



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

EDİTÖR
Editor-in-Chief

Prof. Dr. Mustafa Deniz

EDİTÖRLER
Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ
Doç. Dr. M. Emre ERKUŞ
Doç. Dr. Feridun AKKAFA
Doç. Dr. M.Salih AYDIN
Doç. Dr. M.Ali EREN
Doç. Dr. Doğan KÖSE
Dr. Öğr. Üyesi. 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

e-ISSN : 1309-4025

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

SAHİBİ / OWNER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi adına
DEKAN / DEAN
Prof.Dr. Mustafa DENİZ

BAŞ EDITÖR / Editor-in-Chief

Prof.Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER / Editors

Prof.Dr. Fuat DİLMEÇ
Doç.Dr. M. Emre ERKUŞ
Doç.Dr. Feridun AKKAFİ
Doç.Dr. M. Salih AYDIN
Doç.Dr. M. Ali EREN
Doç.Dr. Doğan KÖSE
Dr.Öğr.Üyesi Evren BÜYÜKFİRAT

YAYIN KURULU

Prof.Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT - İSTANBUL
Prof.Dr. Akın İŞCAN - İSTANBUL
Prof.Dr. Ali AKYÜZ - İSTANBUL
Prof.Dr. Ali Kudret ADİOĞLU - ANKARA
Prof.Dr. Ali UZUNKÖY - ŞANLIURFA
Prof.Dr. Cemil SERT - ŞANLIURFA
Prof.Dr. Ercan YENİ - ANKARA
Prof.Dr. Fadile Yıldız ZEYREK - ŞANLIURFA
Prof.Dr. Funda DOĞRUMAN AL - ANKARA
Prof.Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ - ZONGULDAK
Prof.Dr. Hafize ÖKSÜZ - KAHRAMANMARAŞ
Prof.Dr. Hakan PARLAKPINAR - MALATYA
Prof.Dr. Haktan KARAMAN - DİYARBAKIR
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ - ŞANLIURFA
Prof.Dr. Halit ÖĞÜZ - İSTANBUL
Prof.Dr. Handan BİRBIÇER - MERSİN
Prof.Dr. Hasan KARSEN - ŞANLIURFA
Prof.Dr. İbrahim Can KÜRKÇÜOĞLU - ŞANLIURFA
Prof.Dr. İbrahim KORUK - ŞANLIURFA

Prof.Dr. M. Akif ALTAY - ŞANLIURFA
Prof.Dr. M. Emin GÜLDÜR - ŞANLIURFA
Prof.Dr. Mehmet BAYRAKTAR - ŞANLIURFA
Prof.Dr. Mustafa GÖZ - ŞANLIURFA
Prof.Dr. Necati YENİCE - ŞANLIURFA
Prof.Dr. Oktay BELHAN - ELAZIĞ
Prof.Dr. Osman AYNACI - TRABZON
Prof.Dr. Özcan EREL - ANKARA
Prof.Dr. Recep DEMİRBAĞ - ŞANLIURFA
Prof.Dr. Süleyman GANIDAĞLI - GAZİANTEP
Prof.Dr. Tevfik SABUNCU - ŞANLIURFA
Prof.Dr. Uğur E. İŞKAN - ŞANLIURFA
Prof.Dr. Zehra YILMAZ - ŞANLIURFA
Prof.Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM - DİYARBAKIR
Doç.Dr. Abdurrahim DUSAK - ŞANLIURFA
Doç.Dr. Ahmet ÇELİK - MERSİN
Doç.Dr. Cemil ERTÜRK - İSTANBUL
Doç.Dr. Elif ÖĞÜZ - İSTANBUL
Doç.Dr. Halit AKBAŞ - ŞANLIURFA

Doç.Dr. Hamza KARABAĞ - ŞANLIURFA
Doç.Dr. Kabil SHERMATOV - ŞANLIURFA
Doç.Dr. M. Emin BOLEKEN - ŞANLIURFA
Doç.Dr. Meryem AKPOLAT FERAT
Doç.Dr. Mustafa SEVER - ŞANLIURFA
Doç.Dr. Neşe Gül HİLALİ - ŞANLIURFA
Doç.Dr. Nuray ALTAY - ŞANLIURFA
Doç.Dr. Zehra Safi ÖZ - ZONGULDAK
Dr.Öğr.Üyesi Ataman GÖNEL - ŞANLIURFA
Dr.Öğr.Üyesi Ayhan SAĞLIK - ŞANLIURFA
Dr.Öğr.Üyesi Ayşe İmge USLU - GAZİANTEP
Dr.Öğr.Üyesi Dursun ÇADIRCI - ŞANLIURFA
Dr.Öğr.Üyesi Halil AY - ŞANLIURFA
Dr.Öğr.Üyesi İsmail KOYUNCU - ŞANLIURFA
Dr.Öğr.Üyesi Mehmet ASOĞLU - ŞANLIURFA
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa AKSOY - ŞANLIURFA
Dr.Öğr.Üyesi Serap SATIŞ - ŞANLIURFA
Dr.Öğr.Üyesi Zafer H. A. SAK - ŞANLIURFA

İSTATİSTİK EDITÖRÜ

Dr.Öğr.Üyesi Hakim Çelik

DİL EDITÖRÜ

Dr.Öğr.Üyesi Eyüp Sabri PELİT

DERGİ YAZIŞMA ADRESİ / CONTACT

Dr.Öğr.Üyesi Evren BÜYÜKFİRAT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Osmanbey Kampüsü 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) "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; ULAKBİM TR Dizin, Türkiye Atf Dizini.

The Content of the Journal of Harran University Medical Faculty is currently indexed by; ULAKBİM TR Dizin, Türkiye Atf Dizini.

Yazarlara Açıklama

Dergi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlarken lütfen aşağıdaki açıklamaları 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.

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 yılda 3 kez yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve/veya İngilizcedir. Gönderilerin yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış ve orijinal olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirme 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 grafiklerin tamamı elektronik ortamda gönderilmelidir. Kapak sayfası hariç yazının hiçbir yerinde çalışmanın yapıldığı kurum ve yazarların ismi geçmemelidir.

Tüm yazılar

1. Kapak Sayfası,
2. Türkçe Özet,
3. İngilizce Özet,
4. Makale Kısmı,
5. Açıklamalar,
6. Kaynaklar,
7. Tablolar,
8. Şekiller ve resimler,
9. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir.

Yazarların Open Researcher and Contributor ID ([ORCID ID](#)) bilgilerini makale gönderilme aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir.

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 alt yazılar hariç

**Herhangi bir limit uygulanmamaktadır

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Metinde sade ve anlaşılır bir yazım dili kullanılmalı, bilimsel yazım tarzı benimsenmeli ve gereksiz tekrarlardan kaçınılmalıdır. Yazı; iki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmalıdır. Sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmalıdır.

Yazılar sisteme 2 dosya halinde yüklenmelidir.

1 – KAPAK SAYFASI

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 ve kongre yeri olarak) belirtilmelidir.

Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon ve faks numaraları ile e-posta adresi yazılmalıdır.

2- TAM METİN

Değerlendirme sürecinde hakemler tarafından incelenecek olan tam metinler tek bir dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tam metin dosyası aşağıda belirtilen kısımlardan oluşturulmalı ve bu sıraya göre düzenlenmelidir.

a) Özetler

Yazının Başlığı; kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır. Türkçe (Öz.) ve İngilizce (Abstract) özetlerin başında Türkçe ve İngilizce başlık bulunmalıdır. 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.

Anahtar Kelimeler; Türkçe Öz ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Kelimeler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en az üç en fazla beş anahtar kelime olmalıdır. Anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Tüm Ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min/, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, po ve sc şeklinde yazılabilir.

Özetlerde kısaltma kullanılmamalıdır.

b) 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.

c) Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak 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,

sayı, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Kaynaklarda yazar sayısı 6 dan fazla ise ilk 6 yazarın ismi yazılır ve sonrasındaki yazarların isimleri yerine İngilizce kaynaklarda "et al.", Türkçe kaynaklarda "ve ark." yazılır. Dergi isimleri Index Medicus'a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayınlanmamış yazılar kaynak olarak gösterilmemelidir. Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

Türkiye'de yayımlanan dergilerin adları (indekslenenler hariç) tam olarak yazılmalıdır.

Öztürk İA, Ertürk C, Bilge A, Altay MA, Altay N, Işkan UE. Tibia Kırıklarında Cerrahi Tedavi Yöntemlerinin Kompartman Basıncına Etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 14 (3), 160-170.

Koyuncu I, Gonel A, Kocyigit A, Temiz E, Durgun M, Supuran CT. Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamide derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated apoptosis in cervical cancer HeLa cells. J Enzyme Inhib Med Chem. 2018; 33(1):1137-49.

Ek sayı (Supplement);

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. Eur J Anaesthesiol 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale;

Das RR, Singh M, Naik SS. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jul 19;7:CD011597. doi: 10.1002/14651858.CD011597.pub2. [Epub ahead of print] Review.

Kitaplar;

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:

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

2) Friedman 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.

İnternet makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi;

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Tez;

Gezer R: Rugae Palatina'ların Morfolojik Özellikleri ve Bireysel Farklılıklar. Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.

d) Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir

e) Tablolar

Tablolar ayrı sayfaya iki satır aralıklı yazılmalı, her tablonun üzerinde numara ve açıklayıcı ismi olmalıdır. Tabloda kısaltmalar varsa tablonun altında alfabetik sıraya göre açıklamaları 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. Tablo numaralandırması (Tablo 1., Tablo 2., ...) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır.

f) Şekil ve Resimler

Her türlü çizim, grafik, resim, mikrograf ve radiograf “şekil” olarak adlandırılır. Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalıdır. Numaralandırması (Şekil 1., Şekil 2., ...) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Resimler makale içine ayrı bir sayfada yüklenmelidir. 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.

YAYIN ETİĞİNE UYUM

Yazıların 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. Bunların ilgili olarak Gereç ve Yöntem bölümünde: klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan prospektif ve retrospektif 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. Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

HAKEM RAPORU SONRASINDA DEĞERLENDİRME

Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddeler halinde bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne yazmalıdırlar. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar göndermelidirler.

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.
6. İki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmış, sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmış olmalı.

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 "Background, 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. Instructions to Authors 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** - - - - V

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 nafız 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.

REVISION AFTER 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.

FINAL CHECKING

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://dergipark.gov.tr/hutfd>) 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://dergipark.gov.tr/hutfd>) 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 15, Sayı 2, 2018
Vol Issue

İçindekiler / Index

Araştırma Makalesi / Research Article

1. Primer hiperparatiroidizmde klinik, tanı, lokalizasyon çalışması ve tedavi
Clinical, diagnosis, localization studies and treatment in primary hyperparathyroidism
Sayfa 40-44
Ayetullah Temiz, Mehmet Suphi Turgut
2. Düşük frekanslı elektromanyetik alanın tükürük bezleri üzerindeki zararlı etkileri
The effect of negative effects of extremely low-frequency electromagnetic fields on salivary glands
Sayfa 45-54
Mehmet Sinan Doğan, Abdulsamet Tanık, Mehmet Sinan Yavaş
3. Erişkin epilepsi hastalarında insülin direnci ve obezitenin değerlendirilmesi
Evaluation of insulin resistance and obesity in adult epileptic patients
Sayfa 55-58
Özlem Ethemoglu
4. LC-MS/MS yönteminde radyoaktivitenin amino asit sonuçlarına etkisinin deneysel araştırılması
Experimental investigation about impact of radioactivity on blood amino acid concentration measured through LC-MS / MS method
Sayfa 59-63
Ataman Gönel
5. Medyadaki şiddet unsurlarının üniversite gençlerinin ruh sağlığı üzerine etkisi
Impact of media violence elements on the mental health of university youth
Sayfa 64-71
Mehmet Asoğlu, Hatice Takatak, Meltem Göbelek, İsmail Karka, Faruk Pirinçcioğlu, Hakim Çelik, Yüksek Kıvrak
6. Urfa fıstığından (*Pistacia Vera L.*) elde edilen çeşitli ekstraktların antikanser özelliklerinin incelenmesi
Examination of anticancer properties of the various extracts of obtained from Urfa pistachio (Pistacia Vera L.)
Sayfa 72-75
İsmail Koyuncu
7. Keratokonusta korneal cross-linking sonrasında intraoküler lens gücü hesaplaması
Calculation of intraocular lens power after corneal cross-linking in keratoconus
Sayfa 76-79
Ayhan Sağlık
8. Investigation of the effects of levetiracetam on sympathetic skin response
Levetiracetam'in sempatik deri yanıtları üzerine etkilerinin araştırılması
Sayfa 80-84
Halil Ay
9. Can inappropriate use of antibiotic prolong the length of hospital stay in acute gastroenteritis?
Uygunsuz antibiyotik kullanımı akut gastroenteritte hastanede kalış süresini uzatabilir mi?
Sayfa 85-91
Halil Kazanasmaz, Kabil SHERMATOV

Olgu sunumu / Case Report

1. İzole persistan sol süperior vena kava
Isolated persistent left superior vena cava
Sayfa 92-94
Sinan Sözütok, Muhammet Arslan, Bozkurt Gülek
2. Dokuzuncu yılında remisyonunda izlenen primer pankreatik lenfoma tanılı bir olgu
A case of primary pancreatic lymphoma followed in remission in the 9th year
Sayfa 95-97
İdris Oruç, Zeynep Oruç, Mehmet Küçüköner, Berat Evran Soylu, M.Ali Kaplan

3. Sigara ile Pnömomediastinum arasında bir ilişki var mı?
Is there a relationship between smoking and Pnömomediastinum
Sayfa 98-100
Şerif Kurtuluş, Rukan Karaca, Recep Hacı

Görüntü Sunumu / Image Presentation

1. A Potential Danger for Children: Anthrax
Çocuklar İçin Potansiyel Bir Tehlike: Şarbon
Sayfa 101-102
Osman Yeşilbaş, Zerrin Karakuş Epçaçan, Ela Cem, Bekir Çelebi

Primer hiperparatiroidizmde klinik, tanı, lokalizasyon çalışması ve tedavi

Clinical, diagnosis, localization studies and treatment in primary hyperparathyroidism

Ayetullah TEMİZ¹, Mustafa Suphi TURGUT²

¹ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi, Erzurum

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Erzurum

Öz.

Amaç: Primer hiperparatiroidizm, paratiroid bezlerinin parathormonun aşırı salgılanması sonucu hiperkalsemi ile karakterize bir endokrin hormon bozukluğu hastalığıdır. En sık sebep paratiroid adenomudur. Küratif tedavisi cerrahidir. Bu çalışmada primer hiperparatiroidizm nedeniyle ameliyat edilen 47 hastanın sonuçlarını literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Eylül 2009 - Aralık 2017 yılları arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Primer hiperparatiroidizm nedeniyle ameliyat edilen 47 hastanın arşiv dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların 41'i kadın, 6'sı erkek olup yaş ortalaması 52,53 (21-76) idi. Hastalarda görülen en sık semptom 21 hasta ile kemik ve eklem ağrısı idi. En sık yandaş hastalık 5 hastada görülen ile hipertansiyon idi. Ameliyat öncesi ortalama PTH değerleri 381,8(116-1348) pg/ml, ortalama Ca değerleri 11,1 (9,7-14,2) mg/dl dir. Preoperatif tanı için 37 hastaya USG yapılmış 28 hastada doğru tanı konulmuş, 40 hastaya sintigrafi çekilmiş 34 hastaya doğru tanı konulmuş, 5 hastaya CT çekilmiş 2 hastaya doğru tanı konulmuştur. Postoperatif 12. saatte bakılan ortalama PTH değerleri 84,1(4-808,2) pg/ml, ortalama Ca değerleri 9,1(6,7-12,35) mg/dl iken postoperatif 36. Saatte bakılan PTH değerleri 83,27(4-435) pg/ml, Ca değerleri 8,8 (7,3-12,19) mg/dl idi. Histopatoloji olarak 45 hastada paratiroid adenomu 2 hastada ise paratiroid hiperplazi mevcuttu. Lokalizasyon olarak adenomların 23'ü sol alt, 5'i sol üst, 15'i sağ alt, 4'ü sağ üst tiroid lobu komşuluğunda idi. Hastaların 18' inde ek yandaş tiroid hastalığı olduğu için eş zamanlı 13 hastaya total tiroidektomi, 5 hastaya da tek taraflı lobektomi yapıldı. Tiroidektomi sonrası histopatoloji değerlendirildiğinde 14 hastada adenomatöz ya da nodüler guatr, 3 hastada tiroid papiller karsinom, 1 hastada ise tiroid medüller karsinom görüldü. Komplikasyon olarak 3 hastada hipokalsemi gelişti.

Sonuç: Uzun dönem komplikasyonlarından korunmak için semptomatik primer paratiroidli hastaların tümü cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Asemptomatik hiperparatiroidli hastalarda ise ileri dönemde komplikasyon gelişebileceği düşünülen riskli hastalar ameliyat edilmelidir. Ameliyat öncesi lokalizasyon için paratiroid sintigrafisi ve boyun ultrasonografisinin birlikte kullanılmasını önermekteyiz. Başarılı bir lokalizasyon çalışması ile minimal invaziv cerrahi girişimin faydalı olacağını değerlendirmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Primer hiperparatiroidizm, Hiperkalsemi, Paratiroid adenomu

Abstract

Background: Primary hyperparathyroidism is an endocrine hormone disorder disease characterized by hypercalcemia with excessive secretion of parathyroid hormone from the parathyroid glands. The most common cause is parathyroid adenomas. Curative treatment is the surgery. In this study, we aimed to present the results of 47 patients operated for primary hyperparathyroidism

Material and Methods: Data of 47 patients who have been treated surgically with diagnosis of parathyroid adenoma between 2009 and 2017 were analyzed retrospectively.

Results: Forty One patients were female, 6 were male and the mean age was 52.53 (range 21-76 years). The most common symptom patients was bone and joint pain with 21 patients. Preoperative mean PTH values were 381.8 (116-1348) pg / mL, mean Ca values 11.1 (9.7-14.2) mg / dL. The accuracy rate for pathologic parathyroid gland localization study was 75 % in neck USG, 85 % in parathyroid scintigraphy, and 40 % in neck CT. The mean PTH values measured at postoperative 12th hour were 84.1 (4-808.2) pg / ml and mean Ca values were 9.1 (6.7-12.35) mg / dl, whereas 36th hour were 83, 27 (4-435) pg / ml, Ca values 8.8 (7.3-12.19) mg / dl. Parathyroid the PTH values at postoperative Histopathology was parathyroid adenoma in 45 patients and parathyroid hyperplasia was in 2 patients. Thyroid surgery was performed in 18 patients because of accompanying thyroid disease Simultaneous. When thyroid histopathology was evaluated, 14 patients had adenomatous nodular goiter, 3 patients had thyroid papillary carcinoma, and 1 patient had thyroid medullary carcinoma. Complications were hypocalcemia in 3 patients.

Conclusion: Patients with symptomatic PHPT should be treated surgically in order to avoid long-term complications. Risky patients who are thought to develop complications in the future should be operated. In asymptomatic hyperparathyroidism patients. We recommended that parathyroid scintigraphy and neck ultrasonography are used together for preoperative localization. We evaluated that minimally invasive surgery is useful with a successful localization study.

Keywords: Primary hyperparathyroidism, Hypercalcemia, Parathyroid adenoma

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ayetullah Temiz

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Yakutiye, Erzurum

Tel: 0505 750 78 08

Fax: 0442 232 50 90

E-mail: temiz-49@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 02/04/2018

Kabul tarihi / Accepted: 13/07/2018

Giriş

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), paratiroid bezlerinin bir ya da daha fazlasının parathormonun (PTH) aşırı salgılanmasıyla hiperkalsemi ile karakterize bir endokrin hormon bozukluğu hastalığıdır (1,2). Genel popülasyonda görülme insidansı 3/1000 (3). Hastaların % 90'ı sporadik görülürken %5-10'u Multipl Endokrin neoplazi (MEN), Hiperparatiroidizm-Jaw Tümör Sendromu (HPT-JT) ve Familial İzole Hiperparatiroidizm (FIPHT) gibi sendromik ve ailesel geçişli hastalıklarla beraber görülür (2,4). En sık 5. Ve 6. dekatta görülür ve kadın/erkek oranı 3/1 dir. (3,5). Hastaların %85'inde sebep adenom iken %15'inde hiperplazi, %1-2'sinde ise sebep paratiroid karsinomudur (6). Olguların çoğu asemptomatiktir ve rutin biyokimyasal testler sonucu tanı almaktadır (7, 8). PHPT'de en sık kemik ve eklem ağrıları, nonspesifik dispeptik şikâyetler, nöromusküler fonksiyon bozukluğu, böbrek taşları, güçsüzlük ve depresyon gibi semptomlara rastlanır (9-11). Lokalizasyon tanısında genellikle boyun USG, paratiroid sintigrafisi ve peroperatif gama prob kullanılır. Hiperkalseminin negatif etkilerinden kaçınmak için tedavi cerrahi olarak eksizyondur. Bu çalışmada PHPT nedeniyle ameliyat edilen 47 hastanın sonuçlarını literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Materyel ve Metod

Eylül 2009 - Aralık 2017 yılları arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde PHPT nedeniyle ameliyat edilen 47 hastanın arşiv dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, hastaların şikâyetleri, yandaş hastalıkları, ameliyat öncesi laboratuvar ve radyolojik bulgular, peroperatif paratiroid adenom lokalizasyonları, eş zamanlı tiroid cerrahisi yapıp yapılmadığı, postoperatif 12. ve 36. saatlerde bakılan PTH, Ca ve P değerleri ile birlikte postoperatif komplikasyonlar, toplam yatış süreleri ve histopatolojik değerlendirme kayıt altına alındı. Hastaların tanıları hikâye, klinik muayene, laboratuvar (total kalsiyum ve Paratiroid hormon) ve radyolojik görüntülemeler (boyun ultrasonografisi, paratiroid Sintigrafisi, boyun tomografisi) ile konuldu. Semptomatik PHPT'li hastalar ile asemptomatik olup 2008, 2014 ve 2016 Yıllarında yayınlanan Guideline Kriterlerinden herhangi birine (Tablo 1) uyan hastalar ameliyat edildi. Ameliyatların tümü genel anestezi altında, 41 hastaya Kocher'in kolye insizyonu ile 6 hastaya da minimal invaziv cerrahi yapıldı. Tüm hastalara frozen çalışıldı. Yandaş tiroid hastalığı olan hastalara eş zamanlı tiroid cerrahisi de yapıldı.

Bulgular

Hastaların 41'i kadın, 6'sı erkek olup yaş ortalaması 52,53 (21-76) idi. Hastaların ilk başvuru şikâyetleri değerlendirildiğinde 10 hastada genel vücut ağrısı, 21 hastada kemik ve eklem ağrısı, 5 hastada dispeptik şikâyetler, 3 hastada

boyunda şişlik olduğu öğrenildi. 13 hastada ise herhangi bir şikâyet olmadan yapılan tetkiklerinde Ca ve PTH değerlerinin yüksek olması ile tanı konuldu. Hastalığın şikâyet başlangıcından ameliyata kadar geçen ortalama süresi yaklaşık 39 ay idi. Ameliyat öncesi ortalama PTH değerleri 381,8(116-1348) pg/ml idi. (normal değer 10-60pg/ml). Ameliyat öncesi ortalama Ca değerleri 11,1 (9,7-14,2) mg/dl idi. 42 (%89) hasta hiperkalsemikti (normal değer 8,5-10,2 mg/dl). Yandaş hastalık olarak 5 hastada hipertansiyon, 3 hastada gastrit, 3 hastada DM, 2 hastada KOAH, 2 hastada osteoporoz ve bir hastada ise kalp ritim bozukluğu mevcuttu. Preoperatif tanı için 37 hastaya USG yapılmış 28 hastada doğru tanı konulmuş, 40 hastaya sintigrafisi çekilmiş 34 hastaya doğru tanı konulmuş, 5 hastaya CT çekilmiş 2 hastaya doğru tanı konulmuştur. Postoperatif 12. saatte bakılan ortalama PTH değerleri 84,1(4-808,2) pg/ml, ortalama Ca değerleri 9,1(6,7-12,35) mg/dl iken postoperatif 36. saatte bakılan PTH değerleri 83,27(4-435) pg/ml, Ca değerleri 8,8 (7,3-12,19) mg/dl idi (tablo 2). Postoperatif ortalama PTH ve Ca değerlerinde önemli düşüş olmuştu.

Tablo 1. 2008–2016 yılları boyunca asemptomatik pPHPT'nin cerrahi tedavisi için guideline kriterlerinin değerlendirilmesi

Yıl	2008 ^a	2014 ^b	2016 ^c
Yaş	< 50	< 50	< 50
Kalsiyum Seviyeleri	Üst sınırdan 1 mg/dl fazla olması	Üst sınırdan 1 mg/dl fazla olması	Üst sınırdan 1 mg/dl fazla olması ya da > 0,12 mmol/l iyonize Ca ²⁺
Renal Fonksiyon İdrar Kalsiyum Atılımı	eGFR < 60ml/dk 24 saatlik idrar kalsiyum için önerilmiyor	eGFR < 60ml/dk > 400mg/dl	eGFR < 60ml/dk > 400mg/dl
Osteoporoz	T-skoru < -2,5	T-skoru < -2,5 ve / veya görüntüleme ile tespit edilen kırık CT, USG veya X-ray ile tespit edilmiş nefrolitiyazis veya nefrokalsinozis varlığı	Postmenapozal kadınlar veya > 50 yaş üstü erkekler için T-skoru < -2,5 olması
Diğer			Nefrolitiyazis, nefrokalsinozis veya artmış taş formasyonu riski

a Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr, 2009 Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 94: 335–339;

b Bilezikian J.P., et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):3561–3569;

c Khan A et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. Osteoporosis International 2017; 28:1–19.

eGFR: Estimated glomerular filtration rate.

Histopatolojik olarak 45 hastada paratiroid adenomu 2 hastada ise paratiroid hiperplazi mevcuttu. Lokalizasyon olarak adenomların 23'ü sol alt, 5'i sol üst, 15'i sağ alt, 4'ü sağ üst lojda idi. Hastaların 18' inde yandaş tiroid hastalığı olduğu için eş zamanlı 13 hastaya total tiroidek-

tomi, 5 hastaya da tek taraflı lobektomi yapıldı. Tiroid histopatolojisi değerlendirildiğinde 14 hastada adenomatöz ya da nodüler guatr, 3 hastada tiroid papiller karsinom, 1 hastada ise tiroid medüller karsinom görüldü. Ortalama yatış süresi 9,4 (3-15) gün idi. Komplikasyon olarak 3 hastada hipokalsemi gelişti (tablo 3). Hastalarda uygun kalsiyum replasman tedavisi ile şikâyetler düzeldi.

Tablo 2. Hastalara ait demografik ve laboratuvar verileri

Parametreler	Hasta (n)
Yaş (yıl)	52,53 (21-76)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	41/6
Preop ortalama Ca düzeyi (mg/dl)	11,1 (9,7-14,2)
Preop ortalama PTH düzeyi (pg/ml)	381,8 (116-1348)
Postop 12. Saatte bakılan Ca düzeyi (mg/dl)	9,1(6,7-12,3)
Postop 12. Saatte bakılan PTH düzeyi (pg/ml)	84,1(4-808,2)
Postop 36. Saatte bakılan Ca düzeyi (mg/dl)	8,8 (7,3-12,1)
Postop 36. Saatte bakılan PTH düzeyi (pg/ml)	83,27(4-435)

Tablo 3. Primer hiperparatiroidli hastaların özellikleri

Parametreler	Hasta (n)	Yüzde (%)
Şikâyet		
Kemik ve eklem ağrısı	21	44
Genel vücut ağrısı	10	21
Dispeptik şikâyetler	5	10,5
Boyunda şişlik	3	6
Asemptomatik	13	27
Yandaş Hastalık		
HT	5	10,5
DM	3	6
Gastrit	3	6
KOAH	2	4
Osteoporoz	2	4
Kalp Ritim Bozukluğu	1	2,1
Preoperatif lokalizasyon doğruluk oranı		
Paratiroid sintigrafisi	33/40	85
Boyun Ultrasonografisi	28/37	75
Boyun Tomografisi	2/5	40
Ameliyat Yöntem		
Kocher'in Kolye insizyonu	41	87
Minimal İnvaziv Cerrahi	6	15
Tiroid Cerrahisi		
Total tiroidektomi	13	27
Tek taraf lobektomi	5	10,5
Paratiroid Lokalizasyonu		
Sol	28	59
Sağ	19	41
Paratiroid Histopatolojisi		
Paratiroid Adenomu	45	95
Paratiroid Hiperplazisi	2	5
Tiroid Histopatolojisi		
Nodüler/Adenomatöz guatr	14	30
Tiroid papiller Kanser	3	6,3
Tiroid Medüller Kanser	1	2,1
Komplikasyon		
Hipokalsemi	3	6,3

Tartışma

PHPT, paratiroid bezleri tarafından PTH'nın aşırı ve kontrolsüz bir şekilde salgılanması sonucu oluşur. Ayaktan tedavi alan hastalarda hiperkalseminin en sık nedenidir. Neden, % 80-85 olguda adenom, %10-15 olguda hiperplazi, yaklaşık %1 olguda ise karsinom dur (5). Toplumda görülme oranı % 0,3 oranında ve kadınlarda daha fazla görülmektedir (3,5). Hastaların çoğu asemptomatik iken rastlantısal olarak rutin tetkikler sırasında hiperkalseminin fark edilmesiyle tanı konulur. En sık görülen semptomlar renal semptomlar, kemik hastalığı, hipertansiyon, peptik ülser, kilo kaybı, baş ağrısı, nevroz, hematüri ve poliüridir (12). Batı toplumlarında hastaların başvuru semptomlarının üçte birini renal semptomlar oluştururken kemik hastalığı olan hastaların oranı son 50 yılda giderek azalmış ve %5-10 düzeyine inmiştir (5). Bizim çalışmamızda hastaların % 95'inde paratiroid adenom, % 5'inde paratiroid hiperplazisi mevcuttu. Paratiroid karsinomu saptanmadı. Olgularımızın % 87 'sini kadın, %13'ü erkeklerden oluşmaktaydı ve oran literatür ile uyumlu idi. Asemptomatik olgularımızın oranı % 27 iken en sık görülen semtom % 77 ile kemik ve eklem ağrısı idi.

PHPT tanısı için ısrar eden hiperkalsemi ile beraber yüksek veya uygunsuz serum PTH seviyeleri yeterli olmakla beraber Familial Hiperkalsiürik Hiperkalsemi (FHH) gibi ailevi geçiş gösteren bazı benign hastalıklar da dışlanmalıdır (13-15) . FHH otozomal dominant bir hastalık olup tedavisi cerrahi olmayıp ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır. PHPT tanısı konulduktan sonra ameliyat öncesi iyi bir lokalizasyon çalışması yapılmalıdır. Bu amaçla en sık kullanılan tetkikler boyun ultrasonografisi ve paratiroid sintigrafisi olmakla beraber bilgisayarlı tomografisi ve manyetik rezonans da kullanılmaktadır. Son yıllarda minimal invaziv girişimler, lokal anestezi altında tek beze yönelik cerrahi işlem, nükleer madde enjeksiyonu ve ameliyat esnasında gamma probe ile lokalizasyon gibi yöntemler ameliyat süresini ve hastanede kalış süresini kısaltmaya yönelik metodlardır. (16,17). Paratiroid görüntülenme bir tanı aracı değildir.

Sensivitesi %46 ile %87 arasında değişir (22). Kontrastlı tomografinin ultrasonografiye olan avantajlarından birisi özellikle mediastinumdaki ektopik adenomların saptanabilmesidir. Bizim çalışmamızda ultrasonografi % 75,6 doğruluk oranına sahip iken paratiroid sintigrafisi % 82,9 doğruluk oranına sahip idi. Her iki yöntem beraber kullanıldığında ise lezyonun lokalizasyonu % 100 oranında doğru tespit edildi. Tomografi ile doğruluk oranımız % 40 idi.

PHPT'in kütatif tedavisi cerrahidir. Semptomatik tüm PHPT'li hastalar ameliyat edilmelidir. Asemptomatik hastalarda ameliyat endikasyonları 2016 yılında kabul edilen konsensus göre (15);

- Serum kalsiyum düzeyi normal üst sınırdan 1mg/dl fazla

olanlar ya da iyonize kalsiyumun 0,12 mmol/dl'nin üzerinde olması,

- Dikkat çekici düzeyde (> 400mg/gün) hiperkalsiuri, kreatinin klirensinde glomerüler filtrasyon hızının dakikada 60 ml altında olması,

- Kemik yoğunluğunda azalma saptanan (T değerinin herhangi bir alanda -2,5 den az olması) post menopozal kadınlar ve 50 yaşın üzerindeki erkek hastalar,

- Böbrek taşı ya da yüksek derecede taş riski taşıyanlar,

- 50 yaşından daha genç ve medikal izlemin zor veya imkânsız olduğu olgulara cerrahi önerilir.

Deneyimli endokrin cerrahları tarafından yapılan ameliyatlarda küratif tedavi oranları %95, komplikasyon oranları %1-3 olarak bulunmuştur (15). En sık görülen komplikasyonlar aç kemik hastalığına bağlı geçici hipokalsemi, hastalıklı bezin bulunamaması ve hastalığın devam etmesi, laringeal sinir hasarı, kanama ve enfeksiyondur. Cerrahi tedavi sonrası gelişebilecek hipokalsemi dikkatle takip edilip uygun şekilde parenteral ve/veya oral tedavisi yapılmalıdır. Bizim çalışmamızda da 3 hastada hipokalsemi gelişti. Hastalara uygun kalsiyum replasman tedavisi ile şikâyetleri düzeldi.

Paratiroid cerrahisinde klasik olarak bilateral yaklaşım ile tüm paratiroid bezler ve tiroid dokusunun eksplorasyonun sağlanması önemli avantaj sağlanmaktadır. Fakat son zamanlarda düşük maliyet, ameliyat süresinin kısalığı, daha az skar görüntüsü ve daha az komplikasyon gibi avantajları sağladığı için ameliyat öncesi başarılı lokalizasyon çalışması ile hastalıklı paratiroidin bulunduğu tarafa yaklaşık 1-3 cm lik insizyonla uygulanan minimal invaziv girişim gündeme gelmiştir (23). Buna karşılık eğer ameliyat öncesi paratiroid adenomu veya hiperplazisi için lokalizasyon tam olarak tespit edilmemişse veya ailevi hastalık riski yüksek ise veya aynı anda tiroid hastalığı da mevcut ise bilateral boyun disseksiyonu yapılması önerilir (23). Eğer cerrahi endikasyon gerektiren tiroid nodülü var ise birlikte tiroid cerrahisi de yapmak gerekir. PHPT ile tiroid medüller kanser arasında genetik ilişki olmakla beraber PHPT ile tiroid papiller kanser arasındaki ilişki tam açıklanamamıştır. Bu iki oluşum farklı embriyolojik hücrelerden köken alır. Guatrojenik ve karsinojenik etkenlerin patolojide rol aldığı ileri sürülmektedir (24-26). Literatürde PHPT nedeniyle ameliyat edilen hastaların yaklaşık % 3'ünde non- medüler tiroid kanseri ortaya konmuştur (27,28). Bizim serimizde 29 hasta bilateral yaklaşım, 6 hasta ise ameliyat öncesi yapılan başarılı lokalizasyon belirleme ile minimal invaziv cerrahi ile tedavi edildi. 18 hastada yandaş tiroid hastalığı mevcuttu, 13 hastaya total, 5 hastaya da tek taraflı lobektomi yapıldı. Histopatolojik olarak 3 hastada tiroid papiller karsinom, 1 hastada ise tiroid medüller kanser mevcuttu.

Sonuç olarak, uzun dönem komplikasyonlarından korunmak için semptomatik Primer hiperparatiroidili hastaların

tümü cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Asemptomatik hastalarda ise 2016 yılında kabul edilen konsensusa göre riskli hastalar ameliyat edilmelidir. Ameliyat öncesi lokalizasyon için paratiroid sintigrafisi ve boyun ultrasonografisinin birlikte kullanılmasını önermekteyiz. Başarılı bir lokalizasyon çalışması ile minimal invaziv cerrahi girişimin faydalı olacağını değerlendirmekteyiz.

Kaynaklar

1. Kebebew E & Clark O. Parathyroid adenoma, hyperplasia, and carcinoma: localization, technical details of primary neck exploration, and treatment of hypercalcemic crisis. *Surgical Oncology Clinics of North America* 1998; 7: 721.
2. Rahbari R, Holloway AK, He M, Khanafshar E, Clark OH & Kebebew E. Identification of differentially expressed microRNA in parathyroid tumors. *Annals of Surgical Oncology* 2011;18:1158-1165.
3. Adami S, Marocci C & Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002 17 N18-N23.
4. Thakker R. Genetics of parathyroid tumours. *Journal of Internal Medicine* 2016;280: 574-583.
5. Melton LJ. Epidemiology of primary hyperparathyroidism *Journal of Bone and Mineral Research* 1991;6:25-30.
6. Robin P, Boushey MD, Thomas RJ, Todd MD. Middlemediastinal parathyroid: diagnosis and surgical approach. *The Annals of Thoracic Surgery* 2001;71(2):699-701.
7. Horányi J, Szlávik R, Duffek L, et al. Surgery of primary hyperparathyroidism. *Orv Hetil* 2006; 147:2347-2351.
8. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: A population based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 1997; 126:433-440.
9. Aydın Y, Akbaba G, Berker D. Asemptomatik Birincil hiperparatiroidi hastalarına endokrinolojik yaklaşım. *Düzce Tıp Fak Derg* 2009; 11:43-46.
10. Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC. Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery *Am J Med* 1994; 96:101-106.
11. Silverberg SJ. Non-classical target organs in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; 17:117-125.
12. Dirican A, Yönder H, Karakaş S et al. Paratiroid adenomlarında klinik ve cerrahi deneyimimiz. *Endokrinolojide Diyalog* 2014, 11(1): 61-65
13. Pallan S, Rahman MO & Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2012; 344: e1013.
14. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh Q-Y, Doherty GM, Herrera MF, Pasieka JL & Perrier ND. The American association of endocrine surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surgery* 2016;151:959-968.
15. Khan A, Hanley D, Rizzoli R, Bollerslev J, Young J, Rejnmark L, Thakker R, D'Amour P, Paul T & Van Uum S. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. *A Canadian and International Consensus. Osteoporosis International* 2017 28:1-19.
16. Norman J, Chedda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997;122:998.
17. Miccoli P, Bendinelli Ci, Vignali E, et al. Endoscopic parathyroidectomy. Report of an initial experience. *Surgery* 1998;124:1077.

18. Potts JT Jr. Management of asymptomatic hyperparathyroidism: a report on the NIH consensus development conference. *Trends Endocrinol Metab* 1992;10:376-380.
19. Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, Jakobsson S, Akerström G, Ljunghall S. Survival and renal function in untreated hypercalcemia. Population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Lancet* 1987;1:59-62.
20. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, Boccagni P, Angelini F, Bui F, D'Amico DF, Favia G. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2000;143:755-60.
21. Cakal E, Cakir E, Dilli A, Colak N, Unsal I, Aslan MS, Karbek B, Ozbek M, Kilic M, Delibasi T, Sahin M. Parathyroid adenoma screening efficacies of different imaging tools and factors affecting the success rates. *Clin Imaging*. 2012 ;36:688-94.
22. Hedback G, Tisell LE, Bengtsson BA, Hedman I, Oden A. Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *Ann Chir Gynaecol* 1985;74:66-73.
23. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh Q-Y, Miccoli P, Niederle B & Tonelli F. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 3595–3606.
24. Gul K, Ozdemir D, Korukluoglu B, et al. Preoperative and postoperative evaluation of thyroid disease in patients undergoing surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2010;16:7-13.
25. Krause UC, Friedrich JH, Olbricht T, Metz K. Association of primary hyperparathyroidism and non-medullary thyroid cancer. *Eur J Surg* 1996;162:685-9.
26. LiVolsi VA, LoGerfo P, Feind CR. Coexistent parathyroid adenomas and thyroid carcinoma. Can radiation be blamed? *Arch Surg* 1978;113:285-6.
27. Lee JK, Obrzut SL, Yi ES, Deftos LJ, Bouvet M. Incidental finding of metastatic papillary thyroid carcinoma in a patient with primary hyperparathyroidism. *Endocr. Pract.* 2007;13:380-383.
28. Leitha T, Staundenherz A. Concomitant hyperparathyroidism and nonmedullary thyroid cancer, with a review of the literature. *Clin Nucl Med* 2003;28:113-117.

Düşük frekanslı elektromanyetik alanın tükürük bezleri üzerindeki zararlı etkileri

The effect of negative effects of extremely low-frequency electromagnetic fields on salivary glands

Mehmet Sinan DOĞAN¹, Abdulsamet TANIK², Mehmet Cihan YAVAŞ³

¹ Harran Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

² Adıyaman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

³ Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye

Öz.

Amaç: Bu çalışmada düşük frekanslı EMA'nin tükürük bezleri üzerinde herhangi bir zararlı etkisini ve Melatonin (MLT) ve Ganoderma lucidum(GL)'un bu zararlı etkilere karşı koruyucu bir etkisinin olup olmadığını histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Bu çalışmada toplamda 56 adet Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar 7 eşit gruba ayrıldı ve sıçanlar her gün 8 saat yüksek gerilimden üretilen elektromanyetik alana (EMA) maruz bırakıldı. Grup 1 ve 4'e sadece EMA, grup 2 ve 5'e EMA + GL (20 mg / kg / gün), grup 3 ve 6'ya EMA +MLT(10 mg / kg / gün) ve grup 7 kontrol grubu olarak kullanıldı. Sıçanlara, GL oral gavaj yoluyla ve MLT intraperitoneal yolla uygulandı. Grupların yarısı 26. günde ve kalan diğer gruplar da 52. günde kurban edilmiştir. Elde edilen numunelerin histopatolojik ve immunohistokimyasal analizleri yapılmıştır.

