



Cilt 14 Sayı 2 2017
Vol Issue

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

EDİTÖR
Editor-in- Chief
Prof. Dr. Ercan YENİ

EDİTÖRLER - YAYIN
KURULU
Editors- Publication Board

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ
Doç. Dr. M. Emre ERKUŞ
Doç. Dr. Feridun AKKAFA
Yrd.Doç.Dr.Evren BÜYÜKFIRAT

Citation Abbreviation: J Harran Univ Med Fac
Yılda üç kez yayınlanır/Published three times a year



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi - HARRAN UNIV TIP FAK DERG

Journal of Harran University Medical Faculty - J HARRAN UNIV MED FAC

SAHİBİ / Owner

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi adına
DEKAN / Dean
Prof. Dr. Ercan YENİ

e- ISSN 1309-4025

tipdergisi.harran.edu.tr

BAŞ EDITÖR / Editor-in- Chief

Prof. Dr. Ercan YEN

EDİTÖRLER / Editors

Prof.Dr.Fuat DİLMEÇ

Doç.Dr.M.Emre ERKUŞ

Doç.Dr. Feridun AKKAFİ

Yrd.Doç.Dr. Evren BÜYÜKFİRAT

EDİTÖR KURULU

Prof.Dr. Mehmet BAYRAKTAR
Prof.Dr. M.Emin GÜLDÜR
Prof.Dr. Zehra YILMAZ
Doç.Dr. Abdurrahim DUSAK
Doç.Dr. İsmail İYNEN
Doç.Dr. Mehmet Akif ALTAY

Doç.Dr. Mehmet Ali EREN
Doç.Dr. Muhammed Erdal SAK
Yrd.Doç.Dr. Ataman GÖNEL
Yrd.Doç.Dr. Ahmet GÜZELÇİÇEK
Yrd.Doç.Dr. Dursun ÇADIRCI
Yrd.Doç.Dr. Fatih GÜNGÖREN

Yrd.Doç.Dr. Hüseyin Cahit YALÇIN
Yrd.Doç.Dr. M.Reşat CEYLAN
Yrd.Doç.Dr. Nuray ALTAY
Yrd.Doç.Dr. Özlem ETHEMOĞLU
Yrd.Doç.Dr.İsmail YAĞMUR
Yrd.Doç.Dr. Zafer Hasan Ali SAK

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ

Yrd.Doç.Dr.Hakim ÇELİK

DİL EDİTÖRÜ

Yrd.Doç.Dr.Eyüp Sabri PELİT

DERGİ YAZIŞMA ADRESİ/CONTACT

Yrd.Doç.Dr.Hakim ÇELİK

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Şanlıurfa

Tel: 0.414.318 30 31, Fax:0.414. 318 31 92

E-mail:tipdergisi@harran.edu.tr

Harran Tıp Dergisi yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) yayınlanan "çift hakemli" dergidir.

Harran Medical Journal is a quarterly (April, August, December), peer-reviewed journal.

"Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi"nin içeriği güncel olarak aşağıdaki kuruluşlar tarafından taranmaktadır; Google Scholar, Open-J-Gate, Scirus, Medical-Journals, Elektronische Zeitschriften bibliothek, Researchgate, Journal Seek, Türkiye Atif Dizini, Index Copernicus, Socholar.

The content of the "Journal of Harran University Medical Faculty" is currently indexed by; Google Scholar, Open-J-Gate, Scirus, Medical-Journals, Elektronische Zeitschriften bibliothek, Researchgate, JournalSeek, Türkiye Atif Dizini, Index Copernicus and Scholar.

Yazarlara Açıklama

Dergi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlanırken aşağıdaki açıklamaları lütfen bütünüyle okuyunuz. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan, klinik ve deneysel çalışmaları, editöryal yazıları, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici derlemelerini, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntüleri, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayınlar. Ayrıca daha önce yayınlanmış makale ve deneysel çalışmalarla ilgili okuyucu soru ve katkıları kısaca yayınlanır.

Yayına kabul edilme, editöryal komite ile en az iki hakem kararı ile alınır. Yayına kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye aittir. Bu hak özel düzenlenmiş yayın hakkı devir formu ile bütün yazarların imzası ile tespit edilir. Dergi 4 ayda bir, yılda 3 kez yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve/veya İngilizcedir. Gönderilen yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirmek kaydı ile hariçtir). Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal vb.) yazarlara aittir. Yayına kabul edilmeyen yazılar ve her türlü ekler (fotoğraf, tablo, şekil ve disket vb.) iade edilmeyecektir. Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmamış olan yazıların incelenmeye alınıp alınmaması Yayın Kurulu'nun insiyatifindedir.

YAZIM KURALLARI

Yayına gönderilen yazılar Microsoft Word programında yazılmalıdır. Yazı, şekil ve grafilerin tamamı elektronik ortamda gönderilmelidir. Kapak sayfası hariç yazının hiçbir yerinde çalışmanın yapıldığı kurum ve yazarların ismi geçmemelidir.

Tüm yazılar:

1. Başlık sayfası,
2. Türkçe özet,
3. İngilizce özet,
4. Makale kısmı,
5. Kaynaklar,
6. Tablolar,
7. Şekiller ve resimler,
8. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir.

Araştırma inceleme yazılarının makale kısmı (özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç) toplam 4000 kelimeyi, özet kısmı 400 kelimeyi, referanslar 40'ı, tablo ve şekil sayısı 10'u geçmemelidir. Limitler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Olgu bildirimleri şu bölümlerden oluşmalıdır: Başlık, İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, giriş, olgunun/olguların sunumu, tartışma ve kaynaklar. Olgu sunumları toplam 8 sayfayı geçmemelidir. Teknik ve tıp alanındaki gelişmelere ait yazılar ve orijinal konulara ait görüntü

sunumları 2 sayfayı geçmemelidir.

Tip	Kelime limiti	Özet kelime limiti	Tablo ve şekil sayısı limiti	Referans limiti
Orijinal makale	4000*	400	10	40
Vaka sunumu	2000*	200	2	10
Editöre mektup	500		2	5
Görüntü sunumları	300		2	3
Derleme**	-	-	-	-

* özet, referanslar, tablo, şekil ve altyazılar hariç

**herhangi bir limit uygulanmamaktadır

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Başlık Sayfası

Yazının başlığı araştırma yazılarında 100 karakteri (harf), olgu sunumlarında 80 karakteri geçmemelidir. Başlık hem İngilizce hem de Türkçe olarak yazılmalıdır. Yazıda çalışmaya katkısı olan yazarların ad ve soyadları açık olarak yazılmalı, Yazar sayısı, multidisipliner çalışmalar dışında, araştırma ve inceleme yazılarında ve derlemelerde 8'i , olgu sunumlarında 6'yı, editöre mektuplarda, görüntü sunumlarında 2'yi geçmemelidir. Yazıların altına çalışmanın yapıldığı kurumun açık adresi yazılmalıdır. Çalışma daha önce herhangi bir kongrede sunulmuş ise kongre adı, zamanı (gün-ay-yıl olarak) belirtilmelidir. Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon ve faks numaraları ile e-posta adresi yazılmalıdır.

Özetler

Ayrı bir sayfa olarak verilmelidir. İngilizce özetin başında İngilizce başlık bulunmalıdır. Türkçe özetlerde başlık kullanılmamalıdır. Araştırma inceleme yazılarında 400, olgu sunumlarında 200 kelimeyi geçmemelidir. Özetler, Türkçe araştırma yazılarında Amaç, Materyal ve metod, Bulgular, Sonuç; İngilizce araştırma yazılarında Background, Methods, Results, Conclusions bölümlerinden oluşmalıdır. Olgu sunumları yazılarında bu bölümlere gerek yoktur. Araştırma ve inceleme yazılarında özetlerden sonra Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler verilmelidir. Anahtar kelime sayısı 5'i geçmemelidir. Anahtar Kelimelerin İngilizcesi Index Medicus'daki Medical Subjects Headings'e uygun olmalı, Türkçe Anahtar kelimeler ise Türkiye Bilim Terimleri'nden (<http://www.bilimterimleri.com>) seçilmelidir. Özetlerde kısaltma olmamalıdır.

Makale

Yazı Giriş, Materyal ve metod, Bulgular ve Tartışma bölümlerinden oluşur.

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

Materyal ve metod: Çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metotlar detaylı olarak açıklanmalıdır.

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber verilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

Tüm yazımlar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, eğer kısaltma kullanılacaksa ilk geçtiği yerde () içerisinde açıklanmalıdır. Kaynaklar, şekil tablo ve resimler yazı içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Metin içerisindeki tüm ölçüm birimleri uluslararası standartlara uygun biçimde verilmelidir.

Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan () içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına ",", ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına "-" konmalıdır [ör. (1,2), (1-3) gibi]. Kaynak olarak dergi kullanılıyorsa: yıl, cilt, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus'a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır.

Dergiler için

1) Kocakuşak A, Yücel A.F, Arıkan S. Karına nazif delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006; 13(3): 90-96.

2) Goldstein PJ. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15(4): 493-506.

Kitaplar için

1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986: 189-243.

2) Beard SD. Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London : WB Saunders, 1998: 319-29.

Kitaptan Bölüm İçin

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999: 1635-1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneck E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999: 21-50.

Tablolar

Tablolar ayrı sayfaya iki satır aralıklı yazılmalı, her tablonun üzerinde numara ve açıklayıcı ismi olmalıdır. Tabloda kısaltmalar varsa tablonun altında alfabetik sıraya göre açılımları yazılmalıdır. Örnekler: PS: pulmoner stenoz, VSD: ventriküler septal defekt. Tablolar yazı içindeki bilgilerin tekrarı olmamalıdır. Tablo içerisindeki çizgiler enlemesine ve boylamasına olmamalı, yalnız üst ve altında düz çizgiler olmalıdır.

Şekil ve Resimler

Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalıdır. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Resimler makaleden ayrı bir şekilde makale gönderimi esnasında elektronik olarak JPEG formatında gönderilmelidir. Makale içerisinde geçen resimler kabul edilmeyecektir. Renkli resimlerin basımı ancak yazarın basım ücretini kabul etmesi ve bu ücreti ödemesi halinde mümkün olacaktır. Aksi takdirde resim siyah-beyaz olarak basılır. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise, kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskobik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır.

Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

HAKEM RAPORU SONRASINDA DEĞERLENDİRME

Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddelendirerek bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>) yazmalıdırlar. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar göndermelidirler.

YAYIN ETİĞİNE UYUM

Yazarların araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması bir zorunluluktur. Yazarlar, insan ile ilgili tüm klinik araştırmalarda etik ilkeleri kabul ettiklerini, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını belirtmelidirler. Bununla ilgili olarak Gereç ve Yöntem bölümünde: klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan prospektif her çalışma için onay aldıklarını ve çalışmaya katılmış kişilerden veya bu kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam aldıklarını; hayvanlar ile ilgili deneysel çalışmalarda ise hayvan haklarını koruduklarını, ilgili deney hayvanları etik kurulundan onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. İnsan veya deney hayvanı üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile ilgili olarak, dergiye yapılan başvuru esnasında, etik kurul onay belgesinin sunulması zorunludur.

SON KONTROL

- 1.Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
 2. Özet makalede 400, olgu sunumunda 200 kelimeyi aşmamış,
 3. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
 4. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
 - 5.Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.
- Kılavuzun en güncel versiyonuna www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Instructions to Authors

The journal is a scientific publication of Harran University Faculty of Medicine. Please entirely read the instructions discussed below before submitting your manuscript to the journal. The Journal of Harran University Medical Faculty publishes original articles on clinical or experimental work, case histories reporting unusual syndromes or diseases, technical and educative reviews, recent advancement of knowledge of the medical sciences with original images, questionnaires of defining disease, and letters to the editor.

Final recommendation for publication is made by the editorial board and at least two independent reviewers. The copyrights of articles accepted for publication is belonged to journal. This is determined by the assignment of copyright statement, signed by all authors. The journal is published three times in a year. The language of the journal is Turkish and/or English. Manuscripts submitted to the journal should not be published before or not under consideration elsewhere (in the case of previous oral or poster presentation of the paper at scientific meetings author should inform the journal). The full responsibility of the articles (ethic, scientific, legal, etc.) published in the journal belong to the authors. If the article is rejected, the manuscript and any related supplements (photographs, tables, figures, diskette etc.) will not be returned. If the paper is not prepared in conformity with the writing instructions, decision for its evaluation will be made by the members of the editorial board.

WRITING INSTRUCTIONS

Submitted manuscripts should be prepared using Microsoft Word program. All manuscripts, figures and pictures must be submitted electronically. Authors should ensure that (apart from the title page) the manuscript should contain no clues about the identity of authors and institution where the study was performed.

All papers should be arranged on the basis of following sequence:

1. Title page,
2. Turkish abstract,
3. English abstract,
4. Text of the article,
5. References,
6. Table(s),
7. Figure(s) and illustration(s),
8. Figure legend(s).

In the original articles number of words should not exceed 4000 (except abstract, references, tables, figures and legends) for the text of article and 400 for the abstract. Upper limit for reference number is 40, and this limit is 10 for tables and figures. Limits are summarized in the table below. Case reports should be composed of Turkish title, English title, Turkish and English abstracts, introduction, case report, discussion and references. The number of typewritten pages should not exceed 8 in case reports. Advancements in technical and medical topics and questionnaires of original issues should not exceed 2 typewritten pages

* except abstract, table, figure and legends

**no limitation

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Title Page

Title of the article should not exceed 100 characters in original articles and 80

Type	Word limit	Abstract word limit	Tables and figures limit	Reference limit
Original article	4000*	400	10	40
Case report	2000*	200	2	10
Letter to editor	500		2	5
Image presentations	300		2	3
Review**	-	-	-	-

characters in case reports. Title should be written both in English and Turkish. The first and last names for all contributors designated as author should be written clearly. Apart from multidisciplinary studies, number of authors should not be more than 8 in original articles, 6 in case reports, 2 in letters to editor. Subsequently, address of the institution where the study was performed should be written clearly. If the study was previously presented in any scientific meeting, name and date (as day-month-year) of the organization should be written. The name and mailing address of the corresponding author, accompanied by telephone and fax numbers, and e-mail should be written at the bottom of title page.

Abstracts

Abstracts should be given in separate sheets. English title should be used for English abstracts. No title is required for Turkish abstracts. The abstracts should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports. The abstracts should be composed of "Amaç, Gereç-yöntem, Bulgular, Sonuç" in Turkish original articles, and of "Back-ground, Methods, Results, Conclusion" in English original articles. There is no requirement to these sections in case reports. Turkish and English key words should be listed at the bottom of the abstract page in original articles and should not be more than 5 words. In selecting key words, authors should strictly refer to the Medical Subject Headings (MeSH) list of the Index Medicus. Turkish key words should be selected from Turkish Science Term ((HYPERLINK "http://www.bilimterimleri.com/") The abbreviations should not be used in the abstract.

Text

Text is composed of Introduction, Materials and methods, Results and Discussion.

Introduction: The matter and purpose of the study is clearly defined.

Materials and methods: This should include the date and design of the study, the setting, type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the statistical analysis.

Results: Collected data and results of statistical analysis should be outlined in this section.

Discussion: The discussion section should include interpretation of study findings and results should be considered in the context of results in other trials reported in the literature.

All written content should be prepared in conformity with grammar and punctuation rules. Avoid abbreviations whenever possible; in case of necessary, it should be given in parentheses when they are first used. References, figures, tables and illustrations should be consecutively numbered in the order in which they have been cited in the text. All measurement units in the text should be used in accordance with international standards for units of measurement.

References

References should be given in a separate sheet with double spaced. References should be consecutively numbered in the order in which they are first mentioned in the text using Arabic numerals (in parentheses). Reference number should be placed at the end of sentence before the period. If there are multiple references number use “,” between them and “-” should be inserted between digits when three or more consecutive references are used [e.g. (1,2), (1-3)]. Journal references should include the following information: year, volume, first and last pages of article. Book references should include only year and first and last pages of the article. Authors in the references should be cited with last names and first initials. Journal's title should be abbreviated in conformity with the Index Medicus system. References should be cited as per the examples below.

Journal references:

1) Kocakuşak A, Yücel A.F, Arıkan S. Karına nafiz delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006; 13(3): 90-96.

2) Goldstein PJ. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15(4): 493-506.

Book references:

1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986: 189-243.

2) Beard SD. Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London : WB Saunders, 1998: 319-29.

Chapter in book references:

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999: 1635-1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblick E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999: 21-50.

Tables

Tables should be printed on a separate sheet with

double spaced. Each table should contain a table number in the order in which they are first mentioned in the text and title that summarizes the whole table. All abbreviations used in the table should be alphabetically arranged and defined under the table (e.g., PS; pulmonary stenosis, VSD: ventricular septal defect). Tables should not duplicate information given in the text. Apart from upper and lower margins, vertical and horizontal rules should not be used in the tables.

Figures and Illustrations

Figures and illustrations should be named and numbered. Figures should be provided with a minimum of 300 dots per inch (dpi) in JPEG format and should be clear. Figures must be submitted online during manuscript submission. Figures embedded into article will not be accepted. If authors accept to charge extra cost, colored publication of the illustrations is possible; otherwise all illustrations will be published as black and white. All abbreviations used in the figures and illustrations should be alphabetically arranged and defined under the footnote. Technique and ratio of magnification for photomicrographs should be indicated.

The editorial board has the right to make any revisions on the manuscript unless such changes interfere with the scientific data presented.

ETHICAL CONSIDERATIONS

Manuscripts submitted for publication must contain a statement indicated that all prospective human studies have been approved by the ethics Committee, have therefore been performed in accordance with the ethical standards of 2008 Declaration of Helsinki. It should also be clearly stated that all persons gave informed consent prior to their inclusion in the study. Studies involving animals must have the animal ethics committee approval and be conducted in accordance with the care and use of laboratory animals standards.

REVISIONAFTER REFEREE REPORT

Authors should point by point reply the items on which revision is demanded via referee report to the reserved box in the online system (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>). Additionally they should do necessary changes in article and highlight them and submit online again.

FINALCHECKING

1. All pages have been numbered beginning from first page of the text.
2. Assignment of copyright form has been properly filled and signed.
3. The abstract should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports.
4. The title has been separately written in Turkish and in English.
5. References is in conformity with the instructions.
6. All abbreviations used in tables, figures and illustrations have been defined.

The most up-to-date version of the guide in question is available at www.icmje.org.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu

Bu form bütün yazarlar tarafından imzalanarak "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" ne (Journal of Harran University Medical Faculty) (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>) makale gönderimi esnasında online olarak gönderilmelidir.

Makale Adı

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın orijinal olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını; gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği takdirde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz,
2. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.
3. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.
4. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nden izin almak zorundadır.

Yazarın Adı Soyadı	İmza	Tarih
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		

Journal of Harran University Medical Faculty

Copyright transfer and conflict of interest statement

This statement should be signed and submitted online with the signs of all authors to the “Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi” (Journal of Harran University Medical Faculty) (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>) during manuscript submission.

Article Title

Manuscript Number:

With this form all author(s) certify and accept that:

1. This manuscript submitted for publication in the Journal of Harran University Medical Faculty is original; has not previously been published elsewhere nor is it under review by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the “Journal of Harran University Medical Faculty” effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions.
2. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
3. We grant to inform the editor of the Journal of Harran University Medical Faculty about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
4. Author(s) must obtain permission from the Journal of Harran University Medical Faculty to reproduce the article in any medium for distribution purposes.

Author Name Surname	Sign	Date
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

Cilt 14, Sayı 2, 2017

İçindekiler / Index

Araştırma Makalesi / Original Article

- 1- Tedavi ile Remisyona Giren Kronik Hepati B Hastalarında Persistan ALT Yüksekliği
Persistent ALT Elevation in Chronic Hepatitis B Patients Entering to Remission with Treatment
Sayfa:87-94
Hasan Karsen, Azize Sezin Seyhanoglu, Emine Ayca Güler
- 2- Sağlıklı Bireylerde Ayak Antropometrik İndeks Değerlerinin Belirlenmesi
The Determination Of The Anthropometric Index Values in Healthy Subjects
Sayfa:95-103
Ahmet Hilmi Yücel, Sema Özandaç, AyÇe Gül Kabakçı, Rümeyssa Gamze Taşkın
- 3- Kliniğimizde Yapılan Laparoskopik ve Laparotomik Histerektomilerin Karşılaştırılması
The Comparision of Laparotomic and Laparoscopic Hysterectomias in Our Clinic
Sayfa: 104-110
Kenan Gengeç,Hacer Uyanıkoğlu, Adnan İncebiyık, Sibel Sak, M Erdal Sak
- 4- Could fetal gender affect maternal serum placental alkaline phosphatase levels in healthy pregnant women?
Fetal cinsiyet sağlıklı gebelerde serum plasental alkalen fosfataz seviyelerini etkileyebilir mi?
Sayfa: 111-116
Hacer Uyanikoglu, Sibel Sak, Adnan Incebiyık
- 5-Sigmoid Colon Torsion: Retrospective Analysis of Nineteen Cases
Sigmoid Kolon Torsiyonu: On Dokuz Olgunun Retrospektif Analizi
Sayfa:117-123
Metin Yucel , Hakan Çakıt, Adnan Özpek , Fatih Basak , Sema Yuksekdog , Aylin Acar, Ali Kilic
- 6-Does Advanced Age Increase the Recurrence of Perianal Fistulas?
İleri Yaş Perianal Fistül Nüksünü Artırıyor Mu?
Sayfa:124-127
Orhan Gozeneli, Faik Tatlı, Yusuf Yucel, Ali Uzunkoy

Derleme/ Review

- 1- Menisküs Cerrahisinin Geleceği; Menisküs Doku Mühendisliği
Future of Meniscus Surgery; Meniscus Tissue Engineering
Sayfa:128-140
Mehmet Akif Altay, Baki Volkan Çetin
- 2- İÇeri Doğrultucu Potasyum Kanalları ve Epilepsi
Inwardly Rectifying Potassium Channels and Epilepsy
Sayfa:141-149
Enes Akyüz , Pınar Mega Tiber

Olgu sunumu / Case Report

- 1- Kaşıntılı Bir Çocukta Pulex İrritans Olgusu
A case of caused by Pulex irritans in an itchy child
Sayfa:150-153
Mehmet Acıöz, Elif Altınmakas, Hatice Çiçek, Tuba Öztürk

Persistent ALT Elevation in Chronic Hepatitis B Patients Entering to Remission with Treatment

Tedavi ile Remisyona Giren Kronik Hepati B Hastalarında Persistan ALT Yüksekliği

Hasan Karsen¹, Azize Sezin Seyhanoglu¹, Emine Ayca Güler¹

1 Harran Univesity School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sanliurfa, Turkey

Corresponding Author:

Hasan Karsen M.D. Harran Univesity School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sanliurfa, Turkey

Geliş tarihi / Received: 18.04.2017

Kabul tarihi / Accepted: 04.08.2017

Abstract

Aim: Our aim is to investigate the reason for persistent ALT elevation in chronic Hepatitis B (CHB) patients entering into remission with antiviral treatment.

Material Method: 10 patients with persistent ALT elevation were included in the study and their pre-treatment HBV-DNA values, serological tests, ALT, AST titers, liver fibrosis degree, ultrasonography (USG) and antiviral medicines they were taking were analyzed. While the time passed since the beginning of the treatment in these patients was evaluated, their HBV-DNA, serology, bio-chemical tests, other liver functions tests, serum cholesterol and triglyceride levels, liver USG, autoimmune tests and possible other hepatitis reasons were searched again.

Results: At the beginning of the treatment, HBV-DNA values of the 10 patients, all of whom were male, were between 10^4 - 10^8 copy/ml and 5 of the patients had HBeAg seroconversion. Considering virological response with treatment, HBV-DNA was 244 IU/ml in only one of the patients whereas it was negative in the rest and HBeAg seroconversion occurred in all the patients. It was realized that there was an increase in ALT values of five patients compared to pretreatment; ALT value remained the same in one of the patients and ALT values of the remaining four patients did not decrease to normal despite a decline. When liver USG was analyzed, no other pathology was determined except for the grade I hepatosteatosis in two patients. Other viral hepatitis agents and autoimmune hepatitis markers were negative, and liver functions tests and alpha-fetoprotein (AFP) were normal. In the patients' stories, there was no reference to quitting medicines, alcohol and drug use or taking other medicines that could be a cause. Considering the antiviral medicines the patients took, it was observed that four of the patients took entecavir, four of them took tenofovir, one took entecavir + tenofovir, one took telbivudin and one took Peg-Interferon.

Conclusion: ALT elevation of CHB patients may continue even if they are virologically and serologically in remission with treatment. This situation faces us as a problem which has no precisely known reason and needs highlighting.

Keywords: Chronic Hepatitis B, Remission, Alanine Transaminase

Öz.

Amaç: Amacımız, anti viral tedavi ile remisyona giren kronik hepatit B (KHB) hastalarında persistan ALT yüksekliğinin nedenini araştırmaktır.

Materyal Metod: Persistan ALT yüksekliği olan 10 hasta çalışmaya alınarak tedavi öncesi HBV-DNA değerleri, serolojik testleri, ALT, AST düzeyleri, histopatolojik olarak fibroz derecesi, ultrasonografisi, kullanmakta olduğu anti viral ilaçlar incelendi. Bu hastalarda tedavi başlangıcından itibaren geçen süre değerlendirildiği sırada hastaların yine HBV-DNA, seroloji,

biyokimyasal testler, diğer karaciğer fonksiyon testleri, serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri, karaciğer ultrasonografisi, otoimmün tetkikleri ve muhtemel diğer hepatit nedenleri araştırıldı.

Bulgular: Tamamı erkek 10 hastanın tedavi başında HBV-DNA değerleri 10^4 - 10^8 kopya/ml arasında ve hastaların beşinde HBeAg serokonversiyonu vardı. Tedavi ile virolojik yanıtta bakıldığında hastalardan sadece birisinde HBV-DNA 244 IU/ml iken, geri kalan kısmında negatifleşti. Ve hastaların tümünde HBeAg serokonversiyonu oluştu. Hastaların beşinde ALT değerlerinde tedavi öncesine göre yükselme olduğu; bir hastada ALT değerinin aynı kaldığı, geri kalan 4 hastada da ALT değerlerinde düşme olmakla beraber normale gelmediği görülmektedir. Karaciğer USG incelendiğinde iki hastada grade I hepatosteatoz dışında başka bir patoloji tespit edilmedi. Diğer viral hepatit etkenleri ve otoimmün hepatit markerları negatif olup karaciğer fonksiyon testleri ve alfa fetoprotein (AFP) de normal idi. Hastaların hikâyesinde ilacı bırakma, alkol ve madde (drug use) kullanımı veya neden olabilecek başka bir ilaç kullanımı da söz konusu değildi. Hastaların kullandığı antiviral ilaçlara bakıldığında dört hastanın entekavir, dört hastanın tenofovir, bir hastanın entekavir + tenofovir, bir hastanın telbivudin ve bir hastanın da pegile interferon alfa kullandığı görüldü.

Sonuç: KHB hastaları, tedavi ile virolojik ve serolojik olarak remisyonda olsalar bile ALT yüksekliği devam edebilir. Bu durum, nedeni tam olarak bilinmeyen ve aydınlatılması gereken bir sorun olarak karşımızda durmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, Remisyon, Alanin transaminaz

Introduction:

Chronic Hepatitis B (CHB) still remains to be a problem in developing and underdeveloped countries. Though there is a preventive vaccination, its effects continue in some countries either because of lack of access to the vaccination or because of previous generations already infected with the virus.

It is predicted that there are still over 350 million people CHB patients all over the world. And approximately 1 million people die per year as a result of diseases related to Hepatitis B infection (1-5). It plays a role as the most common reason for liver cirrhosis and primary liver cancer (HCC) in many countries where it features endemically (6).

Currently, parenteral and oral anti-viral medicines are used in CHB treatment. It is suggested that parenteral treatment be used for a limited period while oral treatment should be used till HBsAg becomes negative (7,8).

Patients' response to the treatment is understood via virological (loss of HBV-DNA), serological

(HBsAg and HBeAg seroconversion) and bio-chemical (ALT normalization) tests. Whereas HBeAg seroconversion occurs at an important rate, HBsAg seroconversion occurs rarely. While persistent ALT elevation in CHB patients represents a failure in responding to the treatment, re-elevation of the decreased ALT implies development of resistance to the treatment.

