc J* 1985; 133: 379-389
2. Scheon, RP, Moskowitz, RW, Goldberg, VM. The thoracic cage and dorsal spine region, In: *Soft Tissue Rheumatic Pain. Recognition, Management, Prevention.* Lea & Febiger, Philadelphia 1987
3. Pantell RH, Goodman BW Jr. Adolescent chest pain: a prospective study. *Pediatrics* 1983; 71: 881-887
4. Proulx Do AM, Zryd TW Costochondritis: Diagnosis and Treatment, *American Family Physician* 2009; 80: 617-620
5. How J, Volz G, Doe S, Heycock C, Hamilton J, Kelly C. The causes of musculoskeletal chest pain in patients admitted to hospital with suspected myocardial infarction. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 432-436
6. Spalding L, Reay E, Kelly C Cause and outcome of atypical chest pain in patients admitted to hospital, *JR Soc Med* 2003; 96: 122-125
7. Cubos J, Cubos A, Stefano FD Chronic costochondritis in an adolescent competitive swimmer: a case report, *JCCA* 2010; 54: 271-275
8. Meyer CA, White CS. Cartilaginous Disorders of the Chest, *Radiographics* 1998; 18: 1109-1123
9. Huvos AG. Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis. Philadelphia, Pa: Saunders 1991; 343-381
10. Ontell FK, Moore EH, Shepard Jo-A 0, Shelton DK. The Costal Cartilages in Health and Disease, *RadioGraphics* 1997; 17: 571-577.
11. Mendelson G, Mendelson H, Horowitz SF, Goldfarb CR, Zumoff B. Can 99mTechnetium Methylene Diphosphonate Bone Scans Objectively Document Costochondritis? *Chest* 1997; 111:1600-1602
12. Kamel M, Kotob H. Ultrasonographic assessment of local steroid injection in Tietze's syndrome. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 547-550
13. Aeschlimann A, Kahn MF. Tietze's syndrome: a critical review. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 407-412
14. Freeston J, Karim Z, Lindsay K, Gough A. Can early diagnosis and management of costochondritis reduce acute chest pain admissions? *J Rheumatol* 2004; 31: 2269-2271



Pabon Lasso Modeli ve Veri Zarflama Analizi ile Hastanelerde Performans Ölçümü

Performance Measurement in Hospitals with Pabon Lasso Model and Data Envelopment Analysis

Vahit Yiğit¹, Hatice Esen²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, İİBF Sağlık Yönetimi Bölümü, Hastane İşletmeciliği Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

²Antalya Kamu Hastane Birlikleri, Kalite-Verimlilik Birimi, Antalya, Türkiye.

Özet

Amaç: Bu araştırmanın amacı, Pabon Lasso Modeli ve Veri Zarflama Analizi (VZA) yöntemi ile Antalya Kamu Birliğine bağlı hastanelerin performans düzeylerini tespit etmektir.

Materyal-Method: Araştırmada hastanelerin performans düzeylerini tespit edebilmek için VZA ve Pabon Lasso modeli kullanılmıştır. VZA yönteminde değişkenler dört girdiden (uzman hekim, hemşire, yatak sayısı, toplam gider) ve altı çıktıdan (poliklinik sayısı, A-B-C grubu ameliyat sayısı, yatak doluluk oranı, sağlık hizmeti geliri) oluşmaktadır. Pabon Lasso modelinde ise değişken olarak hastane performans göstergeleri olan; yatak doluluk oranı, yatak devir hızı ve ortalama yatış süresi alınmıştır. Araştırma verileri Antalya Kamu Hastane Birliği'nden temin edilmiştir. Verilerin analizinde MS Visio, MS Excel ve DEAP yazılımlarından yararlanılmıştır.

Bulgular: Araştırma verilerinden elde edilen bulgulara göre Pabon Lasso modeline göre hastanelerin %51'nin tamamen verimli, VZA yöntemine göre ise hastanelerin %67'nin verimli olduğu saptanmıştır. VZA yöntemine göre hastanelerin %33'ü orta ve düşük düzeyde verimsiz iken, Pabon Lasso modeline göre hastanelerin %49'nun verimsiz olduğu belirlenmiştir. Ayrıca araştırmada VZA yöntemine göre verimsiz olan hastanelerin Pabon Lasso modeline göre de verimsiz olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Pabon Lasso modeli hastanelerin yatak kullanım performansı hakkında önemli bilgiler vermektedir. Bu nedenle hastanelerin performans ölçümünde VZA yönteminin yanında Pabon Lasso modelini de kullanması tavsiye edilmektedir. Antalya Kamu Hastane Birliği hastaneler arasında kaynak tahsisini rasyonel yöntemlerle sağlanmalı ve verimsiz hastaneleri verimli hale getirecek planlama ve stratejiler geliştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Hastane, Verimlilik, Veri Zarflama Analizi, Pabon Lasso Modeli

Giriş

Hastaneler bir sağlık sisteminin en önemli unsuru olup çoğu ülkede toplam sağlık harcamalarının büyük bir kısmı hastanelere tahsis edilmektedir. Kaynakların verimli

Abstract

Objective: The aim of this research is to determine the performance levels of the hospitals affiliated to the Antalya Public Union with Pablo Lasso Model and Data Envelopment Analysis (VZA) method.

Material-Method: In order to determine the performance levels of the hospitals in the study, VZA and Pabon Lasso model were used. Variables consist of four inputs (specialist physician, nurse, number of beds, total expenditure) and six outputs (number of outpatient clinics, number of A-B-C operations, bed occupancy rate, health care income) in the VZA method. The Pabon Lasso model has variable hospital performance indicators; bed occupancy rate, bed turnover rate and average length of stay were taken. Research data were obtained from the Public Hospital Association of Antalya. MS Visio, MS Excel and DEAP software were used for analysis of the data.

Results: According to the findings obtained from research data, 51% of the hospitals were found to be completely efficient in Pabon Lasso model and 67% of the hospitals were found to be productive with respect to the VZA method. According to the VZA method, 33% of the hospitals were moderately and lowly inefficient, while 49% of the hospitals in Pabon Lasso model were found to be inefficient. In addition, it has been determined that the patients who are ineffective in the VZA method in the research are also ineffective in the Pabon Lasso model.

Conclusions: Pabon Lasso model provides important information about hospital bed utilization performance. For this reason, it is recommended that hospitals should use Pabon Lasso model besides VZA method. Antalya Public Hospital Association should be provided with rational methods to allocate resources and plans and strategies should be developed to make inefficient hospitals productive.

Keywords: Hospital, Productivity, Data Envelopment Analysis, Pabon Lasso Model

kullanımı, tüm sağlık sistemlerinde önemli bir hedefdir (1). Bir sağlık sisteminin en önemli amaçlarından biri kendisine tahsis edilmiş kaynakları verimli kullanmaktır (2). Türkiye'de 2013 yılı sağlık harcamalarının %51,4'ü hastanelere aktarılmıştır

(3). Bu nedenle hastaneler sağlık sisteminin verimliliğini de önemli bir şekilde etkilemektedir (4).

Yapılan birçok çalışmada hastanelerin verimsizlik nedenleri arasında kaynak kullanımı açısından girdi fazlalıkları veya çıktı eksikliklerinin olduğu tespit edilmiştir (3-5). Hastane işletmelerinin verimsiz olmasının temel nedeni kullandığı girdilere (malzeme, ilaç, personel, cihaz, bina, yatak, gider) karşılık çıktı (yatak işgal oranı, yatak devir hızı, hasta sayısı, ameliyat sayısı, gelir) miktarlarının düşük olmasından kaynaklanmaktadır (6, 7). Gittikçe artan rekabet ve maliyetler hastanelerde sağlık hizmeti sunumunda kısıtlı olan kamu kaynaklarını akılcı kullanılmak ve kaynak israfını önlemek için performans ve verimlilik analizlerinin yapılması zorunlu kılmaktadır (8, 9). Bu nedenle performans ve verimlilik artırma günümüzde sağlık politika belirleyicilerinin ve sağlık yöneticilerinin üzerinde durduğu en önemli konular arasındadır (10). Türkiye’de son yıllarda sağlık hizmeti sunumunda en büyük paya sahip olan kamu hastaneleri kaynaklarını etkin ve verimli kullanmaya yönelik birçok sağlık planlaması ve politikası geliştirilmiştir. Kamu hastane birliklerinin kendi bünyesindeki hastanelerin verimlilik düzeylerini belirleyerek, verimli ve verimli olmayan hastaneleri tespit ederek, verimli olmayanların azaltılması gereken girdi veya artırılması gereken çıktı miktarlarını tespit etmesi gerekmektedir (11).

Türkiye’de 2003 yılından sonra Sağlıkta Dönüşüm Programı (SDP) ile birlikte hastanelerin performans ve verimlilik düzeylerini iyileştirmek için ‘Verimlilik Karne Değerlendirmesi’ gibi birçok yasal düzenleme yapılmıştır. Bu düzenlemeler ile hastane verimliliğinin; tıbbi, idari, mali ve diğer ölçütlerle değerlendirilerek belirlenen amaç ve hedeflere ulaşılma derecelerinin ölçülmesi hedeflenmiştir. Son on yılda gerek geri ödeme sistemi gerekse uygulanan sağlık politikaları hastanelerin verimsiz olmalarına ve finansal olarak sürdürülebilirliği sağlamada güçlük çekmelerine neden olmuştur (12). Bu nedenle günümüzde hem kamu hem de özel hastaneler için verimlilik ve performans düzeyini tespit etmek bir zorunluluk haline gelmiştir. Hastanelerde verimlilik performans analizleri birçok teknikte yapılabilmektedir. Bunlar arasında Balanced Score Card (BSC), EFQM Model, Baldrige Model, Rasyo Analizleri, VZA ve Pabon Lasso Modeli gibi yöntemler bulunmaktadır (13). Bu çalışmada araştırma konusu olan Pabon Lasso ve VZA modeli hakkında kısaca bilgi verilmiştir.

Bu araştırmanın amacı, Pabon Lasso Modeli ve Veri Zarflama Analizi (VZA) yöntemi ile Antalya Kamu Hastane Birliğine bağlı hastanelerinin performans düzeylerini tespit etmek ve performansı düşük hastaneler için önerilerde bulunmaktır.

Veri Zarflama Analizi

VZA yöntemi, özellikle ekonomik Karar Verme Birimleri (KVB) arasında etkinlik ölçümünde yararlanılan ve literatürde oldukça geniş bir uygulama alanı bulan parametrik olmayan bir etkinlik ölçüm yöntemidir (14). VZA diğer etkinlik ölçüm yöntemlerine göre daha gerçekçi ve doğru sonuçlar ortaya çıkarması nedeniyle sık kullanılan verimlilik değerlendirme yöntemidir (15). VZA, aslında benzer

varlıkların performansını değerlendirmek için doğrusal programlama tabanlı parametrik olmayan bir verimlilik ve performans ölçüm tekniğidir (3, 10, 16). VZA yönteminde temel olarak iki yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden ölçüğe göre sabit getiri varsayımı altında girdiye ve çıktıya yönelik olarak CCR (Charnes-Cooper-Rhodes), ölçüğe göre değişken getiri varsayımını kabul eden BCC modeli (Banker, Charnes, Cooper) basitlikleri nedeniyle en çok kullanılan VZA modelleridir. VZA yaklaşımında verimlilik, toplam ağırlıklandırılmış çıktuların, toplam ağırlıklandırılmış girdilere oranı olarak tanımlanmaktadır. Girdiye yönelik VZA yöntemi, en fazla çıktıyı elde edebilmek için gerekli en uygun girdi bileşimini ortaya koyar. Çıktıya yönelik model ise, mevcut girdi bileşimi ile en fazla çıktının nasıl üretilebileceğini belirlemektedir (3, 10, 17, 18). Göreceli verimlilik, toplam faktör verimliliği olarak da kabul edilir. Girdi ve çıktı ağırlıkları pozitif sayılar olup verimlilik skoru =1 olan hastanelere göre belirlenmektedir. Sonuç olarak amaç fonksiyonu değeri 1’e eşit olan hastaneler verimli, amaç fonksiyonu değeri 1’den küçük olanlar ise verimsiz olarak nitelendirilmektedir (10, 17).

Pabon Lasso Modeli

Bu model 1986 yılında hastanelerin göreceli performansının belirlenmesinde kullanılmak üzere Hipolito Pabón Lasso tarafından geliştirilmiştir (19). Literatürde Pabon Lasso Modeli’nin, aynı statüdeki hastanelerin veya kliniklerin performanslarını karşılaştırmak için en yararlı modellerden biri olduğu ifade edilmektedir (20). Modelde yatak kapasite kullanım oranı, ortalama kalış günü ve yatak devir hızı hastane performans göstergeleri olarak kullanılmaktadır (21).

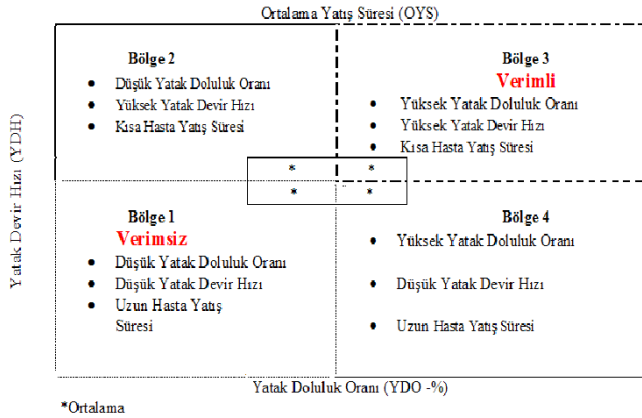
Pabon Lasso Modeli’nde x eksenini yatak kapasite kullanım oranını; y eksenini ise yatak devir hızını göstermektedir. Grafiksel model diyagramı yatak doluluk oranı ve devir hızının ortalamalarına göre çizilen 4 bölgeye ayrılmaktadır. Ortalama yatış süresi ise orijinden çıkan ve her bir hastanenin veya kliniğin eğimini ifade eden bir doğrudur. Şekil 1’de görüleceği üzere Pabon Lasso modeline göre hastaneler 4 bölgede değerlendirilmektedir. Modele göre (20-22);

1. Bölge: Bu bölge düşük yatak devir hızı ve düşük yatak doluluk oranına sahip hastaneleri göstermektedir. Bu nedenle bu bölgede yer alan hastaneler verimsiz olarak nitelendirilmektedir.

2. Bölge: Bu bölgede yatak devir hızı yüksek, yatak doluluk oranı düşük ve ortalama yatış süresinin kısa olduğu hastaneler yer almaktadır. Bu bölgede yer alan hastanelerin gününbirlik tedavilerin çok olduğu ve gereğinden fazla hasta yatağına sahip olduğu varsayılmaktadır.

3. Bölge: Bu bölgenin yüksek yatak devir hızı ve yüksek yatak doluluk oranı nedeni ile en verimli bölge olduğu varsayılmaktadır. Bu bölgede yer alan hastanelerde ortalama yatış süresinin kısalığı ve boş yatak sayısının azlığı hastanenin verimli olmasına neden olmaktadır.

4. Bölge: Bu bölgede yer alan hastanelerin ise ortalama yatış süresinin uzun olduğu, düşük yatak devir hızına ve yüksek yatak doluluk oranına sahip hastaneler oldukları kabul edilmektedir.



Şekil 1. Pabon lasso modeli

Bu model, yatak devir hızı, ortalama yatış süresi ve yatak kapasite kullanım oranından oluşan üç hastane performans göstergesini tek bir diyagramda görüntüleyebilmesi sebebiyle hastanenin yatak kullanımı performansı hakkında genel bir bilgi vermektedir (1). Pabon Lasso modeli yatak kullanımı ile ilgili düşük performanslı hastaneleri belirleyebildiği ve hastanelerin verimsizliklerini düzeltebilecekleri alanları grafiksel olarak gösterebildiği için faydalı bir performans yöntemidir (21, 22).

Materyal-Method

Araştırmanın evrenini, Antalya Kamu Hastaneleri Birliğine bağlı A, B, C grubunda yer alan benzer girdi ve çıktılara sahip Alanya, Atatürk, Elmalı, Finike, Gazipaşa, Kaş, Kemer, Korkuteli, Kumluca, Manavgat, Serik Devlet Hastaneleri ile Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi olmak üzere toplam 12 hastane oluşturmaktadır. VZA yöntemi hastanelerin benzer girdileri kullanarak benzer çıktıları elde ettikleri varsayımına dayalı bir yöntem olduğu için D ve E1 grubunda yer alan hastaneler araştırma kapsamına alınmamıştır. Araştırma için gerekli izin Antalya Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği'nden alınmıştır. Araştırmada kullanılan istatistiki veriler Temel Sağlık İstatistikleri Modülü (TSİM), Çekirdek Kaynak Yönetimi Sistemi (ÇKYS) ve Tek Düzen Muhasebe Sistemi (TDMS) kayıtlarından alınmıştır.

Araştırmada hastanelerin performans düzeylerini tespit edebilmek için Pabon Lasso ve VZA modeli kullanılmıştır. Araştırmada hastanelerin verimliliği, girdileri minimize etmeyi amaçlayan, ölçüğe göre sabit getiri varsayımına dayanan CCR ile BCC modellerine göre değerlendirilmiştir. Performans ölçüm modeli dört girdiden (uzman hekim, hemşire, yatak sayısı, toplam gider) ve altı çıktıdan (poliklinik sayısı, ameliyat sayısı (A-B-C grubu), yatak doluluk oranı, sağlık hizmeti geliri) oluşmaktadır (Tablo 1). Araştırmada girdi ve çıktı değişkenlerinin analizi DEAP software programı ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmada veriler elde edildikten sonra SPSS for Windows 17.0 kullanılarak 'Spearman Korelasyon Testi' yapılarak değişkenler arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Pabon Lasso modelinde ise değişken olarak yatak kapasite kullanım oranı, yatak devir hızı ve

Tablo 1. Araştırmada kullanılan değişkenler

A. Veri Zarflama Analizi (VZA)	
Girdi Değişkenleri	Çıktı Değişkenleri
X1:Uzman Hekim	Y1:Toplam Muayene Sayısı
X2:Hemşire	Y2: A Grubu Ameliyat Sayısı
X3:Yatak Sayısı	Y3: B Grubu Ameliyat Sayısı
X4:Toplam Gider	Y4: C Grubu Ameliyat Sayısı
	Y5: Yatak Doluluk Oranı (%)
	Y6: Toplam Tahakkuk Geliri
A. Pabon Lasso Modeli (PLM)	
a. Yatak Doluluk Oranı (%)	
b. Ortalama Yatış Günü	
c. Yatak Devir Hızı	

ortalama yatış süresi alınmıştır (Tablo 1). Pabon Lasso modeli grafiğini oluşturmak için Microsoft Visio programından yararlanılmıştır (Şekil 1).

Bulgular

Bu araştırmada hastanelerin teknik verimlilikleri değerlendirilmiş teknik verimliliği düşük ve yüksek olan hastaneler tespit edilmiştir. Araştırmada verimlilik analizinde kullanılan girdi ve çıktı değişkenlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 2'de verilmiştir. Araştırmada kullanılan hastanelere ait girdi ve çıktı değişkenlerine ilişkin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma tanımlayıcı değerleri verilmiştir. Buna göre; hastanelerin girdi değişkeni olarak ortalama 75 uzman hekim, 170 hemşire, 204 hasta yatağı ile 2015 yılı ortalama gideri 44,8 milyon-TL tespit edilmiştir. Çıktı değişkenlerinin ortalamasında ise 549 A Grubu ameliyat, 1812 B Grubu ameliyat, 3161 C Grubu ameliyat, %64,8 yatak doluluk oranı, yıllık 659.327 muayene ve ortalama 44.4 milyon-TL gelir tespit edilmiştir (Tablo 2).

Araştırmada girdi ve çıktılar arasındaki doğrusal ilişkileri belirleyebilmek için korelasyon analizi uygulanmıştır. Tablo 3'de görüldüğü üzere tüm korelasyon değerleri pozitif ve anlamlı olup değişkenler çoğu arasında yüksek düzeyde ilişki olduğu tespit edilmiştir. En yüksek korelasyon uzman hekim sayısı (X1) ile B grubu ameliyat (Y3) arasında çıkmıştır. Diğer değişkenlerin birçoğunda anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir (Tablo 3).

Araştırmada Antalya Kamu Hastane Birliğine bağlı 12 hastanenin ortalama verimlilik skoru; CCR modeline göre 0,9586, BCC modeline göre 0,9964 ve ölçek verimliliği ise 0,9621 olarak tespit edilmiştir. Ölçek Verimliliği (CCR / BBC) analizi sonuçlarına göre ise hastanelerin %67'nin verimli, %33'nün ise verimsiz olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4).

Antalya Kamu Hastane Birliği'ne bağlı hastanelerinin Pabon Lasso modelinde kullanılan performans göstergeleri Tablo 5'de verilmiştir. Buna göre hastanelerin ortalama yatak doluluk oranı %64,7, yatak devir hızı 71,8 ve ortalama yatış süresi 3,2 gün olarak tespit edilmiştir. Türkiye genelindeki Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerin 2015 yılı verilerine

Tablo 2. VZA kullanılan girdi ve çıktı değişkenleri tanımlayıcı istatistikleri

		Max Değer	Min. Değer	Ortalama	Standart Sapma
Girdi Değişkenleri	X1:Uzman Hekim	363	12	74,75	100,9
	X2:Hemşire	767	29	170	204,5
	X3:Yatak Sayısı	904	52	203,8	236,4
	X4:Toplam Gider	261.449.226	5.098.836	44.775.006	68.734.941
Çıktı Değişkenleri	Y1:Toplam Muayene	2.500.870	83.372	659.327,6	671.719,4
	Y2:A Grubu Ameliyat	4.112	3	549,2	1.122,6
	Y3: B Grubu Ameliyat	9.430	33	1811,8	2.689,4
	Y4: C Grubu Ameliyat	12.473	137	3.160,5	3.919,92
	Y5:Yatacak Doluluk	83,8	22	64,8	18,6
	Y6: Toplam Tahakkuk Geliri	259.723.961	3.074.454	44.422.243	68.397.333

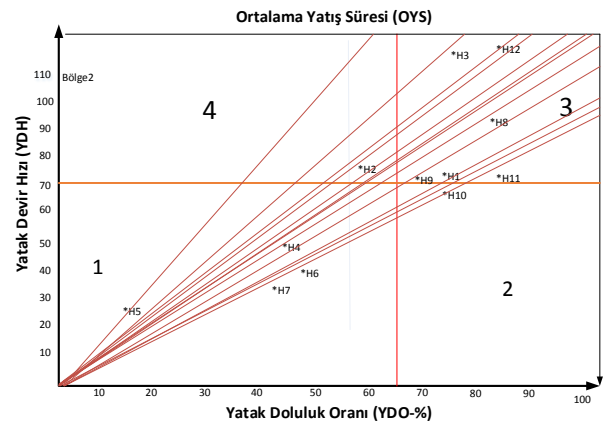
Tablo 3. VZA korelasyon analizi

Değişkenler	X1	X2	X3	X4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6
X1	,997**									
X2	,994**	,995**								
X3	,975**	,983**	,987**							
X4	,982**	,982**	,982**	,955**						
Y1	,958**	,969**	,971**	,992**	,926**					
Y2	,998**	,996**	,991**	,972**	,977**	,959**				
Y3	,966**	,958**	,943**	,894**	,953**	,881**	,972**			
Y4	,459	,465	,455	,433	,538	,413	,480	,518		
Y5	,975**	,983**	,987**	1,000**	,957**	,992**	,972**	,895**	,442	
Y6	0,9755	0,9833	0,9873	0,9999	0,9571	0,9915	0,9722	0,8951	0,4462	1

**Korelasyon, 0.01 seviyesinde anlamlıdır.

göre ortalama yatak doluluk oranı %71,7, yatak devir hızı 60,5 ve ortalama yatış süresi 4,3 gün olarak tespit edilmiştir. OECD ülkelerinde ise ortalama yatak doluluk oranı %76,7 ve ortalama yatış süresi 7,5 gün olarak tespit edilmiştir (23).

Pabon Lasso modeline göre hastanelerin performansı grafiksel olarak Şekil 2'de gösterilmiştir. Buna göre verimsiz bölge olan birinci bölgede 4 hastanenin olduğu tespit edilmiştir. Bu hastanelerin tipik özelliği ortalama yatak doluluk oranının ve yatak devir hızının düşük olmasıdır. Verimli bölge olan üçüncü bölgede ise 6 hastanenin olduğu saptanmıştır. Bu bölgede yer alan hastanelerin verimlilik göstergelerine bakıldığında ortalama yatak doluluk oranı ve yatak devir hızının yüksek, ortalama yatış süresinin ise düşük olduğu tespit edilmiştir.