Bulgular: Yapılan histopatolojik analiz sonucunda; 26. ve 52. günde sıçanlar gruplar arası karşılaştırılmasında EMA, (EMA+MLT) ve (EMA + GL) uygulanan gruplarda intra ve interlobuler kanallarda dejenerasyon, iltihabi hücre infiltrasyonu ve kan damarlarında dilatasyon ve hemorajik kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur (p<0.05). immunohistokimyasal analizlerde ise, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ve E-kadherin yapışma reseptörü(E-kadherin) ekspresyonu kontrol grubu hariç diğer gruplarda pozitif ekspresyonu gözlemlenmiştir.

Sonuç: EMA'ye maruziyetin sıçanların tükürük bezlerinde histopatolojik değişikliklere neden olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan tedavilerde MLT ve GL'nin kullanımı bu zararlı etkilere karşı koruyucu bir etkiye sahip olabilir.

Anahtar kelimeler: Elektromagnetik Alan, Melatonin, Ganoderma lucidum, Tükürük bezleri

Abstract

Background: In this study, using histopathological and immunohistochemical methods, we aimed to investigate whether Low-Frequency EMA has any harmful effects on salivary glands and whether Melatonin (MLT) and Ganoderma lucidum (GL) have protective effects against these harmful effects

Material and methods: A total of 56 Wistar albino rats were used in this study. The rats were divided into 7 equal groups and exposed to the EMA produced from high voltage 8 hours of each day. EMA + MLT (10 mg / kg / day) for groups 3 and 6, just EMA for groups 1 and 4, EMA + GL (20 mg / kg / day) for groups 2 and 5 were used. Group 7 was determined as a control group. Rats were administered GL via oral gavage and MLT via the intraperitoneal route. Half of the groups were sacrificed on day 26 and the rest of the groups were sacrificed on day 52. Histopathological and immunohistochemical analyses of the obtained specimens were performed.

Results: As a result of the histopathological analysis, some parameters such as intra and interlobular duct degeneration, inflammatory cell infiltration and blood vessel dilatation and haemorrhage were found statistically significant difference in the groups treated with EMA, (EMA+MLT) and (EMA + GL) compared to the control group on the 26th and 52nd at day (p<0.05). In immunohistochemical analyses, the positive expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and E-cadherin adhesion receptor (E-cadherin) was observed in all groups except for control group.

Conclusion: Exposure to EMA caused histopathological changes in the salivary glands of the rats. The use of MLT and GL in treatment may be protective against these harmful effects.

Keywords: Electromagnetic Field, Melatonin, Ganoderma lucidum, Salivary glands

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet Sinan DOĞAN

Harran Üniversitesi, Diş Hekimliği
Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği
Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Tel: 0534 241 24 61

E-mail: dtlider@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 23.07.2018

Kabul tarihi / Accepted: 30.07.2018

Giriş

Dünyada teknolojinin gelişmesiyle birçok alanda elektronik aygıtlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Gelişen teknolojilere bağlı olarak elektrik ve elektronik cihazların yaygınlaşmasıyla, bu cihazların oluşturduğu düşük frekanslı EMA maruziyetinin artmasıyla insan sağlığını olumsuz etkileyen çeşitli biyolojik etkiler ve potansiyel tehlikelerin oluşması endişesi de artmaktadır (1,2).

Çeşitli invitro ve invivo çalışmalarda EMA'ya maruz kalması, sinir sistemini, vücut ağırlığını, doku morfolojisini ve histolojisini, dolaşım sistemini, hormonal sistemini ve bağışıklık sistemi etkilediğini göstermiştir (3).

Yapılan farklı deney hayvanı çalışmalarında EMA'ya maruz kalması, makrofajlarda artmış fagositik aktivite, beyin dokusu elektrolit seviyeleri, embriyonik gelişimi etkileyebileceği, enzim ve hücresel değişiklikler gösterilmiştir (4-6).

Bazı çalışmalarda EMA'ya uzun süreli bir aralıkta maruz kalması; hücre bölünmesinde ve dokularda yapısal değişiklikler, kanser oluşumunu ve protein (DNA ve RNA) sentezinde bozulmalara yol açabileceği bildirilmiştir (6,7).

MLT(N-acetyl-5-methoxytryptamine), önemli bir antioksidan olan çoğunlukla pineal bezden ve diğer ekstra-pineal organlardan kana salınan endojen bir hormondur (8). MLT'nin çeşitli fizyolojik fonksiyonları düzenleyen etkiye sahiptir. MLT hücrelerin membranları üzerindeki çeşitli resöptörler aracılığıyla etkisini gösterir(9). MLT, Antioksidan enzimlerin salınmasını uyarır ve vücutta oluşan serbest radikalleri serbest bırakır ve MLT'nin doğrudan veya dolaylı antioksidatif etkisi vücutta ve oral kavitedeki güçlü oksidatif hasara karşı direnç gösterir (10). MLT, immün artırıcı, anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu ve kanser progresyonunu inhibe ettiği kabul edilmektedir (11). EMA'lere maruz kalma, melatonin konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır (12). Buna ek olarak, GL yüzyıllar boyunca Doğu Asya'da çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılmış ve çeşitli farmakolojik etkileri olduğu bilinen geleneksel bir Çin tıbbi mantarıdır. Çoğu mantarın ağırlığının %90'ı su içerir. GL için de bu böyledir, kalan % 10'unu karbonhidrat, yağ, fiber ve proteinden oluşmaktadır. Ek olarak GL; terpenoidler, steroidler fenoller, glikoproteinler ve polisakkaritler gibi çok çeşitli biyoaktif bileşenleri içerir. (13-15). GL olarak bilinen mantar türü, immünojenik bozukluklar, inflamasyon, serbest radikal üretiminin önlenmesi, hipertansiyon, diyabet ve kanser tedavisi için etkilidir (16,17).

Tükürük ekzokrin bezler tarafından üretilen, sindirim kolaylaştırıcı ve birçok fonksiyonel immün maddeyi içeren ağız-diş sağlığı ve bütün organizma için önemli bir sıvıdır. Tükürük bezleri sürekli fonksiyon gösteren organlardır. Erişkinde günde 1000-1500 ml. tükürük salgılanır (18).

Çeşitli immunolojik, metabolik ve elektromanyetik alan etkileri sonucunda tükürük bezlerinin gerek parenkiminde gerekse de salgı yapısında değişiklikler ortaya çıkabilir. Baş boyun kanserlerinde uygulanan radyoterapiye bağlı

olarak, tükürük bezlerinde asiner ve duktal sistemde değişiklikler olur (19).

Tükürüğün oral dokuları yıkayıcı özelliği olması; mikrobiyal dental plak, diş çürüğü, diştaşı oluşumunu ve bazı mikroorganizmaların proliferasyonu önlemekte ve periodontal sağlığının devamını sağlar. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda tükürüğün içinde bulunan bazı biyo belirteçlerin ağız kanserleri, hepatit C, HIV ve periodontal hastalıkların teşhisinde kullanıldığı bildirilmiştir (20,21).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar elektromanyetik alan uygulamasının ağız dokulardan alveol kemiği, periodontal ligamentler ve dişler üzerindeki etkileri göstermiştir(22-24); ama EMA'nin tükürük bezi ve içindeki bileşenleri üzerindeki etkisini konu alan çok nadir çalışma bulunmaktadır. Buradan hareketle, çalışmamızda düşük frekanslı EMA'nin tükürük bezi üzerinde herhangi bir zararlı etkisinin olup olmadığı ve MLT ve GL'nin bu zararlı etkilere karşı koruyucu bir etkisinin olup olmadığını histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Dicle Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulundan (DÜHADEK) etik kurul onayı alınmıştır. Deney hayvanlarında yapılan operasyonlar, Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜSAM) ameliyathanesinde yapılmıştır. Bu çalışmada, ortalama ağırlıkları 250-300 gr olan 56 adet 4 aylık Wistar cinsi erkek Albino sıçan kullanılmıştır. Deney hayvanlarına 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık siklusu olacak şekilde yaşamları sağlanmıştır. Deneklere su ve yiyeceğe serbest erişim olanağı sağlanmış ve oda sıcaklığı 22±2°C'de sabit tutulmuştur. Buldukları odanın nem oranı %30-40 arasında olacak şekilde, odanın havalandırma sistemi filtre edilerek, kontaminasyon riski önlenmiştir. Sıçanların birbirine zarar vermemesi için ayrı kafeslerde ve altlarında talaş olacak şekilde yerleştirilmeleri sağlanmıştır.

Çalışmadaki Deney Hayvanların Gruplandırılması:

Çalışmamızda kullanılan sıçanlar, 26. gün ve 52. gün olmak üzere 2 farklı dönem için planlandı. Bu 2 dönem de kendi aralarında alt grup olmak üzere toplam 7 farklı gruba ayrıldı:

Grup 1: 8 adet sıçanda 26 gün boyunca EMA'ye maruz bırakıldı ve denekler 26. günde sakrifiye edildi.

Grup 2: 8 adet sıçanda 26 gün boyunca EMA'ye maruz bırakıldı ve GL uygulandı. Denekler 26. günde sakrifiye edildi.

Grup 3: 8 adet sıçanda 26 gün boyunca EMA'ye maruz bırakıldı ve MLT uygulandı. Denekler 26. günde sakrifiye edildi.

Grup 4: 8 adet sıçanda 52 gün boyunca EMA'ye maruz bırakıldı ve denekler 26. günde sakrifiye edildi.

Grup 5: 8 adet sıçanda 52 gün boyunca EMA'ye maruz bırakıldı ve GL uygulandı. Denekler 26. günde sakrifiye edildi.

Grup 6: 8 adet sıçanda 52 gün boyunca EMA'ye maruz bırakıldı ve MLT uygulandı. Denekler 26. günde sakrifiye edildi.

Grup 7: 8 adet sıçanda herhangi bir işlem uygulanmadı. Denekler kontrol grubu olarak kullanıldı

EMA'nın Oluşturulması: EMA oluşturmak için, üretilen iki transformatör 10 kV (10,000 V) yüksek voltaj kullanıldı. Transformatör 1 için, giriş 220 V ve çıkış 10 kV idi. Transformatör 2 için, giriş 10 kV idi ve çıkış 220 V ve 5,000 VA idi. Hem 26 günlük hem de 52 günlük deney gruplarındaki (Grup 1, 2, 3, 5 ve 6) sıçanlara, her gün 8 saat EMA'ye maruz bırakıldı. Plexiglas kafeste ortalama manyetik alan yoğunluğunu (2.48 µT) ve elektrik alan şiddetini (80.3 V / m) ölçtük. EMA, 6 dakikalık ölçüm yöntemini (Uluslararası İyonize Olmayan Radyasyon Koruması [ICNIRP]) kullanarak bir Spectran cihazı NF5035 (AARONIA AG, Strickshaid, Almanya) yardımıyla ölçüldü.

MLT ve GL, hayvanların ağırlığına ve uygun standartlara göre hazırlandı. İki MLT grubundaki her sıçanda, 10 mg / kg MLT (Merck KGaA, Darmstadt, Almanya) saf etanol içerisinde çözündürülmüş ve daha sonra damıtılmış su ile seyreltilmiş MLT, intraperitoneal olarak günlük olarak uygulandı. İki GL grubundaki her sıçan için, 20 mg/kg GL (Gano Excel Industries Sdn. Bhd., Kedah, Malezya) damıtılmış su ile seyreltilerek hazırlandı ve oral gavaj yoluyla uygulandı. Çalışmanın sonunda, sıçanların 45 mg/kg %10'luk Ketamin HCl(Ketasol®, Richter Pharma, Wels, Avusturya) ve 3 mg/kg %2'lik Xylazine HCl(Xylazinbio®, Bioveta, İntermed Ecza Deposu, Ankara, Türkiye) kullanılarak intramusküler enjeksiyon yöntemi ile anestezi yapıldı. Daha sonra sıçanlar, intrakardiyak öldürücü enjeksiyon ile ötenazi yapıldı ve çenelerindeki majör tükürük bezleri kesilip alındı ve hemen tükürük bez örnekleri ortam sıcaklığında kapalı plastik kutularda % 10 formaldehit çözeltisi içine konuldu.

Histolojik Analiz: Alınan örnekler histoloji laboratuvarında doğrudan nötral tamponlanmış formalin çözeltisi içinde fikse edildi. Örneklerin tam fiksasyonu yapıldıktan sonra 12 saat kadar su altında yıkanmaları için bekletildi. Daha sonra dehidratasyon işlemi için dereceli artan alkol derişimde 12'şer saat süreyle bekletildi. Xyolde şeffaştırma işleminden sonra dokuların infiltrasyonu yapıldıktan hemen sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan bir mikrotomla (Rotatory Microtome, Leica, RM 2265, Almanya) 5µm kalınlığında kesitler edildikten sonra, rutin boyama için Hematoksilin-Eozin(H&E) boya ile boyandı.

İmmunohistokimyasal analiz VEGF ve E-kadherin İmmün Boyama Yöntemi:

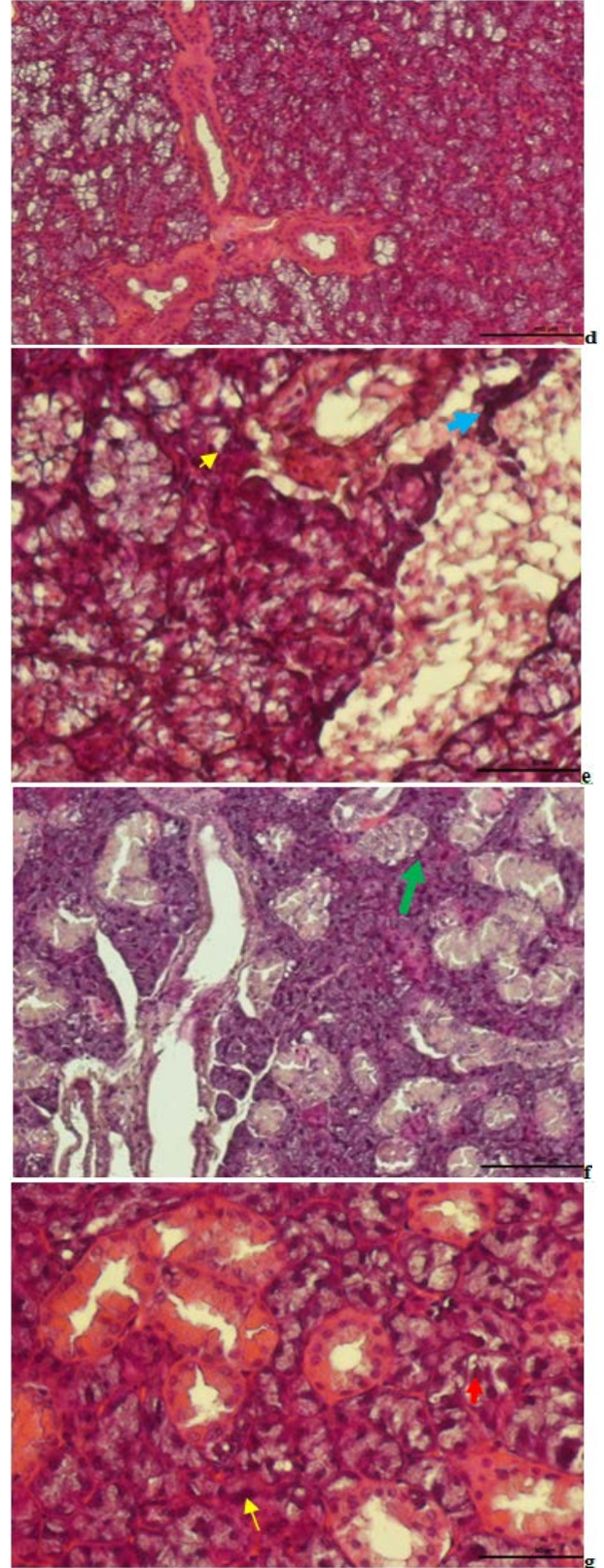
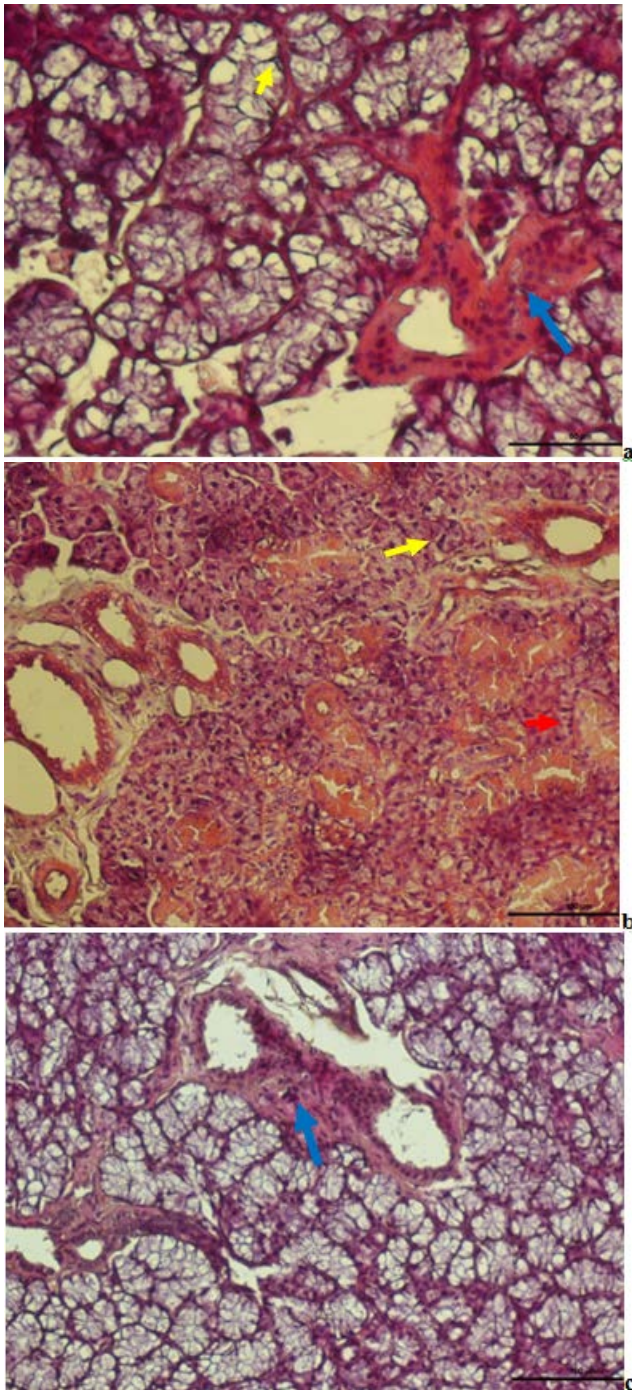
Parafin bloklardan alınan kesitler poli-L-lysin kaplı lamların üzerine alındı. Oda ısısında bekletildi. Bir gece 60 C° lik etüvde bekletildi. Kesitler soğuduktan sonra 2 defa 5 dakika ksilende tutuldu. Ardından etil alkolde 5'er dakika bekletildi. Alkol derişimlerden geçtikten sonra 5 dakika distile su içinde bekletildi. Lam üzerine alınan örneklerin etrafı dakopen kalem(Huiyou,Çin) ile sınırlandırıldı. 700 W'lık Mikrodalga fırında 7+5 dakika sitrik asit(pH:6.0) içerisinde bekletilip antijen maskelenmesi kaldırıldı. Daha sonra 20 dakika oda ısısında bekletilerek soğuma işlemi gerçekleştirildi. PBS(Fosfat Tamponlu Tuz) çözeltisi ile 3X5 dakika yıkandı. Endojen peroksit blokajı sağlamak için %3'lük hidrojen peroksit(H₂O₂) içinde 20 dakika tutuldu. Kesitler tekrar 3x5 dakika PBS içinde tutuldu ve inkubasyon kabı içine alındı. Daha sonra yapılan tüm işlemler bu inkubasyon kabı içinde gerçekleştirildi. Alınan kesitler üzerine Blok solüsyonu (Histostain-Plus Kit, Invitrogen, Carlsbad, Amerika) damlatılarak 1 saat kadar bekletildi ve hemen sonra kesitlere VEGF, (fare monoclonal, 1/100, Santa Cruz, Kaliforniya, Amerika), ve E-kadherin (fare monoclonal, 1/200, Santa Cruz, Kaliforniya, Amerika), antikorları uygulandı. Primer antikor damlatılarak 1 saat süreyle bekletildi. PBS solüsyonu ile 3X5 dakika yıkandı. Primer antikor ile uyumlu biyotinenmiş sekonder antikor(Histostain-Plus Kit, Invitrogen, Carlsbad, Amerika) damlatıldıktan sonra, oda ısısında kapalı nemli kutuda 30 dakika bekletildi. PBS solüsyonu ile 3X5 dakika yıkandıktan hemen sonra, hazırlanan streptavidinle işaretli sekonder antikor(Zymed, Histostain-Plus Kit, Kaliforniya, Amerika) damlatılıp, oda ısısında kapalı nemli kutuda 30 dakika bekletildi. PBS solüsyonu ile 3X5 dakika yıkandı. Kromojen olarak AEC(Aminoetil Karbazol) solüsyonu (AEC, Invitrogen, Carlsbad, Amerika) damlatıldı. Distile su ile yıkanarak antijen-antikor reaksiyonunun engellenmesi sağlandı. Mayer hematoksileni ile zıt boyama yapıldı. Tekrar distile su ile yıkanarak lamel ile kapatıldı. Son aşamada kör değerlendirme için kesitler fotomikroskopla (Nikon Eclipse i50, Japonya) immünohistopatolojik olarak değerlendirilip görüntüledi.

İstatistiksel Analiz: Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (IBM® Ver; 21.0 Windows, Chicago, Amerika) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Histolojik veriler; rakamsal değerler, ortalama aritmetik değerler(M) ve standart sapma(SD) olarak gösterildi. Verilerin değerlendirilmesinde normal dağılım göstermeyen verilerin ikili grup arasındaki karşılaştırmada Mann Whitney U testi ve ikiden fazla gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. İkiden fazla grupların karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapıldı. Bütün istatistiksel testlerde p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Deney hayvanları cerrahi operasyon sonrasında önceden hazırlanmış uygun ortam koşullarının sağlandığı kafeslerde 26. ve 52. günlük iyileşme periyodlarını sorunsuz gerçekleştirmiştir.

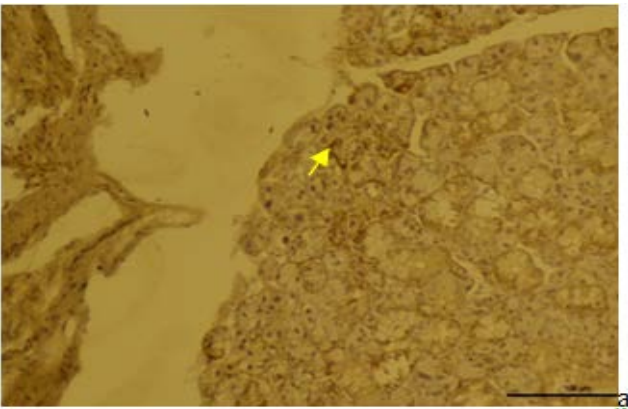
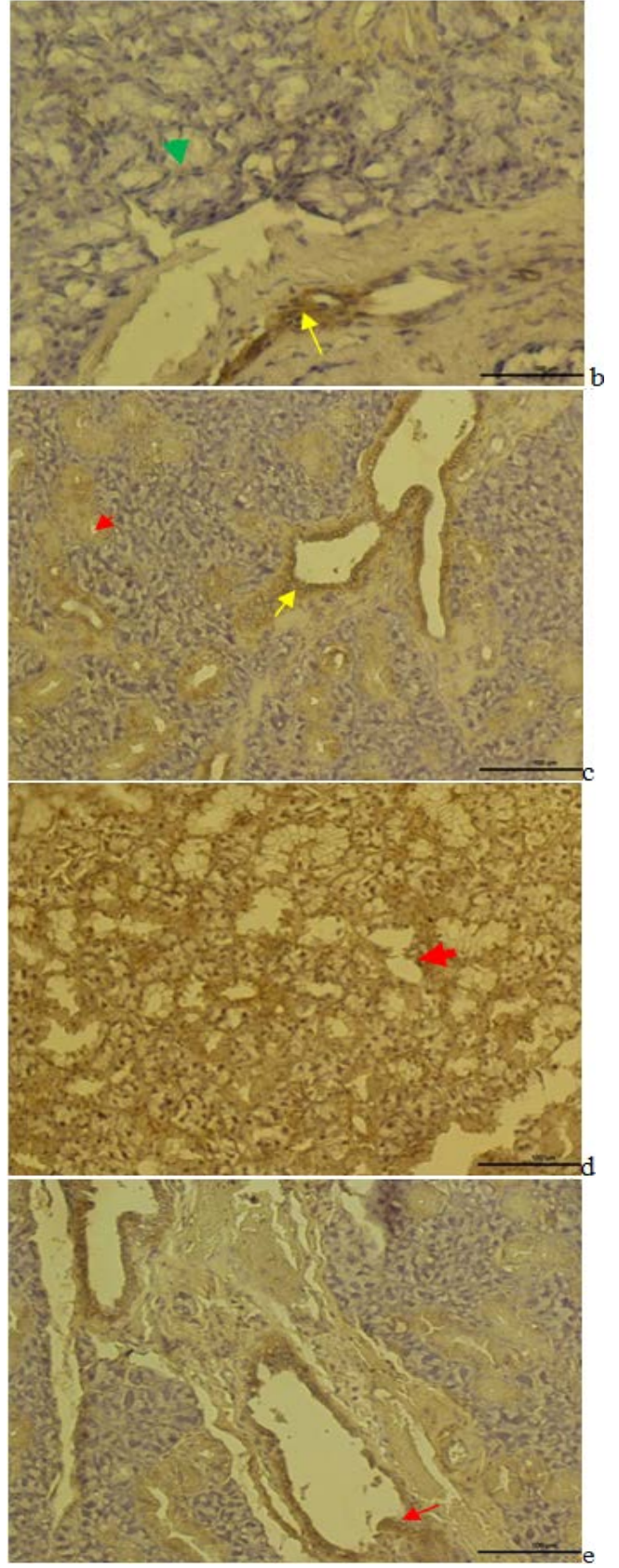
Histolojik Bulguları: H&E boyama prosedürünün bir sonucu olarak, EMA'ya maruziyet sonucunda histopatolojik olarak bazal membranda, hücre nükleuslarında, intralobuler kanalda, hücre görünümünde, vakuoler yapılar, salgı kanallarında, interlobuler alandaki damarlarda değişikliğe neden olduğu tespit edildi (Şekil 1a-g).

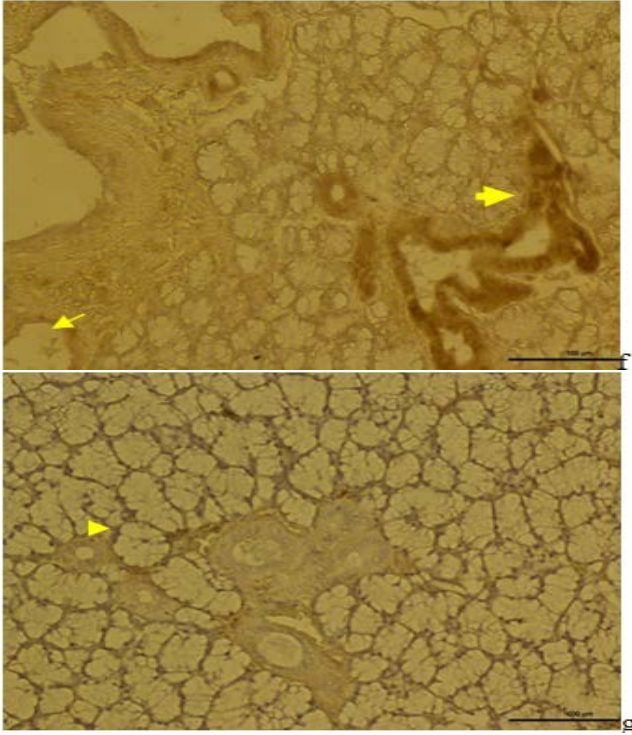


Şekil 1. (a) - Grup 1, müköz bezlerde bazal membranda kalınlaşma hücre nükleuslarında piknosis(sarı ok) ,intralobuler kanalda yer alan hücrelerde dejenerasyon yer yer hyalinizasyon(mavi ok)gözlendi.H-E boyama Bar 50µm; (b) Grup 2, müköz ve seröz bezlerdeki hücrelerde proliferasyon ,Hücre nükleuslarında hiperplazi(sarı ok),salgı kanallarındaki hücrelerde dejene-

rasyon ve ayrılma, interlobuler kanaldaki hücrelerde vakuolleşme ve lümenlerinde dilatasyon (kırmızı ok) gözlemlendi. H-E boyama Bar 100µm; (c) Grup 3, Serö-müköz bezlerdeki bazal membran kalınlığı normal görünümde, bez hücrelerinde hafif vakuolleşme, interlobuler bağ dokusu liflerinde artış ve mononükleer hücre infiltrasyonu (mavi ok) gözlemlendi. H-E boyama Bar 100µm; (d) Kontrol grubu, Seröz, serö-müköz bezlerin ve interlobüler kanallarının normal görünümü H-E boyama Bar 50µm; (e) Grup 4, Seröz ve serö-müköz bezlerde apoptotik görünümlü hücreler (sarı ok), vakuoler yapılar genişleme, salgı kanallarında dejenerasyon ve nekrotik oluşum (mavi ok) gözlemlendi. Interlobuler alandaki damarlarda dilatasyon ve hemoraji iltihabi hücre infiltrasyonları (yeşil ok) görüldü. H-E boyama Bar 50µm; (f) Grup 5, bezlerdeki hücrelerde hiperplazi (sarı ok), salgı kanallarında ayrılmalar, interlobuler kanallarda dejenerasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonları (yeşil ok) gözlemlendi. H-E boyama Bar 100µm; (g) Grup 6, Bez hücrelerinde hipertrofi (sarı ok), intralobuler kanaldaki hücreler düzenli, bazı bez yapılarında hafif bozulmalar (kırmızı ok) gözlemlendi. H-E boyama Bar 50µm

İmmünohistokimyasal Bulguları: VEGF immün boyama prosedürünün bir sonucu olarak, aşağıdaki sonuçlar elde edildi: Grup 1'de 26. günde yapılan immünohistokimyasal analizde, bazı dejeneratif hücrelerde VEGF ekspresyonu pozitif izlendi (Şekil 2a). Grup 2'de interlobuler alandaki damar endotelinde VEGF pozitif ekspresyonu ve bezlerde zayıf ekspresyon görüldü (Şekil 2b). Grup 3'te intralobuler ve interlobuler kanallarda VEGF ekspresyonunda artış ve damar endotelinde VEGF pozitif olarak izlendi (Şekil 2c). Grup 4'te 52. günde yapılan immünohistokimyasal analizde, dejeneratif hücrelerde ve iltihabi hücre infiltrasyonlarında VEGF pozitif görüldü (Şekil 2d). Grup 5'te intralobuler kanallarda zayıf VEGF ekspresyonu gözlenirken, interlobuler kanallarda hücre proliferasyonu artışı izlendi (Şekil 2e). Grup 6'da intralobuler ve interlobuler kanallarda ve kan damarlarındaki endotel hücrelerinde VEGF ekspresyonunda artış görüldü (Şekil 2f). Grup 7'de bezlerin bazal membranlarında VEGF ekspresyonu, intra ve interlobuler kanallarda VEGF ekspresyonu izlendi (Şekil 2g).

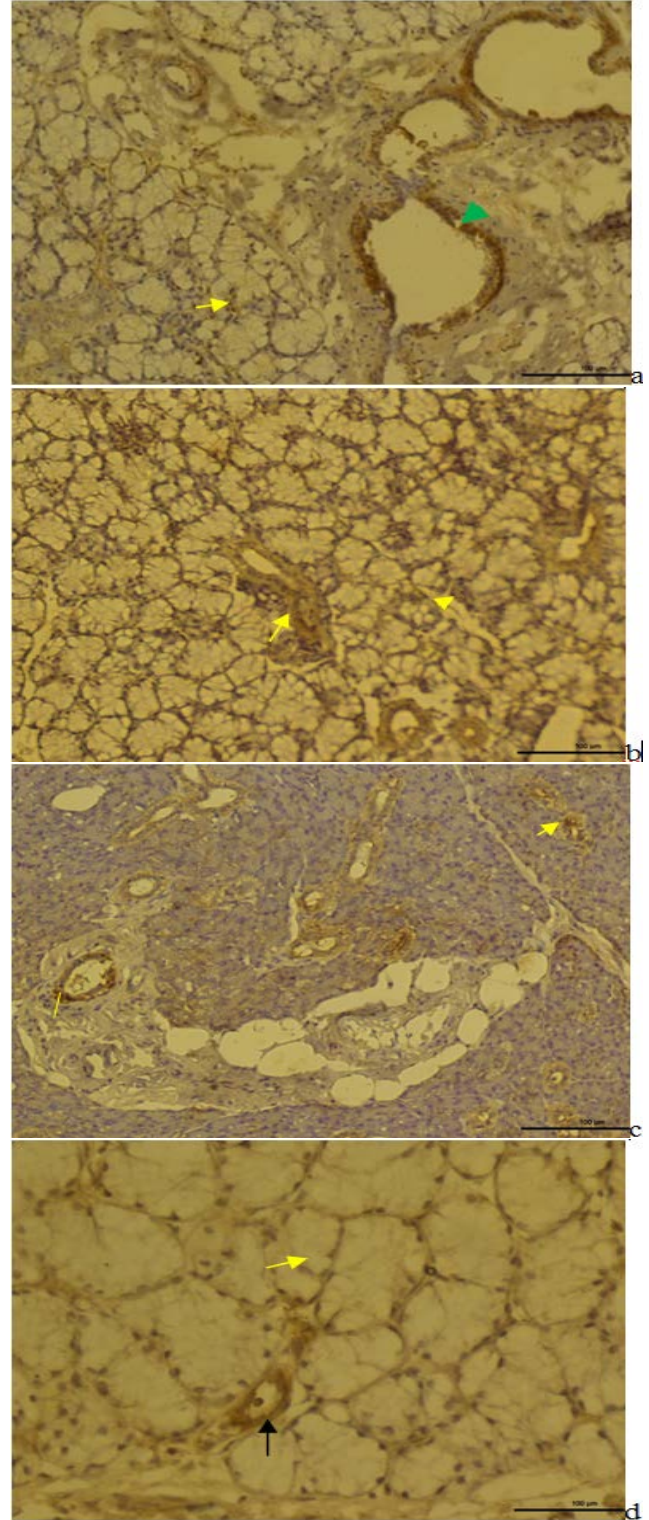


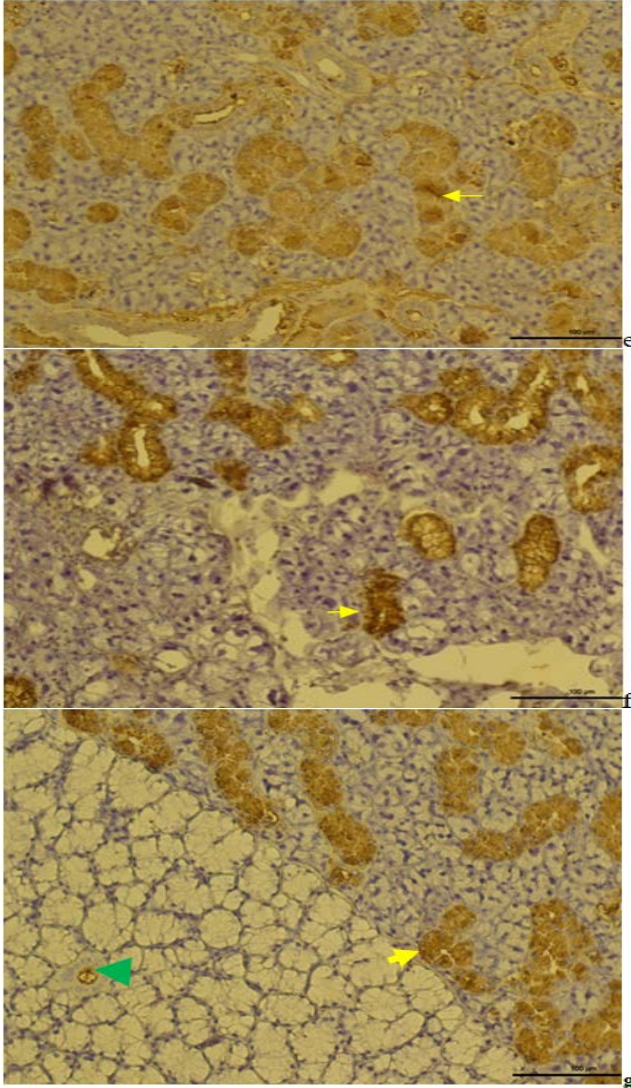


Şekil 2. (a) Grup 1'de Bezlerdeki bazı dejeneratif hücrelerde VEGF ekspresyonu pozitif(sarı ok) VEGF immün Boyama Bar 50µm (b) Grup 2 de İnterlobuler alandaki damar endotelinde VEGF pozitif ekspresyonu(sarı ok),Bezlerde zayıf ekspresyon(yeşil ok), VEGF immün Boyama Bar 50µm (c) Grup 3'te İnterlobuler ve interlobuler kanallarda VEGF ekspresyonunda artış(sarı ok),Damar endotelinde VEGF pozitif(kırmızı ok),VEGF immün Boyama Bar 100µm (d) Grup 4'te Dejeneratif hücrelerde ve iltihabi hücre infiltrasyonlarında VEGF pozitif(kırmızı ok),VEGF immün Boyama Bar 100µm (e) Grup 5'te İnterlobuler kanallarda zayıf VEGF ekspresyonu gözlenirken interlobuler kanallarda hücre proliferasyonu artışı ile birlikte VEGF ekspresyonu belirgin ayrıca lobuller arası damarlardaki VEGF ekspresyonu(kırmızı ok),VEGF immün Boyama Bar 100µm (f) Grup 6'da İnterlobuler ve interlobuler kanallarda ve kan damarlarındaki endotel hücrelerinde VEGF ekspresyonunda artış(sarı ok),VEGF immün Boyama Bar 100µm (g) Kontrol grubunda Bezlerin Bazal membranlarında VEGF ekspresyonu,intra ve interlobuler kanallarda VEGF ekspresyonu(sarı ok) VEGF immün Boyama Bar 100µm

E-cadherin immün boyama prosedürünün bir sonucu olarak, aşağıdaki sonuçlar elde edildi: Grup 1'de 26. günde yapılan immünohistokimyasal analizde, bez hücrelerindeki bağlantı ve yapışmada ayrılmalarda E-cadherin zayıf ekspresyon ve interlobuler kanallarda kesintili olan belirgin E-cadherin izlendi (Şekil 3a). Grup 2'de bazı bez hücrelerinde E-cadherin ekspresyonu, intralobuler ve interlobuler kanallarda orta dereceli E-cadherin ekspresyonu görüldü (Şekil-3b). Grup 3'te İnterlobuler ve interlobuler kanallarda belirgin E-cadherin ekspresyonu izlendi (Şekil 3c). Grup 4'te 52.günde yapılan immünohistokimyasal analizde, bez hücreleri arasındaki aralıkta genişleme, E-cadherin eksp-

resyonu zayıf, kan damarlarındaki bazal membranda ekspresyon pozitif görüldü (Şekil 3d). Grup 5'te İnterlobuler ve interlobuler kanallarda E-cadherin ekspresyonu belirgin (Şekil 3e). Grup 6'da bezler arasındaki kanallarda yoğun E-cadherin ekspresyonu izlendi (Şekil 3f). Grup 7'de seröz bezlerin arasındaki kanallarda E-cadherin ekspresyonu yoğun, müköz bezlerde salgı kanal lümeninde ekspresyon belirgin (Şekil 3g).





Şekil 3. (a) 26gün YG,Bez hücrelerindeki bağlantı ve yapışmada ayrılmalarda E-cadherin zayıf ekspresyon(sarı ok),İnterlobuler kanallarda kesintili olan belirgin E-cadherin(yeşil ok),E-cadherin immun Boyama Bar 100µm (b) YG+Gonoderma Bazı bez hücrelerinde E-cadherin ekspresyonu,intralobuler ve interlobuler kanallarda orta dereceli E-cadherin ekspresyonu(sarı ok),E-cadherinin immun Boyama Bar 100µm (c) 26.gün YG+Melatonin İnterlobuler ve interlobuler kanallarda belirgin E-cadherin ekspresyonu(sarı ok),E-cadherin immun Boyama Bar 100µm (d) 52 gün YG uygulanan grup Bez hücreleri arasındaki aralıkta genişleme(sarı ok),E-cadherin ekspresyonu zayıf,Kan damarlarındaki bazal membranda ekspresyon pozitif E-cadherin(siyah ok) immun Boyama Bar 50µm (e) 52 gün YG+Gonoderma uygulanan grup İnterlobuler ve interlobuler kanallarda E-cadherin ekspresyon belirgin(sarı ok) E-cadherin immun Boyama Bar 100µm (f) 52 gün YG+Melatonin Bezler arasındaki kanallarda yoğun E-cadherin ekspresyonu (sarı ok) E-cadherinin immun Boyama Bar 50µm (g) 52.gün control Seröz bezlerin arasındaki kanallarda E-cadherin ekspresyonu yoğun(sarı ok),Müköz bezlerde salgı kanal lümeninde ekspresyon belirgin E-cadherinin immun Boyama Bar 100µm.