Purpose of this study is to investigate the reason for persistent ALT elevation in CHB patients who respond to the treatment via entering into virological remission. Since there has been no previous study on this issue, as far as we searched; we would like to get clinicians' attention to this issue in order to untie the knot.

Material and Method

Of 2200 patients we followed in our clinic due to CHB, 98 patients taking antiviral treatment were investigated in this study. 10 of them who had persistent ALT elevation were included in the study, and their demographic features, pre-treatment HBV-DNA values, serological tests, ALT, AST levels, fibrosis degrees derived from liver biopsy results, liver ultrasonography (USG), anti-viral medicines they were taking and the commercial form of these medicines were analyzed. While the time passed since the beginning of the treatment in these

patients was evaluated, their HBV-DNA, serology, bio-chemical tests, other liver functions tests, serum cholesterol and triglyceride levels, liver USG, autoimmune markers, other viral hepatitis reasons (hepatitis D virus, hepatitis C virus, Human immunodeficiency virus), Wilson disease, hemochromatosis tests were conducted, and biopsy was done for a second time to the patients who consented.

Patient	Age	HBV-DNA	HBeAg	Anti-HBe	ALT/AST	F	USG	Drug
1	35	10^8	Pos	Neg	76/30	2	Nrm	ETV (A ^R)
2	42	10^8	Pos	Neg	82/60	4	Nrm	TDF (B ^R) + ETV (A ^R)
3	36	14.10^3	Neg	Pos	63/30	3	Nrm	ETV (C ^R)
4	47	16.10^5	Neg	Pos	110/47	2	G II S	ETV (C ^R)
5	51	10^7	Neg	Pos	191/113	3	G II S	TDF (D ^R)
6	25	10^7	Neg	Pos	92/58	2	G I S	TDF (B ^R)
7	38	10^7	Pos	Neg	25/23	3	Nrm	ETV (E ^R)
8	25	10^8	Pos	Neg	320/158	2	Nrm	TDF (B ^R)
9	44	8.10^5	Neg	Pos	320	4	Nrm	LdT
10	34	5.10^4	Pos	Neg	327/158	4	Nrm	Peg-Ifn

Table 1. Pretreatment values of patients.

Abbreviations

ETV: Entecavir

TDF: Tenofovir

LdT: Telbivudin

F: Fibrosis

Nrm: Normal

Pos: Positive

Neg:

Negative

USG: Ultrasonography

(A^R), (B^R), (C^R), (D^R), (E^R): Commercial forms of drugs

GI S: Grade 1

steatoz

Results

As seen in table 1, all the patients were male and the mean age was 37.7 ± 8.6 years. The lowest HBV-DNA value was 10^4 copy/ml whereas the highest value was 10^8 copy/ml. The ALT value in one of the patients was within normal limits, almost twice as high as the upper limit in two of the patients and more than twice as high as the upper limit in the rest of the patients. While HBeAg was positive and Anti-HBe was negative in five of the patients, HBeAg was negative and Anti-HBe was positive in the other five patients. In the liver USG analysis, there was grade II hepatosteatosis in two of the patients and grade I hepatosteatosis in one of the patients whereas the USG of the rest of the patients was normal. The anti-viral treatment that our patients took and their commercial forms are presented in table 1. The patients' values measured years after the treatment are shown in table 2. The time passed after the treatment ranged between 2 and 8 years. As the treatment of one of our patients had started outside our clinic, the length of his treatment was unknown. Considering the virological response, HBV-DNA was 244 IU/ml in only one of the patients whereas it was negative in the rest of the patients. HBeAg seroconversion occurred in all the patients with the treatment. With respect to the bio-chemical tests, it was realized that compared to pre-treatment, there was an increase in ALT values of some of the patients (1-4 and 7), the

ALT value remained the same in one of the patients and the ALT values did not decrease to normal despite a decline in the remaining four patients. Moreover, HBeAg seroconversion and Anti-HBe positivity occurred in three of the patients (1, 2 and 7), whose ALT values displayed an increase. From the beginning of the treatment until now, persistent ALT elevation has consistently sustained to be high apart from slight increases and decreases. The pre-treatment liver fibrosis of the patients were between 2 and 4. However, the second biopsy has been done to only three patients until now, and the fibrosis in one of these patients was at the same degree while a decline was observed in fibrosis degree of the other two patients. Whereas there was grade II hepatosteatosis in two of the patients and grade I hepatosteatosis in one of them before the treatment, there was currently hepatosteatosis in only two of the patients and they were grade I. When the liver USG was analyzed, no other pathology was identified either before the treatment or at present. Other viral hepatitis agents added onto CHB and other infections were searched. HIV, HCV, HDV were negative and HAV was defeated. Also, brucellosis which was endemic in our region was found to be negative. Hemochromatosis and Wilson disease were searched but no positive result was found. Serum triglyceride and cholesterol levels were normal except for slightly high levels in two of the patients. Besides, other liver functions tests and

alpha-fetoprotein (AFP) were also within normal limits. Considering the possibility that the patients might have autoimmune hepatitis, Gamaglobulin/IgG, AMA, ASMA and LKM1 markers were examined; in addition, previous and current biopsies were re-analyzed through this perspective. However, no positive result was found in favor of autoimmune hepatitis. In the patients' stories, there was not any case of alcohol and drug use or taking other medicines

that could give rise to it. Regarding the antiviral medicines that the patients took, it was observed that four of the patients used entecavir, four took tenofovir, one took entecavir + tenofovir, one took telbivudin and the other took Peg-Interferon. When the commercial forms of the medicines were examined, it was realized that 5 different commercial forms were used (Table 1).

Table 2. The values of patients after remission with treatment

Patients	T.D/Y	DNA	HBeAg	Anti- HBe	ALT	F	OIH	USG
					/AST			
1	8	Neg	Neg	Pos	122/50	2	Neg	G1 S
2	7	Neg	Neg	Pos	92/45	2	Neg	Nrm
3	3	Neg	Neg	Pos	83/36		Neg	Nrm
4	6	Neg	Neg	Pos	126/58		Neg	Nrm
5	6	Neg	Neg	Pos	119/76		Neg	Nrm
6	-	Neg	Neg	Pos	92/45		Neg	Nrm
7	4	Neg	Neg	Pos	89/41	2	Neg	Nrm
8	2	244 IU/ml	Neg	Pos	56/27		Neg	Nrm
9	6	Neg	Neg	Pos	218/91		Neg	G1 S
10	5	Neg	Neg	Pos	90/29		Neg	Nrm

TD/Y: Treatment duration/Year

OIH: Otoimmun hepatitis

G1 S: Grade1 steatoz

Nrm: Normal

Pos: Positive

Neg: Negative

Discussion

While following up our patients, we observed that ALT elevation continued despite virological remission in some of our patients. In

our analysis, we determined that approximately 10 patients proceeded this way. Before the treatment, HBeAg was positive in five

of these patients and HBeAg seroconversion also occurred via the treatment. We investigated whether the patients took a break from the treatment and used alcohol, drugs or other medicines but we could not find any positive results. We searched for the added viral hepatitis (D, C, HIV) that might have been a cause and other infections (brucellosis, cyst hydatid...), Wilson disease, hemochromatosis and hepatosteatosis; we found negative results except for mild steatosis in two cases. Actually, these cases of steatosis were already present before the treatment and further decreased to grade I while they were grade II before the treatment. We thought if the patients might simultaneously be infected with autoimmune hepatitis. In addition to the patients' autoimmune markers, their first biopsy preparations and the new preparations of the 3 patients who had a biopsy for the second time were analyzed with consideration to autoimmune hepatitis and liver USG was repeated. Nevertheless, no reason could be found in favor of autoimmune hepatitis. We realized that ALT elevation still continued in the patients who were followed for a year. Apart from these, we thought of continuation of liver fibrosis or the possibility of stress as an intervening factor. The negativity of HBV-DNA in 9 of the patients and its regression to quite a low level and the occurrence of HBeAg seroconversion showed that there was a response to the treatment. Even so, we suggested the patients to conduct a second

biopsy in order to confirm. Only 3 of the patients accepted the second biopsy suggestion. As a result of the liver biopsy, it was noticed that fibrosis was the same as the pretreatment (F2→F2) in one of the patients and decreased (declining F4→F2, F3→F2) in the other two patients. In the analysis, no noticeable stress factor that could explain the persistent ALT elevation was determined. Though it did not explain the persistent ALT elevation, the only positive finding we had was that all the patients were male. Nonetheless, almost 40 patients who were taking antiviral treatment were also male but they were not identified with ALT elevation. In addition to all these, it was also realized that compared to the pretreatment, the ALT values increased in five of the patients and remained the same in one patient. To explain this finding, we hypothesized that the antiviral medicines the patients used might be responsible for hepatotoxicity. In order to test this hypothesis, we would need to discontinue the medication and follow up but we could not dare it due to the risk of reactivation. As also shown in table 1, there was ALT elevation in the patients although they used different active ingredients and different commercial forms, which weakens the possibility of medicine-driven hepatotoxicity.

While persistent ALT elevation faces us as an unknown equation, we have searched for its negative impacts on the patients. When we review the literature, some studies have specified

that the purpose of the treatment was basically negativity of HBV-DNA and HBeAg seroconversion, and ALT elevation in these patients was not normal (11, 12). Furthermore, viral load has been regarded as an independent risk factor for cirrhosis and HCC in some studies (7, 13). Considering these studies, we have achieved our treatment goal because negativity of HBV-DNA and HBeAg seroconversion have been ensured in our patients. However, another study specified that the ultimate point in the treatment is the elimination of HBeAg and HBV-DNA from the blood and regression of ALT values to normal. Moreover, it was stated that the risk of complications reduces as ALT level decreases even within normal limits. In still another study, it was claimed that a gradient in ALT level was significantly associated with hepatocellular carcinoma risk (14, 15). As stated in this study, our patients might be under risk due to ALT elevation alone. But the fact that fibrosis degree was reduced in the second liver biopsy we carried out demonstrated that the mere ALT elevation in our patients was far from being a risk factor for cirrhosis and HCC. Despite this optimistic view, we still keep following our patients with virological, serological and liver functions tests done every 3 months, liver USG and AFP done in 6-12 months intervals because we do not know what kind of surprises we may encounter in the future.

After all this research and analysis, the reason for persistent ALT elevation could not be determined. As the ultimate finding, all the patients were male, and without any evidence, we suspect the hepatotoxic effect of the antiviral medicine, which had a low possibility.

In conclusion, the ALT elevation alone may continue in CHB patients even though they are virologically and serologically in remission with treatment. This situation faces us as a problem which has no precisely known reason and needs highlighting. I hope that the large number of studies that will be conducted in the future will highlight this issue.

Acknowledgment

No financial support and conflicts of interest

References

1. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264–73.
2. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of hepatology*. (2008); 48 (2): 335–352
3. Bonilla Guerrero R, Roberts L.R. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. (2005);42 (5):760–777
4. Bosch F.X, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. (2004);127(5): 15-16.
5. Ke W, Zhang C, Liu L, Gao Y, Yao Z, Ye X et al. Cost-effectiveness analysis of tenofovir disoproxil fumarate for treatment of chronic hepatitis B in China. *Hepatology*. 2016;10(6): 924-936.
6. Kim JH, Sinn DH, Kim K, Kim H, Gwak GY, Paik YH, et al. Lamivudine versus Entecavir for Newly Diagnosed Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver*. 2016;10(6): 939-947.
7. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6):2087-107.doi: 10.1002/hep.22853
8. Turkish guide of chronic hepatitis B 2015 (Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı Ve Tedavi Rehberi 2015) (in Turkish)
9. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, Petersen J. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology*. 2016;63(5):1481-1492.
10. Tacke F, Kroy DC. Treatment for hepatitis B in patients with drug resistance. *Ann Transl Med*. 2016;4(18):334.
11. Cho JY, Sohn W, Sinn DH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, et al. Long-term real-world entecavir therapy in treatment-naïve hepatitis B patients: base-line hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels predict virologic response. *Korean J Intern Med*. 2016; doi: 10.3904/kjim.2016.096.
12. Ke W, Zhang C, Liu L, Gao Y, Yao Z, Ye X, Zhou S, Yang Y. Cost-effectiveness analysis of tenofovir disoproxil fumarate for treatment of chronic hepatitis B in China. *Hepatology International*. 2016;10 (6):924–936.
13. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBVStudy Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Jan 4;295(1):65-73.
14. Raj V. Treatment of hepatitis B. *Clin Cornerstone*. 2001;3(6):24-36.
15. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011 Oct;141(4):1240- 1248.

Sağlıklı Bireylerde Ayak Antropometrik İndeks Değerlerinin Belirlenmesi

The Determination Of The Anthropometric Index Values In Healthy Subjects

Ahmet Hilmi Yücel¹, Sema Özandaç¹, Ayşe Gül Kabakcı¹, Rümeysa Gamze Taşkın¹

1 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anatomi AD.

Yazışma Adresi: Arş. Gör. Ayşe Gül Kabakcı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Sarıçam, ADANA, 01380.

Tel: 0322 338 60 60/3490 E Mail: aysegulll-88@hotmail.com

(Bu Çalışma, 17. Ulusal Anatomi Kongresinde (5-9 Eylül 2016) Eskişehir’de sözlü olarak sunulmuştur.)

Geliş tarihi / Received: 22.12.2016

Kabul tarihi / Accepted: 27.07.2017

ÖZ

Amaç: Sağlıklı genç populasyonda objektif ölçüm yöntemleriyle ayak tiplerinin belirlenmesi ve pes planus görülme oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 18-30 yaşlarında sağlıklı birey dahil edilmiştir. 237 sağlıklı bireyden 129 erkek 108 kadın olmak üzere toplam 474 ayak ölçümü yapılmıştır. Buna göre; geniş, ince, normal ayak tipleri ile pes planus ve pes cavus görülme oranları araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı populasyonda ayak bölgesine ait antropometrik ölçümler yapılmıştır. Ayak metatarsal genişliği, ayak topuk genişliği, ayak uzunluğu, intermetatarsal ark açısı, halluks valgus açısı ve ayak izi ölçümleri değerlendirilmiştir. Zemin platform üzerinden alınan ayak izi ölçümlerinin birbirine oranları alınarak Chippaux-Smirax Ark İndeks’i ve Staheli Ark İndeks’i hesaplanmıştır. Bu ölçümlerden sonra minimum, maximum, ortalama ve standart sapma değerleri elde edilmiştir. Pearson Spearman korelasyon analizi ve Independent Sample T testi ile verilerin analizi gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen kişilerde ölçüm yapabilmek için “Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” onayı alınmıştır. Ölçümlerden önce bireylere bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır.

Bulgular: 108 kız öğrencinin yaş ortalaması; 19,74±1,52, boy uzunluğu; 163,75±5,31 cm, vücut ağırlığı; 58,18±9,87 kg iken, 129 erkek öğrencinin yaş ortalaması; 20,57±2,13, boy uzunluğu;177,81±6,30 cm, vücut ağırlığı; 74,25±10,01

kg olarak bulunmuştur. Erkeklerde 22 sağ, 22 sol ince tip ayak; 89 sağ, 87 sol standart tip ayak ve 18 sağ, 20 sol geniş tip ayak tespit edilmiştir. Kadınlarda ise 19 sağ, 16 sol ince tip ayak; 67 sağ, 79 sol standart tip ayak ve 22 sağ, 13 sol geniş ayak bulunmuştur. Sol halluks valgus açısı ve sağ intermetatarsal açı hariç bütün verilerde her iki grup arasında anlamlı farklılık elde edilmiştir (p<0,05).

Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde; sağ ve sol halluks valgus açısı arasında yüksek korelasyon varken, sağ halluks valgus açısı ile sağ intermetatarsal açı arasında zayıf korelasyon bulunmuştur. Ayrıca sol halluks valgus açısı ve sol intermetatarsal açı arasında zayıf korelasyon, sağ ve sol intermetatarsal açı arasında orta derece korelasyon mevcut olup, sağ baş parmak uzunluğu ve sol baş parmak uzunluğu arasında yüksek korelasyon saptanmıştır. Ayrıca, sağ ve sol baş parmak uzunluğu ile sağ ve sol ayak uzunluğu arasında orta derece korelasyon, sağ ve sol ayak uzunluğu arasında yüksek korelasyon, sağ ve sol ayak genişlikleri arasında da yüksek korelasyon olduğu bulunmuştur. Chippaux-Smirax Ark İndeks ve Staheli Ark İndeks değerleri açısından her iki grupta anlamlı farklılığa rastlanılmıştır (p<0,05).

Sonuç: Ulusal ve uluslararası literatür ile karşılaştırılarak değerlendirilen ölçüm sonuçlarımızda değerler arasındaki farklılıklara; yaş, cinsiyet, ırk, sağlık, kullanılan ayakkabı tipi, spor aktivitelerine katılım ve coğrafi koşulların etken olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ayak, Antropometri, Halluks valgus.

Abstract

Background: We aimed to investigate the incidence of pes planus and to determine the foot types with objective measurement methods in healthy young populations.

Material and Methods: Healthy subjects was included in our study age between 18-30 years. Foot measurements were taken from 237 subjects (129 men, 108 women) from 474 feet. In this study; broad, slender and normal foot types and the incidence of pes planus were investigated. Moreover, anthropometric measurements of the foot in the healthy population were examined. Metatarsal foot width, heel width, foot length, intermetatarsal arc angle, hallux valgus angle and footprint measurements were evaluated. Additionally, Chippaux-Smirax Arc Index and Staheli Arc Index were calculated by taking the ratio of the footprint measurements on the platform. After these measurements the minimum, the maximum, mean and standard deviation values were obtained. Analysis of the data was performed by the Pearson Spearman correlation analysis and Independent Sample T test (data shown normal distribution). The study was approved by our institutional review board and ethics committee approval also was obtained. Also, "Voluntary Informed Consent Form" was signed to the subjects who are included in the study before making measurements.

Results: The records of 237 healthy subjects (108 females, 129 males) were assessed. The mean values of age, height and weight were found as 19.74±1.52 years, 163.75±5.31 cm and 58.18±9.87 kg in females respectively. The same values were found as 20.57±2.13 years, 177.81±6.30 cm and 74.25±10.01 kg in males respectively.

It was determined 22 slender type foot, 89 standard type foot and 18 broad type foot in right side, whereas, in left side 22 slender type foot, 87 standard type foot and 20 broad type foot were found in males. Moreover, in females 19 slender type foot, 67 standard type foot and 22 broad type foot were found. In left side, it was found as 16 slender type foot, 79 standard type foot and 13 broad type foot in females. The significant difference were found in all parameters (exclude; left hallux valgus angle and right intermetatarsal arc angle) ($p<0.05$). When two groups were evaluated together; there were high correlation between right and left hallux valgus angle and between right and left toe length. Furthermore, there were high correlation between right and left foot length and between right and left foot width in our study group. Additionally, there were moderate correlation between right and left toe length and between right and left foot length and between right and left intermetatarsal arc angle. Whereas, it was found weak correlation between right hallux valgus angle and right intermetatarsal arc angle, between left and right hallux valgus angle left. It was found significant differences in Chippaux-Smirax Arc Index and Staheli Arc Index parameters in two groups ($p<0.05$).

Conclusion: When we compared our study with the national and international literature, we think that the differences in between our results and literature values result from various factors including age, gender, race, health care, using shoe type, participation in sport activities and geographical conditions.

Key Words: Foot, Anthropometry, Hallux valgus.

Giriş

Toplumda ayak plantar arkı, kişiler arasında değişiklik gösterdiği için çeşitli ayak problemleri görülmektedir. Pes planus, ayağın longitudinal kavsinin azalması yada tamamen kaybolması şeklinde tanımlanabildiği gibi geniş taban temaslı ayak olarak da tanımlanmaktadır (1-3). Medial longitudinal ark değerlendirilmesinde tanımlanmış yöntemlerin olduğu belirtilmesine rağmen uluslararası kabul görmüş bir ölçüm metodunun ve medial longitudinal ark'ın normal yüksekliğinin ne olması gerektiği konusunda bir

fikir birliğinin olmadığı bildirilmiştir (2). Ayak şekilleri değişik ağırlık aktarma durumlarıyla ilgilidir. Yani hem ayak uzunluğu hem de ayak genişliği ağırlık aktarma boyunca artmaktadır. Ayak şekli, alışkanlık ve herhangi bir problem olup olmamasına göre değişmektedir (4). Ayrıca, ayak şekli ayak indeksine göre belirlenmektedir (4). Halluks valgus deformitesi, başparmağın lateral, birinci metatarsal kemiğin medial deviasyonu nedeniyle birinci metatarsophalangeal eklemin sublukse olduğu

çok sık görülen bir deformitedir (5). Genetik yapı, yüksek topuklu ve dar parmak kutusu olan uygun olmayan ayakkabı giyme alışkanlığı ve birinci metatarsal kemiğin aşırı derecede uzun olması, intermetatarsal açının geniş olması gibi faktörler halluks valgus deformitesinin nedenleri arasında gösterilmektedir (5).

Bu çalışmanın amacı, sağlıklı bireylerde ayak antropometrik parametrelerin belirlenerek topluma ait ayak şekillerinin sınıflandırılmasıdır. Ayrıca topluma ait pes planus görülme sıklığının belirlenerek halluks valgus ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza 18-30 yaşlarında sağlıklı birey dahil edilmiştir. 237 sağlıklı bireyden 129 erkek 108 kadın olmak üzere toplam 474 ayak ölçümü yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen kişilerin fiziksel uygunluk düzeylerinin belirlenmesi için antropometrik ölçüm değerleri ortaya konacaktır. Bu materyallerin çok güvenilir sonuç vermesi, ağrısız olması, objektif verilere dayanması ve herhangi invaziv bir girişim gerektirmemesi bu materyallerin kullanımını daha olanaklı kılmıştır. Çalışmamızda ayak bölgesine ait aşağıda belirtilen antropometrik ölçümlerin yapılmış olup, çalışmaya dahil edilen kişilerde ölçüm yapabilmek için “Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” onayı alınmıştır. Ölçümlerden önce bireylere bilgilendirilmiş

gönüllü onam formu okutulmuş ve “Aydınlatılmış Onam Formu” imzalatılarak rızaları alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

Alt ekstremiteye yönelik herhangi bir operasyon geçirmemiş olmak.

Nörolojik bir rahatsızlığı bulunmamak.

Vücut Kitle İndeksi (VKI) 30 ve daha az olmak.

Ayak antropometrik ölçümleri Mitutoya Vernier Kaliper (0-150 mm/0-6") kullanılarak ayak metatarsal genişliği, ayak topuk genişliği, ayak uzunluğu; gonyometre kullanılarak intermetatarsal ark açısı ve halluks valgus açısı alınmıştır. Ayak izi ölçümleri ise zemin platform üzerinde değerlendirilmiş ve ölçümler aşağıda özetlenmiştir.

Halluks valgus açısı ölçümü: Os metatarsi I ile phalanx proksimalis’in longitudinal ekseni arasındaki açının ölçülmesini içermektedir. Normal değeri 8°-10° arasındadır. Ancak bazı yazarlar tarafından halluks valgus açının 15°ye kadar lateral deviasyonu normal kabul edilebileceği belirtilmiştir (5-7).

Ayak izi ölçümleri: Ayak izi ölçümleri, kişi anatomik pozisyonda iken, araştırmacı tarafından tasarlanan bir zemin ölçü platformu üzerinde ayak izi ölçümleri değerlendirilecektir. Elde edilen ayak izleri üzerinde, Chippaux-Smirax ark indeksi ve Staheli'nin ark indeksi ölçümleri hesaplanacaktır. %45 üzerindeki değerlerde pes planus tanısı konulurken, %40-44 arası değerler düşük longitudinal ark, %30-39 arası değerler

orta derecede düşük ark ve % 0,1 ile %29 arası değerler normal ark olarak kabul edilmektedir.

Cinsiyet	Kadın (108)	Erkek (129)	
Veriler	Ortalama± SS	Ortalama ± SS	p
Yaş (yıl)	19,74±1,52	20,57±2,13	0,01
Boy uzunluğu (cm)	163,75±5,31	177,81±6,30	0,01
Vücut ağırlığı (kg)	58,18±9,87	74,25±10,01	0,01
Ayakkabı No	37,81±1,20	42,28±1,36	<0,001

Tablo 1. Çalışmamızda yer alan bireylere ait demografik özellikler

Bu değer 0 olduğunda pes cavus'tan söz edilmektedir. Staheli'nin ark indeksi; 0.6

Cinsiyet	Kadın (108)		Erkek (129)		p	p	r
	Ort.± SS	Ort.± SS	Ort.± SS	Ort.± SS			
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	
HVA (°)	7,47±4,04	6,76±4,74	6,20±3,14	6,05±3,39	0,07	0,181	0,718
BU (cm)	6,50±0,57	6,56±0,60	7,09±0,64	7,07±0,72	0,00	0,00	0,861
AU (cm)	23,53±1,02	23,47±1,04	26,24±1,22	26,33±1,20	0,00	0,00	0,982
SAI	0,77±0,16	0,77±0,15	0,76±0,13	0,76±0,12	0,576	0,750	0,811
CSAI	0,50±0,11	0,50±0,10	0,49±0,09	0,49±0,09	0,384	0,686	0,734

Tablo 2. Çalışmamızda yer alan bireylerin antropometrik verileri ve indeks değerleri

HVA; Halluks Valgus Açısı, BU;Başparmak Uzunluğu, AU; Ayak Uzunluğu, SAI; Staheli Ark İndeksi, CSAI; Chippaux Smiraks Ark İndeksi.

değerinin üzerinde ise düşük ark, 0.3-0.59 arası normal ark ve 0-0.29 arası değerler yüksek longitudinal arkı tanımlamaktadır (1,8).

Ayak tipleri analizi: Chiroma ve ark. (4,9) yaptıkları çalışmada ayak indeksine göre ayak tipi standart tip, ince ayak ve geniş ayak olarak nitelendirilmiştir.

Ayak genişliği/Ayak uzunluğu X 100 formülü neticesinde (10):

AI< AI-SS ise ince ayak

AI>AI+SS: Geniş ayak

AI+SS<AI<AI-SS: Standart ayak tipi elde edilir.

Antropometrik ölçümler için antropometrik set kullanılırken, Eklem hareket açıklığı ölçümleri için ise parmak gonyometre kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmamıza katılan bireylerin yaş ortalaması kadınlarda; $19,74 \pm 1,52$ iken erkeklerde ise $20,57 \pm 2,13$ olarak bulunmuştur. Çalışmamıza katılan 237 sağlıklı bireyden %54,43'si erkek, %45,57'si kadındı.

Parametre	Kadın	Kadın	Erkek	Erkek
	(Sağ)	(Sol)	(Sağ)	(Sol)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal ark	3 (0,03)	2 (0,01)	-	2 (0,02)
Orta derece düşük ark	14 (0,13)	16 (0,15)	18 (0,14)	16 (0,12)
Düşük longitudinal ark	16 (0,15)	16 (0,15)	31 (0,24)	22 (0,17)
Pes planus	75 (0,69)	74 (0,69)	80 (0,62)	89 (0,69)

Tablo 3. Her iki cinsiyette Chippaux Smiraks ark indeksi'ne göre sınıflaması

Çalışmamıza katılan bireylere ait demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Antropometrik veriler ve indeks değerleri ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Ayrıca her iki cinsiyette Chippaux-Smirax ark indeksi'ni ve Staheli'nin ark indeks'ine göre sınıflaması Tablo 3 ve Tablo 4'te, ayak tipleri ve oranları ise Tablo 5'de verilmiştir. Chippaux-Smirax ark indeksi ve Staheli'nin ark indeksi arasında sağ ve sol tarafta sırasıyla 0,865 ve 0,871 olmak üzere yüksek korelasyon bulunmuştur. Bu bölümde

araştırmanın veri toplama araçları vasıtasıyla çeşitli işlemlerden geçirilmiş sonuçları sunulmuştur.