**Şekil 2.** Pabon Lasso modeline göre hastanelerin performansı

Tartışma

Bu araştırma, hastanelerin verimlilik düzeylerini tespit edebilmek için kullanılan VZA yöntemi ve bir grafik analiz yöntemi olan Pabon Lasso modelinin üç göstergesi ile hastanelerin genel performansı hakkında hızlı bir değerlendirme yapma imkânı sağlamıştır. Bu göstergeler arasında bir hastanenin maksimum performans kapasitesini kullanma derecesine ne kadar yaklaştığını göstermektedir (20). Birinci bölgede yer alan hastaneler düşük performansa sahip verimsiz hastaneler olduğu için bu bölgeden üçüncü

bölgeye geçecek plan, politika ve stratejilerin geliştirmesi gerekmektedir. Üçüncü bölgede yer alan hastanelerin ise mevcut verimliliğinin sürekliliğini sağlamak için süreçleri iyileştirmesi, çalışan ve hasta memnuniyetini artırması gerekmektedir.

Türkiye'de, hastanelerde gözlenen ve sıklıkla ifade edilen sorunların başında hasta yataklarının optimum biçimde kullanılmaması gelmektedir (25). Hastanelerin yatak kullanımı ile ilgili performansının ölçülmesinde; YDO, OYS ve YDH göstergeleri kullanılmaktadır (21, 24). OYS,

Tablo 4. Hastanelerin girdi yönelimli CCR, BCC ve ölçek verimliliği sonuçları

S.No	Kodu	CCR	BCC	Ölçek Verimliliği (CCR / BBC)
1	H1	1,0000	1,0000	1,0000
2	H2	1,0000	1,0000	1,0000
3	H3	0,9546	0,9645	0,9897
4	H4	0,9140	0,9920	0,9215
5	H5	0,6708	1,0000	0,6708
6	H6	1,0000	1,0000	1,0000
7	H7	0,9632	1,0000	0,9632
8	H8	1,0000	1,0000	1,0000
9	H9	1,0000	1,0000	1,0000
10	H10	1,0000	1,0000	1,0000
11	H11	1,0000	1,0000	1,0000
12	H12	1,0000	1,0000	1,0000
	Ortalama	0,9586	0,9964	0,9621
	Standart Sapma	0,0947	0,0103	0,0947
	Min.	0,6708	0,9645	0,6708
Ölçek Verimliliği (CCR / BBC) Sonuçları				
Toplam Hastane Sayısı				12
Verimli Hastane Sayısı				8
Verimsiz Hastane Sayısı				4
Verimsiz Hastanelerin Yüzdesi (%)				0,3333
Verimli Hastanelerin Yüzdesi (%)				0,6667

Tablo 5. Antalya kamu hastane birliğine bağlı hastanelerinin performans göstergeleri

S.No	Hastane Kodu	Ortalama Yatış Süresi (OYS)	Yatak Devir Hızı (YDH)	Yatak Doluluk Oranı (%)
1	H1	3,61	75,73	73,66
2	H2	2,56	76,02	61,6
3	H3	2,54	113,64	78,49
4	H4	3,04	50,17	48,15
5	H5	2,44	27,62	22,03
6	H6	3,61	42,94	49,4
7	H7	3,12	37,58	46,92
8	H8	3,24	93,19	83,14
9	H9	2,86	73,07	70,48
10	H10	3,98	77,84	76,32
11	H11	4,25	78,15	83,41
12	H12	2,61	116,22	83,81
	Ortalama	3,16	71,85	64,78
	Standart Sapma	0,60	28,15	19,42
	Max.	4,25	116,22	83,81
	Min.	2,44	27,62	22,03

Tablo 6. Verimlilik sonuçlarının pabon lasso modeli ve VZA yöntemi ile karşılaştırılması

Verimlilik Puan Dağılımı	Verimlilik Durumu	VZA Sonuçları		PL Modeli Sonuçları	
		Sayı	%	Sayı	%
1	Yüksek	8	0,67	6	0,51
0,9-0,99	Orta	3	0,25	2	0,16
0,89 ve altı	Düşük	1	0,08	4	0,33

bir hastanın hastanede ortalama olarak kaç gün kaldığını ifade etmektedir. Hastanelerde OYS'nin uzaması birim maliyetlerini artırmaktadır. Türkiye'de uygulanan geri ödeme sistemi hastanelerin OYS'nin kısa tutulmasını teşvik etmektedir. 2015 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre OYS, Türkiye'de ortalama 3,9 gün iken OECD ülkelerinde 7,5 gün olarak tespit edilmiştir (23). Araştırma yapılan hastanelerde OYS ise 3,16 gün olarak saptanmıştır. YDO, belirli bir süre içerisinde hastane yataklarının ne oranda kullanıldığını gösteren ve oldukça yaygın bir şekilde kullanılan bir performans ölçütüdür. Oranın düşük olmasından ziyade yüksek olması gerekir. YDO 2015 yılında Türkiye'de ortalama %69,6 olarak tespit edilirken OECD ülkelerinde %76,7 olarak tespit edilmiştir (23). Araştırma yapılan hastanelerin YDO ise %64,8 olarak saptanmıştır. YDH ise belirli bir süre içerisinde yatak başına tedavi edilen hasta sayısını gösteren bir performans göstergesidir. Bu hızın düşük olması hasta birim maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır. YDH, Türkiye'de ortalama 64,6 olarak tespit edilirken araştırma yapılan hastanelerde ise 71,8 olarak tespit edilmiştir (23).

Bu araştırma ile Antalya ilindeki Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerinin göreceli verimlilik düzeyleri tespit edilmiştir. Hastanelerin verimliliğini tespit edebilmek için parametrik olmayan doğrusal programlama modeli (VZA) ve bir grafik analiz yöntemi (Pablo Lasso modeli) sentezlenerek hastanelerin göreceli verimlilik düzeyleri tespit edilmeye çalışılmıştır. Mehrtak ve ark.(10) ile Marnani ve ark. (24) tarafından yapılan çalışmalar baz alınarak Tablo 6'da verimlilik sonuçları her iki yöntem ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 6'da görüldüğü gibi, Pabon Lasso modeline göre hastanelerin %51'i tamamen verimli (üçüncü bölge) olarak tespit edilmiş, VZA yöntemine göre ise bu oran %67 olarak saptanmıştır. Pabon Lasso modeline göre hastanelerin %49'u orta ve düşük düzeyde verimsiz iken, VZA yöntemine göre bu oran %33 olarak tespit edilmiştir.

Araştırma sonuçlarını literatür ile karşılaştırdığımızda Mehrtak ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada Pabon Lasso modelinde hastanelerin %44,5'i verimli, VZA yönteminde ise %61'nin tamamen verimli olduğunu tespit edilmiştir. VZA yöntemine göre hastanelerin %39'u orta ve düşük düzeyde verimsiz iken Pabon Lasso modelinde bu oran %55,5 olarak tespit edilmiştir.

Hastane işletmelerinin performansını ölçmek için farklı göstergeler bulunmaktadır. Bu göstergeler, hastanelerin performansını değerlendirmede önemli bir role sahip olsa da, Pabon Lasso modeli ve VZA yönteminde elde edilen bulgulara göre verimli çıkan hastanelerin performanslarının

tam olarak mükemmel olduğunu ifade etmek doğru değildir. Bu nedenle kullanılan girdi ve çıktı değişkenlerine göre hastanelerin performans düzeyleri hakkında farklı sonuçlar elde edilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç

Türkiye'de sağlık hizmeti sunumunda en büyük pay Sağlık Bakanlığına aittir. Bu nedenle Antalya Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliğine (AKHB) bağlı hastanelerde verimlilik karne değerlendirilmesinde VZA yöntemi ve Pabon Lasso Modeline göre performans değerlendirilmesi yapılması önerilmektedir. Hastanelerde performansın sürdürülebilir olması için iç ve dış çevreden gelen değişimlere hızlı cevap verebilme ve hastanede sürekli iyileştirme faaliyetlerinin yürütülmesi neticesinde olabilecektir. Bu nedenle hastaneler her yıl performans ve verimlilik düzeyini koruyacak plan, politika ve stratejiler geliştirmelidir. Bu kapsamda hastanelerin verimli olabilmeleri için aşağıda yer alan öneriler sunulabilir;

- Yatak kullanımı ile ilgili göstergeler nedeniyle verimsiz olan hastaneler tıbbi bölümlerini analiz ederek verimsizliğe neden olanları tespit etmeli, onları verimli hale getirebilecek stratejiler geliştirilmeli ve belirli periyotlarda iyileşme faaliyetleri izlenmeli,
- Hastaneler kaynak tahsisini rasyonel bazda sağlanmalı ve verimsiz hastaneleri verimli hale getirecek planlama ve stratejiler geliştirilmelidir.
- Hastanelerin düzenli aralıklarla ile verimlilik düzeyleri izlenmeli, performans ve verimlilik sonuçları bütün yöneticiler ile paylaşılmalı,
- Verimsiz olan hastaneler ya girdilerini (personel, malzeme, ilaç) azaltmalı veya çıktıları (muayene, ameliyat, yatan hasta sayısı) artırmalı,
- YDO, YDH ve OYS hastane birim maliyetlerini yakından ilgilendirdiği için hastane yöneticileri bu performans göstergeleri ile hastane performansını belli periyotlarla sürekli değerlendirmelidir. Ayrıca bu performans göstergeleri uygulanan geri ödeme modeli ile yakından ilişki olduğu için tanıya dayalı ve global bütçe sistemine göre hizmet veren hastanelerde YDO, YDH göstergelerinin yüksek, OYS'nin ise düşük olması hedeflenmelidir.

Teşekkür

Antalya Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği yöneticilerine ve personeline bu araştırmanın yürütülmesindeki işbirliğinden ve verilerin temin edilmesindeki yardımlarından dolayı teşekkür ederiz.

Kaynakça

1. Kalhor R, Salehi A, Keshavarz A, Bastani P, Orojloo PH. Assessing Hospital Performance in Iran Using the Pabon Lasso Model. *Asia Pacific Journal of Health Management*. 2014;9(2): 77–82.
2. Linna M, Häkkinen U, Magnussen J. Comparing hospital cost efficiency between Norway and Finland. *Health policy*. 2006; 77(3): 268–78.
3. Atasever M. Türkiye Sağlık Hizmetlerinin Finansmanı ve Sağlık Harcamalarının Analizi: 2002-2013 Dönemi. Ankara: Sağlık Bakanlığı, Yayın No: 983; 2014.
4. Ersoy K, Kavuncubasi Ş, Özcan Y. A., Harris JM. Technical efficiencies of Turkish hospitals: DEA approach. *Journal of Medical Systems*. 1997; 21(2): 67–74.
5. Şahin I, Özcan Y.A. Public sector hospital efficiency for provincial markets in Turkey. *Journal of Medical Systems*. 2000; 24(6): 307–20.
6. Şahin İ. Sağlık Bakanlığı Genel Hastaneleri ve Sağlık Bakanlığına Devredilen SSK Genel Hastanelerinin Teknik Verimliliklerinin Karşılaştırmalı Analizi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2008; 11(1): 1–47.
7. Wang BB, Özcan Y. A. Wan TTH, Harrison J. Trends in hospital efficiency among metropolitan markets. *Journal of Medical Systems*. 1999; 23(2): 83–97.
8. Yiğit V. Bir Üniversite Hastanesinin Tıbbi Bölümlerinin Teknik Verimlilik Analizi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2016; 1(23): 199–214.
9. Yiğit V. Hastanelerde Teknik Verimlilik Analizi : Kamu Hastane Birliklerinde Bir Uygulama. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016; 7(2): 9–16.
10. Mehrtak M, Yusefzadeh H. Pabon Lasso and Data Envelopment Analysis: a complementary approach to hospital performance measurement. *Global journal of health*. 2014; 6(4): 107–16.
11. Çakmak M, Öktem MK, Ömürgönülşen U. Türk Kamu Hastanelerinde Teknik Verimlilik Sorunu: Veri Zarflama Analizi Tekniği ile Sağlık Bakanlığı'na Bağlı Kadın Doğum Hastanelerinin Teknik Verimliliklerinin Ölçülmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2009; 12(1): 1–36.
12. Yiğit V, Yiğit A. Üniversite Hastanelerinin Finansal Sürdürülebilirliği. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2016; 8(16): 253-273
13. Bahadori M, Izadi AR, Ghardashi F. The Evaluation of Hospital Performance in Iran : A Systematic Review Article. *Iran Journal Public Healthurnal Public Health*. 2016; 45(7): 855–66.
14. Demir A, Bakırcı F. OECD üyesi ülkelerin ekonomik etkinliklerinin veri zarflama analiziyle ölçümü. *Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*. 2014; 28(2): 109–32.
15. Gülsevin G, Türkan AH. Afyonkarahisar hastanelerinin etkinliklerinin veri zarflama analizi ile değerlendirilmesi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*. 2013; 12(2012): 1–8.
16. Şahin İ. Sağlık Bakanlığı Genel Hastaneleri ve Sağlık Bakanlığına Devredilen SSK Genel Hastanelerinin Teknik Verimliliklerinin Karşılaştırmalı Analizi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2008;1(11):1-48.
17. Özcan Y.A, Sağlık Kurumları Yönetiminde Sayısal Yöntemler. Editor: Kavuncubaşı Ş, Yıldırım S. Ankara: Siyasal Kitabevi; 2013. 222 p.
18. Özcan Y. A, Lins ME, Lobo MSC, da Silva ACM, Fiszman R, Pereira BB. Evaluating the performance of Brazilian university hospitals. *Annals of Operations Research*. 2010; 178: 247–61.
19. Hosseini SE, Ebrahimipour H, Badiie S, Haghghi H, Vafae-najar A. Performance Evaluation of Mashhad University of Medical Sciences Hospitals During 2006-2011 : Application of Pabon Lasso Model. *Jentashapir J Health Res*. 2016; 7(4): 1–6.
20. Davoud A, Issac B, Sadeghi G, Mohammad P. Contemporary use of hospital efficiency indicators to evaluate hospital performance using the Pabon Lasso Model. *European Journal of Business and Social Sciences*. 2014; 3(2): 1–8.
21. Tripathi C, Kumar R, Sharma R. Assessment of performance of services in a tertiary care Neuropsychiatric Institute using Pabon Lasso Model. *Asian Journal of Medical*. 2016; 7(6): 69–74.
22. Goshtasebi A, Vahdaninia M, Gorgipour R. Assessing hospital performance by the Pabon Lasso Model. *Iranian Journal of Public Health*. 2009; 38(2): 119–24.
23. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistik Yıllığı 2015. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Ankara; 2016. 248 p.
24. Marnani AB, Sadeghifar J, Pourmohammadi K, Mostafaie D, Abolhalaj M, Bastani P. Performance assessment indicators: How DEA and Pabon Lasso describe Iranian hospitals' performance. *HealthMED*. 2012; 6(3): 791–6.
25. Yiğit V, Ağırbaş İ. Hastane İşletmelerinde Kapasite Kullanım Oranının Maliyetlere Etkisi: Sağlık Bakanlığı Tokat Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesinde Bir Uygulama. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2004; 7(2): 141–62.



Kahve Tüketimi ve Bazı Hastalıklarla İlişkisi Coffee Consumption and Relation with some Diseases

Saniye Sözlü¹, Birsen Yılmaz¹, Nilüfer Acar Tek¹

¹Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

Özet

Kahve dünyada en çok tüketilen içecekler arasında yer almaktadır. Sağlık üzerine etkilerini özellikle kahve bileşikleri olan kafein, diterpen alkoller ve klorojenik asit aracılığı ile gerçekleştirmektedir. Geçmişte yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kahve ve kafein tüketiminin potansiyel olarak sağlık olumsuz yönde etkilediği düşünülse de, son zamanlarda yapılan araştırma sonuçlarında kahve tüketiminin bazı kronik hastalıkların riskini azaltmada etkin olabileceği görüşü bulunmaktadır. Başlıca etki gösterdiği hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve aritmi, kanser, osteoporoz ve diyabet bulunmaktadır. Bu derleme, kahve tüketiminin insan sağlığı üzerine etkilerini araştıran çalışmalarını incelemek ve yorumlamak amacı ile yazılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kahve, Kafein, Kronik Hastalıklar

Abstract

Coffee is reported to be among the most widely consumed beverages in the world. It has effects on health via coffee compounds which are caffeine, diterpene alcohols and chlorogenic acid. Although concerns about potential health risks of coffee and caffeine consumption raised by epidemiological research in the past, most recently coffee consumption has been associated with reductions in the risk of several chronic diseases. Among the diseases that are mainly affected are cardiovascular diseases, hypertension and arrhythmia, cancer, osteoporosis and diabetes. The purpose of this article is to review and interpret relatively recent research on the benefits and risks of coffee consumption in humans.

Keywords: Coffee, Caffeine, Chronic Diseases

Giriş

Kahve çekirdeklerinin kavrulması ve demlenmesi ile elde edilen kahve, dünyada en çok tüketilen içecekler arasındadır. Kahvenin aroması ve lezzeti kadar kafein içeriği de üzerinde durulan önemli konulardan birisidir. Kahve karbonhidratlar, lipitler, azotlu bileşikler, vitaminler, mineraller, alkaloidler ve fenolik bileşiklerin de dahil olduğu binden fazla kimyasal bileşik içeren kompleks bir içecektir (1). İnsanların kahve tüketimi ve sağlığa olan etkilerini inceleyen çalışmaların çoğu gözlemsel araştırmalardan oluşmaktadır. Geçmişte yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kahve ve kafein tüketiminin potansiyel olarak sağlığı olumsuz yönde etkilediği ve fazla miktarda kahve tüketimi ile sigara içme, hareketsiz yaşama gibi sağlıksız davranışlar arasında ilişki bulunması kahve tüketimi konusunda endişe yaratmıştır (2, 3). Ancak, son zamanlarda yapılan araştırma sonuçları kahve tüketiminin bazı kronik hastalıkların riskini azaltmada etkin olabileceğini düşündürmektedir (4, 5). Bununla beraber geçmişte yapılan araştırmalar ve devam eden yeni çalışmalarda, çelişkili bulguların ve metodolojik endişelerin var olması nedeniyle kahvenin sağlık üzerine etkileri konusunda net bir ifade bulunmamaktadır.

Bu derleme, kahve tüketiminin insan sağlığı üzerine olumlu ve olumsuz etkilerini ortaya koyan araştırmaları sunmak ve değerlendirmek amacı ile yazılmıştır.

Kahvenin Bileşenleri ve Olası Sağlık Etkileri

Kahve kafein (güçlü bir merkezi sinir sistemi uyarıcısı ve bronkodilatör), diterpen alkoller (serum kolesterolü uyarıcısı) ve klorojenik asidin de içinde bulunduğu binden fazla biyolojik olarak aktif bileşiği içeren kompleks bir içecektir (6).

Kafein

Kahve çekirdekleri içerisinde doğal olarak bulunan bir alkaloid olan kafein (1, 3, 7-trimetilksantin) kahve bileşikleri içerisinde en çok araştırılan maddedir. Kafeinin yarı ömrü yaklaşık olarak 4-6 saattir (7). Kafeinin neredeyse tamamı hızlı bir şekilde mide ve ince bağırsaktan emilerek beyin de dâhil olmak üzere vücuttaki tüm dokulara dağıtılıp, ilk olarak karaciğerde metabolize olmaktadır (8).

Kahvede bulunan kafein miktarı; kahvenin türüne, kavrulma derecesine, pişirme yöntemine göre farklılık gösterebilmektedir. Standart bir fincan kahvenin 100 mg kafein sağladığı düşünülmektedir. Amerika'da kahve satış hizmeti sunan yerlerden alınan 240 ml demlenmiş 14 farklı özellikteki kahvenin kafein miktarının 72-130 mg arasında değiştiği bulunmuştur (9). Aynı mağazadan 6 farklı günde satın alınan aynı tip 240 ml kahvedeki kafein içeriği 130 ile 282 mg arasında değiştiği ifade edilmiştir (10). Belli standartlarda kahve üretimi sağlansa da kahvelerin kafein içeriği farklılık

gösterebilmektedir. İki-üç fincan kahve tüketiminden sonra plazma kafein seviyesi 20-40 µmol/L'ye ulaşabilmektedir. Bu konsantrasyonlarda kafein temel aktivasyonunu adenosin reseptörlerinin antagonisti olarak gerçekleştirmektedir. Adenosin vücutta merkezi sinir sistemi, vasküler endotel, kalp, karaciğer, yağ dokusu ve kas gibi çoğu dokuda sentezlenen başta uykunun başlatılması ve sürdürülmesiyle ilişkisi olan bir nöromodulatördür. Kafein de adenosinin tutunabildiği adenosin reseptörlerine bağlanarak tam tersi etki göstermektedir. Sonuç olarak, kafeinin potansiyel etkilerinin geniş cevap alanı bulunmaktadır (7).

Diterpen Alkoller

Kahvede bulunan diğer bileşik diterpen alkoller olarak ifade edilen kafestol ve kahveoldür. Kahvedeki ana kolesterol arttırıcı faktörler olduğu düşünülen bu bileşiklerin, kaynatılarak elde edilen kahve türlerinde (Türk kahvesi veya İskandinav kahvesi gibi) sıcak su içerisine boşaltılan kahve türlerine göre daha yüksek miktarda olduğu gözlemlenmiştir. Su ve kahve arasındaki etkileşimin kısa olması veya filtrasyon olmadan kaynayan suyun süzülmesi sistemlerde küçük parçacıkların olmayışı bu bileşiklerin suya daha az geçmesine neden olabileceğini düşündürmektedir (11). Kahve tüketiminin serum kolesterol konsantrasyonuna etkisinin araştırıldığı bir meta-analizde doza bağlı olarak filtre kahve tüketimine göre kaynamış kahve tüketiminin serumda LDL ve toplam kolesterol düzeyini arttırdığı bulunmuştur (12).

Klorojenik Asit

Kahvedeki en önemli polifenol klorojenik asittir ve kahvenin antioksidan özelliği klorojenik asitlerden gelmektedir (13). Antioksidan özelliğinin yanı sıra antibakterial ve antikarsinogenik etkilerinde dahil olduğu birçok biyolojik özellik sergilemektedir. Son zamanlarda hipoglisemik ve hipolipidemik etkileri de dikkat çekmektedir (14, 15). İn vivo koşullarda hem sağlıklı hem de genetik olarak metabolik bozukluğun olduğu koşullarda glikoz ve lipit metabolizmasını düzenlediği gösterilmiştir (16, 17). Tek bir porsiyon kahvede kavurma süresine ve tüketilen miktara bağlı olarak 20 ile 675 mg arasında klorojenik asit bulunmaktadır (18).

Kahve Tüketimi ve Bazı Hastalıklarla İlişkisi

Kardiyovasküler Hastalıklar

Kahve tüketimi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Kahvede bulunan bileşiklerin kalp hastalıkları gelişim riski üzerine olumlu veya olumsuz etkisi olacak mekanizmalara sahip olduğu düşünülmektedir (18). Kalp hastalıkları gelişim riski üzerinde kahvenin olumsuz etkisini kahvede bulunan bazı bileşiklerin (diterpenler) serum LDL ve toplam kolesterol düzeyine, toplam plazma homosistein seviyesine ve hipertansiyona etki ederek üç mekanizma aracılığı ile etki edebileceği düşünülmektedir (10).

Serum lipit seviyeleri üzerinde kahvenin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, normal kolesterol seviyelerine sahip 107 yetişkin 12 hafta boyunca takip edilmiştir. Kahveler yaygın olarak kullanılan filtreleme ve kaynama

yöntemleri ile hazırlanmış ve 9 haftalık periyotta katılımcılar kahve içmeyenler, günlük 4-6 fincan filtre kahve içenler ve günlük 4-6 fincan kaynamış kahve içenler olarak 3 gruba ayrılmıştır. Kaynamış kahve tüketenlerde toplam kolesterol düzeyinde önemli bir artış olurken, LDL kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Kahve içmeyen ve filtre kahve içen grup arasında LDL ve toplam kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (19). On dört randomize kontrollü çalışmanın derlendiği bir meta-analizde doza bağlı kaynamış kahve tüketiminin serum LDL ve toplam kolesterol konsantrasyonunu (sırasıyla 23 mg/dL; 14 mg/dL) arttırdığı ancak filtre kahve tüketiminin serum kolesterol (3 mg/dL) seviyelerini çok az etkilediği bulunmuştur (12).

