

eISSN: 2149–3103



MKU Medical Journal

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ



THE MEDICAL JOURNAL OF MUSTAFA KEMAL UNIVERSITY

Cilt/Volume: 9

Sayı/Issue: 35

Yıl/Year: 2018

Formerly: Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi
p-ISSN: 1308–7185

Cilt/Vol 9

Sayı/Number 35

Aralık/December 2018

e-ISSN:2149-3103



MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF MUSTAFA KEMAL UNIVERSITY

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını

Yılda 3 kez yayınlanır.

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.gov.tr/mkutfd>

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ
Medical Journal of Mustafa Kemal University

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Adına Sahibi
Rektörü Prof. Dr. Hasan Kaya

Baş Editör

Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Yusuf Önlü

Editörler

Prof. Dr. Faruk Hilmi Turgut
Prof. Dr. Burçin Özer
Prof. Dr. Hülya Yalçın
Doç. Dr. Gül Soylu Özer
Doç. Dr. Ayşe Güler Okyay
Doç. Dr. Mustafa Turgut Yıldızgören
Dr. Öğr. Üyesi Pınar Döner Güner
Dr. Öğr. Üyesi Onur Kaypaklı
Dr. Öğr. Üyesi Uğur Koçak

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dekanlığı
tarafından yayınlanmaktadır.

Dil Editörleri

Prof. Dr. Hülya Yalçın
Doç. Dr. Ayşe Güler Okyay

Hazırlık ve Baskı

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi

Biyoistatistik Danışman

Prof. Dr. Cahit ÖZER
Prof. Dr. Tacettin İNANDI
Doç. Dr. Nazan SAVAŞ

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Atakan Öztürk
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi Sekreteri
e.ISSN: 2149-3103

Dergi Sekreterliği:

Arş. Gör. Hatice DOĞAN

Yılda 3 kez yayınlanır.

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.gov.tr/mkutfd>

Yazışma Adresi:

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
31100 Antakya/HATAY

☎: (326) 2213317

☎: (326) 2213320

Danışma Kurulu / Advisory Board

Dr. Ali Karakuş (Hatay)	Dr. Mustafa Uğur (Hatay)	Şemsettin OKUYUCU (Hatay)
Dr. Hüseyin Kafadar (Elâzığ)	Dr. Muhyittin Temiz (Hatay)	Dr. Taşkın Duman (Hatay)
Dr. Michal Kaliszan (Poland)	Dr. İbrahim Yetim (Hatay)	Dr. İsmet Murat Melek (Hatay)
Dr. Ashraf Mozayani (USA)	Dr. Tülin Yetim (Hatay)	Dr. Esra Okuyucu (Hatay)
Dr. Cahit Özer (Hatay)	Dr. Cenk Babayiğit (Hatay)	Dr. Aydın Kalacı (Hatay)
Dr. Erhan Yengil (Hatay)	Dr. Ali Keskin (Kayseri)	Dr. Yunus Doğramacı (Hatay)
Dr. Senem Erdoğan Koç (Hatay)	Dr. Bahri Aydın (Ankara)	Dr. Hasan Hallaçeli (Hatay)
Dr. Selim Turhanoglu (Hatay)	Dr. Tacettin İnandı (Hatay)	Dr. Gülnaz Çulha (Hatay)
Dr. Çağla Özbakiş Akkurt (Hatay)	Dr. Nazan Savaş (Hatay)	Dr. Özlem M. Kaya (Hatay)
Dr. Sedat Hakimoğlu (Hatay)	Dr. Nilgün Ulutasdemir (G.Antep)	Dr. Mustafa Özkan (Hatay)
Dr. Mustafa Aras (Hatay)	Dr. Ayşe Yıldırım (Hatay)	Dr. Sinem Karazincir (Hatay)
Dr. Yurdal Seraslan (Hatay)	Dr. M. Murat Çelik	Dr. Hanifi Bayaroğulları (Hatay)
Dr. İbrahim Kahraman (Hatay)	Dr. Alper Usluoğulları (Gaziantep)	Dr. M. Hanifi Kokaçya (Hatay)
Dr. İbrahim Şilfeler (Ankara)	Dr. Mehmet Demir (Hatay)	Dr. Haluk Savaş (Gaziantep)
Dr. Ünal Uluca (Diyarbakır)	Dr. Ümit Bilge Doğan (Hatay)	Dr. Mahmut Bulut (Diyarbakır)
Dr. Asena Ç. Doğramacı (Hatay)	Dr. Hasan Kaya (Hatay)	Dr. Oğuzhan Özcan (Hatay)
Dr. Özlem Ekiz (Ankara)	Dr. Orhan Ayyıldız (Diyarbakır)	Dr. Ramazan Akça (Bursa)
Dr. Gamze Serarslan (Hatay)	Dr. Mehmet Gündoğdu (Erzurum)	Dr. Meral Urhan Küçük (Hatay)
Dr. Yusuf Önlen (Hatay)	Dr. İmdat Dilek (Ankara)	Dr. Beyhan Cengiz (Ankara)
Dr. Sabahattin Ocak (Hatay)	Dr. Faruk Hilmi Turgut (Hatay)	Dr. Mustafa Ulaşlı (Gaziantep)
Dr. Hayal Güler (Hatay)	Dr. Kültigin Türkmen (Konya)	Dr. Harun Alp (Hatay)
Dr. M. Turgut Yıldızgören (Hatay)	Dr. Celaletdin Camcı (Gaziantep)	Dr. Burçin Özer (Hatay)
Dr. Ayşe D. Turhanoglu (Hatay)	Dr. Ali Baloğlu (İzmir)	Dr. Nizami Duran (Hatay)
Dr. Cahit Bağcı (Gaziantep)	Dr. İlay Gözükara (Hatay)	Dr. Mehmet Yıldız (Mersin)
Dr. Cemil Tümer (Hatay)	Dr. Betül Usluoğulları (Gaziantep)	Dr. Esin Atik Doğan (Hatay)
Dr. Ramazan Bal (Gaziantep)	Dr. İyad Fansa (Hatay)	Dr. Tümay Özgür (Hatay)
Dr. Şeniz Demiryürek (Gaziantep)	Dr. Orhan Veli Doğan (Hatay)	Dr. Sibel Hakverdi (Hatay)
Dr. Tuncer Demir (Gaziantep)	Dr. Fatih Şen (Hatay)	Dr. Sadık Görür (Hatay)
Dr. Mustafa Şit (Bolu)	Dr. Fatih yalçın	Dr. Kerem Han Gözükara (Hatay)
Dr. Sacid A. Çoban (Gaziantep)	Dr. Ertap Akoğlu (Hatay)	

Editörden,

Değerli Okuyucularımız, Saygıdeğer Bilim İnsanları,

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi (MKÜTD)'nin üçüncü sayısı ile 2018 yılını tamamlamak ve sizlerle paylaşmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Yeni sayımızda yayınlanan özgün araştırma ve olgu sunumlarını okumaktan keyif alacağımızı ümit ediyoruz.

Bilimin önemli yapıtaşlarından birisi olan çalışmaların değerlendirilip bilim dünyasına katılımında aracılık yapan dergicilik sisteminde Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi olarak 9. yılımızı doldurmuş olmanın sevincini yaşamaktayız. İlk sayısı 2010 yılında yayınlanan dergimizde emeği geçen tüm editör ve yazarlarımıza en içten dileklerimizle teşekkürler ediyoruz.

Dergimiz "çift-kör hakem" yöntemiyle çalışmakta olup, İngilizce ve Türkçe yazılmış Özgün araştırma, derleme ve olgu sunumları değerlendirilerek hakem görüşleri doğrultusunda uygun görülenleri yayınlamaktadır.

Dergimize yazı göndererek, karşılıksız olarak hakemlik yaparak ve yazılarımıza atıfta bulunarak katkıda bulunan tüm Dergi dostlarımıza teşekkür ediyor, ilgi ve desteklerinin devamını diliyoruz. Dergimizin makale kabul ve değerlendirme sisteminde TÜBİTAK ile yaptığımız anlaşma doğrultusunda, yayınlanan yazılara DOI sağlanması başlamış olup Dergi Park sitesindeki sayfamızdan (<http://dergipark.gov.tr/mkutfd>) online sistem aracılığıyla bilime katkı amaçlı yazılarınızı beklemekteyiz. Dergimizin 2015-Ulusal Katkı Değeri: 0,394'dir.

Saygılarımla



Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Mustafa Kemal Üniversitesi
Tıp Dergisi Editörü

İNDEKSLENEN VERİTABANLARI
Türk Medline - Google Scholar
HINARI - Academic Keys
Türkiye Atf Dizini - Scientific Indexing Services
Journal Index - Index Copernicus - Cite Factor - ResearchBib
DOAJ - Wolters Kluwer - Journal TOCs - J-Gate (Informatics)
International Institute of Organized Research (I2OR)
Directory of Research Journals Indexing (DRJI)-
Connect Journals

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ÖZGÜN MAKALE/ORIGINAL ARTICLE

Yoğun Bakıma Yatırılan Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi

Feride Sinem Akgün, Özgür Şentürk, Zeynep Güneş Özünal, Esra Sağlam

Evaluation of Poisoning Cases Hospitalized to Intensive Care Unit 109-113

Balneoterapinin Fibromiyalji Hastalarında Ağrı ve Yaşam Kalitesine Etkisi

Ahmet Karadağ, Muhammet Canbaş, Mesut Parlak

The Effect of Balneotherapy On Pain and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia.....114-120

Kronik Subdural Hematomlar: Epidemiyoloji, Radyoloji, Hematolojik Parametreler ve Olgularımızın Cerrahi Sonuçları

Okan Türk, Can Yıldız, Davut Ceylan

Chronic Subdural Hematomas: Epidemiology, Radiology, Hematological Parameters and Surgical Results of Cases..... 121-127

Birinci Basamağa Başvuran Bireylerde Hipertansiyon Risk Faktörleri

Nuran Şahin, Pınar Döner Güner, Emre Dirican, Erhan Yengil, Cahit Özer

Hypertension Risk Factors of Individuals in Primary Care..... 128-135

DERLEME/REVIEW

Obezite ve Ghrelin/Leptin İlişkisi

Aliye Sağkan Öztürk, Abdullah Arpacı

The Interaction of Obesity and Ghrelin/Leptin.....136-151

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Akut Gastrik Dilatasyonda Erken Müdahale Hayat Kurtarır

Sena Balta, Başak Özay, Mehmet Ali Yavuz, Kemal Can Balıkçı, Bülent Akçora

Early Intervention in Acute Gastric Dilation Saves Life 152-154

Erişkin Başlangıçlı Langerhans Hücreli Histiositoz

Zeynep Bayramoğlu, Muhammet Zeki Gültekin, Yaşar Ünlü

Adult Onset Langerhans Cell Histiocytosis 155-160

Yoğun Bakıma Yatırılan Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Poisoning Cases Hospitalized to Intensive Care Unit

Feride Sinem Akgün¹, Özgür Şentürk², Zeynep Güneş Özünal³, Esra Sağlam³

¹ Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

² Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul

³ Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Akut zehirlenmeler acil servis(AS)'lere başvurular arasında küçük ama önemli bir yer tutar. Bu çalışmada AS'de zehirlenme tanısı konan ve daha sonra yoğun bakıma (YB) yatırılan hastaların demografik ve klinik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2009-Haziran 2015 tarihleri arasında AS'de zehirlenme tanısı alan ve YB'a yatırılan hastalar AS protokol defteri, adli raporlar, YB takip defteri ve hastane yazılım sistemi kullanılarak geriye dönük olarak tarandı. Veriler SPSS 16,0'kaydedildi ve istatistikleri yapıldı.

Bulgular: Toplam 70 hasta YB'a yatırıldı ve bu hastaların %74,3'ü (n=52) kadındı. %85,8 (n=60)'i ilaç zehirlenmesi ile başvurmuşken, geriye kalan %14,2 (n=10)'si ilaç dışı etkenler (alkol, madde (bonzai, esrar, ekstazi), mantar, fare zehiri) ile zehirlenmişti. Zehirlenme tanısı konulan hastaların %81,4 (n=57)'ü özkıyım amacıyla, %8,6(n=6)'sı kaza ile ve %10 (n=7)'u keyif verici maksatla alım gerçekleştirmişlerdi. Özkıyım amaçlı zehirlenmelerde ilaç kullanma oranının %96,5 (n=55) olduğu ve en çok (%76) (n=42) ile Santral Sinir Sistemi (SSS) ilaçlarının kullanıldığı tespit edildi. Başvuru şikayetleri gruplandırıldığında SSS şikayetleri (%75,7) ile en sık görülürken, Gastrointestinal sistem (GİS) şikayetleri (%24,3) 2. sırada yer aldı.

Sonuç: Zehirlenme tanısı alan hastaların önemli bir bölümünü ilaç zehirlenmeleridir. Bu ilaçların çok büyük bir bölümünün SSS ilaçları grubuna dahildi, zehirlenme vakalarının kadın cinsiyette daha fazla ve büyük bölümünün de özkıyım amaçlı idi.

Anahtar kelimeler: Acil Servis, Zehirlenme, Klinik Farmakoloji, Yoğun Bakım Ünitesi, Özkıyım

ABSTRACT

Aim: Acute poisoning is less frequent and important diagnosis in emergency departments (ED). Aim of the study is to evaluate demographic and clinical properties of the patients diagnosed with poisoning in ED and then hospitalized in intensive care unit (ICU).

Material and Methods: Patients who were diagnosed with intoxication in ED and hospitalized to ICU between January 2009 and June 2015 were recorded according to the ED protocol book, forensic reports, were retrospectively scanned using the intensive care follow-up book and hospital software system. Data were recorded and statistics were made with SPSS 16.0.

Results: A total of 70 patients were hospitalized to ICU and 74.3% of patients were women (n = 52). 85.8% (n=60) of patients were drug poisoning while the remaining 14.2% (n = 10) were alcohol, street drugs (bonzai, marijuana, ecstasia), mushroom, pesticide. 81.4% (n = 57) of the patients diagnosed within intoxication for suicide, 8.6% (n = 6) for unintentional and 10% (n = 7) for pleasure. The rate of drug use in suicidal intoxications was 96.5% (n = 55) and the most (76%) (n = 42) and central nervous system (CNS) drugs were used. When the complaints of the patients were grouped, CNS related complaints were the most common (75.7%) and the gastrointestinal (GIS) complaints (24.3%) were the second.

Conclusion: Significant proportion of the patients diagnosed with poisoning were drug intoxications. Large proportion of these drugs were included in the group of CNS medications, poisoning cases occurred in the female gender more and more for suicidal purposes.

Keywords: Emergency department, poisoning, clinical pharmacology, intensive care unit, suicide

Gönderme tarihi / Received: 29.11.2018 **Kabul tarihi / Accepted:** 18.12.2018

İletişim: Feride Sinem Akgün Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı- Feyzullah Caddesi. No:39/İSTANBUL

Tel: 0532 2283375 **E-posta:** bfsakgun@hotmail.com

1. GİRİŞ

Akut zehirlenmeler özellikle de ilaç zehirlenmeleri tüm ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de morbidite ve mortaliteye neden olan önemli sağlık problemlerinden biridir ve hastalar sıklıkla acil servis (AS)'lere başvururlar. Ülkemizde AS'lere başvuru oranı %0.46-1.57 olarak bildirilmiştir ve zehirlenmelerin özellikleri bölgelere, yıllara göre değişmektedir (1,2). Türkiye'de zehirlenmelerde en sık nedenin ilaçlar olduğu bildirilmiştir (3).

Zehirlenmeler özkıyım, kaza veya keyif verici amaçlı olabilmektedir, erişkinlerde büyük çoğunluğu özkıyım grubu oluşturmaktadır (4). Fakat son yıllarda ülkemizde de diğer ülkelerde olduğu gibi keyif verici madde kullanımında artış olduğunu bilmemize rağmen bu konuda yeterli sayıda çalışma ve doğru istatistiksel veriler bulunmamaktadır. Bu yüzden halen zehirlenmelerde en sık nedenin özkıyım kaynaklı olduğunu söylemekteyiz.

AS'e başvuran zehirlenme vakalarının bir kısmı AS'te takip ve tedavi ile taburcu edilirken bir kısmı da dahili veya genel yoğun bakım (YB) birimlerine yatırılarak tedavi edilmektedir. Bu oran hastanelere, alınan maddelere ve ulusal zehir danışma biriminin önerilerine göre değişmektedir.

Bu çalışmada zehirlenme nedeni ile AS'e başvuran ve YB'a yatırılan hastaların sosyo-demografik ve klinik özelliklerinin geriye dönük incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, 17.10.2018 tarihinde, 2018/900/65 sayılı, MÜ, Klinik Araştırmalar Etik Kurul izni ile gerçekleştirildi.

Bir Üniversite Hastanesi Erişkin Acil Servisi'ne Ocak 2009-Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran ve zehirlenme tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi.

2.1. Olguların araştırmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmanın yapıldığı tarihler arasında hastanemizin erişkin AS'ine zehirlenme nedeniyle başvuran 16 yaş üstü tüm hastalar incelendi. Zehirlenme nedeni ile tedavisi ve takibi YB'da yapılması uygun görülen hastalar çalışmaya dahil edildi.

2.2. Araştırma dizaynı

Hasta bilgileri, AS protokol defteri, adli raporlar, YB takip defteri ve hastanemiz yazılım sistemi kullanılarak retrospektif olarak elde edildi. Veriler değerlendirilirken yaş, cinsiyet, zehirlenmeye neden olan etken, ilgili ilaç grupları, alım yolu ve sebebi, YB'da kalış süresi ve sonucu, istenen konsültasyonlar ölçüt olarak alındı. Tek çeşit ilaç ile zehirlenen hastaların kullandıkları ilaçlar Anatomical Therapeutic Chemical 2017'ye (ATC/DDD) göre sınıflandırıldı.