Histopatolojik Bulgular

Sıçanların tükürük bezlerinden 26. ve 52. günde alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde; hücre dejenerasyonu, iltihabi hücre infiltrasyonu, İntra ve interlobuler kanallarda dejenerasyon ve kan damarlarında dilatasyon ve hemoraji skorların değerleri, tüm gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi uygulandı ve tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 1) ($p < 0.001$).

Kruskal Wallis testinde anlamlı çıkan 26. günlük gruplara bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Hücre dejenerasyonu skorlarının gruplar arası karşılaştırılmasında; grup 1 ile grup 3, grup 1 ile grup 7, grup 2 ile grup 3 ve grup 2 ile grup 7'de anlamlı fark bulunmuştur. İltihabi hücre infiltrasyonu skorlarının gruplar arası karşılaştırılmasında; grup 1 ile grup 3, grup 1 ile grup 7, grup 2 ile grup 3, grup 2 ile grup 7 ve grup 3 ile grup 7'de anlamlı fark bulunmuştur. İntra ve interlobuler kanallarda dejenerasyon skorlarının gruplar arası karşılaştırılmasında; grup 1 ile grup 3, grup 1 ile grup 7, grup 2 ile grup 7 ve grup 3 ile grup 7'de anlamlı fark bulunmuştur. Kan damarlarında dilatasyon ve hemoraji skorlarının gruplar arası karşılaştırılmasında; grup 1 ile grup 7, grup 2 ile grup 7 ve grup 3 ile grup 7'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 1).

Kruskal Wallis testinde anlamlı çıkan 52. günlük sıçanların bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi uygulanmıştır. İltihabi hücre infiltrasyonu ve Kan damarlarında dilatasyon ve hemoraji skorlarının gruplar arası karşılaştırılmasında; bütün gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Hücre dejenerasyonu skorlarının gruplar arası karşılaştırılmasında; grup 5 ile grup 6 dışındaki bütün gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. İntra ve interlobuler kanallarda dejenerasyon skorlarının gruplar arası karşılaştırılmasında; grup 4 ile grup 5 dışındaki diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 2).

Tartışma

Elektronik cihazların ve cep telefonların yaygın kullanımı sonucunda bunlardan yayılan elektromagnetik alan radyasyonunun insan sağlığı üzerinde önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Radyofrekans dalgaların insan sağlığı üzerindeki etkileri önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (23-25). İjiri ve ark. (26) yaptıkları çalışmada 10 saat boyunca darbeli EMA kullandı. Buna karşı Matsumoto ve arkadaşları (27) iki grup olarak günde 4 ve 8 saat olmak üzere iki farklı zaman diliminde atımlı EMA uygulaması kullanmıştır. Bizim çalışmamızda da, 10.000 V'den manyetik alan yoğunluğu 2.48 µT ve elektrik alan şiddeti 80.3 V/m olarak oluşturulmuştur ve her gün 8 saat olarak EMA uygulanması planlandı.

Tablo 1. Sıçanların 26. Günde Histopatolojik Değerlerin Karşılaştırılması

	Grup 1 (M±SD)	Grup 2 (M±SD)	Grup 3 (M±SD)	Kontrol (M±SD)	P	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₇	p ₂₋₃	p ₂₋₇	p ₃₋₇
Hücre dejenerasyonu	3,14±0,69	2,57±0,54	0,86±0,69	0,43±0,54	p<0.001**	0.114	0.002*	0.001*	0.002*	0.001*	0.225
İltihabi hücre infiltrasyonu	2,71±0,49	2,86±0,38	1,57±0,54	0,29±0,49	p<0.001**	0.053	0.005*	0.001*	0.002*	0.001*	0.004*
Intra ve interlobuler kanallarda dejenerasyon	3,00±0,58	2,43±0,54	2,29±0,49	0,43±0,54	p<0.001**	0.081	0.032*	0.001*	0.591	0.001*	0.001*
Kan damarlarında dilatasyon ve hemoraji	2,14±0,38	2,00±0,82	1,71±0,49	0,14±0,38	p<0.001**	0.708	0.091	0.001*	0.473	0.002*	0.001*

Değerler, M (aritmetik ortalama) ±SD (standart sapma) şeklinde verilmiştir.

* p <0.05, gruplar arasındaki anlamlı,

** p ≤0.001, gruplar arasındaki çok anlamlı,

P, Kruskal Wallis testi; p₁₋₂, p₁₋₃, p₁₋₇, p₂₋₃, p₂₋₇ ve p₃₋₇, Mann Whitney U testi

Tablo 2. Sıçanların 52. Günde Histopatolojik Değerlerin Karşılaştırılması

	Grup 4 (M±SD)	Grup 5 (M±SD)	Grup 6 (M±SD)	Kontrol (M±SD)	p	p ₄₋₅	p ₄₋₆	p ₄₋₇	p ₅₋₆	p ₅₋₇	p ₆₋₇
Hücre dejenerasyonu	3,71±0,49	1,86±0,38	1,43±0,54	0,43±0,54	p<0.001**	0.001*	0.001*	0.001*	0.107	0.002*	0.010*
İltihabi hücre infiltrasyonu	3,00±0,58	2,00±0,58	1,14±0,69	0,29±0,49	p<0.001**	0.010*	0.002*	0.001*	0.030*	0.002*	0.026*
Intra ve interlobuler kanallarda dejenerasyon	3,14±0,69	2,43±0,79	1,57±0,54	0,43±0,54	p<0.001**	0.101	0.003*	0.001*	0.041*	0.002*	0.006*
Kan damarlarında dilatasyon ve hemoraji	3,71±0,49	2,57±0,54	0,86±0,69	0,14±0,38	p<0.001**	0.005*	0.001*	0.001*	0.002*	0.001*	0.035*

Değerler, M (aritmetik ortalama) ±SD (standart sapma) şeklinde verilmiştir.

* p <0.05, gruplar arasındaki anlamlı,

** p ≤0.001, gruplar arasındaki çok anlamlı,

P, Kruskal Wallis testi; p₄₋₅, p₄₋₆, p₄₋₇, p₅₋₆, p₅₋₇ ve p₆₋₇, Mann Whitney U testi

EMA'nın oral dokular üzerinde klinik ve laboratuvar da yapılan çok sınırlı sayıda çalışma var. Bunlardan biri olan EMA stimülasyonu geleneksel periodontal tedaviye ek olarak, klinikte klinik ataçman kazancında veya alveolar kemik seviyesinde herhangi bir ilerlemede artış sağlamadığı belirtilmiştir (28). Diğer bir çalışmada, doğrudan elektrik akımının güçlü bir biyolojik araç olduğunu ve hüresel enzimatik fosforilasyonu aktivitesi etkileyerek periodontal dokunun, alveolar kemiğin tuverini ve parotis bezindeki tükürük salgısını başlangıçta hızlandırır (29,30).

Hamzany ve ark. (31) yaptığı bir çalışmada, cep telefonu kullanıcılarında, çalışılan tüm tükürük oksidatif stres indekslerinde anlamlı artış olduğu bildirmiştir. Buna karşın cep telefonlarından salınan EMA'ların; tükürük akışı, toplam protein, albümin ve amilaz aktivitesinde ve iltihabi süreçlerde artış ve tükürük oksidanlardaki değişimlerle herhangi bir ilişkisi yoktur(32). Bizim çalışmamızda da hem 26. ve 52. günde EMA grubu kontrol grubuna göre iltihabi hücre infiltrasyonu ve kan damarlarında dilatasyon ve hemorajide, anlamlı düzeyde artış görülmesi bu çalışmanın bulgularıyla örtüşmektedir.

Tükürük içindeki oksidan/antioksidan maddelerin düzeyi EMA'nın zararlı etkisi olarak düşünülmektedir. Periodontal sağlık durumun oksidatif stres sonrası tükürük bileşenlerindeki oksidan/ antioksidan maddelerin miktarıyla ilişkilidir(33,34).

Baz istasyonların yakınında ikamet eden bireylerin tükürük salgısı ve tükürük tamponlama kapasitesi düşük olduğu bildirilmiştir. Bunun nedenin EMA'ya maruziyetin tükürük bezlerin disfonksiyonu ve asiner hücrelerin plazma membranların zarar görmesi olarak rapor edilmiştir (35). Bizim çalışmamızda da hem 26. ve 52. günde EMA grubu kontrol grubuna göre tükürük bezlerdeki hücre dejenerasyonu ve intra ve interlobuler kanallarda dejenerasyon anlamlı düzeyde artış görülmüştür.

MLT'nin vücut sıvılarındaki konsantrasyonu farklıdır. MLT kandaki seviyesi tükürükteki seviyesine nazaran daha düşüktür. Organlardaki hücrelerdeki MLT oranları farklıdır. En fazla MLT miktarı kan ürünlerin yapıldığı yerlerdir (36). MLT majör tükürük bezlerindeki (seröz ve müköz) dolaşımı serbest olmaktadır (37). MLT gece boyunca salgısı artmaktadır. EMA'ların gece boyunca MLT'nin salınımını baskıla-

diği ifade edilmiştir (38). Ayrıca EMA'lara maruz kalma, melatonin konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır (12).

GL'nin toz halindeki sulu formu, S.aureus'un sporlarına karşı duyarlıdır. GL, enfeksiyon tedavilerde önleyici ve tedavi edicidir. Bu nedenle inatçı periodontitis, süpüratif tükürük bezi hastalıklarında ve kanser geçiren hastaların tedavisinde hem klinik hem de laboratuvar bulguları birbirini desteklediğini bildirilmiştir (39). Bu çalışmada yüksek voltajdan üretilen EMA'nın tükürük bezleri üzerindeki zararlı etkileri incelendi ve antioksidanların (MLT ve GL) bu zararlı etkileri azaltabilirler. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemesinde EMA tükürük bezleri etkilediği görülmüştür. Yüksek voltajdan üretilen EMA; hücre dejenerasyonu, intra ve interlobuler kanallarda dejenerasyon, iltihabi hücre infiltrasyonu ve kan damarlarında dilatasyon ve hemorajide artışa neden olduğu belirlendi. EMA maruziyet süresinde artış olması, görülen hasarda artış olmasına neden olmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, en az hasar 26. ve 52. günde EMA+MLT'nin uygulandığı gruplarda görüldü. MLT uygulanan gruplar GL uygulanan gruplara nazaran EMA'nın zararlı etkisi daha az derecede görülmektedir.

VEGF; intralobuler kanal hücrelerinde, normal tükürük bezlerindeki hücrelerde, VEGF mRNA ve proteinde az veya çok bulunabilir. VEGF'nin miktarı ağız boşluğundaki hasarın iyileşmesini, yeni damar oluşumunu ve mukozal membran yapısının korunmasında önemli rol oynayabilir. Özellikle seröz bezler arasındaki intralobuler kanallarda artması, VEGF'nin geçirgenliğin artması, tükürük üretiminin düzenlenmesini sağlaması yönünden önemli sayılabilir. E-kadherin yapışma reseptörü, epitel hücrelerinin farklılaşmasında asinüs ve kanalların gelişiminde ve organizasyonda önemli görevlere sahiptir. E-kadherin fonksiyonlarının asiner ve duktal yapıların oluşumu, hücreler arası yapışma ve düzenlemede etkili olduğu çalışmamızda immunohistokimyasal değerlendirme ile desteklenmiştir.

Çalışmamıza benzer olarak tükürük bezleri ile ilgili immunohistokimyasal analiz yapılan bir çalışmaya rastlanmıştır. Çalışmamızda 26. ve 52. gündeki sıçanlarda VEGF ve E-kadherin ekspresyonu bütün deney grupları kontrol grubuna göre pozitif bulunmuştur. Bunun nedeni tükürük bezlerindeki hasarlı dokularda iyileşme, yeni kan damarları ve bez kanallarının oluşumundan kaynaklanmış olabilir. Sonuç olarak bu çalışmada; EMA'ların zararlı olduğu ve EMA'ların yoğunluğuna ve sıklığına bağlı olarak tükürük üzerinde olumsuz etki yapabileceği sonucuna varılabilir. Tükürük bezlerin yapısında oluşan değişimlerin diş çürüğü ve oral sağlık için önemlidir. Bu değişimler beslenme ve yaşam standartının yükseltilmesi için vazgeçilmez öneme sahiptir. Antioksidan özelliğe sahip olan MLT ve GL, EMA'ya maruz kalınması sonucu tükürük bezlerde oluşan hasarların azaltılmasını sağlamaktadır. Bu nedenle, EMA'in bulunduğu alanlarda çalışan insanların, MLT içeren tedavi

prosedürlerin yapılması faydalı olabilmektedir. Bu konuda kesin tedavi prosedürlerin yapılması için daha fazla ileri çalışmaya ihtiyaç vardır.


Kaynaklar

1. Li K, Ma S, Ren D, Li Y, Ding G, Liu J, Guo Y, Guo G. Effects of electromagnetic pulse on serum element levels in rat. *Biol Trace Elem Res.* 2014;158(1):81-6.
2. Sullivan K, Balin AK, Allen RG. Effects of static magnetic fields on the growth of various types of human cells. *Bioelectromagnetics.* 2011;32(2):140-7.
3. Oksay T, Naziroglu M, Dogan S, et al. Protective effects of melatonin against oxidative injury in rat testis induced by wireless (2.45 GHz) devices. *Andrologia.* 2014;46(1):65-72.
4. Frahm J, Lantow M, Lupke M, Weiss DG, Simkó M. Alteration in cellular functions in mouse macrophages after exposure to 50 Hz magnetic fields. *J Cell Biochem.* 2006;99(1):168-77.
5. Roda-Murillo O, Roda-Moreno JA, Morente-Chiquero MT. Effects of Low-frequency Magnetic Fields on Different Parameters of Embryo of Gallus Domesticus. *Electromagn Biol Med.* 2005;24(1):55-62.
6. Ivancsits S, Diem E, Pilger A, Rudiger H.W, Jahn O. Induction of DNA strand breaks by intermittent exposure to extremely-low-frequency electromagnetic fields in human diploid fibroblasts. *Mutat Res.* 2002;519 (1-2): 1 - 13.
7. Lai H, Singh NP. Acute Exposure to a 60 Hz Magnetic Field Increases DNA Strand Breaks in Rat Brain Cells. *Bioelectromagnetics.* 1997;18:156-165.
8. Tranfo G, Pignini D, Brugaletta V, et al. Measures of melatonin and cortisol variations in volunteers exposed to GSM cellular phones in a double blind experiment. *Webmedcentral Environ Med.* 2010;1(9):1-25.
9. Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Lautsevich N, Ostrom RS, Slominski A. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol* 2012;351:152-166.
10. Reiter R, Rosales-Corral S, Liu X, Acuna-Castroviejo D, Escames G, Tan D. Melatonin in the oral cavity: physiological and pathological implications. *J Periodontol Res.* 2015;50(1):9-17.
11. Galano A, Tan D. X, Reiter R. J. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. *J. Pineal Res.* 2011; 51(1), 1-16.
12. Karasek M, Woldanska-Okonska M, Czernicki J, Zylinska K, Swietoslowski J. Chronic exposure to 2,9 mT, 40Hz magnetic field reduces melatonin concentrations in humans, *J. Pineal Res.* 1998; 25(4):240-244.
13. Mau JL, Lin HC, Chen CC. Non-volatile components of several medicinal mushrooms. *Food Res Int.* 2001;34(6):521-6.
14. Boh B, Berovic M, Zhang J, Zhi-Bin L. *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds. *Biotechnol Annu Rev.* 2007; 13:265-301.
15. Zhou X, Lin J, Yin Y, Zhao J, Sun X, Tang K. *Ganodermataceae*: natural products and their related pharmacological functions. *Am J Chin Med.* 2007;35(4):559-74.
16. Suarez-Arroyo IJ, Rosario-Acevedo R, Aguilar-Perez A, et al. Antitumor effects of *Ganoderma lucidum* (reishi) in inflammatory breast cancer in vivo and in vitro models. *PLoS One.* 2013;8(2):57431.
17. Paterson RR. *Ganoderma A Therapeutic Fungal Biofactory.* *Phytochemistry.* 2006;67(18):1985-2001.
18. Humphrey S.P, Williamson R.T. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J. Prosthet Dent.* 2001;85:162-9.
19. Streckfus CF, Bigler LR. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Dis.* 2002;8: 69-76.
20. Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai JV,

- Giannobile WV. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol.* 2014;41(2):113-120.
21. Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, et al. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol.* 2009;80(3):436-46.
 22. Ciftçi ZZ, Kırzioğlu Z, Nazıroğlu M, et al. Effects of prenatal and postnatal exposure of Wi-Fi on development of teeth and changes in teeth element concentration in rats. *Biol Trace Elem Res.* 2015;163(1-2):193-201.
 23. Dasdag S, Yavuz I, Bakkal M, et al. Effect of long term 900 MHz radio frequency radiation on enamel microhardness of rat's teeth. *Oral Health Dent Manage.* 2014;13(3):749-752.
 24. Doğan M. S, Yavaş M C., Günay A, Yavuz İ, et al. The protective effect of melatonin and Ganoderma lucidum against the negative effects of extremely low frequency electric and magnetic fields on pulp structure in rat teeth. *Biotechnology & Biotechnological Equipment,* 2017; 31(5): 979-988.
 25. Koyu A, Gökalp O, Özgüner F, et al. Subkronik 1800 MHz elektromanyetik alan uygulamasının TSH, T3, T4, kortizol ve testosteron hormon düzeylerine etkileri. *Genel Tıp Derg* 2005;15:101-5.
 26. Ijiri K, Matsunaga S, Fukuyama K, Maeda S, Sakou T, Kitano M, et al. The effect of pulsing electromagnetic field on bone ingrowth into a porous coated implant. *Anticancer Res* 1996;16:2853-6.
 27. Matsumoto H, Ochi M, Abiko Y, Hirose Y, Kaku T, Sakaguchi K. Pulsed electromagnetic fields promote bone formation around dental implants inserted into the femur of rabbits. *Clin Oral Implants Res.* 2000;11:354-60.
 28. Steffensen B, Caffesse RG, Hanks CT, Avery JK, Wright N. Clinical effects of electromagnetic stimulation as an adjunct to periodontal therapy. *J Periodontol.* 1988;59(1):46-52.
 29. Kaya S, Celik MS, Akdag MZ, et al. The Effects of extremely low frequency magnetic field and Mangan to the oral tissues. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2008;22(3):869-873.
 30. Goldwein O, Aframian DJ. The influence of handheld mobile phones on human parotid gland secretion. *Oral Dis.* 2010;16(2):146-50.
 31. Hamzany Y, Feinmesser R, Shpitzer T, et al. Is human saliva an indicator of the adverse health effects of using mobile phones? *Antioxid. Redox Signal.* 2013;18:622-7.
 32. Khalil AM, Abu Khadra KM, Aljaberi AM, Gagaa MH, Issa HS. Assessment of oxidant/antioxidant status in saliva of cell phone users. *Electromagn Biol Med.* 2014;33(2):92-7.
 33. Borges I Jr, Moreira EA, Filho DW, de Oliveira TB, da Silva MB, Fröde TS. Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:45794.
 34. Abu Khadra K.M, Khalil A.M, Abu Samak M, Aljaberi A. Evaluation of selected biochemical parameters in the saliva of young males using mobile phones. *Electromagnetic biology and medicine,* 2015;34(1):72-76.
 35. Singh K, Nagaraj A, Yousuf A, Ganta S, Pareek S, Vishnani P. Effect of electromagnetic radiations from mobile phone base stations on general health and salivary function. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(1):54-9.
 36. Altpeter ES, Rösli M, Battaglia M, Pfluger D, Minder CE, Abelin T. Effect of short-wave (6-22 MHz) magnetic fields on sleep quality and melatonin cycle in humans: the Schwarzenburg shut-down study. *Bioelectromagnetics.* 2006;27(2):142-50.
 37. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Liu XY, Acuna-Castroviejo D, Escames G, Tan DX. Melatonin in the oral cavity: physiological and pathological implications. *J Periodontal Res.* 2015;50(1):9-17.
 38. Jarupat S, Kawabata A, Tokura H, Borkiewicz A. Effects of the 1900 MHz electromagnetic field emitted from cellular phone on nocturnal melatonin secretion. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2003;22(1):61-3.
 39. Nayak RN, Dixitraj PT, Nayak A, Bhat K. Evaluation of antimicrobial activity of spore powder of Ganoderma lucidum on clinical isolates of Prevotella intermedia: A pilot study. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(1):248-52.

Erişkin epilepsi hastalarında insülin direnci ve obezitenin değerlendirilmesi

Evaluation of insulin resistance and obesity in adult epileptic patients

Özlem Etheoğlu¹ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz

Amaç: Epilepsi kronik bir hastalıktır. Epilepsi hastalarında inme, diyabet, kalp hastalığı, hipertansiyon, tiroid bozukluğu, migren, anksiyete ve depresyon gibi komorbid durumların normal popülasyona göre daha sık karşılaştığı bildirilmiştir. Bizim bu çalışmadaki amacımız epilepsi hastalarında insülin direnci ve obezite varlığını araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Harran Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğinden takipli 100 epilepsi hastası ve 45 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığının süresi, nöbet tipi, nöbet sıklığı, antiepileptik tedavisi incelendi.

Bulgular: Hastaların 51'si (%51) erkek, 49'u (%49) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 27.12 ± 9.46 , hastalık süresinin ortalaması 12 ± 9.52 idi. Epilepsi hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre insülin direnci ve ortalama vücut kitle indeksi anlamlı olarak daha yüksek idi. Yine epilepsi hastalarında, sağlıklı kontrollere göre obezite anlamlı olarak daha fazla idi. Kontrollü epilepsi ile dirençli epilepsi grubu ve monoterapi ile politerapi alan gruplar arasında vücut kitle indeksi, serum insülin seviyesi ve insülin direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Epilepsi hastalarında normal popülasyona göre ortalama insülin direnci değerleri ve obezite anlamlı olarak daha fazla idi. Epilepsi hastalarında, insülin direnci ve kilo alımının yakın takibi ve erken dönemde önlem alınması, bu faktörlere bağlı gelişebilecek metabolik sendrom, kognitif etkilenme, inme ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Obezite, Vücut kitle indeksi, İnsülin direnci

Abstract

Aim: Epilepsy is a chronic disease. It has been reported that comorbid conditions such as stroke, diabetes, heart disease, hypertension, thyroid disorder, migraine, anxiety and depression are more common in epilepsy patients than in the normal population. Our aim in this study is to investigate the presence of insulin resistance and obesity in epileptic patients.

Material and Methods: The study included 100 epileptic patients who were admitted to Harran Medical Faculty Neurology Polyclinic and 45 healthy controls. Age, gender, duration of illness, seizure type, seizure frequency, antiepileptic treatment were studied.

Results: 51 (51%) of the patients were male and 49 (49%) were female. The mean age of the patients was 27.12 ± 9.46 and the mean duration of illness was 12 ± 9.52 . In the epilepsy group, mean insulin resistance and mean body mass index were significantly higher than in the healthy control group. Also, in epileptic patients, obesity was significantly higher than healthy controls. There was no statistically significant relationship between controlled epilepsy and resistant epilepsy group and between monotherapy and polytherapy groups in terms of body mass index, serum insulin level and insulin resistance.

Conclusion: The mean insulin resistance values and obesity were significantly higher in the epilepsy patients than in the normal population. In epileptic patients, close follow-up of weight gain and insulin resistance and early prevention are important in terms of prevention of metabolic syndrome, cognitive impairment, stroke and cardiovascular diseases that may be caused by these factors.

Keywords: Epilepsy, Obesity, Body mass index, Insulin resistance

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Özlem ETHEMOĞLU

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Osmanbey
Kampüsü 63300 Haliliye Şanlıurfa

Tel: +90 (0414) 344 44 44

Fax : +90 (414) 318 3209

E-mail: ozlem_uzunkaya@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 13.07.2018

Kabul tarihi / Accepted: 24.07.2018

Giriş

Epilepsi uzun süreli tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır. Epilepsi hastalarında inme, diyabet, kalp hastalığı, hipertansiyon, tiroid bozukluğu, migren, anksiyete ve depresyon gibi komorbid durumların normal popülasyona göre daha sık karşılaştığı bildirilmiştir (1-3). Epilepsi hastalarında kilo alımını tetikleyen antiepileptik ilaçların kullanımı, daha sedanter bir yaşam sürmeleri ve epilepsinin hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek nöroendokrin fonksiyonlarda bozukluk gelişmesi sonucu iştah ve kilo alımının artması nedeniyle genel nüfusa göre obezite açısından daha fazla risk altındadır (4-11). Obezitede adipoz dokudaki makrofaj infiltrasyonu bağlı gelişen kronik inflamatuvar durum proinflamatuvar olan interlekin 6, C-reaktif protein ve tümör nekrozis faktör alfa seviyelerinde artışa neden olmakta ve inflamasyon kan beyin bariyeri gibi beyin yapıları ile etkileşerek beyin parankiminde lokal olarak pek çok mediatörün seviyesinde değişikliğe neden olmakta ve nöbet aktivitesinde kötüleşme görülebilmektedir (12). Antiepileptik ilaçların uzun süreli kullanımına bağlı kilo alımı ve insülin direnci gibi pek çok metabolik yan etki bildirilmiştir (4,13-15). Bizim bu çalışmadaki amacımız epilepsi hastalarında insülin direnci ve obezite varlığını araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalında yürütüldü. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesinden çalışmaya başlamadan önce onay alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisinde belirtilmiş kriterlere uygun olarak tasarlandı. Çalışmaya katılan epilepsi hastalarından ve sağlıklı kontrollerden bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya epilepsi tanısı ile takipli 100 hasta ve 45 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, epilepsi hastalığının süresi, nöbet tipi, nöbet sıklığı, antiepileptik tedavisi kayıt altına alındı. Hasta grubu, tedaviye dirençli ve iyi kontrollü hasta grubu, monoterapi ve politerapi alan hasta grubu olarak sınıflandırıldı. Dirençli epilepsi grubu nöbet tipine uygun, tolere edilebilen iki antiepileptik ilacın uygun doz ve sürede, birlikte ve/veya ayrı ayrı kullanılmasına rağmen nöbet kontrolünün sağlanamadığı hastalardan oluşmaktaydı. Kontrollü epilepsi grubu son 1 yıldır nöbetsiz olan hastalardan oluşuyordu. Antiepileptik ilaç tedavileri dışında kilo alımını etkileyen ilaç kullanan, hamile olan ve tekerlekli sandalyede olan ağır özürli hastalar çalışmaya alınmadı. Sağlıklı kontrol grubuna herhangi kronik sistemik hastalığı ya da ilaç kullanımı olmayan sağlıklı bireyler dahil edildi. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun açlık serum glukoz (ASG), insülin değerleri ölçüldü ve insülin direnci (İD) hesaplandı. İD, açlık insülin seviyesi ve ASG kullanılarak ölçüldü. Homeostatik model değerlendirmesi (HOMA) - IR= açlık plazma insülini (U / mL) × FPG (mg / dL) / 405 bölünmesi ile hesaplandı. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre

cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasına göre obez (VKİ ≥ 30) ve obez olmayan grup (VKİ<30) şeklinde gruplandırıldı.

İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler "Statistical Package for Social Sciences for Windows version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA)" programıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler ortalama ± standart sapma, sayılar ve yüzdelerle ifade edildi. Grup içi karşılaştırmalarda normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli veriler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon testi ile değerlendirildi. P<0,05 değeri anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

Toplam 100 epilepsi hastası çalışmaya alındı. Hastaların 51'si (%51) erkek, 49'u (%49) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 27.12 ± 9,46, hastalık süresinin ortalaması 12 ± 9,52 idi. Epilepsi hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre insülin direnci ve ortalama VKİ anlamlı olarak daha yüksek idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında klinik parametrelerin karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=100)	Kontrol grubu (n=45)	P
Yaş (yıl)	27.12±9.46	28.68±9.49	0.435
Cinsiyet n (%)			
Kadın	49 (49.0)	19 (42.2)	0.328
Erkek	51 (51.0)	26 (57.8)	
Hastalık süresi (yıl)	12±9.52		
VKİ (kg/m ²)	26.50±4.85	24.53±4.65	0.027
Obez (VKİ>30)	32 (32)	7 (15.6)	0.039
Obez olmayan (VKİ<30)	68 (68)	38 (84.4)	
İnsülin (mg/dL)	12.96±12.07	8.13±5.76	0.013
İnsülin direnci	2.57±2.63	1.71±1.21	0.038

VKİ; vücut kitle indeksi, p <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Epilepsi hasta grubunda cinsiyet, kontrollü epilepsi ile dirençli epilepsi grubu ve monoterapi ile politerapi alan gruplar arasında ortalama VKİ, serum insülin seviyesi ve İD açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 2). Fokal başlangıçlı epilepsi grubu ile generalize epilepsi grubu arasında da ortalama VKİ, serum insülin düzeyi ve insülin direnci açısından anlamlı farklılık saptan-

madı ($p=0.425$, $p=0.877$, $p=0.947$) Hasta grubunda, epilepsi süresi ile VKİ, insülin düzeyi ve ID arasında anlamlı bir korelasyon görülmezken ($p=0.390$, $p=0.931$, $p=0.882$), VKİ ile serum insülin seviyesi ve ID arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0.001$, $p=0.001$).

Obez olan epilepsi hasta grubunda obez olmayan gruba göre ortalama yaş, hastalık süresi, insülin direnci ve insülin değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (Tablo 3).

Tablo 2. Epilepsi hastalarında klinik parametrelerinin karşılaştırılması

	Dirençli, epilepsi grubu (n=45)	Kontrollü epilepsi grubu (n=55)	Monoterapi Grubu (n=43)	Politerapi grubu (n=57)	Kadın hasta grubu (n=49)	Erkek hasta grubu (n=51)	P	P1	P2
VKİ (kg/m²)	26.80±5.26	26.26±4.53	26.75±4.53	26.31±5.11	26.34±4.56	26.66±4.56	0.675	0.661	0.863
İnsülin (mg/dL)	14.22±14.21	11.93±10.00	13.61±10.95	12.47±12.92	13.22±13.69	12.70±10.41	0.683	0.238	0.869
ID	2.67±2.88	2.49±2.43	2.90±2.72	2.32±2.56	2.47±1.74	2.47±3.33	0.830	0.162	0.572

VKİ; vücut kitle indeksi, **ID**; insülin direnci, **P**; dirençli ile kontrollü epilepsi grubu arasındaki anlamlılık, **p1**; monoterapi ve politerapi grubu arasındaki anlamlılık, **P2**; kadın ve erkek hasta grubu arasındaki anlamlılık. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3. Obez ve obez olmayan epilepsi hastalarının klinik parametrelerinin karşılaştırılması

	Obez hastalar (VKİ ≥ 30)	Obez olmayan hastalar (VKİ < 30)	P değeri
Yaş	32.64±11.41	24.60±7.22	0.000
Hastalık süresi	15.67±10.20	10.68±8.83	0.009
Yıllık nöbet sayısı	1.59±2.36	2.32±4.74	0.761
İnsülin direnci	3.07±3.08	2.33±2.37	0.039
İnsülin	15.39±13.48	11.82±11.26	0.025

Tartışma

Obezite toplumda görülen en önemli problemler-den biridir. Obezite metabolik sendrom ve tip-2 diabete ve beraberinde kardiovasküler ve inme hastalığı, hipertansiyon, obstrüktif uyku apnesi ve bazı kanser tiplerinde artışa neden olmaktadır (16). Obezite ve ilişkili olduğu insülin direnci erken ölümün başlıca nedenlerindedir (17). Genel popülasyonda yapılan prospektif çalışmalar göstermiştir ki anormal glukoz metabolizması, insülin direnci ve obezitenin hafif bilişsel bozulma, ilerleyici bilişsel bozulma ve vasküler demans dahil olmak üzere artan demans riski ve alzheimer hastalığı için prediktif değere sahiptir. (18-20). Kronik epilepside kognitif kötüleşme görülmektedir. Aşırı kilolu ve obez hastaların volümetrik beyin manyetik rezonans incelemelerinde kortikal kalınlıkta, diensefalon ve beyin sapı hacimlerinde azalma bildirilmiştir (21,22). Ayrıca hiperinsülineminin kognitif bozukluk ve alzheimer hastalığı gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir (23). İyi bilinmektedir ki epilepsi hastalarında inme, kardiovasküler hastalık, kognitif etkilenme ve psiki-

yatrik hastalıklar normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir (24-27).

Epilepsi hastalarında genel popülasyona göre fiziksel aktivitenin daha az olması, kullanılan ilaçların letarjiye neden olarak fiziksel aktiviteyi kısıtladığı ve valproik asit, pregabalin gibi kilo alımına neden olan anti epileptik tedavi alınması ve epilepsinin kendisinin de merkezi sinir sisteminde hipotalamik nöroendokrin kontrolü potansiyel olarak etkilemesi nedeniyle obezite açısından genel popülasyona göre daha çok risk altındadır (6, 10, 11, 28-31).

Çalışmamızda epilepsi hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak ortalama VKİ ve insülin direncinin daha fazla olduğunu ve epilepsi hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha obez olduğunu saptadık. Epilepsi hastalarının sağlık durumlarının ve yaşam kalitelerinin genel nüfusa göre daha kötü olduğu bilinmektedir (32,33). Epilepsiye eşlik eden komorbid durumların belirlenmesi ve tedavisine gereken önemin verilmesi, yaşam kalitelerinin yükseltilmesi açısından önemlidir.

Ladino L.D. ve ark. yakın zamanda yaptığı bir çalışmada obez epilepsi hastalarının obez olmayan gruba göre hastalık süresinin daha uzun olduğu ve obezite ile ilişkili faktörle-

rin generalize ve idyopatik epilepsi ve ailede epilepsi hikayesi olması olduğunu, dirençli ve kontrollü epilepsi ile politerapi ve monoterapi alan hasta grupları arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığını bildirdi (34). Başka bir çalışmada ise epilepsi tipi ve süresinin obeziteyi etkilemediği, ancak tedaviye dirençli epilepsi hastalarında anlamlı olarak daha fazla kilolu ve obez hastaların olduğu ve monoterapi alan hastalara göre politerapi alan hastalarda daha sık obezite görüldüğü saptanmıştır (6). Biz çalışmamızda dirençli epilepsi grubu ile kontrollü epilepsi grubu, politerapi ve monoterapi alan grup ve cinsiyetler arasında VKİ ve insülin direnci açısından anlamlı bir ilişki saptamazken, obez olan hasta grubunda obez olmayan gruba göre ortalama yaş, hastalık süresi, insülin direnci ve ortalama serum insülin değerlerini anlamlı olarak daha yüksek saptadık.

Çalışmaya katılanların fiziksel aktivite açısından değerlendirilmemeleri ve epilepsi hastalarının antiepileptik tedavisinin VKİ ve insülin direnci ile olan ilişkisinin değerlendirilmemiş olması çalışmamızın eksikliği idi.

Sonuç olarak, epilepsi hastalarında ortalama insülin direnci değerleri ve obezite anlamlı olarak normal popülasyona göre daha fazla idi. Bu durum en uygun antiepileptik ilacı seçerken de göz önünde bulundurulması gereken bir faktördür. Ayrıca, epilepsi hastalarının takibinde insülin direnci ve kilo alımının yakın takibi ve erken dönemde önlem alınması, bu faktörlere bağlı gelişebilecek metabolik sendrom, kognitif etkilenme, inme ve kardiovasküler hastalıkların önlenmesi açısından da önemlidir.

Kaynaklar

- Ruiz-Giménez J, Sánchez-Alvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ; Andalusian Epilepsy Society. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*. 2010 Sep;19(7):375-82.
- Tellez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia* 2005;46(12):1955-62.
- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48(12 (December)): 2336-44.
- Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy-a review. *Epilepsia* 2007; 48: 42-5.
- Hinnell C, Williams J, Metcalfe A, et al. Health status and health-related behaviors in epilepsy compared to other chronic conditions-a national population-based study. *Epilepsia* 2010; 51: 853-61.
- El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure* 2007;16(3):226-32.
- Sperling MR. Overview: Endocrine and reproductive dysfunction in epilepsy. *Epilepsia* 1991;32(Suppl 6):1.
- Dana-Haeri J, Trimble MR, Oxley J. Prolactin and gonadotrophin changes following generalised and partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46(4):331-5.
- Janousek J, Barber A, Goldman L, Klein P. Obesity in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 Sep;28(3):391-4. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.05.012.
- Silveira DC, Klein P, Ransil BJ, Liu Z, Hori A, Holmes GL, et al. Lateral asymmetry in activation of hypothalamic neurons with unilateral amygdaloid seizures. *Epilepsia* 2000;41:34-41.
- Williams KW, Elmquist JK. Lighting up the hypothalamus: coordinated control of feeding behavior. *Nat Neurosci* 2011;14:277-8.
- Hafizi N, Alipoor E, Hosseinzadeh-Attar MJ. Obesity and epilepsy: The first step of a long road. *Epilepsy Behav*. 2017 Feb; 67: 135-136. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.12.004.
- Luef G, Abraham I, Hoppichler F, et al. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism* 2002;51:1274-8.
- Pack AM, Morrell MJ, Randall A, et al. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008;70:1586-93.
- Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, et al., Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology* 2008;71:723-30.
- Najafi MR, Bazooyar B, Zare M, Aghaghazvini MR, Ansari B, Rajaei A, Dashti M. The Investigation of Insulin Resistance in Two Groups of Epileptic Patients Treated with Sodium Valproate and Carbamazepine. *Adv Biomed Res*. 2017 Mar 7;6:25. doi: 10.4103/2277-9175.201689.
- McGinnis JM, Foege WH. Actual causes of death in the United States. *JAMA* 1993;270:2207-12.
- Greenwood CE, Winocur G. High-fat diets, insulin resistance and declining cognitive function. *Neurobiol Aging* 2005;26:42-5.
- Young SE, Mainous III AG, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Diabetes Care* 2006;29:2688-93.
- Martin R, Vogtle L, Gilliam F, Faught E. What are the concerns of older adults living with epilepsy? *Epilepsy Behav* 2005;7:297-300.
- Hamed SA. Atherosclerosis in epilepsy: its causes and implications. *Epilepsy Behav*. 2014 Dec;41:290-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.07.003.
- Marqués-Iturria I, Pueyo R, Garolera M, Segura B, Junqué C, Garcia-Garcia I, et al. Frontal cortical thinning and subcortical volume reductions in early adulthood obesity. *Psychiatry Res* 2013;214:109-15.
- Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hanninen T, et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype. *BMJ* 1997;315:1045-9.
- Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol* 2008;7:151-60.
- Chang CS, Liao CH, Lin CC, Lane HY, Sung FC, Kao CH. Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population-based cohort study. *Seizure* 2014. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1984;25:699-704.
- Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1984;25:699-704.
- Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;74:183-92.
- Arida RM, Scorza FA, de Albuquerque M, Cysneiros RM, de Oliveira RJ, Cavalheiro EA. Evaluation of physical exercise habits in Brazilian patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 507-10.
- Wong J, Wirrell E. Physical activity in children/teens with epilepsy compared with that in their siblings without epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 631-9.
- Silveira DC, Klein P, Ransil BJ, Liu Z, Hori A, Holmes GL, et al. Lateral asymmetry in activation of hypothalamic neurons with unilateral amygdaloid seizures. *Epilepsia* 2000;41:34-41.
- Williams KW, Elmquist JK. Lighting up the hypothalamus: coordinated control of feeding behavior. *Nat Neurosci* 2011;14:277-8.
- Elliott JO, Lu B, Shneker B, et al. Comorbidity, health screening and quality of life among persons with a story of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;(14):125-9.
- Hinnell C, Williams J, Metcalfe A, et al. Health status and health-related behaviors in epilepsy compared to other chronic conditions. A national population-based study. *Epilepsia* 2010 May;51(5):853-61.
- Ladino LD, Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Obesity and its association with generalised epilepsy, idiopathic syndrome, and family history of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2014 Sep;16(3):343-53. doi: 10.1684/epd.2014.0677.

LC-MS/MS yönteminde radyoaktivitenin amino asit sonuçlarına etkisinin deneysel araştırılması

Experimental investigation about impact of radioactivity on blood amino acid concentration measured through LC-MS / MS method

Ataman GÖNEL¹ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Konjenital metabolik hastalıklarda komplikasyonların ortaya çıkmaması için kan amino asit ölçümünün nispeten ucuz, güvenilir ve referans metod olan LC-MS/MS ile yapılması gerekir. Bu testlerin konsantrasyonu kan matrisinde bulunan birçok molekülden etkilenebilir. Diagnostik amaçlı kullanılan radyonüklidlerin metabolik hastalıklarda kan amino asit düzeylerini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı Tc99m radyonüklidinden kaynaklı pozitronların LC-MS/MS ile ölçülen amino asitler üzerindeki interferans etkisinin deneysel olarak araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Seviye 2 amino asit kontrol solüsyonundan 50 uL alındı üzerine 10 uL Tc99m solüsyonu eklenerek interferans çalışması yapıldı. Süpernatant LC-MS/MS cihazında okutuldu. Tc99m içerikli aynı solüsyon 1 saat boyunca radyoaktivitenin azalması beklenerek ölçüm tekrarlandı.