Toplam plazma homosistein konsantrasyonu yüksekliğinin, koroner kalp hastalıkları, inme ve perifer vasküler hastalıkların da dâhil olduğu kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı düşünülmektedir (20). Avrupa, Amerika ve İskandinav ülkelerinde yapılmış çoğu kesitsel çalışmada doza bağlı olarak kahve tüketiminin homosistein konsantrasyonu ile pozitif bir ilişkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (21-24). Sağlıklı yetişkinler ile yapılan başka bir çalışmada 2 hafta boyunca her gün 1 litre filtre edilmemiş (French press) kahve tüketiminin açlık plazma homosistein konsantrasyonunda %10, filtre edilmiş kahve tüketiminin ise yaklaşık %18'lik bir artış sağladığı bulunmuştur (25).

Sekiz vaka-kontrol çalışmasının değerlendirildiği iki ayrı meta-analiz çalışmasında günlük en az 5 fincan kahve tüketenlerin kahve içmeyenlere göre koroner kalp hastalık riskinin %40-60 daha fazla olduğu bulunmuştur (26, 27). Prospektif kohort tipi çalışmalarda ise kahve tüketimi ve koroner kalp hastalıkları riski arasında anlamlı bir ilişki bildirilmemiştir (26, 28).

İskoçya, ABD ve Finlandiya'nın yer aldığı geniş çaplı kohort tipi çalışmalarda kahve tüketimi ile koroner kalp hastalıkları riski arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir (2, 29, 30). Altı yıllık takipten sonra koroner kalp hastalıkları mortalite riskinin doza bağlı kahve tüketimi ile arttığı rapor edilen Norveç'teki prospektif kohort tipi bir çalışmada 12 yıllık takipten sonra, en az günlük 9 fincan kahve tüketen bireylerde koroner kalp hastalıkları mortalite riskinin anlamlı derecede arttığı sonucuna varılmıştır (31). Araştırmacılar Norveç'te filtre kahve tüketiminin zamanla artmasına karşılık kaynamış kahve tüketiminin azalmasından dolayı böyle bir sonuca ulaşıldığını belirtmişlerdir.

Yaşları 50 ile 71 arasında değişen 402.260 kişi ile yapılan epidemiyolojik bir çalışmada kahve tüketiminin kalp sağlığı ve diğer hastalıklarla ilişkili ölüm riskiyle ters orantılı olduğu ve en düşük riskin günlük 2-4 fincan kahve tüketen bireyler arasında olduğu sonucuna varılmıştır (32). Yapılan bir başka çalışmada Yunanistan'ın Ikarria ilindeki yaşlı bireylerde haşlanmış kahve (Yunan kahvesi; Türk kahvesi ile aynı yöntemle hazırlanmaktadır) tüketme alışkanlığı olan bireylerde gelişmiş endotel fonksiyonunun tüketilen kahve miktarıyla doğru orantılı olduğu bulunmuştur (33).

Sonuçlar değerlendirildiğinde tüketilen kahvenin pişirme

yöntemine bağlı olarak farklı sonuçlar açığa çıkmaktadır. Yapılan meta analiz çalışmalarının sonuçlarında günlük 5 fincan veya daha fazla kahve tüketenlerin koroner kalp hastalıkları riskinde artış olabileceği öngörülmektedir. Yukarıda belirtilenlerin aksine, prospektif kohort tipi çalışmaların sonuçlarında günlük kahve tüketimi ılımlı düzeyde (2-3 fincan) tutulduğunda koroner kalp hastalıkları riski oluşturmadığı söylenebilir.

Hipertansiyon ve Aritmi

Hipertansiyon (HT); inme ve koroner kalp hastalıkları için güçlü bir risk faktörüdür. Kahve tüketiminin kan basıncı üzerine etkisi ise hala tartışılmaktadır. Kahve tüketiminin farklı gruplarda kan basıncına etkisinin değerlendirildiği kesitsel çalışmalarda, kan basıncına olumlu yönde, olumsuz yönde veya etkisinin olmadığına dair sonuçlara varılmıştır (34-36, 38, 39). Kahve tüketiminin, kafein almayan bireylerde akut kan basıncı artışıyla ilişkili olduğu, fakat kahve içme alışkanlığı olan bireylerde uzun dönem kan basıncına etkisinin ihmal edilebilir düzeyde olduğu belirtilmektedir (40).

Genel olarak kahve/kafein tüketmeyen bireylerle yapılan çalışmalarda kahve tüketiminin özellikle adenosin A2A reseptörleri ile ilişkili gen polimorfizmi olan bireylerde kan basıncında akut bir artış sağladığı bulunmuştur (41). Kahvenin akut etkileri geçicidir ve kahvenin düzenli tüketilmesinde kafeinin hormonal ve hemodinamik etkileri için tolerans gelişmektedir (42). On randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde ve 5 kohort tipi çalışmada, kahve tüketenlerde hipertansiyon insidansı ve kan basıncı değerlendirilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında günlük 2-6 fincan kahve tüketenlerin sistolik ve diyastolik kan basınçlarının ortalamalarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (43). Yapılan başka bir kohort tipi çalışmada, sağlıklı 1017 erkek 33 yıl boyunca takip edilmiş ve günlük bir fincan kahve tüketiminin diastolik ve sistolik kan basınçlarında en az 1 mm Hg'lik artış sağladığı bulunmuştur (44). Bu geniş kapsamlı değerlendirmeden elde edilen veriler uzun süreli kahve tüketiminin kan basıncı veya hipertansiyon üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermektedir (43).

Kahve tüketiminin aritmi riskini arttırdığına dair veriler çelişkilidir. Özellikle kafein almayan bireylerde yüksek miktarlarda kahve tüketimi sempatik sinir sistemini uyarabilir ve hızlı bir şekilde epinefrin seviyelerini yükseltebilir (6). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar kahve tüketiminin aslında kardiyak aritmi riskini azaltabileceğini desteklemektedir (45, 46). Kaliforniya'da yaşayan 130.054 birey üzerinde yapılan Kaiser Permanente çalışmasında 17,6 yıllık izlem süresince kahve tüketim alışkanlığı ile aritmi için hastaneye yatma durumu arasında ters bir ilişki olduğu gözlenmiştir (46). Özet olarak yapılan çalışmalar sınırlı olsa da kahve tüketimiyle kardiyak aritmi riski arasında ilişki gösteren klinik bir veri olmadığı ve orta düzeyde kahve tüketiminin (günlük 3-4 fincan) kardiyak aritmi riskini arttırmayacağı söylenebilir (7, 47).

Hipertansiyon ve aritmi riski oluşturmayacak düzeyde kahve veya kafein alımıyla ilgili bazı öneriler bulunsa da bu konuda spesifik bir öneri bulunmamaktadır (48-50). Kahve

tüketiminin kan basıncı üzerinde akut ve kronik etkileri bireysel farklılık göstermekle birlikte, genetik yatkınlığı olmayan ve sigara kullanmayan kişilerde kahve tüketiminin yüksek kan basıncı riski oluşturmayacağı yönündedir (51).

Kanser

Kanser, çevresel faktörlerle birlikte kalıtsal ve/veya kişiye özgü etmenlerin etkileşimi sonucunda gelişmekte ve yaşla birlikte kanser prevalansı önemli ölçüde artmaktadır. Kanser riskinin çevresel belirleyicileri olarak diyet, alkol tüketimi, fiziksel aktivite, obezite ve stres etmenleri (Reaktif oksijen türevleri-ROS) sayılabilir (52). Deneysel veriler kahvenin potansiyel olarak kanser sürecindeki farklı basamaklara müdahale etmesi ve/veya ters etkiye sahip olabileceğini işaret etmektedir (53). Kahvenin kanserde koruyucu etkisi antioksidan özellikleri başta olmak üzere, DNA hasarı onarımında rol alması, immün süreci modüle etmesi ve inflamasyonu azaltması gibi mekanizmalar ile ifade edilmektedir (52, 54, 55). Kahvenin kansere karşı koruyucu olduğunu öne süren çalışmalar olsa da kanser ile ilişkili herhangi bir etkisinin olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur (7, 54-57).

Dünya Kanser Araştırma Fonu (World Cancer Research Fund-WCRF) tarafından yapılan bir araştırmanın 2007 yılında yayınlanan raporunda, günde bir fincan içilen kahve ile meme kanseri riski arasında anlamlı olmayan ters bir ilişki olduğu belirtilirken, meme kanserinin bazı alt tiplerinde (tip 1 mutasyon taşıyanlar), postmenopozal kadınlarda, tamoksifen ile tedavi edilenlerde bu ilişkinin olumsuz yönde anlamlı olduğu rapor edilmiştir (58-60).

Lai ve ark. tarafından yapılan bir kohort tipi çalışmada 50-69 yaş arasındaki sigara içen 27.037 erkek birey incelenmiş ve kahve tüketiminin karaciğer kanseri [(rölatif risk (relative risks-RR) günde bir fincan başına= 0,82; %95 güven aralığı (confidence intervals-CI): 0,73- 0,93]] ve kronik karaciğer hastalıklarından (RR=0,55; %95 CI: 0,48-0,63) dolayı oluşan mortalite riski ile ters bir ilişki içinde olduğu bulunmuştur (61).

Kolorektal kanser riski ve kahve tüketimi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği vaka-kontrol çalışmalarında günlük 4 fincandan daha fazla kahve tüketenlerde ve kohort tipi çalışmalarda ise günlük 5 fincan kahve tüketenlerde kolorektal kanser riskinin azalmasına ilişkin lineer bir ilişki bulunmamıştır (62).

Kahve ve kanser arasındaki ilişki ile ilgili en çok tartışılan kanser tiplerinden birisi de pankreas kanseri ile olan ilişkisidir. Ran ve arkadaşları (2016) tarafından toplamda 20 kohort tipi çalışmanın değerlendirildiği bir meta analiz çalışmasında yüksek kahve tüketiminin pankreas kanser riskinin azalması ile ilişkili olabileceğini belirtilmektedir (63). Kahve tüketiminin pankreas kanseri üzerine etkisini inceleyen prospektif bir çalışmada, kafeinli, kafeinsiz veya toplam kahve tüketimi ile pankreas kanseri riski arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (64). Kanser ve kahve ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma olup bu çalışmaların farklı kanser türleri ile yapılmış olması farklı sonuçların elde edilmesine yol açmıştır.

Osteoporoz

Kahve tüketimiyle kemik metabolizması, kemik yoğunluğu ve kemik kırıkları arasındaki ilişki yıllardır tartışma konusudur. Bu fikri destekleyen ilk bulgu kahve tüketimiyle birlikte asidik yük oluşması sonucu üriner kalsiyum atımının artmasıdır. Vücut tamponlama mekanizmasında rol alan kemik kalsiyum tuzları asidoza karşı fizyolojik denge sunmaktadır (65).

Son dönemlerde yapılan bazı çalışmalar yüksek oranlarda kafein tüketiminin (>300 mg/d kafein) riskli bireylerde kemik kaybına düşük kemik yoğunluğuna veya kırıklara neden olabileceğini göstermiştir. Postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, kahve tüketimi ile osteoporoz prevalansı arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (66-69). Ancak, uzunlamasına yapılan bir çalışmanın kesitsel analizi sonucunda günlük 120 ml kahve veya çay tüketenlerin hiç tüketmeyenlere göre kemik mineral yoğunluğunun olumlu yönde etkilendiği belirtilmektedir (70). Bazı çalışma sonuçlarında kahve tüketiminin kemik sağlığını geliştirmede yetersiz olduğunu desteklerken, Batı Asya toplu üzerinde yapılan bir çalışmada kahve tüketiminin omurga ve kalça kemik yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir (71-73).

Kemik mineral yoğunluğu ve beslenme (kahve tüketimi) arasındaki ilişkinin yapılan kesitsel ve uzunlamasına analizler doğrultusunda değişebileceği, kemik mineral yoğunluğu için yapılan kesitsel analizlerin bireylerin geçmiş beslenme alışkanlıklarını yansıtırken, postmenopozal kemik kaybını değerlendiren uzunlamasına yapılan analizlerin şu anki beslenme alışkanlıklarını yansıttığı ve farklılıkların nedeninin bu olabileceği belirtilmektedir (70). Kahve tüketimi ve osteoporoz arasındaki ilişki hala net olarak açıklanamamasına rağmen Dünya Sağlık Örgütü kırıklar için tahmini risk faktörleri listesinde kahveye yer vermeyerek kahveyi risk faktörü olarak değerlendirmemektedir (7).

Diyabet

Japonya'da 554 hastanın dahil olduğu kesitsel bir çalışmada metabolik sendrom ve kahve tüketimi arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin kahvenin trigliserid seviyesini düşürücü etkisinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (74). Ayrıca, klorojenik asit gibi kahvenin içerisindeki antioksidanların glukoz metabolizmasını ve insülin duyarlılığını geliştirebileceği kabul edilmektedir (75). Yaşları 26-46 arasında değişen ve öyküsünde diyabet hastalığı olmayan 88.259 Amerikalı kadın birey üzerinde yapılan bir çalışmada, kafein içeriğine bağlı olmaksızın şekerli kahve tüketiminin tip 2 diyabet riskiyle ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (76). Yüksek miktarda kahve tüketenlerin (≥ 6 fincan/gün) ve günlük 4-6 fincan kahve tüketenlerin incelendiği 9 kohort tipi çalışmada, en düşük tip 2 diyabet gelişim riski ≥ 6 fincan / gün kahve tüketenlerde bulunmuştur (77). Yapılan çalışmalar sonucunda kahve tüketimi ile diyabet gelişim riski arasında ters bir ilişki olduğu ve bu konu ile ilgili önerilerde bulunmak için daha fazla çalışma yapılması gerektiği söylenebilir.

Diğer Sağlık Etkileri

Kahve tüketiminin sağlık üzerine etkileri bunlarla sınırlı

olmayıp başka hastalıklarla da ilişkilendirilebilmektedir. Örneğin, kahve tüketimi kardiyovasküler hastalık gelişim risk faktörü olarak bilinen depresyon riskini azaltabilmektedir. 50.739 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada günlük ≥ 4 fincan kahve tüketenlerin depresyon riskinde önemli bir azalma saptanmıştır. Kafeinsiz kahve tüketen bireylerde herhangi bir değişiklik olmamasından dolayı bu etkinin kahvenin kafein içeriğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (78). Kahve tüketimi normal vücut ağırlığına sahip bireylerde yağ oksidasyonunu ve besinlerin termik etkisini artırarak ağırlık kontrolü üzerinde etkili olabilmektedir (79). Bunların yanı sıra, kafein içeriği yüksek kahve tüketimi sonrası çarpıntı, anksiyete ve uyku problemleri görülebilmektedir. Yüksek kafein seviyeleri (>750 mg/gün) idrar çıkışını, kemik sağlığı üzerine olumsuz etki sağlayarak idrar kalsiyum ve magnezyum atışını arttırabilmektedir (80). Düzenli kahve tüketen bireylerde böbrekler adaptasyonu sağladığı için diüretik etkisi daha az görülmektedir (75). Kahve tüketim miktarına, özelliğine ve bireysel farklılıklara bağlı olarak sağlık üzerine olumlu ve olumsuz etkileri bulunmaktadır.

Sonuç

En çok tüketilen içecekler arasında yer alan kahvenin hastalıklar üzerine olumlu ya da olumsuz etki oluşturması hala tartışma konusudur. Tüketilen kahvenin türü, pişirme yöntemi ve tüketim miktarına bağlı olarak etkilerinin değişebileceği belirtilmektedir. Ayrıca, yapılan çalışmalarda kahve tüketim miktarının genellikle sıvı olarak sorgulanıp kuru kahve içeriğinin net bir şekilde tespit edilememesinden dolayı kahvenin içindeki aktif maddelerin ne oranda vücuda alındığı belirlenememiştir. Çalışmalar arasında ortak bir metodoloji oluşturularak daha fazla uzunlamasına araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Esquivel P, Jiménez VM. Functional properties of coffee and coffee by-products. *Food Res Int* 2012; 46(2): 488-95.
2. Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE, et al. Coffee consumption and coronary heart disease in women. A ten-year follow-up. *Jama* 1996; 275(6): 458-62.
3. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322(13): 882-89.
4. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol* 2001; 50(1): 56-63.
5. La Vecchia C. Coffee, liver enzymes, cirrhosis and liver cancer. *J Hepatol* 2005; 42(4): 444-6.
6. Bhatti SK, O'Keefe JH, Lavie CJ. Coffee and tea: perks for health and longevity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16(6) :688-97.
7. Cano-Marquina A, Tarin JJ, Cano A. The impact of coffee on health. *Maturitas* 2013; 75(1): 7-21.

8. Crews HM, Olivier L, Wilson LA. Urinary biomarkers for assessing dietary exposure to caffeine. *Food Addit Contam* 2001; 18(12): 1075-87.
9. McCusker RR, Goldberger BA, Cone EJ. Caffeine content of specialty coffees. *J Anal Toxicol* 2003; 27(7): 520-2.
10. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46(2): 101-23.
11. Naidoo N, Chen C, Rebello SA, Speer K, Tai ES, Lee J, et al. Cholesterol-raising diterpenes in types of coffee commonly consumed in Singapore, Indonesia and India and associations with blood lipids: a survey and cross sectional study. *Nutr J* 2011; 10:48.
12. Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2001; 153(4): 353-62.
13. Stalmach A, Mullen W, Nagai C, Crozier A. On-line HPLC analysis of the antioxidant activity of phenolic compounds in brewed, paper-filtered coffee. *Brazilian Journal of Plant Physiology* 2006; 18(1): 253-62.
14. dos Santos MD, Almeida MC, Lopes NP, de Souza GE. Evaluation of the anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the natural polyphenol chlorogenic acid. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(11): 2236-40.
15. Bassoli BK, Cassolla P, Borba-Murad GR, Constantin J, Salgueiro-Pagadigorria CL, Bazotte RB, et al. Chlorogenic acid reduces the plasma glucose peak in the oral glucose tolerance test: effects on hepatic glucose release and glycaemia. *Cell Biochem Funct* 2008; 26(3): 320-28.
16. Nicasio P, Aguilar-Santamaria L, Aranda E, Ortiz S, Gonzalez M. Hypoglycemic effect and chlorogenic acid content in two Cecropia species. *Phytother Res* 2005; 19(8): 661-64.
17. Rodriguez de Sotillo DV, Hadley M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. *J Nutr Biochem* 2002; 13(12): 717-26.
18. Cornelis MC, El-Sohemy A. Coffee, caffeine, and coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10(6): 745-51.
19. Bak AA, Grobbee DE. The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. *N Engl J Med* 1989; 321(21): 1432-7.
20. Splaver A, Lamas GA, Hennekens CH. Homocysteine and cardiovascular disease: biological mechanisms, observational epidemiology, and the need for randomized trials. *Am Heart J* 2004; 148(1): 34-40.
21. Husemoen LL, Thomsen TF, Fenger M, Jorgensen T. Effect of lifestyle factors on plasma total homocysteine concentrations in relation to MTHFR(C677T) genotype. *Inter99 (7)*. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(8): 1142-50.
22. Mennen LI, de Courcy GP, Guillaud JC, Ducros V, Bertrais S, Nicolas JP, et al. Homocysteine, cardiovascular disease risk factors, and habitual diet in the French Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(6): 1279-89.
23. de Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, Kromhout D. Lifestyle factors and plasma homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Epidemiol* 2001; 154(2): 150-4.
24. Stolzenberg-Solomon RZ, Miller ER 3rd, Maguire MG, Selhub J, Appel LJ. Association of dietary protein intake and coffee consumption with serum homocysteine concentrations in an older population. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(3): 467-75.
25. Urgert R, van Vliet T, Zock PL, Katan MB. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(5): 1107-10.
26. Kawachi I, Colditz GA, Stone CB. Does coffee drinking increase the risk of coronary heart disease? Results from a meta-analysis. *Br Heart J* 1994; 72(3): 269-75.
27. Greenland S. A meta-analysis of coffee, myocardial infarction, and coronary death. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 1993; 4(4): 366-74.
28. Myers MG, Basinski A. Coffee and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1992; 152(9): 1767-72.
29. Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Coffee and tea consumption in the Scottish Heart Health Study follow up: conflicting relations with coronary risk factors, coronary disease, and all cause mortality. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53(8): 481-7.
30. Kleemola P, Jousilahti P, Pietinen P, Vartiainen E, Tuomilehto J. Coffee consumption and the risk of coronary heart disease and death. *Arch Intern Med* 2000; 160(22): 3393-400.
31. Stensvold I, Tverdal A, Jacobsen BK. Cohort study of coffee intake and death from coronary heart disease over 12 years. *BMJ (Clinical research ed.)* 1996; 312(7030): 544-5.
32. Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 2012; 366(20): 1891-904.
33. Siasos G, Oikonomou E, Chrysohoou C, Tousoulis D, Panagiotakos D, Zaromitidou M, et al. Consumption of a boiled Greek type of coffee is associated with improved endothelial function: the Icaria study. *Vasc Med (London, England)* 2013; 18(2): 55-62.
34. Lang T, Bureau JF, Degoulet P, Salah H, Benattar C. Blood pressure, coffee, tea and tobacco consumption: an epidemiological study in Algiers. *Eur Heart J* 1983; 4(9): 602-7.
35. Burke V, Beilin LJ, German R, Grosskopf S, Ritchie J, Puddey IB, et al. Association of lifestyle and personality characteristics with blood pressure and hypertension: a cross-sectional study in the elderly. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(10): 1061-70.
36. Periti M, Salvaggio A, Quaglia G, Di Marzio L. Coffee consumption and blood pressure: an Italian study. *Clin Sci (London, England : 1979)* 1987; 72(4): 443-7.