Parametre	Kadın	Kadın	Erkek	Erkek
	(Sağ)	(Sol)	(Sağ)	(Sol)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Düşük ark	94 (0,87)	96 (0,89)	120 (0,93)	118 (0,91)
Normal ark	14 (0,13)	12 (0,11)	9 (0,07)	11 (0,09)

Tablo 4. Her iki cinsiyette Staheli ark indeksi'ne göre sınıflaması

Ayak Tipleri	İnce Tip	Standart Tip	Geniş Tip
	Ayak	Ayak	Ayak
	n (%)	n (%)	n (%)
Kadın (Sağ)	19 (0,18)	67 (0,62)	22 (0,20)
Kadın (Sol)	16 (0,15)	79 (0,73)	13 (0,12)
Erkek (Sağ)	22 (0,17)	89 (0,69)	18 (0,14)
Erkek (Sol)	22 (0,17)	87 (0,67)	20 (0,16)

Tablo 5. Her iki cinsiyette ayak tipleri ve oranları

Tartışma

Ayak kemiklerinin şekli ve durumu, gövde ağırlığının taşınması görevine göre ayarlanmıştır. Distale doğru kemik sayısının artması destek yüzeyini genişletir. Ayak kemikleri kas ve bağlar ile bağlanarak arkusları oluştururlar. Bu arkusların görevi elastikiyeti ve basılan yüzeye uyumu sağlamaktır (11). Ayak kemerleri olarak da bilinen arkuslar, arcus pedis transversus ve arcus pedis longitudinalis (pars medialis ve pars lateralis) olmak üzere iki tanedir. Ayak arkusları, calcaneus, caput metatarsi I ve caput metatarsi V hizasında yer ile temas eder. Normal ayak anatomisi dışında iki tip ayak deformitesinden söz edilmektedir (12). Birincisi geniş taban temashlı ayak olarak adlandırılan pes planus'tur. Literatürde pes planus için birçok tanımlama kullanılmaktadır. Bu tanımlamalardan birisi ön ayak supinasyonuna eşlik eden topuğun eversiyon veya pronasyonudur. Pes planusta asıl deformitenin medial longitudinal arkın çökmesi olduğu belirtilmektedir. Yalçın ve ark. (1) çalışmasında kadınlarda ayakların daha konkav erkeklerde ise daha basık olduğu bildirilmiştir. Ayrıca medial longitudinal arkın şekli üzerine yaş ve genetik faktörlerin etkili olduğu da belirtilmiştir. İkinci deformite ise, ayak ark yüksekliğinin artması, ayak parmaklarının hiperekstansiyonu ile karakterize ve ayakta pençe görünümüne neden olan pes cavus'tur (13). Ayrıca pes cavus, ön ayağın arka ayak üzerindeki

plantar fleksiyonu olarak tanımlanabildiği gibi arka ayağın ön ayak üzerindeki dorsifleksiyonu olarak da tanımlanmaktadır (14).

Kachoosangy ve ark. (15) tarafından İran'da 7-12 yaş arası kadın ve erkeklerde yapılan prevelans çalışmasında olguların %74'ünde pes planus olduğunu saptamıştır. Bunun % 23'ünün hafif, %34'ünün orta ve %17'sinin ağır derecede pes planus olduğu bulunmuştur. Dare ve ark. (16) ayak izi yöntemini kullanarak 18-22 yaş arası Nijerya popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada, pes planus sıklığının kadınlarda % 19,6, erkeklerde % 8,3 olduğu bulunmuştur Gün ve ark. (2) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde çalışan yaş ortalaması $38\pm 8,6$ olan 364 kişi üzerinde yaptıkları bir çalışmada, Chippaux Smiraks Ark İndeksi'ne göre pes planus görülme sıklığını % 34,9, Staheli Ark İndeksi'ne göre pes planus sıklığını %18,8 olarak bulmuşlardır. Ayrıca aynı çalışmada ayak izi yöntemlerinin birbirine göre analizinde ise Chippaux Smiraks Ark İndeksi ile Staheli Ark İndeksi arasında 0,961 (çok yüksek korelasyon) bulunmuştur. Çalışmamızda ise Chippaux Smiraks Ark İndeksi kullanılarak yapılan ayak izi ölçümlerinde kadınlarda pes planus görülme yüzdesi %69 iken erkeklerde aynı parametre %62'dir. Staheli Ark İndeksi'ne göre ise düşük ark sırasıyla %87 ve %93 olarak bulunmuştur. Çalışma popülasyonumuzda oldukça yüksek oranda ark düşüklüğü tespit edilmiştir. Ayrıca Gün ve ark. (2) çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda da Chippaux

Smiraks Ark İndeksi ile Staheli Ark İndeksi arasında yüksek derecede korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlar ayak izi kullanılarak elde edilen pes planus görülme sıklığının tercih edilen ölçüm yöntemine göre büyük değişiklikler gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Ancak pes planus'u değerlendiren ve değişik ölçüm yöntemlerinin kullanıldığı epidemiyolojik çalışmalarda %1,1 ile %70 arasında değişen pes planus oranlarının bildirilmiş olması, çalışmamızda ortaya çıkan sonucu destekler niteliktedir (Tablo 3 ve Tablo 4).

Klinikte pes planus tanısı koymanın kısmen güç olduğu bildirilmiş olup özellikle son zamanlarda araştırmacıların tanı koymadaki bu güçlüğü çözmeye yönelik birçok test kullandığı ve bunları sistematize etmeye çalıştıkları belirtilmiştir (1). Bizim çalışmamızda ayrıca pes planus tespit edilen olgularda Feiss çizgisi de esas alınarak yapılan değerlendirmede os navicula tuberkülü ile feiss çizgisi arası mesafe ölçülmüştür. Kişi sert bir zeminde her iki ayağına eşit ağırlık vererek durmaktadır. Normal bir ayakta os naviculare scafoid tüberkülü feiss çizgisinin üzerine düşmektedir. Pes planus'ta ise os naviculare bu çizginin altında kalmaktadır. Klinikte pes planus, os naviculare feiss çizgisinin 1/3 altında kaldığında 1. derece pes planus, 2/3 altında kalırsa 2. derece pes planus ve tamamen yere değerse 3. derece pes planus olarak tanımlanmaktadır (17). Bizim çalışmamızda ayak izi ölçümüne göre pes planus tespit edilen

kadınların sağda %66,6'sı 1. derece pes planus iken, %33,4'ü ise 2. derece pes planus, solda %67,57'si 1.derece, 32,43'ü 2.derece pes planus olarak bulunmuştur. Aynı parametre erkeklerde sağda sırasıyla %62,5 ve %37,5 iken, solda %61,8 ve %38,2 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda her iki cinsiyette de 3.derece pes planus'a rastlanılmamıştır. Bu ölçüm metoduyla elde ettiğimiz sonuçların literatüre önemli katkı sağlayacağı görüşündeyiz.

Ayak şekli, ağırlık taşıma fonksiyonuna bağlıdır. Hem ayak uzunluğu hem ayak genişliği ağırlık taşıma aktivitesi boyunca artmaktadır. Alışkanlık ve patolojik bir durum varlığı ile değişebilen ayak şekli, ayak indeksine göre belirlenmektedir (4). Chiroma ve ark. (4) yaptıkları bir çalışmada erkeklerde ince tip ayak %16,9, standart tip ayak %32,3 ve geniş ayak %50,7 iken, kadınlarda ince tip %21,5, standart tip %55,3 ve geniş ayak %23,0 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda aynı parametreler erkeklerde sağda sırasıyla %17,0, %69 ve %14 iken solda sırasıyla %17,0, %67,0 ve %16,0 olarak bulunmuştur. Kadınlarda ince, standart ve geniş tip ayak sağda sırasıyla %18,0, %62,0 ve %20,0 iken, solda aynı parametreler %15,0, %73,0 ve %12,0'dir. Çalışmamızda erkeklerde standart ayak tipinin Nijerya popülasyonuna göre daha sık olduğu, kadınlarda ise benzer şekilde standart ayak tipinin daha sıklıkla görüldüğü bulunmuştur. Ayak tiplerinde görülebilecek farklılıkların cinsiyet, yaş, genetik ve coğrafik koşullarla etkilenebileceği

düşünülmektedir. Çalışmamıza bakıldığında ayak tiplerinin oranlarının sağ ve solda farklılık gösterdiği dikkat çekmektedir. Ayrıca literatürde ayak şekli ile ilgili yapılan çalışmaların az olmasından dolayı karşılaştırmalar sınırlı kalmıştır. Farklı popülasyonlarda hem bu tip çalışmaların yapılması hem de bilateral ölçümlerin göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

Halluks valgus, başparmağın laterale, birinci metatarsal kemiğin mediale doğru deviasyonu sonucu birinci metatarsophalangeal eklemin sublukse olduğu çok sık görülen bir deformitedir. Prevelansı farklı popülasyonlarda değişiklik gösterdiği ve bu oranın %21-%65 arasında olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda görülme sıklığının erkeklere göre 9 kat daha fazla olduğu ve yaşla beraber bu oranın daha da arttığı bildirilmiştir (7,18,19,20). Literatürde halluks valgus deformitesinin varlığının gözlemsel muayene ile belirlenmesine rağmen, şiddetinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemin açısal ölçümler olduğu belirtilmiştir (7). Bu nedenle gonyometre kullanılarak yaptığımız çalışmamızda literatürü (7,20) destekler şekilde kadınlarda erkeklerden daha yüksek açısal değer elde edilmiştir (Tablo 2). Ayrıca, sağda halluks valgus derecesinin sola kıyasla daha fazla olduğu bu durumun ekstremiteler kullanım tercihi (ekstremiteler dominantlığı) ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Sungur ve ark. (5) halluks valgus açısının normal değerinin 90-150

arasında olduğunu çalışmalarında bildirmektedir. Bu çalışma verilerine göre çalışmamızda halluks valgus açısının her iki cinste normal sınırlar arasında olduğu görülmektedir (Tablo 2).

Ulusal ve uluslararası literatür ile karşılaştırılarak değerlendirilen ölçüm sonuçlarımızda değerler arasındaki farklılıklara; yaş, cinsiyet, ırk, coğrafik koşullar, sportif aktivitelere katılım, egzersiz yapma yapmama ve kullanılan ayakkabı tipinin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca, halluks valgus ve diğer parmak deformitelerinde parmaklar arasında kağıt sıkıştırma, silindirik bir cismi ayak tabanında yuvarlama yapılması önerilirken pes planus olgularında ark yükseltme hareketi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Yalçın E, Kurtaran A, Akyüz M. Pes planus: tanısı, etiyolojisi ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:743-753.
2. Gün K, Sarıdoğan M, Uysal Ö. Pes planus tanısında ayak izi ve radyografik ölçüm yöntemlerinin korelasyonu. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2012;58:283-7.
3. Lee MS, Vanore JV, Thomas JL, Catanzariti AR, Kogler G, Kravitz SR, Miller SJ, Gassen SC. Diagnosis and treatment of adult flatfoot. *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 2005; 44(2):78-113.
4. Chiroma SM, Philip J, Attah OO, Dibal NI. Comparison of the foot height, length, breadth and foot types between males and females Ga'anda people, Adamawa, Nigeria. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 2015;14(8):89-93.
5. Sungur İ, Kural C, Yılmaz M, Ertürk H. Halluks valgus. *Haseki Tıp Bülteni* 2006;44 (2):1-9.
6. Doğan A, Üzümcügil Onat, Akman E. Hallux valgus. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi* 2007; 6(3-4): 88-94.
7. Anaforoğlu B. Halluks valgus deformitesinin yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2012;1(11):9-15.
8. Pezzan PAO, Sacco ICN, João SMA. Foot posture and classification of the plantar arch among adolescent wearers and non-wearers of high-heeled shoes. *Rev Bras Fisioter* 2009;13(5):398-404.
9. Manna I, Pradhan D, Ghosh S, Kar SK, Dhara P. A comparative study of foot dimensions between adult male and female and evolution of foot hazards due to using of footwear. *Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science* 2001;20 (4):421-462.
10. İçten N, Süllü Y, Tuncer I. Karedeniz bölgesi 17-20 yaş grubu kız öğrencilerde boy ve alt ekstremite ölçümleri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dergisi* 1995;12(3):207-213.
11. Dere F. *Anatomi Atlası ve Ders Kitabı*. Adana : Nobel Tıp Kitabevi, 2012: 361-2.
12. Ozan H. *Anatomi*. Ankara: Klinisyen Tıp Kitapevleri, 2014:29-30.
13. Taş S, Köse R. Bir ayak replantasyon olgusunda pes cavus deformitesinin onarımı. *Türk J Plast Surg* 2016;24 (3):151-154.
14. Smith TF, Stapp MD, Jobanputra RL. Pes cavus an update of classification and management. Erişim: www.podiatryinstitute.com/pdfs/update. Erişim tarihi: 18.02.2016.
15. Kachoosangy RA, Aliabadi F. Prevalence of flat foot: comparison between male and female primary school students. *Iranian Rehabilitation Journal* 2013; 11(18):22-24.
16. Dare NW, Onyije FM, Osoma S. Pes planus (flatfoot) in male and female adults of Bayelsa-Nigeria. *Electron J Biomed* 2012;3:17-21.
17. Otman AS, Köse N. Tedavi Hareketlerinde Temel Değerlendirme Prensipleri. Ankara: Pelikan Tıp Teknik Yayıncılık, 2013:1-218.
18. Moscadini S, Moscadini G. Hallux valgus correction in young patients with minimally invasive technique. *The Role of Osteotomy in the Correction of Congenital and Acquired Disorders of the Skeleton* 2012; 235-261.
19. Dunn JE, Link CL, Felson DT, Crincoli MG, Keysor JJ, McKinlay JB. Prevalence of foot and ankle conditions in a multiethnic community sample of older adults. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 491-498.
20. Cho NH, Kim S, Kwon DJ, Kim HA. The prevalence of hallux valgus and its association with foot pain and function in a rural Korean community. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91: 494-498.

Kliniğimizde Yapılan Laparoskopik ve Laparotomik Histerektomilerin Karşılaştırılması

The Comparison of Laparotomic and Laparoscopic Hysterectomias in Our Clinic

Kenan Gengeç¹, Hacer Uyanıkoğlu¹, Adnan İncebıyık¹, Sibel Sak¹, M Erdal Sak¹

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği.

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr Hacer Uyanıkoğlu

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Email: huoglu@hotmail.com_Tlf: 0535 5740425 Fax: +90 414 318 3192

Geliş tarihi / Received: 27.12.2016

Kabul tarihi / Accepted:19.06.2017

Öz.

Amaç: Kliniğimizde yapılan laparoskopik ve laparotomik histerektomilerin operatif özelliklerini ve komplikasyonlarını karşılaştırarak hastanemiz verilerini sunmak.

Gereç ve Yöntemler: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2010 - Aralık 2015 tarihleri arasında yapılan laparoskopik ve laparotomik toplam 159 histerektomi vakası retrospektif olarak incelendi. Hastalar laparoskopik (LSK) ve laparotomi grubu olarak ikiye ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, cerrahi tedavi şekilleri, operasyon süreleri, histerektomi endikasyonları ve postoperatif bulguları retrospektif olarak incelendi. İstatistiksel çalışmalar için SPSS programı kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), preoperatif ve postoperatif hemoglobin (Hb) değerleri ve uterus çap 1 - çap 2 değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Buna karşın uterus çap 3 ve total uterin hacim açısından LSK grubunun laparotomi grubuna oranla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha küçük

olduğu tespit edildi (sırasıyla $p < 0,001$; $p = 0,018$). Her iki grupta da en sık histerektomi endikasyonu anormal uterin kanama idi. Perioperatif kan transfüzyonu ve hastanede yatış süreleri her iki grupta da benzerdi. Fakat operasyon süresi LSK grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun idi ($p < 0,001$). Geçirilmiş cerrahisi olan hastalarda sıklıkla laparotominin tercih edildiği görüldü.

Sonuç: Veriler değerlendirildiğinde laparoskopik histerektomi vaka sayılarının kliniğin tecrübesiyle birlikte giderek arttığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Histerektomi, Laparoskopi, Laparotomi

Abstract

Aim: To present our hospital data, comparing to laparotomic and laparoscopic hysterectomias' features and their complications in our clinic.

Materials and Method: 159 patients that undergone laparotomic and laparoscopic hysterectomy between January 2010 and December 2015 in Harran University, Faculty of Medicine, Gynecology and Obstetrics Clinic,

were analyzed retrospectively. The patients divided two groups: as laparotomy and laparoscopy. Demographic features, operation types, operation times, indications of hysterectomy, and postoperative complications of patients were analysed retrospectively. SPSS software was used for statistical studies, and p values < 0.05 were accepted statistically significant.

Results: There was no significant difference according to age, body mass index, pre – postoperative hemoglobin values, and uterin diameters (1 and 2) in both groups. However uterin diameter 3 and total uterin volume were smaller in laparoscopy group (p < 0.001 and p = 0.018, respectively).

Abnormal uterin bleeding was seen the most common indication of hysterectomy in both groups. Perioperative blood transfusion and time of hospitalisation were similarly in both groups. However the operation time was significantly longer in LSK group than laparotomy (p < 0.001). We saw that usually laparotomic approach was preferred in patients with previous surgery.

Conclusion: When the data are evaluated, we saw that laparoscopic hysterectomy cases were increased with the experience of our clinic.

Key words: Hysterectomy, Laparoscopy, Laparotomy

Giriş

Günümüzde jinekolojik alanda sezaryenden sonra en sık yapılan operasyon histerektomidir (1,2). Ülkeler arasında histerektomi prevalansları açısından belirgin farklılıklar vardır. Buna göre, en yüksek oranlara ABD’de rastlanırken (binde 5,4), en düşük oranlar (binde 1,2) Norveç’te görülmektedir. Avustralya’da yapılan histerektomi sayısı ise yılda yaklaşık 20.000’dir. Tüm histerektomilerin % 75’i, 20 ile 49 yaşlar arasında uygulanmaktadır. Histerektomi olan kadınların yaş ortalaması 42,7’dir (3).

ABD’deki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi kayıtlarına göre 1980-1993 yılları arasında yaşı 15 ve daha üzeri olan 8,6 milyon kadına histerektomi yapıldığı saptanmıştır (4).

Histerektomi operasyonunun en sık rastlanan endikasyonlarını; ovulatuvar disfonksiyonlu

anormal uterin kanama (AUK-O), myoma uteri (AUK-L), uterin prolapsus, endometriyozis, adenomyozis (AUK-A), adneksiyal kitle, kronik enfeksiyon, kronik pelvik ağrı, endometrial hiperplazi ya da kanser (AUK-M) ve acil histerektomi gerektiren obstetrik nedenler oluşturmaktadır (5-8).

Ülkemizde farklı bölgelerde laparoskopik (LSK) ve laparotomik histerektomilerin analiz edildiği çalışmalar mevcuttur (9,10). Ancak bölgemizle ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2010 - Aralık 2015 tarihleri arasında yapılan LSK ve laparotomik histerektomilerin operasyon özelliklerini ve komplikasyonlarını karşılaştırarak hastanemiz verilerini sunmak.

Gereç ve Yöntemler

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2010 - Aralık 2015 tarihleri arasında yapılan LSK ve laparotomik toplam 159 histerektomi vakası retrospektif olarak incelendi. Çalışma planı için hastanemiz etik kurulu tarafından onay alındı. Hasta dosyalarından ameliyat öncesi hasta şikâyetleri, klinik muayene bulguları ve ultrasonografi bulguları kaydedildi. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam formunun alınmış olduğu görüldü. Hastaların demografik özellikleri (yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), preoperatif hemoglobin (Hb) değeri), cerrahi tedavi şekilleri, operasyon süreleri ve postoperatif bulguları (postoperatif Hb değerleri, postoperatif hastanede kalış süresi, transfüzyon yapıp yapılmadığı, yara yeri enfeksiyonu olup olmadığı ve cuff prolapsusu - cuff dehisensi) retrospektif olarak kaydedildi. Operasyon öncesi yapılan ultrasonografide uterus boyutları uterus çap 1, uterus çap 2 ve uterus çap 3 (sırasıyla; antero-posterior, transvers ve vertikal) şeklinde üç boyutlu olarak değerlendirilmişti.

Operasyon öncesi alınan probe küretaj sonuçları malign gelen hastalar, adnexial kitle frozen sonuçları malign gelen hastalar, subtotal histerektomi, vajinal histerektomi ve peripartum acil histerektomi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar LSK ve laparotomi olarak iki gruba ayrıldı. Kısa dönem ve uzun dönem

[Laparoskopik ve Laparotomik Histerektomiler]

komplikasyonlar açısından hastalar poliklinik kontrolüne çağırılarak değerlendirildi.

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS 20.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart deviasyon (SD) ve yüzdelik değerler şeklinde belirtildi. Gruplar arası farkların istatistiksel analizleri varyans analizi ve Student's t-testi kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Histerektomi uygulanan 600 hastadan benign nedenlerle total histerektomi uygulanan 159 hasta çalışmamıza alındı. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de sunuldu

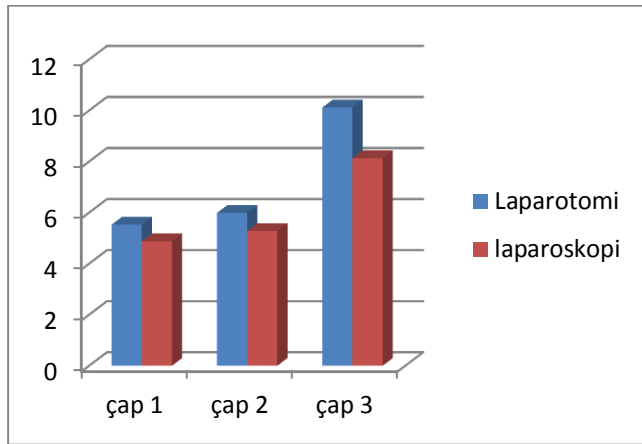
Tablo 1: Hastaların demografik, laboratuvar ve ultrasonografi bulgularının karşılaştırılması

	Laparotomi (n=66)	LSK (n=93)	P
Yaş	51,2 \pm 5,7	51,9 \pm 6,2	0,476
VKİ	28,4 \pm 1	28,7 \pm 3,1	0,478
Preop Hb	12,1 \pm 1,9	11,8 \pm 1,8	0,313
Postop Hb	10,5 \pm 1,6	10,4 \pm 1,7	0,598
Uterus çap 1	5,5 \pm 2,6	4,8 \pm 1,7	0,066
Uterus çap 2	5,9 \pm 2,4	5,2 \pm 1,4	0,041
Uterus çap 3	10,1 \pm 2,9	8,1 \pm 2,6	< 0,001
Uterus hacim	459,7 \pm 840,6	242,6 \pm 213,3	0,018

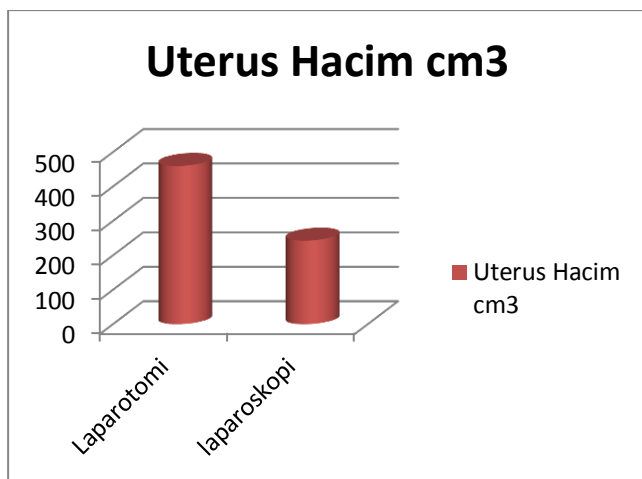
Demografik veriler incelendiğinde yaş, VKİ, preoperatif Hb, postoperatif Hb, uterus çap 1 ve uterus çap 2 değerleri açısından iki grup arasında

anlamli bir farklılık tespit edilmedi. Buna karşın uterus çap 3 ve total uterin hacim bulgularının LSK grubunda laparotomi grubuna oranla istatistiksel açıdan anlamli olarak daha küçük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,018$).

Grafik 1: Gruplar arasında uterus çaplarının karşılaştırılması



Grafik 2: İki grup arasında uterus hacmi yönünden karşılaştırma



Hastaların histerektomi endikasyonları Tablo 2’de belirtilmiştir. En sık histerektomi

[Laparoskopik ve Laparotomik Histerektomiler]

endikasyonunun iki grupta da AUK-O olduğu saptandı. Ardından sıklık sırasına göre AUK-L, AUK-M, adneksiyal kitle ve pelvik ağrı olduğu gözlemlendi. Endikasyonlar açısından yapılan Chi-square testine göre gruplar arasında anlamli bir farklılık tespit edilmedi. Sadece pelvik ağrı nedeniyle yapılan histerektomi açısından anlamli bir ilişki olmasına rağmen sayının azlığı nedeniyle bu veri göz ardı edilebilir (Tablo 2).

Tablo 2: Her iki gruptaki hastaların histerektomi endikasyonları

Histerektomi endikasyonları	Laparotomi	LSK	P
AUK-O	23 (% 34,8)	40 (% 43)	0,498
AUK-L	20 (% 30,3)	22 (% 22,7)	0,445
AUK-M	11 (% 16,7)	19 (% 20,4)	0,354
Adneksiyal kitle	11 (% 16,7)	12 (% 12,9)	0,958
Pelvik ağrı	1 (% 1,5)	0	< 0,001
Toplam	66 (% 100)	93 (% 100)	

LSK: laparoskopi, AUK-O: anormal uterin kanama-ovulatuvar, AUK-L: anormal uterin kanama-leiomyom, AUK-M: anormal uterin kanama-malignite ya da hiperplazi

Operasyon süresi açısından yapılan değerlendirmede laparotomi grubunda sürenin daha kısa olduğu görüldü. Operasyon türü ile kan transfüzyonu açısından yapılan değerlendirmede laparotomi grubunda 4, LSK grubunda ise 5 hastaya (sırasıyla % 6,1, % 5,4) transfüzyon yapıldığı görüldü. Kan transfüzyonu açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamli bir farklılık olmadığı görüldü (Tablo 3). Postoperatif

hastanede kalış süresi açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Gruplar arasında operasyon süresi, kan tranfüzyon sayısı ve hastanede kalış süresinin karşılaştırılması

	Laparotomi (Ort ± SD)	LSK (Ort ± SD)	p
Operasyon süresi (dakika)	100,8 ± 29,9	144,3 ± 39,1	< 0,001
Kan Transfüzyonu	4 (% 6,1)	5 (% 5,4)	0,854
Hastanede Yatış süresi (gün)	3,8 ± 2,8	3,2 ± 1,5	0,153

LSK: laparoskopi, SD: standart deviasyon

Laparotomik ve laparoskopik histerektomi öncesinde geçirilmiş cerrahi operasyonların türleri Tablo 4’de sunulmuştur. Laparotomi grubunda yer alan hastaların 20’sinde (% 30,3) daha önceden geçirilmiş cerrahi öyküsü mevcut iken, LSK grubunda sadece 10 hastada (% 10,8) cerrahi öykü pozitif idi (Tablo 4). Cerrahi öykü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p = 0,007$).

Yara yeri enfeksiyonu açısından değerlendirildiğinde; laparotomi grubunda yer alan 66 hastanın 3’ünde (% 4,5) yara yeri

[Laparoskopik ve Laparotomik Histerektomiler]

enfeksiyonu gözlenirken, LSK grubundaki 93 hastanın hiçbirinde insizyon hattı enfeksiyonu tespit edilmedi. Sonuçta laparotominin insizyon hattı enfeksiyonuna LSK’ye göre anlamlı oranda daha yatkın olduğu gözlemlendi ($p = 0,038$). Çalışmamıza dahil edilen toplam 159 hastanın hiçbirinde geç komplikasyon (cuff prolapsusu ve cuff dehisensi) gözlenmedi.

Tablo 4: İki gruptaki hastaların histerektomi öncesi geçirilmiş cerrahi öyküsü

Geçirilmiş Operasyon Türü	Laparotomi	LSK
Operasyon Öyküsü Yok	46 (% 69,7)	83 (% 89,2)
Sezaryen	9 (% 13,6)	9 (% 9,7)
Barsak operasyonu	6 (% 9,1)	Yok
Umbilikal herni operasyonu	2 (% 3)	Yok
Tüp ligasyonu	2 (% 3)	1 (% 1,1)
Over kisti	1 (% 1,5)	Yok
Toplam	66 (% 100)	93 (% 100)

LSK: laparoskopi

Tartışma

Laparoskopik ve robotik histerektomi benign nedenli uterin patolojilerin tedavisinde kullanılan en yeni modalitelerdir. Vajinal yaklaşımın kontrendike olduğu durumlarda abdominal histerektomiye alternatif olmalıdırlar (11).