2.3. İstatistiksel Analiz

Yoğun bakıma yatırılan hastaların detay verileri SPSS 16,0'a kaydedildi ve tanımlayıcı istatistik yapıldı. Tanımlayıcı istatistik verileri; ortalama \pm standart sapma (SD), yüzde dağılımları (%) şeklinde değerlendirildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde, normallik testlerinden olan, Shapiro-Wilk testi, normal dağılımlı bir seride üç ve daha fazla bağımsız ortalama arasındaki farkın manidarlığının hesaplanmasında ise tek yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi kullanıldı. Hasta gruplandırması sonrası gruplara göre sayısal verilerin değerlendirilmesinde Ki Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Acil servise başvuran ve akut zehirlenme olarak kabul edilen 164 hastanın 70'i YB'a yatırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bu 70 hastanın %74.3'ü

(n=52) kadın ve %25.7'i (n=18) erkek olup yaş ortalaması 29.54 ± 13.51 idi.

Tablo 1. Yaş gruplarına göre zehirlenme nedenleri

Alınan Madde	Alınma Şekli (n)			Toplam (n)
	Suisid	Kaza	Keyif Verici	
İlaç	55	3	2	60
Madde	0	0	3	3
Alkol	1	1	2	4
Mantar	0	2	0	2
Fare Zehiri	1	0	0	1
Toplam	57	6	7	70

Hastaların %81.4'ü (n=57) özkıyım amacı ile, %8.6'sı (n=6) kaza ve %10'u (n=7) keyif verici maksatla alım gerçekleştirmişlerdi. Özkıyım amaçlı zehirlenmelerin %90.3'ünü kadınlar oluşturmaktadır. Yaş gruplarına bakıldığında ise 16-29 yaş grubunda özkıyım amaçlı zehirlenmelerin daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 2. Alınan toksik maddelerin alış nedenlerine göre sınıflandırılması

Yaş grubu	Zehirlenme Nedeni (n)			Toplam (n)
	Suisid	Kaza	Keyif verici	
16-29	35	2	4	41
30-44	16	3	3	22
45-59	4	0	0	4
60-	2	1	0	3
Toplam	57	6	7	70

Zehirlenmeye neden olan maddeler çok sayıda alt gruba ayrılmışken genel olarak bakıldığında

60 hastanın (%85.8) ilaç zehirlenmesi ile başvurduğu, geriye kalan 10 hastanın ise (%14.2) ilaç dışı etkenler (alkol, madde (bonzai, esrar, ekstazi), mantar, fare zehiri) ile zehirlendiği görüldü (Tablo 2).

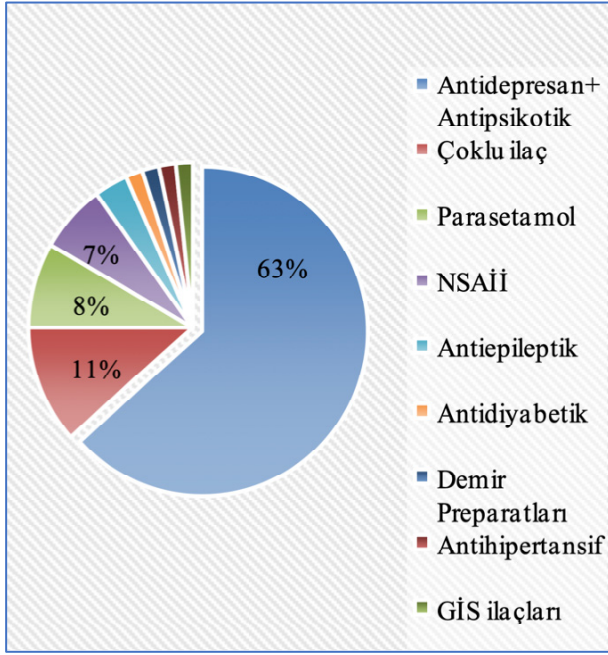
Özkıyım amaçlı zehirlenmelerde ilaç kullanma oranının %96.5 (n=55) olduğu ve bunlar içinde ise en çok %76 (n=42) ile Santral Sinir Sistemi (ATC, N) (SSS) ilaçlarının kullanıldığı tespit edildi. Yine, tek ilaç kullanımı ile zehirlenen hastaların kullandıkları ilaçlar arasında birinci sırada SSS'ni etkileyen ilaçlar %89 (n=54) olduğu görüldü. İlaçlar arasında tek bir ilaç ya da birden fazla çeşit ilaç alan hastaların olduğu saptandı, bu yüzden de tekli ilaç ve çoklu ilaç grupları oluşturuldu. İlaç zehirlenmesi ile başvuran hastaların 7'si (%11) çoklu ilaç alımına bağlıydı (Şekil1).

Başvuru şikayetleri gruplandırıldığında şuur bulanıklığı, kasılma ve baş dönmesi gibi SSS şikayetleri (%75.7) ilk sırayı alırken bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem (GİS) şikayetlerinin (%24.3) 2. sırada olduğu görüldü.

Gruplar arası değerlendirmelerde veri setinde grup-kategori eşleşmesinde hasta sayısı >4 olduğundan istatistiksel açıdan değerlendirme yapılamadı. Daha büyük örneklem ile doğrulamaya ihtiyaç vardır.

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda 2009-2015 tarihleri arasında AS'e zehirlenme nedeniyle başvuran tüm hastalar retrospektif olarak tarandı ve genel YB'a yatırılan hastalar detaylı olarak incelendi. AS'lere zehirlenme nedeniyle başvuruların büyük bir kısmı AS'de, bir kısmı da dahili servislerde takip ve tedavi edilirken, geri kalan kısmı da YB'lara yatırılarak takip edilmektedir.



Şekil 1. Alınan ilaçların sınıflandırılması

Köse ve arkadaşlarının (5) yaptıkları bir yıllık çalışmada zehirlenme ile başvurup YB'a yatırılan hastaların %64.7'sinin kadın ve tüm hastaların yaş ortalamalarının 36, Tüfek ve arkadaşlarının (1) çalışmalarında hastalarının %80'inin kadın ve yaş ortalamalarının 33.12 ± 15.61 olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda sonuçlar literatüre uygundu, kadın hakimiyeti (%74) vardı ve yaş ortalaması 29.54 ± 13.51 idi. Almanya'da yapılmış bir çalışmada özkıyım girişimi ile başvuran hastalar total başvurunun %18.1'ini oluşturmuş ve etanol dışındaki en sık sebep psikotrop ilaçlar (%71,6) olarak yer almıştır (6). YB'a yatırdığımız zehirlenme vakalarımızın %81.4'ünün özkıyım amaçlı ve bu grubun çoğunluğunun 16-25 yaş grubunda olduğunu gördük ve bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu idi (1,5,7,8).

Köse ve arkadaşlarının çalışmasında zehirlenmeye neden olan etkenler sıklık sıralamasına göre antidepressanlar (%35,3), analjezikler (%17,6) en sık sebepler arasında iken Dağlı ve ark'larının çalışmasında analjezikler (%25,4), antidepressanlar (%20,4), antipsikotikler (%12,1) şeklinde sıralanır (5,8). Zehirlenmeye neden

olan ilaçlar arasında Amerikan zehir kontrol merkezinin 2016 raporuna göre en sık (%11.2) analjezikler, hipnotik/antipsikotikler (%5.84) ve antidepressanlar (%4.7) yer almaktadır (9). Bizim sonuçlarımıza bakıldığında ise en sık ilaç etkeni olarak antidepressanlar ve antipsikotikler (%65), ikinci sıklıkta analjezikler saptanmıştır. Bu sonuçun, Köse ve Dağlı'nın sonuçlarına göre daha yüksek olmasının antidepressanlar ve antipsikotiklerin iki grup ilaç toplamı olmasına bağlı olduğu düşünülebilir. Analjezikler çalışmamızda parasetamol (%8) ve non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİ) (%7) olmak üzere toplam %15 tespit edilmiştir. Yine Akkas ve arkadaşlarının 2004'te yaptıkları çalışmada zehirlenme olgularının %32'sinin antidepressanlarla olduğu rapor edilmiştir (10). Çalışmamızda sıklık olarak analjeziklerden önce başka ilaçların tespit edilmesi hastaların bu tür ilaçlara reçetesiz olarak erişimlerinin daha kolay olabildiğini düşündürmektedir.

Çoklu ilaç kullanımı oranlarına bakılırsa bizim sonuçlarımız (%11) literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşük saptandı (%64,9, %43,6) (7,11).

Yapılan çalışmalara uygun olarak çalışmamızda AS'e başvuru şikayeti olarak şuur bulanıklığı, baş dönmesi gibi SSS bulguları ön plandadır. Gastrointestinal bulgu olarak ise bulantı ve kusma diğer çalışmalarla benzerdir (3,12).

Zehirlenme ile başvuran hastalara tedavide belli algoritmaların uygulanması önemlidir. Yapılan müdahalelere bakıldığında zehirlenme sebebinin vücuttan atılması için gerekli olan işlemler arasında mide lavajı ve aktif kömür uygulaması gelişmiş ülkelerde önceliğin aktif kömür uygulaması olması lehine değişmiştir (13).

KAYNAKLAR

1. Tüfek D, Taşdemir BB, Sıvacı R. Retrospective Analysis Of Intoxication Cases Followed Up In Intensive Care Unit. Journal of the Turkish Society of Intensive Care Aug (2017); 15(2): 67-71.
2. Vallersnes Om, Jacobsen D, Ekeberg Ø, Brekke M. Patients presenting with acute poisoning to an outpatient emergency clinic: a one-year observational study in Oslo, Norway. BMC Emergency Medicine (2015);15;18.
3. Selçuk M, Çakar N. Single-center analysis of acute intoxication:Six-year data case. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi (2015):13;57-61.
4. Yeşil O, Akoğlu H, Onur Ö, Güneysel Ö. Retrospective evaluation of poisoning patients in the emergency department. Marmara Medical Journal 2008;21(1):26-32.
5. Köse I, Zincircioğlu Ç, Şenoğlu N, Yılmaz Ç, Atçeken G, Erbay RH. One-year retrospective analysis of poisoning cases admitted to our intensive care unit and evaluation of mortality related factors. Tepecik Eğitim. Ve Araştır. Hast. Dergisi 2015; 25(1):28-32.
6. Sorge M, Weidhase L, Bernhard M, Gries A, Petros S. Self-poisoning in the acute care medicine 2005-2012. Anaesthesist. 2015 Jun;64(6):456-62.
7. Kaya S, Kararmaz A, Karaman H, Turhanoğlu S. The Retrospective analysis of poisoning cases in intensive care unit. Dicle Tıp Dergisi 2006; 33:242-244.
8. Dağlı R, Kocaoğlu N, Bayır H, Hakkı M, Erbesler ZA, Kahraman M, et al. Yoğun bakım servisimizdeki intoksikasyon vakalarının incelenmesi. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp dergisi 2016;3(1):17-20.
9. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. Epub 2017 Nov 29.
10. Akkas M. Coşkun F, Ulu N, Sivri B. An epidemiological evaluation of 1098 acute poisoning cases from Turkey. Vet Hum Toxicol 2004; 46:213-215.
11. Özayar E, Değerli S, Güleç H, Şahin S, Dereli N. Retrospective analysis of intoxication cases in the ICU. Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Dergisi 2011;2(3):59-62.
12. Forsberg S, Höjer J, Ludwigs U. Hospital mortality among poisoned patients presenting unconscious. Clin Toxicol (Phila) 2012; 50:254-257.
13. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 371:579-587

Balneoterapinin Fibromiyalji Hastalarında Ağrı ve Yaşam Kalitesine Etkisi

The Effect of Balneotherapy On Pain and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia

Ahmet Karadağ¹, Muhammet Canbaş¹, Mesut Parlak²

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Sivas

²Numune Hastanesi, Farmakoloji Bölümü, Sivas

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Balneoterapinin (BT) fibromiyalji sendromu (FMS) olan hastalarda ağrı ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya; 18-65 yaş arasında, 2010 American College of Rheumatology kriterlerine göre FMS tanısı alan ve çalışmayı kabul eden, bilinen metabolik ve psikiyatrik hastalığı olmayan ve son 1 ay içinde yeni bir ilaç kullanmamış 98 kadın hasta dahil edildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri kaydedildi. Hastalar günde 1 defa olmak üzere her gün 20 dakika olacak şekilde toplam 21 seans BT aldı. Tüm hastalar tedavi öncesi ve sonrasında Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) ve Görsel Analog Skala (GAS) ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 98 FMS hastasının ortalama yaşı 53.04 ± 10.3 yıl, ortalama vücut kitle indeksi 29.06 ± 5.9 kg/m² ve hastalık süresi ortalama 54.91 ± 59.5 ay olarak belirlendi. FMS'li hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen GAS ve FEA skorları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.01$). FEA skorlarındaki azalma sigara içmeyen hastalarda daha fazlaydı ($p<0.05$).

Sonuç: FMS'li hastalarda BT sonrasında GAS değerlerinde ve FEA skorlarında anlamlı derecede azalma vardı. Bununla birlikte yaşam kalitesindeki artış sigara içmeyen FM'li hastalarda sigara içen FM'li hastalara oranla daha fazladır.

Anahtar kelimeler: Balneoterapi, fibromiyalji, tedavi, ağrı.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate effect of balneotherapy (BT) on pain and quality of life in patients with fibromyalgia (FMS).

Material and Methods: The study included 98 women without known metabolic or psychiatric disorder and history of new medication within prior month who were diagnosed as primary fibromyalgia according to 2010 American College of Rheumatology (ACR) criteria and accepted to participate to the study. The sociodemographic characteristics were recorded for all patients. All patients received 21 consecutive sessions of balneotherapy (20 minutes per day). The patients were assessed by Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and Visual Analog Scale (VAS) before and after therapy.

Results: The mean age of the all patients was 53.04 ± 10.3 years, the mean body mass index was 29.06 ± 5.9 kg/m², and the mean disease duration was 54.91 ± 59.5 months. In patients with FMS, there were significant differences between VAS and FIQ scores assessed before and after BT ($p=0.01$). Also, the extent of decrease in FIQ score was greater in non-smokers than smoker FM patients ($p<0.05$).

Conclusion: In patients with FM, there was a significant difference in VAS scores following BT. Moreover, there was also a significant difference in FIQ scores. However, the improvement in quality of life after BT was greater in non-smoker FM patients when compared to smoker FM patient.

Key words: Balneotherapy, fibromyalgia, treatment, pain.

Gönderme tarihi / Received: 07.02.2018 **Kabul tarihi / Accepted:** 27.02.2018

İletişim: Ahmet Karadağ, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Sivas

Tel: 05065335456 **E-posta:** dr_ahmetkaradag@hotmail.com

1. GİRİŞ

Fibromiyalji sendromu (FMS), yaygın vücut ağrısı, tutukluk ve hassas noktaların varlığı ile karakterize etyolojisi bilinmeyen bir kas iskelet sistemi hastalığıdır (1). FMS'de ağrıya ek olarak yorgunluk, sabah tutukluğu, depresyon, uyku bozukluğu başta olmak üzere çeşitli somatik ve psikolojik semptomlar da eşlik etmektedir (2). Yapılan klinik çalışmalarda, FMS'nin etyolojisi bilinmemekte ve patofizyolojisi net olarak açıklanamamaktadır. Bununla birlikte etyopatogeneizde genetik, çevresel, immünolojik faktörler, periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (3, 4).

Etyoloji net olarak belli olmadığından dolayı FMS için standart bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Mevcut kanıtlar, FMS'de tek bir tedavi seçeneğinin etkili olmadığını ve multidisipliner bir yaklaşımın gerektiğini belirtmektedir. FMS tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları hastaların semptomlarını azaltmakta ve fonksiyonel kapasitelerini artırmaktadır. FMS tedavisinde analjezikler ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçların tek başına etkinliğini gösteren çok az veri vardır (5). Anti-depresan ilaçlar FMS'de en sık kullanılan ilaçlardır. Antikonvülzanlar arasından pregabalin ve gabapentin FMS tedavisinde sık kullanılan ajanlardır. FMS tedavisinde non-farmakolojik tedavi yöntemleri hastanın fiziksel fonksiyonlarını ve aktivite düzeylerini artırmayı hedeflemektedir. Etkinliği kanıtlanmış yöntemler arasında hasta eğitimi, bilişsel davranışçı terapi, egzersiz ve tamamlayıcı tıp uygulamaları bulunmaktadır. Bunlara ek olarak FMS tedavisinde fizik tedavi ajanları, hidroterapi ve balneoterapi (BT) gibi yöntemler de sıklıkla kullanılmaktadır (6).

Balneoterapi (BT), termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların çeşitli yöntemler ile belli zaman aralığında tekrarlanarak kür tarzında uygulandığı bir tedavi yöntemidir (7). Kas iskelet sistemi ağrılarını tedavi etmek için farklı kültürlerde yıllardır kullanılmaktadır. Bu yüzden

FMS tedavisinde doğal bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir (8). BT'nin FMS semptomları üzerine anlamlı ve olumlu etkilerinin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat FMS'li hastalarda BT'nin ağrı ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran sınırlı sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Yapılan bu klinik çalışmalarda BT'nin etkisi genellikle farklı bir tedavi metodu ile kombine edilerek değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı balneoterapinin FMS'li hastalarda ağrı ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2010 American College of Rheumatology (ACR) tanı kriterlerine göre FMS tanısı almış 100 kadın hasta dahil edildi (9). İki katılımcı kendi isteği ile çalışmadan ayrıldı. Çalışma 98 FMS'li hasta ile tamamlandı. Çalışmaya 18-65 yaş arasında ACR 2010 tanı kriterlerine göre FMS tanısı alan ve çalışmayı kabul eden ve son 1 ay içinde yeni bir ilaç kullanmamış kadın hastalar dahil edildi. İnflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar, FMS dışında kas iskelet sistemi hastalığı olanlar, bilinen pulmoner, kardiyovasküler, hematolojik, psikiyatrik, metabolik ve endokrin bozukluğu olanlar, malignitesi olan, radyoterapi veya kemoterapi alan hastalar ile gebe veya laktasyonda olan bireyler dahil edilmedi.