37. Stensvold I, Tverdal A, Foss OP. The effect of coffee on blood lipids and blood pressure. Results from a Norwegian cross-sectional study, men and women, 40-42 years. *J Clin Epidemiol* 1989; 42(9): 877-84.
38. Salvaggio A, Periti M, Miano L, Zambelli C. Association between habitual coffee consumption and blood pressure levels. *J Hypertens* 1990; 8(6): 585-90.
39. Lancaster T, Muir J, Silagy C. The effects of coffee on serum lipids and blood pressure in a UK population. *J R Soc Med* 1994; 87(9): 506-7.
40. Mesas AE, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(4): 1113-26.
41. Renda G, Zimarino M, Antonucci I, Tatasciore A, Ruggieri B, Bucciarelli T, et al. Genetic determinants of blood pressure responses to caffeine drinking. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(1): 241-8.
42. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest* 1981; 67(4): 1111-7.
43. Steffen M, Kuhle C, Hensrud D, Erwin PJ, Murad MH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30(12): 2245-54.
44. Klag MJ, Wang NY, Meoni LA, Brancati FL, Cooper LA, Liang KY, et al. Coffee intake and risk of hypertension: the Johns Hopkins precursors study. *Arch Intern Med* 2002; 162(6): 657-62.
45. Cheng M, Hu Z, Lu X, Huang J, Gu D. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Can J Cardiol* 2014; 30(4): 448-54.
46. Klatsky AL, Hasan AS, Armstrong MA, Udaltsova N, Morton C. Coffee, caffeine, and risk of hospitalization for arrhythmias. *Perm J* 2011; 15(3): 19-25.
47. Glatzer KA, Myers R, Chiamvimonvat N. Recommendations regarding dietary intake and caffeine and alcohol consumption in patients with cardiac arrhythmias: what do you tell your patients to do or not to do? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2012; 14(5): 529-35.
48. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood pressure. Hypertension* 2009; 18(6): 308-47.
49. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206-52.
50. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014; 311(5): 507-20.
51. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23(5): 921-8.
52. Bohn SK, Blomhoff R, Paur I. Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58(5): 915-30.
53. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(10): 768-80.
54. Mursu J, Voutilainen S, Nurmi T, Alfthan G, Virtanen JK, Rissanen TH, et al. The effects of coffee consumption on lipid peroxidation and plasma total homocysteine concentrations: a clinical trial. *Free Radic Biol Med* 2005; 38(4): 527-34.
55. Yamashita K, Yatsuya H, Muramatsu T, Toyoshima H, Murohara T, Tamakoshi K. Association of coffee consumption with serum adiponectin, leptin, inflammation and metabolic markers in Japanese workers: a cross-sectional study. *Nutr Diabetes* 2012; 2:e33.
56. Crozier TW, Stalmach A, Lean ME, Crozier A. Espresso coffees, caffeine and chlorogenic acid intake: potential health implications. *Food Funct* 2012; 3(1): 30-3.
57. Riksen NP, Smits P, Rongen GA. The cardiovascular effects of methylxanthines. *Handb Exp Pharmacol* 2011(200): 413-37.
58. van't Veer P, Kampman E. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* 2007.
59. Jiang W, Wu Y, Jiang X. Coffee and caffeine intake and breast cancer risk: an updated dose-response meta-analysis of 37 published studies. *Gynecol Oncol* 2013; 129(3): 620-9.
60. Simonsson M, Soderlind V, Henningson M, Hjertberg M, Rose C, Ingvar C, et al. Coffee prevents early events in tamoxifen-treated breast cancer patients and modulates hormone receptor status. *Cancer Causes Control* 2013; 24(5): 929-40.
61. Lai GY, Weinstein SJ, Albanes D, Taylor PR, McGlynn KA, Virtamo J, et al. The association of coffee intake with liver cancer incidence and chronic liver disease mortality in male smokers. *Br J Cancer* 2013; 109(5): 1344-51.
62. Tian C, Wang W, Hong Z, Zhang X. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a dose-response analysis of observational studies. *Cancer Causes Control* 2013; 24(6): 1265-8.
63. Ran HQ, Wang JZ, Sun CQ. Coffee consumption and pancreatic cancer risk: An update meta-analysis of cohort studies. *Pak J Med* 2016; 32(1): 253-9.
64. Guertin KA, Freedman ND, Lofffield E, Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Sinha R. A prospective study of coffee intake and pancreatic cancer: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer* 2015; 113(7): 1081-

- 5.
65. Lemann J, Jr., Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1966; 45(10): 1608-14.
66. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(5): 694-700.
67. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Vaananen K, Keinanen-Kiukaanniemi S. Lifestyle factors are associated with osteoporosis in lean women but not in normal and overweight women: a population-based cohort study of 1222 women. *Osteoporos Int* 2003; 14(1): 34-43.
68. Yoshimura N, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H. Epidemiology of hip fracture in Japan: incidence and risk factors. *J Bone Miner Metab* 2005; 23 Suppl: 78-80.
69. Yang P, Zhang XZ, Zhang K, Tang Z. Associations between frequency of coffee consumption and osteoporosis in Chinese postmenopausal women. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(9): 15958-66.
70. Hirata H, Kitamura K, Saito T, Kobayashi R, Iwasaki M, Yoshihara A, et al. Association between Dietary Intake and Bone Mineral Density in Japanese Postmenopausal Women: The Yokogoshi Cohort Study. *Tohoku J Exp Med* 2016; 239(2): 95-101.
71. Hallström H, Byberg L, Glynn A, Lemming EW, Wolk A, Michaëlsson K. Long-term coffee consumption in relation to fracture risk and bone mineral density in women. *Am J Epidemiol* 2013; 178(6): 898-909.
72. Coffee, tea, and the risk of hip fracture: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2014; 25(1): 141-50.
73. Choi E, Choi KH, Park SM, Shin D, Joh HK, Cho E. The benefit of bone health by drinking coffee among korean postmenopausal women: a cross-sectional analysis of the fourth & fifth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *PLoS One* 2016; 11(1): e0147762.
74. Takami H, Nakamoto M, Uemura H, Katsuura S, Yamaguchi M, Hiyoshi M, et al. Inverse correlation between coffee consumption and prevalence of metabolic syndrome: baseline survey of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study in Tokushima, Japan. *J Epidemiol / Japan Epidemiological Association* 2013; 23(1): 12-20.
75. O'Keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, DiNicolantonio JJ, Lucan SC, Lavie CJ. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(12): 1043-51.
76. Bhupathiraju SN, Pan A, Malik VS, Manson JE, Willett WC, van Dam RM, et al. Caffeinated and caffeine-free beverages and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(1): 155-66.
77. Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, et al. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169(22): 2053-63.
78. Lucas M, Mirzaei F, Pan A, Okereke OI, Willett WC, O'Reilly EJ, et al. Coffee, caffeine, and risk of depression among women. *Arch Intern Med* 2011; 171(17): 1571-8.
79. Acheson KJ, Zahorska-Markiewicz B, Pittet P, Anantharaman K, Jequier E. Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. *Am J Clin Nutr* 1980; 33(5): 989-97.
80. Massey LK, Whiting SJ. Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone. *J Nutr* 1993; 123(9): 1611-4.



Maloklüzyonun Psikososyal Etkileri ve Çocuklarda Ortodontik Tedavi Görme İsteği

The Psychological Effects of Malocclusion and the Desire of Orthodontic Treatment in Children

Esra Karaağaç¹, Çiğdem Küçükeşmen¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti AD, Isparta, Türkiye.

Özet

Toplumda en yaygın olarak görülen ağız diş sağlığı problemlerinden biri olan maloklüzyon, hastanın sosyal hayatında psikolojisini etkileyen bazı kısıtlamalara neden olabilmektedir. Hastaların, ortodontik tedaviden beklentileri; çiğneme, konuşma gibi oral fonksiyonlarının iyileşmesi ile birlikte dişsel estetiklerinin de düzelmesi ve psikososyal durumlarının geliştirilmesidir.

Bireylerin ortodontik bozukluklarının ne kadar farkında oldukları, dişlerinin estetik görünümünden duydukları memnuniyet düzeyleri, ortodontik tedaviden ne gibi beklentilere sahip oldukları ve bu ortodontik düzensizliklerin hastaların sosyal yaşamlarına olan etkilerinin anlaşılması bakımından hastaların ortodontik tedavi görme isteklerinin nedenlerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Maloklüzyon, Ortodontik Tedavi Görme İsteği, Estetik, Psikolojik Etki

Abstract

Malocclusion that is one of the most common oral and dental health problems in the community, can cause some limitations affecting the psychology of the patient's social life. Patients' expectations for orthodontic treatment is improvement of oral functions such as chewing, speech and the development of the psychosocial situation.

It is important to determine the causes of patients' orthodontic treatment desires in terms of their level of awareness of their orthodontic disorders, their level of satisfaction with their aesthetic appearance, their expectations from orthodontic treatment, and their understanding of the effects of these orthodontic disorders on the social lives of patients.

Key words: Malocclusion, Desire of Orthodontic Treatment, Aesthetic, Psychological Effect

Giriş

Ağız diş sağlığını etkileyen, çürük oluşumunu arttıran, periodontal hastalıklara ve temporomandibular eklem bozukluklarına neden olan, en yaygın ağız sağlığı problemlerinden biri olan maloklüzyonun, psikolojik, kültürel ve sosyal yönleri, ağız-diş ve genel vücut sağlığının ayrılmaz bir parçası olarak görülmektedir (1).

Maloklüzyonun Psiko-Sosyal Etkileri

Maloklüzyonun en önemli etkilerinden biri, dento-fasiyal estetiğin bozulmasıyla birlikte, birey üzerinde oluşturduğu psiko-sosyal etkidir. Bu durum hastanın genel yaşam kalitesiyle de bağlantılıdır (1, 2). Hekimler, maloklüzyonun hasta üzerindeki psiko-sosyal etkisinin ortodontik tedavi için en güçlü motivasyon araçlarından biri olduğunu belirtmektedirler (3).

Çocuklar için ideal bir dento-fasiyal estetiğe sahip olmak, sadece estetik olarak daha güzel olmak anlamına gelmeyip, toplumda yaşatları, öğretmenleri ve diğer bireyler tarafından, sosyal olarak daha fazla kabul görmek anlamına da gelmektedir (4, 5). Hastaların çoğunluğu, ortodontik tedavi sonrasındaki beklentilerini, iyi bir oral fonksiyona sahip olmaktan ziyade,

'psikolojik olarak kendini daha iyi hissetmek' olarak ifade etmişlerdir (6).

Estetik kaygıların, hastaların yaşam koşullarını etkilemesinden dolayı, maloklüzyonun estetik boyutunun, bireylerin sosyal yaşamlarında küçümsenmeyecek kadar önemli bir yer kapladığı vurgulanmaktadır (7). Zayıf dento-fasiyal estetiğin (artmış overjet, ön dişler arasındaki boşluklar gibi) hastanın yaşam kalitesi üzerindeki psikolojik ve sosyal etkileri, hastada fizyolojik problemlerden daha ciddi sorunlar oluşturabilmektedir (8). Bu bireylerin alay konusu olmalarına, takma isimlerle çağrılmalarına ve toplum içinde uğradıkları sosyal ayrımcılığa daha çok maruz kalmalarına neden olmaktadır (7). Yapılan bir çalışmada, 9-13 yaşları arasındaki çocukların %7'sinin, dişlerinin estetik görünümündeki bozukluklardan dolayı, haftada en az bir kez bile olsa, alay edilmeye maruz kaldıkları ortaya konmuştur (9).

Herhangi bir cinsiyet ayrımı belirtilmeksizin ortodontik düzensizlikleri olan bireylerin, gülerken dişlerini gizledikleri, konuşurken dişleri gözükmesin diye elleriyle ağızlarını kapattıkları, fotoğraflarında da dişlerinin gözükmesini istemedikleri belirtilmiştir (10). Dişlerinin görüntüsünden

dolayı ağlama ve gülmekten kaçınma gibi, maloklüzyonun hasta üzerindeki psikolojik etkilerinin, çocuklarda yaşlılar ve yetişkinlere göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir (11).

Bellot-Arcís ve ark., 12-15 yaşları arasındaki 627 çocukta maloklüzyonun psiko-sosyal etkisini değerlendirmek, maloklüzyonun şiddetiyle ilişkisini, adölesanlarda sosyal sınıf ve cinsiyetin etkisini belirlemek için yaptıkları bir çalışmada, dişsel estetiğin kişide yarattığı psiko-sosyal etkinin maloklüzyonun şiddetiyle arttığını rapor etmişlerdir (12).

Cinsiyet, adölesanlarda maloklüzyonun hastalar üzerindeki psiko-sosyal etkilerinde farklılıklar yaratmaktadır (12). Maloklüzyonun psiko-sosyal etkilerinin, kızlarda erkeklere göre daha fazla olup, yaşam kalitelerini etkilediği gösterilmiştir (12-14). Maloklüzyon söz konusu olduğunda, yaşam kalitesi üzerine olan etkileri ile yaşları arasında negatif bir ilişki olduğu da bildirilmiştir. Maloklüzyonun birey üzerindeki etkilerinin, yaş arttığı zaman azaldığı da görülmüştür (15).

Artmış overjet, dişlerin yer değişimi ve artmış örtülü kapanış, hasta üzerinde daha fazla psiko-sosyal etkiye sahip oklüzal durumlar olarak değerlendirilmektedir (12). Eksik, renklenmiş, çarpık veya estetik olmayan dişlere sahip bireylerin, yıkıcı özeleştirilere maruz kaldıkları rapor edilmiştir (14). Örneğin, eksik dişlere sahip hastaların, düz ve beyaz dişlerin estetik görünümünde en önemli özellik olduğunu düşünmelerinden dolayı, gülümsemekten kaçınma veya gülümsemelerini değiştirme, kafalarını başka yöne çevirme veya eksik dişin/dişlerin bıraktığı boşluğun önüne, dillerini yerleştirme gibi çeşitli gizleme stratejileri geliştirdikleri belirlenmiştir (16).

Hastaların Ortodontik Tedavi Görmek İstemelerinin Nedenleri

Çeşitli sosyal, ekonomik ve kültürel faktörler, ortodontik tedavi ihtiyacının kişisel olarak algılanma düzeylerini ve ortodontik tedavi görme isteklerini etkileyebilmektedir (17-19). Hastaların ortodontik tedavi görme istekleri, ihtiyaçtan çok estetik talepten kaynaklanmaktadır (20). Özellikle genç bireyler çekici bir dişsel estetik görünümün, kendileri için önemli olduğunu belirtmektedirler (21). Yapılan bir çalışmada, estetik nedenlerden dolayı ortodontik tedavi görmek için başvuranların sayısı %80 olarak belirlenirken, çiğneme ve konuşma gibi fonksiyonel nedenlerden dolayı başvuranların sayısı, %20 gibi daha düşük bir değer olarak bildirilmiştir (22).

Adölesan bireylerin, ortodontik tedaviden en önemli beklentileri, ortodontik tedavi sonucunda dişlerinin düzgün sıralanmış olması ve gülümsemeleri sırasında dişlerinin daha güzel görünmesinin sağlanmasıdır (18, 23, 24). Genel yüz görünümü için, düzgün sıralanmış dişlerin önemli olduğu, çocuklar tarafından belirtilmiştir (25, 26). Üst ve alt dişlerin çapraşıklıkları ve/veya düzgün sıralanmamaları, daha iyi bir dişsel estetik görünümüne sahip olma isteğinde ana neden olarak gösterilmiştir (18). Yapılan çalışmalarda, çocuk hastaların üçte birinin görünümü için sağlıklı ve düzgün sıralanmış dişlerin önemli olduğunu düşündükleri

bildirilmiştir (19, 27). Senegal’de ortodontik tedavi arayışında olan hastaları motive eden faktörlerden en önemlisinin; 12-13 yaşlarındaki 665 çocuğun %23,8’inde ve Nijerya’da yaş ortalaması 15 olan adölesanların %21,6’sında düzgün dişlere sahip olma isteğinin olduğu bildirilmiştir (23, 28).

Bazı bireyler için küçük düzensizlikler çok rahatsız edici olabilirken, bazıları için şiddetli maloklüzyonlar o kadar da endişe verici olmayabilmektedirler (29). Örneğin; Güney Amerika nüfusunda, maksiller overjetin ve ön diaestemmanın, algılanan dişsel estetik görünümü negatif olarak etkilemediği görülürken; Asya topluluklarında ise, artmış overjet dental estetiği etkileyen en önemli oklüzal faktör olarak algılanmaktadır. Bu nedenden dolayı, ortodontik tedavi görme isteğinin değerlendirilmesi ve hastaya önerilecek olan tedavi yönteminin nasıl olacağı; diş hekimlerinin, pedodontistlerin veya ortodontistlerin verebileceği profesyonel görüşleri gerektirmektedir (30).

Hastaların ortodontik tedavi görme isteklerinin, çeşitli popülasyonlar arasında da farklılıklar gösterdiği görülmüştür (18, 23, 31). Örneğin; Ürdün’de 12-14 yaşları arasındaki 1002 çocuğun %49’unun, Kuveyt’te 14-18 yaşları arasındaki 1076 çocuğun %36’sının ve Brezilya’da 12 ve 13 yaşlarındaki çocukların %69,6’sının, ortodontik tedavi görmeyi istedikleri belirlenmiştir (32-34). Çocuklardaki ortodontik tedavi görme isteklerinin fazla olmasının nedenlerinin, bu çalışmalarda yer alan çalışma gruplarındaki çocukların ortodontik tedavilerle ilgili olarak bilinç düzeylerinin artmış olmasına ve estetik görünümünden duydukları memnuniyetsizlik düzeylerinin fazla olmasına bağlı olmuş olabileceği düşünülebilir.

Isırma ve çiğneme, temporomandibular eklem rahatsızlıkları, başağrısı, profesyonel birinden tavsiye almak, hastalar tarafından ortodontik tedavi görme isteği için belirtilen diğer nedenler arasındadır (13). Bazı hastalar, ‘iyi ısırıyorum’ veya ‘çiğneyemiyorum’ gibi fonksiyonel bozukluklardan (%14) dolayı, ortodontik tedavi görmeyi istediklerini ifade etmişlerdir (18). Bu hastalarda; ortodontik tedavinin öneminin belirlenmesinde, çiğneme veya konuşma güçlüğü gibi fonksiyonel yönlerin, çapraşıklık gibi estetik özelliklerden daha önemli olduğu da vurgulanmaktadır (35).

Ortodontik tedavi görmek isteme nedenleri arasında, diş ağrısı veya diş renklenmeleri de hastalar tarafından ifade edilmiştir. Bu durum, hastaların ortodontik tedavinin içeriği hakkındaki bilinçsizliğini ve hasta eğitiminin eksikliğini göstermektedir (18).

Çevresinde ortodontik tedavi gören arkadaşları ya da akrabaları olması da çocuk ve/veya adölesan bireylerde ortodontik tedavi görme isteği nedenleri arasındadır. Yapılan bir çalışmada, bütün yaş gruplarındaki hastaların %5’inden daha azının yaşlılarının etkisinin bir sonucu olarak ortodontik tedavi görmeyi istedikleri belirtilmiştir (13).

Türkiye’de yaşları 6 ve üzerinde olan 374 birey arasında yapılan bir çalışmada ise, hastaların %69,3’ü çarpık dişlerini düzelttirmek, %9,9’u iyi bir estetik görünüme kavuşmak, %5,3’ü yemek yeme fonksiyonlarını geliştirmek, %2,7’si konuşmalarını düzeltmek, %1,1’i ise daha güzel bir gülüşe sahip olmak için ortodontik tedavi görmeyi istediklerini

belirtmişlerdir (22).

Hastalara dişleri ile ilgili değişmesini istedikleri özellikler sorulduğunda, Yemen’ de yapılan bir çalışmada hastaların %37,6’sı dişlerinin rengi, %36,9’u sıralanması, %6’sı ise büyüklükleri olarak belirtmişlerdir (19). Nijerya’da ise, 12-18 yaşları arasındaki adölesanların %64,9’u dişlerinin rengini, %21,6’sı sıralanmasını, %13,5’i ise büyüklüklerini değiştirmek istediklerini ifade etmişlerdir (23). Polonya’ da 12 yaşındaki çocukların %65,4’ü dişleriyle ilgili bazı özellikleri değiştirmek istediklerini belirtirlerken, bu hastaların %55,4’ü dişlerinin sıralanmasını, %43’ü rengini, %1,6’sı ise büyüklüğünü değiştirmek istediklerini ifade etmişlerdir (36).

12-14 yaşları arasındaki çocuklarda, Karaağaç ve Küçükeşmen’in yaptıkları çalışmada; çocukların büyük çoğunluğu (%82,9) dişleriyle ilgili bazı özellikleri değiştirmek istediklerini belirtmişlerdir (37). Dişleriyle ilgili olarak hoşlanmadıkları özellikleri; %55,8’i dişlerinin düzensizliği (yamukluğu), %7,6’sı dişlerindeki boşluklar (ayrıklıklar), %7,6’sı dişlerindeki çürükler, %5,8’i dişlerinin şekli, %3,8’i üst çenenin önde konumlanması, %3,6’sı çapraşıklık, %2,9’u ise alt çenenin önde konumlanması ve geri kalanları kırık, üst dişlerin önde olması, ön açıklık, diştaşı, diş ağrısı, kötü görünmesi, diş eksikliği, çene ağrısı, dişlerinin çıkmaması ve dişeti kanaması olarak bildirmişlerdir.

Hastaların Ortodontik Tedavi Görmek İstemelerinin Cinsiyetlere Göre Değerlendirilmesi

Ortodontik tedavi görme istekleri cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında, erkeklerin kızlara göre ortodontik tedaviden beklentilerinin daha farklı olduğu belirtilmiştir. Hem erkek hem de kız hastalar, fasiyal görünümünü ve fonksiyonlarını geliştirmek istemelerine rağmen, erkek hastaların daha fazla motivasyona sahip oldukları görülmüştür (38). Kızların, erkeklere göre dişlerinin düzgün sıralanması ile ilgili daha fazla endişe duydukları rapor edilmiştir (19, 33, 39-42). Brezilya’ da 12 ve 13 yaşlarındaki çocuklarda, tedavi görme isteğinin kızlarda erkeklere göre özellikle çiğneme gücünden ve estetik görünümündeki memnuniyetsizlikten dolayı daha fazla olduğu belirtilmiştir (34). Adölesan dönemde, kızların maloklüzyonlarının estetiği ile ilgili daha çok endişe duydukları, erkeklerin ise daha çok dişlerinin fonksiyonel yönleri ile ilişkili olarak endişelendikleri belirtilmiştir (5). Bunun aksine, 10-12 yaşları arasındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada, dişlerinin görüntüsünden memnun olmama ve dişlerinin düzgün sıralanması için tedavi görme istekleri ile cinsiyetler arasında önemli farklılıklar gözlemlenmemiştir (43).

Yaşın artmasıyla beraber, kızların büyük çoğunluğu dişlerinin estetik görünümünden memnun olmadıklarını belirtirken, erkekler arasında da görünümünü geliştirmek isteyenlerin sayısında artış olduğu görülmüştür (15). Bunun aksine, Zreaqat ve ark., yaptıkları çalışmada, cinsiyet ile ortodontik tedavi görme isteği arasında farklılık gözlemlenmemişlerdir (44).

Hastaların Ortodontik Tedavi Görmek İstemelerinin Yaş Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

Yaş gruplarına göre ortodontik tedavi görme isteklerinin karşılaştırıldığı Malezya’da yapılan bir çalışmada, yaşın artmasıyla birlikte, ortodontik tedavi için çocukların daha istekli oldukları ve dişlerinin görünümünden memnun olmayanların sayısının ise arttığı bildirilmiştir (44). Benzer sonuçlar, Birkeland ve ark. ve Bos ve ark. tarafından da rapor edilmiştir (42, 45). Bireylerin dişlenme dönemlerine göre karşılaştırılmasında; 6-9, 10-12 ve 13 yaş ve üzeri gruplarda ortodontik tedavi görme isteği için kliniğe en çok başvuran hastaların 13 yaş ve üzerinde oldukları gözlemlenmiştir (22). Yaşın artmasıyla beraber, hastaların kendi ağız sağlıkları ve ortodontik olarak tedavi edilebilirlik üzerindeki karar verme yeteneklerinin de arttığı görülmektedir (44).

Sonuç

Sonuç olarak, ortodontik tedaviye başlamadan önce hastaların ortodontik tedavi isteklerinin objektif olarak değerlendirilmesinin yanı sıra, hastaların ortodontik tedaviden beklentilerinin, dişsel estetik görünümünü nasıl algıladıklarının, maloklüzyonların hasta üzerindeki psikolojik etkilerinin değerlendirilmesi de büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Işık F, Sayınsu K, Trakyalı G, Arun T. Hastanın psikolojik durumunun ya da kişilik özelliklerinin ortodontik tedavi başarısı üzerine etkileri. *Türk Ortodonti Derg.* 2004; 17(3): 347-353.
2. Perillo L, Esposito M, Caprioglio A, Attanasio S, Santini AC, Carotenuto M. Orthodontic treatment need for adolescents in the Campania region: the malocclusion impact on self-concept. *Patient Prefer Adherence.* 2014; 8: 353-359.
3. Nayak UA, Winnier J, Rupesh S. The relationship of dental aesthetic index with dental appearance, smile and desire for orthodontic correction. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2009; 2(2): 6-12.
4. Phillips C, Bennett ME, Broder HL. Dentofacial disharmony: psychological status of patients seeking treatment consultation. *Angle Orthod.* 1998; 68(6): 547-556.
5. Trulsson U, Strandmark M, Mohlin B, Berggren U. A qualitative study of teenagers’ decisions to undergo orthodontic treatment with fixed appliance. *J Orthod.* 2002; 29(3): 197-204.
6. Zhang M, McGrath C, Hagg U. The impact of malocclusion and its treatment on quality of life: a literature review. *Int J Paediatr Dent.* 2006; 16(6): 381-387.
7. Graber TM, Vanarsdall RL. *Orthodontics, Current Principles and Techniques.* Second edition. Missouri, Mosby Co. Chapter 1. 1994.
8. Jawad Z, Bates C, Hodge T. Who needs orthodontic treatment? Who gets it? And who wants it? *Br Dent J.* 2015; 218(3): 99-103.
9. Shaw WC, Gbe MJ, Jones BM. The expectations of orthodontic patients in South Wales and St Louis, Missouri.