Bulgular: Norvalin, sarkozin, fenilalanin, alanin, treonin, alloizolösin, izolösin, metiyonin, tirozin, lösin, 1-metilhistidin, sistatinyonin, 3-aminoizobütirik asit, karnozin, valin, glutamin, ortofosfo-l-serin, glisin, gama aminobütirik asit, 2-aminoadipik asit ve sistin testlerinde %(-)0,2 - %(-)100 oranları arasında yanlış negatif sonuçlar elde edildi. 1 saat bekletilen kontrol solüsyonundan tekrar ölçüm yapıldığında 44 analit düzeyinde %(-)100 - %(+)544 arasında değişen oranlarda hedef değerden sapma gözlemlendi. Aynı kontrol solüsyonundan yapılan tekrarlı ölçümde radyoaktivite değişimine bağlı olarak %(-)138,5 - %(+)170 oranları arasında sapma gözlemlendi.

Sonuç: Metabolik hastalıklarda, sintigrafi sonrası amino asit kan düzeyinin ölçülmesi, farkında olunmadan yanlış düşük veya yüksek sonuçlara neden olabilir. Yanlış negatif sonuçlar hastalarda komplikasyon gelişme ve sekel kalma riskini arttırabilmektedir. Yanlış pozitif sonuçlar hastanın hastanede gereksiz yatış endikasyonuna ve ebeveynlerde artan psikolojik strese neden olabilmektedir. Radyoaktivite interferansının önlenmesi için LC-MS/MS cihazlarında yapılacak kan amino asit ölçümleri radyonüklid enjeksiyonundan hemen sonra yapılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Amino asit, Radyoaktif İnterferans, Metabolik hastalık

Abstract

Background: In order to avoid complications in congenital metabolic disorders, blood amino acid measurement should be done with LC-MS/MS, which is relatively cheap, reliable and reference method. The concentration of these tests can be affected by many molecules found in the blood matrix. It is not known how radionuclide molecules affect blood amino acid levels in metabolic disorders. The aim of this article is to investigate the effect of interference of Tc99m radionuclide radioactivities on amino acids measured by LC-MS/MS.

Material and Methods: 50 µL of the level 2 amino acid control solution was taken and 10 µL of Tc99m solution was added to perform the interference study. Supernatant was measured through LC-MS/MS instrument. Measurement of supernatant solution was repeated for 1 hour.

Results: False negative results were obtained between (-)0,2% and (-)100% in blood concentrations of norvaline, sarcosine, phenylalanine, alanine, threonine, alloisoleucine, isoleucine, methionine, tyrosine, leucine, 1-methylhistidine, cystathionine, 3-aminoisobutyric acid, carnosine, valine, glutamine, orthophospho-1-serine, glycine, gamma aminobutyric acid (GABA), 2-aminoadipic acid, and cystine. When the measurement was repeated from the control solution after 1 hour, all amino acid results were deviated from the target value in the range of (-)100% to (+)544%. Deviation from (-)138.5% to (+)170% was observed depending on the change in radioactivity in the repeated measurement from the same control solution.

Conclusion: In metabolic disorders, measurement of the blood amino acid level after a scintigraphy monitoring may cause false negative or false positive results. False negative results increase the risk of developing complications and sequel in patients. False positive results lead to unnecessary hospitalization. In order to prevent the radioactivity interference, amino acid measurements should not be performed immediately after radionuclid injection.

Keywords: Amino acid, Radioactivity Interference, Metabolic disorder

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ataman GÖNEL

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Osmanbey Kampüsü 63300 Haliliye
Şanlıurfa

Tel: +90 (0414) 344 44 44,

Fax : +90 (414) 318 3209

E-mail: atamangonel@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 19/07/2018

Kabul tarihi / Accepted: 24/07/2018

Giriş

Amino asit metabolizmasındaki enzimlerin konjenital defektine bağlı birçok metabolik hastalık tanımlanmıştır. Konjenital metabolik hastalıklarda, biyolojik örneklerde amino asitlerin doğrudan analizi nispeten ucuz, güvenilir ve referans metod olan LC-MS/MS ile yapılması gerekir (1, 2). Cihazın ölçüm prensibi, analit ve analitin parçalanmasından elde edilen daughter iyonların kuadripollerden doğru ayıklanarak detektörde kütle spektrumunun oluşmasına dayanmaktadır (3). LC-MS/MS cihazları referans metod olarak kabul edilse de matriksteki bazı moleküllerin analitin iyonizasyon verimliliğini etkilemesi ile hatalı sonuçlar meydana gelebilir (4). İlk defa 1993 yılında fark edilen istenmeyen bu duruma matriks etkisi denilir (5). Bu hatalı sonuçlar rutin takibi yapılan hastaların tanı ve tedavi seyrini değiştirebilir (Tablo 1). Hatalı yorumlanan amino asit ölçümüne bağlı yanlış düzenlenen tedavi sonrası komplikasyon kaçınılmaz olabilir. Bu nedenle, numune alım öncesi hastaya uygulanmış her türlü ilacın bu tür bir etkiyi oluşturma potansiyeli vardır (6). Tedavide kullanılan ilaçlarda olduğu gibi diagnostik amaçlı kullanılan radyonüklidler de bu etkiyi oluşturabilir. Böbrek fonksiyonlarını tespit amaçlı rutinde sık kullanılan Tc99m radyonüklidinin amino asit metabolik hastalığı olan çocuklarda rutin yapılan testleri nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı Tc99m radyonüklidinden kaynaklı pozitronların LC-MS/MS ile ölçülen amino asitler üzerindeki etkisinin deneysel olarak araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod

Materyaller: Çalışmada JASEM marka kalibratör (jasem, lot no: CL-5500420160830) ve rutinde sık karşılaşılan patolojik değerlere yakın olan seviye 2 kontrol solüsyonu (jasem, lot no: CL-5500420160830) kullanıldı. İnterferans çalışması için ajirojen ve intravenöz enjeksiyona hazır teknesyum 99m (Tc99m) sodyum perketat çözeltisi (Mon. Tek, Eczacıbaşı, Kocaeli, Turkey) içeren flakon kullanıldı.

Ölçüm Cihazları: Ölçümlerde Shimadzu Nexera X2 UHPLC ile entegre edilmiş Shimadzu 8045 MS/MS (Shimadzu North America, Columbia, MD) cihazı kullanıldı. Her testin elde edilen pik değerleri Shimadzu Software yazılımı ile hesaplandı.

Örnek Hazırlama: Solüsyon 1 (S1) hazırlanışı: 50 mikrolitre (uL) distile su üzerine 10 uL Tc99m solüsyonu eklendi. Elde edilen karışım üzerine 50 uL amino asit internal standart solüsyonu (ISTD) eklenip 5 saniye vortekslandı. Sonra üzerine 700 uL reagent-1 (R1, JASEM, turkey) eklenip tekrar 5 saniye vortekslandı. Elde edilen karışım 10.000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Son olarak süpernatant LC-MS/MS cihazında okutuldu.

Solüsyon 2 (S2) hazırlanışı: Seviye 2 amino asit kontrol solüsyonundan 50 uL alındı ve üzerine 10 uL distile su

eklendi. Tekrar üzerine 50 uL amino asit ISTD eklenip 5 saniye vortekslandı. Daha sonra üzerine 700 uL reagent-1 eklenip tekrar 5 saniye vortekslandı. Daha sonra 10.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Son olarak süpernatant LC-MS/MS cihazında okutuldu.

Solüsyon 3 (S3) hazırlanışı: Seviye 2 amino asit kontrol solüsyonundan 50 uL alındı üzerine 10 uL Tc99m solüsyonu eklendi. Tekrar üzerine 50 uL amino asit ISTD eklenip 5 saniye vortekslandı. Sonra üzerine 700 uL reagent-1 eklenip tekrar 5 saniye vortekslandı. Daha sonra 10.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant LC-MS/MS cihazında okutuldu.

Solüsyon 3a (S3a) hazırlanışı: Solüsyon 3 solüsyonu ilk ölçümden 60 dakika sonra LC-MS/MS cihazında tekrar okutuldu ve ölçüm sonucu solüsyon 3a olarak kaydedildi.

Bulgular

Tc radyonüklidi eklenerek yapılan interferans çalışması sonrası, homositrülin, 3-metilhistidin (3-MHIS), lizin, trans-4-hidroksi-l-prolin, triptofan, fosfoetanolin, asparajin, histidin, prolin, homosistein, 4-hidroksiprolin, sitrülin, arjinin ve glutamat testlerinde %0,7-%544 arası yanlış pozitif sonuçlar gözlemlendi. Arjininosüksinik asit, 5-hidroksilizin, fosforiletanolamin, aspartat, serin, glutamat, glutamik asit ve taurin testlerinde radyoaktivitenin azalmasına bağlı olarak % (-) 40,7% - (+) 102 arasında farklı oranlarda yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar elde edildi. Norvalin, sarkozin, fenilalanin, alanin, treonin, alloizolösin, izolösin, metiyonin, tirozin, lösin, 1-metilhistidin, sistatyonin, 3-aminoizobüirik asit, karnozin, valin, glutamin, ortofosfo-l-serin, glisin, gama aminobüirik asit (GABA), 2-aminoadipik asit ve sistin testlerinde %(-)0,2 - %100 oranları arasında yanlış negatif sonuçlar elde edildi. 1 saat bekletilen S3a solüsyonundan tekrar ölçüm yapıldığında bütün amino asit düzeylerinde %(-)100 - %(+)544 arasında değişen oranlarda hedef değerden sapma gözlemlendi. 1 saat bekletilen S3 solüsyonundan yapılan tekrarlı ölçümde radyoaktivite değişimine bağlı olarak %(-)138,5 - %(+)170 arasında sapma gözlemlendi (Tablo 1).

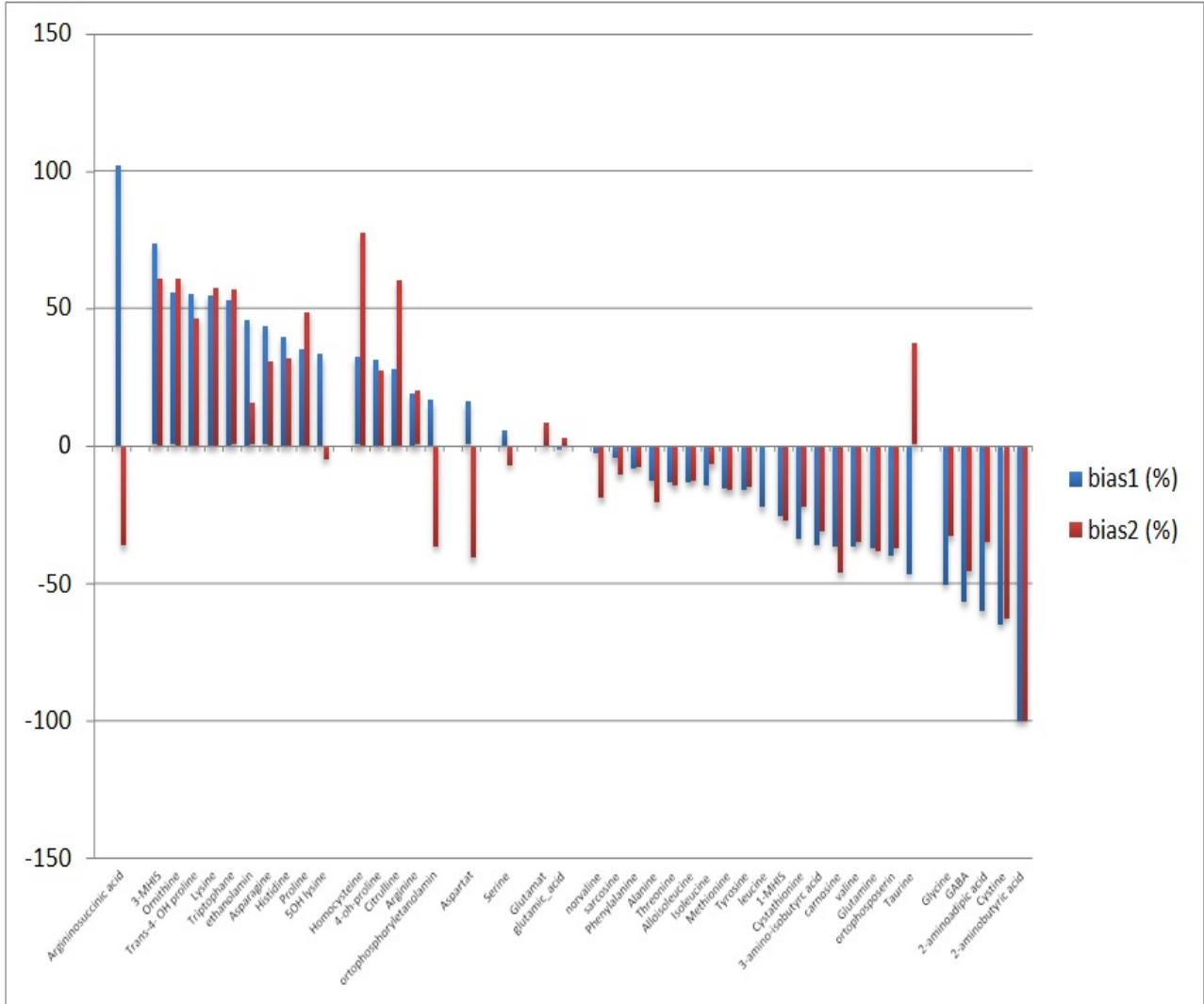
Tartışma

LC-MS/MS tekniklerinde en çok ölçüm hatasının neden olduğu durum analit ve internal standart iyonizasyon değişimidir (7). İyonizasyonun optimizasyonu internal standart kullanımı ile sağlanır. Fakat radyoaktif maddenin yaydığı pozitronların internal standartı da bozma eğilimi bulunduğundan hatalı ölçümlerle karşılaşılabilir. Metabolik hastalıklarda rutin takibi gereken amino asit düzeylerinin doğru ölçülmesi komplikasyonları önleme açısından önemlidir (8). Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gereken metabolik hastalıklarda, sintigrafi sonrası amino asit kan düzeyinin ölçülmesi, farkında olunmadan yanlış düşük veya yanlış yüksek sonuçlara neden olabilir. Hatalı

ölçülen amino asit konsantrasyonuna göre yapılan metabolik hastalık takibinde metabolik asidoz ve irreversible komplikasyon riski artar (9). Klinisyenlere güven veren LC-MS/MS tekniği referans metod olmasına rağmen, analitin bulunduğu matris içeriğindeki karbonhidrat, lipid, protein ve tüplerde bulunan antikoagulan maddeler analit sonuçlarını etkileyebilmektedir (6). Matris etkisi olarak adlandırdığımız bu durum LC-MS/MS cihazlarının en önemli sorunudur (10). Rutinde sık kullanılan ve kanda kütle yoğunluğu oluşturan radyoopak maddeler ve radyoaktivitesi olan radyonüklidler eliminasyon süresileriyle orantılı olarak test sonuçlarını etkileme potansiyeline sahiptir. Bu çalışmada yarılanma ömrü 6 saat olan ve rutinde sık kullanılan Tc99m radyonüklidi kan amino asit düzeylerinde belli oranlarda hatalı ölçümlere neden olmuştur Tc99m'den yayılan pozitronlar iki şekilde hatalı ölçüme neden olmuş olabilir. Birinci ihtimal ortamda bulunan analitlere iyon yükü kazandırarak internal standart gibi davranmasına neden olabilir. Böyle bir durumda

internal standart konsantrasyonu yüksek olacağından analit konsantrasyonu düşük çıkacaktır. İkinci ihtimal iyonizasyon verimliliğini bozarak konsantrasyon hesabında kullanılan spektrogram alan (area) değerlerinin hatalı hesaplanmasına bağlı olarak hatalı konsantrasyon ölçümüne neden olmuş olabilir. Internal standart kullanılarak ölçümün yapıldığı durumlarda beklenmeyen yakalama (retention) zamanı ve internal standart alan değerlerindeki anormallik fark edilmesi durumunda hatalı ölçümler atlanmayacaktır. Fakat bunu yakalamak her zaman mümkün değildir.

Çalışmamızda hedef değerleri belli olan kontrol solüsyonları ile yapılan interferans çalışmasında Tc99m solüsyonunun 44 adet amino asit ve türevlerinde farklı oranlarda hatalı düşük veya yüksek sonuçlara neden olduğunu gözlemledik. Radyoaktivitenin cihaz dedektör ve diğer cihaz ekipmanlarını etkileme durumunu değerlendirmek için amino asit içermeyen dilüe edilmiş Tc99m solüsyonu ile 44 adet amino asitin ölçümü yapıldı.



Şekil 1. Kan Amino asit seviyelerinin hedef değerden sapma yüzdeleri. (bias1, bias2)

Tablo 1. Amino asit metabolik yollarındaki defekte bağlı oluşan konjenital hastalıklar

Amino asit	Hastalık	S1	S2	S3	S3a	Bias1(%) $\frac{S3 - S2}{S2}$	Bias2(%) $\frac{S3a - S2}{S2}$	Değişim % bias2-bias1	YP / YN
Homositrülin	-	0.51	1.3	6.17	8.39	374	544	170	YP
Arjininosüksinik asit	AA	0	2.87	5.81	1.82	102	-36.5	-138.5	YP,YN
3-MHS	-	0.4	26.36	45.79	42.3	73.7	60.7	-13	YP
Lizin	HL, LPI	1.29	323.4	499.8	508.9	54.5	57.3	2.8	YP
trans-4-hidroksi-l-	-	0	34.22	53.14	50	55.3	46.2	-9.1	YP
Triptofan	HD	0	199.4	304.7	312.9	52.8	56.9	4.1	YP
Fosfoetanolamin	APD	0.36	3.32	4.84	3.84	45.8	15.7	-30.1	YP
Asparajin	-	0.24	147.9	212.65	192.9	43.7	30.4	-13.3	YP
Histidin	HID	0.73	212.8	296.9	280.6	39.5	31.8	-7.7	YP
Prolin	HP1, HP2	0.55	397.8	538.1	590.7	35.3	48.5	13.2	YP
5-hidroksi-lizin	-	0	0.76	1.01	0.72	33.2	-4.8	-38	YP,YN
Homosistein	HO, MTHFRD, ISOD, MCD	0	0.73	0.96	1.28	32	77.1	45.1	YP
4-hidroksiprolin	-	0.63	37.97	49.71	48.3	30.9	27.3	-3.6	YP
Sitrülin	CI, AA, PCD, CID, OTCD,	0.86	103	131.64	165	27.7	60.1	32.4	YP
Arjinin	AR, CID, UCD	1.69	228.2	270.99	274.2	18.7	20.2	1.5	YP
Fosforiletanolamin	-	0	4.13	4.81	2.62	16.4	-36.6	-53	YP,YN
Aspartat	-	4.7	117.4	136.06	69.4	15.9	-40.8	-56.7	YP,YN
Serin	DSB	2.15	259.5	274.1	241.4	5.6	-7	-12.6	YP,YN
Glutamat	-	0	173.4	174.6	187.7	0.7	8.2	7.5	YP
Glutamik Asit	-	0	202.5	198.4	207.8	-2	2.6	4.6	YP,YN
Norvalin	-	0	4.99	4.85	4.04	-2.7	-19.1	-16.4	YN
Sarkozin	-	0	449.1	427.9	400.2	-4.7	-10.9	-6.2	YN
Fenilalanin	PKU	0.21	392.5	360.2	361.5	-8.2	-7.9	0.3	YN
Alanin	HAM, MSUD	0	735.1	640.01	581.5	-12.9	-20.9	-8	YN
Treonin	CID	6.51	208.9	181.3	178.1	-13.2	-14.7	-1.5	YN
Alloizolösin	MSUD	0	76.24	66.02	66.63	-13.4	-12.6	0.8	YN
İzolösin	MSUD	0	312.5	267.7	290.9	-14.4	-6.9	7.5	YN
Metiyonin	HO, MAD, GNM, CID, MTHFRD	0.09	71.8	60.5	60	-15.7	-16.5	-0.8	YN
Tirozin	TYRI, TYRII, TYRIII	2.37	182.4	152.7	154.5	-16.3	-15.3	1	YN
Lösin	MSUD	0	247.6	192.1	247.2	-22.4	-0.2	22.2	YN
1-Metil histidin	-	0.03	18.25	13.54	13.2	-25.8	-27.4	-1.6	YN
Sistatyonin	-	0	9.5	6.28	7.43	-34.2	-22.2	12	YN
3-Amino-izobütirik	-	0	0.22	0.14	0.15	-36	-31	5	YN
Karnozin	-	0.02	0.19	0.12	0.1	-36.6	-46.4	-9.8	YN
Valin	MSUD	0	404.1	255.8	262.6	-36.7	-35	1.7	YN
Glutamin	HAM, GSD	2.57	842.3	528.6	517.4	-37.2	-38.6	-1.4	YN
Orto-fosfo-l-serin	-	0	43.1	25.75	26.97	-40.3	-37.4	2.9	YN
Taurin	-	62.1	65.2	34.7	89.4	-46.7	37.1	83.8	YN YP
Glisin	NHG, OA, DSB	0	536.4	265.5	358.6	-50.5	-33.1	17.4	YN
GABA	-	0.09	0.15	0.06	0.08	-56.8	-45.9	10.9	YN
2-Aminoadipik Asit	-	0.5	5.9	2.33	3.8	-60.4	-35.5	24.9	YN
Sistin	-	0	1.82	0.64	0.68	-65	-62.8	2.2	YN
2-Aminobütirik Asit	-	0	54	0	0	-100	-100	0	YN

(YP: Yanlış Pozitif, YN: Yanlış Negatif) AA: Arjininosüksinik asidemi, OATD: Ornitin Aminotransferaz I Defekti HO: Hiperomitinemi HAM: Hiperamonyemi, HHS: Homositrülinemi sendromu, LPI: Lizinürik protein intoleransı HL: Hiperlizinemi, HD: Hartnup Hastalığı, GSD: Glutamin Sentetaz Defekti, NHG: Nonketotik Hiperglisinemi, OA: Organik asidemi, DSB: Serin Biyosentaz Bozukluğu, TYR I: Tirozinemi Tip I, TYR II: Tirozinemi Tip II, TYR III: Tirozinemi Tip III, APD: Alkalen Fosfat Defekti, HID: Histidaz Defekti, HP1: Hiperprolinemi Tip I, HP2: Hiperprolinemi Tip II, HO: Homosistinüri, MTHFRD: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Defekti, ISOD: İzole sülfid oksidaz defekti, MCD: Molibden Kofaktör Defekti, CI: Sitrülinemi, PCD: Pirüvat Karboksilaz Defekti, CID: Sitrin Defekti, OTCD: Ornitin Transkarbamilaz Defekti, CPSD: Karbamoil Fosfat Sentetaz Defekti, AR: Arjininemi, UCD: Üre Siklus Defekti, PKU: Fenilketonüri, MAD: Metiyonin Adenoziltransferaz Defekti, GNM: Glisin-N-Metiltransferaz Defekti

Sadece taurin (%62,1) ve treonin (%6,51) testlerinde belirgin konsantrasyon değişimi tespit edildi. Diğer amino asitlerde ihmal edilebilir düzeyde etkilenme oldu. Amino asit ölçüm pikleri alınırken herhangi bir sinyal değişiminin oluşmaması radyoaktif pozitron saçılımının dedektörü doğrudan etkilemediğini göstermektedir. Kontrol materyaline Tc99m solüsyonu eklenmesi ile amino asit konsantrasyonlarında % (-)100 - %(+)374 oranları (bias1) arasında sapma meydana geldi. Aynı solüsyondan 1 saat sonra yapılan ölçümlerde sapma yüzdeleri belirgin düzeyde değişim gösterdi. % (-)100 - %(+)544 oranları (bias2) arasında sapma meydana geldi (Tablo 1). 1 saat sonra molekül kütesinden bağımsız radyoaktivite azalmasına bağlı olarak % (-)138,5 - %(+)170 oranında konsantrasyon değişimi tespit edilmiştir. Analit konsantrasyon değişimi yarılanma ömrü 6 saat olan Tc99m radyonüklidinin değişen radyoaktivitesine bağlı olduğu için her ölçümde farklı bias değerlerinin elde edilmesi muhtemeldir. Literatürde daha önce tanımlanmamış olan istenmeyen bu etki "radyoaktivite interferansı" olarak adlandırılabilir. Matrix etkisinin analitik iyonlar ve uçucu olmayan matriks moleküllerinin gaz fazındaki yarışmasından kaynaklandığı daha önce deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (11). Çalışmamızda tablo 1'de gösterilen testlerin bir kısmının metabolik hastalıklar için tanısal değeri vardır. LC-MS/MS cihazında, sintigrafi çekimlerinden hemen sonra alınan kan örneklerinden amino asit analizi yapmak hatalı sonuçlara neden olabilmektedir.

Çalışmamızda fenilketonüri tanı ve takibinde kullanılan fenilalanin miktarı ihmal edilebilir düzeyde % (-)7,9 - % (-)8,2) etkilenmiştir. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD) takibinde kullanılan valin, lösin ve izölösün düzeyleri % (-)0,2 - % (-) 36,2 oranlarında sapma göstererek yanlış negatif sonuçlar elde edilmiştir. Arjininosüksinik asidemi (AA), Homosistinüri (HO), metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) defekti, sitrin defektinde kullanılan parametrelerde %(-)13,2 - %(-)36,5 oranları arasında yanlış negatif, %27,7-%102 oranları arasında yanlış pozitif sonuçlar gözlenmiştir. Hiperlizinemi (HL), Lizinürik protein intoleransı (LPI) Hartnup Hastalığı (HD) Alkalin Fosfat Defekti (APD) Hiperprolinemi Tip I (HP1), Hiperprolinemi Tip II (HP2), Histidaz Defekti (HiD) İzole Sülfid Oksidaz Defekti (ISOD), Molibden Kofaktör Defekti (MCD) Sitrülinemi (CI), Pirüvat Karboksilaz Defekti (PCD), Ornitin Transkarbamilaz (OTC) Defekti, Karbamoil Fosfat Sentetaz (CPS) Defekti, Arjininemi (AR), Sitrin Defekti (CID), Üre Siklüs Defekti (UCD) metabolik hastalıklarının tanı ve takibinde kullanılan parametreler Tc99m radyonüklidinden %18,7-%60,1 oranlarında etkilenerek, yanlış pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Hiperamonyemi (HAM), Metiyonin Adenoziltransferaz Defekti (MAD), Glisin-N-Metiltransferaz Defekti (GNM), Tirozinemi Tip I,II,III (TYRI, TYRII, TYRIII), Glutamin Sentetaz Defekti (GSD), Nonketotik Hiperglisinemi (NHG), Organik asidemi (OA), Serin

Biyosentaz Bozukluğu (DSB) metabolik hastalıklarında %(-)0,2 - % (-)50,5 oranları arasında yanlış negatif sonuçlar elde edilmiştir. Yanlış negatif sonuçlar hastalığın prognozunun iyi olduğu algısına neden olarak komplikasyon gelişme ve sekel kalma riskini artırabilmektedir. Yanlış pozitif sonuçlar hastanın hastanede gereksiz yatış endikasyonuna ve ebeveynlerde hastalığın seyrinin kötüye gittiği algısına neden olabilir. Yanlış-pozitif olan çocukların ailelerinde uzun süreli psikolojik stres görülmüştür. (12, 13). LC-MS/MS cihazlarının hassas olması ve yenidoğan tarama programlarının genişlemesi yanlış pozitif ve negatif sonuçlarla karşılaşma riskini arttırmaktadır. Tc99m gibi diğer radyonüklidler de yaydıkları pozitronlar ile yarılanma ömrüne bağlı olarak hatalı ölçümlere neden olabilir. LC-MS/MS cihazlarında yapılacak test ölçümlerinde kullanılacak numunenin alım işlemi radyonüklid enjeksiyonu öncesinde yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Ombrone D, Giocaliere E, Forni G, Malvagia S, la Marca G. Expanded newborn screening by mass spectrometry: new tests, future perspectives. *Mass spectrometry reviews*.2016;35(1):71-84.
2. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter JH. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*: Springer; 2016.
3. Johnson JV, Yost RA, Kelley PE, Bradford DC. Tandem-in-space and tandem-in-time mass spectrometry: triple quadrupoles and quadrupole ion traps. *Analytical chemistry*.1990;62(20):2162-72.
4. Wang S, Cyronak M, Yang E. Does a stable isotopically labeled internal standard always correct analyte response?: A matrix effect study on a LC/MS/MS method for the determination of carvedilol enantiomers in human plasma. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*.2007;43(2):701-7.
5. Tang L, Kebarle P. Dependence of ion intensity in electrospray mass spectrometry on the concentration of the analytes in the electrosprayed solution. *Analytical chemistry*.1993;65(24):3654-68.
6. Kim H-J, Kang J-S. Matrix effects: Hurdle for development and validation of bioanalytical LC-MS methods in biological samples analyses. *BioDesign*.2016;4:46-58.
7. Patel D. Matrix effect in a view of LC-MS/MS: an overview. *Int J Pharm Bio Sci*.2011;2:559-64.
8. Weijs PJ, Cynober L, DeLegge M, Kreymann G, Wernerman J, Wolfe RR. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients. *Critical care*.2014;18(6):591.
9. Pourfarzam M, Zadhoush F. Newborn Screening for inherited metabolic disorders: news and views. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*.2013;18(9):801.
10. Huang Y, Shi R, Gee W, Bonderud R. Matrix effect and recovery terminology issues in regulated drug bioanalysis. *Bioanalysis*.2012;4(3):271-9.
11. King R, Bonfiglio R, Fernandez-Metzler C, Miller-Stein C, Olah T. Mechanistic investigation of ionization suppression in electrospray ionization. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. 2000;11(11):942-50.
12. Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren SE. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics*.2006;117(6):1915-21.
13. Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *Jama*.2003;290(19):2564-72.

Medyadaki şiddet unsurlarının üniversite gençlerinin ruh sağlığı üzerine etkisi

Impact of media violence elements on the mental health of university youth

Mehmet ASOĞLU¹, Hatice TAKATAK², Meltem GÖBELEK¹, İsmail KARKA¹, Faruk PİRİNÇÇİOĞLU¹, Hakim ÇELİK³, Yüksel KIVRAK⁴

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

³ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

⁴ Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Öz.

Amaç: Günümüzde medya geniş anlamıyla ele alındığında, başta televizyon olmak üzere bilgisayar/internet, gazete, sinema, video, billboardlar, afişler gibi çeşitli araçlarıyla yaptığı yayınlarda yoğun şekilde şiddet içerikli unsurlar barındırmaktadır. Bu şiddet unsurları, insan psikolojisini olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörler arasında sayılmaktadır.

Bu çalışma ile, özellikle televizyonlarda yer alan şiddet içerikli haber ve programların, gençlerde meydana gelen şiddet olaylarına etkisini ve bireylerin ruh sağlığını nasıl etkilediğini araştırıp, şiddeti önlemek amacıyla alınabilecek önlemleri tartışıp, bu konuda bir farkındalık oluşturmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Veri toplama tekniği olarak yüz yüze anket yöntemi kullanılmıştır. Anketler Harran Üniversitesi Kampüsünde rastgele seçilen 109'u kadın 91'i erkek olmak üzere 200 sağlıklı üniversite öğrencisine uygulanmıştır. Katılımcıların anket formları SPSS programında frekans ve yüzdeleri hesaplanarak yorumlanmıştır. Daha sonra cinsiyet-görsel medya davranışları ilişkileri, Ki-Kare testi kullanılıp test edilerek elde edilen sonuçlar ışığında bilimsel makale oluşturulmuştur.

Bulgular: Katılımcıların "Tv de yayınlanan şiddet unsuru içeren programların özellikle tercih edildiğini düşünüyor musunuz?" sorusuna verdikleri yanıtlara bakıldığında; %74,5 oranında evet %25,5 oranında hayır ortaya çıkmıştır. "Tv de yayınlanan programlardaki şiddet unsurlarının davranışları etkilediğini düşünüyor musunuz?" sorusunun yanıtları incelendiğinde %92,5 oranında evet %7,5 oranında hayır gelmiştir.

Sonuç: Her ne kadar çeşitli yasal düzenlemelere başvurulsa da bunların, yayıncılara caydırıcı olmadığı, aynı tehlikenin giderek büyüdüğü görülmektedir. Dolayısıyla bu konuda RTÜK (Radyo ve Televizyon Üst Kurulu)'ün caydırıcılığına sebep olacak daha büyük müeyyideleri alması zorunlu hale gelmiştir. Şiddetin sunumu konusunda, caydırıcı olmak yerine pazarlamasında aktif rol oynayan medyanın doğru okunması, özellikle anne babaların çocuklarını medya karşısında savunmasız bırakmaması gerekmektedir. Başta çocuklar ve gençler olmak üzere, herkese, medyayı takip ederken medyanın doğasını kavrama eğitimi, yaygın ve etkin olarak verilmelidir. Özellikle televizyon izlerken ve internet ortamında bulunurken sunulan her şeyi kabullenip pasif olarak izleme yerine, seçici davranma, eleştirel gözle bakma becerisi kazandırarak ve medyada sunulan pek çok şeyin kurgusal bir nitelik taşıdığı bilincini sağlayarak medyayı okuma becerisi kazandırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Medya, Şiddet, Gençlik, Ruh Sağlığı

Abstract

Background: Today, when the media is handled with a broad sense, it contains intense violent elements in the publications such as television, computer / internet, newspaper, cinema, video, billboards and posters. These elements of violence are among the most important factors affecting human psychology negatively.

In this study, we aimed to investigate the effects of violent news and programs, especially on television, on the incidents of violence in young people and how they affect the mental health of the individuals and discuss the measures that can be taken in order to prevent violence.

Material and Methods: Face-to-face survey method was used as data collection technique. The questionnaires were applied to 200 healthy university students, 109 female and 91 males, randomly selected in the Harran University Campus. Participants' questionnaires were interpreted by calculating frequency and percentages in SPSS program. Then, the Chi-square test was used to test the relationships between gender and visual media behaviors. Thus, a scientific article was created with the test results obtained.

Results: When we assess the answers given by the participants in the question "Do you think that programs containing violent elements broadcast on TV are especially preferred?" 74.5% yes, and 25.5% no, have emerged. And when we assess the answers of the question "Do you think that the violence elements on TV broadcasts affect the behavior?" 92.5% answered yes, 7.5% no, have emerged.

Conclusions: Although various legal regulations are enforced, it seems that these are not deterring to publishers, and the same danger is growing. Therefore, it has become compulsory for RTÜK (Radio and Television Supreme Council) to take more serious sanctions, which will provide deterrence. It must be clearly seen that the media plays an active role in the marketing of violence rather than deterrence. In particular, parents should not leave their children vulnerable to the media. Everyone, especially children and young people, should be taught widely and effectively to understand the nature of the media while following the media. Especially when watching TV and internet, instead of accepting everything presented passively, it should be given the ability to act selectively, to have a critical eye, and to acquire the knowledge that many things presented in the media have a fictional quality.

Keywords: Media, Violence, Youth, Mental Health

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Yüksel KIVRAK

Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Kars, Türkiye

Tel: +90 (0414) 344 44 44 /5130-5807

E-mail: ykivrak21@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 11/07/2018

Kabul tarihi / Accepted: 24/07/2018

Giriş

Medya, iletişim sistemlerine verilebilecek en genel addır ve tüm kitle iletişim elemanlarını içine alan bir kavramdır (1). Medyanın en çok tartışılan ve en çok üzerinde araştırma yapılan başlıca birkaç konusundan biri de şiddettir. Şiddet dar anlamıyla, insanların bedenine yönelik fiziksel güç kullanmak suretiyle saldırmak, vurmak, sert ve acı verici eylemlerde bulunmaktır. Geniş anlamıyla ise şiddet, gerek fiziksel gerekse ruhsal olarak insanın bir bütün olarak kişiliğine yönelik fiziksel ve ruhsal tüm saldırılar ile, benimsediği değerlerine ve inançlarına yapılan baskıları ifade etmektedir (2). Teknolojik alanda meydana gelen gelişmeler ile bireyler, yaşamlarında internet ve bilgisayarları sıkça kullanır hale gelmişlerdir. Teknolojik gelişmelerin, bireylerin yaşamında birçok kolaylık sağlamasıyla birlikte, olumsuz yönde de etki etmeye başladığı görülmüştür. Bu olumsuzlukların başında internet bağımlılığı, öfke ve saldırganlık duygularında artış, sosyal ilişkilerde bozulma, yalnızlaşma, zararlı alışkanlıklar edinme gelmektedir ki bu problemleri yaşayan bireylerin ciddi psikolojik sorunlarla karşılaştıkları bilinmektedir (3). Bireyin yaşadığı öfkenin temelinde engelleme ve incitme olduğu düşünöldüğünde bilgisayarın, internetin aşırı kullanılmasının bireydeki öfke duygusunun artmasına yol açabileceği ve öfke duygusunun sağlıklı bir şekilde boşaltılamamasının da psikolojik ve psikosomatik hastalıkların oluşumuna yol açtığı bilinmektedir (4). En popüler medya aracı olarak kabul edilen televizyon, program içeriğiyle küçük büyük genç yaşlı her yaştan insanı etkisi altına alabilmektedir. Televizyon üzerine yapılan çalışmalarda insanları etki altına alma, yönlendirme ve bağlayıcı olma konusunda büyük bir gücü olduğu kabul edilmiştir. Televizyon izlerken kişinin düşünmesine gerek yoktur. Çünkü görsel işitsel mesajlar bireye doğrudan nüfuz ederek onu etkisi altına alır. Televizyon programlarında çocuklar ve gençler için kötü örnek teşkil eden madde ve alkol kullanımı sahnelerinin, uygun olmayan cinsel mesajların ve şiddet içerikli uyarıların reklamlar, diziler ve filmler yoluyla onlara ulaştığı bir gerçektir. Bunun sonucunda da gençlerin saldırgan ve şiddet içerikli davranışlar sergileme eğilimlerinde artma riski olacaktır (5,6). İnternet ve televizyon programlarının ortaya çıkarabileceği bu olumsuzluklardan da anlaşılacağı gibi, internet/bilgisayarın ve televizyon kullanımının denetimi, insanların psikolojik sağlığı için önem kazanmaktadır. Medyanın bireyler üzerinde şiddet ve saldırganlık boyutundaki etkileri dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan biridir. Günümüzde medya geniş anlamıyla ele alındığında, başta televizyon olmak üzere bilgisayar/internet, gazete, sinema, video, billboardlar, afişler gibi çeşitli araçlarıyla yaptığı yayınlarda yoğun şekilde şiddet içerikli unsurlar barındırmaktadır. En yaygın kitle iletişim aracı olan televizyon programlarındaki haberler, diziler, çizgi filmler, filmler, direnç yarışmaları ve müzik kliplerinde yer alan şiddet unsurları, insan psikolojisini olumsuz yönde etkileyen en önemli

faktörler arasında sayılmaktadır. Pek çok gazetenin genellikle üçüncü sayfaları tecavüz, cinsel taciz, intihar, cinayet, soygun vb. haberleri içermektedir. Bilgi teknolojisinin hızlı gelişmeleriyle günlük hayatın ayrılmaz bir parçası haline gelen bilgisayar ve internette de en basit çocuk oyun siteleri ve pek çok dijital oyunlar, haber siteleri vb., hatta bu içerikleri sunabilecek kapasiteye sahip cep telefonları da yoğun bir şekilde şiddet unsurlarıyla insanların karşısına çıkabilmektedir. Nitekim araştırmalar, medya yayınlarının anti-sosyal davranışları ve şiddeti desteklemesiyle, özellikle çocuklar ve gençler üzerinde olumsuz etkiler yaptığını ortaya koymaktadır. Ancak bu konudaki daha çarpıcı bulgu ise, araştırmaların, şiddet içerikli davranışlar ile medya karşısında geçirilen süre arasında bağ bulunduğunu göstermeleridir (7). Televizyondaki şiddet ve saldırgan anti sosyal davranışları arasındaki ilişkinin teorik çerçevesi hala büyük ölçüde Alan Bandura'nın (1977) toplumsal öğrenme kuramına dayanmaktadır. Bandura'nın kuramına göre insanların öğrenmesinde üç ayrı araç vardır. Dolaysız, gözlemsel ve simgesel. Bunlardan ilki insanın çevreyle direkt ilişkisi, ikincisi gözlem ve taklit, üçüncüsü ise dil ve sembollerin kullanımını ile olur. Bandura'nın modeline göre çocuklar, televizyonda şiddet kullanan aktörleri izleyerek, aynı ana-baba, yakınlar, akranlar ve diğerlerini izleyerek bilişsel ve toplumsal becerileri öğrendikleri gibi, saldırgan davranmayı da öğrenmektedirler (6). Buna ilaveten Dönmez (1988) ve İçli (2002), televizyonda belli bir suç türünün tüm detayları ile gösterilmesinin, bu suçun öğrenilmesi veya taklit edilmesine, bilinen saldırgan davranışların anımsanmasına, yeni saldırgan davranışların öğrenilmesine, bunlara hangi durumlarda ve ne zaman başvurulabileceği konusunda fikir sahibi olunmasına ve bu yolla saldırgan davranışların artmasına neden olduğu şeklinde görüş bildirmektedirler (8,9). Bizler de bu çalışma ile, televizyonlarda yer alan şiddet içerikli haber ve programların, gençlerde meydana gelen şiddet olaylarına etkisini ve bireylerin ruh sağlığını nasıl etkilediğini araştırıp, şiddeti önlemek amacıyla alınabilecek önlemleri tartışıp, bu konuda bir farkındalık oluşturmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Veri toplama tekniği olarak yüz yüze anket yöntemi kullanılmıştır. Anketin ilk başında katılımcıların demografik özellikleriyle ilgili sorular bulunmaktadır. Sonraki bölümde ise katılımcıların görsel medyayı kullanım şekillerine dair sorular bulunmaktadır. En sonda ise katılımcıların görsel medya ile ilgili düşüncelerini almak amacıyla sorulan ifadeler bulunmaktadır. Anketler Harran Üniversitesi Kampüsünde rastgele seçilen 109'u kadın 91'i erkek olmak üzere 200 sağlıklı üniversite öğrencisine uygulanmıştır. Katılımcıların anket formları SPSS programında frekans ve yüzdeleri hesaplanarak yorumlanmıştır. Daha sonra cinsiyet-görsel medya davranışları ilişkileri, Ki-Kare testi kullanılıp

test edilerek, elde edilen sonuçlar ışığında bilimsel makale oluşturulmuştur

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan gençlerin %54,5'i kadınlardan oluşmakta iken, %46,4'ü erkeklerden oluşmaktadır. Katılımcıların %98'i bekar olup, %2'si evlidir. Yaş dağılımlarına bakıldığında, %75,5'i 20-25 yaş aralığında, %20,5'i 15-19 yaş aralığında olup, %4'ü de 26-30 yaş aralığındadır. Katılımcıların eğitim durumlarını incelediğimizde ise, %85 oran ile lisans mezunları başta gelirken, %9'u yüksek lisans, %3'ü ön lisans, %1,5'i lise mezunu, %1'i okuma yazma bilmemekte olup, %0,5'i doktora yapmaktadır. Aylık kazanca bakıldığında %63'ü 500 TL ve altı iken %37'si 500 TL üzeridir (Tablo 1).