Kliniğimizde henüz robotik laparoskopi cihazı bulunmadığından, bu çalışmamızda sadece klasik laparoskopik histerektomi ve laparotomik

histerektomiye karşılaştırdık. Literatürde laparoskopik histerektomi uygulanan hastaların yaş ortalamasının ve VKİ'nin abdominal histerektomi uygulanan hastalara göre daha küçük olduğu bulunmuştur. Laparoskopik histerektominin daha genç grupta tercih edilmesinin estetik nedenlere bağlı olduğu düşünülmüştür (11). Bizim çalışmamızda iki gruptaki hastaların yaş ortalamaları ve VKİ'leri benzer idi. Bu durum kliniğimizde yaşın ve VKİ'nin operasyon türü üzerine etkili olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda gruplar arasındaki operasyon süreleri analiz edildiğinde laparotomi grubunda operasyon süresi daha kısa iken, LSK grubunda ortalama süre daha uzun olarak görüldü. Laparoskopik histerektomi süremiz literatürle benzerlik göstermekle birlikte (12), bu durumun laparoskopi cihazının kurulumu, operasyon esnasında enstrümanların temininde zaman kaybı ve teknik personelin yeterince deneyimli olmaması gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Literatürde perioperatif kan kaybının laparoskopik girişimlerde daha az olduğu belirtilmektedir (11). Çalışmamızda postoperatif Hb değerlerindeki düşme (1, 6) laparotomi grubunda daha fazla idi. Yine kan transfüzyonu % 6,1 oranla laparotomi grubunda daha fazla idi. Yapılan çalışmalarda uterus ağırlığının laparoskopik histerektomilerde abdominale göre

[Laparoskopik ve Laparotomik Histerektomiler]

anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir (13-15). Biz çalışmamızda uterus büyüklüğünü uterus çaplarını ve total uterus hacmini ölçerek değerlendirdik ve literatürle uyumlu olarak çap 3 ve total uterus hacminin laparoskopi grubunda daha düşük olduğunu bulduk. Bu durum aşırı büyük uterusların ve büyük myomların varlığında kliniğimizin laparotomiye tercih etmesi ile ilişkili olabilir.

Histerektomi endikasyonlarının operasyon türü seçimi ile ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamasıyla birlikte çalışmamızda endikasyonların iki grupta da benzer olduğu gözlemlendi. Kliniğimizde geçirilmiş cerrahi öykünün operasyon türü seçiminde dikkate alındığı görülmektedir. Bunun yanı sıra son yıllarda, kliniğin LSK öğrenme eğrisinin olgunlaşmasıyla birlikte, geçirilmiş cerrahi öyküsü olan hastalarda laparoskopik cerrahinin tercih edildiği görülmektedir.

Çalışmamızda hastanede yatış süreleri laparotomi grubunda ortalama $3,8 \pm 2,8$ gün iken, LSK grubunda ortalama $3,2 \pm 1,5$ gün olarak bulundu. Literatüre baktığımızda postoperatif hastanede yatış süresinin laparoskopik histerektomilerde çok daha kısa olduğunu görmekteyiz (11). Postoperatif hastanede yatış sürelerinin iki grupta da benzer olması laparoskopik cerrahinin kliniğimize yeni girmesi ile ilişkili olabilir.

Postoperatif komplikasyon olarak laparotomi grubunda yara yeri enfeksiyonu % 4,5 oranında görülürken laparoskopi grubunda hastaların

hiçbirinde yara yeri enfeksiyonu tespit edilmedi.

Çalışmamıza alınan toplam 159 hastanın hiçbirinde geç dönem komplikasyonlardan cuff prolapsusu ve/veya cuff dehisensine rastlanmadı.

Sonuç

Laparoskopinin teknik olarak ve komplikasyonlar açısından laparotomiye üstün olduğu bilinmektedir. Laparoskopinin avantajlarını yakalayabilmek için artmış klinik deneyimlere ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Pokras R. Hysterectomy: past, present and future. *Stat Bull Metrop Insur Co* 1989;70(4):12-21.
2. Bachmann GA. Hysterectomy. A critical review. *J. Reprod Med* 1990;35(9):839-62.
3. Baggish MS. Total and subtotal abdominal hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19(3):333-56.
4. Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, Koonin LM, Morrow B, Kieke BA, et al. Hysterectomy surveillance-United States, 1980-1993. *MMWR CDC Surveill Summ* 1997;46(4):1-15.
5. Pokras R, Hufnagel VG: Hysterectomy in the United States, 1965-1984. *American Journal of Public Health* 1994;78(7):852-3.
6. Nemeth G. Indications and methods of hysterectomy. *Orv Hetil* 2014;155(29):1152-7.
7. Oelrich TM. The striated urogenital sphincter in the female. *Anat Rec* 1983;205(2):223-32.
8. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril* 2011;95(7):2204-8.
9. Salman S, Ayanoğlu YT, Bozkurt M, Kumbasar S, Kavşi B, Sertoğlu E, Koyucu R. Analysis of Total Laparoscopic Hysterectomy Performed in Our Clinic. *Journal of Academic Research in Medicine* 2015;5(1):10-3.
10. Sağlam D, Karacaoglu MU, Karacan T, Kocer H, Dayan H, Naki MM. Comparing of hysterectomy approaches for cases with benign indication (Benign Endikasyonlu Olgularda Histerektomi Yöntemlerinin Karsilastirilmesi). *The Medical Bulletin of Haseki* 2013. DOI: 10.4274/Haseki.929
11. Saceanu S, Cela V, Surlin V, Angelescu CM, Patrascu S, Georgescu I, et al. Hysterectomy for benign uterine pathology: comparison between robotic assisted laparoscopy, classic laparoscopy and laparotomy. *Chirurgia (Bucur)* 2013;108(3):346-50.
12. Soto E, Lo Y, Friedman K, Soto C, Nezhad F, Chuang L, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus da Vinci robotic hysterectomy: is using the robot beneficial? *J Gynecol Oncol* 2011;22(4):253-9.
13. Feuer G, Benigno B. Comparison of a novel surgical approach for radical hysterectomy: robotic assistance versus open surgery. *J Robotic Surg* 2009;3(3):179-86.
14. Sarlos D, Kots L, Stevanovic N, Schaer G. Robotic hysterectomy versus conventional laparoscopic hysterectomy: Outcome and cost analyses of a matched case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150(1):92-6.
15. Shah DK, Van Voorhis BJ, Vitonis AF, Missmer SA. Association Between Body Mass Index, Uterine Size, and Operative Morbidity in Women Undergoing Minimally Invasive Hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23(7):1113-22.

Could fetal gender affect maternal serum placental alkaline phosphatase levels in healthy pregnant women?

Fetal cinsiyet sağlıklı gebelerde serum plasental alkalin fosfataz seviyelerini etkileyebilir mi?

Hacer Uyanikoglu¹, Sibel Sak¹, Adnan Incebiyik¹.

1 Harran University Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, Sanliurfa, Turkey

Corresponding author:

Hacer Uyanikoglu

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa, Turkey.

E-mail: huoglu@hotmail.com Tel: +90535 5740425 Fax: +90 414 318 3192

Geliş tarihi / Received: 03.05.2017

Kabul tarihi / Accepted:19.06.2017

Abstract

Aim: We aimed to research whether fetal gender affects maternal placental alkaline phosphatase (ALP) levels in uncomplicated pregnancies with late term.

Materials and Methods: The serum placental ALP measurement was carried out in 88 healthy pregnant women at 38 - 39 weeks of gestation. Infant sex was determined at the delivery for all women included in this study. Placental ALP levels were compared between pregnant women bearing female and male fetuses.

Results: Although placental ALP levels were slightly higher in pregnant women carrying female fetuses than in male bearing pregnant women, this difference was not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusions: Fetal gender was seen not to affect maternal serum placental ALP levels in healthy pregnant women at 38 - 39 weeks of gestation.

Keywords: Fetal, gender; placental alkaline phosphatase

Öz

Amaç: Normal term gebeliklerde fetal cinsiyetin maternal plasental alkalin fosfataz (ALP) seviyesine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem ve Gereçler: Termde olan 88 sağlıklı gebede serum plasental ALP ölçümü yapıldı. Bebeklerin cinsiyeti çalışmaya alınan tüm kadınların doğumları sırasında belirlendi. Plasental ALP seviyeleri kız ve erkek doğuran gebe kadınlar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Kız fetüse sahip gebelerde plasental ALP düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Sonuç: 38 - 39'uncu gebelik haftalarında fetal cinsiyetin maternal serum plasental ALP seviyelerini sağlıklı gebe kadınlarda etkilemediği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Fetal, cinsiyet, plasental alkalin fosfataz,

Introduction

Alkaline phosphatase (ALP) is an ubiquitous enzyme involved in transport of phosphate across cell membranes. Serum ALP levels increase significantly during pregnancy due to the increased secretion from placenta. It's levels can reach three to four times the normal range. Many studies have shown that placental ALP isoenzyme activity contribute to the increased serum total ALP in pregnant women (1, 2). Placental isoenzyme has been found to be maximally increased at 38 weeks of gestation (3). Some hormones and peptides that secreted by the syncytiotrophoblasts in related fetal gender differences have been studied (4). It has been shown that pregnant women with female fetuses have higher maternal serum hCG levels compared to male bearing pregnant women (5). Although elevated activity of serum ALP levels have been reported in complicated pregnancy such as gestational diabetes, intrauterin growth restriction, preterm delivery and preeclampsia, and a genetic abnormality has been suspected in one case, the mechanism of serum placental ALP increasing is not well understood (6-10). Relationship between fetal gender and placental ALP level has not been studied previously, so this study is the first in literature.

We aimed to investigate if fetal gender may affect placental ALP levels and thereby causes different serum levels of placental ALP between

female and male bearing healthy pregnant women.

Materials and Methods

A total of 88 healthy singleton pregnant women admitted to our out-patient Obstetric Department of Harran University, Medical Faculty, in June and Aug 2015. This study conformed with the principles of the 2008 Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee of Harran University, Medical Faculty, Turkey. Detailed information was given to all pregnant women enrolled in the study, and all the participants signed consent forms.

Maternal age, gravidity, parity, and gestational age were documented for all pregnant women. All women were at term gestation in ultrasonographic examination (Voluson 730 Expert scanner, GE Medical systems). Since chronic diseases, multiple pregnancies and smoking can affect serum levels of ALP in pregnant women, these patients were excluded from the study (11).

Maternal venous blood samples were collected in a plain bottle. The blood analyses were performed within 2 h of blood sampling using a hematology analyzer (GEN-S; Beckman-Coulter Inc., Brea, CA) in the biochemistry laboratory of our hospital. Placental ALP levels were measured using specific immunoassays. **Placental ALP** (Cat No: E-EL-H1555, Elabscience, China) measurements were in picograms per milliliter (pg/mL).

Table 1. Comparison of demographic and clinical characteristics

	Pregnancies (F) (n = 47)	Pregnancies (M) (n = 41)	p
Maternal age (year)	31.3 ± 5.2	31.6 ± 4.9	NS
Gravida (n)	5.3 ± 2.2	5.7 ± 2.3	NS
Parity (n)	3.7 ± 1.8	3.9 ± 1.8	NS
Abortus (n)	0.6 ± 0.7	0.7 ± 1.1	NS
Gestational age (week)	39.1 ± 0.6	38.1 ± 1.8	NS
Fetal weight (g)	3440 ± 692	3360 ± 796	NS

Data are presented as mean ± SD; NS: not significant ($p > 0.05$); F: female; M: male

All analyses were performed using Statistical Packages for Social Sciences (SPSS) for Windows, Version 20.0 (SPSS, Chicago, IL). All data were expressed as means and standard deviations. Comparisons of values between the groups with normally distributed variables were performed using a dependent samples t test. The

between- groups differences without normal distribution were checked with Mann-Whitney U test, while groups with categorical variables were compared with Pearson chi-square test. Differences in the groups' biochemical parameters were analyzed using independent samples t test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Comparison of clinical characteristics in both groups are shown in Table 1.

There were no significant differences in maternal age, gestational age, gravidity, parity, abortion history and fetal birth weight between the groups. There were 47 female and 41 male fetuses. The fetuses were at term gestation and they had no anomaly. All pregnancies were uncomplicated.

Table 2. Serum placental ALP levels in both groups

	Pregnancies (F) (mean ± SD) (n = 47)	Pregnancies (M) (mean ± SD) (n = 41)	p
Placental ALP (pg/mL)	52.0 ± 8.1	51.3 ± 4.9	> 0.05

SD: standart deviation; ALP: alkaline phosphatase; F: female; M: male

Table 2 lists the variations observed in the placental ALP levels according to fetal sex. Although the placental ALP values were slightly

higher in pregnant women bearing female fetuses than in male bearing pregnant women, this difference was not significant statistically (Figure 1).

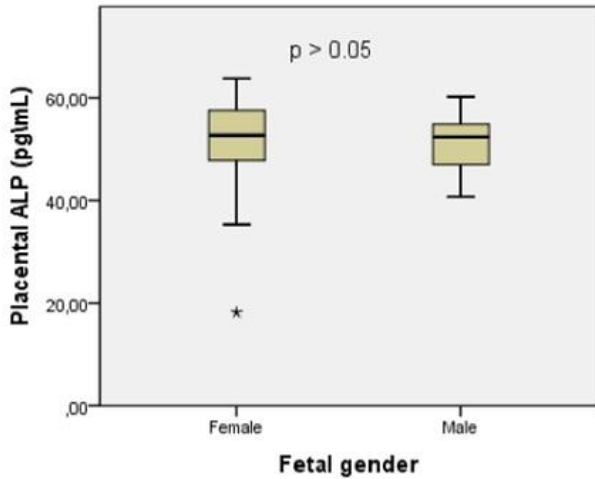


Figure 1: The placental ALP levels according to fetal gender

Discussion

In this study, we firstly showed that fetal gender factor can not affect maternal serum placental ALP levels at the late term gestation in healthy pregnant women.

The primary source of human placental ALP is syncytiotrophoblasts, which mainly synthesizes this enzyme during the second and third trimester. By term, placental ALP becomes a major ALP at circulation in pregnant women (8). In previous studies, it has been reported that serum total ALP levels increase in pregnant women progressively from 31 weeks to term, whereas no significant alteration was shown below 16 weeks of gestation (3, 12). So we

designed this study at 38 - 39 weeks of gestation, which placental ALP reaches peak levels.

Previous studies have shown that total, placental, and neutrophil ALP (NALP) levels may be important markers in the prediction of adverse events during pregnancy. NALP is an indicator of placental function in early miscarriages and as a marker for prenatal diagnosis of Down's syndrome, and the usefulness of total ALP measurement have shown as a predictor of preterm birth (13, 14). Furthermore, in literature isolated elevation of placental ALP was seen in an uncomplicated pregnancy (7). There are little studies that comparing the fetal gender and the maternal serum hCG, NALP, and some other peptides, secreted by the syncytiotrophoblasts, in pregnant women (4, 5, 15, 16). But, there is no study investigating only the relation of serum placental ALP levels with fetal gender factor. In this study, we aimed to find out whether only fetal gender has an effect on serum placental ALP levels in uncomplicated late term pregnancies because of the placental ALP levels have thought to be related with many complications seen during pregnancy (6, 9, 13, 14).

Placental factors or overexpression of X chromosome by the placenta have been suggested as the cause of different maternal hCG levels (5, 15). Steier et al. demonstrated that gender factor may affect on the synthesis or metabolism of maternal hCG levels throughout the second and

third trimester (17). We thought the serum placental ALP levels may be affected from gender factor in third trimester pregnancies such as maternal hCG levels.

Although a similar examination with our study by Mol et al. reported the effect of fetal female gender on maternal total and placental ALP levels between 32 and 36 weeks of gestation (12), we showed the placental ALP levels were slightly higher in pregnant women carrying female fetuses than in male bearing pregnant women, but this difference was not statistically significant. Conversely, our study was conducted between 38 - 39 weeks of gestation and we studied with more patient numbers than Mol et al. (88 vs. 30, respectively). This issue should be supported with further studies.

Conclusion

Our study is the first in literature. We found that fetal gender seems can not affect maternal serum placental ALP levels in healthy pregnant women with late term. More comprehensive studies, including more patients, are needed to verify the relation of this issue.

***Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Harran University.*

***Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.*

Author Contributions: Concept, Design and Writing –U.H.; Supervision - H.NG.

Acknowledgment

We would like to thank the staff at Harran University for collecting the data and their assistance.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

***Financial Disclosure:** The authors declared that this study has not received financial support.*

References

1. Fishman WH. Perspectives on alkaline phosphatase isoenzymes. *Am J Med* 1974;56(5):617-50.
2. Mazda T, Gyure WL. Assay of alkaline phosphatase isoenzymes by a convenient precipitation and inhibition methodology. *Chem Pharm Bull* 1988;36(5):1814-8.
3. Okesina AB, Donaldson D, Lascelles PT, Morris P. Effect of gestational age on levels of serum alkaline phosphatase isoenzymes in healthy pregnant women. *Int J Gynecol Obstet* 1995;48(1):25-9.
4. Obiekwe BC, Chard T. Placental proteins in late pregnancy, relation to fetal sex. *J Obstet Gynaecol* 1983;3:163-4.
5. Lorzadeh N, Kazemirad S. The effects of fetal gender on serum human chorionic gonadotropin and testosterone in normotensive and preeclamptic pregnancies. *J Pregnancy* 2012;2012:874290. doi: 10.1155/2012/874290.
6. Wojcicka Bentyn J, Czajkowski K, Sienko J, Grymowicz M, Bros M. Extremely elevated activity of serum alkaline phosphatase in gestational diabetes: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):566-7.
7. Vongthavaravat V, Numberger MM, Balodimos N, Blanchette H, Koff RS. Isolated elevation of serum alkaline phosphatase level in an uncomplicated pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2):505-6.
8. Hatzmann W, Becker R, Maeso M, Hoffken H. Excessive rise in plasma alkaline phosphatase in the last trimester of pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994;54(6):378-80.
9. Adeniyi FA, Olatunbosun DA. Origins and significance of the increased plasma alkaline phosphatase during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91(9):857-62.
10. Bashiri A, Katz O, Maor E, Sheiner E, Pack I, Mazor M. Positive placental staining for alkaline phosphatase corresponding with extreme elevation of serum alkaline phosphatase during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:211-4.
11. Paul L, Wolf MD. Clinical significance of increased or decreased serum alkaline phosphatase isoenzymes. *Clin Lab Med* 1986;6(3):525-32.
12. Gol M, Sisman AR, Guclu S, Altunyurt S, Onvural B, Demir N. Fetal gender affects maternal serum total and placental alkaline phosphatase levels during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128(1-2):253-6.
13. Agrawal YP, Ylikangas P, Parviainen MT, Penttila IM. Flow cytometric method to measure urea-resistant alkaline phosphatase from blood neutrophils for use in the prenatal screening of Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1994;14(12):1141-9.
14. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The Preterm Prediction Study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5):990-6.
15. Yaron Y, Lehavi O, Urtreger A, Gull I, Lessing J. Maternal serum hCG is higher in the presence of a female fetus as early as week 3 postfertilization. *Hum Reprod* 2002;17(2):485-9.
16. Vergnes HA, Denier CJ, Brisson-Lougarre A, Grozdea JG. Fetal sex and variations in kinetic properties of neutrophil alkaline phosphatase during the second trimester of normal pregnancy. *Early Hum Dev* 1998;51(1):1-5.
17. Steier J, Myking O, Bergsjö P. Correlation between fetal sex and human chorionic gonadotropin in peripheral maternal blood and amniotic fluid in second and third trimester normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(5):367-71.

Sigmoid Colon Torsion: Retrospective Analysis of Nineteen Cases

Sigmoid Kolon Torsiyonu: On Dokuz Olgunun Retrospektif Analizi

Metin Yucel¹, Hakan Çakıt¹, Adnan Ozpek¹, Fatih Basak¹, Sema Yuksekdag¹, Aylin Acar¹, Ali Kilic¹

1. Department of General Surgery, Umraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Corresponding author:

Metin Yucel; MD

Adem Yavuz street No:1 Umraniye, Istanbul, TURKEY

Phone: +90 216 632 1818, Fax: +90 216 632 7124

E- Mail: drmetin69@mynet.com

Geliş tarihi / Received: 10.10.2016

Kabul tarihi / Accepted: 10.08.2017

Abstrac

Background: Sigmoid colon torsion is an emergency situation for which there is no consensus for diagnosis and treatment. The objective of this study is to determine the incidence and appropriate treatment approach by analyzing patients treated and followed up in our clinic for sigmoid colon torsion.

Material and Methods: This study screened patients retrospectively. The patients were diagnosed through physical examination, standing abdominal X-ray, and computerized tomography if required. Following resuscitation, emergency laparotomy was performed for patients with acute abdomen symptoms. Colonoscopic detorsion and semi-elective or elective definitive surgery were performed for stabilized patients. Demographic data, incidence rates, colonoscopic detorsion results, and type of surgery applied were analyzed.

Results: This study included a total of 19 patients, 13(68.4%) males and 6(31.6%) females with a mean age of 58.00±24. Colonoscopic detorsion was attempted for 18 patients (94.7%), and successful results were achieved in 17(94.4%). After successful colonoscopic detorsion, semi-elective resection and primary anastomosis were performed for 5 patients, while elective resection and primary anastomosis were applied for 4 patients. Recurrences were seen in one (9%) of the patients who underwent surgery and in 4(66,6%) of the 6 patients who rejected the surgery. No mortality was seen in the operated patient group, whereas 4 patients (50%) died in the non-operated group. Recurrence and mortality were statistically significantly

higher in the non-operated group (p=0.027, p=0.018 , respectively).

Conclusion: In cases with no symptoms for acute abdomen, colonoscopic detorsion followed by elective or semi-elective definitive surgery is an appropriate approach for sigmoid colon torsion.

Key words: Torsion, volvulus, endoscopic detorsion

Öz.

Amaç: Sigmoid kolon torsiyonu, tanı ve tedavisinde henüz bir konsensusun sağlanmadığı, fakat geç kalındığında yüksek oranda morbidite ve mortalite ile sonuçlanan acil bir durumdur. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde sigmoid kolon torsiyonu nedeniyle takip ve tedavi edilen hastaları inceleyerek insidans ve uygun tedavi yaklaşımını belirlemek idi.

Materyal ve Metod: Bu çalışma hastaların retrospektif olarak taranması ile dizayn edildi. Hastaların tanısı fizik muayene, ayakta direkt batın grafisi ve gereği halinde bilgisayarlı tomografi ile konuldu. Resussitasyonu takiben akut batın bulguları olan hastalara acil laparotomi, genel durumu iyi ve stabil olan hastalara ise önce kolonoskopik detorsiyon daha sonra semi-elektif veya elektif şartlarda definitif cerrahi uygulandı. Hastaların demografik verileri, insidansı, kolonoskopik detorsiyon ve uygulanan cerrahinin sonuçları analiz edildi.

Bulgular: Çalışma süresi içinde intestinal obstrüksiyon nedeniyle takip edilen 706 hastanın 19'u (%2,7) sigmoid kolon torsiyonu idi. Bunların 13'ü erkek (%68,4), 6'sı (%31,6) kadın olup yaş ortalaması 58.00 ±24 idi. On sekiz

hastaya (%94,7) kolonoskopik detorsiyon denendi ve 17'sinde (%94,4) başarılı sonuç elde edildi. Kolonoskopik detorsiyonun başarılı olduğu hastalardan 5'ine semi-elektif, 4'üne ise elektif şartlarda rezeksiyon ve primer anastomoz yapıldı. Detorsiyonun başarılı olmadığı bir hastaya acil ve rektal tüp uygulaması yapılan başka bir hastaya semi-elektif şartlarda Hartman prosedürü uygulandı. Opere edilen hastaların birinde (%9) nüks görülürken ameliyatı kabul etmeyen 6 hastanın 4'ünde (%66,6) nüks gelişti. Opere edilen hasta grubunda mortalite görülmezken opere edilemeyen hasta grubunda 4 hasta (%50) mortal seyretti. Opere edilmeyen hastalarda nüks ve mortalite istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,027$, $p=0,018$ sırasıyla).

Sonuç: Sigmoid kolon torsiyonunda akut batın bulguları yoksa ilk girişim olarak kolonoskopik detorsiyon, sonrasında elektif veya semi-elektif şartlarda definitif cerrahi uygun bir yaklaşımdır.

Anahtar kelimeler: Torsiyon, volvulus, endoskopik detorsiyon

Introduction

Sigmoidal colonic torsion (SCT) is an emergency medical condition where the sigmoidal colon rotates around its mesentery. Although the exact cause is unknown, it is generally multifactorial. Narrow mesentery, constipation, previous abdominal surgery, high-fiber foods, anticholinergic drugs, and neurological and psychiatric disorders are among the predisposing factors (1–5). While closed-loop obstruction develops in the torsioned colon segment, dilation develops in the proximal colon. Late diagnosis and treatment can cause life-threatening complications such as intestinal ischemia, gangrene, and perforation. Despite advances in diagnosis and treatments, consensus has still not yet been achieved regarding the most appropriate treatment. The aim of this study is to determine the incidence and appropriate treatment approach by analyzing patients treated and followed up after being diagnosed with SCT in our clinic over a period of six years.

Material and Methods

We retrospectively analyzed patients hospitalized with a diagnosis of SCT in our clinic between January 2010 and June 2015. The patients were diagnosed through physical examination, standing abdominal X-ray, and computerized tomography (CT) if required. Diagnosed patients were resuscitated after hospitalization. Colonoscopic detorsion was attempted as the first treatment for patients without acute abdominal symptoms. In cases of unsuccessful detorsion or acute abdominal symptoms, urgent laparotomy was performed. Definitive surgery was recommended to patients with successful colonoscopic detorsion. Patients who agreed to the surgery were operated on under semi-elective (in the same hospitalization) or elective (in 2 months) conditions. The patients were followed up with physical examination and phone calls. The demographic data, incidence rates, and the results of surgery and colonoscopic detorsion were analyzed.

Statistical analysis

The data were analyzed using descriptive statistics, means, and standard deviations for continuous variables, and percentages and numbers for categorical data. A t-test and Fisher's exact test were used for comparison. Significance was assessed at the 95% confidence interval, and $p < 0.05$ was considered significant.

Results

The diagnoses of 706 patients who were treated and followed up for intestinal obstruction are listed in table 1. Among these, the 19 patients (2.7%) with SCT were assigned to the study group, including 13 males (68.4%) and 6 females (31.6%) with a mean age of 58.00 ± 24 (range: 19–89). The average age was 57.2 ± 25.1 for males and 59.7 ± 23.6 for females, and no difference was considered between sexes ($p = 0.844$).

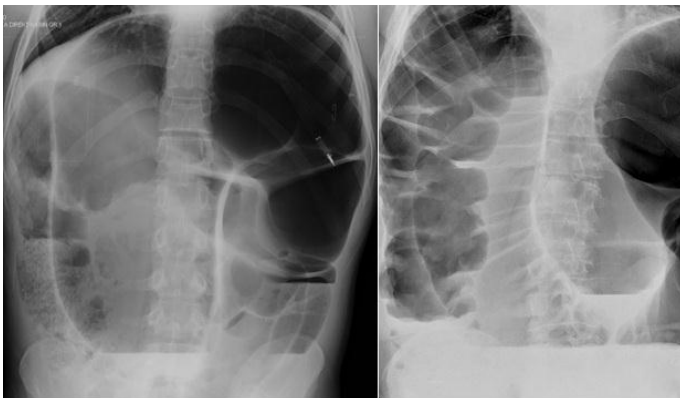


Figure 1. Standing abdominal X-ray in sigmoid colon torsion

Standing abdominal X-ray was obtained for all patients. Air-fluid levels and bowel dilatation were observed in all cases (Figure 1). CT scan was also required for 14 patients, and all of the scans showed obstructions (Figure 2).

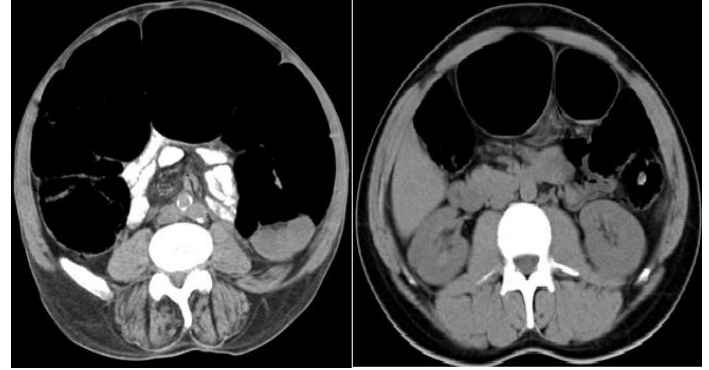


Figure 2. Computerized tomography image showing the obstruction in sigmoid colon torsion

Colonoscopic detorsion was attempted in 18 (94.7%) patients, among which the obstruction was successfully treated in 17 (94.4%) cases. One patient with unsuccessful detorsion underwent urgent surgery, and the Hartman procedure was applied. In cases of successful detorsion, 9 of the patients agreed to the proposed surgery. Definitive surgery was applied for 5 patients in semi-elective conditions and for 4 patients in elective conditions. Sigmoid colon resection and primary anastomosis were applied in all of these cases. Recurrence developed in one patient from the semi-elective surgery group within 10 months. The obstruction was treated with colonoscopic detorsion. A rectal tube was applied in one patient without colonoscopic detorsion. Because of continued complaints, the

patient underwent semi-elective surgery and the Hartman procedure.