- Br J Orthod. 1979; 6(4): 203-205.
10. Klages U, Bruckner A, Zentner A. Dental aesthetics, self-awareness, and oral health-related quality of life in young adults. *Eur J Orthod.* 2004; 26(5): 507-514.
11. Chen M, Wang DW, Wu LP. Fixed orthodontic appliance therapy and its impact on oral health-related quality of life in Chinese patients. *Angle Orthod.* 2010; 80(1): 49-53.
12. Bellot-Arcis C, Montiel Company JM, Manzanera-Pastor D, Almerich-Silla JM. Orthodontic treatment need in a Spanish young adult population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012; 17(4): 638-643.
13. Wedrychowska-Szulc B, Syryńska M. Patient and parent motivation for orthodontic treatment--a questionnaire study. *Eur J Orthod.* 2010; 32(4): 447-452.
14. Babalola SS, Dosumu EB, Shino E. Perception of Dental Appearance and its Implication for Workers in Dental Organizations: A Review of Literature. *Kamla-Raj.* 2014; 17(2): 501-507.
15. Masood Y, Masood M, Zainul NN, Araby NB, Hussain SF, Newton T. Impact of malocclusion on oral health related quality of life in young people. *Health Qual Life Outcomes.* 2013; 11(25): 1-6.
16. Omar R, Tashkandi E, Abduljabbar T, Abdullah MA, Akeel RF. Sentiments expressed in relation to tooth loss: a qualitative study among edentulous Saudis. *Int J Prosthodont.* 2003; 16(5): 515-520.
17. Ngom PI, Brown R, Diagne F, Normand F, Richmond S. A cultural comparison of treatment need. *Eur J Orthod.* 2005; 27(6): 597-600.
18. El-Momani BR, Tarawneh AM. Why Jordanians seek orthodontic treatment? Demand and real need. *JRMS.* 2014; 21(1): 17-21.
19. Al-Zubair NM, Idris FA, Al-Selwi FM. The subjective orthodontic treatment need assessed with the aesthetic component of the Index of Orthodontic Treatment Need. *The Saudi J Dent Res.* 2015; 6(1): 9-14.
20. Mandall NA, Wright J, Conboy FM, O'Brien KD. The relationship between normative orthodontic treatment need and measures of consumer perception. *Community Dent Health.* 2001; 18(1): 3-6.
21. Nguyen SM, Nguyen MK, Saag M, Jagomagi T. The need for orthodontic treatment among Vietnamese School Children and young adults. *Int J Dent.* 2014; 1: 1-5.
22. Aksoy A. İlk pılot ağız dış hastalıkları hastanesi ortodonti bölümüne başvuran hastaların sosyo-ekonomik profili. *S.D.Ü Tıp Fak. Derg.* 2005; 12(2): 38-45.
23. Aikins E, daCosta O, Onyeano C, Isiekwe M. Subjective Opinions of Dental Attractiveness and Orthodontic Treatment Need among Nigerian Adolescents. *IOSR-JDMS.* 2014; 13(8): 43-48.
24. Sayers MS, Newton JT. Patients' expectations of orthodontic treatment: part 2 findings from a questionnaire survey. *J Orthod.* 2007; 34(1): 25-35.
25. Mugonzibwa EA, Kuijpers-Jagtman AM, Van 't Hof MA, Kikwilu EN. Perceptions of dental attractiveness and orthodontic treatment need among Tanzanian children. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004; 125(4): 426-433.
26. Ajayi EO, Ajayi YO. Attitudes to malocclusion in a Nigerian School Population. *JMBR.* 2006; 5(1): 16-23.
27. Tickle M, Kay EJ, Beam D. Socio-economic status and orthodontic treatment need. *Community Dentistry and Oral Epidemiology.* 1999; 27(6): 413-418.
28. Ngom PI, Benoist HM, Thiam F, Diagne F, Diallo PD. Influence of orthodontic anomalies on periodontal condition. *Odontostomatol Trop.* 2007; 30(118): 9-16.
29. Yetkiner E, Vardar C, Ergin E, Yucel C, Ersin NK. Orthodontic Treatment Need, Self-Esteem, and Oral Health-Related Quality of Life Assessment of Primary Schoolchildren: A Cross-Sectional Pilot Study. *Turkish J Orthod.* 2014; 26(4):182-189.
30. Borzabadi-Farahani A, Borzabadi-Farahani A. Agreement between the index of complexity, outcome, and need and the dental and aesthetic components of the index of orthodontic treatment need. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011; 140(2): 233-238.
31. Abdullah AAA, Yassin Z, Zamzam N. Reasons for seeking orthodontic treatment: A pilot study. *Annal Dent Univ Malaya.* 2001; 8: 13-19.
32. Abu Alhajja ESJ, Al-Nimri KS, Al-Khateeb SN. Orthodontic treatment need and demand in 12-14 year-old Jordanian school children. *Eur J Orthod.* 2004; 26(3): 261-263.
33. Kerosuo H, Al Enezi S, Kerosuo E, Abdulkarim E. Association between normative and self-perceived orthodontic treatment need among Arab high school students. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004; 125(3): 373-378.
34. Feldens CA, Nakamura EK, Tessarollo FR, Closs LQ. Desire for orthodontic treatment and associated factors among adolescents in Southern Brazil. *Angle Orthod.* 2015; 85(2): 224-232.
35. Coyne R, Woods M, Abrams R. The community and orthodontic care. Part II: Community-perceived importance of correcting various dentofacial anomalies. Part III: Community perception of the importance of orthodontic treatment. *Aust Orthod J.* 1999; 15(5): 289-301.
36. Grzywacz I. The value of aesthetic component of Index of Orthodontic Treatment Need in the assessment of subjective orthodontic treatment need. *Eur J Orthod.* 2003; 25(1): 57-63.
37. Karaağaç E. 12-14 yaşlarındaki çocuklarda ortodontik tedavi ihtiyacı indekslerinin değerlendirilmesi. *SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti ABD Uzmanlık tezi.* 2015
38. Phillips C, Bennett ME, Broder HL. Dentofacial disharmony: psychological status of patients seeking treatment consultation. *Angle Orthod.* 1998; 68(6): 547-556.
39. Mandall NA, McCord JF, Blinkhorn AS, Worthington HV, O'Brien KD. Perceived aesthetic impact of malocclusion and oral self-perceptions in 14-15-year-old Asian and Caucasian children in greater Manchester. *Eur J Orthod.* 2000; 22(2):

175-183.

40. Sheats RD, McGorray SP, Keeling SD, Wheeler TT, King GJ. Occlusal traits and perception of orthodontic need in eighth grade students. *Angle Orthod* 1998; 68(2): 107-114.

41. Hamdan AM. The relationship between patient, parent and clinician perceived need and normative orthodontic treatment need. *Eur J Orthod*. 2004; 26(3): 265-271.

42. Bos A, Hoogstraten J, Prah-Andersen B. Expectations of treatment and satisfaction with dentofacial appearance in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2003; 123(2): 127-132.

43. Ajayi EO, Ajayi YO. Attitudes to malocclusion in a Nigerian School Population. *JMBR*. 2006; 5(1): 16-23

44. Zreaqat M, Hassan R, Ismail AR, Ismail NM, Aziz FA. Orthodontic Treatment Need and Demand among 12- and 16 Year-Old School Children in Malaysia. *OHD*. 2013; 12(4): 217-221.

45. Birkeland K, Bøe OE, Wisth PJ. Orthodontic concern among 11-year old children and their parents compared with orthodontic treatment need assessed by index of orthodontic treatment need. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996; 110(2): 197-205.



The Effects of Carbon Dioxide Pneumoperitoneum on Peritoneal Structure Karbondioksit ile Oluşturulan Pnömooperitoneumun Periton Yapısı Üzerine Etkileri

Bekir Sarıçık¹, Y. Savaş Koca¹, Ö. Rıdvan Tarhan¹

¹Süleyman Demirel University, Medical Faculty, Department of General Surgery, Isparta, Turkey.

Abstract

To create pneumoperitoneum at the beginning of laparoscopic surgery, several gases have been trialled. The most commonly used of these gases is carbon dioxide. Although pneumoperitoneum created with carbon dioxide provides an appropriate area for surgeons to perform laparoscopic operations, it can also cause several unwanted changes to the peritoneal structure. Some of these side-effects are inevitable but some exhibit changes depending on the method of application. This review was prepared taking into consideration the previous experimental and clinical studies in literature related to the effects on the peritoneal structure of pneumoperitoneum created with carbon dioxide. The creation of pneumoperitoneum affects the peritoneal environment and thereby the organism. This effect is caused by increased intra-abdominal pressure, the local peritoneal destructive effect, carbon dioxide absorption and chemical metabolic changes. It is important to be aware of the effects created by pneumoperitoneum, especially in obese patients or those with concomitant diseases. With this awareness, it will be possible to reduce the effects of the undesired changes wrought by pneumoperitoneum.

Keywords: Carbon Dioxide Pneumoperitoneum, Laparoscopy, Carbon Dioxide Insufflation

Özet

Laparoskopik ameliyatlarda uygulanmaya başlamasıyla beraber pnömooperiton oluşturmak için birçok gaz denenmiştir. Bunlar arasında halen en yaygın kullanılan olan karbondioksit gazıdır. Karbondioksit ile oluşturulan pnömooperiton laparoskopik ameliyatlarda cerrahlara uygun alan oluşturmasına rağmen peritoneal yapı üzerinde birtakım istenmeyen değişikliklere de sebep olmaktadır. Bu yan etkilerden bazıları kaçınılmaz olmasına rağmen bazı yan etkilerde uygulama şekline bağlı değişiklik gösterebilmektedir. Karbondioksit ile oluşturulan pnömooperitonun peritoneal yapı üzerine etkilerine ilişkin literatürdeki yapılan deneysel ve klinik çalışmalar dikkate alınarak bu derleme hazırlandı. Pnömooperiton oluşumu peritoneal çevreyi ve dolayısıyla organizmayı etkiler. Bu etkilenim intraabdominal basınç artışı, karbondioksitin lokal peritoneal destrüktif etkileri, karbondioksit emilimi ve kimyasal metabolik değişimler gibi sebeplerle olmaktadır. Özellikle ek hastalığı olan ya da obez hastalarda pnömooperitonun yaptığı etkiler hakkında farkındalığa sahip olunması önemlidir. Bu farkındalık hastaların pnömooperitonun yaptığı istenmeyen değişikliklerden etkilenimini azaltacağı kanısındayız

Anahtar kelimeler: Karbondioksit Pnömooperiton, Laparoskopi, Karbondioksit İnşüflasyonu

Introduction

Pneumoperitoneum created with carbon dioxide insufflation is still a widely used method throughout the world in laparoscopic surgery. During the development of laparoscopic techniques, several gases have been used for this purpose. However, none have become as widely used as carbon dioxide. While providing an appropriate area to be worked on by the surgeon, it is also however, the reason for a series of unwanted side-effects. To date there have been many experimental and clinical studies in literature on the effects of carbon dioxide gas on the peritoneal structure. In this paper, literature was reviewed and a compilation was formed of the effects on the peritoneal structure of pneumoperitoneum created with carbon dioxide.

Peritoneal Cavity Morphology

The peritoneum is the largest serous membrane in the body and

consists of 3 layers, the mesothelium, the basal membrane and connective tissue. Mesothelial cells are arranged over the basal membrane in the form of a single row and there are connectors and desmosomes at intervals. In addition, there are microvilli on the apical surface of mesothelial cells (1). The mesothelium has a similar structure in all areas of the peritoneum, but there are changes in thickness in the underlying connective tissue and cells. The thinnest mesothelium is in the anterior wall (2). The mesothelial cells may be cubic, smooth or intermittent in form. Cubic cells are often parenchymal over organs and the smooth cells are to be found more on the intestine, omentum and parietal peritoneum (3).

The Effects of Carbon Dioxide Pneumoperitoneum on the Peritoneal Structure

There have been experimental and clinical studies related to damage to the peritoneal structure in laparoscopic surgery (4,

5). In addition to impairment of the morphological structure of the peritoneum, it may also cause a series of metabolic changes. For reasons such as gas insufflation, hypothermia, pressure, dryness or light, the creation of pneumoperitoneum may cause events such as peritoneal spillage, reduced fibrinolysis, changes in immune response, reductions in growth factor production, metabolic acidosis and focal tissue oxygen pressure (6).

Several gases have been used in laparoscopic surgery such as carbon dioxide, helium, xenon and air and studies have been conducted on this subject. However, carbon dioxide, which is colourless, non-combustible and easily available, is the most widely used gas. As absorption and elimination are simple, there is no risk of gas embolism (7, 8). Although carbon dioxide is the most widely used gas, it also has several

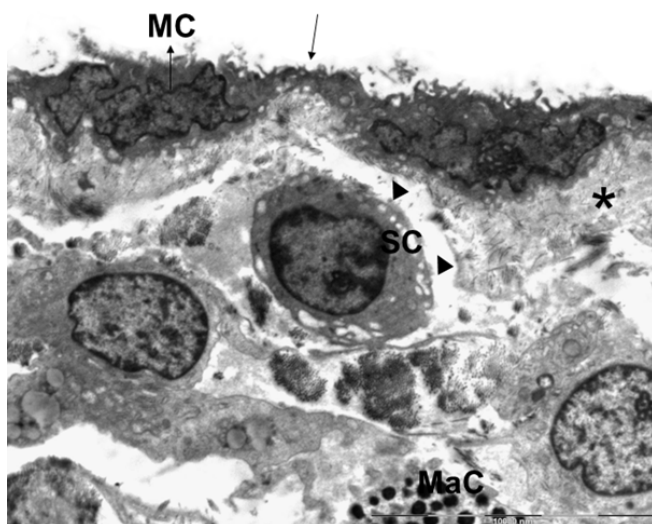


Image 1. Cross-section of a normal appearance peritoneum. Mesothelium After the Trocar Placement: Intercellular junctions are normal thickness (arrow). MC: Mesothelial Cell, Triangle: Elastic fibres, asterisk: collagen, SC: smooth muscle cell, MaC: Mast cell

undesired effects. In a study conducted on rats to examine the changes in the peritoneum created by carbon dioxide, changes in the morphology of the peritoneum were determined to occur 1-2 hours after desufflation. There were sporadic contractions in the mesothelial cells of the peritoneal surface and ballooning occurred between these. As the process continued, so more damage developed, reaching its highest level at the 12th hour. In the spaces between the mesothelial cells, macrophages and lymphocytes started to be seen and in 24 hours there was proliferation. At the 48th hour, repair of the peritoneum started and the basal lamina was re-covered (9).

In a study by the current authors, laparoscopic cholecystectomy was applied with pneumoperitoneum created with carbon dioxide. During this process, the changes in the peritoneal structure were examined cross-sectionally by transmission electron microscopy. No change was seen in the sample at the start of the pneumoperitoneum. In the biopsies taken after the cholecystectomy (at 42.7 mins), thickening was observed in the mesothelial cells. However, no desquamation

or basal membrane peeling was observed. The mesothelial cells exposed to carbon dioxide were seen to be a more dense structure in electron microscopy and apoptosis was also seen. There was an increase in the intracytoplasmic vacuoles and there were intermittent spaces between the epithelial cells. Oedema was observed in the subepithelial area (10).

Wildbrett et al investigated the effects of helium and carbon dioxide on the peritoneum in rats. There was seen to be a significant level of reduction in the tissue oxygen pressure of both helium and the carbon dioxide. When a mixture of 80% carbon dioxide and 20% oxygen was used, there was no significant change in the tissue oxygen pressure. In addition, while the Ph value was reduced with carbon dioxide, it was increased with helium (11).

In another study, air was compared with carbon dioxide. There was less clouding of the lens with the use of carbon dioxide, as there was a frequent need to clean the lens with the use of air. The return to daily activities was determined to be earlier with the use of carbon dioxide. As the air was not sterile, peritonitis was observed in 1 patient of that group, and a significantly higher level of shoulder pain, abdominal discomfort and wound infection. As the outcomes obtained were as good as those of carbon dioxide, that study reported that air could be used as a safe alternative and that it was cheaper was emphasised (12). In a similar study on rats, air and carbon dioxide were compared with laparotomy and a control group. In the laparotomy group, at 24 hours as the base, a decrease was seen in villi on the mesothelial cell surface only. In the air group, fusiform, spherical-shaped mesothelial cells were seen. In the carbon dioxide group, changes in cell shape and intercellular fissures were observed. Starting from the 2nd hour, the intercellular spaces reached the most severe level at 24 hours. Unprotected areas were formed on the basal lamina at 24 hours (13).

In a similar study on rats, a comparison was made of high and low pressure levels of filtered air and carbon dioxide. From the results of that study it was concluded that the integrity of the peritoneum was affected by the pneumoperitoneum and the degree of morphological change was related to the pressure level and that low pressure carbon dioxide created the least peritoneal change compared to high pressure carbon dioxide and air (14).

The effects of carbon dioxide on the peritoneum were investigated in 40 patients in another study. No evident change was observed in the first 60 minutes, but intercellular spaces started to be seen at 90 mins becoming significant at 2 hours. Few lymphocytes and macrophages were seen in the intercellular spaces at 2 hours (5).

While gas insufflation is being applied, a heating and humidifying procedure can be made. However, this heating and humidifying procedure is not a method which is applied in all clinics. Comparisons have been made between pneumoperitoneum created with warmed, humidified gas and cold dry gas. The morphological changes were investigated in rats in peritoneum created with both types of gas insufflation and by raising the abdominal wall without gas. Although

several changes were observed, no statistically significant difference was determined (2315). In another study conducted on rats, similar peritoneal morphological changes were observed in both the group to which heated and humidified carbon dioxide was applied and the group to which cold, dry gas was applied. After the 6th hour in particular, the mesothelial desquamation rate was observed to be approximately 90% in the cold, dry gas group and approximately 50% in the heated, humidified gas group (16).

In a clinical study of 148 patients, the effects of cold carbon dioxide and heated, humidified carbon dioxide on postoperative pain were investigated. A significant reduction in pain on the operation day was determined in the group to which heated, humidified carbon dioxide was applied. However, on postoperative Day 1, no significant difference was determined. Cold carbon dioxide gas has been said to be the reason for hypothermia and increased sensitivity to pain (17).

Laparoscopic surgery is currently in widespread use for obese patients. V. Perilli et al investigated carbon dioxide elimination in obese patients. Normal weight and obese patients undergoing cholecystectomy were followed up from the start of induction to extubation. In obese patients, the process of complete carbon dioxide elimination was observed to be longer. Whereas normal weight patients reached the plateau phase of the carbon dioxide elimination curve in 20 mins, it took obese patients 30 mins. After desufflation, the regulation of the carbon dioxide level in normal weight patients was earlier than in obese patients. This can be attributed to a greater accumulation of carbon dioxide as obese patients have a larger body. Carbon dioxide elimination in laparoscopic surgery is slower in obese patients and in patients with pulmonary disease, this must be given even more importance (18).

In a study by Nasajyan et al, whether the pressure of carbon dioxide used in laparoscopy had any effect or not on postoperative nausea and vomiting was investigated in 50 patients. The patients were separated into 2 groups as 7-9mmHg and 14-15mmHg. In the evaluation, no statistically significant effect of normal or low pressure gas was determined on nausea and vomiting. However, a significantly lower level of postoperative shoulder pain was observed in the low pressure group (19). In a study on rats, research was made into the effect on ovaries and tubes of the pressure of carbon dioxide used in insufflation. In the ovary cortex epithelium, the carbon dioxide pressure was correlated with ischaemia-reperfusion which was observed with transmission electron microscope to have led to damage (20). In another study, postoperative pain levels and the amount of gas remaining in the abdomen following laparoscopy were investigated in patients with and without active aspiration. In the results obtained, the amount of residual gas in the abdomen and the postoperative scores were found to be lower in the patients with active aspiration (21).

There are studies in literature which have researched the effects of the creation of pneumoperitoneum on adhesion

formation. In a rabbit study, the effect of carbon dioxide insufflation rate and pressure on adhesions was investigated. Results were evaluated by scoring adhesions on deep and superficial lesions. According to that study, in superficial lesions, both insufflation rate and insufflation pressure were found to be effective in increasing the adhesion score. In deep lesions, only insufflation pressure was found to be effective which is suspected to be due to anoxemia and peritoneal dryness. While the increase of adhesion scores in superficial and deep lesions is explained with anoxemia of insufflation pressure, the role of the insufflation rate in increasing the adhesion score in superficial lesions is evaluated as being due to increased dryness which increases mesothelial damage (22).

In a study on rats the effects on adhesions were investigated according to the duration and gas pressure of carbon dioxide and helium gases and additional oxygen. While an increase in adhesions was determined with increased duration and pressure, adhesions decreased with the addition of oxygen. That mesothelial hypoxia has been found to contribute to adhesions supports these results (23). In a similar study on rabbits, a hypoxic environment was made with helium or carbon dioxide and similar results were obtained (24).

In a study made on patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, the protein denaturation temperature, enthalpy value and the specific heat-temperature change ratio was examined in peritoneal samples taken at the beginning and the end of the cholecystectomy procedure. The enthalpy values in the peritoneal samples exposed to carbon dioxide were found to have decreased. This was evaluated as the collagen stability found in the lamina propria and mesothelial cells having been impaired by carbon dioxide (25).

In addition to the morphological changes wrought on the peritoneum by carbon dioxide in a pneumoperitoneum created with carbon dioxide, there are haemodynamic effects. The reasons for these effects may be intraperitoneal pressure, blood carbon dioxide pressure level, the hypoxemic effect, the acidosis effect and the effect on the immune response due to local structural damage.

Umar et al monitored surgical patients haemodynamically from the start of carbon dioxide insufflation to 10 minutes after desufflation. The patients were operated on at 3 separate intra-abdominal pressures (8-10mmHg, 11-13mmHg, 14mmHg). The 3 groups were compared in respect of 5 separate measurements which were recorded in the period from the 10th minute of insufflation to 10 mins after desufflation. A statistically significant difference was determined at the time intervals in respect of heart rate, systolic blood pressure, mean arterial pressure and end-tidal carbon dioxide values. The reason for this was reported to be sympathetic stimulation and catecholamin expression associated with hypercarbia and reduced venous return due to increased intra-abdominal pressure. In addition, the increase in venous resistance with the sympathetic effect of the carbon dioxide absorbed from the peritoneum, contributes to increased heart rate and blood pressure (26).

In a study of rats with stomach cancer, it was observed that carbon dioxide pneumoperitoneum affected the cytokine secretion functions of macrophages and the properties of phagocytosis and at the same time facilitated stomach cancer peritoneal metastasis (27). All of the side effects of pneumoperitoneum with carbon dioxide are shown in figure 1.

Conclusion

Laparoscopic surgery is becoming increasingly more widespread. Gases, such as carbon dioxide, helium, xenon and air have been used in insufflation and a working area for laparoscopy can even be formed by raising the abdominal wall without gas. However, the most widely used method of creating pneumoperitoneum currently is the use of carbon dioxide gas.

The basic parameters of increased abdominal pressure which damage the morphological structure of the peritoneum are the chemical effects of the carbon dioxide gas itself, whether it is warm and moist or cold and dry and the insufflation rate. Carbon dioxide gas shifts blood ph towards acidosis. Sympathetic activation and catecholamin discharge is a reason for hypercarbia in the blood. In addition, intra-abdominal hypoxia is created and this hypoxia contributes to mesothelial damage and adhesions. Insufflation applied with warm and humidified carbon dioxide reduces the mesothelial

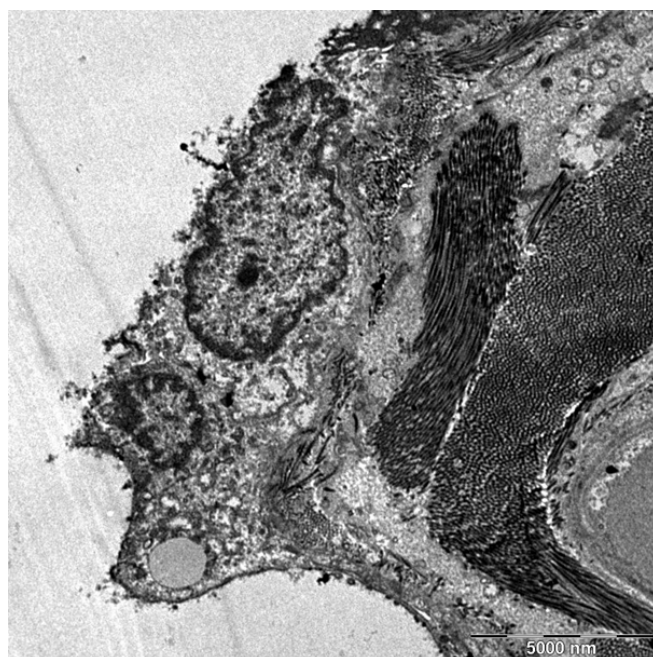


Image 2. Image of affected peritoneal membrane by carbon dioxide in cross-sectionally by transmission electron microscopy study

damage. An increase in insufflation pressure has the effect of increasing the formation of adhesions.

Just as these changes constitute a significant problem in several patient groups, they are important in those with obesity, heart disease and pulmonary disease. Compared to normal weight patients, in obese patients, carbon dioxide absorbed in the intra-abdominal area takes longer to clear.

The creation of pneumoperitoneum partially decreases venous return due to the increased intra-abdominal pressure. This affects haemodynamics. In addition, the effect of carbon dioxide of increasing sympathetic activity also contributes to haemodynamic changes. Knowledge and awareness of these series of effects of carbon dioxide in those with heart diseases and the availability of appropriate interventions and if necessary, a change of method are of vital importance.

In the light of this information, the basic changes can be summarised thus:

- Destructive effects on the peritoneal structure (mesothelial damage, microvillus loss, formation of fissure in the mesothelium, apoptosis and basal membrane peeling, peritoneal oedema).
- The destructive effects increase with an increase in pressure, when the gas administered is cold and dry and with a high insufflation rate.
- Through absorption, the carbon dioxide administered to the abdomen passes into the blood and causes hypercarbia. In obese patients and those with pulmonary disease, the effect lasts longer as elimination is difficult and prolonged.
- There are haemodynamic negative effects as venous return is partially inhibited due to the intra-abdominal pressure increase.