Tüm katılımcılardan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri ve elektrolitleri, tiroid fonksiyon testleri ve tam idrar analizi yapıldı. Bu testlerin herhangi birinde anormallik saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, ilaç kullanım öyküsü, sigara alışkanlığı, hastalık süresi, boy ve kilosu kaydedildi.

FMS'li hastalar toplam 21 seans BT (1 seans/20dk/gün) aldı. BT seansları sırasında hastalar sadece terapötik havuzda dinlenip rahatladılar. BT için sıcaklığı 40°C olan ve kalsiyum

(655 mg/L) ve bikarbonattan (2003 mg/L) zengin termal su kullanıldı. Tüm hastaların ağrı ve fonksiyonel durumları tedavi öncesi ve sonrasında Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) ve Görsel Analog Skala (GAS) ile değerlendirildi.

Çalışmaya alınmadan önce tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu alındı. Bu çalışma için, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alındı ve çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı.

Fibromiyalji Etki Anketi (FEA): Hastaların fonksiyonel durum değerlendirmeleri FEA anket formu kullanılarak yapıldı. FEA, FMS tanılı hastaların durumlarını ve sonuçlarını takip eden 10 maddeden oluşan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. İlk madde, her biri 0-3 arası puanlanan 10 sorudan oluşmuştur. İkinci ve üçüncü maddelerde "hastalıktan etkilenme" ve "işe gidememe" tespiti için gün işaretlemesi istenir. FEA fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçer. Puan aralığı 0-100'dür. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Sarmer ve ark.(10) tarafından yapılmıştır.

Görsel Analog Skala (GAS): Hastalarda tüm vücut ağrı şiddetini sorgulamak için VAS kullanıldı. 10 cm uzunluğunda olan bir cetvel üzerinde 0 ağrı yok durumunu gösterirken, 10 en şiddetli ağrıyı göstermektedir. Hastalardan 10 cm'lik çizgi üzerinde ağrılarını ifade eden kısmı işaretlemeleri istendi.

2.1. İstatiksel Analiz

Elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın

önemlilik testi, eşleştirilmiş iki grup arasındaki farkların testi (paired-samples "t" testi), varyans analizi, Tukey testi ve pearson korelasyon uygulandı. Parametrik test varsayımları yerine getirilmediğinde Wilcoxon, Man-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi ve spearman testi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda birey sayısı, yüzdesi ve ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

3. BULGULAR

98 FM'li hasta çalışmayı tamamladı. Çalışmaya katılan FMS'li hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. FMS hastalarının klinik ve demografik özellikleri

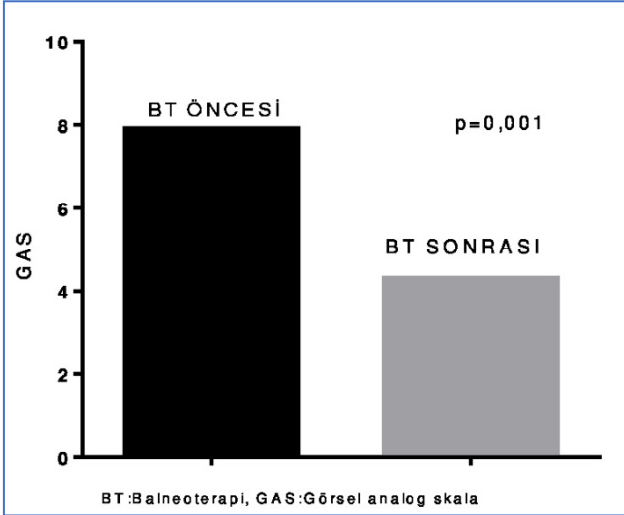
Klinik özellikler		Ortalama \pm SD		
Yaş, yıl		53.04 \pm 10.3		
VKİ, kg/m ²		29.06 \pm 5.9		
Hastalık süresi (ay)		54.91 \pm 59.5		
Balneoterapi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri	
GAS	7.90 \pm 1.2	4.28 \pm 1.4	0.01	
FEA	71.8 \pm 12.4	47.3 \pm 16.9	0.01	

GAS=Görsel Analog Skala, FEA=Fibromiyalji Etki Anketi, VKİ=Vücut Kitle İndeksi

Veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir.

FMS hastalarında BT öncesi ve sonrası değerlendirilen ortalama GAS skorları ve ortalama FEA arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0.05$). FMS hastaları, sigara içme durumu yönünden iki gruba ayrıldığında, ortalama FEA skorlarındaki azalma sigara içmeyen FMS'li hastalarda daha fazlaydı. FEA skorlarındaki azalma yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p = 0.01$). GAS

değerlerindeki azalma yönünden sigara içen ve sigara içmeyen FMS'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).



Şekil 1. BT öncesi ve sonrası GAS değerleri

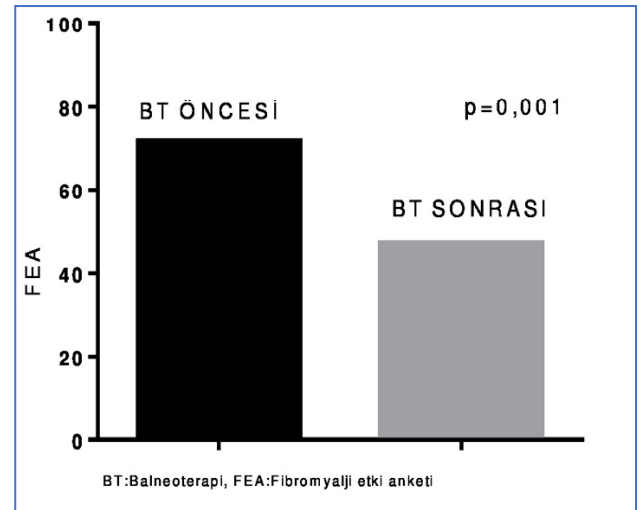
4. TARTIŞMA

FMS'li hastalarda ağrı ve yaşam kalitesi üzerine BT'nin etkisini araştırdığımız bu çalışmada FMS'li hastaların BT sonrasında GAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmanın olduğunu bulduk. Ayrıca BT sonrası FMS'li hastalarda FEA skorlarında da istatistiksel olarak anlamlı azalma bulduk. Bununla birlikte FEA skorlarındaki azalma sigara içmeyen hastalarda sigara içen hastalardan daha fazlaydı. Çalışmamızın bu bulguları daha önce yapılan klinik çalışmalar ile uyumludur (11,12). Literatürden farklı olarak FMS'li hastaların ağrı skorları ile sigara kullanımı arasında ilişki bulmadık (13).

FMS'li hastalarda yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği bilinmektedir (14). FMS'deki yaygın ağrı semptomu FMS'li hastalarda yaşam kalitesindeki bozulmanın ana nedenlerinden biridir. FMS tedavisinde ana amaç ağrının azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılmasına yöneliktir. FMS tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar hastalığın tedavisinde yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle FMS tedavisinde farmakolojik tedaviye ek olarak tamamlayıcı tedavi-

lerde yaygın olarak tercih edilmektedir (15). Daha önce yapılan klinik çalışmalarda BT'nin FMS tedavisinde etkili olduğunu bildirilmektedir (16-18). Balneoterapinin etkisinin beta endorfin ve kortizol düzeylerinde artışa neden olması, interlökin 1, prostaglandin E2 ve lökotrien B4 düzeylerini düşürdüğü ve antioksidan sistem üzerine olumlu etkisinden dolayı kaynaklandığı gibi farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür (11, 19-21).

Koçyiğit ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada FMS'li hastalara eğitim verdikten sonra bir gruba ek olarak BT uygulanmış ve BT alan grupta FEA ve GAS değerlerinde azalmanın sadece eğitim alan gruba oranla daha anlamlı olduğunu bulunmuştur (22).



Şekil 2. BT öncesi ve sonrası FEA skorları

Benzer şekilde Evcik ve ark. (23) ile Dönmez ve ark. (24) yaptıkları klinik çalışmalarda, BT uygulanan FMS'li hastalarda GAS değerleri ve FEA skorlarında anlamlı iyileşmeler tespit etmişlerdir. Fioravanti ve ark. (25) FMS'li hastalar ile yaptığı çalışmada, hastalar BT sonrası 16 hafta boyunca takip edilmiş ve tedavinin etkisinin devam ettiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda daha önce yapılan klinik çalışmalarda olduğu gibi BT alan FMS hastalarında GAS ve FEA değerlerinde anlamlı düzeyde iyileşmeler saptanmıştır.

FMS etyolojisinde suçlanan nedenlerden biri olan kas kan akımında azalma ve mikrosirkülasyonda bozukluk sonucu oluşan hipoksidir (26). Sigara mikrosirkülasyonu bozarak FMS semptomlarını şiddetlendirebilir. Sigara kullanımının kronik bel ve baş ağrısı ile FMS'deki kronik ağrı için risk faktörü olduğu bilinmektedir (27, 28). Sigara kullanımının FMS'li hastalarda ağrı ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini belirten klinik çalışmalar mevcuttur (29). Bizim çalışmamızda benzer şekilde sigara kullanan FMS'li hastalarda BT'den sonra yaşam kalitesinde iyileşme sigara kullanmayan hastalara oranla daha azdı. Sigara kullanımı serbest radikal üreterek oksidatif strese neden olmaktadır. Fazla miktarda oksidatif stres, BT'nin antioksidan etki kapasitesini aşarak kas yorgunluğuna ve kas liflerinde hasara neden olabilmektedir (30). Sigara kullanımının fiziksel performansı azaltabileceği ve yaşam kalitesini etkilediğini düşünmekteyiz. Literatürden farklı olarak sigara kullanan FMS'li hastalar ile kullanmayan hastalar arasında ağrı düzeyleri arasında fark yoktu. Bu klinik iyileşmenin FMS'li hastalarda BT'nin serum beta endorfin ve kortizol düzeyini arttırabileceğinden dolayı kaynaklandığını düşünmekteyiz (20, 22, 31)

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Öncelikle kontrol grubunun olmaması ve çalışmaya sadece bayan hastaların alınması en temel limitasyondur. Ayrıca hastaların tedavi sonrasında uzun dönem klinik takiplerinin yapılmaması, BT'nin etki mekanizmasını açıklayacak biyokimyasal parametrelerin gösterilmemesi ve hastaların BT merkezinde yatarak tedavi almaları nedeniyle günlük rutin yaşamlarından uzaklaşarak farklı bir ortamda bulunmaları diğer limitasyonlardır.

Sonuç olarak FMS tedavisinde temel hedef ağrının azaltılarak yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Balneoterapi, FMS tedavisinde etkili farmakolojik olmayan bir tedavi yöntemidir. FMS'li hastalarda balneoterapinin etkinliğini değerlendiren daha geniş hasta popülasyonunu içeren,

daha uzun takip süresi olan ve BT'nin etki mekanizmasını açıklamaya yönelik ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment* 2012;426130.
2. Theoharides TC, Tsilioni I, Arbetman L, Panagiotidou S, Stewart JM, Gleason RM, et al. Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;355:255-263.
3. Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy insight: fibromyalgia a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:364-72.
4. Albrecht PJ, Rice FL. Fibromyalgia syndrome pathology and environmental influences on afflictions with medically unexplained symptoms. *Rev Environ Health*. 2016;31:281-94
5. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2004; 292: 2388-95
6. Semiz EA, Hizmetli S, Semiz M, Karadağ A, Adalı M, Tuncay MS et al. Serum cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate levels after balneotherapy and physical therapy in patients with fibromyalgia. *Saudi Med J*. 2016;37:544-50
7. Bender T, Bariska J, Vághy R, Gomez R, Imre Kovács. Effect of balneotherapy on the antioxidant system--a controlled pilot study. *Arch Med Res*. 2007;38:86-9
8. Ablin JN, Häuser W, Buskila D. Spa treatment (balneotherapy) for fibromyalgia-a qualitative-narrative review and a historical perspective. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:63
9. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P et al.

- The American Collage of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research* 2010; 62:600-610.
10. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int* 2000;20:9-12.
 11. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2009;63:1068–84.
 12. McVeigh JG, McGaughey H, Hall M, Kane P. The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Rheumatol Int* 2008;2:119–30
 13. Weingarten TN1, Podduturu VR, Hooten WM, Thompson JM, Luedtke CA, Oh TH. Impact of tobacco use in patients presenting to a multidisciplinary outpatient treatment program for fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2009;25:39-3
 14. Campos R, Vázquez M. Health-related quality of life in women with fibromyalgia: clinical and psychological factors associated. *Clinical Rheumatology* 2012;31:347-55
 15. Ozkurt S, Dönmez A, Zeki Karagülle M, Uzunoğlu E, Turan M, Erdoğan N. Balneotherapy in fibromyalgia: a single blind randomized controlled clinical study. *Rheumatol Int*. 2012;32:1949-54
 16. Buckhardt CS, Goldenberg D, Crofford L, Gerwin R, Gowens S, Jackson K, et al. Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children. Glenview (IL): American Pain Society 4 th ; 2005. 109 p.
 17. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:536–41.
 18. Hauser Winfried, Kati Thieme B, Dennis C, Turk C. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome—A systematic review. *Eur J Pain* 2010;14:5–10.
 19. Bellometti S, Galzigna L. Function of the hypothalamic adrenal axis in patients with fibromyalgia syndrome undergoing mud-pack treatment. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999;19:27–33.
 20. Odabasi E, Turan M, Erdem H, Tekbas F. Does mud pack treatment have any chemical effect? A randomized controlled clinical study. *J Altern Complement Med* 2008;14:559–65.
 21. Bender T, Bariska J, Vághy R, Gomez R, Imre Kovács. Effect of balneotherapy on the antioxidant system-a controlled pilot study. *Arch Med Res* 2007;38:86-9
 22. Koçyiğit BF, Gür A, Altındağ Ö2, Akyol A, Gürsoy S. Comparison of education and balneotherapy efficacy in patients with fibromyalgia syndrome: A randomized, controlled clinical study. *Agri* 2016;28:72-8.
 23. Evcik D, Kızılay B, Gökçen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 2002;22:56–9.
 24. Dönmez A, Karagülle MZ, Tercan N, Dinler M, İşsever H, Karagülle M, Turan M. SPA therapy in fibromyalgia: a randomised controlled clinic study. *Rheumatol Int*. 2005;26:168-72.
 25. Ablin JN, Häuser W and Buskila D. Spa Treatment (Balneotherapy) for Fibromyalgia—A Qualitative-Narrative Review and a Historical Perspective. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:63805026.
 26. Morf S, Amann-Vesti B, Forster A, Franzeck UK, Koppensteiner R, Uebelhart D, et al. Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia - measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. *Arthritis Res Ther* 2005;7:209-16.
 27. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The

association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *Am J Med* 2010;123:7–35.

28. Orhurhu VJ, Pittelkow TP, Hooten WM. Prevalence of smoking in adults with chronic pain. *Tob Induc Dis.* 2015;17:13-7.
29. Goesling J, Brummett CM, Meraj TS, Moser SE, Hassett AL, Ditte JW. Associations Between Pain, Current Tobacco Smoking, Depression, and Fibromyalgia Status Among Treatment-

Seeking Chronic Pain Patients. *Pain Med* 2015;16:1433–442

30. Ergin Ç, Yurdalan SU, Demirbüken İ, Zengin O. Fatigue and Physical Activity Levels of Smoking and Non-smoking Healthy Sedentary Individuals. *Clin Exp Health Sci* 2016;6:51-5.
31. Pineda JO, Oberman LM. What Goads Cigarette Smokers to Smoke? Neural Adaptation and Mirror Neuron System. *Brain Research.* 2006;1121:128-35.

ÖZGÜN MAKALE/ORIGINAL ARTICLE

Kronik Subdural Hematomlar: Epidemiyoloji, Radyoloji, Hematolojik Parametreler ve Olgularımızın Cerrahi Sonuçları

Chronic Subdural Hematomas: Epidemiology, Radiology, Hematological Parameters and Surgical Results of Cases

Okan Türk¹, Can Yıldız², Davut Ceylan²

¹*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, İstanbul*

²*Sakarya Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, Sakarya*

ÖZET

Amaç: Kronik subdural hematoma (KSDH) ilk defa 1656 yılında JJ Wepfer tarafından bildirilmiş, 1857 yılında Virchow tarafından Pakimeningitis hemorajika interna olarak tanımlanmıştır. KSDH sıklığı yaşla değişmektedir. Hafif kafa travması ile birlikteliği literatürde %60-80 oranında bildirilmektedir. Bu çalışma ile rutin nöroşirurji pratiğinde sık karşılaşılan KSDH hastalarının takip ve tedavilerinde klinik deneyimimizi sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2016 Ocak - 2017 Aralık tarihleri arasında KSDH tanısı ile opere edilen hastaların klinik dosyalarından kayıtlar incelendi. Hastaların klinik dosyalarından yaş, cinsiyet, özgeçmiş, geliş şikâyeti, antikoagülan kullanımı, kafa travması varlığı, radyolojik görüntüleri, hematolojik parametreleri cerrahide uygulanan anestezi şekli, cerrahi method, rekürrens oranları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma, hastaların %20,9'u (n=14) kadın, %79,1'i (n=53) erkek olmak üzere toplam 67 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 16 ile 91 arasında değişmekte olup, ortalama $68,60 \pm 16,45$ yıldır. Cinsiyete ve yaşa göre yatış süreleri, ek hastalık varlığı ve görülen ek hastalık türlerine göre yatış süreleri arasında, ilaç kullanımı ve anestezi şekline göre yatış süreleri arasında ($p > 0,05$), N/L ile yatış süresi arasında ($r: 0,222$; $p > 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Cerrahi seçimler, anestezi tercihi ne kadar basit olarak görülse de mortalite ve morbiditede oldukça etkilidir. Sedoanaljezi ve lokal anestezi altında yapılan ameliyatların, cerrahi sürenin kısa olması nedeniyle özellikle komorbiditesi olan hasta grubunda güvenle tercih edilebileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik Subdural Hematomlar, Epidemiyoloji, Bilgisayarlı tomografi.