In 2 of the patients with successful colonoscopic detorsion, surgery could not be applied because of poor general condition. These patients died after follow up in the intensive care unit. SCT recurrence developed in 4 of the 6 patients who rejected surgery. A second successful colonoscopic detorsion was applied in 3 of these patients. Among these, one patient underwent surgery with semi-elective sigmoid colon resection and primary anastomosis, while the other two patients rejected surgery again and died. One patient underwent surgery in another hospital.

were statistically significantly higher in the patients without surgery ($p=0.027$, $p=0.018$, respectively).

Discussion

SCT is an important cause of intestinal obstruction, and incidence varies in different regions of the world. In developing regions of Asia, Africa, South America, and the Middle East, SCT is endemic and constitutes 50% of all intestinal obstructions (6,7). In developed regions like Europe and North America, it is sporadic and constitutes 3–5% of all intestinal obstructions (8,9). Despite studies showing a high incidence rate in Turkey (10,11), SCT was responsible for only 2.7% of the intestinal obstruction cases in our study.

The incidence of SCT increases with age (2,12). The reason is that predisposing factors like chronic constipation, immobilization, and neurological diseases are seen more often in the elderly. Some studies also show that the mesocolon lengthens with age (13). SCT is found more often in males (2,14,15), who also tend to have longer mesocolons (16). Moreover, a narrow pelvis in males prevents spontaneous detorsion. In our series, the mean age was 58 and the male to female ratio was 2.2.

The disease is diagnosed based on physical, radiological, and endoscopic examination. The findings in physical examination are abdominal asymmetry, distention, pain, abnormal bowel

Etiology	n (%)
Postoperative adhesions	385 (54.5)
Abdominal wall hernias	174 (24.7)
Colon tumor	35 (5)
Mesenteric ischemia	30 (4.2)
Diverticulitis	28 (4)
Sigmoid colon torsion	19 (2.7)
Crohn's disease	6 (0.8)
Bezoar	5 (0.7)
Gastroenteritis	5 (0.7)
Others	19 (2.7)

Table 1. Causes of intestinal obstruction

Recurrence was seen in 1 (9%) of 11 patients who underwent surgery and in 4 (66.6%) of 6 patients who rejected surgery. No mortality was seen in the group of patients who were operated on, whereas 4 (50%) of the patients without surgery died. Recurrence and mortality rates

sounds, nausea, vomiting, lack of gas, and empty rectum upon digital rectal examination (2,12). In standing abdominal x-ray, findings like dilated sigmoid colon, air-fluid levels, and omega and “coffee bean” images suggest sigmoid colon torsion (4,17,18). CT scan and magnetic resonance imaging have higher diagnostic value and can reveal dilated sigmoid colon with air-fluid levels, torsioned sigmoid colon mesenteria, and colonic wall ischemia (19). Endoscopic investigations show spiral-like rotated mucosa, ischemia, and necrosis (7,10). However, there should be no signs of acute abdomen for endoscopic investigation. In our study group, all standing abdominal X-ray and CT scans indicated SCT.

No consensus has been achieved yet on the best approach and treatment for SCT. If there is generalized peritonitis suggesting ischemia, gangrene, or perforation, urgent surgery is performed. For stabilized individuals with good overall status, endoscopic detorsion followed by semi-elective or elective definitive surgery is applied in most centers (8,20,21).

The importance of colonoscopic detorsion is great, and the success rate has been reported as 30–90% in several studies (2). In addition to its value in diagnosis, it also shows other pathologies that cause obstruction, such as tumors. Also, urgent cases are treated by detorsioning the intestinal segment, through which time is gained for performing surgery in

better conditions (4). In our study group, colonoscopic detorsion was applied as the first treatment in 94.7% of the patients, and the success rate was 94.4%.

Surgery is recommended for SCT depending on the clinical status of the patients, the presence of peritonitis, intestinal ischemia, and the experience of the surgical team. Resection and primary anastomosis are a good choice if the clinical status of the patient is suitable and there is no peritonitis or ischemia (3,14,21). In the presence of these conditions, the Hartmann procedure would be a more appropriate approach (14,22). Some centers apply primary anastomosis in the presence of gangrenous intestine if the patient is clinically stabilized (1,23), but there are also studies that report high rates of mortality and anastomosis leakage (24). We did not detect anastomosis leakage in any of the 10 patients who underwent resection and primary anastomosis.

Advanced age, comorbidities, and urgent need for surgery are factors that increase morbidity and mortality (1,7,25). The presence of acute abdomen, signs of shock, gangrenous intestine, and perforation result in much higher rates of mortality. Therefore, the prognosis of SCT is correlated with early diagnosis and treatment. If the diagnosis and treatment are too late, vascular obstruction occurs in addition to intestinal obstruction. Ischemia and gangrene result in predisposing perforations.

The recurrence rate is quite high in patients treated with only endoscopic detorsion (1,4,8,15,20,26). Detorsion may provide temporary improvement in patients with high surgery risks. However, when definitive surgery cannot be applied, the mortality rate and recurrence are high. Larkin et al. reported a 36.4% mortality rate in patients who did not undergo operation and a 6% mortality rate in patients who did (15). In our study, a 66.6% recurrence rate was found in patients treated with colonoscopic detorsion who rejected surgery. No mortality was seen in patients who were operated on, whereas the mortality rate was 50% in non-operated patients.

Our results are consistent with the literature. However, there are limitations resulting from the small number of patients and the retrospective design.

Conclusion

SCT is an emergency situation with high morbidity and mortality in cases of late diagnosis and treatment. When there are acute abdomen symptoms, surgery is urgently needed, starting with colonoscopic detorsion when the patient is stabilized followed by elective or semi-elective definitive surgery. If the clinical condition is suitable and there is no peritonitis or intestinal necrosis, resection and primary anastomosis should be applied, whereas the Hartmann procedure should be applied in case of peritonitis

or necrosis. Only detorsion without definitive surgery results in high rates of recurrence and mortality.

References

1. Ören D, Selcuk S, Aydinli B, Yidirgan MI, Basoğlu M, Polat KY, et al. An algorithm for the management of sigmoid kolon volvulus and the safety of primary resection: Experience with 827 cases. *Dis Colon Rectum* 2007;50:489-97.
2. Heis HA, Bani-Hani KE, Rabadi DK, Elheis MA, Bani-Hani BK, Mazahreh TS, Bataineh ZA, Al-Zoubi NA, Obeidallah MS. Sigmoid volvulus in the Middle East. *World J Surg* 2008;32:459-64.
3. Madiba TE, Thomson SR. The management of sigmoid volvulus. *J R Coll Surg Edinb* 2000;45:74-80.
4. Tan KK, Chong CS, Sim R. Management of acute sigmoid volvulus: An institution's experience over 9 years. *World J Surg* 2010;34:1943-48.
5. Akinkuotu A, Samuel JC, Msiska N, Mvula C, Charles AG. The role of the Anatomy of the Sigmoid Colon in Developing Sigmoid Volvulus: A Case-Control Study. *Clin Anat* 2011;24(5):634-337.
6. Bagarani M, Conde A, Longo R. Sigmoid volvulus in West Africa: a prospective study on surgical treatments. *Dis Colon Rectum* 1993;36:186-90.
7. Raveenthiran V, Madiba TE, Atamanalp A, De U. Volvulus of the sigmoid colon. *Colorectal Dis* 2010;12(7 online):e1-17.
8. Mulas C, Bruna M, Garcia-Armengol J, Roig JV. Management of colonic volvulus. Experience in 75 patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102(4):239-48.
9. Valsdottir E, Marks JH. Volvulus: small bowel and colon. *Clin Colon Rectal Surg* 2008;21:91-3.
10. Turan M, Sen M, Karadayi K, Koyuncu A, Topcu O, Yildirim C, Duman M. Our sigmoid colon volvulus experience and benefits of colonoscope in detortion process. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:32-5.
11. Atamanalp SS, Yildirgan MI, Basoglu M, Kantarci M, Yilmaz I. Sigmoid colon volvulus in children: review of 19 cases. *Pediatr Surg Int* 2004;20:492-5.
12. Tiah L, Goh SH. Sigmoid volvulus: diagnostic twists and turns. *Eur J Emerg Med* 2006;13:84-7.
13. Sadahiro S, Ohmura T, Yamada Y, Saito T, Taki Y. Analysis of the length and surface area of each segment of the large intestine according to age, sex and physique. *Surg Radiol Anat* 1992;14:251-7.
14. Samuel JC, Akinkuotu A, Msiska N, Cairns BA, Muyco AP, Charles AG. Re-examining treatment strategies for sigmoid volvulus: An analysis of treatment and outcomes in Lilongwe, Malawi. *Glob J Surg* 2010;1(2):149-53.
15. Larkin JO, Thekiso TB, Waldron R, Barry K, Eustace PW. Recurrent sigmoid volvulus-early resection may obviate later emergency surgery and reduce morbidity and mortality. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:205-9.

16. Bhatnagar BN, Sharma CL, Gupta SN, Mathur MM, Reddy DCS. Study on the anatomical dimensions of the human sigmoid colon. *Clin Anat* 2004;17:236-43.
17. Burrell HC, Baker DM, Wardrop P, Evans AJ. Significant plain film findings in sigmoid volvulus. *Clin Radiol* 1994;49:317-9.
18. Feldman D. The coffee bean sign. *Radiology* 2000;216:178-9.
19. Levsky JM, Den EI, DuBrow RA, Wolf EL, Rozenblit AM. CT findings of sigmoid volvulus. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:136-43.
20. Grossmann E, Longo W, Stratton M. Sigmoid volvulus in department of veterans affairs medical centers. *Dis Colon Rectum* 2000;43:414-8.
21. Atamanalp SS, Oren D, Aydinli B, Ozturk G, Polat KY, Basoglu M, Yildirgan MI, Balik AA. Elective treatment of detorsioned sigmoid volvulus. *Turk J Med Sci* 2008;38:227-34.
22. Leong QM, Koh DC, Ho CK. Emergency Hartmann's procedure: morbidity, mortality and reversal rates among Asians. *Tech Coloproctol* 2008;12(1):21-5.
23. Raveenthiran V. Restorative resection of unprepared left-colon in gangrenous vs. viable sigmoid volvulus. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:258-63.
24. Akcan A, Akyıldız H, Artis T. Feasibility of single-stage resection and primary anastomosis in patients with acute noncomplicated sigmoid volvulus. *Am J Surg* 2007;193:421-6.
25. Atamanalp SS, Aydınli B, Öztürk G, Başoğlu M, Yıldırğan Mİ, Ören D, Kantarcı M. Classification of Sigmoid Volvulus. *Turk J Med Sci* 2008;38(5):425-9.
26. Yassaie O, Thompson-fawcett M, Rossaak J. Management of sigmoid volvulus: is early surgery justifiable?. *ANZ J Surg* 2013;83:74-8.

Does Advanced Age Increase the Recurrence of Perianal Fistulas?

İleri Yaş Perianal Fistül Nüksünü Artırıyor Mu?

Orhan Gozeneli¹, Faik Tatlı¹, Yusuf Yucel¹, Ali Uzunkoy²

1. Harran University, Medical Faculty, Department of General Surgery. Şanlıurfa/Turkey

Corresponding author:

Orhan Gozeneli, Asst. Prof.

Harran Üniversitesi Osmanbey Kampüsü Araştırma ve Uygulama Hastanesi B-Blok Kat:4 Şanlıurfa/Turkey

GSM: +90 535 323 10 10 E mail: opdrog@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 08.06.2017

Kabul tarihi / Accepted: 11.08.2017

Abstract

Introduction: Perianal fistulas are diseases that treated difficulty. It is usually easy to diagnose; but it may need additional tests. Age is an important factor in wound healing. In this study, we examined whether the advanced age has a relevance with the recurrence of perianal fistula.

Methods: There were 242 patients between January 2010 and January 2016 with fistulotomy + curettage. These patients had been operated at least twice because of the recurrences(13 patients two times and 5 patients three times). These patients' gender, age, type of fistula and distance from external opening to the anal canal was recorded, retrospectively.

Results: When comparing Group 1 and Group 2; was not statistically significant in terms of the gender, distance from external opening of the fistula to the anal canal and fistula type. In additionally, there was no statistically significant difference with advanced age.

Discussion and Conclusion: In this study we found that; age, gender, distance from the opening of the fistula to the anal canal and fistula type do not seem influential in the recurrence of perianal fistulas. Age has emerged as an important factor in wound healing but in this study, it was not statistically significant at fistula recurrence.

Keywords: Anal Fistula, Cell Senescence, Relapse

Öz

Giriş ve Amaç: Perianal fistüller zor tedavi edilen hastalıklardan birisidir. Genellikle tanısı kolaydır; ancak ilave tetkikler gerekebilir. Yara iyileşmesinde yaş çok önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmamızda, ileri yaşın perianal fistül nüksü ile bir ilgisi olup olmadığını inceledik.

Yöntem ve Gereçler: Ocak-2010 ve Ocak-2016 tarihleri arasında fistülotomi+küretaj yapılan 242 hasta geriye dönük olarak incelendi. Bunlardan 18'i nüks nedeniyle en az iki defa daha(13 hasta iki, 5 hasta üç kez) opere edilmişti. Bu hastaların cinsiyet, yaş, fistül tipi ve dış ağzının anal kanala uzaklığı retrospektif olarak kaydedildi.

Bulgular: Grup 1 ve Grup 2'yi karşılaştırdığımızda cinsiyet, fistül dış ağzının anal kanala olan mesafesi ve fistül tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bunun yanında ileri yaşın, fistül nüks sıklığında etkili olduğuna dair istatistiksel olarak bir fark tespit edilemedi.

Tartışma ve Sonuç: Yaptığımız bu çalışmada perianal fistüllerin nüksünde yaş, cinsiyet, fistül ağzının uzaklığı ve fistül tipi etkili gibi görünmemektedir. Yara iyileşmesinde yaş, önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır, fakat bu çalışmada fistül nükslerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Anal Fistül, Hücre Yaşlanması, Nüks

Introduction:

Patients usually complain of flow with perianal fistulas from the perianal region and usually diagnosed by simple physical examination. This disease is negatively affects patients' lives, reduces the quality of normal working and living conditions. Recovery will not be easy because of polluted areas.

In the case of can not diagnosed, they should be applied advanced diagnostic methods like anosopes, rectosigmoidoscopes or MRI(Magnetic Resonance Imaging). The diagnosis is made with anoscopy and rectosigmoidoscopy and MRI also analyzes the course of the fistula in the tissue. In this way, we try to determine the most appropriate treatment approach.

Age emerges as a factor of effecting and delaying the treatment in most diseases. This delay are believed to due to the destruction of lipids and nucleic acids by increasing oxidative stress and intracellular proteins, also it is thought to be related to decreasing neovascularization and impairing fibroblast function in the healing process(1).

Materials-Methods:

In this retrospective study, we want to investigate the recurrence of perianal fistula patients if is dependent with the patient's age that we operated in our clinic. We examined the patients which first operations were fistulotomy + curettage

operation of cryptoglanduler perianal fistula diseases between January 2010 and January 2016 dates, retrospectively.

Patient informed consent were not received because the study is retrospective.

A total of 242 patients had a fistula and these patients had been fistulotomy + curettage operation. Eighteen of these patients was operated again because of recurrence. Mean age was 41.16 ± 14.66 of all patients with recurrence. Fifteen were male and three were female of these 18 patients. Thirteen patients had surgery twice(Group 1) and five patients had surgery three times(Group 2) for recurrence.

Statistical Analysis:

Kolmogorov-Smirnov test was applied for the obtained data using SPSS(18.0 for Windows; Inc. Chicago, IL, USA) statistical software. Independent Samples T test, Pearson-R test, Spearman's Rho test, Fisher's Exact Test and Chi-Square test were performed after observing the values were parametric.

Results:

According to our data, there were no statistically significant difference according to gender, external opening of the fistula from distance to the anal canal and age between Group 1 and Group 2. Again, a statistically significant difference could not be determined compared to the obtained results with fistula types. According to the results obtained from our study, the

frequency of recurrence in advanced age is not generally correlated with each other. Namely, fistula recurrence were not associated with advanced age($p=0.443$)

Table: Correlation table in our perianal fistulas

	Group 1	Group 2	p
Age	39,461±15,025	45,6±14,258	0,443
Gender(M/F)	11/2	4/1	1,0
Distance to the anal canal (cm)	3,769±0,599	4±1,414	0,624
Fistula Shape (n)			
Intersphincteric	9	1	
Transsphincteric	4	3	
Suprasphincteric	0	1	

($p<0.05$ is statistically significant)

Discussion:

Perianal fistulas are diseases which are difficult to treat and can create problems to both surgeons and patients in terms of relapse. Because of perianal discharge causes deterioration of the social life, there are high expectations in the first operation. Depending on various factors, relapsing creates serious disappointment at the patients.

Cryptoglandular infections, Crohn's Disease, radiotherapy and secondary malignancies are within the etiological factors(2, 3). The most

problematic of these is Crohn's disease. Inflammatory processes develop in Crohn's disease in the colonic area, as is known; and they are probably the biggest obstacle in front of healing.

Treatment options include fistulotomy, core out fistulectomy, seton placement, endorectal flap advancement, anocutaneous flap advancement, excision and internal sealing, cyanoacrylate or fibrin injection, fistula plug placement, video-assisted anal fistula treatment(VAAFT) and ligation of the intersphincteric fistula track(LIFT)(4).

Perianal fistula disease is seen 12.3 in men and 8.6 in women per 100.000 people(2). For the first time, classified by Parks et al(intersphincteric, transsphincteric, suprasphincteric and ekstrasphincteric)(5)but now are called the high fistulas and low fistulas. High perianal fistulas comprises middle and/or top third part of the anal sphincter complex, despite low perianal fistulas comprises the first part of this complex(6).

Perianal fistulas are surrounded by tough fibrous tissue tubules filled with granulation and are usually as the result of perianal abscess. Its treatment is surgical and tract of fistula shape directly affects the complications. Wrong decisions, results with recurrence of the disease or fecal incontinence(7).

Crohn's disease has a high relapse rate and usually different treatment from cryptoglandular fistulas(8). Stem cells injections derived from adipose tissue may be curative related with these diseases. However, the main reason for perianal fistulas are cryptoglandular (9).

Advanced age affects negatively in wound healing. Diabetes, secondary infections and malignancies are the factors delaying wound healing besides age. In a study that assessing the duration of the recovery has been determined that delaying of 1.9-day on epithelialization in elderly patients compared to younger patients(10). Related with age, occurs a decrease in number of antigen-presenting cells(for example Langerhans cells, mast cells)(11). Older endothelial cells can not synthesize enough nitric oxide which is a vasoactive mediator. Accordingly, decreasing in capillary permeability and neutrophil diapedesis occur. Overall, the immune response appears to not has been sufficient(12).

Conclusion:

It is clear that advanced age cause delays in wound healing in patients. In this study, we examined starting from the assumption of the correlation on advanced age with delayed epithelialization between the frequency of recurrence but have not obtained a statistically significant result. Probably, other factors are more effective than age in the recurrence of perianal fistulas.

References:

1. Fujiwara T, Duscher D, Rustad KC, Kosaraju R, Rodrigues M, Whittam AJ, et al. Extracellular Superoxide Dismutase Deficiency Impairs Wound Healing in Advanced Age by Reducing Neovascularization and Fibroblast Function. *Experimental dermatology*. 2015.
2. Sainio P. Fistula-in-ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects. *Annales chirurgiae et gynaecologiae*. 1984;73(4):219-24.
3. Amato A, Bottini C, De Nardi P, Giamundo P, Lauretta A, Realis Luc A, et al. Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: a consensus statement developed by the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR). *Techniques in coloproctology*. 2015;19(10):595-606.
4. Parthasarathi R, Gomes RM, Rajapandian S, Sathiamurthy R, Praveenraj P, Senthilnathan P, et al. Ligation of the intersphincteric fistula tract (lift) for the treatment of fistula-in-ano: tertiary care centre experience from South India. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2015.
5. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *The British journal of surgery*. 1976;63(1):1-12.
6. Gottgens KW, Janssen PT, Heemskerk J, van Dielen FM, Konsten JL, Lettinga T, et al. Long-term outcome of low perianal fistulas treated by fistulotomy: a multicenter study. *International journal of colorectal disease*. 2015;30(2):213-9.
7. Visscher AP, Schuur D, Roos R, Van der Mijnsbrugge GJ, Meijerink WJ, Felt-Bersma RJ. Long-term follow-up after surgery for simple and complex cryptoglandular fistulas: fecal incontinence and impact on quality of life. *Diseases of the colon and rectum*. 2015;58(5):533-9.
8. Gottgens KW, Smeets RR, Stassen LP, Beets G, Breukink SO. Systematic review and meta-analysis of surgical interventions for high cryptoglandular perianal fistula. *International journal of colorectal disease*. 2015;30(5):583-93.
9. Hawkey CJ. Stem cell transplantation for Crohn's disease. *Best practice & research Clinical haematology*. 2004;17(2):317-25.
10. Holt DR, Kirk SJ, Regan MC, Hurson M, Lindblad WJ, Barbul A. Effect of age on wound healing in healthy human beings. *Surgery*. 1992;112(2):293-7; discussion 7-8.
11. Swift ME, Burns AL, Gray KL, DiPietro LA. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *J Invest Dermatol*. 2001;117(5):1027-35.
12. Rivard A, Fabre JE, Silver M, Chen D, Murohara T, Kearney M, et al. Age-dependent impairment of angiogenesis. *Circulation*. 1999;99(1):111-20.

Menisküs Cerrahisinin Geleceği; Menisküs Doku Mühendisliği

Future of Meniscus Surgery; Meniscus Tissue Engineering

Mehmet Akif ALTAY¹, Baki Volkan ÇETİN¹

1 Harran Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Şanlıurfa,

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Mehmet Akif ALTAY-Harran Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Şanlıurfa
+90 4143184005 e-mail:maltay63@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 21/03/2017

Kabul tarihi / Accepted: 04/08/2017

Öz.

Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalarla diz eklemi için menisküslerin anatomik, biyomekanik ve fonksiyonel önemi ortaya konmuştur. Menisküs, eklemin hayati bir parçası olarak eklem kıkırdağının bozulmasını ve osteoartit gelişimini engellemektedir. Günümüz onarım teknikleri menisküsün periferik vaskülarize bölgesindeki sınırlı lezyonlarda etkili olmaktadır. Fonksiyonu, eklem fonksiyonuyla direkt ilişkili merkezi avasküler bölge lezyonunun tedavisi ise ciddi bir sorun olarak bulunmaktadır.

Tüm yaş grupları özellikle çocuklar artan şekilde daha zorlu, yarışmalı ve hatta profesyonel sporlarla uğraşmaktadır. Bunun sonucu olarak menisküs cerrahisi daha genç yaşlarda uygulanmakta ve uzun yaşam süreci içerisinde daha az sağlam menisküs dokusu korunabilmektedir. Genç ve aktif hastalarda parsiyel mediyal menisektomi sadece mekanik aksı hafifçe varusa kaydırsa da diz dengesinin bozulmasında başlangıç noktası olacaktır. Bozulan diz dengesi ve artan yüklenmenin ardından kaçınılmaz bir şekilde osteoartit gelişimine neden olmaktadır. Bu yüzden genç ve orta yaş hastalar için yeni rejeneratif stratejilere ihtiyaç olduğu açıktır.

Bugüne kadar belli ölçüde menisküs lezyonlarının restorasyonu anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün sağlanması için invitro menisküs yapısı elde etmeye yönelik farklı yaklaşım ve stratejiler denenmiştir.

Uygun hücre kaynaklarının seleksiyonu (otolog, allogenic, ksenogenik ve kök hücreler) menisküs onarım mühendisliğinde anahtar noktalardan biridir. Ayrıca çeşitli skafoldlar geliştirilmiştir. Bunlar deneysel ve klinik çalışmalarla üretilmekte ancak bazı problemlerde beraberinde gelişmektedir (stresi perdeleme, degradasyon sonucu meydana gelen yan ürünler vb). Bu problemler yeni stratejilerin geliştirilme ihtiyacını doğurmuştur. Skafoldsuz yaklaşımlar, kendi kendine toplanarak (self – assembly) çoğalma, birçok kimyasal/biyokimyasal ve mekanik uyarının, ayrıca gen terapisinin de fonksiyonel yeni doku formasyonu oluşumundaki yeri araştırılmıştır.

Bu yazı yeni menisküs rejenerasyon stratejilerine olan ihtiyacı ortaya koyacak şekilde günümüzdeki son duruma bir bakış sağlarken geleceğe yönelik yapılması gerekli çalışmalar hakkında klinisyene fikir vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Menisküs, Cerrahi, Doku

ABSTRACT

In recent years scientific researches have established the anatomical, biomechanical, and functional importance that the meniscus holds within the knee joint. As a vital part of the joint, meniscus acts to prevent the degeneration of articular cartilage, and the development of osteoarthritis. Current repair techniques are only effective in treating lesions located in the peripheral vascularized region of the meniscus. Healing lesions found in the inner avascular region, which functions directly related to joint function, is considered to be a significant challenge.

All age groups and in particular children increasingly participate in more extreme, competitive or even professional sports. The consequence of this fact is that meniscal surgery is performed at a younger age, and less meniscus tissue is preserved for a lifetime period. In young, active patients a partial medial meniscectomy will be the starting point for a disturbed homeostasis of the knee, even if the mechanical axis is only slightly varus aligned. This altered knee homeostasis and increased loading inevitably leads to the development of osteoarthritis. Therefore there is a clear need for regenerative strategies in these young and middle aged patients. So far, different

approaches and strategies have contributed to the in vitro generation of meniscus constructs, which are capable of restoring meniscal lesions to some extent, both functionally as well as anatomically. The selection of the appropriate cell source (autologous, allogeneic, or xenogeneic cells, or stem cells) is regarded as one of key points for meniscal tissue engineering. Furthermore, a large variation of scaffolds for tissue engineering have been proposed and produced in experimental and clinical studies although a few problems with these (byproducts of degradation, stress shielding). Problems have shifted research interest toward new strategies (scaffoldless approaches, self-assembly). A large number of different chemical/biochemical and mechanical stimuli and also gene therapy have been investigated, in terms of encouraging functional tissue formation. In this review, we will give an overview on the need of research for meniscus regeneration, and provide a perspective, from the clinician's standpoint, for designing future regenerative strategies.

Key words: Meniscus, Surgery, Tissue

1. Menisküs doku mühendisliğinde (MDM)

hücre kaynakları

✓ Otolog hücreler

Doku mühendisliğindeki en önemli hedef doğal dokunun yerine onun fonksiyonunu görebilecek dokunun üretilmesidir (1). Araştırmalarda **orijinal menisküs dokusuyla** biyomimetik ürünün geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bunun için biyolojik olarak eriyebilen skafold üzerine yerleştirilen doğal menisküs hücreleri yoluyla fibrokırdak Ekstra Sellüler Matriksin (ESM)

üretilmesi amaçlanır (2). Ancak sadece menisküsün iç bölgesinden elde edilen hücreler yeterli matriks glikozaminoglikanlarını (GAG) üretebilmektedir (3). Mevcut tekniklerle belirli sayıda hücre izole edilebilmektedir. Bu problemi aşmak amacıyla çalışmalar **otolog menisküs hücrelerinin** tek tabakalı kültür ortamında çoğaltılmasına yoğunlaşmıştır bu da ESM gen ekspresyonunun baskılanmasıyla sonuçlanmıştır (4). Benzer şekilde **otolog kondrositler** kullanılmıştır. Bu hücrelerin daha fazla GAG ve

kollajen tip II ürettikleri bilinmektedir (2,5). Ancak bu hücrelerde diferansiye (dejenere olması veya yaşlanma dönemine girmesi) olmaktadır. *Bu sebeplerden MDM için başka hücre kaynaklarının araştırılması ihtiyacını ortaya çıkarmıştır.*

✓ **Allojenik ve ksenojenik hücre kaynakları**

İlk çalışmalarda geniş bir hayvan modelinde, **allojenik artiküler, auriküler ve kotsal kondrositler** menisküs avasküler bölge lezyonlarında iyileşmeye pozitif etkisi gösterilmiştir (6). **Ksenojenik hücrelerin** kullanımıyla ilgili de artan sayıdaki çalışma bulunmaktadır. Ramallah ve ark. (7), 30 tavşan femoral kondilinde kıkırdak defekti oluşturmuş. Defekt alanına domuzdan alınarak kültüre edilmiş kondrositleri infüzyon yolu ile uygulamıştır. 24 saat sonra eklem kıkırdağına uyum sağladığı görülmüş, ölçülebilir bir immun cevap saptanmamıştır.