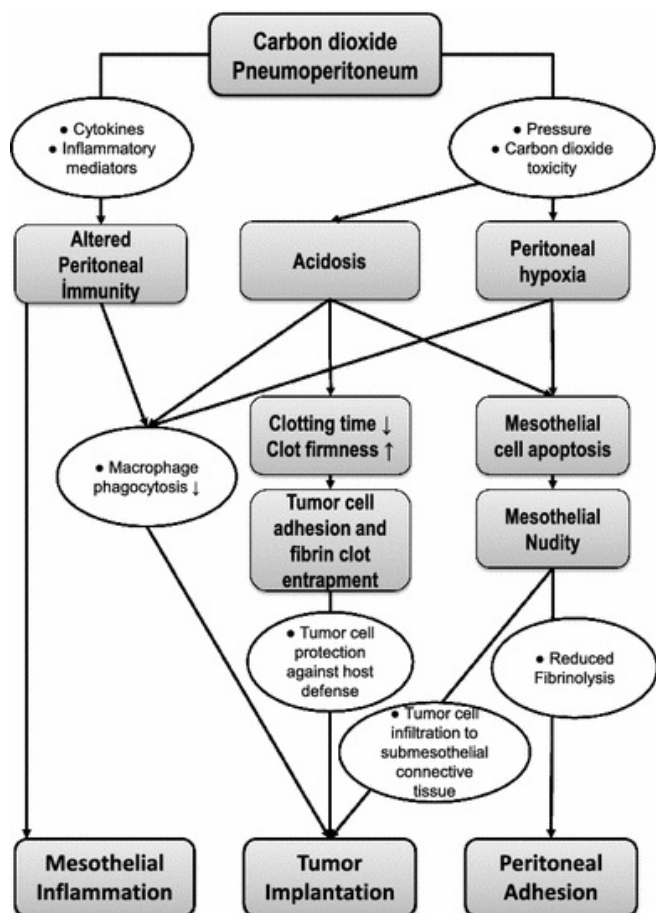


Figure 1. Side effects of carbon dioxide pneumoperitoneum(10)

References

1. Nagy JA, Jackman RW. Anatomy and physiology of the peritoneal membrane. *Semin Dial.* 1998; 11: 49-56.
2. Slater NJ, Raftery a T, Cope GH. The ultrastructure of human abdominal mesothelium. *J Anat.* 1989; 167: 47-56.
3. Michailova K, Wassilev W, Wedel T. Scanning and transmission electron microscopic study of visceral and parietal peritoneal regions in the rat. *Ann Anatomy-Anatomischer Anzeiger.* 1999; 181(3): 253–260.
4. Suematsu T, Hirabayashi Y, Shiraishi N, Adachi Y, Kitamura H, Kitano S. Morphology of the murine peritoneum after pneumoperitoneum vs laparotomy: A scanning electron microscopy study. In: *Surgical Endoscopy.* Vol 15. ; 2001: 954-958.
5. Liu Y, Hou QX. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic surgery on morphology of peritoneum. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2006; 86(3): 164-166.
6. Brokelman WJ, Lensvelt M, Borel Rinkes IH, Klinkenbijn JH, Reijnen MM. Peritoneal changes due to laparoscopic surgery. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2011; 25(1): 1-9.
7. Levy BS. Air embolism during gynecologic endoscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1997; 4(3): 291-292.
8. Saad RS. Fatal air embolism: a complication of manipulation of a cavitating metastatic lesion of the liver. *Eur J Anaesthesiol.* 1998; 15(3): 372-375.
9. Volz J, Köster S, Spacek Z, Paweletz N. Characteristic alterations of the peritoneum after carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg Endosc.* 1999; 13(6): 611-614.
10. Tarhan OR, Barut I, Ozogul C, Bozkurt S, Baykara B, Bulbul M. Structural deteriorations of the human peritoneum during laparoscopic cholecystectomy. A transmission electron microscopic study. *Surg Endosc.* 2013; 27(8): 2744-2750.
11. Wildbrett P, Oh A, Naundorf D, Volk T, Jacobi CA. Impact of laparoscopic gases on peritoneal microenvironment and essential parameters of cell function. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2003; 17(1): 78-82.
12. Ikechebelu JI, Obi RA, Udigwe GO. Comparison of carbon dioxide and room air pneumoperitoneum for day-case diagnostic laparoscopy. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2005; 25(2): 172-173.
13. Rosário MT, Ribeiro U Jr, Corbett CE, Ozaki AC, Bresciani CC, Zilberstein B, Gama-rodriques JJ. Does CO₂ pneumoperitoneum alter the ultra-structure of the mesothelium? *J Surg Res.* 2006; 133(2): 84-88.
14. Papparella A, Nino F, Coppola S, Noviello C, Paciello O, Papparella S. Peritoneal morphological changes due to pneumoperitoneum: The effect of intra-abdominal pressure. *Eur J Pediatr Surg.* 2014; 24(4): 322-327.
15. Hazebroek EJ, Schreve MA, Visser P, De Bruin RWF, Marquet RL, Bonjer HJ. Impact of temperature and humidity of carbon dioxide pneumoperitoneum on body temperature and peritoneal morphology. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2002; 12(5): 355-364.
16. Peng Y, Zheng M, Ye Q, Chen X, Yu B, Liu B. Heated and Humidified CO₂ Prevents Hypothermia, Peritoneal Injury, and Intra-Abdominal Adhesions During Prolonged Laparoscopic Insufflations. *J Surg Res.* 2009; 151(1): 40-47.
17. Klugsberger B, Schreiner M, Rothe A, Haas D, Oppelt P, Shamiyeh A. Warmed, humidified carbon dioxide insufflation versus standard carbon dioxide in laparoscopic cholecystectomy: a double-blinded randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2014; 28(9): 2656-2660.
18. Valter P, Francesca V, Cristina M, Pierpaolo C, Teresa S, Sollazzi Liliana. Carbon dioxide elimination pattern in morbidly obese patients undergoing laparoscopic surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2012; 8(5): 590-594.
19. Nasajiyani N, Javaherfouroush F, Ghomeishi A, Akhondzadeh R, Pazyar F, Hamoonpou N. Comparison of low and standard pressure gas injection at abdominal cavity on postoperative nausea and vomiting in laparoscopic cholecystectomy. *Pakistan J Med Sci.* 2014; 30(5): 1083-1087.
20. Beyhan K, Gogsen O, Gulumser C, Baris M, Hulusi Z, Gulten K EK. Does carbon dioxide pneumoperitoneum altering pressure levels lead to ultrastructural damage of fallopian tube and ovary? *Clin Exp Obs Gynecol.* 2013; 40(4): 551-556.
21. Lee JS, Kim EY, Lee SH, Han JH, Park SK, Na GH, You YK, Kim DG, Hong TH. A simple method of reducing residual intraperitoneal carbon dioxide after laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, controlled study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2014; 24(8): 563-566.
22. Yesildaglar N, Koninckx P. Adhesion formation in intubated rabbits increases with high insufflation pressure during endoscopic surgery. *Hum Reprod.* 2000; 15(3): 687-691.
23. Molinas CR, Mynbaev O, Pauwels A, Novak P, Koninckx PR. Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil Steril.* 2001; 76(3): 560-567.
24. Molinas CR, Koninckx PR. Hypoxaemia induced by CO₂ or helium pneumoperitoneum is a co-factor in adhesion formation in rabbits. *Hum Reprod.* 2000; 15(8): 1758-1763.
25. Torres K, Trębacz H, Bączik-Donica M, Atras A, Torres A, Plewa Z. Does thermodynamic stability of peritoneal collagen change during laparoscopic cholecystectomies? A differential scanning calorimetry (DSC) study. *Surg Endosc.* 2014; 28(9): 2623-2626.
26. Umar A, Mehta KS, Mehta N. Evaluation of hemodynamic changes using different intra-abdominal pressures for laparoscopic cholecystectomy. *Indian J Surg.* 2013; 75(4): 284-289.
27. Luo H-X, Yu P-W, Hao Y-X, Zhao Y-L, Shi Y, Tang B. Effects of CO₂ pneumoperitoneum on peritoneal macrophage function and peritoneal metastasis in mice with gastric cancer. *Eur Surg Res.* 2012; 48(1): 40-47.



İlaça Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj)

Medication Related Osteonecrosis of The Jaws (Mronj)

Tayfun Yazıcı¹, Mehmet Fatih Şentürk¹, Gülperi Koçer¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

Özet

Bifosfonatlar pirofosfatların sentetik analogları olup; malignensilere bağlı olarak gelişen hiperkalsemi, multipl myeloma, kemik metastazı tedavisinin yanında osteoporöz tedavisi için kullanılan ilaçlardır. Bisfosfanat kullanımına bağlı çenelerde görülen osteonekroz olguları 2003 yılının sonlarından itibaren hızla artış göstermiştir. 2014 yılında Amerikan Çene Yüz Cerrahisi Derneği tarafından tabloya katılan bazı ilaçlarla tablo ilaç kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz olarak değişmiştir. Bu derlemenin amacı ilaç kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz olgularının etiyojisini, klinik ve radyolojik bulgularını, risk faktörlerini ve farklı tedavi seçeneklerini irdelemektir.

Anahtar kelimeler: Bifosfonat, Çene Osteonekrozu, İlaç

Abstract

Bisphosphonates are synthetic analogues of pyrophosphates used for the treatment of hypercalcemia in patients with malignancies and bone metastasis and for the treatment of multiple myeloma, bone resorption in the case of metastatic malignant diseases, and in the treatment of osteoporosis. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw cases accelerated at the end of 2003. Due to some medications, American Association of Oral and Maxillofacial Surgery modified the concept as medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in 2014. The aim of the present review was to analyze the etiology, clinical manifestations, risk factors, radiologic features and different treatment strategies of MRONJ.

Keywords: Bisphosphonates, Jaw Osteonecrosis, Medications

Giriş

Bisfosfonatlara (BP) bağlı çenelerde görülen osteonekroz olguları ilk kez 2003 yılında Marx ve ardından da 2004 yılında Ruggiero ve ark. tarafından bildirilmiştir (1, 2). Bu olgularda intravenöz (IV) bisfosfonatlarla tedavi edilen hastaların maksillofasiyal bölgelerinde iyileşmeyen, açığa çıkmış nekrotik kemik ile karakterize alanlar mevcuttur. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS), 2009 yılında yayınladıkları makalede, daha önce baş-boyun bölgesinden radyoterapi almamış, bisfosfonat kullanmış ya da kullanmakta olan hastaların çenelerinde 8 haftadan uzun süre mukozadan açığa çıkan kemik görüntüsünü 'bisfosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BRONJ) olarak tanımlamıştır (3). Bu makaleye göre hastalık 4 evreye ayrılmıştır:

Evre-0: Klinik olarak nekrotik kemik olmamakla beraber, nonspesifik klinik bulgular ve semptomlar var.

Evre-1: Asemptomatik hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik mevcut olup, klinik olarak enfeksiyon bulgusu yoktur.

Evre-2: Pürülan drenaj olmadan, ekspoze kemik bölgesinde eritem ve ağrı bulguları ile seyreden enfekte ekspoze nekrotik kemik var.

Evre-3: Ağrı olan hastalarda, nekrotik ekspoze kemik ve

ayrıca patolojik fraktür, ekstraoral fistül ya da oroantral bağlantı ve osteolizis alanlarının genişlemesi durumlarının birinin veya daha fazlasının mevcudiyeti durumları.

2014 yılında ise sadece bisfosfonatların değil aynı zamanda yeni çıkan kemoterapi ilaçlarının da aynı etkiyi göstermeleri nedeniyle durum güncellemesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. AAOMS, bisfosfonata bağlı çene osteonekrozunun (BRONJ) terimi yerine; ilaca bağlı çene kemiği osteonekrozu (MRONJ) teriminin kullanılmasını önermiştir. Bu değişim; antirezortif ve antianjiogenik ilaç tedavisiyle ilişkili maksilla ve mandibulayı içeren osteonekroz olgularının artan sayısı ile desteklenmektedir (4).

Bu tanımına göre hastalar ;

- Antirezortif veya antianjiogenik ajanlarla tedavi görmüş ya da görmekte olmaları,
- Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan fazla süren intraoral veya ekstraoral sondalanabilir fistülü olan kemik veya ekspoze kemik durumuna sahip olmaları ve
- Çenede radyasyon terapi geçmişine ya da metastatik hastalığa sahip olmamaları durumlarının tamamına içeriyorlar ise MRONJ olarak kabul edilebilirler.

MRONJ'a Sebepiyet Veren İlaçlar

Antiresorptif İlaçlar

Bifosfonatlar

Kliniksel açıdan ilk olarak böbrek taşı oluşmasını önlemek amacıyla kullanılan bisfosfonatlar pirofosfatların stabil karbon analogları olup, son on yılı aşkın bir zamandır ise, kemik mineralizasyonunun fizyolojik bir inhibitörü olmaları ve antianjiogenik özellikleri nedeniyle kemik metastazlarıyla seyreden meme, prostat, akciğer kanserleri, multiple myeloma gibi malignitelerin, osteoporoz, osteopeni, Paget hastalığı, osteogenezis imperfekta gibi sistemik sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılmaktadır (5, 6). Bisfosfonatlar nitrojen içeriklerine göre alkilbisfosfonatlar (nitrojen içermeyen) ve aminobisfosfonatlar (nitrojen içeren) olmak üzere başlıca iki gruptan oluşmaktadır. Alkilbisfosfonatlar birinci kuşak bisfosfonatlar olup etidronat, tiludronat, klodronat; aminobisfosfonatlar ise ikinci ve üçüncü kuşak olup; ikinci kuşak bisfosfonatlar alendronat, pamidronat ve üçüncü kuşak bisfosfonatlar ise rizedronat, ibandronat ve zolendronat olarak kullanılmaktadır. Birinci kuşak bifosfonatlar vücutta çok hızlı metabolize olan, gücü düşük olan bir grup iken, ikinci ve üçüncü kuşak bifosfonatların gücü birinci kuşak bifosfonatlara göre oldukça fazladır (7, 8).

Bisfosfonatlar nefrotoksik olup, %50'si kemikler tarafından emilip geri kalanı da metabolize olmadan böbreklerden atılır. Özellikle aktif remodelasyon olan alanlarda hidroksiapatit kristallerine çok kolay bağlanırlar. Kemik yüzeyinde bağlı oldukları bu alanlardan salınırlar ve osteoklastlar tarafından absorbe edilirler. Osteoklastın hücre içinde kolesterol üreten mevalonat yolunun anahtar enzimlerinden biri olan farnesil difosfatın sentezini inhibe ederler. Bunun sonucunda da osteoklastın kemik rezorpsiyonunu oluşturabilmesi için gereken yüzey özellikleri oluşamaz ve osteoklastik aktivite inhibe olmuş olur. Bisfosfonatlar yüksek dozlarda osteoblastlara sitotoksik etki göstererek, apoptozislerine neden olarak aynı zamanda osteoblastik aktiviteyi de engeller (9,10). Ayrıca nitrojen içeren bifosfonatların ekstrasellüler matriksteki tümör hücre tutulumunu, tümörün invazyonunu engelleme ve/veya tümör hücresinin apoptozisini sağlayarak metastazları kontrol etme gibi antitümöral etkileri de bulunmaktadır (11). Bisfosfonatlar aynı zamanda vasküler obliterasyona neden olan anjiogenezisi engelleyecek aktiviteye de sahiptir (12). Kanda yarılanma ömürleri kısa olmasına rağmen (30 dakikayla iki saat arasında), kemikle birleşmiş metabolize olmayan bisfosfonatlar vücutta on yıl gibi uzun süreler bozulmadan kalabilirler (13). Bisfosfonatlar kemikte yeterli konsantrasyona ulaştıkları zaman kemiğe komşu, kemik yüzeyini örten yumuşak dokuda toksik etki oluştururlar. Bisfosfonatların mevalonat yolundaki farnesil difosfat senraz enzimini inhibe etmeleri nedeniyle epitelde oral keratinositlerin apoptozisine neden olmadan hücre proliferasyonu inhibe edilmiş olur. Buna bağlı olarak oral kavitede mukoza bütünlüğü bozulur ve iyileşme gecikir (14, 15).

RANK Ligand İnhibitörleri (Denosumab)

Nükleer faktör kappa-B ligand (RANK-L) inhibitörlerinin

aktivatör reseptörü olarak 2010'da FDA (Food Drug Administration) tarafından onaylanan yeni bir ilaç sınıfı olan Denosumab; osteoporoz (Prolia) ile meme ve prostat kanseri gibi solid tümörlerin kemik metastazlarının (Xgeva) tedavisi için kullanılmaktadır. Denosumab; osteoklast formasyonu, fonksiyonu ve gelişimi için gerekli olduğu gösterilen ve kanser hücreleri tarafından salgılanan en kritik pro-osteoklastojenik faktör olan RANKL'ı inhibe eden hümanize bir antikor olarak var olan bir antiresorptif ajandır (16). Denosumabın (Prolia®) osteoporotik hastalarda her 6 ayda bir subkütanöz olarak uygulanmasıyla vertebra ve kalça kemiği kırıklarında azalmaların yanı sıra aylık uygulamalarında ise solid tümörlerin metastazına bağlı gelişen kemik hastalığıyla ilgili şikâyetlerin azaldığı görülmüştür. Denosumab tedavisi; multiple myeloma tedavisi için endike değildir. Denosumabın yarılanma ömrü 25-32 gün civarında olup bifosfonatların aksine RANK-L inhibitörleri kemiğe bağlanmaz ve kemik remodellingi üzerine etkileri tedavi bırakıldıktan 6 ay sonra geriler (4, 17). Bisfosfonatlardan farklı olarak nefrotoksik değildir, bu nedenle böbrek disfonksiyonu olan kemik metastazlı hastalarda zoledronik aside alternatif olabilir. Ancak Glomerular Filtration Rate (GFR)<30 ise hipokalsemi sıklığı denosumab ile daha fazladır. Kemik metastazlı meme ve kastrasyona dirençli prostat kanseriyle yapılan son çalışmalarda iskelet ilişkili olayları önlemede ve geciktirmede zoledronik asitten biraz daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, zoledronik asit gibi metastazla ilişkili kemik ağrıların azalttığı gösterilmiştir (18). Denosumab kullanımının subkütanöz olması, renal monitörizasyon ve doz ayarlaması gerektirmemesi açısından zoledronik asitten daha üstün olduğu sonucu çıkarılmıştır (19). Denosumab ilişkili çene kemiklerinde osteonekroz halen tam olarak anlaşılammıştır. Kanser hastalarında renal komplikasyonu az oranda gerçekleşip iskelet ilişkili olayları önlemede oldukça etkin olsa da çene kemiklerinde osteonekroz görülme olasılığı zoledronata benzer (zoledronat %1,3, denosumab %1,8) veya istatistiksel olarak anlamlı olmasa da göreceli olarak yüksek (zoledronat %1, denosumab %2) bulunmuştur (20). Literatüre göre Denosumab ilişkili çene kemiklerinde osteonekroz insidansı %0-%4,7 olarak belirtilmektedir (21-23). 52 vakalılık Denosumab ilişkili çene kemiklerinde osteonekroz serisinde diş çekimine bağlı oluşu %59,6 iken, oral enfeksiyonla %50 oranında ilişkili olduğu belirtilmiştir (24). Lancet Onkoloji dergisinde yayınlanan denosumabla ilgili uluslararası klinik araştırma da histolojik olarak dev hücreli kemik kanseri olan 282 hasta üzerinde çalışma yapılmıştır. Araştırmaya dâhil olan hastaların sadece %1'inde çenede kemiklere kan akışının engellenmesi sonucu osteonekroz oluştuğu, %5'inde ise, kanda kalsiyum miktarının azaldığı (hipokalsemi) gözlenmiştir. En sık rastlanan yan etkiler; düşük fosfat seviyesi, sırt ağrısı, eller ve ayaklarda ağrı, iskelet kas ağrısı ve anemi olmuştur. Hastaların %9'unda daha ciddi yan etkiler belirlenirken, bu tedavi ile bağlantılı herhangi bir yaşamsal risk tespit edilmemiştir (25).

Antianjiogenik İlaçlar

Anjiogenezis inhibitörleri, anjiogenez sinyalleme kaskatını çeşitli sinyal verici moleküllere bağlanarak yeni kan damarı

oluşumuna müdahale eder. Bu yeni ilaçlar; gastrointestinal tümör, böbrek kanseri, endokrin tümörler ve diğerlerinin tedavisinde kendilerini göstermişlerdir (4).

Bevasizumab

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve anjiopietin (ANG) gibi pro-anjiyogenik faktörler; endotelial hücre büyümesi, migrasyon ve damar formasyonunu etkileyerek birçok dokuda olduğu gibi iskelette de damarsal büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (26, 27). Bevasizumab insan vasküler endotelial büyüme faktör izoformlarına inhibisyonunu hedef alan insanlaştırılmış monoklonal bir antikordur. Bu antikorun amacı anjiogenezisi bloke ederek tümörün büyümesi için gerekli olan yeni damar oluşumunu ve tümörün büyümesine, invazyonuna ve metastazına engel olabilmektir (28). Ayrıca tümörlerde interstisyel basıncı düşürdüğü, tümörün oksijenlenmesini arttırdığı ve bu şekilde kemoterapi ajanlarının tümöre ulaşma ve onunla etkileşme sürecine katkıda bulunduğu ortaya konmuştur (29). Bevasizumab, 2004 yılında FDA tarafından onaylanarak kolorektal, akciğer ve prostat kanserli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılmakta, ayrıca pediatrik popülasyonda ise kemoterapiyle sıklıkla birleştirilmektedir (30-33). Bevasizumaba bağlı çenelerde osteonekroz (ONJ) görülme insidansı %0.2 olup (34), bevasizumabın diğer antianjiyogenik ajanlardan ve bifosfonatlardan bağımsız olarak tek başına kullanımına bağlı ilk osteonekroz vakası bildirimini 2008'de Estilo tarafından yapılmıştır (35).

Sunitinib

Sunitinib ilk kez 2006'da kullanılmaya başlanmış ve uzun dönemdeki yan etkileri tam olarak bilinmeyen yeni geliştirilen bir antianjiyogenik ilaçtır (36). Renal hücreli karsinom ve gastrointestinal stromal tümörlerin dirençli formlarının varlığında kullanılmaktadır. Sunitinib; tirozin kinazı ve VEGFR, PDGFR, stem-cell faktör reseptörü, koloni-stimüle edici faktör tip 1 reseptörü (CSF-1R) gibi diğer major hedefleri inhibe eder, ayrıca anjiogenezin indüksiyonunu ve çevre dokulardaki fibroblastları ve endotel hücrelerini inhibe ederek tümörün gelişimini etkilemektedir. Bunlara karşın bilinen yan etkileri ise; ağrı, hipertansiyon, gastrointestinal toksisite, proteinüri, nörotoksisite, epistaksis ve koagülasyon bozuklukları, hipotiroidi, tat almada değişiklik ve mukozittir. Yan etkilerin çoğu geri dönüşümlü olup, sunitinib'in tamamen kesilmesini gerektirmez (37). Sunitinib tedavisi iyi anlaşılabilir bir tedavi olmasına rağmen, eğer hastalar IV bifosfonat da alıyorsa ciddi şekilde oral mukozit görülmektedir. Yapılan çalışmalar; Sunitinib in oral mukozite sebebiyet verebilmesinden dolayı MRONJ için olası bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (38, 39).

Osteonekrozun Klinik Bulguları

Osteonekrozun klinik bulgularında spontan ya da provoke ağrı, dişlerde mobilite, mukozada şişlik, eritem, ülserasyon, parestezi, anestezi, nekrotik grimsi sarı renkte, düzensiz eksoze kemik yüzeyi, akut abse, osteomyelit, sekestr oluşumu, trismus, halitosis, deride fistül, Aktinomiçes enfeksiyonu, lenfadenopati, maksiler sinüzit veya oroantral fistül,

mandibulada patolojik fraktür gibi spesifik olmayan bir çok bulgu olabilir (40-42). Maksilladaki enfeksiyonun ilerlemesi durumunda sinüs ve komşu dokulardan göze, meninkse ve beyine yayılıp yaşamı tehdit eden komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açabilir (8).

Osteonekrozun Radyografik Bulguları

Dental görüntülemenin esas yükünü çeken panoramik radyografide ONJ'nin erken evreleri belirsizdir. Osteonekrozda kemik destrüksiyon alanları bulunmaktadır. Tipik özellikleri nekrotik kemiğin, radyopak sekestr ile beraber yoğun trabekül ve düzensiz radyolüsent alanların varlığıdır. Ek bulgular çekim socketinin, sinüs duvar kortikasyonunun ve periostal kemik formasyonunun iyileşmesinin tamamlanmaması olabilir (43). Normal kemik ile nekrotik kemik arasında bir border tanımlanmıştır. Eğer bu görüntü bulgusu görüntülenirse, sadece teşhis için bu radyografi yeterli olup, ek görüntüleme gerekmemektedir (44).