Çalışmaya katılanlara sorulan "İlk aklınıza gelen görsel medya aracı nedir?" sorusuna verilen cevaplara bakıldığında; %55 ile televizyon başta gelirken, internet %40,5, dergi %2, gazete %1,5 ve sinema %1 olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların, görsel medya araçlarına gün içinde ne kadar zaman ayırdıklarına bakıldığında, 2 saat ayıranların oranı %23,3 iken, 3 saat ayıranların oranı %22,5 olarak ortaya çıkmıştır. Gün içinde 1 saatten az görsel medyaya zaman ayıranların oranı %17,5 ve 1 saat zaman ayıranların oranı ise %16 olarak gerçekleşmiştir. 5 saat ve üzeri zaman ayıranlar %13 iken 4 saat zaman ayıranlar %8 gelmiştir. Katılımcıların "En fazla yararlandığınız görsel medya aracı" sorusuna verdikleri cevaplara bakıldığında, %88,5 gibi büyük çoğunluk internet derken, %9,5 televizyon ve %1'lik kesim dergi demiştir (Tablo 2).

Katılımcıların "Televizyonda en fazla takip ettiğiniz ilk 3 program" sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde; eğlence programları, %24 oranla en fazla takip edilen program olurken, eğlence programlarını %22 oranla diziler takip etmiştir. Haber programları %21,5, spor programları %9 oranında ortaya çıkmıştır. Siyasi içerikli programlar ve kadın programları ise sırasıyla %8,5 ve %5,5 oranında kalmıştır. Televizyonda en çok takip edilen program türleri cinsiyete göre istatistiksel olarak farklılık gösterir. Tabloya bakıldığında kadınların televizyonda en çok takip ettikleri program türü eğlence programları iken erkeklerin ise haber programları olmuştur ve ki-kare sig.=0,000<0.05 olarak bulunmuştur. Katılımcıların kanal seçimlerini yaparken en dikkat ettikleri unsur, %33 oranla programların kalitesidir. %26'sı ahlaki değerleri, %17'si için en fazla eğlendirme özelliği ön plana çıkmaktadır. Katılımcıların "Televizyonda yayınlanan dizileri düzenli takip eder misiniz" sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde; %83 hayır, %17 oranında evet ortaya çıkmıştır. Katılımcıların televizyonda yayınlanan dizilerden düzenli olarak takip edilen sayıların oranlarına bakıldığında, %59,5'i 1 dizi, %19'u 2 dizi, %11,5'i 3 dizi, %10'u 4 ve üzerinde düzenli dizi takip etmekte olduğu ortaya çıktı. "Düzenli olarak takip ettiğiniz dizilerin şiddet unsuru içerdiğini düşünüyor musunuz?" sorusuna verilen

yanıtlara bakıldığında %57 oranında hayır %43 oranında evet olarak bulunmuştur (Tablo 3). Televizyonda düzenli olarak takip edilen dizilerin şiddet unsuru içerip içermediği sorusu, cinsiyete göre istatistiksel olarak farklılık gösterir. Tabloya bakıldığında kadınların çoğu (71) hayır derken erkeklerin ise çoğunluğu (48) evet şeklinde yanıt vermiş olup ki-kare sig.=0,008<0.05 olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

Katılımcıların "Televizyonda yayınlanan ve izlemeyi tercih ettiğiniz dizilerde size göre hangi hareketler o dizide şiddet unsuru olduğunu gösterir?" sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde; %36,5 oranla en fazla kavga sahneleri olurken, oyuncuların kullandıkları argo sözcükler %31, savaş sahneleri %20 ve kan görüntüsü %12 oranında ortaya çıkmıştır. Televizyonda yayınlanan ve izlemeyi tercih ettiğiniz dizilerde size göre hangi hareketler o dizide şiddet unsuru olduğunu gösterir?" sorusu cinsiyete göre istatistiksel olarak farklılık gösterir. Tablo 4'e bakıldığında, kadınlar en çok şiddet göstergesi olarak kavga sahnelerini belirtirken erkekler ise, oyuncuların söylediği argo sözcükler olduğunu belirtmiş olup, ki-kare sig.=0,031<0.05 olarak bulunmuştur. Katılımcıların "TV de yayınlanan şiddet unsuru içeren programların özellikle tercih edildiğini düşünüyor musunuz?" sorusuna verdikleri yanıtlara bakıldığında; %74,5 oranında evet %25,5 oranında hayır ortaya çıkmıştır.

"TV de yayınlanan programlardaki şiddet unsurlarının davranışları etkilediğini düşünüyor musunuz?" sorusunun yanıtları incelendiğinde %92,5 oranında evet %7,5 oranında hayır gelmiştir. Katılımcıların "Şiddet unsuru içeren dizilerdeki başrol oyuncularını, izleyiciler tarafından rol-model olarak alınmakta mıdır?" sorusuna verdikleri yanıtlara bakıldığında; %88 oranında evet %12 oranında hayır ortaya çıkmıştır. "Aileniz ya da arkadaşınız sizi bu tür programları izlemede engellemekte midir?" sorusunun yanıtları incelendiğinde %28,5 oranında evet %71,5 oranında hayır ortaya çıkmıştır (Tablo 5). "Aileniz ya da arkadaşınız sizi bu tür programları izlemede engellemekte midir?" sorusu cinsiyete göre istatistiksel olarak farklılık gösterir. Tablo 4' e bakıldığında kadınlar çoğunlukla (69 u) hayır diye belirtirken erkeklerinde çoğu (74 ü) hayır olarak belirtmiş olup ki-kare sig.=0,004<0.05 olarak bulunmuştur.

Katılımcıların "Şiddet içeren TV dizilerinin izleyicileri suç ve şiddete yönlendirdiği görüşüne katılıyor musunuz?" sorusuna verdikleri yanıtlara bakıldığında; %85,5 i evet %14,5 i hayır demiştir. "Şiddet içeren TV dizilerinin izleyicileri suç ve şiddete yönlendirdiği görüşüne katılıyor musunuz?" sorusu cinsiyete göre istatistiksel olarak farklılık gösterir. Tablo 4'e bakıldığında kadınlar çoğunlukla (98 i) evet diye belirtirken erkeklerin de çoğu (74 ü) hayır olarak belirtmiş olup ki-kare sig.=0,041<0.05 olarak bulunmuştur.

Diziler ve TV programları çocukların ve gençlerin kötü alışkanlıklar edinmesine yol açıyor mu?" sorusuna verdikleri yanıtlara bakıldığında; %94,5 i evet %5,5 i hayır demiştir.

Katılımcıların “Medyadaki şiddet okullardaki şiddeti etkilemekte midir?” sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde; %94,5 i evet %5,5 i hayır demiştir.

Katılımcıların “Görsel medyadaki şiddetin ruh sağlığını bozduğunu düşünüyor musunuz?” sorusuna verdikleri yanıtlar ise; %74 ü evet %26’sı hayır olarak saptanmıştır. “Görsel medyadaki şiddetin ruh sağlığını bozduğunu düşünüyor musunuz?” sorusu cinsiyete göre istatistiksel olarak farklılık gösterir. Tablo 4’e bakıldığında kadınlar çoğunluğu (88 i) evet diye belirtirken erkeklerin de çoğu (60 ı) evet olarak belirtmiş olup ki-kare sig.=0,013<0.05 olarak bulunmuştur.

Katılımcıların “Görsel medyadaki şiddet unsurunun ortadan kaldırılmasında en önemli görev kime düşmektedir?” sorusuna verdikleri yanıtlara bakıldığında; %22,5 i yapımcı, senarist ve yönetmenler şeklinde yanıtlarken siyasi idareciler ve tv kanal yöneticilerinin oranları %19,5 gelmiş olup %19 u izleyiciler, %14,5 i aile ve %5 i de diğer şeklinde yanıtlamıştır. “Görsel medyadaki şiddet unsurunun ortadan kaldırılmasında en önemli görev kime düşmektedir?” sorusu cinsiyete göre istatistiksel olarak farklılık gösterir. Tablo 4’ e bakıldığında kadınlar çoğunluğu (30 u) yapımcı, senarist ve yönetmenler diye belirtirken erkeklerin de çoğu (26 ı) siyasi idareciler olarak belirtmiş olup ki-kare sig.=0.002<0.05 olarak bulunmuştur.

Katılımcıların “Şiddet içerikli dizilerin tamamen yayından kaldırılması gerektiğini düşünüyor musunuz?” sorusuna verdikleri yanıtlara bakıldığında; %61 i evet %39 unun ise hayır olduğu saptanmıştır. “Şiddet içerikli dizilerin tama-

men yayından kaldırılması gerektiğini düşünüyor musunuz?” sorusu cinsiyete göre istatistiksel olarak farklılık gösterir. Tablo 4’e bakıldığında kadınlar çoğunluğu (76 sı) evet diye belirtirken erkeklerin de çoğu (46 sı) evet olarak belirtmiş olup ki-kare sig.=0,004<0.05 olarak bulunmuştur.

“Şiddet içeren davranışların eğitimle engellenebileceğini düşünüyor musunuz?” sorusuna verdikleri yanıtlara bakıldığında, %85 i evet %15 inin ise hayır olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 1. Çalışma grubunun sosyodemografik verileri

Kişisel Özellikleri	Kişi Sayısı	Yüzde %	
Cinsiyet	Kadın	109	54.5
	Erkek	91	45.5
Medeni hali	Evli	4	2
	Bekar	196	98
Yaş	15-19	41	20.5
	20-25	151	75.5
	26-30	8	4
	31-35		
Eğitim Durumu	O.Y bilmiyor	2	1
	Lise	3	1.5
	Ön lisans	6	3.0
	Lisans	170	85
	Yüksek lisans	18	9
Meslek	Doktora	1	0.5
	Öğrenci	200	100
Aylık Kazanç	500 TL ve altı	126	63.0
	500 TL üstü	74	37.0

O.Y.: Okuma Yazma

Tablo 2. Görsel medya araçları

	n	%	
Görsel Medya Araçları	Televizyon	110	55.0
	Gazete	3	1.5
	İnternet	81	40.5
	Dergi	4	2.0
	Sinema	2	1.0
Görsel Medya Araçlarını Kullanma Süresi	1 saatten az	35	17.5
	1 saat	32	16.0
	2 saat	46	23.3
	3 saat	45	22.5
	4 saat	16	8.0
	5 saat ve fazlası	26	13.0
Görsel medya araçlarından vakit harcama sürelerine göre tercih edilenler	Televizyon	19	9.5
	İnternet	117	88.5
	Gazete	1	0.5
	Dergi	2	1.0
	Sinema	1	0.5

Tablo 3. Televizyon programları özellikleri

		n	%
Televizyonda en çok takip edilen program türleri	Eğence programları	48	24
	Haber programları	43	21.5
	Kadın programları	11	5.5
	Magazin programları	9	4.5
	Realite programları	2	1
	Siyasi içerikli programlar	17	8.5
	Spor programları	18	9
	Belgesel programları	8	4
	Diziler	44	22
Televizyon kanalı seçimini etkileyen faktörler	Siyasi görüşe uygunluk	25	12.5
	Ahlaki değerleri	52	26
	Programların kalitesi	66	33
	Ailevi değerleri muhafaza etmesi	13	6.5
	Eğlendirmesi	34	17
	Diğer	10	5
Televizyonda yayınlanan dizileri düzenli takip etme	Evet	34	17
	Hayır	166	83
Televizyonda yayınlanan dizilerden düzenli takip edilme sayısı	1	119	59.5
	2	38	19
	3	23	11.5
	4+	20	10
Düzenli olarak takip ettiğiniz diziler Şiddet unsuru içeriyor mu?	Evet	86	43
	Hayır	114	57

Tablo 4. Cinsiyete göre televizyon programlarındaki Şiddet ve etkileri

		Erkek	Kadın	Pearson Ki-Kare P	Sig.
Düzenli olarak takip ettiğiniz dizilerin Şiddet unsuru içerdiğini düşünüyor musunuz?	Evet	48	38	0.008	
	Hayır	43	71		
İzlenen dizilerdeki hangi hareketler dizide Şiddet unsuru olduğunu gösterir?	Kullanılan Argo Sözcükler	27	36	0.031	
	Kavga Sahneleri	26	47		
	Savaş Sahneleri	22	18		
Aileniz ya da arkadaşlarınız Şiddet içeren programları izlemede sizi engellemekte midir?	Kan Görüntüsü	16	8	0.004	
	Evet	17	40		
Şiddet içeren TV dizilerinin izleyicileri suç ve Şiddete yönlendirdiğini düşünüyor musunuz?	Hayır	74	69	0.041	
	Evet	73	98		
Görsel medyadaki Şiddetin ruh salđınızı bozduğunu düşünüyor musunuz?	Hayır	18	11	0.013	
	Evet	60	88		
	İzleyiciler	14	24		
Görsel medyadaki Şiddet unsurunun ortadan kaldırılması noktasında en önemli görev kime düşmektedir?	Yapımcı, Senarist ve Yönetmenler	15	30	0.002	
	TV kanal Yöneticileri	12	27		
	Siyasi idareciler	26	13		
	Aile	17	12		
Şiddet içeren TV dizilerinin izleyicileri suç ve Şiddete yönlendirdiğini düşünüyor musunuz?	Diğer	7	3	0.004	
	Evet	46	76		
	Hayır	45	33		

Tablo 5. Genel olarak televizyon programlarındaki şiddet ve etkileri

		n	%
TV de yayınlanan şiddet unsuru içeren programların özellikle tercih edildiğini düşünüyor musunuz?	Evet	149	74,5
	Hayır	51	25,5
TV de yayınlanan programlardaki şiddet unsurlarının davranışları etkilediğini düşünüyor musunuz?	Evet	185	92,5
	Hayır	15	7,5
Şiddet unsuru içeren dizilerdeki başrol oyuncularını, izleyiciler tarafından rol-model olarak alınmakta mıdır?	Evet	176	88
	Hayır	24	12
Aileniz ya da arkadaşınız sizi bu tür programları izlemeye engellemekte midir?	Evet	57	28,5
	Hayır	143	71,5
Şiddet içeren TV dizilerinin izleyicileri suç ve şiddete yönlendirdiği görüşüne katılıyor musunuz?	Evet	171	85,5
	Hayır	29	14,5
Dizileri ve TV programları çocukların ve gençlerin kötü alışkanlıklar edinmesine yol açıyor mu?	Evet	189	94,5
	Hayır	11	5,5
Medyadaki şiddet okullardaki şiddeti etkilemekte midir?	Evet	189	94,5
	Hayır	11	5,5
Görsel medyadaki şiddetin ruh sağlığını bozduğunu düşünüyor musunuz?	Evet	148	74
	Hayır	52	26
	İzleyiciler	38	19
	Yapımcı, Senarist ve Yönetmenler	45	22,5
Görsel medyadaki şiddet unsurunun ortadan kaldırılmasında en önemli görev kime düşmektedir?	TV kanal yöneticileri	39	19,5
	Siyasi idareciler	39	19,5
	Aile	29	14,5
	Diğer	10	5
Şiddet içerikli dizilerin tamamen yayından kaldırılması gerektiğini düşünüyor musunuz?	Evet	122	61
	Hayır	78	39
Şiddet içeren davranışların eğitimle engellenebileceğini düşünüyor musunuz?	Evet	170	85
	Hayır	30	15

Tartışma

Medya ve toplum sürekli bir etkileşim içerisinde. Medya, toplumları yönlendirme, kültürü şekillendirerek yayma ve gelecek kuşaklara aktarma noktasında büyük öneme sahiptir. Medya, insanların dünya görüşlerini, tutum ve davranışlarını etkilemekte ve diğer bildirimler ile insanları belirli bir yön değiştirmektedir. Bütün medya araçlarındaki ortak nokta, toplumdaki insanların düşüncelerini etkileyerek, belli bir senteze kavuşturmak ve ortak bir davranış biçimi kazandırmaktır.

Değişik medya araçları ile kişilere gönderilen mesajlar kişiler tarafından farklı şekilde algılanır ve yorumlanır. Bu farklılıklar, kişinin algılama ve öğrenme yeteneğine, kişilik yapısına, kültür düzeyine ve içinde bulunduğu sosyal sınıfa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Medya, hızla gelişen iletişim teknolojinin imkânlarını da kullanarak televizyon, dijital medya, gazete, sinema, internet gibi araçlarıyla kitlelere sürekli şiddet içerikli unsurlar sunmaktadır. Medyanın etkileri üzerine yapılan birçok araştırma da; medya yayınlarını izleme süresi ile olumsuz etkilenme arasında bağ bulunduğunu göstermektedir.

RTÜK'ün 2009 yılında gerçekleştirdiği "Televizyon Eğilimleri Araştırması" nda, televizyon izleme alışkanlığı nedeniyle olduğu düşünülen davranışlara ilişkin olarak verilen kanaat cümlelerine bakıldığında, "Toplumda şiddeti artırıyor" ifadesine katılım oranı % 79,6; "İnsanları televizyona bağımlı hale getiriyor" ifadesine katılım oranı % 83,7; "Dil yapımızı olumlu etkiliyor" ifadesine katılım oranı % 48,8;

"Kültür, örf ve adetlerin gelişmesine yardımcı oluyor" ifadesine katılım oranı % 44,2; "Çocukların sosyal gelişimine olumlu etkisi oluyor" ifadesine katılım oranı % 45,1 olmaktadır. Bizim çalışmamızda görüldüğü üzere, bu araştırma sonuçlarında da televizyonun olumsuz etkilerine katılım oranı, olumlu etkilerine katılım oranından daha yüksektir (10).

2003 yılında yapılan bir çalışmada 6-10 yaş arası şiddet içeren programları izleyen çocukların 15 yıl sonraki kontrollerinde, izledikleri şiddet içerikli yayınların, kadın ve erkeklerde şiddet davranışlarının belirleyicisi olduğu bulunmuştur. Yine Türkiye'de yayın yapan 5 büyük TV kanalı üzerinde yapılan bir çalışmada çocukların en çok televizyon seyrettikleri saatlerde yayınlanan 80 filmde 5 bin 600 saniyenin izlenmesi ile elde edilen sonuçlarda şiddet oranının %33,1 olduğu ve bunun yaklaşık %14,0'lük kısmını da fiziksel şiddetin oluşturduğu tespit edilmiştir (11).

Kronenberger ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucunda ergenlerin saldırgan davranışları ile video oyunlarındaki ve televizyondaki şiddet sahneleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır (12). Gentile ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre medyadaki şiddet izleme ile saldırgan eğilimli davranışlar, fiziksel dövüş, fiziksel saldırgan davranışlar arasında pozitif ilişki saptanmıştır (13). Tanrıverdi'nin yaptığı çalışmaya göre yetişkinlerin %48'i televizyon programlarının orta derecede şiddet içerdiğini, %64,5'ine göre ise televizyon programlarındaki şiddet öğesi içeren sahnelerden çocukların etkilendiği sonucu ortaya çıkmıştır (14). Tokdemir ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre şiddet içeriği yoğun olan

programları izleyen öğrencilerin daha yüksek oranda fiziksel şiddete başvurdukları ortaya konmuştur (15). Çalışma sonuçlarımız literatürle benzerlik göstermektedir.

Medyada yansıtılan şiddetin izleyicilerin ruh sağlığı açısından zararlı olduğu, özellikle çocukların saldırganca tutumları ve davranışları üzerine etkileri bulunduğu konusunda çok sayıda araştırma yapılmıştır (16, 17, 18, 19). Bu araştırmalarda, çocukların ve ergenlerin model alma yoluyla medyadan etkilendikleri ve şiddete karşı duyarsızlaştıkları belirlenmiştir.

Medya – şiddet ilişkisini inceleyen ve 51.000 katılımcı üzerinde gerçekleştirilmiş 280 ayrı çalışmanın meta analizini yapan bir çalışma, medyada yer alan şiddete aktif veya pasif olarak maruz kalmadaki artışın dört ana olumsuz etkiye neden olduğunu ortaya koymaktadır (20).

a. Saldırganlığa sevk etkisi (Aggressor Effect): Şiddet içerikli medyanın izlenmesindeki artış gerek çocuklarda gerekse yetişkinlerde saldırganlık seviyesinde artış, şiddete eğilimde artış ve huysuzluk etkileri meydana getirmektedir.

b. Mağduriyet korkusu etkisi (Fear of Victimization Effect): Şiddet içerikli medyanın izlenmesindeki artış gerek çocuklarda gerekse yetişkinlerde çevrelerini ve dünyayı daha korkulacak bir ortam olarak algılama ve kendini korumaya yönelik tedbirler alma ve / veya bunların miktarını arttırmaya yönlendirmektedir (örn: silah veya kesici delici alet taşıma; ki bu durum da mağduriyet oranında artışa sebep olmaktadır).

c. Duyarsızlaştırıcı etki (Desensitizing / bystander effect): Şiddet içerikli medyanın izlenmesindeki artış gerek çocuklarda gerekse yetişkinlerde çevrelerindeki şiddet olaylarına veya şiddet mağdurlarına karşı duyarsızlaşma ve vurdumduymazlık meydana getirmektedir

d. İştah etkisi (Appetite effect): Şiddet içerikli medyanın izlenmesindeki artış gerek çocuklarda gerekse yetişkinlerde daha çok şiddet içerikli materyale ulaşma ve izleme isteğini arttırmaktadır.

Dr. Mathews ve arkadaşları tarafından Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (Functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI) teknolojisi kullanılarak 44 çocuk üzerinde yapılan araştırmada, ergenlik döneminde bulunan bu çocukların şiddet içerikli medyaya maruz kalma süresinin beyin aktiviteleri üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Araştırma sonuçları, şiddet içerikli video oyunu ve televizyon programlarına maruz kalmanın çocukların beyin gelişimini olumsuz etkilediğini ve bilişsel fonksiyonları azalttığını ortaya koymuştur. fMRI sonuçları şiddet içerikli medyaya uzun süre maruz kalan bireylerin beyinlerinde neredeyse yok denecek kadar az bir faaliyet olduğunu gösterirken, bu etkiye maruz kalma süresinin kısa olduğu deneklerin beyinlerinin sol lobunun ciddi bir bölümünü kullandığını ortaya koyulmuştur (21, 22). Öz-kontrol ve konsantrasyonu sağlayan ön beyin (prefrontal cortex) bölgesinde ciddi bir aktivite azalması, duygusal uyarılmayı kontrol eden amigdala (amygdala) bölgesinde ise beyin faaliyetlerinde artış

tespit ettiklerini bildirmektedir (22). Bütün bu araştırmalar, şiddet içerikli görsellerin beyinde meydana getirdiği olumsuz tesirlerle, öz-kontrolü zayıflattığını, dikkat ve konsantrasyon bozukluğuna neden olduğunu, mantıklı ve analitik düşünme ve karar alma yeteneğini azalttığını, aşırı derecede psikolojik ve duygusal uyarılmışlığa neden olduğunu ortaya koymaktadır.

Medyadaki şiddetin psikolojik etkilerine bakacak olursak, ie kapanmadan yabancılaşmaya, tepkisizlikten negatif duygusallığa, dış dünyaya karşı dışmanca hisler beslemeden saldırganlığa kadar geniş bir yelpazede yer alan çeşitli negatif etkilere neden olduğu çok sayıda araştırma tarafından sunulan ortak bulgudur.

Çocukların ve ergenlerin televizyon programları arasında takip edebilecekleri, ya da ebeveynleri izledikleri için izlemek zorunda kalabilecekleri programlardan biri de haber programlarıdır. Haberlerde yer alan ölüm, kavga, savaş, kaza, yangın vs. gibi mesajlarda çocuklar ve gençler üzerinde olumsuz etkiler bırakmaktadır. Bir bakıma bunların da şiddet içerikli film ya da dizilerden pek farkı yoktur. Anne ya da babasının duyarsızlaşarak soğukkanlı bir şekilde bu haberleri izleyebildiğine şahit olan çocuk kendisi de bir süre duyarsızlaşma eğilimi gösterebilecektir.

Dolayısıyla şiddet görüntülerinin uzun vadedeki sonuçları, güçlü olanın her zaman haklı olduğu bir dünya imgesinin üstü kapalı kabullenilişidir. Televizyon aracılığıyla mağdur kitlelere sunulan şiddet sıradanlaşmakta ve diğer kitleler bu tarz davranışları içselleştirerek benimsemektedirler.

Sonuç olarak; medya ile ilgili çalışmalara bakıldığında genel olarak şiddet potansiyeli taşıdığı üzerinde araştırmacıların hemfikir olduğu görülmektedir. Medyadaki unsurlar esas olarak ticari kaygılar güdülen hazırlanan yayındır. Her yaş grubundaki bireyler, özellikler de çocuk ve gençler cinsiyeti, eğitim düzeyi, ideolojisi ne olursa olun medyadaki şiddet potansiyeliyle karşı karşıyadır. Hayatın gerçek yüzüyle daha yüzleşmemiş çocuklar için medya daha da büyük bir tehlikedir. Her ne kadar çeşitli yasal düzenlemelere başvurulsa da bunların, yayıncılara caydırıcı olmadığı, aynı tehlikenin giderek büyüdüğu görülmektedir. Dolayısıyla bu konuda RTÜK (Radyo ve Televizyon Üst Kurulu)'ün caydırıcılığa sebep olacak daha büyük müeyyideleri alması zorunlu hale gelmiştir. Şiddetin sunumu konusunda, caydırıcı olmak yerine pazarlamasında aktif rol oynayan medyanın doğru okunması, özellikle anne babaların çocuklarını medya karşısında savunmasız bırakmaması gerekmektedir. Sonuç olarak, televizyondan, internete, dergi, sinemadan gazeteye ve bilgisayara kadar, neredeyse su-ekmek gibi, hemen herkes için hayatın ayrılmaz bir parçası hâline gelen medyanın olumsuz etkilerine karşı, izleyicileri ve özellikle çocukları ve gençleri bilinçlendirecek projelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda, başta çocuklar ve gençler olmak üzere, herkese, medyayı takip ederken medyanın doğasını kavrama eğitimi, yaygın ve etkin olarak verilmelidir. Özellikle televizyon izlerken ve


internet ortamında bulunurken sunulan her Şeyi kabullenip pasif olarak izleme yerine, seçici davranma, eleştirel gözle bakma becerisi kazandırarak ve medyada sunulan pek çok Şeyin kurgusal bir nitelik taşıdığı bilincini sağlayarak medyayı okuma becerisi kazandırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Nalaoğlu H. Medya ve toplum ilişkisini anlamak üzere bir ereve. AlankuŐ S. ed. Medya ve toplum, Birinci baskı, IPS İletişim Vakfı Yayınları, İstanbul, 2003:43-59.
2. Yüksel M. Medyada Kadın ve Şiddet. RTÜK Yayınları, Ankara, 2008:39-47.
3. Engelberg E, Sjöberg L. Internet Use, Social Skills, and Adjustment, Cyber-psychology and Behavior, 2004;7(1): 41-7.
4. Harman JP, Hansen CE, Cochran ME, Lindsey CR. Liar, Liar: Internet faking but not frequency of use Affects Social Skills, Self-Esteem, Social Anxiety, And Aggression. CyberPsychology and Behavior 2005; 8(1):1-6.
5. Friedrich LK, Stein AH. Aggressive and Prosocial Television Programs and The Natural Behavior Of Preschool Children. Monographs of the Society for Research in Child Development 1973; 38:1-64.
6. Mutlu E. Televizyon, ocuklar Ve Şiddet. İletişim Fakültesi Dergisi 1997; 4:41-47.
7. Palabıyıkğlu R. Medya ve Şiddet. A.. Kriz Dergisi 1997; 5(2):123-126.
8. Dönmez A. Televizyon ve Saldırđanlık. A.. Eğitim Bilimleri Dergisi Ankara, 1988;21(1-2):25-52.
9. İli TG. ocuk, Şiddet, Suç ve Medya. Radyo ve Televizyonda Şiddet ve İntihar Haberlerinin Sunumunun Toplum zerindeki Etkileri Sempozyumu. RTÜK Yayınları, Ankara, 2002
10. Televizyon izleme eğilimleri araştırması-2. RTÜK, Ankara, 2009
11. Televizyon programlarındaki Şiddet ieriğinin, mstehcenliğin ve mahremiyet ihlallerinin izleyicilerin ruh sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri. RTK, Ankara
12. Kronenberger WG, Mathews VP, Dunn DW, Wang Y, Wood EA, Larsen JJ, Rembusch ME, Lowe MJ, Giauque AL, Lurito JT. Media violence exposure in aggressive and control adolescents: differences in self- and parent-reported exposure to violence on television and in video games. Aggressive Behavior 2005; 31:201-216.
13. Gentile DA, Jennifer RL, David AW. Looking Through Time: A Longitudinal Study of Children's Media Violence Consumption at Home and Agressive Behaviors at School. Paper Presented at The Biennial Conference of the Society for Research in Child Development Tampa, Florida, 2003
14. Tanrıverdi M. Yetişkinlerin Televizyon Programlarındaki Şiddet gesi içeren Yayınların Etkilerine İlişkin GörüŐleri. Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi Ankara Üniversitesi, 2006.
15. Tokdemir M, Deveci SE, Açık Y, Yağmur M, Glbayrak C, Türkoğlu AR. İlköğretim ğrencilerinin en sık izledikleri televizyon programlarına göre fiziksel Şiddete baŐvurma ve fiziksel Şiddete yaklaŐımlarının karşılaştırılması. http://perweb.firat.edu.tr/personel/yayinlar/fua_73/73_25024.doc. 23 Temmuz 2013.
16. Aydın O, Aydın G. Ekranda izlenen Şiddet saldırgan davranışları arttırır mı? Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi 1993; (3P)1 (EK 4):43-51
17. Anderson CA, Bushman BJ. Media violence and societal violence. Science 2002; 295:2377-2378.
18. Black D, Newman M. Television violence and children. British Medical Journal 1995; 310:273-274.
19. Browne KD, Hamilton-Giachritsis C. The influence of violent media on children and adolescent: a public-health approach. The Lancet 2005; 365:702-710.
20. Donnerstein E, Slaby RG, Eron LD. The mass media and youth aggression. Eron D, Gentry JH, Schlegel P. Ed. Reason to Hope: A Psychosocial Perspective on Violence And Youth American Psychological Association Washington DC 1994; 219-250.
21. Killology Research Group. Media violence update: Indiana University brain scan research http://web.archive.org/web/20071009223835/www.killology.com/new_media_vio.htm 2000 Erişim tarihi: 3 Mart 2010.
22. Radiological Society of North America (RSNA). Violent video games leave teenagers emotionally aroused. 2006 Erişim adresi: http://www.rsna.org/rsna/media/pr2006-2/violent_video_games-2.cfm. Erişim tarihi: 3 Mart 2010.

Urfa fıstığından (*Pistacia Vera L.*) elde edilen çeşitli ekstraktların antikanser özelliklerinin incelenmesi

Examination of anticancer properties of the various extracts of obtained from Urfa pistachio (*Pistacia Vera L.*)

İsmail KOYUNCU¹ 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Urfa Fıstığı (*Pistacia vera L.*) son yıllarda yapılan çalışmalarda; zengin fenolik bileşikler kaynağı olup, antioksidan potansiyeli en yüksek gıda ürünleri arasında yer almaktadır. Ayrıca, antosiyanin, isoflavonlar, gallik asit, kateşin ve epikateşin gibi antikanser potansiyeline sahip yüksek antioksidan etki gösteren bileşikler içerdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, çeşitli bitki kısımları kullanılarak ekstrakte edilen *Pistacia vera L.*'nin antikanser potansiyelinin incelenmesidir.

Materyal ve Metod: *P.vera L.*'nin meyve sapı, kırmızı dış kabuk örtüsü ve reçinesinden elde edilen metanol ekstraktlarının insan prostat (PC3, DU-145), meme (MDA-MB-231, MCF-7) kanser hücreleri ve normal hücreler (PNT1-A ve CRL-4010) üzerinde sitotoksik etkisi MTT metodu ile incelendi.

Bulgular: Çalışma sonucunda tüm bitki ekstraktlarının düşük dozlarda kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterirken normal hücreler üzerinde ise yüksek dozlarda etkili olduğu tespit edildi. En güçlü sitotoksik etkiyi ise reçine kısmının prostat kanseri (PC3) üzerinde gösterdiği (IC50: 6,092 µg/ml) belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışma kanser tedavisinde kullanılacak aktif bileşiklerin tespiti için yeni bir kaynak oluşturup, sonraki yapılacak çalışmalar için teşvik edici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Urfa fıstığı, *Pistacia vera*, Antikanser

Abstract

Background: Studying for years, Urfa pistachio (*Pistacia vera L.*) has rich phenolic compounds and is classified among the highest antioxidant food products. Anthocyanins in its structure contain highly antioxidant compounds such as isoflavones, gallic acid, catechin and epicatechin, with anticancer potency. The purpose of this study is to examine the anticancer potential of the extracts of the various parts of *Pistacia vera L.*

Material and Methods: The cytotoxic effects of methanol extracts obtaining from fruit stem, red outer shell cover and resin of *P.vera* on the human prostate (PC3, DU-145), breast cancer (MDA-MB-231, MCF-7) and normal cells (PNT1-A and CRL-4010) were examined by MTT method.

Results: All plant extracts showed cytotoxic effects on cancer cells at allow dose; on the other hand, hardly have indicated the high dose of *Pistacia vera L.* a cytotoxic effect on the normal cells. The resin fraction was the part that was recorded as showing the strongest cytotoxicity on prostate cancer (PC3).

Conclusion: This work will create a new resource for the detection of active compounds that can be used in cancer treatment and will be an incentive for future work.

Keywords: Urfa pistachio, *Pistacia vera*, Anticancer

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. İsmail KOYUNCU

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Bölümü Anabilim
Dalı, Osmanbey Kampüsü 63300
Haliliye, Şanlıurfa

Tel: +90 (0414) 344 44 44,

Fax : +90 (414) 318 3209

E-mail: ismailkoyuncu1@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 15/07/2018

Kabul tarihi / Accepted: 24/07/2018

Giriş

Son yıllarda konvansiyonel kanser terapilerine destek olarak bitkisel kökenli maddeler kullanılmaktadır. Gücünü bitkilerden alan bu alternatif tedavilerin uygulanması sonucunda kanser türlerinde tedavi başarı oranının artması, bilim dünyasını kanserin yaşama olan olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak için doğal kaynaklara yönelmiştir. Bu doğal kaynakların büyük çoğunluğunu ise biyolojik yönden aktif bileşikler içeren bitkiler oluşturmaktadır (1-3). Bu nedenle kanser hücrelerinin üremesini durduran uygun bitkisel kaynakların değerlendirilebilmesine yönelik etkin stratejilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu yollardan biri ise bitki ekstralarının hızlı kimyasal ve biyolojik taramalarının bir arada yapılmasıdır. Bu amaç doğrultusunda yapmış olduğumuz literatür taraması sonucunda, *P. vera L.*'nin, zengin bir fenolik bileşikler kaynağı olduğundan dolayı benzersiz fonksiyonel gıda olarak kabul edilip, son zamanlarda antioksidan potansiyeli en yüksek ilk elli gıda ürünü arasında yer aldığı tespit edilmiştir (4,5).

P. vera L.'nin dahil olduğu *Pistacia* cinsinin bazı türleri (*P.lentiscus*, *P. terebinthus*, *P.atlantica* ve *P. Khinjuk*) halk arasında diş, gastrointestinal, karaciğer, idrar yolu ve solunum yolu bozuklukları, afrodisyak, antiseptik antihipertansif gibi çeşitli amaçlar için tonik gibi yöntemlerle kullanılmaktadır (6,7). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, *Pistacia* türlerinin (*P.lentiscus*, *P. terebinthus*, *P.vera*) yaprak, meyve, sakız ve reçinelerinden elde edilen esansiyel yağların ve lipofilik ekstraların içerdikleri terpenler ve fenolik bileşikler sayesinde antioksidan, antitümör, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, insektisidal, antinositif gibi etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (1,2,6,8-13).

P.vera L.; *pistacia* türleri arasında gıda ürünü olarak kullanılan ve tarımı yapılan tek türdür. Bundan dolayı *P.vera L.* ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğunu gıda içerik analizleri, deneysel klinik çalışmalar ve son zamanlarda da kimyasal ortamda antioksidan analizler oluşturmaktadır. Bu çalışmada ise ilk kez endüstriyel üretim sırasında atık olarak atılan fakat yüksek fenolik içeriğinden dolayı (2,3), kanser tedavisinde alternatif tedavi potansiyeline sahip olduğunu düşündüğümüz, urfa fıstığı (*P. vera L.*) bitkisinin reçine, meyve sapı ve kırmızı dış kabuk örtüsünden elde edilen metanol ekstralarının; meme ve prostat kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini araştırarak kanser tedavisinde kullanılabilme potansiyeli incelendi.

Materyal ve Metod

Bitki ekstralarının hazırlanması: Çalışmada kullanılan Urfa fıstığı (*P.vera L.*) bitkisinin meyve sapı ve kırmızı kabuk örtüsü kısımları Temmuz –Ağustos döneminde toplandıktan sonra kurutuldu. Bitki gövdesinden reçine kısmı ise toplandıktan sonra herhangi bir işleme tabi tutulmadan ekstraksiyon işlemine tabi tutuldu. Kuruyan bitki örnekleri toz haline getirildikten sonra, 250 g alınarak 1:1

oranda hazırlanan metanol: su, reçine ise metanol içerisinde 40 °C'de bir gece boyunca inkübe edildikten sonra, küçük porsiyonlar haline getirilip 15 dk ultrasonikatör ile iyice homojenize edildikten sonra, whatman filtre ile süzülüp, 40 °C sıcaklığı geçmeyecek şekilde Rotary Evaporatörler (Döner Buharlaştırıcı) yardımıyla alkol solventleri uçurulup, liyofilizatörde toz haline getirilip ham MeOH (metanol) ekstraları elde edildi.

Hücreler ve Kültür Koşulları: Çalışmada ATCC'den temin edilip stokladığımız; İnsan prostat (PC3, DU-145), meme (MDA-MB 231, MCF-7) kanser hücreleri ile normal insan prostat (PNT-1A) ve meme (CRL-4010) hücreleri kullanıldı. Hücre hatları %10 FBS ve %1 glutamin ile desteklenmiş DMEM:F12 ve RPMI-1640 besi yerinde çoğaltıldı. Bütün hücreler %5 CO₂'li atmosferde 37°C'de inkübe edildi. ATCC'nin tavsiye ettiği şekilde hücreler %0.25 tripsin, %0.03 EDTA karışımı ile kaldırılıp 1:2 ya da 1:3 oranında olacak şekilde pasajlanarak, kullanılmayan hücreler %95 besi yeri ve %5 DMSO içerecek şekilde hazırlanan hücre dondurma solüsyonu içerisinde önce -80 °C'lik derin dondurucuda kısa süreli veya uzun süreli olarak sıvı azota alınarak saklandı.