✓ **İnsan emriyonik kök hücreleri (hEKH)**

Hasarlı dokuların (eklem kıkırdağı, menisküs, intervertebral disk, temporomandibular eklem ve kalp kası) rejenerasyonu için kök hücrelerin kullanımı güncel ilgi alanıdır (8). hEKH'lerin pluripotent olmaları ve sınırsız çoğalma kapasiteleri nedeniyle doku mühendisliğinde kullanılacak ideal hücre kaynağı olabileceği düşünülmüştür (8). Bu konuda önemli bir adım Hoben tarafından atılmıştır. Bu çalışmada hEKH'ler büyüme faktörleriyle ve/veya primer

hücrelerle (kondrosit, fibrokondrositler) kültüre edilmişlerdir. Kültür süresi sonunda hücrelerin yüzey markerlarına bakılarak GAG ve kollajen üretme kapasiteleri değerlendirilmiştir. Bu tedavi şemalarının karşılaştırılması sonucunda **TGF- β 3** ve **BMP-4 kombinasyonunun** tip I, II, VI kollajen üretme kabiliyetinde olduğu ve 6.7 ve 4.8 kat fazla GAG ve kollajen üretebildiği gösterilmiştir. Ayrıca **fibrokondrositlerle** yapılan co-kültürlerde 9.8 kat fazla kollajen üretimi saptanmıştır. Bu çalışma sonunda hEKH temelli en az 3 farklı efektif stratejiyle fibrokıkırdak doku üretilebileceği gösterilmiştir (9).

✓ **Adult (yetişkin) kök hücreler – Mezanşimal Kök Hücreler (MKH)**

MKH'ler; stromal orjinli multipotent progenitor hücrelerdir ve yetişkin ve fetüsün farklı dokularından izole edilebilmekle birlikte asıl temel kaynağı yetişkin kemik iliğidir (10). MKH'ler mezanşimal doku üretimi yapabilecek (kıkırdak, kemik, ligament, kas, yağ, dermal ve diğer bağ doku) hücelere farklılaşabilirler (11). MKH'ler çok çeşitli immun regülatör molekülleri üretebilir ve iyileşme sürecine katkıda bulunabilecek parakrin trofik mediyatörleri salgılayabilir (12).

MKH temelli tedavinin farklı stratejilerle uygulandığını literatürde görüyoruz: **Lokal MKH'nin insitu aktivasyonu**yla migrasyon, proliferasyon ve farklılaşmasının incelenmesi. Bu asellüler skafold transplantasyonu (13) yoluyla

veya VEGF gibi MKH fonksiyonlarını stimüle eden büyüme faktörlerinin lokal uygulanması şeklinde yapılmıştır (14).

Bir diğer yöntem **otolog MKH' nin lokal uygulamasıyla** travma, dejenerasyon veya bozulmuş vaskülarite sonucu hasarlanmış lokal hücre popülasyonunun artırılmasıdır. Günümüzde birçok cerrah bu metodu kullanarak yüksek etkinlik, düşük risk ve maliyet elde etmektedir. Bu yaklaşımla birkaç temel teknik geliştirilmiştir. Bunlar içinde;

- 1. Vasküler geçiş sağlayan tüneller oluşturmak (Abrazyon Terapisi);** menisküsün vasküler bölgesinde tüneller oluşturacak şekilde delinerek kan ve beraberinde MKH'lerin hasarlanmış avasküler bölgeye sızmasına olanak verilir (15,16).
- 2. Vaskülarize sinovyal flapler veya fibrin pıhtısı** aynı mantık temelinde kullanılır (17,18). Literatürde sonuçlarda tam bir tutarlılık olmadığı görülür.

Çoğaltılmış veya modifiye edilmiş MKH; ilk girişim 2005'te Izuta tarafından yapılmıştır. *Otolog Kemik İliği Kökenli MKH'ler(Kİ-MKH)*(yeşil floresan protein transgenik farelerden elde edilen) izole edilerek tek tabakalı kültürde çoğaltılmış ve avasküler bölgede bulunan meniskal defekt alanına transplante edilmiş. 8 hafta sonra izlemlerde MKH'lerin canlı olduğu ve menisküs yırtığı içinde çoğaldığı ve fazla miktarda ESM üretimiyle beraber

avasküler bölgenin iyileşmesine yardımcı olduğu görülmüştür (19). Aynı doğrultuda *MKH'ler skafold üzerine ekilmiş* ve efektif sonuçlar elde edilmiştir (20). *MKH'nin invitro çoğaltılmasının primer avantajı* hücre sayısının artırılmasıdır. *Dezavantajları ise,* kültür sırasında olası hücre enfeksiyonu, implantasyon öncesi proliferasyon kapasitesinin azalmasıdır (21). Bir diğer tehlike (literatürde belirgin raporlanmamasına rağmen) tümör benzeri oluşumlardır.

MDM açısından MKH'ler çok önemli hücrelerdir. MKH'ler farklı anatomik bölgelerden alınmış ve hayvan modellerinde kültür/dağılım teknikleri ile incelenmiştir. MKH'in intrinsik terapötik potansiyeli direk/indirek olarak menisküs iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. Menisküs dokusunun kompleks olması, parsiyel vaskülaritesi, türler arası menisküsün değişkenliği, doku içindeki farklı hücre tipleri gibi nedenlerle çok az teknik klinik uygulamada yer bulmuştur (22). Günümüzde en iyi MKH kaynağı ve optimum uygulanma şekli halen araştırılmaktadır.

2. MDM'de Skafold (model iskelet) kullanımı İdeal menisküs implantında olması gerekli 3 önemli özellik;

- 1. Mekanik özellik;** heterojen yüklenmeye maruz kalan menisküsün mekanik özellikleri, doku anizotropisi, geometrisi, hibridizasyon özelliklerini içerir (23).
- 2. Biyoaktivite;** hücre fenotipinin sürdürülebilirliği, ESM üretiminin

uyarılması, immun cevabın oluşmaması ve konak –doku uyumunu sağlaması olarak tanımlanabilir.

3. *Şekil-Yapı özelliği*; kolay şekillendirilen, kolay elde edilen, işlenebilir, sterilizasyon ve cerrahi implantasyona uygun olmalıdır.

Skafoldlar 4 sınıfa ayrılabilir;

1. *Sentetik polimerler*, vücutta bulunmaz, en azından polimer formunda bulunmazlar.

2. *Hidrojel*, hidrofilik kolloidler olup geniş miktarda su tutabilme kapasitesindedirler. Doğal veya sentetik yoldan elde edilebilirler.

3. *ESM komponentli skafoldlar*, primer olarak kollajen ve hyalüronan gibi doğal matriksin makromoleküllerini içerirler.

4. *Doku kaynaklı materyaller*, hücre içermeyen ESM ve ayrıca ince barsak submukozası gibi canlı doku parçaları içerir.

Her skafold farklı üstün özellikler içerirler. Bu nedenle hibrid ve kompozitler oluşturulmuştur. Hücre ekili polimerler asellüler skafoldlara göre rejeneratif kapasite açısından daha üstündür (1).

1. *Sentetik polimer skafoldlar*

Sentetik polimerler; poliüretan (PU), polikaprolakton(PCL), Polilaktik asit (PLA), Poliglikolik asit (PGA) ve Polilaktik-glikolik asit (PLGA) vb. Bir çok farklı şekilde üretebilirler, elde edilmeleri kolaydır ve uygun por boyutları, lif boyutları, mekanik özellikleri ve uygun geometrinin sağlanabildiği bir gruptur. Bu avantajlara karşılık, minimal intrinsik

biyomimetik ve biyoaktif özellikler zayıf özellikleridir. Gelişmelere rağmen sentetik polimer skafoldların temel dezavantajı *fonksiyonel olarak sağlam bir matriks geliştirmeden önce invivo meydana gelen skafold degradasyonudur*. Çözülmesi gerekli bir başka sorunda *sentetik polimer yapının konak dokuyla olan uyumudur* (1).

2. *Hidrojel Skafoldlar*

Hidrojel, poli N-izopropilakrilamit (PNIPAAm) gibi sentetik materyal olabileceği gibi Alginat gibi doğal materyalde olabilir. Genellikle %90'dan fazla olan su içeriği hidrojinin fiziksel özellikleri belirlemek açısından önemlidir. Hidrojeller ayrıca çok yönlüdür. Bir çok metodla birlikte kullanılabilir (24). Jel formu reversibldir (25). Hücrelerle ve büyüme faktörleriyle şekillenebilir (26,27). Hidrojellerin kimyasal fonksiyonel yapısı daha doğal mikro ortam oluşturmak için kullanılmıştır. Hidrojeller çevresel faktörlere (ısı, pH, elektriksel yük, ultrasound veya tuz konsantrasyonu) cevap olarak reversibil jel özelliğindedir. Bu özellik "**Akıllı Biyomateryal**" adı verilen enjektabil skafoldların geliştirilebilmesine olanak vermiştir. Böylece sıvı şekilde enjekte edilerek vücutta katı hale gelebilecektir (25,28).

Hidrojel farklı bir skafold sınıfı sunmuşlardır. Fakat *mekanik özellikleri* (özellikle gerilim) ve *biyoaktivitesinin* (özellikle menisküs hücre fenotipi ve ESM sentezi) geliştirmeleri gerekmektedir. İleri çalışmalar ESM

moleküllerinin biyoaktif özelliklerini kombine edecek şekilde hidrojel skafoldlar çeşitlendirilecektir.

3. ESM komponentler ile yapılan skafoldlar

Menisküsün primer fonksiyonlarının altındaki temel faktörün ESM olduğu kabul edilir. ESM komponentli skafoldlar, orijinal matriksin bolca bulunan makromolekülleri üzerinden şekillendirilmişlerdir. Örneğin, **kollajen menisküs implantları** veya **hyalüronan skafoldlar**. Bunların kombinasyonları da yapılabilir (kollajen-GAG skafoldlar veya birden fazla tipte kollajen içeren skafoldlar). **Kollajen skafoldlar**, birçok işleme metoduna uygundur; nanofiber elektrospinning, anizotropik yerleştirme ve çaprazlama (cross-linking). *Bu metodlar dolayısıyla ESM skafoldlar sentetik skafoldlara göre daha güçlü yapıdadır.* ESM skafoldlar ekilen hücreler için biyoaktiviteyle beraber **daha doğal** bir çevrede sağlarlar. Genel olarak ESM komponentli skafoldlar sentetik ve hidrojel materyalli skafoldlara göre içerik olarak **daha biyomimetik** özelliktedir (1). **HYAFF -11**: Hyalüronan içindeki glukronik asit gruplarının modifiye edilmesi ile elde edilen bir ESM komponent skafolddur.

Klinik açıdan bakıldığında ESM komponentli skafoldlar diğer tüm skafold türlerinden daha dikkat çekicidir. Nedeni de **kollajen menisküs implantlarının** kullanılıyor olmasıdır. Kollajen menisküs implantı cerrahi bir yama olarak

sığırdan elde edilen kollajen tip I ve aldehitlerle çaprazlamayla elde edilerek öncelikle lateral ve medial menisküs şekli verilir (29). Çok merkezli yapılan kollajen menisküs implant çalışmasında; menisküs restorasyonunda parsiyel menisektomiye göre kollajen menisküs implantıyla cerrahiden bir yıl sonra daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Menisküs problemleri nedeniyle kronik semptomları olan hastalarda implant sonrası yedinci yılda, aktivite skorlarında artışlar saptanmıştır (30). Ancak kollajen menisküs implantı total menisektomili hastalar için bir tedavi seçeneği değildir. Ayrıca *implant sonrası degradasyon* ve küçülmeye bağlı *şekil uyumsuzluğu* önemli bir problemdir (31). *İmplantın süürasyonundaki zorluk* kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu asellüler skafoldun iyileşmedeki primer etkisinin, hücre migrasyonu ve menisküs matriks sentezi olduğu düşünülmektedir. Koyunlarda yapılan çalışma sonuçlarına göre kollajen menisküs implantına ekilen otolog fibrokondrositler iyileşmeyi geliştirmektedir (7). Bu çalışmada ekili implant ekili olmayana göre anlamlı derecede büyüktür. Ayrıca ekili implantın daha fazla ESM depolaması ve daha düşük selülarite gösterdiği histolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışma ekili implantlarda matriks remodellinginin arttığı sonucunu bildirmektedir. Bu çalışma itibariyle FDA 2008 yılında asellüler kollajen menisküs implantını yürürlükten kaldırmıştır. Çalışma

hücreye dayalı doku mühendisliğine yönelinmesiyle sonuçlanmıştır (1).

Genel olarak ESM komponent içeren skafoldlar birçok özelliği bünyesinde bulundurur; mekanik, bioaktivite, yapısal. Bu kategori skafold temelli doku mühendisliğinde en çok gelecek vadeden gruptur. Uygun lubrikasyon ve skafold degradasyon kinetiklerinin kontrolü için uygun ESM komponentinin tanımlanması ileri çalışmalar için fırsat alanlarıdır.

4. Dokudan elde edilen skafoldlar

Doku kaynaklı skafold materyalleri işlenmiş doku (örnek ince bağırsak mukozası-İBKS), desellülarize ESM (dESM) ve ipektir. Bu tür materyallerin kullanımı ESM komponentleri ile benzer şekildedir; hücre ekimi için doğal mikro ortam oluşturmak, migrasyon ve ESM depolama amaçlanır. Bu skafoldların geometrik uygunluğu ve biyoaktiviteleri yüksek olmakla beraber doğal dokudan elde edilme zorunlulukları nedeniyle problemlidir. Çalışmalardan çıkan sonuçlarda doku büyümesi olduğu fakat biyomekanik özelliklerin ve/veya kıkırdak dejenerasyonun kötüleştiği yönündedir (32-34). Yani rejenere doku *mekanik açıdan yetersizdir*. Doku kaynaklı menisküs skafoldlarının resellülarizasyon sonrası biyolojik ve mekanik performansının geliştirilmesi ve invivo implantasyonu çalışılması gereken alanlardır.

3. Skafold kullanılmadan dokunun kendi kendine toplanması (KKT)

Son yıllarda “Kendi Kendine Toplanma (KKT)” fonksiyonel kıkırdak, fibrokıkırdak, vaskülarite ve retina rejenerasyonu için desteklenmeye başlandı (35). Kıkırdak ve fibrokıkırdak dokusunda “Kendi Kendine Toplanma” yaklaşımı skafoldların yerini almaya başlamıştır. **KKT**, yüksek yoğunluklu hücre ekimi, hücre-hücre adezyonu, hücre – matriks adezyonu ve hücre – hücre sinyalleşmesi ve hücrelerin hızlı bir şekilde gelişerek matriks ile birleşerek ölçülebilir mekanik özellikler göstermesi temeline dayanır (35-37). Bu işlemin karakteristiği; artiküler kondrositler hücre birleşmesi sırasında yüksek miktarda N-kadherin ekspresyonu gösterir. Ardından kollajen VI perisellüler matriks sentezi ve sonunda kollajen II ve GAG ile ESM sentezi yapılır (37). Skafold desteğine olan ihtiyacı ortadan kaldırarak doku mühendisliğine bir çok avantaj sağlamaktadır. Skafold kullanılmayan metod, biyomateryal kullanımını terk etmek manasına gelmemektedir. KKT süresince sirküler agaroz içinde şekillenmesiyle sirküferansiyel kontraktıl güçler yeni dokunun anizotropisinin gelişmesine yardımcı olur (38).

4. Menisküs Doku Mühendisliğinde Biyokimyasal Stimülüs Uygulamaları

MDM’de en önemli biyokimyasal stimülüs **büyüme faktörleridir**. Hepsi içinde menisküs hücre proliferasyonunda **b-FGF**’nin güçlü bir cevap oluşturduğu bilinmektedir (39). Büyüme faktörlerinin özelliklerinin incelendiği çalışmada

menisküs hücrelerinin proliferasyonu stimüle edilmiştir. Bunlar içinden b-FGF, PDGF-AB, EGF ve TGF- α proliferasyonu artırırken içlerinde en büyük etkiyi b-FGF göstermiştir (39). Bu dört büyüme faktörü ayrıca menisküs hücrelerinin *kollajen sentezini* de uyardır. *Menisküs hücre migrasyonu* üzerine olan etki incelenmiş. PDGF-AB ve HGF'nin menisküsün tüm bölgelerinden hücrelerin göçünü uyardığı gözlenmiştir (40). TGF- β ailesinin menisküs hücrelerinin *matriks proteinlerini artırma* kabiliyeti gösterilmiştir (3,36,41). TGF- β_1 ayrıca; *Lubrisin veya yüzeyel bölge proteinini (SZP)* artırdığı görülmüştür. Bu protein kıkırdak üzerinde *lubrikasyona* yardımcı olduğu kabul edilen proteindir. Son olarak TGF- β 'nin menisküs hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (39). **Menisküs hücrelerinin proliferasyon/üretim fonksiyonları arasında birine doğru yönelerek o fonksiyonu yaparak diğerini terkettiği izlenmiştir.** Büyüme faktörlerinin bir diğer önemli fonksiyonu *matriks kontraksiyonunu düzenleyebilme* özelliğidir. Hem fibroblastlar (42) hem de artiküler kondrositler (43) çevrelerindeki matriks üzerinde lokal kontraktıl güç uygularlar. Çevre dokular, kontraksiyonun kontrolsüz olmasında yardımcı olurlar. Çünkü ESM'nin sıkışık yapısı ve dizilimi, anizotropik dizilime ve daha güçlü mekanik özelliklere neden olacaktır. Bir diğer konu fibroblast kontrollü kontraksiyonun inhibisyonu tendonların mekanik özelliklerinin

gelişimini engellemektedir (44). Bununla birlikte çok fazla kontraksiyon yapının uygun olmayan geometrisini açıklayacaktır (38). Kontrolsüz kontraksiyonun kıkırdak için biyofiziksel anlamı, daha fazla skar dokusu oluşumudur. TGF- β_1 ve PDGF, menisküs hücreleri, fibroblast ve artiküler kondrositler tarafından daha güçlü matriks kontraksiyonu demektir (36,45). FGF-2 ve IGF-1 ise artiküler kondrosit kontrollü kontraksiyonu artırmaktadır (46). *Menisküs hücre fenotipi*, tek tabakalı çoğaltma sırasında FGF-2 işlemiyle korunabildiği, TGF- β_1 ile yapılan işlemle menisküs fibrokondrositlerinin daha kondrositik fenotipe zorlandığı görülmüştür. Kondrositler tarafından üretilen meniskal fibrokıkırdak farklı bölgeler içeren bir dokudur. Bazı bölgelerde hyalin artiküler kıkırdağa benzer bazı bölgelerde ise benzemez. Bu çeşitli sonuçlar göstermektedir ki hücrelerin gösterdiği potansiyel nedeniyle gelecek çalışmalar *fibrokıkırdak farklılaşması* üzerine olacaktır. *Kondroitinaz ABC (C-ABC)* bir diğer biyokimyasal stimulandır. Bu enzim proteoglikanların neden olduğu artmış basınç ile kollajen ağının neden olduğu gerilme kuvveti arasında dinamik bir denge sağlar (47). Kıkırdak GAG içeriğinin enzimi tüketimi, dokunun tensil özelliğini artırır (36,48). Gerçekten de serum serbest C-ABC tedavisi (self-assembled ve agaroz skafold içinde) ile tedavisi kontrol grubuna göre artmış tensil özellik gösterir. KKT menisküs yapılarında (menisküs hücreleri ve artiküler kondrositlerden oluşan) C-ABC tedavisi

ile yaklaşık 2-3 kat artmış tensil modulus saptanmıştır (36).

Gelecek çalışmalar, konvansiyonel olmayan büyüme faktörleri (mesela serum kaynaklı fosfolipid ajan lizofosfatidik asit (LPA)) üzerine yoğunlaşabilir. Anti apoptotik özelliği geniş olarak çalışılmıştır. PRP (platelet rich plasma) kaynaklı olan faktörler olabilir. PRP'nin matriks depolanması ve monolayer ortamda menisküs hücre proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (49). Fibrokırdak dokunun biyokimyasal stimulus yolu ile oluşturulması yeni çalışılmaya başlanan bir tekniktir ve geliştirilmeye açıktır.

5. Menisküs Doku Mühendisliğinde Mekanik Stimulasyon Uygulamaları

Menisküs hücreleri mekanik stimulusa ya pozitif yanıt vererek fibrokırdak ESM yapımını artırır veya negatif şekilde matriks çözücü ve inflamatuvar faktörlerin salınımına neden olur. Menisküs dokusunu uyarmak üzere birçok farklı metod bulunmaktadır. Bunlar içinde yüksek ve alçak makaslama sıvı perfüzyonu, hidrostatik basınç, direk kompresyon ve ultrasound bulunur. Eksplant ve sentetik doku uygulamaları **hidrostatik basınca cevap** olarak farklı remodeling şekilleri göstermiştir. Mesela; tavşan menisküs eksplantları siklik hidrostatik basınca maruz bırakılmışlardır. Sonucunda *inflamatuvar faktörler ve matriks çözünen proteinlerin miktarı artmıştır* (50). Bu yapılarda kollagen ve GAG içeriği ve *kompresif özellikler* kontrol grubu ve dinamik hidrostatik rejimlere göre *anlamlı olarak*

yüksek bulunmuştur (51). Ayrıca PLLA skafolda ekili tavşan menisküs hücrelerine hidrostatik basınç ile stimülasyona ek olarak TGF- β_1 kombine edilmiş. Kollajen ve GAG içeriklerinde ekstra artış ve kompresif güçte sinerjistik artış elde edilmiştir (52). **Direk kompresif stimülasyon** incelenmiş yetersiz veya fazla yüklenmenin olumsuz sonuçları olduğu gözlenmiştir. Mesela: statik ve dinamik yüklenme rejimleri uygulanmış; Tip I, tip II Kollajen ve dekorin mRNA seviyelerinde düşme, matriks çözücü metalloproteinaz-1 (MMP-1) ve kollajenaz mRNA seviyelerinde artış meydana gelmiştir (53). Domuz menisküs eksplantları üzerine uygulanan dinamik kompresyon nitrik oksit üretimini artırmıştır. *Nitrik oksit; artrit ve menisküs dejenerasyonunu gösteren potent sinyal molekülüdür* (54). Sonuç olarak *tam doğru yüklenme olmadığından matriks ve doku çözünmesine neden olmaktadır*.

Biyolojik menisküs yüklenmesi *invivo* 1000 Newton kadardır (55). Bu yüklenmenin avasküler menisküs bölgesine besin geçisini uyardığı kabul edilir. Ayrıca menisküs hücreleri üzerine tensil yüklenmenin inflamatuvar faktörlerin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (56). Makaslama genel olarak kondrosit fenotip üzerine zararlı kabul edilirken, ossilatuar sıvı akımının menisküs hücrelerinin kalsiyum sinyalini ve GAG üretimini artırdığı gösterilmiştir (57). MDM'de uygulanan tüm yöntemler içinde mekanik stimülasyon, değişkenlerin çokluğu (metod,

uygulama zamanı, büyüklüğü, süresi, stimülasyon frekansı) nedeniyle belki de en belirsiz ve geniş fırsatlar içeren daldır.

6. Gen Tedavisi

Gen terapisi MDM'de alternatif rejeneratif stratejiler arasında kabul edilmeye başlanmıştır. Viral veya nonviral vektörler veya direk gen transferi yoluyla uygulanmaktadır. Gen transferi iyileşmeyi uyarıcı faktörlerin yaralanma alanında kodlanarak çalışması prensibine dayanır. Genellikle menisküs lezyonlarında adeno virüs, adeno ilişkili virüs ve retro virüs kullanılır. Viral vektörler, ölü hücreler içine genlerin girişini sağlayarak büyüme faktörlerinin salınmasına neden olurlar (58). Bu yolla yapılan çalışmada retrovirüs aracılı TGF- β 1 *tek tabakalı kültüre edilen insan ve köpek hücrelerine infekte edilmiş, kollajen ve proteoglikan sentezinde anlamlı artış saptanmıştır* (59). Diğer bir çalışmada hücre ekili sığır PGA skafolduna Hepatosit büyüme faktör geni (AdHGF) kodlu adeovirus infekte edilmiş. 2 hafta içinde vaskülarize fibröz doku, 8 hafta içinde menisküs benzeri vaskülarize doku oluştuğu izlenmiştir (60). Yazarlar gen transferi tekniğiyle menisküs örneklerinde kan damarı gelişiminin uyarılabileceği sonucuna varmışlardır.

Sonuç ve Gelecek beklentileri

Bu parça, MDM açısından günümüz konseptlerine genel bir bakış sağlamaktadır. Genel popülasyon içerisinde çeşitli yaş grupları arasında menisküs lezyonlarının sıklığı, mevcut

onarım tekniklerinin yetersizliği ve bunlara sekonder olarak eklem kıkırdağındaki dejeneratif değişiklikler osteortrit ile ilerleyerek dünya çapında dikkate değer sosyoekonomik maliyete neden olmaktadır. Bu nedenlerden etkili tedavi modalitelerinin MDM temelinde araştırılmasına ihtiyaç vardır. Doku mühendisliğinin amacı, hasta dokusunun yerini tutacak veya onunla bütünleşerek mekanik fonksiyonları restore edecek yapılar meydana getirmektir. Mevcut tedavi stratejileri birçok önemli dizayn prensipleri ortaya konmuştur. *İlk önce* orijinal menisküs dokusundaki hücrelere benzer fenotipte olan hücreleri içeren doku ihtiyacı olup bu ihtiyacı fibrosit ve kondrosit benzeri hücrelerin varlığı ile ortaya konmuştur. *İkinci olarak*, menisküsün biyokimyasal içeriği (kollajen, GAG) bölgesel farklılık gösteren orijinal menisküse benzer olmalıdır. *Üçüncü olarak*, fonksiyonel anizotropi menisküs mühendisliğinde bir diğer temel prensiptir. Mekanik özellikleri sağlayan fonksiyonel anizotropi uygun ESM içeriğinin taklit edilmesi ile mümkün olacaktır. Tüm bu prensiplerin incelenmesi ile doku mühendisleri tamamıyla fonksiyonel menisküs oluşturabilecektir.

Deneysel çalışmaların ilerletilmesi ve iyi dizayn edilmiş prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmalarla uzun dönem kantitatif ölçütlerin belirlenerek *invivo* değerlendirmelerinin yapılması çalışma alanlarıdır. Endikasyon ve kontrendikasyonların belirlenmesi, uygun hasta

seleksiyonu ve özelleşmiş cerrahi tekniklerde karar kılınması gerekli diğer hususlardır.