Hastalığın erken evrelerinde panoramik radyografi yetersiz kalabilmekte, ek görüntülemelere ihtiyaç duyulabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) MRONJ'a bağlı olarak çenelerdeki anormallikleri bulmada oldukça duyarlıdır (43). Konik ışınli bilgisayarlı tomografi özellikle implantlarda olmak üzere son 5 ile 10 senedir dental görüntülemeye oldukça popülerdir (45). BT görüntülerinde osteonekroz, kortikal kemiklerin marjinlerindeki düzensizlikler ve kortikal kemiğin destrüksiyonu ile karakterizedir. Periosteal kalınlaşma belirlemektedir. Ek olarak, osteolizis ve osteosklerotik alanlar not edilebilmektedir. İleri vakalarda, fistüller, tamamlanmamış çekim soketi yaraları ve değişmiş trabeküller mevcut olabilmektedir (46). BT ile radyograflerin kıyaslamasında, MRONJ'un keşfedilmesinde radyograflar %54 etkili iken BT taramasında bu oran %96'ya çıkmaktadır (47).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) MRONJ'da kemik iliğinin anormalliklerini ve çevredeki yumuşak dokuları göstermektedir. Erken evrelerdeki kemikteki ödem yapısı MRG ile görüntülenebilmektedir. BT ile kıyaslamada MRG'nin lezyonları keşfetme oranı çok az farkla düşmektedir (%92'ye %96) (47). MRONJ'da, hastalığın boyutunu ve cerrahi planlamayı ölçmek için konik ışınli bilgisayarlı tomografi standart görüntüleme yöntemi olarak düşünülmelidir. Panoramik görüntüleme zorunlu olmakla beraber ve gerekirse BT tarafından tamamlanmalıdır.

Ayırıcı Tanılar

Osteoradyonekroz, osteomyelit, travma, herpes zoster enfeksiyonu, alakalı osteonekrozis, lingual korteksin benign sekestrasyonu, nekrozitan ülseratif periodontitis, ağır metallerin aşırı absorpsiyonu, nevaljinin tetiklediği kavitasyonel osteonekrozis, multiple myeloma, çene kemiği metastazlarında klinik tablo MRONJ ile karışabilir. MRONJ olduğu düşünülen klinik tablo kemikteki metastazını gizleyebilir ya da hem osteonekroz hem metastaz bir arada görülebilir (48). Hastadan anamnezi tam alınmalı, geçmişte ya da halen oral ya da IV antirezortif ve antianjiyogenik ilaçlar kullanıp kullanmadığı irdelenmelidir. Özellikle IV

kullanımlar dikkate alınmalıdır.

MRONJ İçin Risk Faktörleri

İntravenöz olarak kullanımı yönetilen aminobifosfonatlar MRONJ'un baskın olan sebebidir. Potansiyeli ve dozajı MRONJ gelişim riski için oldukça önemlidir (2). Zoledronik asidin, diğer bifosfonatlara göre 15 kat daha fazla MRONJ gelişme riskini artıran yüksek potansiyeli bulunmaktadır. Bifosfonat kullanım süresi de MRONJ gelişimi için bağımsız bir faktördür. IV bifosfonata maruz bırakılan bütün hastalar arasında 1 yıllık tedavi sonrasında Bronj gelişme oranı %1 iken, bu oran 4 yılın sonunda %13'e çıkmıştır (49). Aynı şekilde kümülatif dozun artması da MRONJ gelişim riskini arttırmaktadır. Literatürlerde MRONJ gelişim süresi zoledronik asitte 12-24 ay, pamidronatta 19-30 ay, ibandronatta 13-21,5 aydır (49-51). Ayrıca kombine uygulamaların da MRONJ gelişimine etkisi vardır (50). Zoledronik asit kemikte 10 yılı aşkın bir süre kalabildiği için, ilaç tatili çok anlamlı olmamakla birlikte, olumlu etkilerine yönelik yeterli kanıt bulunmamaktadır. Kemoterapi, eritropoietin terapisi, renal dializ, hipotiroidizm ve diyabet gibi eş zamanlı medikal sorunlar MRONJ gelişimi için risk faktörleridir (52, 53). Ayrıca kortikosteroid terapisinin MRONJ'un riskini arttırdığına yönelik bir çalışma mevcuttur (52).

Diş çekimleri, dental irritasyonlar, periodontitis gibi invazif dental işlemler MRONJ gelişimi için önemli risk faktörlerinden biridir. Dental cerrahi girişimler Bronj gelişim insidansını 5,3 ila 18 kat arttırmaktadır (15, 52). Yaş, sigara, obezite de MRONJ riskini arttırmaktadır. Cinsiyetin MRONJ riski açısından anlamlı etkisi bulunmamaktadır (52, 54).

Woo ve ark. BRONJ olgularının neredeyse tümünden (%94) onkolojik nedenlerle yüksek dozda uygulanan IV bisfosfonat (başta zoledronik asit) tedavisinin sorumlu olduğunu rapor etmişlerdir (55). Zoledronik aside maruz kalmış kanser hastalarında, MRONJ'un toplam insidansı %0,7-%6,7 aralığındadır (51, 56, 57). Yine başka bir çalışmada zoledronik

aside maruz kalan kanser hastaları arasında MRONJ riski, plasebo ile tedavi edilen kanser hastalarından 50 ile 100 kat arasında daha yüksektir (4). Osteoporotik hastalarda ise 3 yıl boyunca yıllık olarak zoledronik asit tedavisi gören hastalarda yapılan çalışmalarda; MRONJ Riski %0,017 (her 10 bin hastada 17 olgu) olarak bildirilmiştir (58). Bisfosfonat tedavisi gören hastaların çenelerinde osteonekroz gelişme riskini değerlendiren bir başka çalışmada, tedaviyi 12 ay alanlarda osteonekroz gelişme sıklığının %1,4 yıl tedavi alanlarda ise %11'den fazla olduğunu rapor etmiş ve bu çalışmada zoledronik asit kullananlarda bu oranın arttığını bulmuşlardır (59). Bir antianjiogenetik ajan olan bevasizumaba maruz kalan kanser hastalarında MRONJ riski %0,2'dir (her 10 bin hastada 20 olgu). Hem bevasizumaba hem de zoledronik aside maruz kalan hastalarda riskin daha da yüksek olduğu görülmüştür (%0,9) (her 10 bin hastada 90 olgu) (34). Chiu ve ark. bifosfonatla beraber steroid kullanımının osteonekrozu daha erken indüklediğinden ve osteonekrozun daha şiddetli olabileme durumundan bahsetmiş ayrıca ilacın kesilmesine çok daha yavaş cevap verildiğini ve iyileşmenin daha az olduğunu belirtmişlerdir (60).

MRONJ Tedavisi

2014 yılında güncellenen MRONJ için tedavi gereksinimleri, AAOMS tarafından belirlenmiştir. Evre 0 ve 1 için konservatif tedavi, evre 2 için yüzeysel debridman ve evre 3 için debridmanı içeren kavram Tablo 1'de gösterilmiştir (4). Genel olarak MRONJ tedavisi için iki tip tedavi yaklaşımı mevcuttur. Bunlardan ilki konservatif yaklaşım iken, diğeri ise ciddi olgularda nekrotik ve ekspoze kemiğin çıkarılmasından sonra mikrobiyal kontaminasyonu engellemek için sıkıca dokunun kapatılması olan daha agresif bir yaklaşımı içerir. Vakaların mandibular rezeksiyonu içeren radikal tedavilerinde ilgili bölgenin rekonstrüksiyonunda miniplak ve vida sistemleri ile birlikte en yaygın olarak ise iliak krestten alınan blok greft tercih edilmektedir (61).

Tedavi protokolünde bu temel yaklaşımın yanı sıra

Tablo 1. MRONJ tedavi yaklaşımları

Evre	Tanım	Tedavi stratejisi
0	• Klinik olarak nekrotik kemik bulgusu olmamasına karşın spesifik olmayan klinik bulgular ve semptomların varlığı	• Ağrı medikasyonu ve antibiyotigi içeren sistemik tedavi
1	• Enfeksiyon bulguları bulunmayan asemptomatik hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik varlığı	• Antibakteriyel ağız yıkama • Klinik takip • Hasta eğitimi ve devam eden ilaç(antirezorbif, antianjiogenik) tedavisi için doktoru ile konsültasyon
2	• Pürulan drenaj görülen veya görülmeyen ekspoze kemik bölgesinde eritem veya ağrı bulguları gibi enfeksiyon belirtileri ile birlikte ekspoze ve nekrotik kemik varlığı	• Oral antibiyotikler ile semptomatik tedavi • Oral antibakteriyel ağız gargarası • Ağrı kontrolü • Yumuşak doku irritasyonunu azaltmak için yüzeysel debridman
3	• Ağrı, enfeksiyon ve aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasına sahip hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik varlığı: • Alveolar kemik bölgesini aşan ekspoze ve nekrotik kemik varlığı, (mandibula alt sınırı ve ramusu, üst çenede ise maksiller sinüsü ve zigomayı içeren) patolojik fraktürler, ekstraoral fistüller, oroantral/oro nazal bağlantılar, mandibula alt sınırını veya sinüs tavanını aşan osteolizis görülmesi	• Antibakteriyel ağız gargarası • Antibiyotik tedavisi ve ağrı kontrolü • Uzun dönem ağrı ve enfeksiyonu hafifletmek adına cerrahi debridman/ rezeksiyon

destekleyici tedavi amacıyla, hiperbarik oksijen (HBO), cerrahi kemik greftleme, büyüme faktörü ile kemiğin stimüle edilmesi, doku mühendisliği uygulamaları ve düşük dozlu lazer terapisi (LLLT) uygulanmaktadır (62).

AAOMS, osteonekroz riskine karşın hastalar için multidisipliner bir yaklaşım gerekliliğini desteklemektedir. Erken görüntüleme ve uygun dental tedavilere başlamanın faydası hayli fazladır. ONJ insidansını düşürmekle kalmayıp ayrıca bütün hastaların optimal ağız sağlığı sağlanmış olur. Antiresorptif ve antianjiyogenik tedaviye başlamadan önce uygulanan dental görüntüleme ve uygun dental tedavilerin yapılmasının ONJ riskini azalttığı gözlenmiştir (63-65). MRONJ'un tedavisi zordur ve halen optimal tedavi stratejisi belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu yüzden osteonekrozun oluşmasını önlemek çok önemlidir. Çoğu araştırmacı diş çekimi ya da diğer invaziv işlemlerden önce ilaç tatilini önermektedir. Osteoporoz tedavisi için antiresorptif ilaç alan hastalarda ilaç tatili uygulamasının yararlı olup olmamasını çürütecek yeterli bilgi ve kaynak bulunmamaktadır. Ancak AAOMS komitesi Damm ve Jones tarafından tanımlanan ihtiyatlı, modifiye ilaç tatili yaklaşımını risk altındaki hastalar için göz önüne almış ve uzun süre (>4 yıl) ilaca maruz kalmış hastalar için faydalı olabileceğini uygun görmüşlerdir (66). Kanser hastalarında cerrahi işlemler öncesi IV bisfosfonat tedavisinin kesilmesi hakkında bilgiler yetersizdir. Ancak ONJ gelişirse, onkolog hastalığın durumuna bağlı olarak yumuşak doku iyileşmesi tamamlanana kadar ilaç tedavisinin durdurulmasına karar verebilir. MRONJ'u önlemek ya da tedavi etmek amacıyla antianjiyogenik ilaç tedavisini durdurma konusunu destekleyecek veya çürütecek bir bilgi bulunmamakta ve bu konu hakkında araştırmalar sürmektedir.

Kesin tanısı konulmuş MRONJ hastalarında tedavi hedefleri; ağrıyı elimine etmek, yumuşak ve sert dokulardaki enfeksiyonu kontrol altına almak ve meydana gelen kemik nekrozunu minimize etmektir. MRONJ'lu hastalarda, elektif dentoalveolar cerrahi prosedürlerden kaçınılmalıdır çünkü sonrasında bu cerrahi alanda nekroza maruz kalmış ek alanlara neden olabilir. 2009 ilkeleri yayınlandığından beri, MRONJ'un tüm dereceleriyle ilgili operatif ya da non-operatif tedaviyi takiben yapılan başarılı tedavilerin sonuçlarını içeren birçok çalışma yayınlanmıştır. AAOMS öncelikli olarak konservatif tedaviyi önermesine rağmen, Ristow ve ark. çalışmalarında konservatif tedavi tercih edilen vakalarda başarı oranı %20 iken, cerrahi tedaviye karar verilen olgularda ise başarının %85'in üzerinde olduğunu rapor etmiştir (67). Bu durum göstermektedir ki, üçüncü derece olgular ya da iyi tanımlanmış sekestrum görülen olgular bir kenara bırakılırsa; non operatif tedavi başarısızlıkla sonuçlandığında daha tedbirli bir yaklaşım olan operatif tedavi düşünülmelidir. Osteonekroz olgularının 1. evresindeki semptomsuz vakalarda konservatif tedavi önerilmektedir. Konservatif tedavi oral hijyeni, periyodik dental kontrolleri, klorheksidinle yapılan gargarayı ve antibiyotik tedavisini içermektedir (4). Çalışmaların büyük kısmında konservatif yaklaşımın semptomları iyileştirdiği ve osteonekrozu stabil hale getirdiği rapor edilmiştir (68,69). Ayrıca konservatif yaklaşımla beraber ozon terapisi, HBO ve LLLT uygulamalarının başarı oranını arttırdığı rapor edilmiştir

(70). Ozon terapisi evre 1 ve 2'deki klinik çalışmalarda hücre proliferasyonunu ve yumuşak doku iyileşmesini uyarmakta ve ağrıyı azaltmaktadır (71). HBO uygulaması tartışmalı sonuçlarla beraber zaman zaman MRONJ tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı araştırmacılar HBO'in yara iyileşmesini sağladığını, ödemi ve şişliği azalttığını, kök hücre mobilizasyonunu uyardığını ve bifosfonatların sebep olduğu kemik yenilenmesinin baskılanmasını hafiflettiğini rapor etmişlerdir (70, 72). LLLT'nin ağrıyı azaltmak, yara iyileşmesini artırmak ve sinir rejenerasyonunu kolaylaştırmak gibi etkileri bulunmaktadır. Farklı çalışmalarda LLLT'nin MRONJ lezyonlarında biyostimulan etkisinin temel alınarak kullanıldığı rapor edilmiştir (70, 73). Ayrıca bunların dışında Pentoksifilin ve α -tokoferol'un MRONJ'un ilk evrelerindeki antimikrobiyal terapiye yardımcı olduğu belirtilmiş ve bunların kullanıldığı vakalarda kemiğin ekspoz alanında ve semptomlarda %74 oranında azalma bulunmuştur (70). Magremanne ve Reychler zoledronik aside bağlı çenelerde osteonekroz gelişen vakaya pentoksifilin (PENTO) uygulamasına yönelik vaka raporunda da PENTO'nun BRONJ tedavisi için etkili bir yöntem olabileceğini bildirmiştir (74).

Hastalığın derecesinden bağımsız olarak, yumuşak dokuları sürekli olarak irrite eden ve gevşek kalıntılar halinde bulunan nekrotik kemik bölgeleri; yumuşak doku iyileşmesinin düzene sokulması için uzaklaştırılmalı ya da yeniden biçimlendirilmelidir. Etkilenmiş kemik bölgesindeki semptomatik dişlerin çekimi ve nekrotik kemiğin çıkarılması, nekrotik süreci şiddetlendirme ihtimalinin düşük olması sebebiyle düşünülmelidir. Kronik ekspoz kemik alanları, yara iyileşmesindeki eksiklik ve enfeksiyonla karakterize durumlarda cerrahi yaklaşım olarak konservatif debridman ya da radikal olarak segmental rezeksiyon gerekebilmektedir. Evre 2 ve 3'te cerrahi olmayan yaklaşımların başarısız olduğu belirtilmiştir (75). Küçük çaplı olgu raporları; trombosit zengin plazma, kök hücre, lökosit ve trombosit zengin fibrin mesh ile paratiroid hormonu gibi tedavi stratejilerini de belgelemiştir (76-80). Bu tedavi yöntemleri ve daha fazlasının, ek araştırma ve kontrollü çalışmalar vasıtasıyla etkilerinin saptanma ihtiyacı halen devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61(9): 1115-7.
2. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62(5): 527-34.
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67(5): 2-12.
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial

- Surgeons on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10): 1938-56.
5. Reid IR. Anti-resorptive therapies for osteoporosis. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2008; 19(5): 473-8.
 6. Marx RE, editors. *Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention, and Treatment.* Illinois: 2nd ed, Vol 3, Chicago, Quintessence Publishing Co, Inc; 2007; p: 21-37.
 7. Soydan SS, Veziroğlu Şenel F, Araz K. Bisfosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun patogenezi ve tedavisi. *Hacettepe Üni Diş Hek Fak Derg* 2009; 33(3): 61-8.
 8. Crepin S, Laroche ML, Sarry B, Merle L. Osteonecrosis of the jaws induced by clodronate, an alkylbisphosphonate: case report and literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(6): 547-54.
 9. Rogers MJ, Watts DJ, Russell RG. Overview of Bisphosphonates. *Cancer* 1997; 80(8): 1652-60.
 10. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106(1): 5-13.
 11. Green JR. Antitumor Effects of Bisphosphonates. *Cancer* 2003; 97(3): 840-7.
 12. Santini D, Gentilucci UV, Vincenzi B, Picardi A, Vasaturo F, La Cesa A ve ark. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Annals of Oncology* 2003; 14(10): 1468-76.
 13. Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol*, 2007; 5(10): 475-82.
 14. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41(3): 318-20.
 15. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S ve ark. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(5): 839-47.
 16. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc.* 2012; 143(9): 981-4.
 17. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treatment Reviews.* 2015; 41(5): 455-64.
 18. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(9): 1221-7.
 19. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29(9): 1125-32.
 20. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011; 377(9768): 813-22.
 21. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009; 27(10): 1564-71.
 22. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4431-7.
 23. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 745-55.
 24. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23(5): 1341-7.
 25. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay JY, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(9): 901-8.
 26. Street J, Lenahan B. Vascular endothelial growth factor regulates osteoblast survival – evidence for an autocrine feedback mechanism. *J Orthop Surg Res* 2009; 4: 19-31.
 27. Horner A, Bord S, Kelsall AW, Coleman N, Compston JE. Tie2 ligands angiopoietin-1 and angiopoietin-2 are coexpressed with vascular endothelial cell growth factor in growing human bone. *Bone* 2001; 28(1): 65-71.
 28. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(10): 727-39.
 29. Bernold DM, Sinicrope FA. Advances in chemotherapy for colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(7): 808-21.
 30. Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, Belani CP, Bonomi PD, Hart L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4743-50.
 31. Saif MW, Elfiky A, Salem RR: Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(6): 1860-9.
 32. Kerr DJ. Targeting angiogenesis in cancer: clinical development of bevacizumab. *Nat Clin Pract Oncol* 2004;

- 1(1): 39-43.
33. Milan NC, Poveda MJ, Cruz O, Mora J. Safety of bevacizumab in patients younger than 4 years of age. *Clin Transl Oncol* 2016; 18(5): 464-8.
34. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(1): 181-8.
35. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008; 26(24): 4037-8.
36. Ayllon J, Launay-Vacher V, Medioni J, Cros C, Spano JP, Oudard S. Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate and antiangiogenic therapies: cumulative toxicity profile? *Ann Oncol* 2009; 20(3): 600-1.
37. Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M. Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc* 2012; 78: c85-91.
38. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110(4): 463-9.
39. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2012; 113(3): e1-3.
40. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(12): 2397-410.
41. Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, Yamashiro D, Kandel JJ. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vasc Cell* 2013; 5(1): 5.
42. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* 2010; 123(11): 1060-4.
43. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006; 35(4): 236-43.
44. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 30(1): 3-23.
45. Li G. Patient radiation dose and protection from cone-beam computed tomography. *Imaging Sci Dent* 2013; 43(2): 63-9.
46. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104(2): 249-58.
47. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig* 2010; 14(3): 311-7.
48. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, et al. Intraoral bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws; bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(7): 1363-72.
49. Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Moulopoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006; 91(7): 968-71.
50. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23(6): 826-36.
51. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5356-62.
52. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007; 18(12): 2015-9.
53. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 1172-5.
54. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Brounrad V. Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(11): 1567-75.
55. Woo S, Hellentein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144(10): 753-61.
56. Coleman R, Woodward E, Brown J, Cameron D, Bell R, Dodwell D, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(2): 429-38.
57. Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, Polyzos NP, Kamposioras K, Pesce LL. Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116(3): 433-9.

58. Grbic JT, Black DM, Lyles KW, Reid DM, Orwoll E, McClung M, et al. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. *J Am Dent Assoc* 2010; 141(11): 1365-70.
59. Bamias A, Kastiris E, Bania C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8580-7.
60. Chiu CT, Chiang WF, Chuang CY, Chang SW. Resolution of oral bisphosphonates and steroid-related osteonecrosis of the jaw—a serial case analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(5): 1055–63.
61. Mücke Y, Mitchel AD. Local and microvascular free flaps in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. In: Otto S (ed.) *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents*. 1st ed. Vol 8. Berlin Heidelberg, Springer, 2015; p: 93-101.
62. Carey JJ, Palomo L. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: innocent association or significant risk? *Cleve Clin J Med* 2008; 75(12): 871-9.
63. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20(1): 137-45.
64. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bania C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20(1): 117-20.
65. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006; 42(3): 327-9.
66. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 2013; 61(5): 33-8.
67. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg* 2015; 43(2): 290-3.
68. Lerman MA, Xie W, Treister NS, Richardson PG, Weller EA, Woo SB. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. *Oral Oncol* 2013; 49(9): 977-83.
69. Melea PI, Melakopoulos I, Kastiris E, Tesseromatis C, Margaritis V, Dimopoulos MA ve ark. Conservative treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. *Int J Dent* 2014; 2014: 427273, 7 pages.
70. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, et al. Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent* 2014; 2014: 107690, 8 pages.
71. Ripamonti CI, Cislachi E, Mariani, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O3) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol* 2011; 47(3): 185-90.
72. Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70(7): 1573-83.
73. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci* 2011; 26(6): 815-23.
74. Magremanne M, Reyckler H. Pentoxifylline and tocopherol in the treatment of yearly zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in a corticosteroid-induced osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(2): 334-7.
75. Rugani P, Acham S, Kirnbauer B, Truschneegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw—a case series. *Clin Oral Investig* 2015; 19(6): 1329-38.
76. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O ve ark. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69(9): 2465-72.
77. Cella L, Oppici A, Arbasì M, Moretto M, Piepoli M, Vallisa D, et al. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head Face Med* 2011; 7: 16-21.
78. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leukocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52(9): 854-9.
79. Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 2010; 363(25): 2473-4.
80. Neuprez A, Rompen E, Crielaard JM, Reginster JY. Teriparatide therapy for denosumab-induced osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient. *Calcif Tissue Int* 2014; 95(1): 94-6.



Retroperitoneal Ancient Schwannoma: A Case Report and Review of Literature

Retroperitoneal Ancient Schwannom

E. Elif Özkan¹, İ. Metin Çiriş², A. Yeşim Yalçın¹, Erol Eroğlu³

¹Suleyman Demirel University, Department of Radiation Oncology, Isparta, Turkey.

²Suleyman Demirel University, Department of Pathology, Isparta, Turkey.

³Suleyman Demirel University, Department of Oncologic Surgery, Isparta, Turkey.

Objective

We present here a case of retroperitoneal ancient schwannoma and review this rare entity under the guidance of recent literature.

Case

An 66-year-old men admitted to our clinic with a retroperitoneal mass in plain radiography without any symptoms. F-18 FDG PET- CT scan revealed 26 x 19 mm regularly contoured hypodense hypermetabolic nodular lesion in right inferior quadrant leaning on ileopsoas muscle. Histopathology from a tru-cut biopsy and was reported as mixoid spindle cell tumor revealing mixoid liposarcoma. The patient underwent total excision of the retroperitoneal mass. Postoperative pathologic diagnosis was reported as ancient schwannoma. The patient was recommended observation without any adjuvant treatment and is free of recurrence in postoperative 10th month.

Conclusion

Ancient Schwannomas are originating from perineural Schwann cells. They are accepted as benign, but some may be mistakenly termed malignant. As they are well encapsulated, recurrences following complete surgical excision are uncommon.