ABSTRACT

Aim: Chronic Subdural hematomas (CSDH) first reported in 1656 by JJ Wepfer. In 1857 CSDH was defined as Pachimeningitis hemoragica interna. Frequency of CSDH changes with age progression. It's reported in literature; CSDH coexists %60-80 with minor head trauma. We aimed to present our experience in follow-up and treatment of patients with CSDH which are frequently encountered in routine neurosurgical practice.

Materials and Methods: Cases of CSDH which were operated between January 2016- December 2017 evaluated retrospectively from Clinical Files. The patients' clinical files were evaluated retrospectively according to age, gender, personal background, complaint, use of anticoagulant, presence of head trauma, radiologic images, hematologic parameters, type of anesthesia, surgical method and recurrence rates.

Results: The study consists of total 67 cases which %20,9 (n=14) female and %79,1 (n=53) male. The ages of the cases ranged from 16 to 91 years with an average of $68,60 \pm 16,45$ years. The duration of hospitalization according to gender and age, the duration of hospitalization according to the presence of additional disease and the types of additional diseases seen, the duration of hospitalization according to drug use and anesthesia type ($p > 0,05$), between N / L and residence time ($r: 0,222$; $p > 0,05$) were not statistically significant.

Conclusions: However, it may seem so basic; Choices about Surgical techniques and type of anesthesia are effective about mortality and morbidity. Because of duration of surgery is shorter; it is shown that Surgeries performed with Sedoanalgesia and local anesthesia can be used safely especially for patients with comorbidity.

Keywords: Chronic Subdural Hematomas, Epidemiology, Computerized Tomography.

Gönderme tarihi / Received: 14.05.2018 **Kabul tarihi / Accepted:** 30.09.2018

İletişim: Dr. Okan Türk, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye, 34230

Tel: 0 (532) 781 49 61 **E-posta:** drokanturk@yahoo.com

1. GİRİŞ

Kronik subdural hematoma (KSDH) ilk defa 1656 yılında JJ Wepfer tarafından bildirilmiştir, 1857 yılında Virchow tarafından Pakimenejitis hemorajika interna olarak tanımlanmıştır (1-3). KSDH sıklığı yaşla değişmektedir. Literatürde 65 yaşından önce 3.4/100000 oranındayken, 65 yaşından sonra 8-58/100000 oranında görülür (4, 5). Hafif kafa travması ile birlikteliği literatürde %60-80 oranında bildirilmektedir (6,7).

Oluşumu hakkında fibrinolizis teorisi ve osmotik teoriler gibi çeşitli teoriler sunulmuş fakat hala fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamıştır (1,3).

Klinikte asemptomatik olabileceği gibi, en basit şikayet olan baş ağrısından, daha ciddi bulgular olan bellek bozukluğu, fokal nörolojik defisit ve nöbete kadar değişen semptomlar görülebilmektedir (8). KSDH' un kesin tanısı kranial bilgisayarlı tomografi (BBT) ve kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konulur (1,4).

Son zamanlarda çıkan literatürlerde, ortalama trombosit hacminin (MPV) ortalama yaşam süresi üzerine etkili olduğu, nötrofil-lenfosit (N/L) oranının ise stres yanıtı ve akut inflamatuvar yanıtı göstermede kullanılan önemli parametreler olduğu düşünülmektedir (9,12).

KSDH'nin kesin tedavisi cerrahi ile boşaltımdır. Cerrahi yöntem literatürde hala tartışmalıdır. Twist-drill kraniostomi, tek-çift burr-hole ile kraniostomi ve kraniotomi en sık kullanılan cerrahi tekniklerdir. Burr-hole ile drenaj uygulamaları daha az invaziv, uygun şartlarda lokal anestezi ile yapılabilmesi, yüksek riskli hastalarda yüksek başarı oranına sahip olması nedeniyle günümüzde en çok tercih edilen tekniktir. Literatürde cerrahi sonrasında rekürrens %3.7-30 bildirilmektedir (1,5,6,13,14).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2016 Ocak - 2017 Aralık tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde KSDH tanısı ile opere edilen hastaların tamamını klinik dosyalarından yaş, cinsiyet, özgeçmiş, geliş şikayeti, antikoagülan kullanımı, kafa travması ile başvuru arasında geçen süre, geliş nörolojik muayeneleri, radyolojik olarak hematomun lokalizasyonu, kranial BBT'de dansitesi, parsiyel trombotik zamanı (PTT), protrombin zamanı (PT), INR (international normalized ratio) değerleri, hemoglobin, hematokrit, trombosit, MPV, trombosit dağılım genişliği (PDW), lökosit, nötrofil, lenfosit ve N/L oranı, cerrahide uygulanan anestezi şekli, cerrahi method, rekürrens oranları retrospektif olarak değerlendirildi. Yapılan çalışmamızın verileri kayıtlar incelenerek elde edildiği için etik onayı alınmamıştır.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi; üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların %20,9'u (n=14) kadın, %79,1'i (n=53) erkek olmak üzere toplam 67 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 16 ile 91 arasında değişmekte olup, ortalama $68,60 \pm 16,45$ yıldır. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı ve hasta özellikleri tablo 1 ve 2 'de özetlenmiştir.

Olguların %23,9'una (n=16) tek, %74,6'sına (n=50) çift Burr-Hole açılmış ve %1,5'ine (n=1) kraniektomi yapılmıştır. Nörolojik muayene sonucunda olguların %46,3'ünde (n=31) nörolojik defisit (bilinçte bozulma, hemipleji, hemiparazi vb.) görülmezken, %53,7'sinde (n=36) nörolojik defisit saptanmıştır. Tomografi görüntüsü %46,3 (n=31) hipodens, %53,7 (n=36) mikst olarak bulunmuştur.

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

Tanımlayıcı Özellikler		n (%)
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	16-91 (73)
	Ort ± SS	68,60 ± 16,45
Cinsiyet	Kadın	14 (20,9)
	Erkek	53 (79,1)
Ek hastalık durumu	Yok	16 (23,9)
	Var	51 (76,1)
Bulunan ek hastalıklar (n=51)	Diyabet	16 (31,4)
	Hipertansiyon	33 (64,7)
	Kalp yetmezliği/KAH	14 (27,5)
	Diğer	16 (31,4)
İlaç kullanımı	Belirtilmemiş	23 (34,3)
	Kullanmıyor	17 (25,4)
	Kullanıyor	27 (40,3)
	Aspirin	21 (77,8)
	Klopidogrel	4 (14,8)
Coumadin	2 (7,4)	

Cinsiyete ve yaşa göre yatış süreleri arasında ($p>0,05$), ek hastalık varlığı ve görülen ek hastalık türlerine göre yatış süreleri arasında ($p>0,05$), ilaç kullanımı ve anestezi şekline göre yatış süreleri arasında ($p>0,05$), ameliyat süresi ile yatış süresi arasında ($r:0,013$; $p>0,05$), N/L ile yatış süresi arasında ($r:0,222$; $p>0,05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3).

4. TARTIŞMA

KSDH çoğunlukla yaşlı hastalarda minör travma sonrası görülen, nadiren çocukluk çağında görülen kafa içi kitle etkisiyle klinik oluşturan bir hastalıktır. Hemoraji duranın iç ve dış yaprakları arasında birikmektedir. Dış membranda damarlanma yok iken, iç membranda mevcut olan vasküler yapılardan çok odaklı kanamayı takiben fibrinolitik aktivitenin ve koagülasyon maddelerinin aşırı çalışması sonucu pıhtılaşmanın olmasını sağladığı düşünülmektedir (1).

Yaş artışıyla birlikte sıklığı artmakta yaş ortalaması literatürde 53-63 yaş arasındadır (1). Literatürde KSDH'da genellikle erkek/kadın oranı 2/1 dir (1). Bizim serimizde yaş ortalaması 68 iken kadın erkek oranı erkek lehine 4/1'dir.

Tablo 2: Hastalık Özelliklerine İlişkin Dağılımlar

Hastalık Özellikleri		n (%)
Yatış süresi (gün)	Min-Mak (Medyan)	1-30 (4)
	Ort±Ss	5,48±4,48
Anestezi şekli	Genel anestezi	35 (52,2)
	Lokal anestezi	32 (47,8)
Ameliyat süresi (dk)	Min-Mak (Medyan)	25-175 (70)
	Ort±Ss	68,73±31,57
Burr-Hole sayısı	Tek	16 (23,9)
	Çift	50 (74,6)
	Kraniektomi	1 (1,5)
Nörolojik muayene sonucu	Defisit yok	31 (46,3)
	Defisit var	36 (53,7)
Tomografi görüntüsü	Hipodens	31 (46,3)
	Mikst	36 (53,7)
N/L	Min-Mak (Medyan)	0,3-27 (3,1)
	Ort±Ss	4,79±4,92

KSDH de görülen klinik asemptomatik durumdan çok ağır kliniğe değişken olabilir. Gonzales (2) ve arkadaşlarının, Çelikoğlu ve arkadaşlarının (1), Liu ve arkadaşlarının (15) serisinde en sık baş ağrısı; hemipleji, ataksi diğer sık kliniklerdir. Bizim serimizde en sık klinik baş ağrısı ve bilinçte bozulma idi.

KSDH'de radyolojik değerlendirmede en sık kullanılan yöntem BBT olmasına rağmen, altın standart kranial MRG'dir. BBT'de beyin parankimine göre hipodens, izodens, hiperdens veya mikst dansitede olabilir (16). Bizim serimizde BBT görüntüsü %46,3 (n=31) hipodens, %53,7 (n=36) mikst olarak bulunmuştur.

Son literatürlerde sistemik inflamasyonun engellenerek beyin hasarının azaltılması bir tedavi yöntemi olarak gündeme gelmektedir (17). Literatürde gelişen beyin hasarının beyin kan akımında azalmaya, serebral otonöregülasyonda bozulmaya, kafa içinde basınç artışına neden olduğu bildirilmekte ve N/L oranı KSDH grupla-

rında yüksek çıkmaktadır (18). Ortalama trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunu gösteren bir parametredir. Mulley ve arkadaşlarının (19) çalışmasında akut inmeli hastalarda trombosit reaktivitesinde artış olduğunu, intraserebral kanamalı hastalarda azalma olduğunu bildirmişlerdir. Mayda ve arkadaşlarının (20) çalışmasında intraserebral kanamalı hastalarla, Tuzcu ve arkadaşlarının (18) çalışmasında travmatik intraserebral kanamalı hastalarda sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlar anlamlı bir değişiklik olmadığını söylemişlerdir. Bizim çalışmamızdaki değerler literatür grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 3: Yatış Süresine İlişkin Değerlendirmeler

		Yatış süresi (gün)			P
		n	Min-Mak (Medyan)	Ortalama \pm SS	
Yaş (yıl)	r		0,145		
	p		0,252		
Cinsiyet	Kadın	14	3-15 (5)	6,21 \pm 3,14	^a 0,062
	Erkek	53	1-30 (4)	5,28 \pm 4,77	
Ek hastalık durumu	Yok	16	2-8 (4)	4,31 \pm 1,40	^a 0,320
	Var	51	1-30 (5)	5,84 \pm 5,03	
Diyabet (n=51)	Yok	35	1-30 (5)	6,46 \pm 5,85	^a 0,229
	Var	16	2-9 (4)	4,50 \pm 1,97	
Hipertansiyon (n=51)	Yok	18	3-30 (4,5)	6,50 \pm 6,12	^a 0,328
	Var	33	1-25 (5)	5,48 \pm 4,39	
Kalp yetmezliği / KAH (n=51)	Yok	37	2-30 (5)	5,78 \pm 4,75	^a 0,716
	Var	14	1-25 (4,5)	6,00 \pm 5,90	
Diğer (n=51)	Yok	35	1-25 (5)	5,51 \pm 4,25	^a 0,510
	Var	16	2-30 (4,5)	6,56 \pm 6,52	
İlaç kullanımı	Belirtilmemiş	23	2-9 (4)	4,78 \pm 1,88	^b 0,898
	Kullanmıyor	17	3-8 (4)	4,59 \pm 1,42	
	Kullanıyor	27	1-30 (5)	6,63 \pm 6,66	
Anestezi şekli	Genel anestezi	35	1-30 (4)	5,71 \pm 4,99	^a 0,759
	Lokal anestezi	32	3-25 (4)	5,22 \pm 3,91	
Ameliyat süresi (dk)	r		0,013		
	p		0,916		
Burr-Hole sayısı	Tek	16	3-30 (4)	6,25 \pm 6,59	^a 0,976
	Çift	50	1-25 (4,5)	5,04 \pm 3,39	
	•Kraniektomi	1	15-15 (15)	15,00 \pm 0	
NLR	r		0,222		
	p		0,073		

•Gruptaki kişi sayısı yetersiz olduğun istatistiksel değerlendirmeye dâhil edilememiştir.

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

^a Mann Whitney U Test

^b Kruskal Wallis Test

Cerrahi teknik seçiminde literatürde çok sayıda yayın mevcuttur. Günümüzde teknik seçiminde en az invaziv olanlar ağırlık kazanmaktadır. McKissock ve arkadaşlarının (21) KSDH'de burr hole ile boşaltımın başarısını sunmasıyla birlikte yöntem popüler hale gelmiştir. Tabaddor ve Shulman (22) twist-drill kraniostomi ile drenajın, burr-hole kraniostomi ve kraniotomiye göre daha avantajlı olduğunu bildirmişler, Çelikoğlu ve arkadaşları (1) tek veya çift burr-hole uygulamanın hızlı ve morbiditesi düşük bir girişim olduğunu sunmuşlardır. Bizim serimizde olguların %23,9'una (n=16) tek, %74,6'sına (n=50) çift burr-hole açılmış ve %1,5'ine (n=1) kraniektomi yapılmıştır. Burr-hole sayısına göre yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Cerrahi sonrası rekürrens literatüde %0-31 arasında değişmektedir (1). İleri yaş, yoğun serebral atrofi, antikoagülan kullanımı, travma ile ilk başvuru arasındaki uzun süre, büyük hematoma, hematoma septasyon, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği varlığı, geliş nörolojik durum kötülüğü, cerrahi boşaltımdaki yetersizlik, ve postoperatif yoğun pnömosefali varlığı rekürrensdeki önemli risk faktörleridir (1,2,23). Weigel ve arkadaşları (24) twist-drill kraniostomide rekürrensi %33, burr-hole kraniostomide ise %12.1 olarak saptamışlardır. Bizim serimizde radyolojik rekürrens %18 olmasına rağmen cerrahi gerektiren rekürrens %9,2 olduğu görülmüştür.

Antikoagülan kullanımı beyin cerrahisinde operasyonu belirgin derecede zorlaştırmaktadır. Travma öyküsünün bulunmadığı hastalarda, en sık predispozan etken olarak bu ilaçların kullanıldığı saptanmaktadır (25). Lindvall ve arkadaşları travma öyküsü olan hastalarda antiagregan ve / veya antikoagülan kullanımı oranını %18 bulurken, Tuğcu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda gibi antiagregan ve antikoagülanların tekrarlama ile ilişkisini araştıran yakın zamanlı çalışmalarda anlamlı bir fark saptanmamıştır

(25,26). Bizim çalışmamızda da antiagregan kullanımı ile istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır.

Yatış süresi ile anestezi şekli sedoanaljezi ve lokal anestezi altında yapılan ameliyatlarda yatış süresinin daha kısa olması maliyetin azalması açısından önemlidir.

Anestezi şekli ile ameliyat süresi sedoanaljezi ve lokal anestezi altında yapılan ameliyatlarda ameliyat süresinin genel anestezi altında yapılan ameliyatlara göre belirgin kısa olması özellikle komorbiditesi olan ve yaşlı hasta grubunda güvenle tercih edilebileceğini göstermektedir.

KSDH'nin görüldüğü yaşlarda toplumda sık görülen diyabet çeşitli mekanizmalar ile kanama üzerine etki edebilir. Yamamoto ve arkadaşları diyabet varlığının tekrarlayan KSDH'li olgularda yatıklılık oluşturduğunu göstermişlerdir (26). Torihashi ve arkadaşları ise ters görüşü savunmuşlar ve diyabetli hastalarda viskozite artışı, ozmotik artış nedeniyle buna bağlı pıhtılaşmanın artacağını savunmuşlar fakat bu görüşü de ispatlamamışlardır (27). Tuğcu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diyabet ile rekürrensi ilişkilendirilememiştir (25). Bizim serimizde ek hastalık görülme oranı %76,1 (n=51) bulunmuştur. Ek hastalık varlığı, görülen ek hastalık türlerine göre yatış süreleri ve sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Travma, KSDH'li hastalarda en önemli etiyolojik etkindir (25,28). Tuğcu ve arkadaşları çalışmasında travma ile cerrahi arası geçen ortalama süre 48,7 gündür (25). Stanic ve arkadaşları 60 günden daha kısa süreli travma öyküsü olan hastalarda rekürrens oranının yüksek bulmuşlardır (29).