MTT metodu ile bitki ekstralarının sitotoksik etkinliğinin saptanması: MTT metodu kullanılarak bitki ekstralarının sitotoksik etkileri incelendi. MTT testi canlı hücrelerdeki metabolik aktiviteyi, hücrelerin mitokondriyal dehidrogenaz enzimi aracılığı ile MTT parçalayarak, çözülebilir formazan tuzları oluşturması prensibine dayanarak yapılmaktadır. Hücreler stoktan açılarak 25 cm³ flaklara ekilip, %80-90 oranında dolunca tripsinizasyon ile kaldırılıp 1x10⁴ hücre/kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu steril plaklara ekildi. 24 saatlik süre ardından besi yerleri uzaklaştırılıp ve her bir ekstre için 5-1000 µg/ml olacak şekilde uygulandı ve sitotoksik doz bulunmaya çalışıldı. Bitki ekstraları her bir kuyucuğa 200 µl olacak şekilde eklendi ve ardından 48 saatlik inkübasyon süresince %5 CO₂'li atmosferde 37°C'lik etüvde inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresinin ardından kuyucuklardaki besi yerleri çekilip 20 µl serumuz besi yeri üzerine 90 µl MTT solüsyonu eklendi ve ortalama 4 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda plaklardaki besiyeri uzaklaştırılıp, formazon kristalleri 100 µl DMSO ile çözdürüldükten sonra absorbans değerleri spektrofotometrede 570-690 nm dalga boyunda ölçülerek kaydedildi. Hücreli kuyucukların ortalama değeri ile hücre-siz kuyucukların ortalama değerlerinin farkı alındı ve formüle uygulanarak yüzde canlılık hesaplandı. Okunan değerlere göre elde edilen grafiğin eğrisinden kültürün %50'sini öldüren eden doz (IC₅₀) hesaplandı.

İstatistik: Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Tanımlayıcı istatistikler, gruplar arasındaki

ortalama, standart sapma, varyasyon ve istatistiksel önem düzeyini analiz etmek için kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farklar Tek Yönlü ANOVA kullanılarak test edildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

MTT metodu kullanılarak yapılan analiz sonucunda; kullanılan bitki ekstralarının kanser ve normal hücreler üzerindeki sitotoksik etkileri Tablo-1'de verilmiştir.

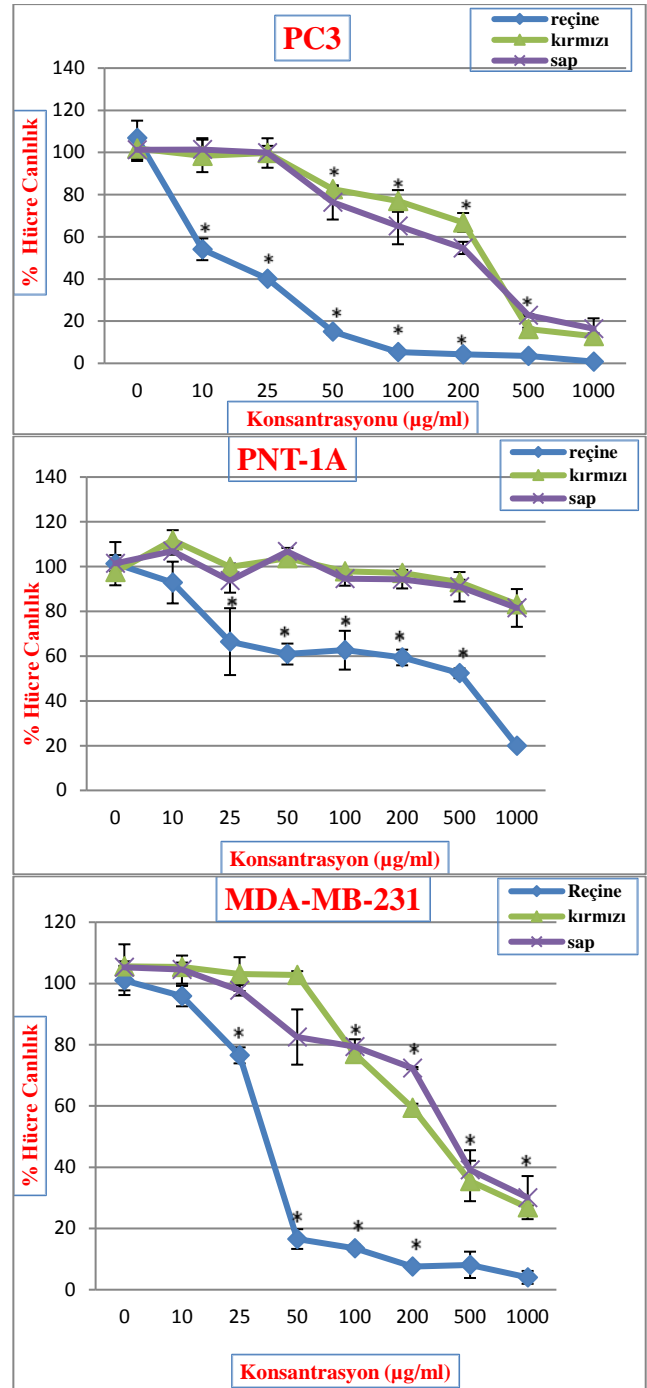
Tablo 1. *P.vera L.*'dan elde edilen bitki ekstralarının IC₅₀ değerleri

Hücre Serisi	Reçine	Kırmızı Kabuk	Sap
PC3	6,092	210,39	188,67
DU-145	55,44	320,2	230,3
MDA-MB-231	40,968	330,08	393,82
MCF-7	80,33	378,33	197,3
PNT-1A	235,2	500,2	345,3
CRL-4010	145,3	287,3	450,3

Çalışma sonucunda; kullanılan bitki ekstralarının doza artışına bağlı olarak, kanser hücreleri üzerinde farklı oranlarda sitotoksik etki gösterdiği ve bitki ekstraları arasında reçinenin daha güçlü bir etkiye (IC₅₀: 6,092 µg/ml) sahip olduğu tespit edildi. IC₅₀ değerleri dikkate alındığında; sitotoksik etki açısından urfa fıstığı (*P.vera L.*) reçinesinin diğer ekstralara göre çok düşük dozlarda etki gösterdiği, dolayısıyla antikanser potansiyelinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca reçine ve diğer bitki ekstralarının normal hücreleri üzerindeki IC₅₀ değerlerinin kanser hücrelerine göre çok yüksek olması da bu bitki ekstralarının kanser tedavisinde kullanılabilir potansiyel bir kaynak olabileceğini göstermektedir.

Tartışma

Günümüzde bitkisel ekstralar farklı kullanım amacı için dünya çapında pek çok laboratuvarında araştırılmaktadır. En önemli araştırma alanlarını antioksidan etki ve kanser tedavisinde kullanılabilirlik oluşturmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda *Pistacia* türlerinin fenolik ve flavonoid bileşenlerinden dolayı, antimutajenik, antimikrobiyal, anti-inflamatuar, antikanser ve antioksidan potansiyele sahip olduğu tespit edilmiştir (7,14). *Pistacia* türleri arasında en çok *P. lentiscus* 'un antikanser özelliği araştırılmış ve bu türün sakızından elde edilen ekstraların çeşitli kanser türlerini apoptozise yönlendirerek güçlü bir sitotoksik etki oluşturduğu tespit edilmiştir (15-17).



(% Ortalama \pm SD). İstatistiksel anlamlılık kontrol grubuna kıyasla tek yönlü olarak değerlendirildi * ($p < 0,05$).

Şekil 1. Urfa fıstığı (*P.vera L.*) bitkisinin farklı ekstralarının sitotoksik etkinliğinin MTT yöntemiyle incelenmesi.

Yapılan bazı çalışmalarda *P. lentiscus*'un sakızından elde edilen ekstranın in vitro ortamda insan kolorektal tümör hücrelerini apoptozise yönlendirdiği ve proliferasyonunu engellediği (15), farelerde geliştirilen kolorektal tümörlerin büyümesinin geciktirilmesi ile antitümör etki gösterdiği (16), reçinesinin promiyelositik lösemiye karşı sitotoksik etki gösterdiği (18), prostat kanseri hücre çoğalmasını inhibe ederek hücre döngüsünün ilerlemesini bloke ettiği (17) ve

bazı ekstrelerinin antikanser özelliği olduğu tespit edilmiştir. Son zamanlarda ise *P. atlantica* türünün meyvelerinden elde edilen ekstrenin, insan kolon karsinoma hücrelerinde doxorubisine benzer bir büyüme inhibisyonu gösterdiği belirlenmiştir (19).

P. vera L.; *pistacia* türleri arasında gıda ürünü olarak kullanılan ve tarımı yapılan tek türdür. Bundan dolayı *P. vera* L. ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğunu gıda içerik analizleri, deneysel klinik çalışmalar ve son zamanlarda da kimyasal ortamda antioksidan analizler oluşturmaktadır. Antikanser aktivitesi ilgili ise çok az çalışmanın yapıldığı ve bu çalışmalarda *P. vera* L. reçinesinin meme kanseri, hepatoselüler karsinom, rahim ağzı kanseri hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir (20).

Bu çalışma ile ilk defa bölge ekonomisi için oldukça önemli bir değere sahip olan ve yüksek miktarda üretimi yapılan urfa fıstık bitkisinin endüstriyel üretim sırasında atık ürün olarak atılan çeşitli kısımlarının (meyve sapı, kırmızı kabuk ve reçine) antikanser, özelliklerinin incelenmesi ile fitoterapide kullanılabilirliğinin araştırılması amacıyla yapıldı. Çalışma sonucunda *P. vera*'dan elde edilen bitki ekstrelerinin, kanser hücreleri üzerinde yüksek sitotoksik etki (IC50:6,092-393,82 µg/ml) gösterirken, normal hücreler üzerinde düşük seviyede sitotoksik etki (IC50:145,3-500,2µg/ml) gösterdiği gözlemlendi. Çalışmada kaba metanol bitki ekstreleri kullanıldığından dolayı IC50 değerlerinin yüksek olduğunu düşünüyoruz. Çünkü kaba ekstrenin çok fazla sayıda çeşitli bileşik içerdiği ve bu bileşikler içerisinde sitotoksik etki gösteren bileşiğin oranından dolayı sitotoksik etkinliğinde az olduğunu düşünmekteyiz. Şayet bu kaba metanol ekstrelerin farklı solventler (hekzan, diklorometan ve bütanol) kullanılarak fraksiyonları kullanılırsa, sitotoksik etki gösteren bileşikler daha konsantrasyon haline geleceğinden, gösterecekleri sitotoksik etkinin artacağını tahmin ediyoruz. Bu çalışmada elde edilen veriler neticesinde başta kanser olmak üzere oksidatif stres sonucu meydana gelen hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek yeni aktif bileşiklerin tespiti için yeni bir kaynak oluşturup, sonrasında yeni çalışmaların yapılması için teşvik edici olacaktır. Ayrıca bölge ekonomisi için önemli bir etkiye sahip olan Urfa fıstığının fitoterapideki kullanılabilirliğinin artmasına ve buna bağlı olarak ekonomik değerinin artmasını sağlayarak ülke ekonomisine önemli bir destek sağlayacaktır.

Bu çalışma Harran Üniversitesi bilimsel araştırma projeleri koordinasyon birimi (HUBAK-15057) ve Gap Başkanlığı (Tarımsal Üretim Desteklenmesi Programı 2018-27) tarafından desteklenmiştir.


Kaynaklar

1. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J Nat Prod*. 2007;70(3):461-77.
2. Koyuncu I. Evaluation of anticancer, antioxidant activity and phenolic compounds of *Artemisia absinthium* L. Extract. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018;64(3):25-34.

3. Koyuncu I, Gönel A, Akdağ A, Yılmaz MA. Identification of phenolic compounds, antioxidant activity and anti-cancer effects of the extract obtained from the shoots of *Ornithogalum narbonense* L. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018;64(1):75-83.
4. Gentile C, Tesoriere L, Butera D, Fazzari M, Monastero M, Allegra M, Livrea MA. Antioxidant activity of Sicilian pistachio (*Pistacia vera* L. var. Bronte) nut extract and its bioactive components. *J Agric Food Chem*. 2007;55(3):643-8.
5. Tomaino A, Martorana M, Arcoraci T, Monteleone D, Giovino C, Saija A. Antioxidant activity and phenolic profile of pistachio (*Pistacia vera* L., variety Bronte) seeds and skins. *Biochimie*. 2010;92(9):1115-22.
6. Alma MH, Nitz S, Kollmannsberger H, Digrak M, Efe FT, Yılmaz N. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from the gum of Turkish pistachio (*Pistacia vera* L.). *J Agric Food Chem*. 2004;52(12):3911-4.
7. Bozorgi M, Memariani Z, Mobli M, Salehi Surmaghi MH, Shams-Ardekani MR, Rahimi R. Five *Pistacia* species (*P. vera*, *P. atlantica*, *P. terebinthus*, *P. khinjuk*, and *P. lentiscus*): a review of their traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:219815.
8. Giner-Larza EM, Mániz S, Giner RM, Recio MC, Prieto JM, Cerdá-Nicolás M, Ríos JL. Anti-inflammatory triterpenes from *Pistacia terebinthus* galls. *Planta Med*. 2002;68(4):311-5.
9. Giner-Larza EM, Mániz S, Recio MC, Giner RM, Prieto JM, Cerdá-Nicolás M, Ríos JL. Oleanonic acid, a 3-oxotriterpene from *Pistacia*, inhibits leukotriene synthesis and has anti-inflammatory activity. *Eur J Pharmacol*. 2001;428(1):137-43.
10. Duru ME, Cakir A, Kordali S, Zengin H, Harmandar M, Izumi S, Hirata T. Chemical composition and antifungal properties of essential oils of three *Pistacia* species. *Fitoterapia*. 2003;74(1-2):170-6.
11. Koutsoudaki C, Krsek M, Rodger A. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil and the gum of *Pistacia lentiscus* Var. chia. *J Agric Food Chem*. 2005;53(20):7681-5.
12. Özçelik B, Aslan M, Orhan I, Karaoglu T. Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of the lipophilic extracts of *Pistacia vera*. *Microbiol Res*. 2005;160(2):159-64.
13. Orhan I, Küpeli E, Aslan M, Kartal M, Yesilada E. Bioassay-guided evaluation of anti-inflammatory and antinociceptive activities of pistachio, *Pistacia vera* L. *J Ethnopharmacol*. 2006;105(1-2):235-40.
14. Koyuncu I, Kocyigit A, Gönel A, Arslan E, Durgun M. The Protective Effect of Naringenin-Oxime on Cisplatin-Induced Toxicity in Rats. *Biochem Res Int*. 2017;2017:9478958.
15. Sakagami H, Kishino K, Kobayashi M, Hashimoto K, Iida S, Shimetani A, et al. Selective antibacterial and apoptosis-modulating activities of mastic. *In Vivo*. 2009;23(2):215-23.
16. Dimas K, Hatziantoniou S, Wyche JH, Pantazis P. A mastic gum extract induces suppression of growth of human colorectal tumor xenografts in immunodeficient mice. *In Vivo*. 2009;23(1):63-8.
17. Giaginis C, Theocharis S. Current evidence on the anticancer potential of Chios mastic gum. *Nutr Cancer*. 2011;63(8):1174-84.
18. Balan KV, Prince J, Han Z, Dimas K, Cladaras M, Wyche JH, et al. Antiproliferative activity and induction of apoptosis in human colon cancer cells treated in vitro with constituents of a product derived from *Pistacia lentiscus* L. var. chia. *Phytomedicine*. 2007;14(4):263-72.
19. Rezaei PF, Fouladdel S, Hassani S, Yousefbeyk F, Ghaffari SM, Amin G, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by pericarp polyphenol-rich extract of Baneh in human colon carcinoma HT29 cells. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(3-4):1054-9.
20. Almehdar H, Abdallah HM, Osman AM, Abdel-Sattar EA. In vitro cytotoxic screening of selected Saudi medicinal plants. *J Nat Med*. 2012;66(2):406-12.

Keratokonusta korneal cross-linking sonrasında intraoküler lens gücü hesaplaması

Calculation of intraocular lens power after corneal cross-linking in keratoconus

Ayhan SAĞLIK¹ 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Keratokonusta korneal kollajen cross-linking (CXL) tedavisi sonrası Barret formülü ile ölçülen monofokal intraoküler lens (İOL) ölçümü değişiminin araştırılması.

Materyal ve Metod: Yirmi dört keratokonusta hastanın 30 gözü bu retrospektif çalışmaya dahil edildi. Progresif keratokonusta nedeniyle CXL yapılan hastaların, tedavi öncesi ve postoperatif 12. ay kontrollerinde optik biyometri ölçümleri ve aksiyel uzunluk (AU) değerleri optik düşük-kohorens reflektometre ile analiz edildi. Çalışmada Barret formülü ile hesaplanan ortalama İOL ölçümleri kullanıldı. İstatistik için tekrarlı varyans analizi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 18,66±0,77 yıl (12-27 yıl) idi. CXL öncesi ortalama İOL ölçümü 12,95±0,95 dioptri (D) iken, postoperatif 12. ayda 12,65 ± 0,83 D olarak ölçüldü (p=0,441). AU değeri CXL öncesinde 23,58±0,12 mm iken, postoperatif 12.ayda 23,63 ± 0,11mm olarak ölçüldü (p=0,001). Hiçbir hastada CXL sonrasında, progresyon ve görme kaybına yol açabilecek komplikasyon saptanmadı.

Tartışma: Keratokonusta CXL tedavisi sonrası takiplerde, topografik ve keratometrik parametreler yol gösterici olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle tedavi sonuçları, keratometrik değerler ve aksiyel uzunluk gibi İOL ölçümü parametrelerinde etkili olabilmektedir. Çalışmamızda İOL ölçüm sonuçlarında anlamlı farklılık saptanmazken, AU değeri CXL sonrasında anlamlı düzeyde artmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aksiyel uzunluk, Biyometri, Cross-linking, Lens

Abstract

Background: Investigation of monofocal intraocular lens (IOL) measurement with Barret Formula after corneal collagen cross-linking (CXL) treatment in keratoconus.

Material and Methods: Thirty eyes of twenty-four progressive keratoconus patients were included in this retrospective study. Optical biometry measurements and axial length (AU) values were analyzed by optical low coherence reflectometer at preoperative and postoperative 12th month follow-up of patients with CXL due to keratoconus. The mean IOL measurements calculated by the Barret formula were used in the study. Repeated variance analysis was applied in the statistical evaluation.

Results: The mean age of the patients was 18.66 ± 0.77 years (12-27 years). The mean IOL measurement before CXL was 12.95 ± 0.95 diopter (D), and 12.65 ± 0.83 D at postoperative 12 months (p = 0.441). The AL value was 23.58 ± 0.12 mm before CXL and 23.63 ± 0.11 mm at postoperative 12th month (p =0.001). None of the patients had any complications that could lead to progression and visual loss after CXL.

Conclusions: Topographic and keratometric parameters are used as a guideline for follow-up after CXL treatment in keratoconus. For this reason, treatment results can be effect in IOL measurement parameters such as keratometry values and axial length. In our study, no significant difference was found the IOL measurement results, but the AL value was significantly increased after CXL.

Keywords: Axial length, Biometry, Cross-linking, Lens

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Ayhan SAĞLIK

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Göz Hastalıkları Bölümü Ana Bilim
Dalı, Osmanbey Kampüsü 63300
Haliliye, Şanlıurfa

Tel: 0536 356 11 71

Fax: +90 (414) 318 3209

E-mail: saglikayhan@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 12/07/2018

Kabul tarihi / Accepted: 24/07/2018

Giriş

Keratokonus, düzensiz astigmatizma ve görme kaybına yol açabilen, korneanın progresif bir ektazisidir (1). İleri evre keratokonus, korneanın tipik koni şeklini almasına ve buna bağlı olarak kertoplasti gereksinimiyle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle keratokonusun erken aşamada tanınması için günümüzde yaygın olarak kullanılan bazı topografik parametreler, keratokonus tanısı ve progresyon takibinde önemli bir yer tutmaktadır (2).

Korneal kollajen cross-linking (CXL) tedavisi, keratokonusun etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış ve korneal anterior stromada güçlenme sağlayarak, keratokonusun progresyonunu durdurabilen tek tedavi metodudur. Literatürde CXL etkinliğini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır (3-6). CXL tedavisi yapılan gözlerde, keratometrik, tomografik ve refraktif bulgularda stabilleşme veya düzelleme gelişebilmektedir. Ayrıca görme keskinliğinde bir miktar artma da olabilmektedir. Sonuçta CXL tedavisi ile anterior korneal stromal güçlenme nedeniyle korneal rijiditede artma ve keratokonus ilerleyişinin durması amaçlanmaktadır (7-9).

Keratokonusta biyometrik hesaplamaların hata payının yüksek olduğu bilinmektedir. Özellikle anterior yüzey keratometrik değerlerin intraoküler lens (İOL) hesaplanmasında posterior korneal yüzeyin hesaba katılmaması dioptri sapmalarına neden olabilmektedir (10).

Çalışmamızda keratokonusta geniş bir değişkenlik gösterebilen biyometrik hesaplama sonuçlarının CXL tedavisi sonrası 12 aylık takip sonuçlarını incelemeyi planladık.

Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışmada progresif keratokonus tanısı konulmuş, 2016 ile 2018 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kornea bölümünde CXL tedavisi yapılmış 24 hastanın 30 gözü incelendi. Çalışmaya kurumun etik kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu çerçevesinde yapılmıştır. Keratokonus tanısı Fleischer ring, Vogt striae ve stromal incelleme gibi klasik slit-lamp biyomikroskopi bulgularıyla kanıtlanmış ve Scheimpflug (PentacamHR; Oculus GmbH, Wetzlar, Germany) görüntüleme ile elde edilen verilere dayanarak konuldu.

Tedavi öncesinde keratokonus progresyonu, hastaların farklı korneal topografi, görme keskinliği, pakimetre ve manifest refraksiyon ölçümleri değerlendirilerek doğrulanmıştır.

Scheimpflug görüntüleme ile elde edilen en ince kornea kalınlığı (TCT) 400 µm'dan az, korneal skar, oküler travma, geçirilmiş oküler cerrahi, herpetik keratit, otoimmün hastalık ve kontakt lens kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Tüm hastalara Wollensak ve ark (7) tarafından tanımlanan standart Dresden protokolü uygulandı. İşlem öncesinde topical proparacaine hydrochloride 0.5% ile anestezi sağlandıktan sonra 9.0 mm'lik korneal epitel mekanik debridmanla ayrıldı. Ultrasonik pakimetre ölçümünden sonra 30 dakika boyunca 2'şer dakika arayla izotonik riboflavin (Collagex, Taipei, Taiwan) (%0,1 Riboflavin with %20 Dextran T500) damlatıldı. Ön kamaradaki riboflavin absorpsiyonu slit lamp biyomikroskopla kontrol edildikten sonra tekrar US pakimetre ile CCT ölçümü alındı, 400 µm'dan kalın ise, UVA ışığı 365 nm (Light-Link-CXL, LIGHTMED, Taiwan) ile 30 dakika boyunca 3.0mW/cm² dozunda uygulandı. Postoperatif dönemde yumuşak bir kontakt lens takıldı ve bir hafta boyunca, günde 4 kez topikal antibiyotik damla kullanıldı. Epitel iyileşmesi olduktan sonra lens çıkarıldı ve 2 hafta süreyle günde dört kez topikal steroid tedavisi başlandı ve doz azaltılarak 3 aya kadar devam edildi.

Tüm hastalara tedavi öncesi ve postoperatif 12. ayda optik düşük-kohorens reflektometri [Lenstar LS 900 (Haag-Streit AG)] ile İOL ve aksiyel uzunluk (AU) değerleri analiz edildi. Ölçümlerde Barret formülü ile monofokal Acriva UD 613(VSY biotechnology) lens hesaplaması yapıldı. Cihazın ölçüm kalitesini onayladığı ölçümler arasından en güvenilir olanları kaydedildi.

İstatistik için SPSS (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programının 22.0 yazılımı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımının araştırılmasında Shapiro – Wilk testi kullanıldı.

Elde edilen sonuçlardan normal dağılım gösteren verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametreler üzerinde zamanın etkisini analiz etmek için, tekrarlı varyans analizi yapıldı. P<0.05 düzeyi istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

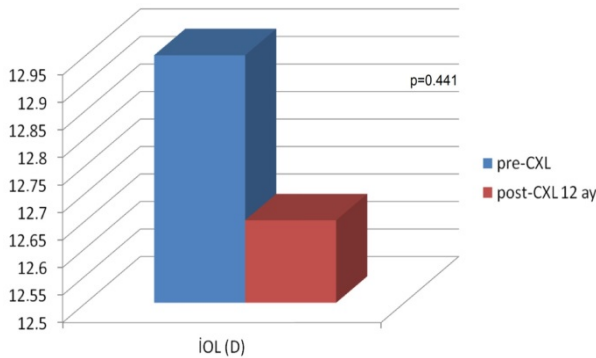
Yirmi dört progresif keratokonuslu hastanın 30 gözü bu retrospektif çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 18,66±0,77 (12-27) yıl idi. Çalışmaya katılan gözlerin 14'ü (%47) sağ göz ve 16'sı (%53) sol gözdü. On iki hasta kadın (%50) ve 12 hasta erkekti (%50).

Tedavi öncesi gözlerin İOL ölçümü ortalaması, 12,95±0,95 Dioptri (D) (1,50 – 24,00) iken, postoperatif 12. ayda 12,65±0,83 D (2,00-19,50) olarak ölçüldü (p=0.441) (Tablo 1, Şekil 1). Aksiyel uzunluk değeri CXL öncesinde 23,58±0,12 (22,45 – 24,73) iken, postoperatif 12.ayda 23,63 ± 0,11 (22,58 – 24,77) olarak ölçüldü (p=0.001) (Tablo 1, Şekil 2). Hiçbir gözde korneal infiltrasyon ve korneal skar gibi komplikasyonlar gelişmedi.

Tablo 1. CXL sonrası 12. ayda ortalama göz içi lensi değeri ve aksiyel uzunluk değişimi

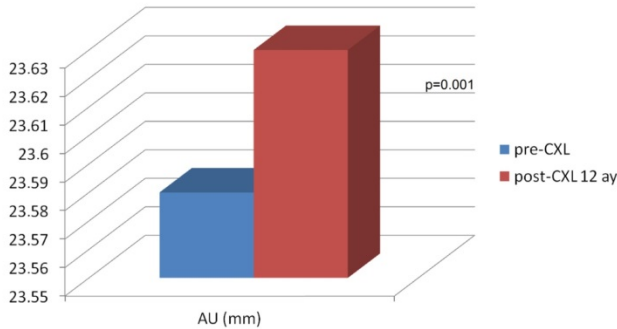
	Pre-CXL	Post-CXL 12ay	p
Ortalama İOL (D)	12.95±0.95	12.65±0.83	=0.441
Ortalama AU (mm)	23.58±0.12	23.63± 0.11	=0.001

İOL: intraoküler lens, **AU:** aksiyel uzunluk, **D:** dioptri, **Pre-CXL:** cross-linking öncesi, **Post-CXL 12 ay:** cross-linking sonrası 12.ay



Şekil 1. CXL öncesi ve CXL sonrası 12.ayda intraoküler lens ölçümlerindeki değişim

İOL: intraoküler lens, **D:** dioptri, **Pre-CXL:** cross-linking öncesi, **Post-CXL 12 ay:** cross-linking sonrası 12.ay



Şekil 2. CXL öncesi ve CXL sonrası 12.ayda aksiyel uzunluk ölçümlerindeki değişim.

AU: aksiyel uzunluk, **D:** dioptri, **Pre-CXL:** cross-linking öncesi, **Post-CXL 12 ay:** cross-linking sonrası 12.ay

Tartışma

Korneal kollajen CXL tedavisi, günümüzde keratokonus progresyonunun durdurulması için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu tedavinin etkinliği birçok araştırmada belirtilmiş ve progresyon yönünden farklı parametrik değerler incelenmiştir. Ayrıca CXL tedavisi sonrasında keratometrik değerlerde düzleşme olabileceği belirtilmiştir (11-17). CXL tedavisi sonrasındaki takiplerde, topog-

rafik ve keratometrik parametreler önemli birer yol gösterici olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle tedavi sonuçları, keratometrik değerler ve aksiyel uzunluk gibi İOL ölçümünde etkili parametrelerde önemli olmaktadır.

Çalışmamızda Barret formülü ile elde edilen monofokal İOL dioptrisi sonuçları karşılaştırıldı. Ancak tedavi öncesine göre anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde CXL tedavisi sonrasında İOL değerlerini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Genellikle keratokonus ve refraktif cerrahi sonrasında İOL dioptrisi hesaplamaları üzerinde yoğunlaşan çalışmalar olduğu görülmektedir (10,18,19). Yine skleral CXL uygulamalarının aksiyel uzunluk artışını engelleyerek, miyopi progresyonunu durdurduğuna dair bazı deneysel çalışmalar da bulunmaktadır (20). Bizim çalışmamızda CXL sonrasında aksiyel uzunlukta anlamlı artış olduğu görüldü.

Sonuç olarak günümüzde keratokonus CXL tedavisi, birçok kornea merkezinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu tedavinin etkinliği üzerinde evrensel bir ortak görüş olmakla beraber, CXL sonrasında İOL hesaplamalarında meydana gelebilecek değişimler, katarakt cerrahisi öncesinde yapılan biyometrik analizlerin farklılıkları açısından dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. Survey of ophthalmology 1998; 42(4):297-319.
2. Martinez-Abad A, Piñero DP. New perspectives on the detection and progression of keratoconus. Journal of Cataract & Refractive Surgery 2017; 43(9):1213-1227.
3. Wollensak G, Spörl E, Seiler T. Treatment of keratoconus by collagen cross linking. Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 2003; 100(1):44-49.
4. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. Ophthalmology 2014; 121(4):812-821.
5. Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. survey of ophthalmology 2015; 60(6):509-523.
6. Asgari S, Hashemi H. OPD scan III accuracy: Topographic and aberrometric indices after corneal cross-linking. J Curr Ophthalmol. 2018; 30(1): 58–62.
7. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. American journal of ophthalmology 2003; 135(5):620-627.
8. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. Journal of Cataract & Refractive Surgery 2015; 41(1):41-46.
9. Koller T, Pajic B, Vinciguerra P, Seiler T. Flattening of the cornea after collagen crosslinking for keratoconus. Journal of Cataract & Refractive Surgery 2011; 37(8):1488-1492.
10. Tamaoki A, Kojima T, Hasegawa A, Nakamura H, Tanaka K, Ichikawa K. Intraocular lens power calculation in cases with posterior keratoconus. Journal of Cataract & Refractive Surgery 2015; 41(10):2190-2195.
11. Hashemi H, Seyedian MA, Mirafteb M, Fotouhi A, Asgari S. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A

- irradiation for keratoconus: long-term results. *Ophthalmology* 2013; 120(8):1515-1520.
12. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, Epstein D. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009; 116(3):369-378.
 13. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *American journal of ophthalmology* 2010; 149(4):585-593.
 14. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2011; 37(1):149-160.
 15. Koller T, Iseli HP, Hafezi F, Vinciguerra P, Seiler T. Scheimpflug imaging of corneas after collagen cross-linking. *Cornea* 2009; 28(5):510-515.
 16. Zotta PG, Diakonis VF, Kymionis GD, Grentzelos M, Moschou KA. Long-term outcomes of corneal cross-linking for keratoconus in pediatric patients. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (JAAPOS)* 2017; 21(5):397-401.
 17. Asri D, Touboul D, Fournié P, Malet F, Garra C, Gallois A, Malecaze F, Colin J. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2011; 37(12):2137-2143.
 18. Mol IE, Van Dooren BT. Toric intraocular lenses for correction of astigmatism in keratoconus and after corneal surgery. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)* 2016; 10:1153.
 19. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Accuracy of a dual Scheimpflug analyzer and a corneal topography system for intraocular lens power calculation in unoperated eyes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2011; 37(1):72-76.
 20. Wang M, Corpuz CCC. Effects of scleral cross-linking using genipin on the process of form-deprivation myopia in the guinea pig: a randomized controlled experimental study. *BMC ophthalmology* 2015; 15(1):89.

Investigation of the effects of levetiracetam on sympathetic skin response

Levetirasetam'ın sempatik deri yanıtları üzerine etkilerinin araştırılması

Halil AY¹ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Abstract

Background: It has been aimed to investigate the effects of levetiracetam on sympathetic skin response.

Material and Methods: Thirty-seven patients those admitted to neurology policlinic and electroencephalography laboratory of Harran University Medical Faculty or neurology policlinics of the other area hospitals and using levetiracetam regularly as monotherapy or polytherapy with the diagnosis of epilepsy and 26 non- taking medicine healthy people were involved to the study. Sympathetic skin responses of the patient and healthy groups were measured from the right-hand region by the electromyoneurography device. Nine male and 14 female patients were taking monotherapy. Their ages were between 16 and 63 with a mean of 26.73 ± 10.62 . 7 male and 7 female patients were taking polytherapy. Their ages were between 16 and 38 with a mean of 24.21 ± 6.32 . Healthy people of the control group were 21 males and 5 females. Their ages were between 20 and 45 with a mean of 29.69 ± 5.77 .

Results: Mean of sympathetic skin response latencies in monotherapy taking patient group was shorter compared to the control group and a statistically significant difference was detected ($p \leq 0.05$). There has been no statistically significant difference between monotherapy taking patient group and control group in terms of mean sympathetic skin response amplitude levels. There has been no statistically significant difference between polytherapy taking patient group and control group in terms of mean sympathetic skin response amplitudes and latencies.

Conclusion: These results point out that levetiracetam treatment may partly cause hyperactivity in sympathetic skin reactions.

Keywords: Levetiracetam, Sympathetic skin response, Epilepsy

Öz.

Amaç: Levetirasetamın sempatik deri yanıtları üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine, elektroensefalografi laboratuvarına, çevre hastanelerin nöroloji polikliniklerine başvuran epilepsi tanısı almış, monoterapi ya da politerapi şeklinde Levetirasetam daha önceden reçete edilmiş ve düzenli kullanan 37 hasta ile, ilaç kullanmayan sağlıklı 26 kişi çalışmaya dahil edildi. Hasta ve sağlıklı gruplara elektomyo-nörografi cihazı ile sağ el bölgesinde sempatik deri yanıtlarına bakıldı. Monoterapi alan hasta grup 14 bayan ve 9 erkekten oluşmaktadır. Yaşları 16-63 arasındaydı ve yaş ortalaması $26,73 \pm 10,62$ idi. Politerapi alan hasta grup 7 bayan ve 7 erkek hastadan oluşmaktaydı. Yaşları 16-38 arası olup, yaş ortalaması $24,21 \pm 6,35$ idi. Kontrol grubu olan sağlıklı bireyler 5 bayan ve 21 erkekten oluşmaktaydı. Yaşları 20 - 45 yaş arası olup, yaş ortalaması $29,69 \pm 5,77$ idi.

Bulgular: Monoterapi alan hasta grubundaki sempatik deri yanıtı latans ortalaması kontrol grubu ile kıyaslandığında kısa olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p \leq 0,05$). Monoterapi alan hasta grubundaki sempatik deri yanıtı amplitüd değerleri, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Politerapi alan hasta grubundaki sempatik deri yanıtı latans ve amplitüdülerin ortalamaları, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bulgular, levetirasetam tedavisinin sempatik deri yanıtlarında kısmen de olsa hiperaktiviteye sebep olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Levetirasetam, Sempatik deri yanıtları, Epilepsi

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Halil AY

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Osmanbey
Kampüsü 63300 Haliliye, Şanlıurfa

Tel: +90 (0414) 344 44 44,

Fax : +90 (414) 318 3209

E-mail: ayhalil27@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 04/06/2018

Kabul tarihi / Accepted: 24/07/2018

Introduction

Things said about the frequency and importance of epilepsy in modern society, are not exaggerated. Based upon the epidemiologic study of Hauser et al., it can be estimated that approximately 2 million persons in the United States have epilepsy (i.e. chronic, recurrent cerebral cortical seizures) and 44 new cases per 100000 emerge each year can be predicted (1).

Epilepsy is a clinical condition caused by increased excitability of neuronal cells in the brain (neuronal hyperexcitability). Epileptic seizure results from increased rapid and local electrical discharges in grey matter and manifests itself clinically by a stereotypic disorder related to cognitive, behavioural, emotional, motional, and perceptual functions limited to a time frame (2).

Autonomic nervous system regulates circulatory system, secretory glands, functions of internal organs, and similar unconscious functions. It is classically composed of two main divisions, namely sympathetic and parasympathetic nervous systems. Apart from these systems, a distinct system called noncholinergic - noradrenergic or enteric nervous system has been defined. This system is responsible for maintenance of motor, secretory, and absorption functions of the gastrointestinal system along with gastrointestinal hormones (3).

Sympathetic skin responses (SSR) is known to contain excitatory suprasegmentary inputs and inhibitory inputs from striatum, and to reflect the activity of the posterior hypothalamus and brain stem reticular formation (4).

Similar centers are affected in seizures and interictal paroxysms and they may play role in epilepsy-dependent autonomic symptoms (5).

It has been suggested that SSR represents sympathetic sudomotor flow in central and peripheral nervous system. Although it has been suggested in some studies that abnormal SSR and autonomic dysfunction are nor interrelated, recent studies revealed that such a relationship may actually exist and even significant changes are present in response amplitude and latencies (6-8).

Material and Methods

Material: A total of 63 subjects were enrolled in 2009, 37 of which were patients with epilepsy presenting to the Neurology polyclinic, EEG laboratory at Harran University Faculty of Medicine or neurology clinics of other hospitals, who have prescribed levetiracetam as monotherapy or polytherapy and regularly use this therapy; control group consisted of 26 subjects. SSR was measured at right hand region in patients and healthy controls using Dantec, Key-Point V5-11 branded EMG-ENG device. The local committee of ethics at Harran University, Faculty of Medicine approved the study and all subjects gave informed consent.

The inclusion criteria were as follows: Having the diagnosis of epilepsy, Older than 15 years, mentally competent, giving consent for inclusion in the study, Using levetiracetam as monotherapy or as a combination with one of the other antiepileptic drugs for at least two weeks, Having no other chronic or metabolic disorder.

The exclusion criteria were as follows: Younger than 15 years, having another chronic or metabolic disorder, Using the drug for less than 2 weeks, Being mentally retarded, Quitting the study at own will.

The control group consisted of healthy sympathetic skin responses from physicians, nurses, laboratory workers, and other hospital staffs, which were healthy, used no drugs, and had no chronic or metabolic diseases.

Method: Sympathetic skin response (SSR) was recorded in all patients and healthy subjects using Dantec EMG device at normal room temperature (24-26 °C) and hand skin temperature of 30°C, after rewarming the subject if needed, in supine position following right hand and wrist was cleaned and active electrodes were placed in the palm and surface electrodes on the dorsum of the hand. It is a well-known rule that SSR habituations may develop very rapidly following consecutive electrical stimuli. Thus, the electrical stimulus was given to median nerve for a total 4 times with at least 3-minute inter-stimulus intervals by avoiding habituation. Filter setting of the device was kept at 0.5 Hz-2 kHz, stimulus duration at 0.01 seconds, stimulus amplitude at 25 mA. SRS latency was measured from the beginning point of negative deflection while SRS amplitude from the apical points of negative and positive deflections. Statistical analyses were performed with SPSS 16.0 software package using one-way ANOVA with post hoc test of Tukey.

Results

The study included 63 subjects, 37 of which used levetiracetam and 26 of which were healthy controls who did not use the drug. The group using levetiracetam as monotherapy was composed of 14 females and 9 males. Their age ranged 16-63 years with a mean of $26,73 \pm 10,62$ years. The group using levetiracetam as polytherapy was composed of 7 females and 7 males, with an age range of 16-38 averaging $24,21 \pm 6,35$ years. The control group included 5 females and 21 males; their age ranged 20-45 years, with a mean of $29,69 \pm 5,77$. There were no significant differences between monotherapy, polytherapy, and control groups in terms of mean age and gender distribution (Table 1).

Table 1. Demographic features of patient and control groups

Group	Gender		Mean Age (Mean ± SD)
	Female	Male	
Monotherapy	14	9	26,73 ± 10,62
Polytherapy	7	7	24,21 ± 6,35
Control	5	21	29,69 ± 5,77
Total	26	37	28,61 ± 8,16

SD: Standard Deviation

Mean values of SSR latency and amplitude in the polytherapy group, on the other hand, were not significantly different from control group (mean SSR latency values for polytherapy and control groups were $1,33 \pm 0,47$ and $1,42 \pm 0,33$, respectively and amplitude values were $2,39 \pm 2,46$ and $2,77 \pm 2,54$, respectively, other latency and amplitude values being similar, $p > 0,05$). Furthermore, Table 2 shows mean latency and amplitude values of monotherapy, polytherapy, and control groups, and figures 1 and 2 presents in detail the separate comparisons of mean SSR latency and amplitude values of monotherapy and polytherapy groups with control groups. Successive 4 SSR samples without habituation belonging to monotherapy and control groups were shown in figures 3 and 4. Also; in figures 1 and 2 mean SSR latencies and amplitudes are shown.

Table 2. Mean SSR values of monotherapy, polytherapy, and control groups

SDY Parameters	Monotherapy	Significance	Polytherapy	Control
Lat1	$1,03 \pm 0,52$	0,008	$1,33 \pm 0,47$	$1,42 \pm 0,33$
Lat2	$0,89 \pm 0,55$	0,001	$1,21 \pm 0,58$	$1,45 \pm 0,39$
Lat3	$0,86 \pm 0,58$	0,001	$1,03 \pm 0,72$	$1,46 \pm 0,38$
Lat4	$0,85 \pm 0,61$	0,001	$1,00 \pm 0,70$	$1,47 \pm 0,36$
Amp1	$2,92 \pm 2,87$		$2,39 \pm 2,46$	$2,77 \pm 2,54$
Amp2	$1,46 \pm 1,30$		$1,88 \pm 1,91$	$1,95 \pm 1,52$
Amp3	$1,53 \pm 1,62$		$1,93 \pm 2,00$	$2,10 \pm 1,67$
Amp4	$1,70 \pm 2,19$		$1,16 \pm 1,16$	$2,41 \pm 1,68$

Discussion

Partial and generalized epilepsies alter autonomic functions during ictal, postictal, and interictal periods. Alterations in autonomic functions may manifest itself as affected sympathetic, parasympathetic, and adrenal medullary systems (9). It has been suggested that symptoms resulting from alteration in autonomic functions are dependent on cortical, limbic, and hypothalamic systems (10,11). Seizures typically increase heart rate and blood pressure by activating the sympathetic nervous system. On the other

hand, during partial seizure parasympathetic activation or sympathetic inhibition may also take place (9).