KAYNAKLAR

1. Makris EA, Hadidi P, Athanasiou KA. The knee meniscus: structure-function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration. *Biomaterials*. 2011;32(30):7411-31
2. Marsano A, Vunjak-Novakovic G, Martin I. Towards tissue engineering of meniscus substitutes: selection of cell source and culture environment. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006;1:3656-8.
3. Collier S, Ghosh P. Effects of transforming growth factor beta on proteoglycan synthesis by cell and explant cultures derived from the knee joint meniscus. *Osteoarthritis Cartilage*. 1995;3:127-38.
4. Gunja NJ, Athanasiou KA. Passage and reversal effects on gene expression of bovine meniscal fibrochondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R93.
5. Peretti GM, Gill TJ, Xu JW, Randolph MA, Morse KR, Zaleske DJ. Cell-based therapy for meniscal repair: a large animal study. *Am J Sports Med*. 2004;32:146-58.
6. Weinand C, Peretti GM, Adams SB Jr, Randolph MA, Savvidis E, Gill TJ. Healing potential of transplanted allogeneic chondrocytes of three different sources in lesions of the avascular zone of the meniscus: a pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2006;126:599-605.
7. Ramallal M, Maneiro E, Lopez E, Fuentes-Boquete I, Lopez-Armada MJ, Fernandez-Sueiro JL. Xenotransplantation of pig chondrocytes into rabbit to treat localized articular cartilage defects: an animal model. *Wound Repair Regen*. 2004;12:337-45.
8. Hoben GM, Koay EJ, Athanasiou KA. Fibrochondrogenesis in two embryonic stem cell lines: effects of differentiation timelines. *Stem Cells*. 2008;26:422-30.
9. Hoben GM, Willard VP, Athanasiou KA. Fibrochondrogenesis of hESCs: growth factor combinations and cocultures. *Stem Cells Dev*. 2009;18:283-92.
10. Campagnoli C, Roberts IA, Kumar S, Bennett PR, Bellantuono I, Fisk NM. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. *Blood*. 2001;98:2396-402.
11. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol*. 2007;213:341-7.
12. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem*. 2006;98:1076-84.
13. Nerurkar NL, Sen S, Baker BM, Elliott DM, Mauck RL. Dynamic culture enhances stem cell infiltration and modulates extracellular matrix production on aligned electrospun nanofibrous scaffolds. *Acta Biomater*. 2011;7:485-91.
14. Kopf S, Birkenfeld F, Becker R, Petersen W, Starke C, Wruck CJ. Local treatment of meniscal lesions with vascular endothelial growth factor. *J Bone Jt Surg Am*. 2010;92:2682-91.
15. Zhang ZN, Tu KY, Xu YK, Zhang WM, Liu ZT, Ou SH. Treatment of longitudinal injuries in avascular area of meniscus in dogs by trephination. *Arthroscopy*. 1988;4:151-9.
16. Uchio Y, Ochi M, Adachi N, Kawasaki K, Iwasa J. Results of rasping of meniscal tears with and without anterior cruciate ligament injury as evaluated by second-look arthroscopy. *Arthroscopy*. 2003;19:463-9.
17. Gershuni DH, Skyhar MJ, Danzig LA, Camp J, Hargens AR, Akeson WH. Experimental models to promote healing of tears in the avascular segment of canine knee menisci. *J Bone Jt Surg Am*. 1989;71:1363-70.
18. Yamazaki K, Tachibana Y. Vascularized synovial flap promoting regeneration of the cryopreserved meniscal allograft: experimental study in rabbits. *J Orthop Sci*. 2003;8:62-8.
19. Izuta Y, Ochi M, Adachi N, Deie M, Yamasaki T, Shinomiya R. Meniscal repair using bone marrow-derived mesenchymal stem cells: experimental study using green fluorescent protein transgenic rats. *Knee*. 2005;12:217-23.
20. Pabbruwe MB, Kafienah W, Tarlton JF, Mistry S, Fox DJ, Hollander AP. Repair of meniscal cartilage white zone tears using a stem cell/collagen-scaffold implant. *Biomaterials*. 2010;31:2583-91.
21. Shi S, Gronthos S, Chen S, Reddi A, Counter CM, Robey PG. Bone formation by human postnatal bone marrow stromal stem cells is enhanced by telomerase expression. *Nat Biotechnol*. 2002;20:587-91.
22. Yu H, Adesida AB, Jomha NM. Meniscus repair using mesenchymal stem cells – a comprehensive review. *Stem Cell Research & Therapy* 2015;6:86
23. Haut Donahue TL, Hull ML, Rashid MM, Jacobs CR. The sensitivity of tibiofemoral contact pressure to the size and shape of the lateral and medial menisci. *J Orthop Res*. 2004;22:807-14.
24. Cohen DL, Malone E, Lipson H, Bonassar LJ. Direct freeform fabrication of seeded hydrogels in arbitrary geometries. *Tissue Eng*. 2006;12:1325-35.
25. Soppimath KS, Aminabhavi TM, Dave AM, Kumbhar SG, Rudzinski WE. Stimulus-responsive “smart” hydrogels as novel drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm*. 2002;28:957-74.
26. Liu Tsang V, Chen AA, Cho LM, Jadin KD, Sah RL, DeLong S. Fabrication of 3D hepatic tissues by

- additive photopatterning of cellular hydrogels. *FASEB J.* 2007;21:790–801.
27. Richter C, Reinhardt M, Giselbrecht S, Leisen D, Trouillet V, Truckenmuller R. Spatially controlled cell adhesion on three-dimensional substrates. *Biomed Microdevices.* 2010;12:787–95.
 28. Chen JP, Cheng TH. Thermo-responsive chitosan-graft-poly (N-isopropylacrylamide) injectable hydrogel for cultivation of chondrocytes and meniscus cells. *Macromol Biosci.* 2006;6:1026–39.
 29. Stone KR, Steadman JR, Rodkey WG, Li ST. Regeneration of meniscal cartilage with use of a collagen scaffold. Analysis of preliminary data. *J Bone Jt Surg Am.* 1997;79:1770–7.
 30. Rodkey WG, DeHaven KE, Montgomery WH 3rd, Baker CL Jr, Beck CL Jr, Hormel SE. Comparison of the collagen meniscus implant with partial meniscectomy. A prospective randomized trial. *J Bone Jt Surg Am.* 2008;90:1413–26.
 31. Schoenfeld AJ, Landis WJ, Kay DB. Tissue-engineered meniscal constructs. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2007; 36:614–20.
 32. Cook JL, Tomlinson JL, Kreeger JM, Cook CR. Induction of meniscal regeneration in dogs using a novel biomaterial. *Am J Sports Med.* 1999;27:658–65.
 33. Cook JL, Fox DB, Malaviya P, Tomlinson JL, Kuroki K, Cook CR. Long-term outcome for large meniscal defects treated with small intestinal submucosa in a dog model. *Am J Sports Med.* 2006;34:32–42.
 34. Bradley MP, Fadale PD, Hulstyn MJ, Muirhead WR, Lifrak JT. Porcine small intestine submucosa for repair of goat meniscal defects. *Orthopedics.* 2007;30:650–6.
 35. Hu JC, Athanasiou KA. A self-assembling process in articular cartilage tissue engineering. *Tissue Eng.* 2006;12:969–79.
 36. Huey DJ, Athanasiou KA. Maturation growth of self-assembled, functional menisci as a result of TGF-beta1 and enzymatic chondroitinase-ABC stimulation. *Biomaterials.* 2011;32:2052–8.
 37. Ofek G, Revell CM, Hu JC, Allison DD, Grande-Allen KJ, Athanasiou KA. Matrix development in self-assembly of articular cartilage. *PLoS One.* 2008;3:e2795.
 38. Aufderheide AC, Athanasiou KA. Assessment of a bovine co-culture, scaffold-free method for growing meniscus-shaped constructs. *Tissue Eng.* 2007;13:2195–205.
 39. Kasemkijwattana C, Menetrey J, Goto H, Niyibizi C, Fu FH, Huard J. The use of growth factors, gene therapy and tissue engineering to improve meniscal healing. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2000;13:19–28.
 40. Bhargava MM, Attia ET, Murrell GA, Dolan MM, Warren RF, Hannafin JA. The effect of cytokines on the proliferation and migration of bovine meniscal cells. *Am J Sports Med.* 1999;27:636–43.
 41. Johnstone B, Hering TM, Caplan AI, Goldberg VM, Yoo JU. In vitro chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *Exp Cell Res.* 1998;238:265–72.
 42. Freyman TM, Yannas IV, Yokoo R, Gibson LJ. Fibroblast contraction of a collagen-GAG matrix. *Biomaterials.* 2001;22:2883–91.
 43. Zaleskas JM, Kinner B, Freyman TM, Yannas IV, Gibson LJ, Spector M. Contractile forces generated by articular chondrocytes in collagen-glycosaminoglycan matrices. *Biomaterials.* 2004;25:1299–308.
 44. Kalson NS, Holmes DF, Kapacee Z, Otermin I, Lu Y, Ennos RA. An experimental model for studying the biomechanics of embryonic tendon: Evidence that the development of mechanical properties depends on the actinomyosin machinery. *Matrix Biol.* 2010;29:678–89.
 45. Rhee S, Grinnell F. P21-activated kinase 1: convergence point in PDGF- and LPA-stimulated collagen matrix contraction by human fibroblasts. *J Cell Biol.* 2006;172:423–32.
 46. Veilleux N, Spector M. Effects of FGF-2 and IGF-1 on adult canine articular chondrocytes in type II collagen-glycosaminoglycan scaffolds in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13:278–86.
 47. Asanbaeva A, Masuda K, Thonar EJ, Klisch SM, Sah RL. Mechanisms of cartilage growth: modulation of balance between proteoglycan and collagen in vitro using chondroitinase ABC. *Arthritis Rheum.* 2007;56:188–98.
 48. Natoli RM, Revell CM, Athanasiou KA. Chondroitinase ABC treatment results in greater tensile properties of self-assembled tissue-engineered articular cartilage. *Tissue Eng Part A.* 2009;15:3119–28.
 49. Ishida K, Kuroda R, Miwa M, Tabata Y, Hokugo A, Kawamoto T. The regenerative effects of platelet-rich plasma on meniscal cells in vitro and its in vivo application with biodegradable gelatin hydrogel. *Tissue Eng.* 2007;13:1103–12.
 50. Natsu-Ume T, Majima T, Reno C, Shrive NG, Frank CB, Hart DA. Menisci of the rabbit knee require mechanical loading to maintain homeostasis: cyclic hydrostatic compression in vitro prevents derepression of catabolic genes. *J Orthop Sci.* 2005;10:396–405.
 51. Gunja NJ, Athanasiou KA. Effects of hydrostatic pressure on leporine meniscus cell-seeded PLLA scaffolds. *J Biomed Mater Res A.* 2010;92:896–905.
 52. Gunja NJ, Uthamanthil RK, Athanasiou KA. Effects of TGF-beta1 and hydrostatic pressure on meniscus cell-seeded scaffolds. *Biomaterials.* 2009;30:565–73.
 53. Upton ML, Chen J, Guilak F, Setton LA. Differential effects of static and dynamic compression on meniscal cell gene expression. *J Orthop Res.* 2003;21:963–9.
 54. Fink C, Fermor B, Weinberg JB, Pisetsky DS, Misukonis MA, Guilak F. The effect of dynamic mechanical compression on nitric oxide production in the meniscus. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001;9:481–7.
 55. Fukubayashi T, Kurosawa H. The contact area and pressure distribution pattern of the knee. A study of

- normal and osteoarthrotic knee joints. *Acta Orthop Scand.* 1980;51:871–9.
56. Ferretti M, Madhavan S, Deschner J, Rath-Deschner B, Wypasek E, Agarwal S. Dynamic biophysical strain modulates proinflammatory gene induction in meniscal fibrochondrocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006;290:C1610–5.
57. Eifler RL, Blough ER, Dehlin JM, Haut Donahue TL. Oscillatory fluid flow regulates glycosaminoglycan production via an intracellular calcium pathway in meniscal cells. *J Orthop Res.* 2006;24:375–84.
58. Longo UG, Campi S, Romeo G, Spiezia F, Maffulli N, Denaro V. Biological strategies to enhance healing of the avascular area of the meniscus. *Stem Cells Int.* 2012;2012:528359.
59. H.Goto, F.D. Shuler, C.Niyibizi, F.H. Fu, P.D. Robbins, C. H. Evans. Gene therapy for meniscal injury: enhanced synthesis of proteoglycan and collagen by meniscal cells transduced with a TGF β 1 gene. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2000;8:266-71.
60. C. Hidaka, C. Ibarra, J. A. Hannafin. Formation of vascularized meniscal tissue by combining gene therapy with tissue engineering. *Tissue Engineering.* 2002;8:93-105.

İçeri Doğrultucu Potasyum Kanalları ve Epilepsi

Inwardly Rectifying Potassium Channels and Epilepsy

Enes AKYÜZ¹, Pınar MEGA TİBER²

1 Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Biyofizik Anabilim Dalı. İstanbul

2 Marmara Üniversitesi, Biyofizik Anabilim Dalı. İstanbul

Yazışma Adresi: Enes AKYÜZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Biyofizik Anabilim Dalı

Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Caddesi, 34093, Fatih, İstanbul

e-mail: eakyuz@bezmialem.edu.tr Tel: +90535 762 9979

Fax: +90212 453 18 70

Geliş tarihi / Received: 22/07/2017

Kabul tarihi / Accepted: 04/08/2017

Öz.

İçeri doğrultucu potasyum kanalları “inwardly rectifying potassium channels” (K_{ir} kanalları), aksiyon potansiyelinde hücre içine K^+ iyonu taşıyarak, aksiyon potansiyelini membran dinlenim potansiyeline stabilize etmekle görevlidir. Yakın dönemde yapılan fonksiyonel çalışmalarda, başta epilepsi olmak üzere çeşitli nörolojik hastalıklarda ilişkisi olduğu belirlenen K_{ir} kanallarının alt ailelerinden olan $K_{ir}4.1$ kanalının fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak hücre içine K^+ iyonu taşıyamadığı görülmüştür. Bu veriyi destekleyen araştırmalarda ise, ekstraselüler ortamda glutamat ile K^+ iyonu dengesinin bozulması sonucu hücrenin hiperaktiviteye gidebileceği düşünülmüştür. 7 alt aileye sahip K_{ir} kanallarının epilepsi mekanizmasındaki rolü üzerine yapılan araştırmalarda şimdiye kadar $K_{ir}2.x$, $K_{ir}3.x$, $K_{ir}4.1$ ve $K_{ir}6.2$ kanallarının fonksiyonel olarak değişebileceği gösterilmiştir. Klinik ve deneysel araştırmalardan elde edilen kanıtların epilepsinin kardiyak fonksiyonu etkileyebileceğini göstermektedir, fakat bunun moleküler mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, ayrıca kardiyak K_{ir} kanalları da ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: K_{ir} kanalları, K^+ iyonu, hiperaktivite, disfonksiyon, epilepsi

ABSTRACT

Inwardly rectifying potassium channels (K_{ir} channels) are responsible for restraining the action potential of the membrane by stabilizing the membrane potential for relaxation by transporting K^+ ions into the cell. Recent functional studies have shown that the $K_{ir}4.1$ channel, a subset of the K_{ir} channels, which is associated with various neurological disorders, primarily epilepsy, cannot carry K^+ ions into the cell due to dysfunction. In studies supporting this data, it was thought that the glutamate and K^+ ion unbalance in the extracellular medium could result in hyperactivity of the cell. Investigations into the role of K_{ir} channels with 7 subfamilies in the mechanism of epilepsy have shown that the $K_{ir}2.x$, $K_{ir}3.x$, $K_{ir}4.1$ and $K_{ir}6.2$ channels functionally may change. Evidence obtained from clinical and experimental studies show that epilepsy could affect cardiac function; however, the molecular mechanism underlying has not been fully understood yet. For this reason, cardiac K_{ir} channels are also considered.

Key words: K_{ir} channels, K^+ ion, hyperactivity, dysfunction, epilepsy

1.GİRİŞ

Nöron ve kardiyak miyosit gibi uyarılabilir hücrelerde aktif rol oynayan “inwardly rectifying” içeri doğrultucu potasyum kanalları (Kir), aksiyon potansiyelinin sonlarına doğru devreye girerek hücre içine K⁺ iyonu taşırlar (1). Kir kanallarının temel görevi, aksiyon potansiyelini membran dinlenim potansiyeline evirerek hücre uyarılabilirliğini kontrol altında tutmaktır. Aksiyon potansiyelinin sonlarında hiperpolarize olan hücreyi, normal dinlenim potansiyeline getirmek için hücre içine K⁺ iyonu taşıyan Kir kanalları repolarizasyonu hızlandırarak aksiyon potansiyelini tekrarlanabilir bir süreç haline getirir (2).

Kir1'den Kir7'ye yedi farklı alt-birimden oluşan Kir kanalları (3, 4) tetramer yapıdadırlar ve iki transmembran domainden oluşurlar. Bu kanallar, potasyum denge potansiyeli (Ek) değerinden daha negatif potansiyelerde, hücre içine K⁺ iyonu taşıyan bir diyot gibi çalışarak fizyolojik görevlerini gerçekleştirirler. Ayrıca Kir kanalları, doğrultma özelliklerini kanal porlarının Mg²⁺ iyonu ve sitoplazmik poliaminler ile voltaj-bağlı bloklanmasından dolayı kazanır. Buna göre, hücre dışına K⁺ iyonu akışı, hücre içi Mg²⁺ konsantrasyonu değerine bağlı olarak engellenir ve membran potansiyelini değiştirmek için içe akış serbestlenir (5, 6).

Kir kanalları nöronlar arasında biriken K⁺ iyonunu tamponlayarak, epileptik atağın başlamasından sorumlu olan uzaysal K⁺ iyonu

konsantrasyonunun yükselmesini engelleme görevine sahiptir (7). Fakat disfonksiyonel duruma bağlı olarak, uzaysal K⁺ konsantrasyonu artışı, glutamat Emilimini azaltarak epilepsiyi başlatır. Ayrıca, Kir kanallarının bloklanmasında veya yapısında görülen fonksiyonel değişiklikler de intra- ve ekstraselüler ortamda bulunan K⁺ iyonu miktarını değiştirerek hücrenin uyarılabilirliğini arttırarak epilepsiyeye yol açmaktadır (8, 9).

Epilepsi, en yaygın merkezi sinir sistemi hastalıklarından birisidir, çeşitli fonksiyonel ve yapısal değişikliklerden dolayı beynin eksitator ve inhibitör dengesinin bozulması sonucu meydana gelen nöronal deşarjlarla karakterizedir. Dünya nüfusunun yaklaşık %1'nin epilepsi hastası olduğu bilinmektedir (10, 11). Günümüzde, epilepsi tedavisinde önemli gelişmeler olmasına rağmen, ilaçlara ciddi oranda direnç görülmesinin sebebi henüz aydınlatılamamıştır (12). İlaça dirençli juvenile epilepsi olgularında epilepside beklenmeyen ani ölüm, önde gelen mortalite sebeplerinden birisidir (13).

Epilepsi nöbetlerinin uyardığı kardiyojenik ani ölümlerde çeşitli interiktal, iktal ve postmortem kardiyak bozukluklar görülmektedir ki bunun en önemli kanıtları iktal aritmiler ve iktal asistoldür (14). 2011 yılında yapılan klinik bir çalışmada, temporal lob epilepside iktal asistol ve yeme refleksine bağlı nöbetlerin görülmesi sebebiyle

elektrokardiyografik kayıtlar alınmış fakat fizyopatolojik olarak herhangi bir mekanizma belirlenememiştir (15). Buna karşın epilepsiye bağlı beklenmedik ani ölümlerden aritmi, bradikardi, hipotansiyon, hipoksemi, taşikardi, atriyo ventriküler blok gibi patolojiler de sorumlu tutulmaktadır (16-18). Kalp kasındaki Kir kanallarının fonksiyon bozuklukları, bu patolojilerin temelindeki sebep olabilir ve kanalın fonksiyon bozukluğunda hücre dışındaki K⁺ miktarının artmasının kalp kası hücrelerinin uyarılabilirliğini azaltabileceği düşünülmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında, epilepsi temelindeki mekanizmanın tam olarak bilinmemesi ve son dönemde yapılan çalışmalarda çeşitli Kir kanallarının ön plana çıkması; Kir kanalları ve epilepsi başlığı altında bir derlemenin yararlılığını düşündürmüştür.

2.Kir kanalları

Günümüze kadar yapılmış olan araştırmalarda, 7 farklı alt-birime ayrılmış olan Kir kanallarından Kir2.x, Kir3.x, Kir4.1 ve Kir6.x kanallarının epilepsiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu kanallardan özellikle Kir4.1'in epilepside merkezi öneme sahip olduğu yapılan araştırmalarla açıkça ortaya konmuştur.

2.1 Kir2.x

Kir2.1 kanallarının beyinde yüksek miktarda eksprese olduğu bilinmektedir, görevi ise; nöronal uyarılabilirliği kontrol altına alarak aksiyon potansiyelinde optimizasyonu

sağlamaktır. Özellikle, hipokampus ve amigdala gibi epilepsiye doğrudan ilintili kısımlardaki miktarları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (19). Ayrıca, genç dentat granül nöronlarda (DGN), erişkin DGN'lere göre Kir2.1 kanallarından geçen akımın 3 kat daha az olduğu bilinmektedir. DGN'lerde bulunan Kir2.1 kanalının gelişim sürecinde anahtar rol aldığı gösterilmiş (20), buna göre Kir4.1 kanalıyla yaptıkları kombinasyonun oluşturduğu yapının astrositlerde K⁺ iyonu tamponlanmasını kontrol ettiği gözlemlenmiştir (21-23). Ekstraselüler ortamda bulunan K⁺ iyonunu tamponlayan Kir2.1 kanalı, temporal lob epilepsi modelinde DGN'lerde upregüle olmasının hiper-uyarılmaya aynı güçle karşılık vererek dengeleyebileceği ve bunun fonksiyonel olarak bir "anti-konvülsan" etki yapabileceği önerilmiştir (7).

2000'li yılların başında Lopatin ve arkadaşlarının yaptığı kalpte Kir kanallarının sınıflandırılması ile alakalı çalışmada, Kir2.x ailesinin miyositte en yoğun bulunan kanallar olduğu tespit edilmiştir (24). Amino asit değişikliğine bağlı olarak, kalpte ventriküler dokuda en çok bulunan Kir2.1 kanalının yönlendirdiği akımdaki (IK1) kayıp sebebiyle, ventriküler taşiaritmilerin geliştiği ve bunun kardiyak patolojide bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (25, 26).

IK1 akımı, kalpte hücre içine K⁺ iyonu taşıyan en güçlü akımdır. Kir2.1 kanalının yanı sıra Kir2.2 kanalının da bu akımdan sorumlu olduğu

transgenik fareler üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (27).

Kir2.3 kanalları, Schwann hücrelerinin “mikrovili” kısmında yer alırlar ve Kir2.1 kanalı ile oluşturdukları yapıda, nöronların uyarılma boyunca hücre dışına attıkları K⁺ iyonlarını hücre içine alma görevine sahiptirler ve ekstraselüler potasyum konsantrasyonunu dengede tutmaya çalışırlar (28). Kir2.3 kanalının epilepsideki rolü henüz belirlenmemiştir.

2.2 Kir3.x

Asetilkolin, dopamin ve GABA gibi çeşitli nörotransmitterlerle aktive olan Kir3.x ailesi dört alt birime (Kir3.1- Kir3.4) ayrılır ve G proteinleriyle birleşik bir yapıya sahiptir. Buna göre, intraselüler G-protein kenetli reseptörlerinin aktivasyonu, heteromerik Kir3.x kanallarının uyarılmasını sağlayarak kanalları aktive eder. Aktif Kir3.x kanalları, membran hiperpolarizasyonuna sebep olarak hücre uyarılması aktivasyonunda kilit rol oynamaktadır (29, 30). Son dönemde Kir3.x kanallarının yapısının çözülmesiyle hücredeki görevleri aydınlatılabilmektedir (31); kanalların fonksiyonundaki artış nöronal aktiviteyi azaltırken, fonksiyonlarındaki kayıp aşırı nöronal uyarılmaya ve epilepsiyeye yol açmaktadır. Kir3.2(-/-) transgenik farelerle yapılan bir çalışmada, spontan konvülsiyonlar görülmüş ve hayvanların nöbetlere karşı dirençlerinin düştüğü tespit edilmiştir (32). Bir başka çalışmada ise, temel fenotipinde yürüme bozukluğu, serebellum

hipoplazisi, öğrenme bozukluğu ve epileptik nöbetler olan weaver farelerde Kir3.2 kanalının porunda zararlı bir mutasyon olduğu belirlenmiştir (G156S) (33). Bu mutasyonun kanala ait K⁺ iyonu seçiciliğini bozduğunu ve ayrıca hücrelerde aşırı miktarda Ca²⁺ birikimine sebep olduğu gösterilmiştir (34, 35). Bu bulgulara göre, Kir3.2 kanalının iyon seçici fonksiyonundaki bozulmanın nörodejenarasyonla veya nöbetle doğrudan alakalı olabileceği düşünülebilir.

Kir3.1 ve Kir3.4 kanalları, Kir2.x kanallarından sonra kalpte en yaygın bulunan kanallardır. Bu kanallar, beyin ve kalp arasındaki bağlantıyı sağlayan vagus sinirinden gelen asetilkolinle aktive olurlar (27). Efferent lifleri parasempatik etki gösteren vagus sinirinin epileptik nöbet esnasında Kir3.1 ve Kir3.4 kanalları aracılığıyla kalp ritminde yavaşlatıcı etkisinin olabileceği düşünüldüğü bu iki içeri doğrultucu potasyum kanalını kodlayan sırasıyla KCNJ3 ve KCNJ5 genleri epileptik sıçanlarda atriyal dokuda çalışılmıştır ve anlamlı derecede değişiklik olduğu görülmüştür. Bu sonuca göre, epileptik nöbet esnasında kalpte de Kir kanallarının fonksiyonel olarak değiştiği öngörülebilmektedir.

2.4 Kir4.1

Kir4.1 kanalları merkezi olarak miyelin kılıfının üretildiği oligodentrositlerde ve nöronların etrafını saran astrositlerde bulunmaktadır; ayrıca kortekste, talamusta, hipokampüste ve beyin-kökünde de bulunduğu rapor edilmiştir (36).

Kir4.1 kanalı, gelişimsel regülasyon dediğimiz hücre farklılaşması ve ekstraselüler K⁺ iyon konsantrasyonu dinamiklerinde aktive olur (37). Kir4.1 kanalı temel olarak astrositlerin membran dinlenim potansiyelinin kontrolünden sorumludur. Buna ek olarak, sinaptik uyarılmanın gerçekleştiği yüksek K⁺ iyonu konsantrasyonuna sahip bölgelerden daha düşük konsantrasyonlu ortama K⁺ iyonu taşıyarak ekstraselüler ortamdaki iyonik ve ozmotik dengeyi sağlar. Astrositlerdeki bu polarize K⁺ iyonu transportu; nöronal aktivite, uyarılma ve sinaptik fonksiyonlar için hayati öneme sahiptir ve literatürde “uzaysal K⁺ tamponlanması” olarak ifade edilmektedir.

Epilepsinin farklı formlarında mutasyon tanımlanmış çeşitli genlere ek olarak, Kir4.1 kanalını kodlayan KCNJ10 genindeki missense değişiklikler saptanmış ve epileptik nöbetle ilişkisi belirlenmiştir (38).

Deneysel epilepsi çalışmalarında kullanılan DBA/2 fare ırkının C57BL/6 ırkına kıyasla epileptik nöbet oluşturmak için daha uygun olduğu düşünülmektedir. Çünkü yapılan bir çalışmada, C57BL/6 farelerdeki epilepsi nöbetlerine kıyasla DBA/2 ırkı farelerinde görülen nöbetlere bağlı olarak astrositlerde Kir kanal akımının azaldığını ayrıca glutamat transportunda da bir düşüş olduğu görülmüştür (39). DBA/2 farelerle yapılan “mapping” çalışmasında, farenin 1. kromozomunda distal bölgede KCNJ10 geninde missense bir varyant

(T262S) görülmüş ve bu değişikliğin epileptik nöbet oluşumuna aday olabileceği düşünülmüştür (40). Bir başka aday gen bağlantısı ise, insan KCNJ10 geninde R271C varyasyonunun hem fokal hem de jeneralize epilepsi hastalarında görülmesi olmuştur (38). Fakat her iki aday varyasyonun fonksiyonel çalışması yapıldığında (T262S ve R271C), Kir4.1 kanal yapısı ve fonksiyonunda herhangi bir değişiklik görülmemiştir (41). Bu çalışmadan sonra gendeki varyantlar ve Kir4.1 kanal fonksiyonu özelliklerindeki değişikliklerin epileptik nöbet hassasiyetini etkilemeyeceği düşünülse de, çalışmanın tam anlamıyla bir ispat kabul edilmemesi gerektiği ve Kir4.1 kanal aktivitesindeki değişikliklerin her zaman etkin mekanistik hipotez olarak kalacağı literatürde kabul görmüştür. İlerleyen yıllarda genlerdeki varyasyonların düzenleyici proteinlerle veya diğer yollarla arasındaki ilişkinin aydınlatılması, epileptik nöbetlerin mekanizması araştırmalarında anahtar role sahip olmuştur.