5. SONUÇ

Sonuç olarak KSDH anatomik ve hematolojik parametrelerin birleşerek oluştuğu kronik hastalık durumudur. Tedavi basit olarak kitle etkisinin kaldırılmasına yönelik cerrahi girişimlerdir. Bu cerrahi seçimler, anestezi tercihi ne kadar basit olarak görülse de mortalite ve morbiditede oldukça etkilidir. Sedoaneljezi ve lokal anestezi altında yapılan ameliyatların, cerrahi sürenin kısa olması nedeniyle özellikle komorbiditesi olan hasta grubunda güvenle tercih edilebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Çelikoğlu E, İş M, Yılmaz M, Kiraz İ, Ramazanoğlu AF, Alkan B. Kronik Subdural Hematom Olgularımızın Cerrahi Sonuçları. *Sinir Sistemi Cerrahisi Derg* 2014;4(1):36-41.
2. Gelabert-González M, Iglesias-Pais M, García-Allut A, Martínez-Rumbo R. Chronic subdural haematoma: surgical treatment and outcome in 1000 cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:223-9.
3. Virchow R. Das Hamatom de dura mater. *Ver Phys-MedGes Würzb* 1857;7:134-42.
4. Ducruet AF, Grobelny BT, Zacharia BE, Hickman ZL, Derosa PL, Anderson K, et al. The surgical management of chronic subdural hematoma. *Neurosurg Rev* 2012;35:155-69.
5. Ko BS, Lee JK, Seo BR, Moon SJ, Kim JH, Kim SH. Clinical analysis of risk factors related to recurrent chronic subdural hematoma. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;43:11-5.
6. Frati A, Salvati M, Mainiero F, Ippoliti F, Rocchi G, Raco A, et al. Inflammation markers and risk factors for recurrence in 35 patients with a posttraumatic chronic subdural hematoma: a prospective study. *J Neurosurg* 2004;100:24-32.
7. Okada Y, Akai T, Okamoto K, Iida T, Takata H, Iizuka H. A comparative study of the treatment of chronic subdural hematoma burr-hole drainage versus burr-hole irrigation. *SurgNeurol* 2002;57:405-9.
8. Ernestus RI, Beldzinski P, Lanfermann H, Klug N. Chronic subdural hematoma: surgical treatment and outcome in 104 patients. *SurgNeurol* 1997;48:220-5.
9. Ziai WC, Torbey MT, Kickler TS, Oh S, Bhardwaj A, Wityk RJ. Platelet count and function in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003; 12:201-6.
10. Arıkanoğlu A, Çevik MU, Uzar E, Acar A, Akıl E, Ekici F, et al. İntraserebral kanamalı hastalarda ortalama trombosit hacminin artışı. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2012; 18:54-6.
11. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyteratio as predictor of new on set atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2010; 105: 186-91.
12. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2007; 73: 215-20.
13. Nakaguchi H, Tanishima T, Yoshimasu N. Relationship between drainage catheter location and postoperative recurrence of chronic subdural hematoma after burr-hole irrigation and closed-system drainage. *J Neurosurg* 2000;93:791-5.
14. Nakaguchi H, Tanishima T, Yoshimasu N. Factors in the natural history of chronic subdural hematomas that influence their postoperative recurrence. *J Neurosurg* 2001;95:256-62.
15. Liu Y, Xia JZ, Wu AH, Wang YJ. Burr-hole craniotomy treating chronic subdural hematoma: a report of 398 cases. *Chin J Traumatol* 2010;13:265-9.
16. Kostanian V, Choi JC, Liker MA, Go JL, Zee CS. Computed tomographic characteristics of chronic subdural hematomas. *Neurosurg Clin N Am* 2000;11:479-89.

17. Kamışlı S, Kamışlı Ö, Gönüllü S, Kaplan Y, Özcan C. Erken lökosit ve nötrofil yüksekliğinin serebral venöz trombozda prognostik önemi. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2012; 18: 39-42.
18. Tuzcu K, Davarcı I, Hakimoğlu S, Yengil E, Aras M, Sarı A, et al. Evaluation Of Neutrophil/Lymphocyte Ratio And Mean Platelet Volume In Patients With Acute And Chronic Subdural Hemorrhage. *Mustafa Kemal Üniv. Tıp Derg*, 2013; 4(14),23-30,
19. Mulley GP, Heptinstall S, Taylor PM, Mitchell JR. ADP- induced platelet release reaction in acute stroke. *Thromb Haemost.* 1983; 50: 524-6.
20. Mayda-Domac F, Misirli H, Yilmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. *J Stroke and Cerebrovasc Dis* 2010;19: 66-72.
21. McKissock W, Richardson A, Bloom WH. Subdural haematoma: a review of 389 cases. *Lancet* 1960;1: 1360-5.
22. Tabaddor K, Shulmon K. Definitive treatment of chronic subdural hematoma by twist-drill craniostomy and closed-system drainage. *J Neurosurg* 1977;46:220-6.
23. Okada Y, Akai T, Okamoto K, Iida T, Takata H, Iizuka H. A comparative study of the treatment of chronic subdural hematoma burr-hole drainage versus burr-hole irrigation. *Surg Neurol* 2002;57:405-9.
24. Weigel R, Schmiedek P, Krauss JK. Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2003;74:937-43.
25. Tuğcu B, Tanrıverdi O, Baydın S, Günaldı Ö, Ofloğlu E, Demirgil BT. Tekrarlayan kronik subdural hematoma önceden öngörülebilir mi? 136 olgunun retrospektif analizi. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010;23:44-49
26. Yamamoto H, Hirashima Y, Hamada H, Hayashi N, Origasa H, Endo S. Independent predictors of recurrence of chronic subdural hematoma: results of multivariate analysis performed using a logistic regression model. *J Neurosurg* 2003;98:1217-1221.
27. Torihashi K, Sadamasa N, Yoshida K, Narumi O, Chin M, Yamagata S. Independent predictors for recurrence of chronic subdural hematoma: a review of 343 consecutive surgical cases. *Neurosurgery* 2008;63:1125-1129.
28. Lindvall P, Koskinen LO. Anticoagulants and antiplatelet agents and the risk of development and recurrence of chronic subdural haematomas. *J ClinNeurosci* 2009;16:1287-1290.
29. Stanasic M, Lund-Johansen M, Mahesparan R. Treatment of chronic subdural hematoma by burr-hole craniostomy in adults: influence of some factors on postoperative recurrence. *ActaNeurochir (Wien)* 2005;147:1249-1256.

Birinci Basamağa Başvuran Bireylerde Hipertansiyon Risk Faktörleri

Hypertension Risk Factors of Individuals in Primary Care

Nuran Şahin¹, Pınar Döner Güner¹, Emre Dirican², Erhan Yengil¹, Cahit Özer¹

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Hatay

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Hatay

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda birinci basamağa başvuran bireylerdeki hipertansiyonun risk faktörlerinin belirlenmesi ve belirlenen faktörlere göre risk katsayılarının bulunması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel tanımlayıcı tipte olan çalışmamızda 2016 yılının Mart ayı içerisinde bir aylık süre zarfında Serinyol, Karaali, Anayazı'daki Aile sağlığı merkezlerine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18 yaş üstü hastalara hipertansiyon risk faktörlerini sorgulayan anket uygulandı. Anketler uygulandıktan sonra elde edilen veriler hipertansiyon ile ilişkili olduğu düşünülen risk faktörleri açısından değerlendirildi.

Bulgular: Değerlendirmeye alınan 281 hastanın 104'ü (%37) hipertansiyonu olan ve 177'si (%63) hipertansiyonu olmayan hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamızda 65'i (%62,5) kadın 39'u (%37,5) erkek olan hipertansiyonlu hastaların yaş ortalaması 47.32 ± 17.41 'dir. Hipertansiyonu olmayan 101 (%57,1) kadın 76 (%42,9) erkek katılımcının yaş ortalaması 37.55 ± 13.97 'dir. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre hipertansiyon için risk faktörü olduğu belirlenen parametrelerle yapılan lojistik regresyon analizinde Beden Kitle İndeksi (BKİ) ($p=0.001$, OR:3.707), ek hastalık (diabetes mellitus, kalp hastalığı, kolesterol) varlığı ($p=0.002$, OR: 6.883) ailede hipertansiyon olması durumu ($p=0.001$, OR: 2.776), ilaç kullanımı ($p=0.545$), hastaların yürüyüş yapmaması ($p=0.844$), beslenme (yağlı-tuzlu) alışkanlığı ($p=0.001$, OR:1.615) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Hipertansiyon için bulunan risk faktörlerinin kontrol altına alınması ve takip edilmesi kardiovasküler rahatsızlıkları, serebrovasküler rahatsızlıklar vb. gibi birçok hastalığın altında yatan etkenin önüne geçilmesinde önemli rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: Birinci basamak, risk faktörleri, lojistik modeller

ABSTRACT

Objective: The study was performed to determine the risk factors of hypertension in individuals who have been admitted to the primary purpose of the presence of risk factors and according to specified factors.

Methods: In this cross-sectional descriptive study all patients over 18 who admit to Serinyol, Karaali, Anayazı Family Health Centers within one-month period in March 2016 were asked to fill in a questionnaire on hypertension risk factors. The data obtained after administered questionnaires were evaluated risk factors thought to be associated with hypertension.

Results: Of the 281 patients evaluated, 104 (37%) were hypertensive and 177 (63%) were not hypertensive. In our study, 65 (62,5%) were female and 39 'u (37,5%) were male and the average age of 47.32 ± 17.41 hypertensive patients. 101 without hypertension (57,1%) were female and 76 (%42,9) were male, mean age of 37.55 ± 13.97 participants. Univariate analysis results according to the analysis of logistic regression performed with the parameters set to be a risk factor for hypertension, BKİ ($p = 0.001$, OR: 3.707), comorbidities (diabetes mellitus, heart disease, hypertension, cholesterol) assets ($p = 0.002$, OR: 6883) family has hypertension ($p = 0.001$, OR: 2776), use of medications ($p = 0.545$), not to make walking patients ($p = 0.844$), feeding (oil-salty) habits ($p = 0.001$, OR: 1.615), respectively.

Conclusion: Controlling and monitoring the risk factors for hypertension, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, etc. It plays an important role in avoiding the underlying factor of many diseases such as.

Keywords: Primary care, logistic models, risk factors

Gönderme tarihi / Received: 18.10.2018

Kabul tarihi / Accepted: 21.12.2018

İletişim / Correspondence: Nuran Şahin, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Hatay

Tel.: +90 (532) 2283231 E-posta: dr.nuransahn@gmail.com

1. GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) dünyada en sık görülen kronik hastalıklar arasında yer almaktadır ve bu nedenle önemli bir sağlık sorunudur (1). Dünya genelinde erişkinlerde HT prevalansı %28 ile %67 arasında değişmektedir (2-3). Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) isimli çalışmada hipertansiyon prevalansı erkeklerde %37,7 kadınlarda %46,3 (toplamda %33,7) olarak belirlenmiştir (4). Hipertansiyon, özellikle serebrovasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları, kalp ve böbrek yetmezliğinin gelişmesinde önemli bir etyolojik faktördür (5). Kan basıncı yükseldikçe bu rahatsızlıklara bağlı ölüm oranı artmaktadır. Hastaların risk faktörleri saptanarak, erken tanı ve tedavisi yapılarak ve gerekirse komplikasyonların önlenmesi amacıyla üst basamağa sevki yapılarak HT'ye bağlı morbidite ve mortalite oranı azaltılabilir (6).

Risk faktörlerine bakılırsa; Esansiyel (Primer) hipertansiyonda; beslenme alışkanlıkları, tuz tüketimi, obezite, sigara ve alkol kullanım durumu, fiziksel aktivite, psikososyal ve kültürel faktörler, genetik yatkınlık, dislipidemi, hiperinsülinemi, hiperürisemi, glukoz tolerans bozukluğu ile aile öyküsü gösterilmektedir (7). Sekonder HT de altta yatan organik bir patoloji bulunmaktadır.

Hipertansif hastaların önemli bir bölümü yeterli tedavi almamaktadır (8-9). Bu nedenle tüm dünyada boyutları giderek yükselen bu sağlık sorununa yönelik çabaların artırılması zorunlu görülmektedir. Literatür taramasına göre ülkemizde ve bölgede hipertansiyon risk faktörlerinin birinci basamakta prevalansına yönelik çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda birinci basamağa başvuran bireylerdeki hipertansiyonun sıklığı ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tanımlayıcı tipte olan çalışmamız için Mustafa Kemal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı ve Hatay İl Halk Sağlığı Müdürlüğünden izin alındı. Anket formu 18 yaş üstü birinci basamağa başvuran (gebe hastalar dahil) 281 kişiye uygulandı. Bu form hastanın sosyodemografik özelliklerini ve hipertansiyon risk faktörlerini içeren sorular içeriyordu. Toplam 24 sorudan oluşmaktaydı. 2016 yılının mart ayı içerisinde bir aylık süre zarfında, Serinyol, Karaali, Anayazı'daki Aile sağlığı merkezlerine (ASM) başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18 yaş üstü hastalara uygulandı. Anketler intörn hekimler ve asistan hekimler tarafından hasta ile yüz yüze görüşerek yapıldı. Çalışmamıza, okuma yazma bilmeyen, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve onam veremeyecek durumda psikolojik rahatsızlığı olan hastalar dahil edilmedi.

Anket formu uygulanan hastalara ayrıca ayak kabız olarak boyları ölçüldü, baskül ile ağırlıkları tartıldı ve üst koldan sfigmomanometre ile kan basınçları (KB) ölçüldü. KB ölçümünde deneklerin en az 10 dakika dinlenmiş olmasına dikkat edildi.

Veriler, araştırmacı tarafından hazırlanan anket formunun görüşmeci aracılığıyla hastalara doldurulmasıyla toplandı. Toplanan veriler %95 güvenle, SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak analiz edildi. Kullanılan bütün istatistiksel testlerin önemlilik sınırı 0,05 olarak belirlendi. Verilerin analizi için önce kayıp değerler incelendi. Çalışmanın sonuçlarını önemli ölçüde değiştirebilecek gözleme rastlanmadı. Çalışmada belirtilen demografik özellikler için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normallik kontrollerinden sonra parametrik Student-t testi, non-parametrik ki-kare testleri uygulandı. Hipertansiyon için risk faktörlerinin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. Lojistik regresyon analizinde önce parametrelerin kategorileri dikkate alınmadan

daha sonra kategoriler arasındaki farklar da analize dahil edilerek model oluşturuldu.

3. BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 281 hastanın 104'ü (%37) hipertansiyonu olan ve 177'si (%63) hipertansiyonu olmayan hastalardan oluşmaktadır. Katılımcıların 65'i (%62,5) kadın 39'u (%37,5) erkek olan hipertansiyonlu hastaların yaş ortalaması (yıl) 47.32 ± 17.41 idi. Hipertansiyonu olmayan 101 (%57,1) kadın 76 (%42,9) erkek katılımcının yaş ortalaması (yıl) 37.55 ± 13.97 idi. Hastaların 146'sı (%52) evli, 109'u (%38,8) bekar ve 26'sı (%9,3) ise boşanmış idi. Hastaların sistolik kan basıncı (SKB) kadın katılımcılarda ortalama $133,22 \pm 14,77$ mmHg, erkeklerde $123,52 \pm 18,40$ mmHG idi. Diyastolik kan basıncı (DKB) ortalama kadınlarda $84,10 \pm 9,10$ mmHg, erkeklerde $78,75 \pm 10,89$ mmHg olarak bulundu. Kadın ve erkek katılımcılar arasında ek hastalık, felç geçirme, görme kaybı, ilaç kullanımı, yürüyüş yapma ve beslenme oranları arasında fark olduğunu gösteren anlamlı bir bulguya rastlanılmadı ($p > 0.05$). Ancak kadın katılımcılarda horlamanın ve sigara kullanımı erkeklerle göre daha yüksek yüzdeye sahip olduğu görüldü (sırasıyla $p = 0.001$, $p = 0.003$). BKİ grupları için kadın erkek katılımcılar arasındaki farklılık aşırı kilolu grubundan kaynaklandığı bulundu ($p = 0.012$). Aşırı kilolu grup analizden çıkarıldığından kadın ve erkekler için beden kitle indekslerinde farklılık bulunmadı ($p = 0.999$) (Tablo 1).

Hipertansiyon ile ilişkili olacağını düşündüğümüz parametrelerin tek değişkenli analizi Tablo 2'de gösterilerek lojistik regresyon modeline dahil edilecek değişkenler belirlendi. Değişkenlerden önemliliği %25'in altında olanlar ($p < 0.025$) lojistik regresyon analizine dahil edildi. Bu belirleme kriterine göre modele dahil edilecek değişkenler; katılımcıların BKİ'si, ek hastalık durumu, ailede hipertansiyon öyküsü, herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadığı, yürüyüş yapma durumu

ve beslenme alışkanlığıdır. Veriler lojistik regresyon analizinde değerlendirilirken değişkenlerin direkt olarak alt kategorilerine göre modele katkısı ve anlamlılığı değerlendirildi (Tablo 2).

Tablo 3'de lojistik regresyon metoduyla değerlendirilen (Enter Metot) değişkenlerin önem kontrolü ve risk katsayıları yer almaktadır. Lojistik regresyon analiz sonuçları için doğru sınıflama yüzdesi %87,7 olarak bulundu. Bulunan sonuçlara göre katılımcıların BKİ grupları hipertansiyon için anlamlı bulundu ($p = 0.001$, OR:3.707, CI:2.298-5.978). Ancak BKİ gruplarından hipertansiyon için öne çıkan bir kategori bulunmadı. Örneğin aşırı kilolu olma ile normal kilolu olma arasında hipertansiyon için risk teşkil etmesi bakımından farklılık gösterecek bir bulguya rastlanılmadı. Ayrıca obez kategorisinin OR güven sınırlarının çok geniş çıkmasının sebebi bu kategorinin diğer kategorilere göre daha az veriyi ihtiva etmesidir. Katılımcıların ek hastalığının olması ve ailesinde hastalık öyküsü olması hipertansiyon için önemli risk faktörüdür (sırasıyla $p = 0.001$, OR:6.204, CI: 1.596 – 24.119 ve $p = 0.001$, OR:4.159, CI: 1.975 – 8.758). Katılımcıların düzenli yürüyüş yapma yapmamaları hipertansiyon için risk teşkil etmediği görüldü ($p = 0.913$). Beslenme alışkanlığı hipertansiyon bakımından önemli bulundu ($p = 0.001$, OR:1.615, CI: 1.271-2.052). Ayrıca yağlı ve tuzlu beslenme alışkanlığı olanların bu maddeleri tüketmeyenlere göre hipertansif olma olasılığı oldukça yüksek idi ($p = 0.001$, OR: 4,395, CI: 2.062 – 9.365).