Anahtar kelimeler: Ancient, Retroperiton, Schwannom

Amaç

Çalışmamızda retroperitoneal ancient schwannom tanısı alan bir olguyu literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Olgu

Altmış altı yaşında bir erkek hasta şikayeti olmaksızın düz grafide saptanan retroperitoneal kitle ile hastanemize başvurdu. F-18 FDG PET- CT görüntülerinde iliopsoas kasının sağ inferiorunda 26 x 19 mm düzgü sınırlı hipodense hipermetabolik nodüler lezyon izlendi. Tru-cut biyopsi ile elde edilen histopatoloji miksoid liposarkomayı düşündüren miksoid iç hücreli tümör olarak raporlandı. Hastaya total eksizeyon uygulandı. Operasyon patolojisi ancient schwannom olarak değerlendirildi. Adjuvan tedavisiz takip önerilen hasta operasyon sonrası 10. ayda rekürrensiz izlemde.

Sonuç

Ancient Schwannom periferik schwann hücrelerinden köken alır. Genellikle benign olarak kabul edilmekle birlikte bazen yanlışlıkla malign olarak değerlendirilebilir. İyi kapsüllü oldukları için komplet rezeksiyon sonrası nüks genellikle beklenmez.

Anahtar kelimeler: Ancient, Retroperiton, Schwannom

Introduction

Schwannomas are benign tumors of peripheral nerve sheath. They usually occur as solitary encapsulated mass. It has a slight female predominance mostly seen between the second and fifth decades of life(1). The frequently seen clinical sites are head and neck and extremities. Retroperitoneal schwannoma is rare except the cases in associated with von Recklinghausen's disease (2). Only 0.5% to 12% of retroperitoneal tumors and 0.5% to 5% of all schwannomas are retroperitoneal schwannomas. Malignant transformation is infrequent. The term "ancient schwannoma" refers to the degenerative changes, which develops with increasing duration (age) (3) Nuclear atypia may also be present in

these tumors and may be mistaken for malignant change. Complete surgical resection results in cure and recurrences are uncommon. We describe a retroperitoneal ancient schwannoma case treated at our Institute.

Case Report

A retroperitoneal mass was realised in plain radiography of 66-year-old men without any symptoms. Clinical examination was normal.

An F-18 FDG PET- CT scan revealed 26 x 19 mm regularly contoured hypodense hypermetabolic nodular lesion in right inferior quadrant leaning on ileopsoas muscle with anterior contiguity (SUV max: 3.49) (Figure 1a – 1b). The patient

underwent a tru-cut biopsy and histopathology was reported as mixoid spindle cell tumor revealing mixoid liposarcoma. Keeping this report in view; the patient was recommended total excision of the retroperitoneal mass. In the intraoperative observation the close relation of the tumor with the adjacent peripheral nerve was remarked.

Postoperative macroscopic outlook was a mixed solid and cystic mass with hemorrhagic surface. Microscopic slices revealed a well capsulated lesion including cystic and hemorrhagic areas. Pathologic diagnosis was reported as ancient schwannoma (Figure 2a - 2b).

Treatment: The patient was recommended observation without any adjuvant treatment. She is free of recurrence in postoperative 4th month.

Discussion

Epidemiology-Clinical Features

Schwannomas or neurilemmomas are benign soft-tissue

tumors, which arise from Schwann cells of the peripheral nerve sheaths. They are commonly originated from head and neck and the extremities (4) Retroperitoneal schwannomas account for 0.3% to 3.2% of these tumors (5)

Ancient schwannoma is a rare variant of schwannoma first described by Ackerman and Taylor in 1951. The term ‘Ancient’ verbalize characteristic hypocellular and degenerative areas which is believed to occur with the long term progression of the tumour. 3. They constitute 0.8% of all soft-tissue tumors (6). Patients are mostly diagnosed between ages 40 and 60 years and the ratio between men and women is 2:3(7).

Most cases are asymptomatic and incidentally discovered during medical examination or imaging. Infrequently they can cause pressure effects on surrounding large nerves (8). A recent study on clinical features of retroperitoneal schwannoma also confirmed that symptoms were nonspecific, and neurologic symptoms were rare (9). Those nonspecific symptoms can be hypertension, abdominal pain, flank pain,

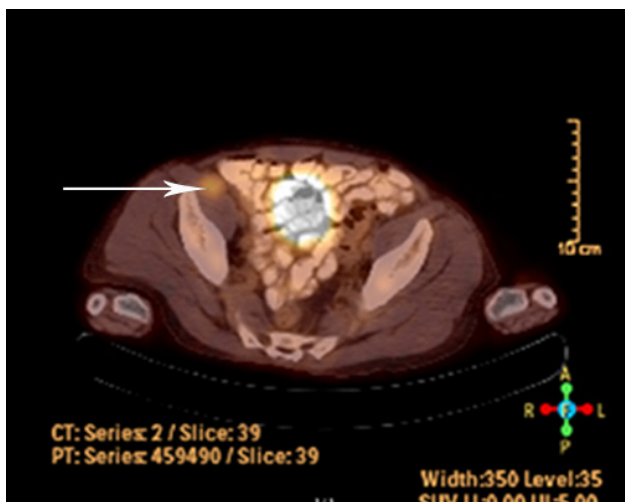


Figure 1a. Axial image of PET scan. Lesion is marked with black arrow.

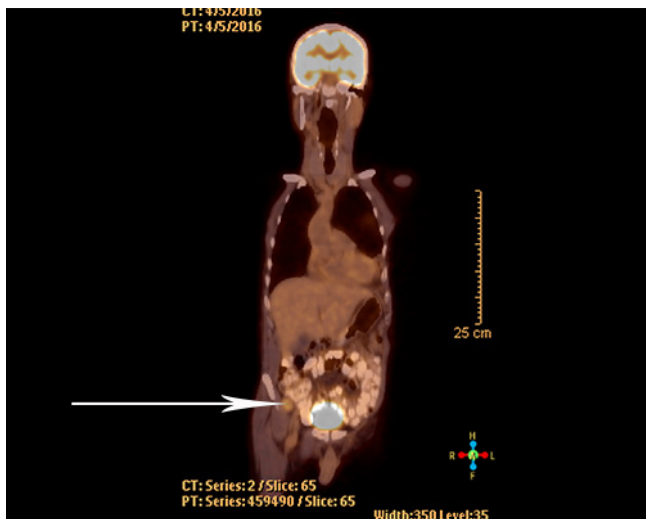


Figure 1b. Coronal image of PET scan. Lesion is marked with black arrow.



Figure 2a. H and E stained tumor showing the characteristic Antoni A and B areas (×10)



Figure 2b. S100 stained tumor showing the characteristic Antoni A and B areas (×10)

renal colic pain, hematuria and headache (7).

Mostly, due to the large loose areolar space, the clinical course is slow and and malignant change is uncommon (10).

Radiologic Findings-Diagnosis

Although ancient Schwannoma may exhibit some certain radiologic features, due to absence of pathognomonic ones 13 preoperative diagnosis is challenging in these cases.

In ultrasonography lesion is seen as a well-defined, solitary and oval or sphere-shaped mass with regular contours that is hypoechogenic or of mixed echogenicity. (5).

CT scans can reveal low or mixed attenuation. Cystic changes due to central cystic necrosis, are common in retroperitoneal schwannomas according to other retroperitoneal tumors. Density in CT-scan depends on the lesional rearrangements which can be cystic, necrotic, haemorrhagic or in the form of calcification. Pure cystic forms are also reported (11). CT-scan provides a better analysis of the bone extension,. Besides, the opportunity of wide field examination with the adjacent vital organs enabling spatial analysis is the major advantage of CT scan in terms of pre-surgical evaluation of patient (5).

MRI provides better visualization in terms of tumor's origin, vascular architecture, and involvement of surrounding organs in large retroperitoneal tumors (9), in other words, the tissue analysis is better with MRI (5). In MRI, the association of a T1 isosignal at the adjacent skeletal muscle, with a T2 hypersignal is reported frequently however it is non-specific. T2 signal intensity is inversely proportional to the cellularity of the tumour. So, Antoni type B which is hypocellular is associated with intense T2 hypersignal. The contrast enhancement shows tissue portions, partitions, septa and walls of the lesion. High intensity of rearrangements reveals more heterogeneous contrast enhancement (12).

Some authors advocate angiography for assessment of vascularisation in the tumour and/or evaluate presurgical embolisation (13).

CT-guided biopsy and fine-needle aspiration are reliable methods of diagnosis for retroperitoneal schwannomas (8). Presence of heterogeneity and areas of degeneration on CT or MRI, cause a suspicion of malignancy. Therefore obtaining tissue diagnosis before embarking on surgical resection is recommended (14).

CT-guided biopsy works if sufficient Schwann cells for microscopic visualization is obtained. This procedure is not supported as a diagnostic tool by many investigators who based their contest on the risks of hemorrhage, infection, and tumor seeding (2). Duodeno-pancreatic sphere technically provides a good and efficient alternative, especially for the small lesions (under 3 cm) (12).

Efficacy of fine needle aspiration cytology(FNA)is not well established, while cellular pleomorphism leads to misinterpretation as malignancy (2) In more complicated cases above mentioned biopsy techniques fail, preoperative incision biopsy was advocated as an alternative by some authors. However these preoperative diagnostic procedures can be omitted in some cases while the tumor mostly has an intact smooth capsule, without any adjacent organ involvement despite the radiologically demonstrated heterogeneity raising

the probability of malignancy (15). The differential diagnosis of retroperitoneal schwannomas includes neurofibroma, paraganglioma, pheochromocytoma, liposarcoma, malignant fibrous histiocytoma, lymphangioma, and hematoma (9).

Histopathologic Features

These tumors are macroscopically encapsulated and histologically includes dense, highly cellular Antoni A areas, and loose Antoni B areas of myxoid stroma (10). Predominant degenerative findings such as cystic degeneration, fibrosis, stromal edema, xanthomatous change, and perivascular hyalinization are some of the histologic pathognomonic features (7, 10). Pleomorphism, lobulation, or hyperchromasia due to degenerative nuclear changes are also common (6) Plenty of theories raised in an attempt to explain this degenerative process. One theory is degeneration of Antoni B areas leading to cyst formation while growing, a second one advocates central ischemic necrosis due to increasing tumor causing cysts within the tumor (16).

Treatment Considerations-Prognosis

Primary treatment of choice for retroperitoneal schwannoma is complete excision in healthy patients. If not feasible, partial or subtotal resection can be done to protect adjacent organs or neurovascular structures, although tumour recurrence may be inevitable in such cases (17). Controversy on this issue is proceeding especially when adjacent tissue or viscera is to be sacrificed for clear margins. Some investigators impose complete excision, if necessary, taking the risk of sacrifice of adjacent tissue (2). Others advocate more conservative surgical procedures like simple enucleation or partial excision accepting they are sufficient. After intralesional enucleation reported local recurrence rates range from 16% to 54% (7). Some other studies reported recurrence rates ranging from nonexistent to greater than 50% with simple enucleation (18). Complete surgical resection is recommended because frozen section analysis is not adequate to exclude malignancy (7). Considering the frequent concern for malignancy with ancient schwannoma due to the heterogeneous appearance on imaging, radical excision is usually the recommended treatment in these situations (19).

Laparoscopy is also safe and effective alternative modality for schwannomas, offering better visualization in narrow anatomic spaces. Although successful laparoscopic resection even near the great vessels has been described there may be an increased risk of hemorrhage, leading to unsuccessful resection or intraoperative mortality. Laparoscopic resection of larger tumors (> 5 cm) may entail longer hospital stays than even with open resection (2).

Prognostic behaviour of ancient schwannomas are similar to other schwannomas. Absence of mitoses and preservation of spindle shaped cells can be helpful for differentiation from malignancy. Complete surgical resection with preservation of the surrounding structures mostly ensures cure in these patients (19).

Conclusion

We presented a case of an unusual pathological entity, retroperitoneal ancient schwannoma. These are slow growing, clinically indolent behaving benign tumors, which

may present with pressure symptoms in some cases. Surgical resection provides cure.

Retroperitoneal schwannomas are usually identified incidentally on tomographic images. Diagnosis is based on histopathological examination after surgery and immunohistochemical examination. Total excision of the tumor had the best prognosis.

References

1. Choudry HA, Nikfarjam M, Liang JJ, Kimchi ET, Conter R, Gusani NJ, et al. Diagnosis and management of retroperitoneal ancient schwannomas. *World J Surg Oncol* 2009;7:12.
2. Daneshmand S, Youssefzadeh D, Chamie K, Boswell W, Wu N, Stein JP, et al. Benign retroperitoneal schwannoma: a case series and review of the literature. *Urology*, 2003, 62(6):993–997.
3. Loke TK, Yuen NW, Lo KK, Lo J, Chan JC. Retroperitoneal ancient schwannoma: Review of clinico-radiological features. *Australas Radiol* 1998;42:136-8.
4. Jayaraj SM, Levine T, Frosh AC, Almeyda JS. Ancient schwannoma masquerading as parotid pleomorphic adenoma. *J Laryngol Otol* 1997;111:1088-90.
5. Hughes MJ, Thomas JM, Fisher C, Moskovic EC. Imaging features of retroperitoneal and pelvic schwannomas. *Clin Radiol* 2005;60:886-93.
6. Ackerman LV, Taylor FH. Neurogenous tumors within the thorax; a clinicopathological evaluation of forty-eight cases. *Cancer* 1951;4:669-91.
7. Cury J, Coelho RF, Srougi M. Retroperitoneal schwannoma: case series and literature review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62:359-362.
8. Hide IG, Baudouiu CJ, Murray SA, Malcolm AJ. Giant ancient schwannoma of the pelvis. *Skeletal Radiol*, 2000, 29(9):538–542.
9. Goh BK, Tan YM, Chung YF, et al. Retroperitoneal schwannoma. *Am J Surg*. 2006;192:14-18.
10. Giglio M, Giasotto V, Medica M, Germinale F, Durand F, Queirolo G, et al. Retroperitoneal ancient schwannoma: case report and analysis of clinico-radiological findings. *Ann Urol (Paris)*, 2002, 36(2):104–106.
11. Von Figura G, Hartmann D, Pauls S, Barth TFE, Adler G, Henne-Bruns D, et al. Difficult diagnosis of a large cystic retroperitoneal tumor mimicking a hepatic origin. *Z Gastroen-terol* 2010;48(11):1301–4.
12. Kudo T, Kawakami H, Kuwatani M, Ehira N, Yamato H, Eto K, et al. Three cases of retroperitoneal schwannoma diagnosed by EUS-FNA. *World J Gastroenterol* 2011;17(29):3459–64.
13. Hoarau N, Slim K, Da Ines D. CT and MR imaging of retroperitoneal schwannoma. *Diagn Interv Imaging*. 2013 Nov;94(11):1133-9.
14. Schindler OS, Dixon JH, Case P. Retroperitoneal giant schwannomas: report on two cases and review of the literature. *J Orthop Surg (HongKong)* 2002;10(1):77–84.
15. Al Skaini MS, Haroon H, Sardar A, Bazeed M, Al Zain A, Al Shahrani M et al. Giant retroperitoneal ancient schwannoma: Is preoperative biopsy always mandatory? *Int J Surg Case Rep*. 2015;6C:233-6.
16. Kim P, Ebersold MJ, Onofrio BM, Quast LM. Surgery of spinal nerve schwannoma. Risk of neurological deficit after resection of involved root. *J Neurosurg*, 1989, 71(6):810–814.
17. Pongsthorn C, Ozawa H, Aizawa T, Kusakabe T, Nakamura T, Itoi E. Giant sacral schwannoma: a report of six cases. *Ups J Med Sci* 2010;115(2): 146–52.
18. Gubbay AD, Moschilla G, Gray BN, Thompson I. Retroperitoneal schwannoma: a case series and review. *Aust N Z J Surg*. 1995;65:197-200.
19. Wollin DA, Sivarajan G, Shukla P, Melamed J, Huang WC, Lepor H. Juxta-adrenal Ancient Schwannoma: A Rare Retroperitoneal Tumor. *Rev Urol*. 2015;17(2):97-101.



Forearm-Wrist Hibernoma: A Rare Benign Tumour of Brown Fatty Tissue

Ön Kol-El Bileğinde Hibernom: Kahverengi Yağ Dokusunun Nadir Görülen Benign Tümörü

Veysel Atilla Ayyıldız¹, Ali Köksal², Mesut Özgökçe³

¹Siirt Public Hospital, Department of Radiology, Siirt, Turkey.

²Bayındır Hospital Söğütözü, Department of Radiology, Ankara, Turkey.

³Van Yuzuncu Yıl University, Department of Radiology, Van, Turkey.

Objective

To reveal the magnetic resonance imaging findings of hibernoma which is rarely seen benign brown fat tissue tumour, usually seen in adults, that develops from fetal fat tissue residues.

Case

14-year-old female who noticed for the last 1 month immobilized soft tissue mass in her left wrist admitted to the orthopedic polyclinic. There was no pain. There was no circulatory problem or neurological deficit in this extremity. After that patient was referred radiology department. Magnetic resonance imaging was performed. On postcontrast T1 weighted fat-suppressed sequence, lesion showed homogeneous contrast enhancement (unlike lipoma) and there was a small hypointense area on central part of the lesion which demonstrates fat tissue. Patient was operated. Histopathological diagnosis was hibernoma.

Conclusion

Hibernoma should be considered in patients with immobilized soft tissue mass without significant symptom on the forearm-wrist.

Keywords: Hibernoma, Benign Brown Fatty Tissue Tumour, Forearm-Wrist

Introduction

Hibernoma; is named brown fat tissue lipoma, immature fat tissue lipoma, fetal lipoma, or pseudolipoma. For the first time, Merkel described hibernoma in 1906 as pseudolipoma, name of hibernoma is used for the first time by Gery (1). Hibernoma is a rare benign tumour that develops from brown fat tissue in humans and animals. It usually occurs in adults with interscapular, mediastinum, neck, back, axilla, posterior abdominal wall, paraaortic, periaortic, perirenal, peripancreatic region, inguinal region and autonomic ganglia (2). Hibernoma, especially seen in the forearm-wrist is very rare (3). Hibernoma is a heterogeneously hypodense mass because of its lipid and fibrovascular content on computed

Amaç

Fetal yağ doku kalıntılarından gelişen genellikle yetişkinlerde, nadir görülen kahverengi yağ dokusunun benign tümörü olan hibernomun magnetik rezonans görüntüleme bulgularını ortaya koyacağız.

Olgu

14 yaş kız çocuk sol ön kol-el bileği düzeyinde son 1 aydır farkına vardığı hareketsiz yumuşak doku şişliği nedeniyle ortopedi polikliniğine başvurdu. Muayenesinde palpasyonla ağrı yoktu. Bu ekstremitede dolaşım problemi ya da nörolojik defisit bulunmamaktaydı. Ardından hasta radyoloji bölümüne refere edildi. Hastaya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. MRG'de kontrast sonrası yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüde lezyon lipomun aksine homojen kontrast tutulumu göstermekteydi (Lezyonun santralinde yağ dokusunu temsil eden kontrast tutmayan küçük bir alan mevcuttu). Hasta opere edildi. Histopatolojik tanı hibernomdu.

Sonuç

Ön kol-el bileğinde belirgin semptomu olmadan immobil yumuşak doku kitlesi ile başvuran hastalarda hibernom akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hibernom, Benign Kahverengi Yağ Doku Tümörü, Ön Kol-El Bileği

tomography. On magnetic resonance imaging, the tumour appears bright on T1-weighted image and has a moderate signal intensity on T2-weighted images like subcutaneous fat. These may lead to confusion with liposarcoma. Histopathologic evaluation with electron microscopy gives a definitive result (4). The treatment of the hibernomas is complete surgical excision (4). Incomplete excision causes to grow and recurrence (5).

Case Report

A 14-year-old pediatric patient admitted to the orthopedic polyclinic presented with an immobilized soft tissue mass in the left forearm-wrist. There was no pain. There was no circulatory problem or neurological deficit in this extremity.

After that patient was referred radiology department, magnetic resonance imaging (MRI) was performed. On MRI, left forearm-wrist on the volar side, lesion was localized to the deep subcutaneous fat plane, extended between flexor tendons and was adjacent to the tendons. The lesion was hyperintense on fat suppressed coronal T2 sequence and hypointense on T1 sequence (unlike lipomas), had lobulated contour and 3x2x0,5 cm size (Figure A). After contrast administration on T1 fat suppressed image, lesion enhanced homogeneous (except central small hypointense area which demonstrates fat) (Figure B). Patient was operated. Histopathologic diagnosis was reported as hibernoma.



Figure A) Magnetic resonance images of left forearm-wrist. Left: Coronal T2 weighted fat suppressed image. Lesion is hyperintense. Right: Coronal T1 weighted image. Lesion is hypointense. Lesion has lobulated contour on both images.

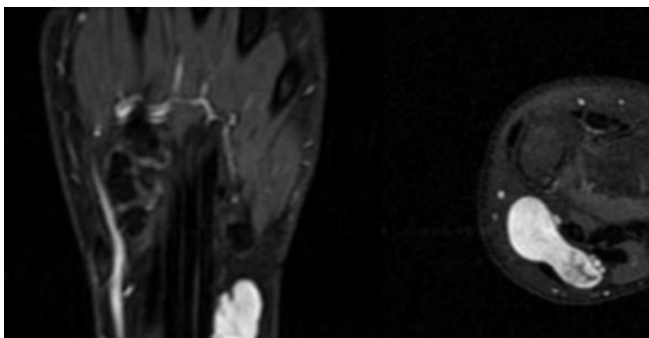


Figure B) Magnetic resonance images of left forearm-wrist. Left: Postcontrast coronal fat suppressed T1 weighted image. Right: Postcontrast axial fat suppressed T1 weighted image. After contrast administration lesion enhances homogeneously (except small hypointense area at central part of the lesion which demonstrates fat).

Discussion and Conclusion

Hibernoma is usually seen in adults which is a rare benign soft tissue tumour of brown fatty tissue that develops from fetal brown fat tissue residues. Although it can be seen on variable region of the body, it is very rare to be seen especially in children and on forearm-wrist. To best of our knowledge,

hibernoma which was on forearm-wrist has been reported as a single case in the literature (3).

Our case is interesting because the patient is a child and the lesion is seen on forearm-wrist that is a very rare area for hibernomas. Although they are benign, they can reach big sizes and compress the surrounding tissues. For treatment, total excision of the tumour is sufficient (4). Incomplete excision causes to grow and recurrence of the lesion (5).

The lesion was closely related to the tendons and when T2weighted signaling characteristics of the lesion were taken into consideration, suggesting for ganglion in the first time but it showed intense homogeneous enhancement contrary to the ganglion (6). On axial image, lesion was shaped like hourglass, and on central part of the lesion a small portion of the fat compatible with fat tissue was available.

Therefore, although the lipoma was considered in the differential diagnosis of the lesion, the T1weighted signal features of the lesion and the contrast pattern were not compatible with the lipoma. Lipoma was marked hyperintense appearance in T1 weighted series. In our case, lesion was more hypointense on T1 weighted series than in the subcutaneous fat tissue. Whereas lipomas did not show contrast enhancement, the lesion at the time of our presentation showed markedly intense homogeneous enhancement (7).

In conclusion; very rarely, patient who presented with immobilized soft tissue mass without significant symptom on the forearm-wrist, hibernoma should be considered which a benign soft tissue tumour is in the differential diagnosis.

References

1. Seemayer TA, Knaack J, Wang NS, Ahmed MN. On the ultrastructure of hibernoma. *Cancer*. 1975;36(5):1785-93.
2. Rigor VU, Goldstone SE, Jones J, Bernstein R, Gold MS, Weiner S. Hibernoma. A case report and discussion of a rare tumor. *Cancer*. 1986;57(11):2207-11.
3. Alahyane A, Bounaim A, Jahid A, Janati IM. [Hibernoma of the forearm]. *Chir Main*. 2006;25(3-4):166-8.
4. Santambrogio L, Cioffi U, De Simone M, Nosotti M, Pavoni G, Caputo V, et al. Cervicomedial hibernoma. *Ann Thorac Surg*. 1997;64(4):1160-2.
5. Lele SM, Chundru S, Chaljub G, Adegboyega P, Haque AK. Hibernoma: a report of 2 unusual cases with a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(8):975-8.
6. Neto N, Nunnes P. Spectrum of MRI features of ganglion and synovial cysts. *Insights Imaging*. 2016;7(2):179-86.
7. Kaeser MA, Smith LW, Kettner NW. A case report of an intermuscular lipoma: presentation, pathophysiology, differential diagnosis. *J Chiropr Med*. 2010;9(3):127-31.