Yapılan diğer araştırmalarda ise, duyarlı epilepsili hastaların cerrahi numunelerinden elde edilen kayıtlarda astrositlerdeki potasyum iletkenliğinde bir azalma olduğu gösterilmiştir (21). Ayrıca, EAST sendromu adı verilen epileptik krizin yanı sıra ataksi, sensorinöral sağırılık, mental retardasyon ve renal-tuz kaybına bağlı tübülopatinin görüldüğü bir ailede KCNJ10 geninin kodladığı Kir4.1 kanalında fonksiyon kaybı tespit edilmiştir (42). Elde edilen bu

bulgular, KCNJ10 genindeki varyantların beyinde fonksiyon bozukluğuna ve duyarlılığa sebep olabileceği hipotezini doğrulamaktadır. Kir4.1(-/-) transgenik farelerde koşullu yapılan başka bir araştırmada, hayvanlarda stres kaynaklı epileptik nöbetler, şiddetli ataksi, aksonal dejenerasyon, işitme kaybı ve en önemlisi de prematüre ölümler görülmüştür (43). Kir4.1(-/-) gliyal hücrelerde sinir uyarılmasıyla ekstraselüler ortamdaki K⁺ iyonu konsantrasyonu arttırılmasına rağmen membran potansiyelinde bir değişiklik gözlenmemiştir (23). Bu sebeple, gliyal K⁺ iyonu iletimindeki fonksiyonel kaybın ekstraselüler K⁺ iyonu birikimine yardımcı olacağı ve buna bağlı olarak da nöronal hiperuyarılma ve epilepsiyeye neden olabileceği düşünülmektedir (23). Buna ek olarak, beyinde veya spinal kortta Kir4.1 kanalının fonksiyon kaybı, astrositlerde depolarizasyon artışının yanı sıra reaktif gliyosis vakasında olduğu gibi epileptik nöbet şiddetinin azalmasına sebep olmaktadır (2, 44).

2.4 Kir6.2

KCNJ11 geninin kodladığı Kir6.2 kanalı, ATP-duyarlı potasyum kanalı “KATP” olarak da bilinmektedir (1, 45). Beyin, kalp, iskelet kası ve pankreas gibi dokularda merkezi öneme sahip Kir6.2, elektriksel sinyalizasyonu sağlayarak hücre metabolik aktivitelerde K⁺ iyonu hareketinden sorumlu kanallardan biridir (1, 46). Bu kanallar, ortamdaki adenosin difosfat (ADP)

ile aktive olurken kardiyak miyosit gibi yüksek hücre içi adenosin trifosfat (ATP) miktarına sahip dokularda inaktif pozisyonda bulunurlar. İskemi gibi “acil alarm” durumlar için aktif duruma geçer ve diğer Kir kanallarının olası fonksiyon bozukluklarını tolere etmek amacıyla açılıp ekstraselüler ortamdaki hücre içine K⁺ iyonu taşırlar (47). Beyinde ise, Kir6.2 kanalı serum glikoz konsantrasyonuna karşılık dengeleme görevi üstlenir ve nöbetlere karşı koruyucu mekanizmalara katkıda bulunur.

Kir6.2 kanalı yalnızca beyinde değil, aynı zamanda pankreatik beta hücrelerinde de yoğun miktarda gösterilmiştir. Intraselüler ATP seviyesi yükseldiğinde Kir6.2 kanalı nöronlarda ve beta hücrelerinde kapanır ve sırasıyla depolarizasyona, aksiyon potansiyeli oluşumuna ve insülin ile çeşitli nörotransmitterlerin salınımına izin verir (48). Fakat enerji korunumu göz önüne alınırsa, intraselüler ATP miktarı azaldığında iyon kanalı açılır ve hem nöronlarda hem de beta hücrelerinde hiperpolarizasyona sebep olur, böylece sırasıyla aksiyon potansiyeli oluşumu engellenir, hücre içine kalsiyum akışı ve nörotransmitterlerin salınımı gerçekleşir.

KCNJ11 genindeki mutasyonlar, ATP afinitesini azaltarak Kir6.2 kanalının açık pozisyonda kalmasına sebep olarak gelişim geriliği, epilepsi ve neonatal diyabet ile karakterize olan DEND sendromuna yol açmaktadır (49). Buna göre yapılan araştırmada, kanaldaki fonksiyonel değişikliğin kalıcı hiperpolarizasyona ve insülin

sekresyonunda azalmaya sebep olabileceği gözlemlenmiştir (40).

Epilepside, Kir6.2 kanalının merkezi sinir sisteminde neden aşırı seviyede aktiviteye sahip olduğu henüz bilinmemektedir. Yalnızca kanalın işlev kaybının nöbet duyarlılığının artmasıyla ilgili mekanizma çalışmaları mevcuttur. Özellikle, jeneralize epilepsi nöbetlerinin hipoksi ve hipoglisemi gibi metabolik streslerle uyarılabileceği düşünülmektedir. Transgenik farelerde Kir6.2(-/-) yapılan bir araştırma, hayvanlardan elektroensefalografi (EEG) kayıtları alınmış ve yüksek-voltajlı keskin dalga pikleri görülmüştür. Hayvanların hipoksiye maruz kalması sebebiyle önce şiddetli tonik-klonik konvülsiyonlar görülmüş, miyoklonik sarsıntılarla beraber hayvanlar sonlanmışlardır. Fakat wild tip epileptik hayvanlar bu süreçten sonra sakinleşip normale dönmüşlerdir (50).

3. SONUÇ

Epilepsinin mekanizmasını Kir kanalları vasıtasıyla aydınlatmaya çalışmak araştırmacılar için literatürdeki gizemini hala korumaktadır. Kir kanallarında yeni genetik defektlerin bulunması ve bu kanala ait fonksiyonel çalışmalarla ilgili proteinin yönlendirdiği akımdaki değişikliklerin saptanması literatüre kazandırılarak epilepsi adına bir sonraki adımlar için önem arz etmektedir. Deneysel epilepsi modellerinin kullanışlı olması Kir kanallarının çalışılması adına anahtar role sahiptir. Kliniğe geçilmeden önce deney hayvanlarında yapılacak

çalışmalar, çok daha hızlı bulgulara zemin hazırlayacaktır. Kir kanallarının alt aile sayısındaki fazlalık ve her bir ailenin alt-birimlere sahip olması, bu kanalların rolünün beyin başta olmak üzere kalp, böbrek ve pankreas gibi dokularda araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Epilepsi mekanizmasında disfonksiyonel olarak çalışan ve hücre içine aşırı miktarda K⁺ iyonu taşıyan Kir kanalları; daha evvel yapılan çalışmalarda fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat ve Kir kanalı arasındaki etkileşime müdahale ettiği belirlenen mefloquinin veya katyonik amfifilik ilaçlar (CAD) kullanılarak baskılanabilir. Hücre içine K⁺ iyonu akışını tetikleyen magnezyumun dışarıdan takviyesi epilepside iyileştirici rol oynayabilir. Ayrıca, Kir kanallarının disfonksiyonel çalışması sonucu ekstraselüler ortamda K⁺ iyonu konsantrasyonunun birikmesi hiperkalemiyle sonuçlanacağından bu bulguyu azaltıcı çözümler klinisyenlere önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hibino H, Inanobe A, Furutani K, Murakami S, Findlay I, Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev.* 2010;90(1):291-366.
2. Butt AM, Kalsi A. Inwardly rectifying potassium channels (Kir) in central nervous system glia: a special role for Kir4.1 in glial functions. *J Cell Mol Med.* 2006;10(1):33-44.
3. Bond CT, Pessia M, Xia XM, Lagrutta A, Kavanaugh MP, Adelman JP. Cloning and expression of a family of inward rectifier potassium channels. *Receptors Channels.* 1994;2(3):183-91.
4. Gonzalez C, Baez-Nieto D, Valencia I, Oyarzun I, Rojas P, Naranjo D, et al. K(+) channels: function-structural overview. *Compr Physiol.* 2012;2(3):2087-149.
5. Lopatin AN, Makhina EN, Nichols CG. Potassium channel block by cytoplasmic polyamines as the

- mechanism of intrinsic rectification. *Nature*. 1994;372(6504):366-9.
6. Lu Z, MacKinnon R. Electrostatic tuning of Mg²⁺ affinity in an inward-rectifier K⁺ channel. *Nature*. 1994;371(6494):243-6.
 7. Young CC, Stegen M, Bernard R, Muller M, Bischofberger J, Veh RW, et al. Upregulation of inward rectifier K⁺ (Kir2) channels in dentate gyrus granule cells in temporal lobe epilepsy. *J Physiol*. 2009;587(Pt 17):4213-33.
 8. Rodriguez-Menchaca AA, Arechiga-Figueroa IA, Sanchez-Chapula JA. The molecular basis of chloroethylclonidine block of inward rectifier (Kir2.1 and Kir4.1) K⁺ channels. *Pharmacol Rep*. 2016;68(2):383-9.
 9. Pattnaik BR, Asuma MP, Spott R, Pillers DA. Genetic defects in the hotspot of inwardly rectifying K⁺ (Kir) channels and their metabolic consequences: a review. *Mol Genet Metab*. 2012;105(1):64-72.
 10. Loscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23(3):113-8.
 11. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77(10):1005-12.
 12. Dichter MA. Basic mechanisms of epilepsy: targets for therapeutic intervention. *Epilepsia*. 1997;38 Suppl 9:S2-6.
 13. Leestma JE, Annegers JF, Brodie MJ, Brown S, Schraeder P, Siscovick D, et al. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia*. 1997;38(1):47-55.
 14. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet*. 2004;364(9452):2212-9.
 15. Bae EK, Park K, Kim H, Jung KH, Lee ST, Chu K, et al. Ictal asystole and eating reflex seizures with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;20(2):404-6.
 16. Irsel Tezer F, Saygi S. The association of cardiac asystole with partial seizures: does it result from ictal or interictal activity? *Epilepsy Res*. 2011;96(1-2):180-4.
 17. Moseley BD, Wirrell EC, Nickels K, Johnson JN, Ackerman MJ, Britton J. Electrocardiographic and oximetric changes during partial complex and generalized seizures. *Epilepsy Res*. 2011;95(3):237-45.
 18. Nei M, Zangaladze AT, Sharan A, Ho RT. Interictal epileptiform discharges and asystole. *Epilepsy Res*. 2011;93(2-3):204-7.
 19. Karschin C, Dissmann E, Stuhmer W, Karschin A. IRK(1-3) and GIRK(1-4) inwardly rectifying K⁺ channel mRNAs are differentially expressed in the adult rat brain. *J Neurosci*. 1996;16(11):3559-70.
 20. Mongiat LA, Esposito MS, Lombardi G, Schinder AF. Reliable activation of immature neurons in the adult hippocampus. *PLoS One*. 2009;4(4):e5320.
 21. Bordey A, Sontheimer H. Properties of human glial cells associated with epileptic seizure foci. *Epilepsy Res*. 1998;32(1-2):286-303.
 22. Jabs R, Seifert G, Steinhauser C. Astrocytic function and its alteration in the epileptic brain. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 2:3-12.
 23. Chever O, Djukic B, McCarthy KD, Amzica F. Implication of Kir4.1 channel in excess potassium clearance: an in vivo study on anesthetized glial-conditional Kir4.1 knock-out mice. *J Neurosci*. 2010;30(47):15769-77.
 24. Lopatin AN, Nichols CG. Inward rectifiers in the heart: an update on I(K1). *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(4):625-38.
 25. McLerie M, Lopatin AN. Dominant-negative suppression of I(K1) in the mouse heart leads to altered cardiac excitability. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(4):367-78.
 26. Noujaim SF, Pandit SV, Berenfeld O, Vikstrom K, Cerrone M, Mironov S, et al. Up-regulation of the inward rectifier K⁺ current (I K1) in the mouse heart accelerates and stabilizes rotors. *J Physiol*. 2007;578(Pt 1):315-26.
 27. Anumonwo JM, Lopatin AN. Cardiac strong inward rectifier potassium channels. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48(1):45-54.
 28. Mi H, Deerinck TJ, Jones M, Ellisman MH, Schwarz TL. Inwardly rectifying K⁺ channels that may participate in K⁺ buffering are localized in microvilli of Schwann cells. *J Neurosci*. 1996;16(8):2421-9.
 29. Krapivinsky G, Gordon EA, Wickman K, Velimirovic B, Krapivinsky L, Clapham DE. The G-protein-gated atrial K⁺ channel IKACH is a heteromultimer of two inwardly rectifying K⁺-channel proteins. *Nature*. 1995;374(6518):135-41.
 30. Slesinger PA, Reuveny E, Jan YN, Jan LY. Identification of structural elements involved in G protein gating of the GIRK1 potassium channel. *Neuron*. 1995;15(5):1145-56.
 31. Whorton MR, MacKinnon R. X-ray structure of the mammalian GIRK2-beta-gamma G-protein complex. *Nature*. 2013;498(7453):190-7.
 32. Signorini S, Liao YJ, Duncan SA, Jan LY, Stoffel M. Normal cerebellar development but susceptibility to seizures in mice lacking G protein-coupled, inwardly rectifying K⁺ channel GIRK2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(3):923-7.
 33. Patil N, Cox DR, Bhat D, Faham M, Myers RM, Peterson AS. A potassium channel mutation in weaver mice implicates membrane excitability in granule cell differentiation. *Nat Genet*. 1995;11(2):126-9.
 34. Slesinger PA, Patil N, Liao YJ, Jan YN, Jan LY, Cox DR. Functional effects of the mouse weaver mutation on G protein-gated inwardly rectifying K⁺ channels. *Neuron*. 1996;16(2):321-31.
 35. Tucker SJ, Pessia M, Moorhouse AJ, Gribble F, Ashcroft FM, Maylie J, et al. Heteromeric channel formation and Ca²⁺-free media reduce the toxic effect of the weaver Kir 3.2 allele. *FEBS Lett*. 1996;390(3):253-7.

36. Takahashi T, Takahashi I, Komatsu M, Sawaishi Y, Higashi K, Nishimura G, et al. Mutations of the NOG gene in individuals with proximal symphalangism and multiple synostosis syndrome. *Clin Genet.* 2001;60(6):447-51.
37. Neusch C, Rozengurt N, Jacobs RE, Lester HA, Kofuji P. Kir4.1 potassium channel subunit is crucial for oligodendrocyte development and in vivo myelination. *J Neurosci.* 2001;21(15):5429-38.
38. Buono RJ, Lohoff FW, Sander T, Sperling MR, O'Connor MJ, Dlugos DJ, et al. Association between variation in the human KCNJ10 potassium ion channel gene and seizure susceptibility. *Epilepsy Res.* 2004;58(2-3):175-83.
39. Inyushin M, Kucheryavykh LY, Kucheryavykh YV, Nichols CG, Buono RJ, Ferraro TN, et al. Potassium channel activity and glutamate uptake are impaired in astrocytes of seizure-susceptible DBA/2 mice. *Epilepsia.* 2010;51(9):1707-13.
40. Ferraro TN, Golden GT, Smith GG, Martin JF, Lohoff FW, Gieringer TA, et al. Fine mapping of a seizure susceptibility locus on mouse Chromosome 1: nomination of *Kcnj10* as a causative gene. *Mamm Genome.* 2004;15(4):239-51.
41. Shang L, Lucchese CJ, Haider S, Tucker SJ. Functional characterisation of missense variations in the Kir4.1 potassium channel (*KCNJ10*) associated with seizure susceptibility. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005;139(1):178-83.
42. Bockenbauer D, Feather S, Stanescu HC, Bandulik S, Zdebek AA, Reichold M, et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and *KCNJ10* mutations. *N Engl J Med.* 2009;360(19):1960-70.
43. Djukic B, Casper KB, Philpot BD, Chin LS, McCarthy KD. Conditional knock-out of Kir4.1 leads to glial membrane depolarization, inhibition of potassium and glutamate uptake, and enhanced short-term synaptic potentiation. *J Neurosci.* 2007;27(42):11354-65.
44. Higashimori H, Sontheimer H. Role of Kir4.1 channels in growth control of glia. *Glia.* 2007;55(16):1668-79.
45. Sharman JL, Mpamhanga CP, Spedding M, Germain P, Staels B, Dacquet C, et al. IUPHAR-DB: new receptors and tools for easy searching and visualization of pharmacological data. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(Database issue):D534-8.
46. Haider S, Antcliff JF, Proks P, Sansom MS, Ashcroft FM. Focus on Kir6.2: a key component of the ATP-sensitive potassium channel. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;38(6):927-36.
47. Kane GC, Liu XK, Yamada S, Olson TM, Terzic A. Cardiac KATP channels in health and disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;38(6):937-43.
48. Yellen G. Ketone bodies, glycolysis, and KATP channels in the mechanism of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2008;49 Suppl 8:80-2.
49. Cooper EC, Pan Z. Putting an end to DEND: a severe neonatal-onset epilepsy is treatable if recognized early. *Neurology.* 2007;69(13):1310-1.
50. Yamada K, Ji JJ, Yuan H, Miki T, Sato S, Horimoto N, et al. Protective role of ATP-sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalized seizure. *Science.* 2001;292(5521):1543-6.

Kaşıntılı Bir Çocukta *Pulex irritans* Olgusu

A case of caused by Pulex irritans in an itchy child

Mehmet ACIÖZ¹, Elif ALTINMAKAS², Hatice ÇİÇEK³, Tuba ÖZTÜRK²

1 İlçe Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü, ISPARTA

2 Yalvaç Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, ISPARTA

3 Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi, AFYONKARAHİSAR

Yazışma Adresi: Mehmet ACIÖZ, İlçe Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü, ISPARTA, Türkiye.

Tel: +90 246 431 11 12 E-mail:mehmetacioz@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 03.05.2017

Kabul tarihi / Accepted: 04.08.2017

Öz.

Pulex irritans, Siphonaptera takımında bulunan kanatsız böceklerdir. Bu ektoparazit ciddi kutanöz bozukluklarına ve sekonder cilt enfeksiyonlarına neden olurlar. Bu çalışmada bir çocukta pire olgusu tanımlanmıştır. Şiddetli kaşıntı şikâyeti ile 4 yaşındaki erkek çocuğu polikliniğe başvurmuştur. İç çamaşırında pire izleri görülmüş olup *Pulex irritans* belirlenmiştir. Sonuç olarak *pulicosis*, insan sağlığını tehdit etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Pire, Case

Abstract

Pulex irritans are small parasitic wingless insects of the order Siphonaptera. This ectoparasitic caused significant cutaneous discomfort and potential secondary cutaneous infections in humans. In this study, a case of fleas has been described in a child. 4-year-old boy, applied severe itching child polyclinic. The determinations was out of underwear in the direction of signs of fleas. It was determined in the *Pulex irritans*. In conclusion *pulicosis* threatens the child health.

Key words: Child, Fleas, Case

GİRİŞ:

Pireler, Siphonaptera grubunda yer alan kanatsız böceklerdir. *Pulex irritans* (*P. irritans*) insanlarda kan emerek, ara konaklık yaparak, vektörlük

yaparak ve değişik alerjik reaksiyonlara neden olarak zarar verirler (1).

Evrimlerinde yumurta, larva, pupa(koza) ve erişkin dönemleri vardır. Erişkin pirelerin

vücutları yandan basıktır. Bu da kıllar arasında hızlı hareket etmesini sağlar. Boyunları yoktur. Başlarını sağa sola çeviremezler. Pirelerin arka bacak kasları çok kuvvetli olup bu sayede sıçrayabilmektedirler. Yumurtlamaları için mutlaka kan emmeleri gerekir. Uygun ısı ve nem koşullarında yumurtada larva gelişir. Larvalar beslenmek için ortamdaki organik yapılarla beslenirler. Bu sırada ortamda bulunan Hymenolepis nana, Hymenolepis diminuta gibi helmint yumurtalarını ağız yoluyla alırlar. Alınan yumurtalar pirenin bağırsağında açılır, serbest kalan onkosfer pirenin vücudunda sistiserkusları oluşturur. Vücudunda sistiserkus bulunan pirenin insanlar tarafından yanlışlıkla yiyecek ve içeceklerle yutulması sonucu erişkin H. nana, H. diminuta, insan ince bağırsağında erişkin forma dönüşür. Burada pireler ara konak olarak görev almaktadırlar. Kemirgen piresi olan Xenopsylla cheopis(X. cheopis), insanlık tarihi boyunca pandemilere yol açan vebanın etkeni Yersinia pestis vektörüdür. Endemik tifüs etkeni olan Rickettsia typhi etkeninin vektörü de pirelerdir. Pireler ölen veya ölmekte olan konağı hızla terk ederler. Bu da vebanın hızla yayılmasına sebep olmaktadır. Konak özgülüğü zayıf olan pireler her canlıya saldırıp kan emebilirler. Pireler kan emerken fazla kanı sindirim sistemiyle dışarı atarlar bu da insan iç çamaşırlarında tipik pire lekelerinin oluşmasına neden olurlar (1,2,3,).

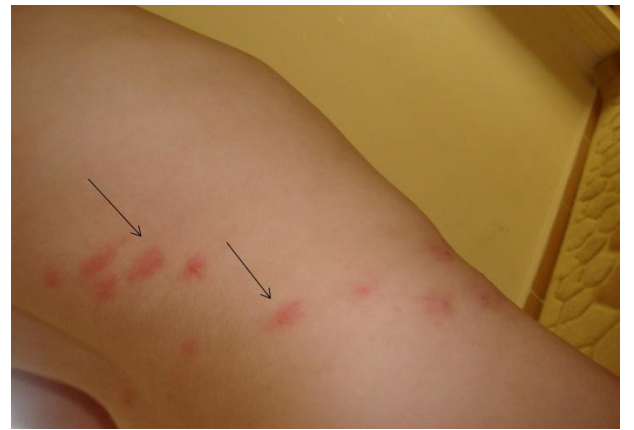
Pirenin soktuğu yerde kaşıntıya neden olarak yerel alerjik pire dermatitine(Pulicosis)

sebeptir. Etken fazla sayıda ise enfestasyon daha şiddetli olmaktadır (4).

P. irritans'ın bir çocukta oluşturduğu pire dermatiti olgu olarak sunulmuştur.

OLGU:

Isparta İli Yalvaç İlçe Bahçelievler Mahallesinde ikamet eden 4 yaşındaki erkek çocuğu 2016 yılı Ağustos ayında Yalvaç Devlet Hastanesi çocuk polikliniğine başvurmuştur. Çocuk dışında diğer aile fertlerinde şikayet olmayıp geceleri artan şiddetli kaşıntı şikayeti mevcuttur. Bir haftadır kaşıntı şikayetinin devam ettiği bildirtmiştir. Çocuğun özgeçmişinde alerji öyküsü ve özellik yoktu. Fiziksel muayene ateş, nabız, solunum sayısı normal olarak ölçülmüştür. Çocuğun arka kısmında eritematoz kabarıklık lezyon mevcuttur. Hemorajik nokta şeklinde kabarcıklar saptanmıştır. Kaşıntı plakları vardı, bunlar sanki bir tespih sırası gibi dizilmiş olarak saptanmıştır (Resim1).



Resim 1 . *Pulex irritans*'ın neden olduğu ısırık lezyonları

Ayrıca çoğun atletinde tipik siyah pire izleri saptandı (Resim 2).



Resim 2. Atlette *Pulex irritans*'ın neden olduğu siyah lekeler

Çocuğun bulunduğu evde yakalanan pire % 70 etil alkolde tespit edilmiştir. Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Entomoloji Laboratuvarında pirenin tür tayini yapılmıştır. Bu amaçla 10 gün boyunca laktofenolde pire bekletilip kanada balsamı ile lamlara alınıp incelenmiştir.İlgili literatür ışında tip tayini yapılmıştır (5). Sonuçta çocuğu ısırın pirenin *Pulex irritans* olduğu saptanmıştır (Resim 3).



Resim 3. *Pulex irritans*'ın Makroskopik Görüntüsü

TARTIŞMA:

Pireler, konak özgüllüğü göstermeyen canlılardır ve aç kaldıklarında her canlıya saldırabilirler. İnsanda alerjik reaksiyonlara neden olurlar. *Ctenocephalides felis* (C. felis), *Ctenocephalides canis*(C. canis), kemirgen piresi *X. cheopis* insanlardan kan emebilirler. Pireler alerjik reaksiyonlar dışında insan sağlığı açısından önemli bazı helmint türlerine ara konaklık yaparlar. İnsanlık tarihin en acı kayıplarını verdiren vebaya vektörlük yaparlar (1).

Ülkemizde pireler ilgili çalışmalar kısıtlı olup daha çok kedi ve köpeklerdeki yaygınlığı ve olguları sunulmuştur. Pamukçu ve Ertürk (6), köpeklerde % 3,6 oranında C. canis; Aydenizöz ve Köse (7), köpeklerde % 46 oranında C. canis,% 18 oranında C. felis bildirmiştir.

İnsanlarda *P.irritans* yaygınlığı ile ilgili olarak Akın-Polat ve Saygı (8), 2001 yılında Sivas'ta ilköğretim okullunda öğrenciler üzerinde yaptığı çalışmada, çocukların iç çamaşırlarını pire izi yönünden incelenmiş buna göre sonuç vermişlerdir. Öğrencilerin % 17,4'ünde pire izlerine rastlamışlardır. Aksın ve ark(9), Elazığ'da yaptıkları çalışmada, hayvancılık ile uğraşan 22 kişiden 13'ünde (% 59,1) pire enfestasyonu bulmuşlardır. Bulunan pireler *P.irritans*, C. canis, C. felis ve *X. cheopis*'dir. Mumcuoğlu ve ark(10), göçenler üzerinde

yaptıkları araştırmada % 4,3 oranında P. irritans bulmuşlardır.

Youssefi ve ark(11), bizim olgumuza benzer insanda özellikle bacak kısmında C. felis neden olduğu dermatit bildirmiştir.

SONUÇ:

Sonuç olarak, pireler savunmasız olan çocuklarda ciddi dermatitlere neden olmaktadır. Özellikle dermatolojik muayenelerde çocukların iç çamaşırlarında pire izlerinin aranması tanıda yardımcı olacaktır. Pirelerin yumurtalarını taş, toprak, ahır zemin gibi yerlere bırakması, bu parazitoza karşı mücadeleyi zorlaştırmaktadır. Bu da kırsal kesimde ciddi pire salgınlarına neden olmaktadır. Pireyle mücadelede köylerde bireysel mücadele yetersiz olmakta, toplu mücadelenin yapılması gerekmektedir. Tüm kurum ve kuruluşların el birliği haklı bilinçlendirmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Saygı G. Temel Tıbbi Parazitoloji, Esnaf Ofset Matbaacılık. 2. Baskı. Sivas; 2002;
2. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Pireler ve Parazitlikleri. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. Doyuran Matbaası, İstanbul; 1995. p. 157-164.
3. Merdivenci A. Türkiye Parazitleri ve Parazitolojik Yayınları. İ. Ü. Cerh. Tıp. Fak. Yay. Kurtulmuş Matbaası, İstanbul; 1970.p.146-151.
4. Dermatoloji. Editörler Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Uzun S. Nobel Kitapevleri, İstanbul;2008
5. Soulsby EJJ. Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals. 7th Ed. The English Language Book Society and Bailliere Tindal. London; 1982.p.378-384.
6. Pamukçu AM, Ertürk E. 1933-1960 Yılları Arasında Ankara ve Yöresinde Köpeklerde Görülen Hastalıklara Toplu Bir Bakış. A.Ü. Vet Fak Derg 1961; 8(4): 323-346.
7. Aydenizöz M, Köse M. Konya Yöresi Köpeklerinde Ekto-Parazitlerin Yayılışı. T Parazitol Derg 1997; 21(3): 321-325.
8. Akın-Polat Z, Saygı G. Bir ilköğretim okulu öğrencilerinin bir yıl arayla ektoparazitler yönünden incelenmesi. T Parazitol Derg 2004; 28(2): 110-112.
9. Akın N, Erdoğan Z, Aksın NA. İki koyun çiftliğinde yaşayan insan ve hayvanlarda bulunan pire türleri ve bunların kontrolleri. T Parazitol Derg 2004;28(3): 146-149
10. Mumcuoglu KY, Miller J, Manor O, Ben-Yshai F, Klaus S,. The Prevalence of Ectoparasites in Ethiopian Immigrants. Isr J Med Sci 1993 29(6-7): 371-373.
11. Youssefi MR, Ebrahimpour S, Rezaei M. Dermatitis caused by Ctenocephalides felis (cat flea) in human. Caspian J Intern Med 2014; 5(4): 248-250.