Şekil 1'de yapılan lojistik regresyon analizinin geçerliliği için olasılık değerleri elde edilip ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi çizildi. Eğri altında kalan (AUC) %87,9 ($p = 0.01$) olarak hesaplandı. Bu oran, regresyon modelinin belirlenen risk faktörleriyle hipertansiyonlu olup olmamayı açıklamaktaki başarısını göstermektedir.

Tablo 1. Tüm katılımcıların tanımlayıcı istatistikleri

	Kadın	Erkek	p
Yaş ¹	41.01 ± 16.16	41.41 ± 15.88	0.839*
SKB ¹	133.22 ± 14.77	123.52 ± 18.4	0.001*
DKB ¹	84.10 ± 9.16	78.75 ± 10.89	0.001*
Medeni Durum²			
Evli	90 (54.2)	56(48.7)	0.012**
Bekâr	66 (39.8)	43(37.4)	
Boşanmış	10 (6)	16(13.9)	
BKİ²			0.001**
Zayıf	2 (1.2)	2 (1.8)	
Normal Kilo	59 (36)	56 (50)	
Fazla Kilo	81 (49.4)	33 (29.5)	
Obez	22 (13.4)	21 (18.8)	
Ek Hastalık²			0.832**
Ek Hastalık Var	50 (30.1)	36 (31.3)	
Ek Hastalık Yok	116 (69.9)	79 (68.7)	
Felç Geçirme Durumu²			0.534***
Felç Geçirme Var	8 (4.8)	3 (2.6)	
Felç Geçirme Yok	158 (95.2)	112 (97.4)	
Görme Kaybı²			1.000***
Görme Kaybı Var	5 (3)	3 (2.6)	
Görme Kaybı Yok	161 (97)	112 (97.4)	
Ailede Hipertansiyon²			0.170**
Ailede Hipertansiyon Var	86(51.8)	50(43.5)	
Ailede Hipertansiyon Yok	80(48.2)	65(56.5)	
İlaç Kullanımı²			0.714**
İlaç Kullanıyor	50 (30.1)	37 (32.2)	
İlaç Kullanmıyor	116(69.9)	78 (67.8)	
Horlama²			0.001**
Horlama Var	83(50.6)	35(30.4)	
Horlama Yok	83(49.4)	80(69.6)	
Sigara²			0.003**
Kullanıyor	71 (42.8)	29 (25.2)	
Kullanmıyor	95 (57.2)	86 (74.8)	
Yürüme²			0.460**
Yürüyüş Yapıyor	47 (28.3)	28 (24.3)	
Yürüyüş Yapmıyor	119 (71.7)	87 (75.7)	
Beslenme²			0.678**
Yağ ve Tuz Çok Az Miktarda Tüketenler	78 (47)	62 (53.9)	
Yağlı Besin Tüketenler	11 (6.6)	7 (6.1)	
Tuzlu Besin Tüketenler	5 (3)	4 (3.5)	
Yağlı ve Tuzlu Besin Tüketenler	72 (43.4)	42 (36.5)	

* Student t testi, ** Pearson Chi Square, *** Fisher Exact Test
¹(Ort. ± SD), ²N (%).

Zayıf: 18.5 ve altı, Normal Kilo: 18.5-24.99, Fazla Kilo: 25-29.99, Obez: 30+

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada Hatay ilinde Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran bireylerde Hipertansiyon prevalansı ve risk faktörlerini değerlendirmek açısından önemli sonuçlara ulaşıldı. Literatüre göre hipertansiyon ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen Hatay'da birinci basamakta yapılan hipertansiyon risk faktörleri ile ilgili olarak yapılan ilk çalışma olduğundan önemli bir çalışmadır. Hipertansiyon çok sık görülen, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan toplumsal bir sorundur. Hastaların azımsanmayacak bir kısmının kan basıncı yüksekliğinin farkında olmaması hipertansiyonun morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Bu hastalık kalp-damar hastalığı, böbrek yetmezliği, inme, beyin ve önemli organ hastalıkları, erken ölüm gibi ülke için birçok yönden yük getirecek durumlarla ilişkilidir (10). Hipertansiyon oluşumunda etkili patofizyolojik mekanizmalar içinde farklı faktörlerin etkileşimi vardır. Toplumda yaşlı nüfusun artması, obezite ve tuz kullanımının fazlalığı gibi bazı faktörler hipertansiyon prevalansında artışa yol açmaktadır (10,11). Aynı zamanda hipertansiyon çalışmada bulunan hipertansiyon ile ilişkili bazı risk faktörleri (Aile de hipertansiyon olması, beslenme alışkanlığı (tuzlu ve yağlı beslenme), ek hastalıkların varlığı ve BKİ oranı) ile ilişkili bulundu.

Türkiye'de erişkin popülasyonda en geniş çapta yapılmış olan epidemiyolojik çalışma Patent çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre 2003 yılında Türkiye'de hipertansiyon prevalansı %31,8 olarak bulunmuş daha sonra 2012 yılında yapılan Patent-2 çalışmasında ise bu oran %30,3 olarak bulunmuştur (10). Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması'na göre ülkemizde, 18 yaş üstü erişkinlerdeki hipertansiyon prevalansı %31,8, 65 yaş ve üstünde ise %75,1'dir (4).

Çalışmanın sonucu olarak alınan hastaların %37'sinde HT hastalığı belirlenmiştir ve bu hastaların %61'inde ek bir hastalık olduğu belir-

lendi. Birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da ek hastalığı olan insanlar da HT hastalığı daha fazla bulundu.

Daha önce yapılmış çalışmalarda erkek hastalarda HT hastalığı daha sık görülmüşken çalışmamızda HT tanısı alan hastaların çoğunun kadın hasta olduğu görüldü. Çalışmamızda HT hastalığı kadınlarda (%39,2) iken erkek hastalarda (%33,9) bulundu. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasında ise hipertansiyon prevalansı erkeklerde %37,7 kadınlarda %46,3 (toplamda %33,7) olarak belirlenmiştir (12). Daha önce yapılan çalışmalarda da fiziksel aktivitenin KB'yi düzenleyici rolü olduğu saptanmış olup uygun fiziksel aktivite ile sistolik ve diastolik kan basıncı 5mmHg azalabileceği belirtilmiştir (13). Aksine yaptığımız çalışmada kısa mesafe yürüyüşlerin HT hastalığına etkisi önemli bulunamadı (p=0.913).

62 erişkinin katıldığı bir vaka-kontrol çalışmasında hipertansif kişilerde normotansiflere göre beslenme bozukluğu anlamlı derecede daha sık bulunmuştur (14). Bu çalışma da hipertansif hastalarda yağlı ve tuzlu beslenme anlamlı derecede daha sık bulundu. Az yağlı ve tuzlu beslenme de KB'nin düşürülmesine ve kontrolüne destek olmaktadır (15).

Kan basıncını kontrol altına almada kilo vermenin yararlı olacağı düşüncesini doğrulayan kanıtlar, çocukluk, adolesan ve erişkin yaşlara kadar yapılan kilo verme ve kan basıncı izlemi çalışmalarından elde edilmiştir (15,16). Kilo ve kan basıncı arasında saptanan güçlü ilişki, kişinin aşırı kilo alması ile ilerde hipertansiyon riski altında kalacağını akla getirmektedir (17). Aşırı kilolu erişkinlerin kilo vermeleri ile kan basınçlarında bir düşme olduğu gözlenmiştir (10,18). Kilo vermenin kan basıncını düşürme etkisi yanında kan basıncının tuza duyarlılığını azalttığı ve insülin direnci ve dislipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerini de azalttığı görülmektedir (17,19,20). Erişkinlerde kilo vermek

zorca olsa da hipertansiyon gibi bir sonucun ortaya çıkması kilo vermeyi motive edebilmektedir (17).

Tablo 2. Hipertansiyon için belirlenen risk faktörlerinin tek değişkenli analizi

Parametreler n (%)	Hipertansiyon		P	
	Yok	Var		
Cinsiyet		177 (63)	104 (37)	0.001
	Kadın	101 (60.8)	65 (39.2)	
	Erkek	76 (66.1)	39 (33.9)	
Medeni Durum	Evli	87 (59.6)	59(40.4)	0.270
	Bekar	75 (68.8)	34 (31.2)	
	Boşanmış	15 (57.7)	11 (42.3)	
BKİ (kg/m ²)	Zayıf	2 (50)	2 (50)	0.001
	Normal Kilo	93 (80.9)	22 (19.1)	
	Fazla Kilo	75 (65.8)	39 (34.2)	
	Obez	3 (7)	40 (93)	
Ek Hastalık	Ek Hastalık Var	25 (29.1)	61 (70.9)	0.001
	Ek Hastalık Yok	152 (77.9)	43 (22.1)	
Ailede Hipertansiyon	Ailede Ht Var	66 (48.5)	70 (51.5)	0.001
	Ailede Ht Yok	111 (76.6)	34 (23.4)	
İlaç Kullanımı	İlaç Kullanıyor	28 (32.2)	59 (67.8)	0.001
	İlaç Kullanmıyor	149 (76.8)	45 (23.2)	
Sigara	Sigara içiyor	65 (65)	35 (35)	0.604
	Sigara İçmiyor	112 (61.9)	69 (38.1)	
Yürüyüş	Yürüyüş Yapmıyor	42 (56)	33 (44)	0.143
	Yürüyüş Yapıyor	135 (65.5)	71 (34.5)	
Beslenme	Yağ ve Tuz Çok Az	97 (69.3)	43 (30.7)	0.058
	Miktarda Tüketenler			
	Yağlı Besin Tüketenler	13 (72.2)	5 (27.8)	
	Tuzlu Besin Tüketenler	6 (66.7)	3 (33.3)	
	Yağlı ve Tuzlu Besin Tüketenler	61 (53.5)	53 (46.5)	

Hipertansiyon multifaktöriyel genetik bir hastalıktır. Bu çalışmamızda HT hastalığı bulunan hastalardaki aile öyküsü HT hastası olmayanlara göre daha fazla orandadır.

Ülkemizde sigara içiciliği European Studyon Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice (EURIKA) verilerine göre %23,7 olarak bildirilmiştir. Avrupa ortalaması ise %21,3'tür (17). Sigara kullananlar kişilerde KB daha yüksek seyretmektedir. Bunun aksine literatürdeki birçok çalışmada ve bizim çalışmamızda da olduğu gibi sigara içen ve içmeyenler arasında kan basıncı değerleri açısından anlamlı fark saptanmazken (13,16). Tersine sigara içenlerde daha yüksek kan basıncı saptanan çalışmalar da mevcuttur (19).

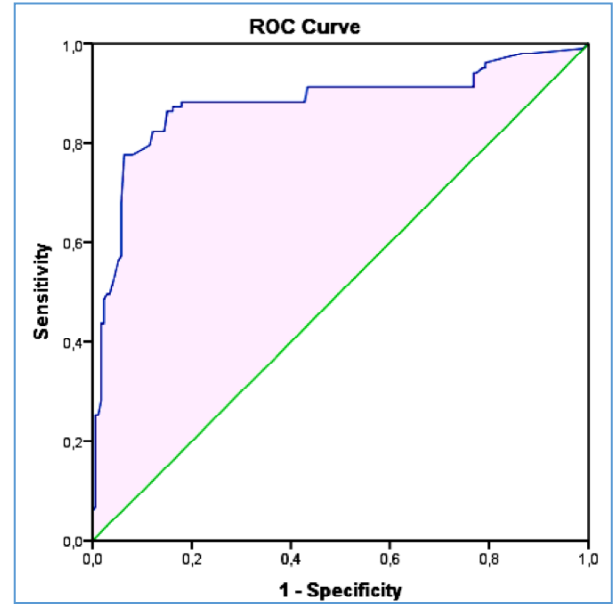
Tablo 3.hipertansiyon risk faktörlerini gösteren logistik regresyon analizi

	Wald	p	OR	OR için 95% CI	
				Alt Sınır	Üst Sınır
BKİ	30.746	0.001			
Normal Kilo	2.199	0.138	0.166	0.015	1.784
Fazla Kilo	0.735	0.391	0.352	0.032	3.836
Obez	2.430	0.119	8.014	0.585	109.704
Ek Hastalık	6.940	0.008	6.204	1.596	24.119
Ailede Hipertansiyon	14.066	0.001	4.159	1.975	8.758
İlaç Kullanımı	0.083	0.774	1.216	0.320	4.621
Yürüyüş	0.012	0.913	1.043	0.491	2.215
Beslenme	14.901	0.002			
Yağlı Besin Tüketenler	2.645	0.104	3.537	.772	16.207
Tuzlu Besin Tüketenler	1.201	0.273	3.070	0.413	22.836
Yağlı ve Tuzlu Besin Tüketenler	14.706	0.001	4.395	2.062	9.365
Constant	1.988	0.159	0.166		

5. SONUÇ

Hipertansiyon multifaktöriyel genetik bir hastalıktır. Hipertansiyonun ortaya çıkış nedenleri arasında genetik yatkınlık ve aşırı tuz tüketimi ilk sıralarda yer alır. Katılımcıların ek hastalığının olması ve ailesinde hastalık öyküsü olması hipertansiyon için önemli risk faktörüdür. Beslenme alışkanlığı hipertansiyon bakımından önemli bulunmuştur. Ayrıca yağlı ve tuzlu beslenme alışkanlığı olanların bu maddeleri tüketmeyenlere göre hipertansif olma olasılığı oldukça yüksek idi. Bundan dolayı hastaların KB

kontrolü ile risklere yönelik farkındalık ve bilginin artırılması önemlidir.



Şekil 1. Araştırmanın güvenilirliğini gösterir ROC eğrisi

KAYNAKLAR

1. Turnbull F. Blood pressure lower ingtreatment trialists' collaboration. Effects of different blood-pressure lower ingregimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials.Lancet 2003;362:1527-35.
2. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. Jama 2010;303(20):2043-50.
3. Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Gaciong Z, Jędrzejczyk T, Solnica Bet al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the

- NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol* 2013;71(4):381–92.
4. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Cakmak HA et al. Turkish Adult Risk Factor Study Survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome. *Archives Turkish Soc Cardiol* 2013;41(5):373–8.
 5. World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/W?sequence=1>
 6. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) Statement on Management of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2003;21(11):1983-92
 7. Arıcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız BO, Altun B, Ertürk Ş et al. Turkish hypertension consensus report. *Türk Kardiyoloji Dernegi arşivi* 2015; 43(4): 402-409.
 8. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360(9343):1347–60.
 9. Reiner Ž. Sonicki Z. Tedeschi-Reiner E. The perception and knowledge of cardiovascular risk factors among medical students. *Croat Med J* 2012;53(3):278–84.
 10. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması PatenT2. 2012. http://www.turkhipertansiyon.org/prevelans_calismasi_2.php.
 11. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23(10):1817–23.
 12. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136(7):493–503.
 13. Geleijnse JM. Kok FJ. Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens.* 2003;17(7):471–80.
 14. Luma GB, Spiotta R. Hypertension in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1158-68.
 15. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice a cross Europe: the EURIKA study. *EurHeart J.* 2011;32(17):2143–52.
 16. Pankova A, Kralikova E, Fraser K, Lajka J, Svacina S, Matoulek M. No difference in hypertension prevalence in smokers. former smokers and non-smokers after adjusting for body mass index and age:

- a cross-sectional study from the Czech Republic. 2010. *Tob Induc Dis* 2015;13(1):24.
17. Bolinder G, Faire U. Ambulatory 24h blood pressure monitoring in healthy. middle aged smokeless tobacco users. smokers. and nontobacco users. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1153-63.
18. Vogt BA, Davis ID. Treatment of hypertension. In *Pediatric Nephrology*, 5th edition, eds. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004, pp: 1119-220.
19. Mendoza-Núñez VM, Sánchez-Rodríguez MA, Correa-Muñoz E. Undernutrition and oxidative stress as risk factors for high blood pressure in older Mexican adults. *Ann Nutr Metab* 2009; 54: 119-23.
20. Rocchini AP, Katch V, Anderson J, Hinderliter J, Becque D, Martin M. Blood pressure in obese adolescents: effect of weight loss. *Pediatrics* 1988;82: 16–23.

Obezite ve Ghrelin/Leptin İlişkisi

The Interaction of Obesity and Ghrelin/Leptin

Aliye Sağkan Öztürk^{1*}, Abdullah Arpacı²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı

²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

ÖZET

Gelişen dünyanın en önemli sağlık sorunlarından olan obezitenin insidansı son yıllarda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda dramatik şekilde artış göstermektedir. Obezite genellikle kısıtlı hareket etme ve alınan/harcanan enerji arasındaki dengesizlik sonucunda meydana gelmekte ve pek çok metabolik hastalığın oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Hipertansiyon, insülin rezistansı, yüksek trigliserid ve düşük HDL konsantrasyonları ile birlikte obezite metabolik sendromun bir parçasıdır.

Hipotalamus, periferik organlardaki polipeptit hormonlar tarafından alınan sinyaller ile açlık ve tokluğun yönetildiği beyin bölgesidir. Memelilerde oreksijen yani iştah artırıcı olarak tanımlanan periferik peptit *ghrelin* hormonudur. Ghrelin midenin fundus bölgesinden üretilerek dolaşıma salınır. Büyüme hormonunu stimüle eden reseptörlere bağlanır ve hipotalamusta arkuat nükleustaki nöropeptit Y (NPY) ve aguti ilişkili peptit (AgRP) ifadelerini artırarak gıda alımını uyarır. Ghrelin'le antagonist etki gösteren ve adipoz dokudan ifade edilen leptin ise AgRP ve NPY etkisini inhibe ederken, hipotalamusta bulunan pro-opiomelanokortin (POMC), kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkriptinin (CART) aktive edilmesi yoluyla iştahı baskılar. Obezitenin patogenezinde yer alan bu hormonların reseptör ya da genlerinde meydana gelen mutasyonlar ve alınan gıdanın niteliği obezitenin önemli nedenlerindedir.