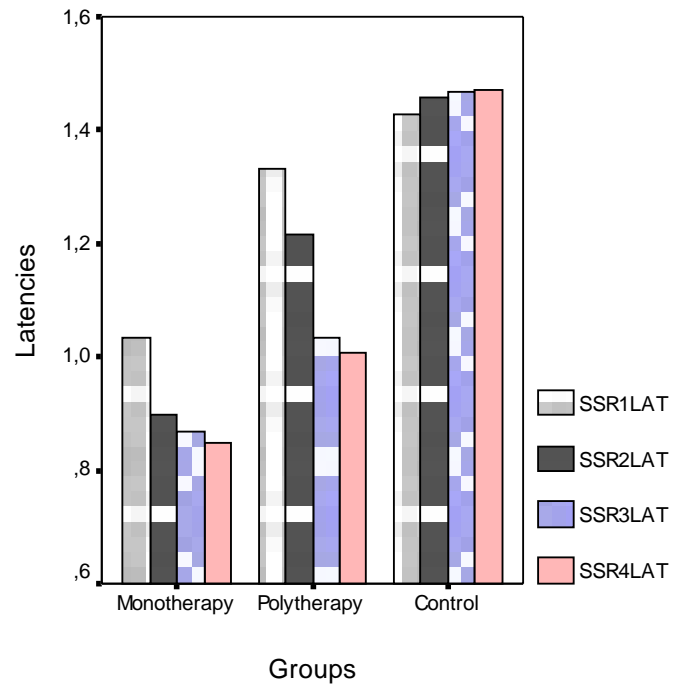


Figure 1. Mean SSR latencies in patient and control groups

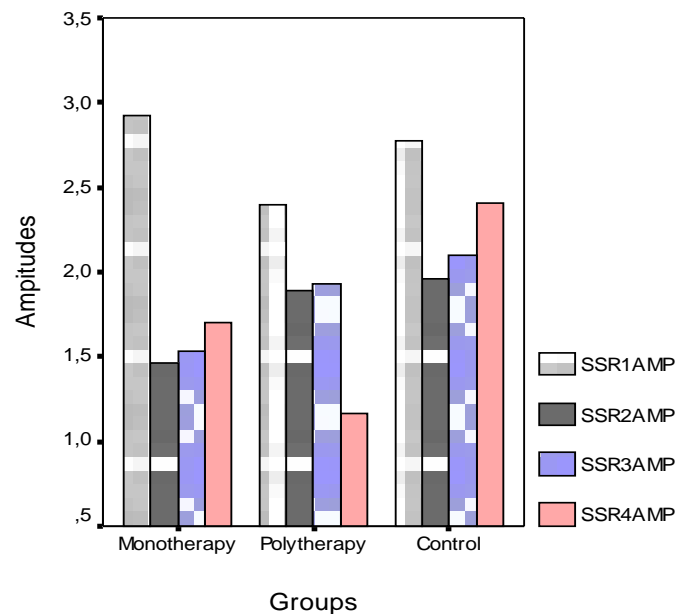


Figure 2. Mean SSR amplitudes in patient and control groups

It has been reported that during the interictal period an autonomic dysfunction develops which is probably related to epileptic discharges (12,13). Faustman et al. reported a parasympathetic dysfunction in people with epileptiform activities and normal EEG (14).

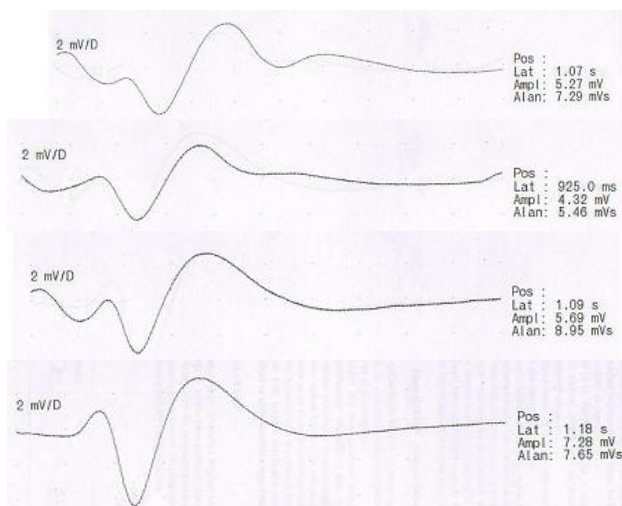


Figure 3. A SSR sample of patients taking monotherapy (consecutive 4 responses without habituation)

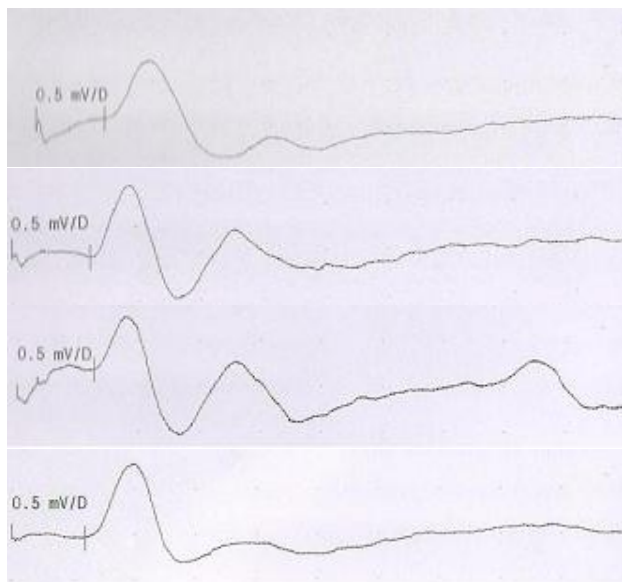


Figure 4. A SSR sample of the control group (consecutive 4 responses without habituation)

Antiepileptic agents may also alter autonomic functions (9). However, another study has suggested that antiepileptic drugs, especially carbamazepine, along with epilepsy per se could change autonomic control of the cardiovascular system and this effect may be difficult to differentiate from the effect of epilepsy (15). Some antiepileptics with anticholinergic properties such as carbamazepine and phenytoin may cause fatal cardiac arrhythmias in excessive doses. Abrupt discontinuation of carbamazepine may increase sympathetic activity in sleep (9).

Under the light of this information, the importance of autonomic dysfunction has been stressed in both epilepsy itself and non-surgical treatments in epilepsy management. Detection of this autonomic dysregulations may involve certain tests, one of which is SSR assessments.

In 1992, Drory et al. grouped 100 healthy subjects according to age in whom SSR was measured and found that latency values prolonged and amplitude values were lowered and even disappeared with again (16). Yet, it is unclear which factors influence amplitude values. Further studies are needed in this field.

We aimed to determine the effects of levetiracetam on autonomic function by assessing the effects of the drugs on SSR in patients with epilepsy. A total of 23 epilepsy patients aged 16-63 years with a mean of $26,73 \pm 10,62$ years using levetiracetam monotherapy and 14 epilepsy patients aged 16-38 years with a mean of $24,21 \pm 6,35$ years using polypharmacy with levetiracetam. In addition, 26 healthy controls of 20-45 years with a mean of $29,69 \pm 5,77$ years were included.

SSR studies in literature assessing autonomic functions in patients taking antiepileptic therapy, are scarce. We aimed to reveal beneficial or detrimental effects of levetiracetam in epileptic therapy by evaluating its autonomic effects apart from possible effects.

We studied SSR latency and amplitude values in the groups of monotherapy, polytherapy, and control groups. Mean values of SSR latency in monotherapy group were significantly shorter compared to control group. Berilgen et al. also found significantly longer SSR latencies of upper extremity before the treatment in partial epileptic patients. However, they noted that SSR latencies in upper extremities significantly lowered following treatment (17). Moreover, SSR amplitude values in monotherapy group were not significantly different from control group. Berilgen et al. reported no significant difference in SSR amplitudes in the upper extremities in partial epilepsy compared to control group both before and after therapy (17). Our results on SSR latency and amplitudes were similar to those reported by Berilgen et al. These authors explained the significant drop in SSR latencies by improved sympathetic function.

They explained the mechanism of sympathetic improvement by a decrease or interruption of abnormal electrical discharges originating from epileptic focus by epileptic therapy. They also compared latencies prior to and following treatment but did not compare post-treatment values with control group. However, careful analysis of their results reveals a shorter mean latency compared to control group. Since they missed this detail, they erroneously interpreted the abbreviation of SSR latencies by antiepileptic therapy as improvement in sympathetic functions. In our study, complete control of seizure activity was achieved by monotherapy, SSR latencies being significantly shorter than the control group. If antiepileptic agents improved sympathetic dysfunction by only suppressing or interrupting abnormal electrical discharges originating from an epileptic focus, we would not expect a significantly shorter latency in patients completely free of seizures compared to

the control group. In other words, lower responses compared to population averages could not be expected by the repair of a disorder. Under the light of the available data, we could explain shorter SSR latencies in monotherapy patients compared to controls in the following manner: As is known, SSR contains excitatory suprasegmentary inputs and inhibitory inputs from striatum and it reflects the activity of the posterior hypothalamus and brain stem reticular formation.⁴ Thus, levetiracetam evokes excess sympathetic activity by depressing inhibitory inputs in striatum, partly similar to the phenomenon of increased deep tendon reflexes by disappearance of the inhibitory mechanism in upper motor neuron diseases. We feel that other antiepileptic agents, in addition to levetiracetam, will cause the same results since they exert an inhibitory function in many systems of the central nervous system.

In this case, the question emerges why polytherapy did not shorten the latency. We can explain the similarity of SSR latency and amplitude values in polytherapy and control groups by smaller sample sizes in our study. Because, although no significant difference was observed, SSR latency values in the polytherapy group were lower than controls. There might be a significant difference if the sample size in polytherapy group were similar to that of monotherapy group. The main reason of smaller sample sizes was that levetiracetam was not in used as monotherapy at the time of study enrollment.

Devinsky et al. compared 24 patients with partial epilepsy using carbamazepine with healthy controls and reported autonomic dysfunction during interictal period, which was attributed by the authors to the effects of chronic epilepsy or drugs (18).

Miles et al. , in their study assessing SSR latencies and amplitudes in 50 patients with epilepsy having generalized tonic-clonic or complex partial seizure and secondary generalized seizure, found that SSR latencies in these patients were longer and amplitudes greater compared to controls. Based on this finding, they suggested that epilepsy patients develop unknown physiologic alterations at any time, which lead to autonomic dysfunction and it may be related to SUDEP (unexplained sudden deaths related to epilepsy) (5).

All patients in the above-mentioned study of Miles et al. had seizures electrophysiologically, in other words, EEGs of each of them contained epileptiform activities. Furthermore, only 5 patients had no seizures clinically and 40 were receiving antiepileptic therapy. We think that the predominant excitatory rather than inhibitory effects of epileptic activities on cortical, limbic, and hypothalamic system explain the autonomic dysfunction. However, if Miles et al. had enrolled their patient group from epilepsy patients with no active epileptic seizures, they would have results similar to ours.

This study, by revealing the relationship between levetiracetam therapy and SSR, demonstrated that, even for a small part of the autonomic nervous system, levetiracetam shortens the response time. However, further studies are clearly needed as studies in literature assessing autonomic functions in patients taking antiepileptic therapy are scarce and not consistent with each other.

References

1. Allan H.Ropper Robert H.Brown, Ed: Murat Emre, Adams and Victor's principles of neurology, 8.Basım, Öncü Basımevi, 2006, s.87-88,271-274
2. Öge E. Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Basic and Clinical Sciences Neurology Lesson Book, Ed: Öge E. 19.Print, 2004, S.279-285 (Epilepsy)
3. Snell SR. Clinical neuroanatomy Türkçe çeviri editörü: Mehmet Yıldırım Lippincott Williams 2000:342-380.
4. Drake, M.E. Clinical neurophysiology of the autonomic nervous system. Clinical EEG. 1995; 26: 133-134.
5. Miles E. Drake Jr, Jodie M. Andrews & Christina M. Castleberry. Division of Epilepsy and Clinical Neurophysiology, 1998; 7:91-96
6. Braune HJ. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. Acta Neurol Scand 1987; 95 (5): 293-7.
7. Fusina S, Conte S, Bertolasi L, Fincati E, Nardelli E, Bongiovanni LG. Sympathetic skin response asymmetry in early-stage idiopathic Parkinson's disease. Clin Neurophysiol 1999; 110 (2) 358-366.
8. Zakrzewska-Pniewska B, Jamrozik Z. Are electrophysiological autonomic tests useful in the assessment of dysautonomia in Parkinson's disease? Parkinsonism Rel D 2003;9(3):179-83.
9. Orrin Devisky. Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function. Epilepsy Currents 2004; 4 (2): 43-6.
10. Gleizer MA, Karlov VA. Autonomic dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy. Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova 1988; 88 (6):11-5.
11. Wannamaker BB. Autonomic nervous system and epilepsy. Epilepsia 1985;26 (1):31-9.
12. Isojarvi JI, Ansakorpi H, Suominen K, Tolonen U, Repo M, Myllyla VV. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. Epilepsia 1998; 39 (4):420-6.
13. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Myllyla VV, Isojarvi JI. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2000; 41 (1):42-7.
14. Faustmann PM, Ganz RE. Central cardio-autonomic disorganization in interictal states of epilepsy detected by phase space analysis. Int J Neurosci 1994; 78 (1-2):43-7.
15. Eretekin C, Santral ve periferik EMG, anatomi, fizyoloji, klinik, 2006, 890-891
16. Drory VE, Korezyn A.D. Sympathetic Skin Response: Age effect. Neurology 1993;43 (9):1818-20
17. M. Said Berilgen, Tacim Sari, Serpil Bulut, and Bulent Mungen, Effects of epilepsy on the autonomic nervous system and respiratory function test, Epilepsy and Behavior, 2004, 5(4) 513-516
18. Devinsky O, Perrine K, Theodore WH. Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. Epilepsia, 1994; 35 (1):199-204.

Can inappropriate use of antibiotic prolong the length of hospital stay in acute gastroenteritis?

Uygunsuz antibiyotik kullanımı akut gastroenteritte hastanede kalış süresini uzatabilir mi?

Halil KAZANASMAZ¹, Kabil SHERMATOV²

¹ Harran University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Sanliurfa.

² Harran University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Sanliurfa.

Abstract

Background: The aim of this study was to clinically evaluate the patients admitted to our hospital and treated with the diagnosis of AGE (acute gastroenteritis), and to investigate the treatment techniques administered to these patients before admitting to our hospital.

Material and Methods: The clinical records of the patients were retrospectively reviewed.

Results: 352 cases diagnosed with AGE were included in the study. 61.1% of the patients were male and 38.9% were female. The mean age of the patients was 14.8 ± 19.3 months. When the 244 patients with the diagnosis of AGE and without any comorbidity were divided into two groups and examined according to their use of oral antibiotics before admitting to our clinic, the length of hospital stay was significantly shorter in the group not used oral antibiotic than in the group used oral antibiotic ($p < 0.001$). The mean healthcare costs were lower in the group not used oral antibiotic than in the group used oral antibiotic.

Conclusion: In cases with AGE, the mean length of hospital stay is not affected by gender, causative pathogen and presence of dehydration. It has been thought that the inappropriate use of antibiotic in the AGE treatment may increase the healthcare costs by prolonging the mean length of hospital stay.

Keywords: Antibiotics, gastroenteritis, length of stay, rotavirus

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı hastanemize başvuran ve AGE (akut gastroenterit) tanısıyla tedavi edilen hastaları klinik olarak değerlendirmek ve hastanemize başvurmadan önce bu hastalara uygulanan tedavi yöntemlerini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Hastaların klinik kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: AGE tanısı alan 352 olgu çalışmaya alındı. Hastaların% 61,1'i erkek,% 38,9'u kadındı. Hastaların yaş ortalaması $14,8 \pm 19,3$ ay idi. AGE tanısı alan ve komorbiditesi bulunmayan 244 hasta kliniğimize başvurmadan önce oral antibiyotik kullanımlarına göre iki gruba ayrılıp incelendiğinde, ortalama hastanede kalış süresi, oral antibiyotik kullanılmayan grupta oral antibiyotik kullanan gruba göre anlamlı olarak daha kısa bulundu ($p < 0.001$). Oral antibiyotik kullanılmayan grupta ortalama sağlık hizmeti maliyetleri, oral antibiyotik kullanılan gruba göre daha düşüktü.

Sonuç: AGE'li olgularda, ortalama hastanede yatış süresinin uzunluğu cinsiyet, etken patojen ve dehidratasyon varlığından etkilenmemektedir. AGE tedavisinde uygunsuz antibiyotik kullanımının, hastanede kalış süresinin uzamasıyla birlikte sağlık hizmeti maliyetlerini arttırabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotikler, gastroenterit, yatış süresi, rotavirüs

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Halil Kazanasmaz

Harran University Faculty of Medicine
Department of Pediatrics, 63000,
Şanlıurfa, Turkey

Tel: 0 505 850 78 73

Fax: 0442 232 50 90

E-mail: kazanasmazhalil2@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 16/07/2018

Kabul tarihi / Accepted: 10/08/2018

Introduction

Acute gastroenteritis (AGE) is an important disease caused by various bacteria, viruses and parasites in all humans, especially in children under five years of age. This condition continues to be one of the major causes of morbidity and mortality, especially in developing regions around the world (1,2). AGE is the most common cause of morbidity and mortality in children, following lower respiratory tract infection, and is also a major health issue for Turkey (3). Worldwide, diarrhea accounts for 8.6% of all deaths under the age of five (4). Gastrointestinal system infections are common in developing countries where the hygiene conditions and the health system are poor and where the infrastructure and sanitation for nutrients are inadequate (5). In our day, acute diarrhea has still been very common all over the world and causes serious problems, despite the decreased incidence and severity in developed countries (6). AGE may arise at any age in the form of sporadic cases or epidemics, however, the etiologic agents and the disease severity vary by age. Only about 60-70% of the causes leading to acute diarrhea in children can be diagnosed and the majority of which are gastrointestinal infections (6). While viruses are common among the infectious agents (30-70%), the less rare causes include bacteria (10-20%) and parasites (5-10%) (3,6). The various viruses, which are the major cause for AGEs worldwide, include rotavirus, enteric adenoviruses (adenovirus 40, 41) and caliciviruses (norovirus and sapovirus). Astrovirus, coronavirus and bocavirus are other viral agents for infectious diarrhea in children, although it varies depending on the geographical region worldwide (7).

Although acute viral gastroenteritis often limits itself, it may sometimes lead to serious dehydration. Since there is no specific antiviral treatment other than proper fluid and electrolyte treatment, knowing that it frequently shows up in the clinic gives rise to the thought that unnecessary antibiotic use will also be avoided. Today, especially in developing countries, inappropriate use of antibiotics (IUA) can be seen in diseases such as acute bronchiolitis, acute otitis media and acute gastroenteritis (8,9). IUA can lead to adverse outcomes, increased costs, and antimicrobial resistance (9). In this study, it was aimed to examine the clinical course of the patients admitted to our hospital and treated with the diagnosis of AGE, and the treatment techniques administered to the patients until hospitalization.

Material and Methods

In this study, the patients, who treated due to AGE between the years of 2015-2016, were retrospectively investigated. 352 patients with AGE were included in the study. The socio-demographic characteristics of the patients, such as age and gender and geography they live in, have been recorded. The modified Vesikari score (MVS) was

used while evaluating the clinical findings (Table 1). According to the scoring system, the scores of 0 to 8, 9 to 10, ≥ 11 points signified mild, moderate and severe disease, respectively (10). The severity of dehydration was also determined using the clinical dehydration scale (CDS) (11). According to the CDS, the values of $<3\%$, 3 to 6%, $>6\%$ were evaluated as mild, moderate and severe dehydration, respectively (11,12). All patients had a history of using oral probiotic agents, oral rehydration fluid, and oral zinc supplementation therapy for at least 48 hours in their anamneses. According to the anamnestic data, it was determined that the probiotic types used were lactobacillus rhamnosus or saccharomyces boulardii. 244 patients without any comorbidity or evident pathologic finding other than AGE were examined by dividing into two groups according to the AGE treatments they used for at least 24 hours until admitting to our clinic; the group used oral antibiotherapy (OA) and the group not used oral antibiotherapy (non-OA). During the follow-up period, the oral antibiotherapies of all the patients without any comorbidity or evident pathologic finding other than AGE clinic, which were initiated in centers other than our clinic, had been discontinued. Oral rehydration therapy had been initiated as soon as possible for patients admitted to the hospital. Breastfeeding had not been interrupted in the breastfeeding patients. Intravenous fluid replacement therapy had been administered to the patients with poor oral intake in accordance with the dehydration rates. In the patients without any evident pathologic finding or comorbidity other than AGE clinic, no specific treatment had been administered except fluid replacement therapy. In accordance with World Health Organization guidelines, acute diarrhea in our study was defined as more than three watery stool within 24 hours or, as more frequent and more watery stool than normal in breastfeeding infants (13).

Table 1. Modified Vesikari Score (MVS)

Points	0	1	2	3
Diarrhea duration (hr)	0	1-96	97-120	≥ 121
Max no. of diarrheal stools/24 hr period (in the course of the disease)	0	1-3	4-5	≥ 6
Vomiting duration (hr)	0	1-24	25-48	≥ 49
Max no. of vomiting episodes/24 hr period (in the course of the disease)	0	1	2-4	≥ 5
Max recorded fever	$< 37^{\circ}\text{C}$	37.1-38.4 $^{\circ}\text{C}$	38.5-38.9 $^{\circ}\text{C}$	$\geq 39^{\circ}\text{C}$
Future healthcare visit	-	-	Primary Care	Emergency Dept.
Treatment	None	IV Rehydration	Hospitalization	-

Sampling and Analysis Techniques Used

All stool samples had been evaluated macroscopically and microscopically (native-lugol X400 magnification). In addition to these, the results of rotavirus, adenovirus and entamoeba histolytica antigen tests in stool culture and stool evaluated to determine the etiology of AGE were reached. The analyzed blood count results had been obtained by a hematology analyzer, Cell-Dyn Ruby (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL). The patients' electrolyte and C-reactive protein (CRP) values had been obtained by a spectrophotometric chemistry analyzer, Architect C16000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL).

Fresh stool samples (samples collected within one hour) had been used to detect the antigens. The samples taken had been delivered to the microbiology laboratory within about 10 minutes. The microscopic examination and viral antigen detection of the samples had been performed within 1 hour. The adenovirus and rotavirus analyses had been performed using immunochromatographic technique (Ameritek-USA one step rapid adenovirus / rotavirus complex 2-panel card test). The stool cultures had been studied especially for Salmonella and Shigella in the case of presence of leukocyte in the stool, concomitant fever, negative antigen tests, or presence of bloody diarrhea with mucus. Entamoeba Histolytica in stool had been determined by antigen detection (E. histolytica II; TechLab, Blacksburg, VA, USA), using ELISA technique. The treatment costs of the patients were retrospectively evaluated in Turkish Lira (TL). The statistical analysis was performed after converting the cost into the US dollar (\$) currency based on the exchange rate of the Central Bank of the Republic of Turkey on 27.03.2018 (<http://www.tcmb.gov.tr/kurlar/201803/27032018.xml>) (1 \$ = 3.97 TL).

Data Analysis

The statistical analyses were performed using the SPSS version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) software package. The descriptive statistics were summarized as number, percentage, mean and standard deviation. The visual (histogram and probability plots) and analytical techniques (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk tests) were used to evaluate whether the variables follow normal distribution. The numerical variables determined according to normal distribution were compared between two groups using the Independent-Samples T-Test, and between three groups using the One-Way ANOVA test. The homogeneity of the variables was evaluated by the Levene test. The post-hoc analyses were performed using the Bonferroni test in the cases of significant differences. The Pearson correlation test was used for correlation analyses. The Pearson Chi-square analysis was used to compare the ordinal data. In the study analyses, the comparisons with a probability (p)

value smaller than 0.05 (p<0.05) were considered to be statistically significant.

Results

A total of 352 patients with AGE were included in the study. 25.3% of the patients had been admitted in 2015 and 74.7% were admitted in 2016. 61.1% of the patients were male and 38.9% were female. When the distribution of the patients was examined in terms of age ranges, 67.9% were between 0-12 months, 20.2% were between 13-24 months, 7.7% were between 25-60 months and 4.3% were older than 61 months of age (Table 2).

Table 2. Demographic characteristics of patients

Gender	0-12 month	13-24 month	25-60 month	>61 month	Total (n=352)
Male/n	149	47	14	5	215(61.1)
Female/n	90	24	13	10	137(38.9)
Total n(%)	239(67.9)	71(20.2)	27(7.7)	15(4.3)	352(100)
Rotavirus/n	90	29	5	1	125(35.5)
Adenovirus/n	18	4	0	0	22(6.3)
Entamoeba histolytica/n	47	9	7	6	69(19.6)
Unknown/n	84	29	15	8	136(38.6)
Total n(%)	239(67.9)	71(20.2)	27(7.7)	15(4.3)	352(100)

n: Number of cases

The most common complaint of the patients admitted with the diagnosis of AGE was diarrhea (92.3%). This was followed by the complaints of vomiting (67.8%), fever (35.8%), nausea (4.5%), bloody diarrhea (2.0%) and abdominal pain (1.1%). The patients had been clinically assessed in terms of dehydration. According to this, only 2.6% of the patients had no evidence of dehydration. 64.2% of the patients had mild, 31.8% had moderate and 1.4% had severe dehydration. The mean MVS in patients with no dehydration findings was 6.88 ± 0.78 points, the mean MVS in patients with mild dehydration findings was 8.73 ± 2.08 points, the mean MVS in patients with moderate dehydration findings was 10.65 ± 2.23 points and the mean MVS in patients with severe dehydration findings was 14.80 ± 1.09 points.

The stool macroscopy of the patients had been evaluated to be mucous in 53.2%, watery in 40.6%, bloody in 2.8% and only watery in 3.4%. The stool microscopy was normal in 44.6% of the patients, whereas erythrocyte had been identified in 15.3%, entamoeba histolytica cysts and / or trophozoite structures had been identified in 7.6%, fat cell had been identified in 10.2%, leukocyte had been identified in 11.5%, yeast cell had been identified in 7.6%, and both erythrocyte and leukocyte had been identified in 3.8%. No stool culture had been performed in 65.3% of the patients. The results of all stool cultures, especially evaluated in terms of salmonella and shigella, were negative. Rotavirus antigen had been detected in 35.5% of the pa-

tients' stool samples, while entamoeba histolytica antigen had been detected in 19.6% (only 7.6% of the cases were visible on the gaita microscope) and adenovirus antigen had been detected in 6.3% (Table 2). None of the patients had a history of immunization against rotavirus. In 38.6% of the patients, the etiology could not be determined.

When the AGE agents determined by age groups were evaluated, the most common AGE agent was rotavirus in the age ranges of 0-12 months and 13-24 months, whereas the most common AGE agent was entamoeba histolytica in the age ranges of 25-60 months and >60 months (Table 2). Of the patients followed up with the AGE clinic, 69.3% had no additional comorbidity, 12.5% had respiratory, 9.7% had neurological, 4% had hepatobiliary, 2% had metabolic, 1.7% had urinary, 0.6% had hematologic, 0.3% had cardiac comorbidities.

The length of the hospital stay was not affected by the gender of the patients and the presence of dehydration (Table 3). Likewise, the etiological cause of AGE was not effective on the length of hospital stay (Table 3). The mean length of hospital stay was 6.9 ± 3.9 days in the AGE patients with comorbidity, while the mean length of hospital stay was 5.0 ± 2.6 days in AGE patients without any comorbidity. The mean length of hospital stay was significantly longer in those with a comorbidity than in those without comorbidity (Table 3).

Table 3. Relationships between duration of hospital stay and categorical variables

Hospitalization time / day		Mean±SD	p value
Gender*	Male	5.6±3.1	0.474
	Female	5.2±2.3	
Dehydration*	No	5.4±4.1	0.256
	Yes	6.2±3.7	
Additional disease*	No	5.0±2.6	<0.001
	Yes	6.9±3.9	
	Unknown	5.9±3.0	
Agent of AGE**	<i>E. histolytica</i>	5.8±2.8	0.979
	<i>Rotavirus</i>	6.0±3.0	
	<i>Adenovirus</i>	5.4±3.3	

*:Student's t-test; **:One-Way ANOVA test; SD: Standard deviation; AGE: Acute gastroenteritis; E. Histolytica: Entamoeba histolytica

244 patients without any comorbidity or evident pathologic finding other than AGE were examined by dividing into two groups in terms of treatment technique administered before admission; the group used oral antibiotherapy (OA) and the group not used oral antibiotherapy (non-OA). 47.1% of the patients had stated in their anamnesis that they used oral antibiotics after the complaint of diarrhea has started, whereas 52.9% had stated in their anamnesis that they did not use any oral antibiotherapy. (Table 5). The most common oral antibiotic types used by the patients before admission were metronidazole (25.8%), amoxicillin/clavunate

(22.5%) and cefuroxime/axetil (14.7%), respectively (Table 4).

Table 4. The type of oral antibiotics used by patients with an accompanying disease and no pathological finding other than AGE

Types of oral antibiotics used	n(%) (n=115)	Hospitalization time / day (mean±SD)	*p value
Benzyl Phenoxymethyl Penicillin	8 (7)	5.75±3.19	0.951
Ampicillin / sulbactam	8 (7)	6.0±1.85	
Amoxicillin / clavulanate	23 (20)	5.56±2.64	
Clarithromycin	6 (5.2)	5.50±2.88	
Cefixime	11 (9.6)	6.0±4.49	
Cefuroxime / axetile	8 (7)	5.87±2.03	
Cefaclor	7 (6.1)	5.85±2.19	
Cephalexin	8 (7)	5.87±5.08	
Metronidazole	36 (31.3)	5.83±3.97	

* One way anova test was performed; SD: Standard deviation

The mean MVS scores and mean ages of the group OA and the group non-OA were found to be similar ($p=0.572$) (Table 5). The distributions of AGE agents, probiotics species and gender for the OA group and non-OA group was similar. (Table 5). When the distribution of dehydration rates was examined in the groups, it was found that the patients with moderate-severe dehydration were more common in the non-OA group than in the OA group (Table 5) ($p=0.028$). When the laboratory tests of these two groups were examined, there was no significant difference between the mean values of sodium, potassium, urea and creatinine, whereas the mean value of white blood cell was significantly higher in the non-OA group and the mean value of CRP was significantly higher in the OA group (Table 5). In patients admitted to the hospital ($n=244$), there had been no additional complication or adverse outcome other than dehydration clinic. In all cases ($n=244$), the need for follow up under intensive care conditions did not develop. The mean length of hospital stay was 4.41 ± 1.50 days in the non-OA group, while the mean length of hospital stay was 5.79 ± 3.35 days in the OA group (Table 5). The mean length of hospital stay was significantly shorter in the non-OA group than in the OA group ($p<0.001$) (Table 5). When the healthcare costs of the groups were compared, the mean healthcare cost was 133.32 ± 45.59 \$ in the non-OA group, whereas it was 175.05 ± 101.56 \$ in the OA group. When the two groups were compared, the mean healthcare cost was found to be significantly lower in the non-OA group than in the OA group (Table 5).

Table 5. Comparison of treatment groups

	Group using oral antibiotics (n=115)	Group not using oral antibiotics (n=129)	p value
Gender (Male/Female)	70/45	82/47	**0.664
Mean Age(month) ***	15.11±16.22	12.48±10.32	*0.139
Length of stay / day***	5.79±3.35	4.41±1.50	*<0.001
Healthcare costs / \$***	175.05±101.56	133.32±45.59	*<0.001
Patients using <i>Lactobacillus rhamnosus</i> n(%)	61(25)	61(25)	**0.369
Patients using <i>Saccharomyces boulardii</i> n(%)	54(22.1)	68(27.9)	
Modified Vesikari Score / points***	9.45±2.46	9.57±2.36	*0.572
No dehydration- Mild dehydration n(%)	84(34.4)	77(31.6)	**0.028
Moderate-Severe dehydration n(%)	31(12.7)	52(21.3)	
Rotavirus n(%)	41(16.8)	47 (19.3)	**0.899
Adenovirus n(%)	7(2.9)	6(2.5)	**0.618
<i>Entamoeba histolytica</i> n(%)	26(10.7)	31(12.7)	**0.793
Unknown agent n(%)	41(16.8)	45(18.5)	**0.799
Public health center n(%)	35(14.3)	86(35.2)	**<0.0001
Private health center n(%)	80(32.8)	43(17.6)	
WBC (10 ³ /μL)***	12.11±41.77	13.69±5.18	*0.033
CRP (mg/dL)***	4.20±10.49	0.55±1.40	*<0.001
Urea (mg/dL)***	35.21±6.94	36.15±7.15	*0.315
Creatinine (mg/dl)***	0.42±0.33	0.39±0.09	0.161
Na (mmol/L)***	136.32±4.42	136.78±4.92	0.751
K (mmol/L)***	4.08±0.55	3.98±0.61	0.102

* Student t test; **.Pearson ki-square test; SD:Standard deviation; ***:Mean±SD; WBC:White blood cell; CRP: C-reactive-protein; Na:Sodium; K:Potassium; \$: American dollars

When the mean length of hospital stay was evaluated according to the types of antibiotics used, the difference between the groups was not significant (p=0.951) (Table 5). The rate of admitting to public health institutions was 66.7% in the non-OA group patients without any underlying disease or evident pathologic finding other than AGE, while this rate was 30.4% in the OA group. When the frequency of admitting to private health institutions was compared for the OA group and non-OA group, it was found that the OA group were more frequently admitted to private health institutions (p<0.0001) (Table 5).

Discussion

AGEs seen in children are one of the public health problems that still has not lost its significance worldwide. Viruses are considered as an important cause of severe AGE, especially in children. Rotavirus can be prevented by vaccination and is the main cause of diarrhea-related deaths in children under the age of five (14). In our study, 352 gastroenteritis cases were evaluated and the most common agent was viruses with 39%. The most common agent among viruses was rotavirus with 35.5%. There was no

history of rotavirus vaccination in any of the cases. The low rates of rotavirus vaccination in our study can be explained by the absence of rotavirus vaccination in the national immunization program between 2015-2016. It is seen that the incidence of viral gastroenteritis in Turkey varies depending on the regions (15). Nevertheless, the incidence of norovirus and astrovirus could not be assessed since the assessment of norovirus and astrovirus antigen is not routinely performed in the clinical practice of our hospital. In 61.4% of the cases, the agent could be determined. When various studies conducted in Turkey are examined, it is seen that the detection rate of agent in AGEs varies between 30-65% (15,16). It has been thought that the geographical region differences, as well as the use of different techniques in the agent isolation, such as PCR (polymerase chain reaction), may be influential on such a wide range (3,16,17).

The southeastern region of Anatolia ranks first in the regional distribution of intestinal parasites in Turkey (18,19). Because of that, in childhood gastroenteritis, entamoeba shows up to be the more common agent in Sanliurfa province than in other regions. Among all age groups, entamoeba had been isolated as the agent with a rate of 19.6%. Poor sanitation, lack of safe drinking water, improper practices in preparing food, and inadequate hygiene conditions pose a risk for protozoa-induced gastroenteritis (19). Over time, the safe drinking water supply and improvement of hygiene conditions in Sanliurfa province was considered as the possible causes of reduction in the incidence of entamoeba-related infection.

In our study, it was seen that the mean length of hospital stay for patients with AGE was not affected by gender, causative pathogen, presence of dehydration. However, the presence of a comorbidity and an evident pathological finding other than AGE significantly prolonged the mean length of hospital stay (Table 3). When the patients without any comorbidity or evident pathological finding other than AGE were divided into two groups according to whether they used oral antibiotics or not, and their mean length of hospital were examined, the difference was significant between the groups. Although the mean MVS score distributions of the groups were similar, it was seen that the cases of moderate and severe dehydration were more frequent in the non-OA group than in the OA group. In contrast to what was expected in the non-OA group where moderate-to-severe dehydration events occurred at a higher rate, the mean length of hospital stay was shorter. The mean values of sodium, potassium, urea and creatinine of the groups were similar. However, the fact that the mean values of CRP were significantly higher in the OA group than in the non-OA group, suggesting that it might be influential in selecting doctors who prefer oral antibiotics in the treatment of AGE. Nonetheless, CRP and procalcitonin

tonin are the biomarkers which are not routinely recommended, do not alter the treatment administered and have a low value of evidence in differentiating bacteria from non-bacterial etiology in AGE (12). In our study, it was considered that the healthcare costs increased due to the prolonged length of hospital stay. As a matter of fact, when the mean treatment costs of the OA group and the non-OA group were compared, the mean healthcare costs of the non-OA group have been found to be significantly lower. Furthermore, as a limitation of our study, the labor loss of the parents accompanying pediatric patients and the oral antibiotherapy itself were not analyzed in terms of cost burden, but it was considered that these conditions could cause an additional cost.

The IUA for childhood respiratory infections, AGEs, and subfebrile fever due to viral infections contributes to the development of resistance to antibiotics (20,21). According to management rules for AGE, antibiotic treatment should not be given to the majority of children unless specific conditions are present (12). Even in cases of proven bacterial gastroenteritis, antibiotherapy is not routinely needed. Antibiotherapy should be considered in AGE only for specific pathogens or in defined specific clinical conditions (12,22).

The rate of antibiotic use in AGE was found to be 47.1% in the patient records that we could reach in our study. Given the IUA in AGEs worldwide, this rate varies between 23-51% (23,24). In a study conducted in India, the antibiotic use in AGE has been found to be 71% and it has been indicated that occupational development programs could be useful to reduce these rates (24). Another study conducted in India has indicated that the IUA in AGEs was lower in public health facilities (23%) than in private clinics (51%) (23). In our study, it was seen that the OA group patients without any comorbidity or evident pathological finding other than AGE were more frequently admitted to private healthcare institutions compared with the non-OA group patients.

Gut microbiota has multiple beneficial functions for the host (25). These functions include numerous beneficial functions such as conversion of bile acids, synthesis of B and K group vitamins, and immune system modulation (26,27). It is considered that the IUA may have negative effects on the gut microbiota; the reduced microbiota diversity, especially in viral gastroenteritis, may restrict the ability of the intestinal flora to perform these beneficial functions by further adversely affecting the microbiota diversity (26,27).

Conclusion

This study is important in terms of containing current data on childhood AGEs in a developing country and being the first study investigating the relationship between cost-length of hospital stay together. The mean length of hospi-

tal stay is prolonged and an additional cost is incurred due to IUA in the AGE treatment. It was thought that more extensive studies on the IUA in AGE at different clinics of developing countries might be useful.

References

1. Degiuseppe JI. Tendencia de los egresos hospitalarios por enfermedades infecciosas intestinales en niños en Argentina, 2005-2013. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(4):350-6.
2. Freedman SB, Ali S, Oleszczuk M, Gouin S, Hartling L. Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evid Based Child Health.* 2013;8(4):1123-37.
3. Celik AY, Emiroglu M, Kurtoglu MG, Inci A, Odabas D. Akut Gastroenteritli 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Viral Etkenlerin Sıklığının Araştırılması. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2016;2:101-6.
4. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet.* 2016;388(10063):3027-35.
5. Liu L, Johnson H, Cousens S. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-2010: an updated systematic analysis. *Lancet.* 2012;379(9832):2151-61.
6. Kızılırmak A, Çalışkan E, Temizkan RC. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Sıklığı. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2017;9(2):35-9.
7. Lu L, Zhong H, Su L, Cao L, Xu M, Dong N, et al. Detection and Molecular Characterization of Human Adenovirus Infections among Hospitalized Children with Acute Diarrhea in Shanghai, China, 2006-2011. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2017;2017:9304830
8. Urbiztondo I, Bjerrum L, Caballero L, Suarez MA, Olinisky M, Córdoba G. Decreasing Inappropriate Use of Antibiotics in Primary Care in Four Countries in South America-Cluster Randomized Controlled Trial. *Antibiotics (Basel).* 2017;6(4):38.
9. Devasia RA, Varma JK, Whitchard J, Gettner S, Cronquist AB, Hurd S, et al. Antimicrobial use and outcomes in patients with multidrug-resistant and pansusceptible *Salmonella* Newport infections, 2002-2003. *Microb Drug Resist.* 2005;11(4):371-7.
10. Schnadower D, Tarr P, Gorelick MH, O'Connell K, Roskind CG, Powell EC, et al. Validation of the Modified Vesikari Score in Children with Gastroenteritis in 5 U.S. Emergency Departments. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(4):514-9.
11. A Falszewska, P Dziechciarz, Szajewska H. The diagnostic accuracy of Clinical Dehydration Scale in identifying dehydration in children with acute gastroenteritis: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2017;176:1021-26.
12. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132-52.
13. World Health Organization (WHO). Health topics: diarrhea Available at: <http://www.who.int/topics/diarrhoea/en/>, Erişim tarihi: 26.02.2018
14. Alcalá AC, Pérez K, Blanco R, González R, Ludert JE, Liprandi F, et al. Molecular detection of human enteric viruses circulating among children with acute gastroenteritis in Valencia, Venezuela, before rotavirus vaccine implementation. *Gut Pathog.* 2018;10:6.
15. Bulut Y, Yenişehirli G, Durmaz R. Molecular Epidemiology of Rotavirus Strains in Under Five Children. *Indian J Pediatr.*

- 2018;85(5):364-8.
16. Gubruz F, Tezer H, Saylı TR. Etiologic factors and clinical findings of patients hospitalized children for acute gastroenteritis: Epidemiologic study. *Turkish J Pediatr Dis*. 2010; 4(4): 211-8.
 17. Oikarinen S, Tauriainen S, Viskari H, Simell O, Knip M, Virtanen S, et al. PCR inhibition in stool samples in relation to age of infants. *J Clin Virol*. 2009;211-4.
 18. Selek MB, Bektore B, Karagoz E, Baylan O, Ozyurt M. Distribution of Parasites Detected in Stool Samples of Patients Admitted to Our Parasitology Laboratory during a Three-Year Period between 2012 and 2014. *Turkiye Parazitolo Derg*. 2016;40:137-40.
 19. Ahmed T, Khanum H, Uddin MS, Barua P, Arju T, Kabir M, et al. Entamoeba histolytica, giardia lamblia and cryptosporidium spp. infection in children in an urban slum area of Bangladesh. *Biores Commun*. 2016;2(1):175-81.
 20. Ahmad A, Khan MU, Malik S, Mohanta GP, Parimalakrishnan S, Patel I, et al. Prescription patterns and appropriateness of antibiotics in the management of cough/cold and diarrhea in a rural tertiary care teaching hospital. *J Pharm Bioallied Sci*. 2016;8(4):335-40.
 21. Bruzzese E, Giannattasio A, Guarino A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. *F1000Research*. 2018;7:193-203.
 22. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Raz R, Saliba W. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and implications in treatment. *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7577-85.
 23. Kotwani A, Chaudhury RR, Holloway K. Antibiotic-prescribing practices of primary care prescribers for acute diarrhea in New Delhi, India. *Value Health*. 2012;15(1):116-9.
 24. Pathak P, Pathak A, Marrone G, Diwan V, Lundborg CS. Adherence to treatment guidelines for acute diarrhea in children up to 12 years in Ujjain, India—a cross-sectional prescription analysis. *BMC Infect Dis*. 2011;11:32.
 25. JR Brestoff, D Artis. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol*. 2013;14:676-84.
 26. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(11):790-801.
 27. Chen SY, Tsai CN, Lee YS, Lin CY, Huang KY, Chao HC, et al. Corrigendum: Intestinal microbiome in children with severe and complicated acute viral gastroenteritis. *Sci Rep*. 2017;7:46130.