Yapılan bu derlemenin amacı, güncel çalışmalar ışığında obezite ve hipotalamusta açlık/tokluk sinyallerini uyaran ghrelin ve leptin hormonlarının ilişkisi üzerinde durmak ve bu hormonların agonist ya da antagonistlerinin kullanımının bir tedavi seçeneği olup olmayacağına da bir yaklaşım sunmaktır.

Anahtar kelimeler: Obezite, Ghrelin, Leptin

ABSTRACT

The incidence of obesity, the most important health problem in the developing world, has increased dramatically both adults and children in recent years. Obesity usually occurs with limited actions and unbalanced received/spent energy. Obesity is the basis for the formation of many metabolic diseases and a component of metabolic syndrome accompanied by hypertension, insulin resistance, high triglyceride and low HDL concentrations. The hypothalamus is the brain region in which hunger and satiety are managed by signals of the peripheral polypeptide hormones the release from peripheral organs. In mammals, the peripheral peptide identified as oreksigen and an appetite enhancer is the ghrelin hormone. Ghrelin is produced by the fundus region cells and released in the circulation. It binds to growth hormone stimulating receptors and induces food intake through the arcuate nucleus neuropeptide Y (NPY) and arguate-associated peptide (AgRP) in the hypothalamus. Leptin, which is antagonist to ghrelin and expressed by adipose tissue, inhibits AgRP and NPY activity while activating pro-opiomelanocortin (POMC) and cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART) in the hypothalamus and suppressing appetite. The quality of the food and the mutations in receptors or genes of these hormones are significantly caused for the pathogenesis of obesity.

The aim of this review, in the light of current studies, is to focus on the obesity and relationship between ghrelin and leptin hormones stimulating of hunger / satiety signals in the hypothalamus and provide an approach to the use of agonists or antagonists of these hormones as a treatment option.

Key words: Obesity, Ghrelin, Leptin

Gönderme tarihi / Received: 14.07.2017 **Kabul tarihi / Accepted:** 22.05.2018

İletişim: Doç. Dr. Aliye Sağkan Öztürk

Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı, Antakya/Hatay

Tel: 0535 776 99 42 **E-posta:** alsavet@gmail.com

GİRİŞ

Obezite, gelişen dünyanın önemli sağlık sorunlarından biri olup ve morbidite/mortalite oranlarındaki artışın önemli bir nedenidir. Özellikle gıda alımı ve enerji harcaması arasındaki dengesizlikler nedeniyle gelişen obezite epidemik bir hale gelmiştir. Klinik görünüm açısından obezitenin aksine kaşeksi veya patolojik kilo kaybı da kronik hastalığı olan bireyler için önemli bir sorundur. Büyük farklılıklara rağmen her iki tablo da iştahı düzenleyen hormonlarla ilgili pek çok süreci kapsar. Bu hormonlar beyindeki açlık ve tokluk duygularını kontrol eden belirli merkezlerde etkindir. Bu hormonlardaki ya da bunların reseptöründeki mutasyonlar, obezite ya da anoreksiye yol açan önemli patolojilere neden olabilir. Genetik mutasyona sahip bireylerin tanımlanması da sonuç olarak altta yatan nedeni ve hastalık sürecini hedefleyen daha uygun tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesini sağlayacaktır. (1).

Obezite vücuttaki bölgesel yağ birikimidir ve çeşitli çevresel koşullardan etkilenebilir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre obezite insanlarda vücut kitle indeksine (BMI) göre değerlendirilmekte ve BMI>25 kg/m² olması durumunda aşırı kilolu, BMI>30 kg/m² olduğu durumlarda ise klinik tablo obez olarak tanımlanmaktadır (2).

Obezitenin gelişimi için genetik yatkınlık ve obesojenik çevresel koşullarının (uzun süreli hareketsiz çalışma koşulları, fast-food türü beslenmenin yaygınlığı gibi) uygun olması sinerjistik bir etkileşim içerisindedir. Buna rağmen çevresel koşulların obezitenin aleyhine olması genetik yatkınlığın varlığı halinde kilo artışının devamını engellemez (3). Genetik obezite içerdiği genlere bağlı olarak dört şekilde görülmektedir. Bunlardan ilki *monojen obezite* olup endokrin bozukluklarla ilişkili nadir görülen; fakat erken başlangıçlı ve şiddetli obezite olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojisinde, gıda alımı regülasyonunda görevli leptin-melanokortin ekse-

nindeki genlerin mutasyonları yer alır. İkincisi, *melanokortin 4 reseptör bağlantılı obezitedir*. Yetişkinlerde ve çocuklarda obezitenin %2-3'ünü oluşturur. Obezite değişken şiddette ve ilave fenotipik özellik bulunmaksızın yalnızca aşırı kilo ile karakterizedir. Üçüncüsü, başka genetik sendromlarla bağlantılı olarak ortaya çıkan *sendromik obezitedir*. Hastalar klinik olarak obezdir ve zekâ geriliği, dismorfik özellikler ve organa spesifik gelişimsel anormalliklerle ayırt edilirler. Sonuncusu ise *polimerik obezitedir* ve daha yaygın bir klinik durumdur. Bütün hassas genler kümülatif olarak katkı sağlar ve "obezojenik yaşam tarzı" varlığında anlamlı hale gelir (4, 5).

Özellikle gelişmiş ülkelerde obezitenin prevalansının 1980'lerden beri üç kat arttığı görülmektedir. Bu sebeple birçok çalışma obezite ile kardiyovasküler hastalıklar, tip-2 diyabet, uyku apnesi, obezite ile ilişkili kanserler, osteoartrit, psikososyal ve sosyal bozukluklar ve depresyon gibi diğer sağlık sorunları arasındaki ilişkiyi araştırmış ve bu hastalıklar için obezitenin bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (6, 7).

Obezitenin çocuklarda da yaygınlığı son on yılda artış göstermektedir (8). Özellikle yaşamın ilk haftalarında ve aylarında fazla kilo alımı, çocukluk çağına obezite gelişimi için bir risk faktörüdür (9). Yine hayvan modellerinde yapılan çalışmalar da doğum sonrası hızlı kilo alımının obezite ve metabolik düzensizlik riskini artırdığını ortaya koymuştur (10, 11).

Hipotalamus, periferal organlardan aldığı sinyaller tarafından beslenme davranışlarının düzenlenmesi ve gıda alımının kontrolünde anahtar rol oynayan beyin bölgesidir. Hipotalamusa bu fonksiyonunda beyin sapı ve ödül ile ilişkili limbik sistem de katkıda bulunmaktadır. Adiposit kökenli hormon olan leptin ve pankreatik β hücresinden köken alan insülin, hipotalamusa adipositler hakkında bilgi verir. Kolesistokinin, peptit YY, pankreatik polipeptit, glukagon benzeri peptit 1 ve oksintomodulin gibi periferal peptitler

doyma sinyallerini beyine taşıırken ghrelin ise açlık sinyallerini iletir (12).

HİPOTALAMUS AÇLIK VE TOKLUK SİNYALLERİ

Aksonal projeksiyonlarla birbirine bağlı, anatomik olarak farklı çekirdeklerden oluşan hipotalamus, enerji dengesini düzenlemek için merkezi ve çevresel bilgileri birleştirir. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hipotalamustaki arkuat nükleus (ARC), ventromedial (VMH), dorsomedial (DMH), paraventriküler (PVH) ve lateral hipotalamik bölge (LHA) önemli rol oynar (13).

Hipotalamusta, arkuat nükleus veya insanlarda infundibular çekirdek kendi nöronları ile etkileşen periferik peptitlerin (ghrelin, leptin, peptit YY) kan-beyin bariyerini aşmasına ve sinyal iletmeye izin verir. Bunlar, gıda alımını azaltan ve kilo kaybını arttıran "pro-opiomelanokortin (POMC)" ve "kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkriptin" (CART) yanı sıra gıda alımı ve kilo kazanımını artıran aguti ilişkili peptit (AgRP) ve özellikle de nöropeptit Y (NPY) nöronlarını içerir (Şekil 1). Bu nöronlar ve peptitler açlık ve tokluk duyularını ve sonuç olarak kilo alımı ve kilo kaybını kontrol ederler (1).

Hipotalamus POMC ve CART'ın üretimi vasıtasıyla tokluğun da ana regülatörü olarak görev yapar. POMC geni hipotalamusun arkuat nükleusu ve hipofiz bezi ile deri ve bağışıklık sistemi gibi pek çok dokuda ifade edilmektedir. POMC, dokuya özgü posttranslasyona uğrar ve oluşan ürün bu dokuda ifade edilen endoproteazlara bağlı kalır. Örneğin; anterior hipofiz bezinde POMC, öncelikle prohormon dönüştürücü 1 enzimi ile adrenokortikotropine (ACTH) dönüştürülür. Primatlar haricindeki memelilerde, ara hipofizde prohormon dönüştürücü 2, deri/ten renginin kontrolünde rol alan α -melanosit uyarıcı hormonu (α -MSH) üretmek için ACTH'yi parçalara ayırır (Şekil 2). İnsanlardaki hipotalamusla ilgili olarak leptinin (adipoz doku tarafın-

dan üretilen bir peptit), ARC'deki POMC'nin α -MSH'ye dönüşümünü uyardığı düşünülmektedir (Şekil 1). α -MSH, G protein kenetli reseptörlerine bağlanıp cAMP seviyesini artırmak vasıtasıyla beyinde paraventriküler çekirdekte ve diğer pek çok yerde iştah kontrolünde ve enerji homeostazında anahtar rol oynayan melanokortin-4 reseptörünün (MC4R) ifadesini artırır. Rodentlerde α -MSH'nin intraserebroventriküler uygulaması beslenmeyi engeller ve vücut ağırlığını azaltır. Daha önce belirtildiği gibi, AgRP, MC4R'nin bir antagonistidir. Bu nedenle, AgRP'nin aşırı ifade edilmesi veya MC4R hasarlı fareler hiperfajik ve obez olup α -MSH'ye karşı duyarlı değildir (14). MC4R mutasyonları, çocukluk döneminden başlayan şiddetli obezitesi bulunan erişkinlerin %5.8 'inde vardır (15).

Tokluk düzenleyicisi olan POMC genindeki fonksiyon kaybı sonucunda POMC türevi peptitler (ACTH, α , β ve γ -MSH) ifade edilemez. Böylece vücut ağırlığının düzenlenmesinde hipotalamik leptin-melanokortin yolağında ifade edilen α -MSH'nin MC3R ve MC4R'ye bağlanma eksikliği nedeniyle obezite gelişir. ACTH'nin adrenal bezdeki MC2R'ye bağlanmaması hipokortizolizm nedenlerindedir ve POMC türevi peptitlerin ciltte MC1R'ye bağlanmaması da pigment değişikliğine neden olmaktadır (Şekil 2). Bu sendrom, erken başlangıçlı şiddetli obezite, adrenal yetmezlik ve kızıl renkli saçlar ile tanımlanır (16). Kanser ve renal yetmezlik modellerinde MC4R reseptör antagonistleri (BL-6020/979, SNT207707, SNT207858) iştahın artırılması, bazal enerji tüketimi ve aşırı kilo kaybı sonucu oluşan kaşeksi semptomlarının belirtilerini hafifletir (17-19). Bu nedenle MC4R antagonistleri kaşeksi için yararlı bir klinik tedavi olabilir iken agonistlerinin geliştirilmesi obezite tedavisi için kullanım alanı bulabilir (20).

plazmadaki ghrelin'in ana kaynağıdır ve dolaşımdaki ghrelin'in yaklaşık %70'i midenin mukozal tabakasındaki hücreler tarafından üretilmektedir (31).

Ghrelin reseptörü, G-proteinine bağlı reseptör olan GH sekretör reseptörü tip 1a (GHS-R1a)'dır. Bu reseptör merkezi sinir sisteminde iştah ve enerji dengesinin düzenlenmesinde, hipotalamik çekirdekler, dorsal vagal kompleks ve mezolimbik dopaminerjik sistemde bulunur. Ghrelin, GH, ACTH, kortizol, aldosteron, katekolamin ve prolaktin sekresyonunun uyarılması da dâhil pek çok fizyolojik süreçte görevlidir. Ekzojen ghrelin uygulamasının glukoz homeostazını, gastrointestinal sistem motilitesini, pankreas ekzokrin salgılanmasını, kardiyovasküler fonksiyonu, bağıışıklığı ve yangıyı etkilediği ortaya konulmuştur (32). Fakat metabolik sendrom (kansere için bir risk faktörü) gibi obezite ile ilişkili patolojiler için ortak genom incelemesi, gen ifadesi verileri, endokrin ve bağıışıklık sistemleri ile ghrelin eksenini arasındaki bağlantı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (33).

Rat midesinde asit salgılayan hücrelerin submukozasına yerleştirilen mikrodizyaliz problemleri ile uygulanan epinefrin, norepinefrin, endotelin ve sekretin hormonları ghrelin sekresyonunu artırırken somatostatin ve gastrin salgılatıcı peptit ise inhibe etmektedir (34). Yemek sonrası ghrelin'deki düşüşün mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen duodenum ve jejunumu besin maddesine maruz bırakılan sıçanlarda diyetdeki glikoz, lipidler ve amino asitlerin ghrelin seviyelerini inhibe ettiği ortaya konulmuştur. Ghrelin'in glikoz veya amino asit içeren besinler alındığında lipitlere oranla zayıf şekilde baskılanması yüksek yağlı diyetle kilo artışı sağlayan mekanizmayı açıklayabilir (35).

G proteine kenetli reseptör ile işlev gören ghrelin'in aynı moleküler farmakolojik özelliklere sahip iki doğal reseptör mutasyonu (Ala-204Glu'da ve Phe279Leu) belirlenmiş ve bu mutasyonlar hem kısa boylu gelişme fenotipi

hem de ergenlik dönemi obezitesi ile ilişkilendirilmiştir (36, 37). Ukkola ve ark. (38) ghrelin genindeki düşük frekanslı dizi varyasyonunun obezitenin etiyolojisinde rol oynayabileceğini ifade etmişlerdir.

Ghrelin'in oreksijenik; yani iştah artırıcı aktivasyonu hipotalamusta spesifik reseptörlerini barındıran nöronlar ile düzenlenmektedir ve ghrelin, metabolizmanın çok yönlü bir düzenleyicisidir (39-41). Ghrelin reseptörleri, gıda alımını ve doyunluğunu düzenleyen hipotalamik nöronlarda yer almasının yanı sıra (42) yeme davranışına katkıda bulunan hipotalamik olmayan beyin bölgelerindeki nöronlarda da bulunur (43). İştahı indükleyerek kısa vadede enerji dengesini düzenler. Uzun vadede ise vücut ağırlığı ve yağlanmanın artmasına neden olur (15).

Rodentlerde ghrelin merkezi ve periferik etkileri yoluyla besin alımını, vücut ağırlığı artışını ve yağlanmayı artırır (40, 44). Ghrelin'in oreksijenik etkisi beyindeki NPY / AgRP aracılığıyla (45). Fakat normal diyetle beslenen farelerde ghrelin'in gıda alımı için NPY / AgRP'ye bağımlılığı sınırlıdır. Ratlar lezzetli bir diyetle karşılaştığında bu nöronların etkileri yoktur (46). NPY, kardiyovasküler kontrol, kaygı, cinsel davranış ve beslenme gibi birçok fizyolojik fonksiyona karışmakta (47) ve özellikle memeli beyinde en kuvvetli oreksijenik peptit olarak kabul edilmektedir (48). Sadece memelilerde değil balıklarda da hem NPY hem ghrelin besin alımını ve hipofiz bezinden büyüme hormonu salınmasını uyarmaktadır (49, 50). Babaei ve ark. (51) yaptıkları çalışmada diyetdeki makro besin kompozisyonunun bazı balık türlerinde oreksijenik ve anoreksijenik peptitlerin gen ifadesini düzenlediğini belirtmişlerdir. Ayrıca besin içeriği iştahı düzenleyen peptitleri de (özellikle CCK ve ghrelin) modüle etmektedir.

Mide motilitesinin düzenlenmesinde görevli olan ghrelin düzeyleri açlıkta yükselirken mide kontraksiyonları özellikle mide boş olduğunda sıklaşmaktadır. Fakat yediğimiz gıdalar bağırsakla-

rımıza ulaştığı anda ghrelin düzeyleri düşer. Bu sebeple seçilen gıdaların niteliği ve egzersiz ghrelin/leptinde değişimlere neden olur. Ayrıca yetersiz ve düzensiz uyku gibi sebepler ile enerji homeostazında meydana gelen değişiklikler merkezi sinir sisteminde glikozun daha fazla harcanmasına sebep olur. Ghrelin seviyeleri buna paralel olarak artar, ghrelin antagonisti leptin seviyeleri ise azalır. Bu durum obezite ile sonuçlanabilir. Ghrelin ile uyarılan ve artırılan NPY gen ifadeleri, leptin ile indüklenen gıda alımındaki azalmayı ortadan kaldırmaktadır. Aksine NPY ifadelerinin engellenmesi leptinin aracılık ettiği gıda alımının baskılanmasına neden olur ve bunun ana mekanizmasıdır (40).