İzole persistan sol süperior vena kava

Isolated persistent left superior vena cava

Sinan SÖZÜTOK¹, Muhammet ARSLAN², Bozkurt GÜLEK¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniği, Adana, Türkiye

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz.

Persistan sol süperior vena kava normal popülasyonun %0,3-0,5'inde görülen venöz sistemin anatomik bir varyasyonudur. Sağda vena kava olmaması durumunda izole sol süperior vena kava olarak adlandırılır ve bu durum daha nadir olarak görülür (%0,09-0,013). Persistan sol süperior vena kava tek başına görülebilir ancak atrial septal defekt, tek atrium, ventriküler septal defekt, Fallot tetralojisi, aort koarktasyonu ve pulmoner stenoz gibi kardiyovasküler anormalliklerle de ilişkilidir. Büyük çoğunluğu semptom vermez ve insidental olarak bilgisayarlı tomografide veya santral venöz kateter yerleştirilirken tespit edilir. Bu durumun farkında olma santral venöz erişim, kardiyotorasik cerrahi ve kalp pili yerleştirmelerden kaynaklanabilecek olası komplikasyonlardan kaçınmayı sağlar.

Anahtar Kelimeler: Vena kava süperior, Varyasyon, Kalp pili yerleştirme, Persistan sol süperior vena kava, Bilgisayarlı tomografi

Abstract

A persistent left-sided superior vena cava is an anatomic variation of the venous system which is seen in 0.3-0.5% of the normal population. In the absence of vena cava on the right, it is called isolated left superior vena cava and seen very rare (0.09-0.013%). It is observed in isolation but can be associated with other cardiovascular abnormalities including atrial septal defect, single atrium, ventricular septal defect, tetralogy of Fallot, coarctation of the aorta, pulmonary stenosis. The vast majority of cases are asymptomatic and diagnosed incidentally during CT scanning of the chest, or as a result of line placement. Awareness about this condition is important to avoid complications stems from central venous access, cardiothoracic surgeries, and pacemaker implantation.

Keywords: Superior vena cava, Variation, Pacemaker implantation, Persistent left superior vena cava, Computed tomography

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Muhammet ARSLAN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı, Pamukkale /
Denizli

Tel: +90 (505) 795 59 60

Fax : +90 (258) 296 60 01

E-mail: dr.marslan@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 24/06/2018

Kabul tarihi / Accepted: 30/07/2018

Giriş

Persistan sol süperior vena kava (PSSVK) nadir görülen bir vasküler anomalidir. Bu anomaliye sağda vena kava süperiorunda olmaması eşlik ederse izole PSSVK olarak adlandırılır (1). İlk olarak 1850 yılında Marshall tarafından tanımlanmıştır (2). Genellikle semptomsuz olup başka nedenlerle yapılan görüntülemeler sırasında tanı konulur. Bu durumun önceden bilinmemesi vasküler işlemler ve kardiyak cerrahi sırasında zorluklara neden olabilir (3). Biz geçici kateter takılması sırasında tanı konulan bir PSSVK anomali olan hastayı sunuyoruz.

Olgu Sunumu

Kronik kalp yetmezliği ve meme ca tanısıyla hastanemizde takip edilen 56 yaşında kadın hasta geçici diyaliz katateri için girişimsel radyoloji bölümümüze gönderildi. Bilateral mastektomi ve aksillar diseksiyon hikayesi de mevcut hastaya böbrek yetmezliği sebebiyle sağ internal juguler venden santral venöz geçici diyaliz katateri takılması planlandı. Ultrason eşliğinde sağ internal juguler ven ponksiyonu yapıldıktan sonra skopi altında yollanan telin beklenen anatomik doğrultu dışına çıkarak kalbin üstünden geçerek sol lateralinden aşağı hafif mediale indiği görülmüştür. Arteryel ponksiyon ekartasyonu amacıyla iğneden verilen kontrastla çekilen venografide süperior vena cavanın olmadığı ve sağ atriuma açılan izole sol patent süperior vena cava olduğu görülmüştür (Şekil 1). Daha sonra venöz akses sağlanmış ve işlem başarılı bir şekilde sonlandırılmıştır. Hastanın daha önce çekilen toraks bilgisayarlı tomografisi incelendiğinde bulgular konfirme edilmiş ve sağda vena kava süperiorun olmadığı görülmüştür (Şekil 2 ve 3).



Şekil 1. Sağ internal juguler venden verilen kontrast madde sonrası alınan röntgenogramda süperior vena cavanın sola doğru yönlendiği görülmektedir.

Tartışma

PSSVK en sık görülen torasik venöz dönüş anomalisidir. %80-90 oranında normal sağ süperior vena cava ile birlikte görülmesine rağmen (duplike SVC) bizim vakamızda olduğu gibi %10 oranında izole PSSVK'ye rastlanır (4). PSSVK %4,4 oranında da atrial septal defekt, tek atrium, ventriküler septal defekt, Fallot tetralojisi, pulmoner stenoz ve aort koarktasyonu gibi diğer konjenital kalp hastalıklarıyla birlikte gösterir (5-6). Embriyolojik dönemde anterior kardinal venin kapanmaması sonucu oluşur ve venöz dönüş, vakaların %92'sinde koroner sinüse, %8'inde ise sol atriuma olur (5).



Şekil 2. Kontrastlı koronal reformat bilgisayarlı tomografi imajında; sağ koldan verilen kontrastın subklavyen venden sola doğru giden süperior vena kavaya gittiği izlenmektedir.



Şekil 3. Kontrastlı aksiyel bilgisayarlı tomografi imajında; içerisinde kontrast bulunan sol yerleşimli vena kava (ince ok) ve arkus aorta (kalın ok) izlenmektedir.

PSSVK genelde asemptomatik olup nadiren sağ-sol şant ve buna bağlı siyanoza sebep olur. Bu sebepten genellikle girişimsel işlemler, ameliyatlar ya da başka sebeplerden dolayı çekilen tomografi görüntüleri incelenirken tanısı konur. Direk grafide kateterin anormal lokalizasyon göstermesi dışında pozitif bulgu nadirdir. Kontrastlı BT'de kalbin üstünden geçerek sol akciğer hilusuna doğru uzanıp mediale seyreden ve kalbe açılan venöz yapı kolayca demonstre edilebilir. Yapılan 3 boyutlu reformat görüntülerde patoloji açıkça ortaya konabilir. Görüntüleme eşliğinde yapılan venöz kateterizasyonlarda ise alınan venografi-lerle görüntüleme yapılabilir. Kateterin malpozisyonunun sebebi açığa çıkartılabilir.

Port-diyaliz kateterleri ya da pacemaker işlemleri sırasında bu anomalinin fark edilmesinin büyük önemi vardır. PSSVK genellikle dilate koroner sinüse açılır ve kateterizasyonu hipotansiyon, aritmi, anjina ve hatta tamponata dahi sebebiyet verebilir. Ayrıca mevcut şant nedeniyle paradoksal emboli ya da serebral sisteme septik emboliler oluşabilir (6,7).

Sonuç olarak kalbe veya süperior vena kavaya yönelik işlemlerde PSSVK'dan haberdar olunması olası komplikasyonları önlemek için önemlidir.

Kaynaklar

1. Kemal HS, Günsel A, Cerit L, Kocaoglu M, Duygu H. Isolated Persistent Left Superior Vena Cava, Sick Sinus Syndrome, and Challenging Pacemaker Implantation. Case reports in cardiology 2017;2017:9842524.
2. Motta-Leal-Filho JM, Motta CA, Pilan BF, Affonso BB. Persistent left superior vena cava. Ann Thorac Surg 2014;97(4):1453.
3. Beyhan M, Celikyay F, Yuksekkaya R, Almus F, Ozturk B, Inonu H. Multidetector computed tomography findings of persistent left superior vena cava: a report of five cases. Respir Case Rep 2014;3(1):60-65
4. Pretorius PM, Gleeson FV. Case 74: right-sided superior vena cava draining into left atrium in a patient with persistent left-sided superior vena cava. Radiology 2004;232(3):730-734
5. Smyth YM, Barrett CD, Fahy GJ. Biventricular pacemaker implant in a patient with persistent left sided superior vena cava. Heart 2005;91(11):1427.
6. Morgan LG, Gardner J and Calkins J. The incidental finding of a persistent left superior vena cava: implications for primary care providers case and review. Case Rep Med 2015; 2015:198754.
7. Ebink C, Bos LJ, Vonken EP, Velthuis BK, Cramer MJM. An unusual presentation with persistent left superior vena cava. Neth Heart J 2004;12(2):69-71.

Dokuzuncu yılında remisyonunda izlenen primer pankreatik lenfoma tanılı bir olgu

A case of primary pancreatic lymphoma followed in remission in the 9th year

İdris ORUÇ¹, Zeynep ORUÇ², Mehmet KÜÇÜKÖNER³, Berat Evran SOYLU⁴, M. Ali KAPLAN³

¹ Mersin Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye

² Mersin Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Mersin, Türkiye

³ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

⁴ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Öz.

Primer pankreatik lenfoma ektranodal lenfomaların nadir bir formudur. Tüm pankreatik neoplazmların %0.2-4.9'unu, tüm malign lenfomaların ise %1'den azını oluşturur. Pankreatik lenfomaların nadir olarak görülmesi, spesifik olmayan klinik semptomları ve görüntüleme bulgularının özgüllüğünün az olması nedeniyle histolojik tanı olmaksızın pankreatik adenokarsinomadan ayırımı zordur. Tanısal açıdan yaşanan zorluklar nedeniyle primer pankreatik lenfomalı bir çok hastanın tanıları radikal cerrahi tedaviler sonrasında yapılabilmektedir. Epigastrik ağrı şikayeti ile polikliniğimize başvuran 70 yaşında kadın bir hastada pankreas başında kitle tespit edildi. Opere edilen hastanın postoperatif patoloji sonucu diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak raporlandı. Hastaya kemoterapi verildi ve tam remisyon elde edildi. Bu vaka sunumu, tedavi stratejileri ve prognozları farklı olduğu için pankreatik lenfoma ve adenokarsinomun ayırımının önemini vurgular.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, Pankreas, Kitle

Abstract

Primary pancreatic lymphoma (PPL) is a rare form of ektranodal, lymphomas, comprising 0.2-4.9% of pancreatic masses and <1% of all malignant lymphomas. Due to the rarity of PPL and nonspecific clinical symptoms and imaging, differentiation of PPL from adenocarcinoma is difficult without histopathologic diagnosis. Many patients with primary pancreatic lymphoma are diagnosed after radical surgery due to difficulties in diagnosis. Many patients with primary pancreatic lymphoma can be diagnosed after radical surgical treatments due to diagnostic difficulties. A 70-year-old patient presenting with abdominal pain was detected to have pancreatic mass. The post-operative pathologic outcome was reported as T-rich B-cell lymphoma. The patient was followed with complete remission after receiving six cycles of chemotherapy. This case report emphasizes the importance of distinguishing between pancreatic lymphoma and adenocarcinoma because of the different treatment strategies and prognoses.

Keywords: Lymphoma, Pancreas, Mass

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. İdris ORUÇ

Mersin Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları
Kliniği, 21280 Mersin

Tel: +90 506 239 78 54

E-mail: dridr21@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 11/07/2018

Kabul tarihi / Accepted: 07/08/2018

Giriş

Non hodgkin lenfoma (NHL) çoğunlukla ektranodal alanlardan gelişir. Ektranodal non-Hodgkin lenfomaların sık görülen tutulum bölgelerinden birisi gastrointestinal sistemdir. Gastrointestinal sistemde en sık tutulum midedir. Çok nadir olarak pankreas tutulumu da görülmektedir (1). Primer pankreatik lenfoma, tüm pankreatik neoplazmların %0.2-4.9'unu, tüm malign lenfomaların %1'inden azını oluşturur. NHL'da pankreasın sekonder tutulumu, primer tutulumu göre daha sık oranda görülür (2,3). Primer pankreatik lenfoma görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre 4 kat daha fazladır. En sık 5-6. dekatlar arasında görülmektedir. En yaygın histolojik tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır. Epigastrik kitle, dispepsi, bulantı, abdominal ağrı, sarılık, reflü, kilo kaybı,bağırsak obstruksiyonu ve diyare gibi semptomlar ile presente olur(4). Klinik semptomları ve bulguları pankreatik adenokarsinomaya benzerdir. Klinik ve radyolojik olarak primer pankreatik lenfomaların adenokarsinomalardan ayırımı zordur. Burada primer pankreatik lenfoma tanısı alan bir kadın hasta sunuldu.

Olgu Sunumu

70 yaşında kadın hasta 6 aydır bele yayılan şiddetli epigastrik ağrı şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Başvurusunda vital bulguları doğaldı ve fizik muayenede abdominal palpasyonda hafif epigastrik hassasiyeti mevcuttu. Hemoglobin;11 g/dl, beyaz küre sayısı 6700/mm³ ve trombosit sayısı 260,000/mm³ idi. Biyokimyasal parametrelerden karaciğer fonksiyon testleri ve laktat dehidrogenaz (LDH) normaldi. Eritrosit sedimentasyon hızı 34 mm/saat idi. Tümör belirteçlerinden CEA ve CA 19-9 düzeyleri normaldi. Abdomen ultrasonografisinde pankreas başında yaklaşık 3 cm boyutunda hipoekoik kitle saptandı. İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları normal izlendi.

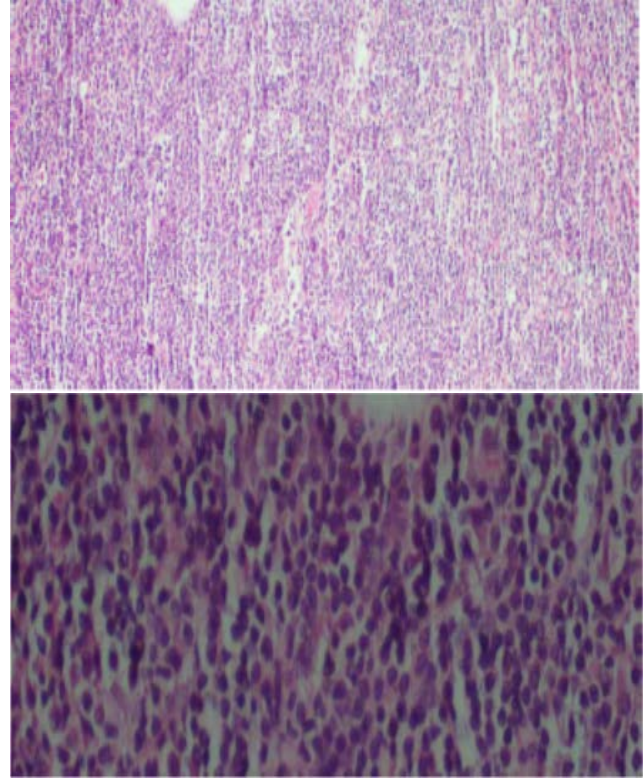
Abdomen BT'de pankreas başı komşuluğunda 25x20 mm boyutunda pankreas ile benzer dansitede noduler görünüm izlendi. FDG PET/BT'de sadece pankreas başında olan 23x18 mm büyüklüğünde SUV max değeri 11.8 olan kitle saptandı.

Hasta pankreas kanseri ön tanısı ile operasyona alındı, frozen sonucu malign olarak bildirilmesi üzerine hastaya Whipple operasyonu uygulandı. Patoloji sonucu diffüz büyük B hücreli lenfoma (CD20 diffüz pozitif) olarak raporlandı (Şekil 1). Ann Arbor sınıflamasına göre Evre 1 NHL tanısı ile hastaya kemoterapi planlandı. Kardiyak problemleri nedeniyle hastaya 6 kür R-CEOP kemoterapisi başlanıp verildi. Hasta tedavi sonrası takiplerininin dokuzuncu yılında ve remisyonunda takip ediliyor.

Tartışma

Pankreatik adenokarsinoma, pankreatik tümörlerin %85-90'nını oluşturur (5). Primer pankreatik lenfoma çok nadir oranda görülür. Pankreatik lenfomada klinik bulgular spesifik değildir. Pankreatik lenfoma karın ağrısı (%75), batında

palpable kitle(%54),kilo kaybı (%50),sarılık(%40), gece terlemesi(%22) ve ateş(%20) gibi klinik bulgular ile prezente olur (2).Bu klinik bulgular pankreatik adenokarsinomada da görülmektedir. Tanı anında obstruktif sarılık, pankreatik adenokarsinomadan daha az oranda görülür. Lenfomalarda görülen B semptomları genellikle primer pankreatik lenfomada nadirdir (6).



Şekil 1. Primer Pankreatik Lenfoma (CD20+Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, H&E,x100,x600)

Dawson ve arkadaşları tarafından primer pankreatik lenfomanın tanı kriterleri tanımlanmıştır. Bunlar; 1.periferik lenf nodularının olmaması ve akciğer grafisinde patolojik boyutta mediastinal lenf nodularının olmaması 2.periferik kanda normal lökosit sayısının olması 3.peripankreatik bölgeye sınırlı lenf nodu tutulumu ile birlikte pankreatik kitle bulgusu 4.hepatik ve splenik tutulumun olmamasıdır (7).

Laboratuvar bulguları pankreatik kitlelerin ayırımında genellikle yardımcı değildir. Primer pankreatik lenfomada CA19-9 seviyeleri genellikle normal veya hafif düzeyde yüksektir. Bu bulgu pankreatik kanserden ayırımında yardımcı olabilir (4). Bizim olgumuzda da tumor belirteçlerini normal düzeyde saptadık. Laktat dehidrogenaz(LDH) yüksekliği lenfoproliferatif hastalıklarda görülür. Primer pankreatik lenfomada da LDH yükselme görülebilir. Pankreas başında kitle ile başvuran hastada LDH yüksekliğinin olması, kolestaz parametrelerinin ve tümör belirteçlerinden CEA ve ca 19-9 düzeylerinin normal olması pankreatik lenfomayı düşündürülebilir (8).

Pankreatik lenfomayı, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntülemelerle pankreatik adenokarsinomadan ayırmak zordur. Genelde adenokarsinomadan farklı olarak pankreatik lenfoma vasküler tutulum yapmayan ve 5 cm'den büyük kitleler ile prezente olur. Abdominal ultrasonografide genellikle pankreas başında lokalize kitle saptanır. Batın tomografisinde peripankreatik, periportal ve paraaortik lenf nodları ile birlikte karakteristik pankreas gövde ve başının diffüz tutulumu görülür. Renal venin altındaki lenf nodları pankreatik kanseri dışlar ancak pankreatik lenfoma lehine yorumlanabilir.

Görüntülemelerde ana pankreatik kanalda belirgin dilatasyon ve superior mezenterik arter tutulumu olmaksızın büyük tümör varlığı ve renal ven seviyesinde büyük intraabdominal lenf nodlarının olması pankreatik lenfomayı destekler (9). Bizim vakamızda olduğu gibi primer pankreatik lenfomada peripankreatik lenf nodu olmaksızın sadece pankreas tutulumu da görülebilir. Klinik ve radyolojik bulgular ile lenfomadan şüphelenildiğinde tanı sadece histopatolojik değerlendirme ile konulur. Doku tanısı için tomografi, endoskopik ultrasonografi eşliğinde perkutan biyopsi veya tanısal laparoskopi gerekebilir (8). Genelde bir çok hasta invaziv radikal rezeksiyon (Whipple proseduru) sonrası primer pankreatik lenfoma tanısı alır (2,6). Özellikle genç hastalarda gereksiz radikal cerrahiden ve komplikasyonlarından kaçınmak için pankreatik tümörlerin ayırıcı tanısında pankreatik lenfoma akılda tutulmalıdır.

Pankreatik lenfomanın tedavisini genel olarak lenfoma protokollerinde kullanılan kemoterapi ve/veya radyoterapi oluşturur. Tedavi sonuçları pankreatik adenokarsinomadan çok daha iyidir. En sık kullanılan kemoterapötik rejimler rituximab±CVP, R-CHOP' dir. Radyoterapinin rolü net değildir. Kemoterapi sonrası bulky kitlesi olan hastalara konsolidasyon amaçlı radyoterapi verilmesi önerilebilir (2, 10).

Pankreatik lenfomada %30'dan fazla kür oranları bildirilmiştir. Pankreatik adenokarsinomada ise 5 yıllık survival oranları %5' dir (2). Webb ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavisi ile 24 aylık median izlemde 9 pankreatik lenfomalı hastanın 8'inde tam remisyona sağlanmıştır (11).

Sonuç olarak pankreas başında kitle ile başvuran hastada LDH yüksekliğinin olması, kolestaz parametrelerinin ve tümör belirteçlerinden CEA ve CA 19-9 düzeylerinin normal olması ayrıca görüntülemelerde pankreatik kanal dilatasyonu ve vasküler tutulum olmaksızın büyük tümör varlığı ve renal ven seviyesinde büyük intraabdominal LAP'ların olması primer pankreatik lenfoma lehine şüphe uyandırabilir. Tanıda histopatolojik örnekleme gerekir. Primer pankreatik lenfomada tedavi stratejileri ve prognozları farklı olduğu için pankreatik adenokarsinomadan cerrahi öncesi ayırmanın yapılması gereksiz cerrahi uygulamalardan kaçınmak için önemlidir.

Kaynaklar

1. Bouvet M, Staerkel GA, Spitz FR, Curley SA, Charnsangavej C, Hagemester FB, et al. Primary pancreatic lymphoma. *Surgery*. 1998;123(4):382-90.
2. Salvatore JR, Cooper B, Shah I, Kummet T. Primary pancreatic lymphoma: a case report, literature review and proposal for nomenclature. *Med Oncol* 2000;17(3):237-247.
3. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8(8):727-37.
4. Lin H, Li SD, Hu XG, Li ZS. Primary pancreatic lymphoma: Report of six cases. *World J Gastroenterol* 2006;12(31):5064-7.
5. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Atlas of tumor pathology. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology 1984; 2nd ed. p.109-183.
6. Basu A, Patil N, Mohindra P et al. Isolated non-Hodgkin's lymphoma of the pancreas: case report and review of literature. *J Cancer Res Ther* 2007;3(4):236-9.
7. Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract: Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961;4:80-91.
8. Rad N, Khafaf A, Mohammad Alizadeh AH. Primary pancreatic lymphoma: what we need to know. *J Gastrointest Oncol* 2017;8(4):749-757.
9. Merkle EM, Bender GN, Brambs HJ. Imaging findings in pancreatic lymphomas: Differential aspects. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(3):671-5.
10. Shahar KH, Carpenter LS, Jorgensen J, Truong L, Baker K, Teh BS. Role of radiation therapy in a patient with primary pancreatic lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2005;6(2):143-5.
11. Webb TH, Lillemoe KD, Pitt HA, Jones RJ, Cameron JL. Pancreatic lymphoma. Is surgery mandatory for diagnosis or treatment? *Ann Surg*. 1989;209(1):25-30.

Sigara ile Pnömomediastinum arasında bir ilişki var mı?

Is there a relationship between smoking and Pnömomediastinum

Şerif KURTULUŞ¹, Rukan KARACA², Recep HACI³

¹ Ceylanpınar Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

² Ceylanpınar Devlet Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

³ Ceylanpınar Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Spontan pnömomediastinum genellikle genç erkeklerde ve nadir görülen bir klinik durumdur. Hastalar sıklıkla nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikâyeti ile hastaneye başvururlar. Tanı için posteroanterior akciğer grafisi (PA akciğer grafisi) ve Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (Toraks BT) yeterli olmaktadır. Bu makalenin amacı, sigara ve pnömomediastinum arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Anahtar Kelimeler: Madde Kullanımı, Pnömomediastinum, Sigara

Abstract

Although spontaneous pneumomediastinum is a rare clinical condition, it is common in young men. Patients often go to do hospital with complaints of dyspnea and chest pain. Posteroanterior chest X-ray (PA chest x-ray) and Computed Thorax Tomography (thorax CT) are sufficient for the diagnosis. The aim of this article is to investigate the relationship between smoking and pneumomediastinum.

Keywords: Abuse drugs, Pneumomediastinum, Smoking

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Şerif KURTULUŞ

Ceylanpınar Devlet Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, Türkiye

Tel: 0505 240 27 73

E-mail: dr_kurtulus@mynet.com

Geliş tarihi / Received: 24.11.2017

Kabul tarihi / Accepted: 13.07.2018

Bu çalışma Ulusal Akciğer Sağlığı
Kongresi, 14-18 Mart 2018, Antalya,
Türkiye'de Poster olarak
sunulmuştur.

Giriş

Pnömomediastinum: mediasten içinde serbest hava bulunması olarak tanımlanmaktadır. Travmatik ve spontan olarak iki şekilde görülebilir. Spontan pnömomediastinum nadir görülen, sıklıkla genç hastalarda olan ve genellikle kendi kendine iyileşme gösteren bir hastalıktır. İlk olarak Hamman tarafından 1939 yılında tanımlanmıştır (1). Hastane başvuruları arasında 1/25.000–42.000 oranında saptanmaktadır (2). Pnömomediastinum durumunda hava mediastene ve subkutan dokuya geçer (3). Bu durum özellikle aşırı efor ve valsalva manevrası benzeri göğüs içi basıncı arttıran hallerde ortaya çıkar (4). Klinikte ani başlayan göğüs ağrısı, nefes darlığı, siyanoz, boyun venlerinde dolgunluk, boyun ağrısı, disfaji, sırt ağrısı, boğazda takılma hissi, disfoni görülebilir. Pnömomediastinuma sekonder olarak mediastinit gelişebilir. Bu durumda diğer semptomlara ek olarak ateş ve hipotansiyon görülür (3). Olgumuzda madde kullanımını müteakip Pnömomediastinum geliştiğini düşünmekle birlikte hastanın öykü, klinik ve tetkiklerinde madde kullanımı tespit edilemedi. Madde kullanımını ekarte edilemeyen olgumuzda 9-10 aydır sigara içmeyen şikâyetlerinin bir tek sigara içimini müteakip başlaması nedeniyle, sigara ile pnömomediastinum arasındaki bir ilişki olabileceğine yönelik dikkat çekmek için yazmayı uygun bulduk.

Olgu

Hasta E.G. ve babasına bilgi verilerek onam alındı. 17 yaş erkek hasta, ani başlayan nefes darlığı, hava açlığı, nefeste takılma hissi ve gözlerde kararma şikâyeti ile Acil polikliniğine başvurdu. Olgunun özgeçmişinde 3 yıl önce Anksiyete atağı nedeniyle 4-5 defa acile başvuru öyküsü, alerjik astım ve alerjik rinit öyküsü nedeniyle 3 yıl önce 1 aylık bronkodilatör tedavi öyküsü mevcuttu. Hasta, öncesinde sosyal içici olan ve son 9-10 aydır sigara içmeyen, sonrasında bir adet sigara içimi ile şikâyetleri başlamış. Anamnezinde travma veya girişimsel tıbbi işlem öyküsü, kusma, öksürme - hapşırma, ağırlık kaldırma, balon şişirme, valsalva manevrası benzeri göğüs içi basıncı arttıran herhangi bir öykü yoktu. Yapılan fizik muayenede; genel durumu iyi, bilinci açık, koopere, oryante idi. Vital bulguları; Tansiyon Arteriyel 110/70 mmHg, nabız 109/dakika, ateş: 36.2 °C, solunum sayısı: 18/dakika olarak tespit edildi. Solunum sistemi dinlemekle doğal, ral – ronküs yoktu. Acil polikliniğinde dispne etyoloji tanısıyla Psikiyatri ve Kardiyoloji ile konsulte edildi. Patoloji saptanmadı. Göğüs Hastalıkları ile konsulte edildi. Çekilen PA akciğer grafisinde patoloji izlenmedi (Şekil 1). Kontrastsız Toraks BT çekildi. Pnömomediastinum ile uyumlu görünüm izlendi. (Şekil 2). Hastaya özofagus ve gastrik patoloji öntanısıyla oral ve intravenöz kontrast madde verilerek Toraks BT çekildi. Pnömomediastinum ile uyumlu görünüm dışında ek bir patoloji izlenmedi. Hastaya mediastinit profilaksisi için 'amoksisi

lin+klavulanik asit' başlandı. Hasta iki günlük Göğüs Hastalıkları servisi takibi sonrası taburcu edildi. Ayaktan takibi yapıldı. 15 gün sonra yapılan poliklinik kontrolünde, klinik, radyolojik olarak pnömomediastinum tamamen gerilediği için ek girişim gerekmedi.



Şekil 1. PA Akciğer grafisi

Tartışma

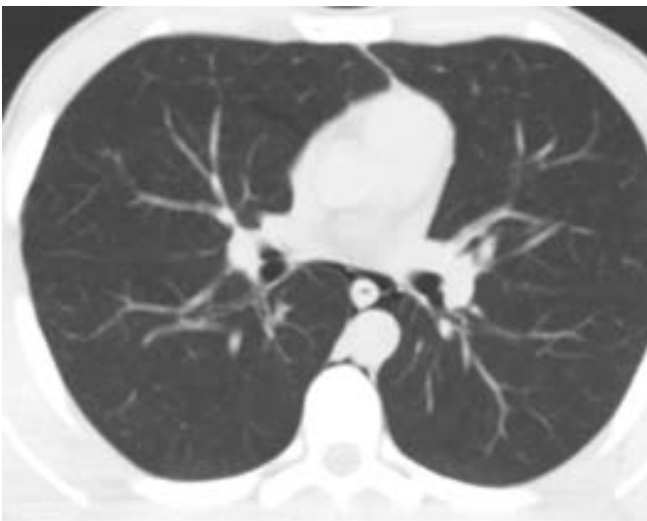
Spontan pnömomediastinum genellikle genç erkeklerde görülen, çoğu zaman semptomların kendiliğinden gerilediği ve invaziv bir müdahale gerekmeyen nadir bir klinik durumdur (3). Olgumuz 17 yaşında erkek hasta. Hastamızın sosyal sigara içicisi olması ve son 9-10 ay içinde sigara içmediğini beyan etmesi, ancak şikâyetlerinin bir adet sigara içimi müteakip başlaması nedeniyle dikkat çekicidir. Spontan pnömomediasten olguları ani başlayan göğüs ağrısı, nefes darlığı, boyunda şişme gibi semptomlar ile hastaneye başvurabilirler (2). Olgumuzda; ani başlayan nefes darlığı, nefes açlığı, nefeste takılma hissi ve gözlerde kararma şikâyetiyle başvurdu. Bu hastaların fizik muayenesi bazen tamamen normal olabileceği gibi bazen anormal bulgular da olabilir (5). Olgumuzda; fizik muayene bulguları normaldi. Tanıda PA akciğer grafisi, Toraks BT gereklidir. Olgumuzda, PA Akciğer grafide bulgu izlenmedi. Tanı Toraks BT çekilmesiyle konuldu. Pneumomediastinum tedavisinde genellikle invaziv girişim gerekmez ve nazal oksijen yeterlidir. Nadiren cerrahi girişim gerekebilir (5). Hastaların en az izlem süresinin 24-36 saat olması gerektiği bildirilmiştir (6). Mediastinit şüphesinde hızla tanısal endoskopi ve gereğinde cerrahi müdahale gerekir (3). Olgumuzda hastaya endoskopi yapılması önerildi.

Ancak hasta ve yakını tarafınca kabul edilmedi. Bunun üzerine oral ve intravenöz olmak üzere çift kontrastlı Toraks BT çekilerek muhtemel etyolojik nedenler ekarte edildi. Hastada mediastinit düşündürülecek klinik tablo gelişmedi. Ancak hastamıza profilaksi uygulandı.



Şekil 2. Toraks BT'de özellikle aort ve özefagusu çevreleyen pnömomediastinum

Spontan pnömomediastinum; amfetamin (7) ve kokain kullanımı ile ilişkili (8) bir komplikasyon olabileceği bildirilmiştir. Olgumuzda benzer şekilde madde kullanımını müteakip Pnömomediastinum geliştiğini düşünmekle birlikte hastanın öykü, klinik ve tetkiklerinde madde kullanımı tespit edilemedi. Madde kullanımını ekarte edilemeyen olgumuzda 9-10 aydır sigara içmeyen şikâyetlerinin bir tek sigara içimini müteakip başlaması nedeniyle, sigara ile pnömomediastinum arasındaki bir ilişki olabileceğini düşünmekteyiz.



Şekil 3. Toraks BT'de özellikle aort ve özefagusu çevreleyen pnömomediastinum.

Sonuç olarak olgumuzda olduğu gibi nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi şikâyetlerle başvuran hastalarda ayırıcı tanıda pnömomediastinum düşünülmelidir. Madde kullanımı, Sigara ve tütün mamüllerinin sorgulanması ve pnömomediastinum için etyolojik faktör olarak düşünülmesi gerekliliğini vurgulamak istedik.

Kaynaklar

1. Hamman L. Spontaneous mediastinal emphysema. Bull Johns Hopkins Hosp 1939;64:1-21.
2. Abolnik I, Lossos IS, Breuer R. Spontaneous pneumomediastinum; a report of 25 cases. Chest.1991;100:93-5.
3. Bilgin M, Kahraman C, Akçalı Y, Oğuzkaya F, Türker G. Spontan Pnömomediasten. Toraks Dergisi.2003;4:183-185.
4. Fraser WH, stephance YG and Campanella C. Pneumomediastinum during spontaneous vaginal delivery. Ann Thorac Surg. 2002;73:314-15.
5. Demirel A, Aynacı E, Özgül MA, Özgül G, Uysal MA. Primer spontan pnömomediastinum. Solunum. 2008; 10:71-73.
6. Ralph-Edwards AC, Pearson FG. Atypical presentation of spontaneous pneumomediastinum. Ann Thorac Surg 1994;58:1758-60
7. Albanese J, Gross C, Azab M, Mahalean S, Makar R. Spontaneous pneumomediastinum: A rare complication of methamphetamine use. Respir Med Case Rep 2017;21:25-26.
8. Underner M, Perriot J, Peiffer G. Pneumomediastinum and cocaine use Presse Med. 2017;46(3):249-262.

A Potential Danger for Children: Anthrax Çocuklar İçin Potansiyel Bir Tehlike: Şarbon

Osman YEŞİLBAŞ¹, Zerrin Karakuş EPÇAÇAN², Ela CEM², Bekir ÇELEBİ³

¹ Pediatric Intensive Care Specialist, University of Health Sciences, Van Training and Research Hospital, Van, Turkey

² Pediatricist, University of Health Sciences, Van Training and Research Hospital, Pediatrics, Van, Turkey

³ Doctor of Veterinary Medicine, Public Health Institution of Turkey, National High Risk Pathogens Reference Laboratory, Ankara, Turkey

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Osman YEŞİLBAŞ

Specialist of Pediatric Intensive Care, University of Health Sciences, Van Training and Research Hospital, Van, Turkey

Tel: +90 533 541 97 22,

E-mail: drosmanyesilbas@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 27.03.2018

Kabul tarihi / Accepted: 13.07.2018

Herein we report a cutaneous anthrax in a child from eastern region of Turkey. A six-year-old girl has admitted pediatric emergency clinic with a black eschar on her right thumb. The patient's parents described an erythematous painless papule on this region starting five days ago. There was no prior history of insect bite or trauma. Her parents job was livestock farming and living in an area endemic for anthrax. The body temperature was 36.7°C, pulse rate was 105/min, blood pressure was 95/65 mm/Hg, and respiratory rate was 24/min. A 1.5x1.5 cm irregular and black skin eschar was detected on the right thumb with central necrotic appearance (Figure 1). Examination of other systems was normal. Laboratory examinations showed that the leukocyte count was 12770 mm³ and C-reactive protein level was 0.55 mg/dL (normal: 0-0.8 mg/dL). Other laboratory results were normal. Lesion swab and blood samples were taken for *Bacillus anthracis* culture but no bacterial growth was observed. Although blood polymerase chain reaction (PCR) was negative, PCR of the swab specimen obtained from lesion was positive for *B. anthracis* plasmids (pXO1 and pXO2) (Figure 2). According to the WHO guidelines, the primers PA5-PA8 for the amplification of the protective antigen broad region of plasmid pXO1 and the CAP 1234-CAP 1301 primers for amplification of the plasmid pXO2 capsu-

lar region were used in the PCR reaction (4). The PCR reaction was run on a Qiagen RotorGene 6000 (Hilden Germany) Real-time instrument using Evagreen qPCR master mix (Bio-Rad Lab Inc USA). Cutaneous anthrax was diagnosed and the patient was hospitalized.



Figure 1. A 1.5x1.5 cm irregular and black skin eschar on the right thumb with central necrotic appearance

Intravenous ampicillin-sulbactam was administered for five days. The lesion began to heal after the fifth day of treatment and the patient was discharged from hospital with intramuscular ampicillin-sulbactam.

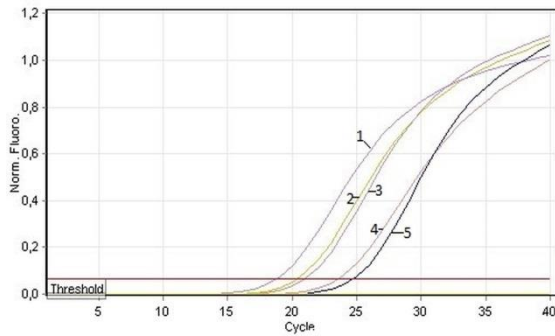


Figure 2. Real-time PCR amplification plot: 1- PA *B.anthraxis* Max Sterne strain, 2 –PA *B.anthraxis* Wild strain (RSKK 97018), 3- CAP *B.anthraxis* wild strain (RSKK 97018), 4- CAP Patient swap sample, 5-PA Patient swap sample

Bacillus anthracis, the etiological agent of cutaneous anthrax, is a gram-positive, rod-shaped, sporulating and toxin-producing bacterium. Cutaneous anthrax is the least severe and the most common form of the disease (approximately 95 % of all reported cases). The other more severe forms of the disease are gastrointestinal and inhalational anthrax. Anthrax is hyperendemic/epidemic in Turkey particularly in the eastern and southeastern regions (1,2). The diagnosis of anthrax depends on clinical suspicion and the cutaneous anthrax lesion is so characteristic therefore the diagnosis is usually not overlooked. In recent years, PCR-based systems have successfully performed in suspicious cases in addition to culture and gram staining methods (2,3).

Cutaneous anthrax should be considered in any patient with a painless black necrotic eschar who lives in an endemic area.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Head BM, Rubinstein E, Meyers AF. Alternative pre-approved and novel therapies for the treatment of anthrax. *BMC Infect Dis* 2016;16(1):621.
2. Tekin R, Sula B, Deveci O, Tekin A, Bozkurt F, Ucmak D, et al. Cutaneous anthrax in Southeast Anatolia of Turkey. *Cutan Ocul Toxicol* 2015;34(1):7-11.
3. Ozanich RM, Colburn HA, Victry KD, Bartholomew RA, Arce JS, Heredia-Langner A, et al. Evaluation of PCR Systems for Field Screening of *Bacillus anthracis*. *Health Secur* 2017;15(1):70-80.
4. WHO/EMC/ZDI/98.6. Guidelines for the Surveillance and Control of Anthrax in Human and Animals. 3rd edition. Principal Author: PCB Turnbull