Alınan gıdanın niteliği ve periferik peptitler birbirleriyle ilişkilidir. D vitamini takviyeli yoğurt tüketimi dolaşımdaki leptin ve ghrelin'de bir artışa neden olarak iştah hormonlarını düzenler ve insülin duyarlılığını iyileştirir (52). Obez yetişkinlerde vücut yağ kitlesinin serum 25 (OH) D vitamini konsantrasyonları ile ters orantılı olması (53) muhtemelen yağ dokuda D vitamininin ve metabolitlerinin tutulumundan kaynaklanmaktadır (54). Pek çok çalışma D vitamini yetersizliği olanlara D vitamini takviyesinin obezite dahil çeşitli sağlık sorunlarına faydalı olduğunu göstermiştir (55, 56). Yetişkinlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar düşük D vitamini alımlarında insülin direnci ve tip 2 diyabet prevalansının daha yüksek olduğunu belirlemiştir (57).

Obez bireylerde beslenme periyodunda dolaşımdaki ghrelin miktarı düşüktür. Oreksijenik ve metabolik etkilerinden dolayı ghrelin kardiyak ve renal hastalıklar, kanser kaşeksi, yaşa bağlı zayıflık gibi katabolik koşullarda kilo kaybı ve protein parçalanmasını antagonize ederek potansiyel olarak fayda sağlayabilir. Teorik olarak ghrelin reseptör antagonistleri oreksijenik sinyalleri bloke ederek anti-obezite ilaçları olarak çalışabilir ve obezitenin tedavisinde faydalı olabilir (58). Ancak bu etki canlının BMI'ne göre değişebilir ve ghrelin uygulamaları zayıf kon-

düsyonlu canlılarda gıda alımını baskılayabilir (59).

Obezitenin tedavisi için kullanılan amfetamin (AMPH), iştahın bastırılmasında obez bireylerde kullanım alanı bulmuştur. Sıçanlarda AMPH tedavisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, bu tedavinin periferik ve merkezi ghrelin sisteminin NPY/POMC aracılı iştah kontrolünün düzenlenmesine katkıda bulunarak etkili olduğunu göstermiştir (60). Hipotalamik PI3K ve STAT3 sinyal yolları amfetaminin NPY/POMC aracılı iştah kontrolünün düzenlenmesinden sorumludur ve bu düzenlenmenin moleküler temelini oluşturur (61).

Ghrelin'in sıçanlarda intraserebroventriküler olarak uygulanması gıda alımı ile kilo alımında artış ve yağlanmaya yol açar (62). Benzer şekilde, ghrelin'in obez ve zayıf insanlara uygulanması besin alımının artmasına sebep olmaktadır (63). Arkuat çekirdekte NPY ve AgRP üretimini uyararak besin alımı/vücut ağırlığında artışa neden olan ghrelin (64) adipogenezin teşviği, apoptozun inhibisyonu, enerji tüketimi için yağ asidi oksidasyonundan glikolize değişim/geçiş ve sempatik sinir sistemi aktivitesinde inhibisyon ile enerji dengesini değiştirir (44, 65, 66).

Yaşamın erken dönemlerindeki aşırı kilo beyinde iştahının düzenlenmesinde görevli kritik metabolik faktörlerin değişimlerinden kaynaklanan erişkin yaş obezitesi için önemli bir risk faktörüdür. Erkek sıçanlarda erken yaştaki aşırı beslenmenin aşırı vücut ağırlığına neden olduğu; fakat bu artışın yetişkin yaş döneminde kısmen hafifletilebileceği ifade edilmiştir (67).

Yüksek yoğunluklu egzersiz yetişkinlerde iştahı bastırır ve bunun iştahı düzenleyen hormonların aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Yüksek yoğunluklu egzersizin hem normal kilolu hem de aşırı kilolu/obez erkek çocuklarda (10-18 yaş) meydana getirdiği IL-6 artışı iştahtaki azalma ile ilişkilendirilmiş ve yine iştahın bastı-

rılmasında az dahi olsa aktif ghrelin'in azalması ve/veya endojen kortizolün artmasının da etkili olabileceği ifade edilmiştir. Aksine leptin ve diğer bazı polipeptit hormonlar (glukagon-like peptit 1, peptit YY) yüksek yoğunluklu egzersizden etkilenmemiş ve iştah ile ilişkilendirilememiştir (68).

Yüksek yoğunluklu egzersiz sonucunda kaslardan üretilen ve kandaki düzeyi artan IL-6 iştahın bastırılmasının olası bir nedenidir. IL-6 kas proteini biyosentezinin (69), termoregülasyonun (70), enerji harcamalarının (71) ve vücut ağırlığının düzenlenmesinin (72) bir aracısıdır. Diğer bir enflamatuar mediatör olan IL-1 β , ghrelin üreten hücre hattında (MGN3-1), ghrelin mRNA ekspresyonunu doğrudan baskılamıştır ve bu nedenle IL-1 β 'nin enflamatuar süreçlerde ghrelin ekspresyonunun önemli bir düzenleyicisi olduğu ifade edilmiştir (73).

Ghrelinerjik sistem sadece iştahın homeostatik düzenlenmesi ve besin alımında görevli değildir (74). Stresin ardından meydana gelen yükselmiş ghrelin plazma seviyeleri, stresle indüklenen depresyon ve kaygı da dâhil stresin sonuçlarına karşı savunmada ve bunların önlenmesinde potansiyel bir rol oynayabilir (75). Kan ghrelin seviyelerinde stres sonrasında yükselme ghrelin'in kronik yönden önemini ortaya koymuştur. Hem diyet hem de stresin katkıda bulunduğu anksiyete ve depresyonla ilişkili bozukluklara yönelik beyin-bağırsak ekseninde yer alan ghrelinerjik sistemin gelecekte terapötik olarak umut verici bir aday olabileceği düşünülmektedir. Ghrelin'de stres kaynaklı yükselmeler, kronik stres ya da atipik depresyon sonrasında artan obezite prevalansına muhtemelen katkıda bulunan bir faktördür (74). Obez kadınlarda yapılan bir çalışmanın sonucunda diğer faktörler standardize edildikten sonra, plazma ghrelin düzeylerinin yaşam kalitesinin (quality of life/QOL) bir göstergesi alabileceği ve ghrelin seviyelerinin obez kadın hastalarda izlenmesi gereken bir belirteç olduğu ortaya konulmuştur.

Bu durum ghrelin'in stres ve metabolik sendromla ilişkisine bağlanmaktadır (76).

Ghrelin, ödül sistemlerinin modülasyonu (77, 78) ve öğrenme ve bellek performansı (79, 80) gibi çeşitli biyolojik fonksiyonlara da katılarak dejeneratif hastalıklara karşı koruyucu bir rol oynamaktadır (81). Bu etkiler esasen ghrelin'e cevap veren nöronlar aracılığıyla olsa da astrositler gibi glial hücreler de bu süreçlere katılabilir. Merkezi sinir sisteminin destek dokusunu oluşturan glia hücrelerinden olan astrositler hipotalamusta metabolik hormonlar ve besinler ile enerji homeostazisinin kontrolü de dâhil bazı metabolik döngülere katılır. Ghrelin, glikoz taşınımı ve metabolizması, sitokin ve trofik faktör üretimi gibi astrosit fonksiyonlarını düzenlemektedir. Bununla birlikte bu hormonun glial hücrelere etkilerinin tümü ve hipotalamustaki oreksijenik etkilere nasıl aracılık ettiği tam olarak açık değildir. Ghrelin'in beyin astrositlerindeki glikoz taşınımı ve metabolizmasına etkileri ve bu etkilerin hipotalamusta sınırlı kalıp kalmadığı da henüz açıklanamamıştır. Ghrelin'in astrositlere etkileri ve astrositlerin iştah kontrolündeki rolünün açıklanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (82).

İŞTAHIN AZALTIKILMASINDA GHRELİN ANTAGONİSTİ PERİFERAL PEPTİT LEPTİN

Açlığa neden olduğu en iyi bilinen periferal peptit olan ghrelin'in aksine tokluk ile ilişkili bilinen birçok periferal peptit hormon vardır. Bu hormonlar gastrointestinal sistem, pankreas ve yağ dokusu da dâhil çeşitli organlardan salgılanırlar. Bu hormonlardan bazıları kolesistokinin, peptit YY, pankreatik polipeptit, oksintomodulin, glukagon benzeri peptit-1, gastrik inhibitör peptit, insülin, leptin ve adiponektindir. Bu periferal peptitlerden en önemlisi ve beyinde en etkili olanı yağ dokudan sentezlenen ve adipokinlerden olan leptindir (1).

Yağ dokusu, canlı vücudunda pek çok hormonu dinamik olarak salgılayarak anahtar fizyolojik

süreçleri düzer. Adipokinler olarak adlandırılan leptin, adiponektin, resistin gibi hormonların salgılandığı diffüz endokrin bir organdır. Bununla birlikte, adipokinler ve reseptörleri, hipofiz bezi dâhil olmak üzere diğer dokularda eksprese edilir ve düzenlenirler. Primatlarda hipofiz bezi, leptin, adiponektin, resistin gibi adipokinleri eksprese ederek bunların işlevini uygun şekilde modüle ve takviye eden bir düzenleyici gibi görev yapmaktadır (83).

Leptin, 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) LEP (OB) geninde kodlanan, 167 aminoasitli protein ürünü olup 16 kilodalton moleküller ağırlıkta ve tek zincirli-polipeptit yapıya sahip önemli iştah düzenleyici bir hormondur. Beyaz ve kahverengi yağ dokusu, mide, plasenta, meme bezi, yumurtalık folikülleri, kalp, kemik/kıkırdak doku, bazı fetal organlar ve beyin tarafından üretilir. OB geni tüm yağ dokularda eksprese edilmesine rağmen subkutan yağ dokusunda ve omentum yağında bu oran daha yüksektir. Leptin düzeyleri, vücut yağ kitlesi ile pozitif yönde ilişkilidir. Leptin salgısı gıda içerikleri tarafından çok fazla etkilenmemekte; ancak sirkadiyen ritim ile düzenlenmektedir. Gece yarısından sabahın ilk saatlerine kadar yüksek seviyelerle ve öğlen ile öğleden sonra en düşük düzeyde olup pulsatil şekilde salgılanır (84, 85). Beyindeki sinir ve nörohormonal bileşenler leptin sekresyonunu bu şekilde düzenler. Vücut ağırlığı homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan leptin (86) vücutta çeşitli dokular üzerinde ve özellikle beyinde etkilidir (87).

Leptinin yokluğunda veya hafif leptin dalgalanmalarında hipotalamusun arkuat çekirdeği (ARC), hipotalamus paraventriküler çekirdeği (PVN), lateral hipotalamus (LH) ve dorsomedial hipotalamik çekirdeğin nöronal bağlantıları (DMH) baskılanarak metabolik komplikasyonlara ve obeziteye yol açar (88, 89). Bu komplikasyonlar, ekzojen leptin uygulamaları ile leptin yoksun yeni doğan farelerde (Lepob/Lepob) ARC projeksiyonlarının gelişimine katkıda bulunur ve leptin, in vitro ARC nöronlarında sinir

büyümesini teşvik etmektedir. Fakat yetişkin Lepob/Lepob farelerde ARC'dan gelen sinir projeksiyon yollarının kalıcı olarak bozulduğu durumlarda leptin tedavisi bu nöroanatomik defekti tersine çevirmemektedir. Leptin hipotalamus gelişiminde nörotrofik bir rol oynar. Erişkinlerde leptinin akut gıda alımı düzenlemesindeki etkileri neonatal dönemden başlamakta olup leptin uygulamalarının faydalarının yenidoğanlarda kısa ve kritik bir dönemle sınırlı olduğu düşünülmektedir (90).

Ob gen mutasyonu olan farelerde hem dolaşımdaki leptin yokluğu hem de besin alımının artması ve enerji tüketiminin azalması nedeniyle şiddetli obezite gelişir (91). Leptin uygulaması ile gıda alımı ve enerji tüketimi normalize edilebilir (92). İnsanlarda leptin eksikliği sonucunda meydana gelen obezite, dolaşımdaki CD4(+) T hücrelerinin sayısının azalması, bozulmuş T hücre aracılı bağışık ve sitokin salınımı rekombinant leptin uygulamaları ile düzeltililebilir. Bu uygulama, konjenital leptin eksikliği ile ilişkili birden fazla fenotipik anormallik üzerinde oldukça etkili ve sürekli yararlı etki sağlamıştır (93). Obez popülasyonun yaklaşık %5'inde nispi leptin eksikliği bulunmaktadır ve bu bireylerin leptin tedavisinden fayda görmesi de olasıdır (94).

Leptin reseptörleri (Ob-Rb), sinyal transdüksiyonunun Janus aktive edici kinaz (JAK) sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) yolağını kullanan sitokin reseptör süper ailesine aittir. Bunlar çok sayıda farklı "splicing" varyantlarına sahiptir. Hipotalamusta ARC, PVN, DMH ve LH alanı içeren çok sayıda farklı bölgede ifade edilir (95). Leptin reseptörüne bağlandıktan sonra anorektik peptitleri (POMC ve CART dahil) uyarırken oreksijenik peptitlerin (NPY ve AgRP) inhibisyonuyla sonuçlanan spesifik bir sinyal kaskadını başlatır ve iştah azalır, enerji tüketimi artar (96, 97). Buna ek olarak, erken başlangıçlı şiddetli obezitesi bulunan bireylerin %3'ünde bozulmuş leptin reseptör sinyalini içeren mutasyonlar bulunduğu belirlenmiştir (98).

Hiperfaji ve enerji tüketiminde azalma ile obeziteye yol açan leptin direncinin nasıl geliştiği ve mekanizması halen tartışma konusudur. Hipotalamusta nöronal enflamasyon hipotalamik leptin direnci için bir mekanizma olarak öne sürülmüştür (99, 100). Ayrıca leptin, hasar gören beyin bölgelerinde düşük enflamatuar mediatör konsantrasyonlarına neden olarak hem düşük kilolu hem de obez bireylerde hücre büyümesini uyarıcı etki yaparak kanser ve diğer merkezi sinir sistemi patolojilerinin gelişimini ve malignensiyi de hızlandırabilir (101).

Son yıllarda astrositlerin de hipotalamik leptin sinyalizasyonunu ve reseptörlerini içerebileceği ve bu sinyal yolağına katıldığı ifade edilmektedir (100, 102,103). Kemirgenlerde yüksek yağlı diyet tüketimi, astrositlerin sayısında artış sonucunda oluşan reaktif astrogliozis ve mediobazal hipotalamusta nöron hasarı ile birlikte hızlı enflamatuar sinyallere neden olur (103). Bu da leptin sinyalinin bozulması ile ilişkili olup hipotalamik nöronal hasar, enflamasyon ve obeziteye yol açar (104). Bir başka deyişle astrogliozis, leptinin nöronlara erişmesine ve enerji dengesini kontrol etmesine engel oluşturabilir (100).

Fetal gelişme sırasında ve doğumdan sonraki ilk yaşlarda yüksek yağlı diyetle beslenme, leptin, insülin ve ghrelin gibi hormon düzeylerinde değişikliğe neden olur (105, 106). Doğum öncesi gebelik haftasına göre kilo alımı ve 1, 2 ve 3. trimesterlerde alınan kordon kanı (erken neonatal dönem) serum leptin düzeyleri, fetal çevrenin ve beslenmenin daha sonraki yaşamda ortaya çıkabilecek sağlık sorunlarının değerlendirilmesinde kullanımı faydalıdır. Bu hormonlar ayrıca büyüme, metabolizma ve bağışıklık sistemi ile bağlantılı sinyal yollarında görev alarak fetal büyüme ve hastalık arasında olası bir bağlantı kurulmasını sağlayabilir (107).

Doğum sonrası erken yaşlardaki insülin ve ghrelin gibi hormonlarda meydana gelen değişim leptinin enerji homeostazının düzenlenmesi için gerekli olan hipotalamik nöronal formasyo-

nunu bozma potansiyeline sahiptir (90, 108). Obezite ve tip 2 diyabet predispozisyonu da ortaya çıkabilir (109-111).

Maternal ve postnatal dönem beslenme hataları enerji homeostazında bozulmalara neden olmaktadır. Çikolata ve yüksek sükrözlu içecek kullanılarak hipotalamik leptin sinyalleri ve astrosit morfolojilerinin değerlendirildiği bir çalışmada gebelikte çikolata ve sükrözlu içecek tüketen sıçanlardan doğan ve emzirme döneminde de yine aynı diyetle maruz kalan sıçan yavrularında uzun süreli fenotipik değişiklikler meydana gelmiştir. Yine bu yavrularda postnatal dönemde daha düşük enerji alımına rağmen ARC'de açlık pSTAT3 aktivitesinde azalma, leptin sinyallerinde bozulma ve enerji dengesinde değişikliğe bağlı obezite gelişmiştir (112).

SONUÇ

Sonuç olarak dünyada yaygın kronik bir sağlık sorunu haline gelen ve pediatrik bir problem olarak da günümüzde yaygınlaşan obezitenin açıklanmasında açlık ve toklukla ilişkili polipeptit hormonlardan olan leptin ve ghrelin'in değerlendirilmesi önerilmektedir. Hipotalamus merkezi sinir sisteminde açlık ve tokluğun değerlendirildiği yegâne bölgedir. Açlık ve tokluk sinyalleri hipotalamusta bu hormonlarla ilişkili reseptörlerin uyarılması ya da inhibe edilmesi ile iletilmektedir. Leptin ve ghrelin hormonu ve/veya reseptörlerinde meydana gelen mutasyonlar (leptin-melanokortin yolağındaki mutasyonlar, leptin reseptör gen mutasyonları, POMC gen mutasyonları, ghrelin reseptör mutasyonları, AgRP gen mutasyonları, MC4R mutasyonu vs) sonucunda da obezite gelişmektedir.

Obezitenin gelişimi çevresel ve genetik pek çok faktörden etkilenmektedir. Gıdanın niteliği ve miktarı ile ghrelin hormonu değişimle-

ri bu faktörlerden bazılarıdır. Dahası, hamilelikte annenin beslenmesi ve anne karnında kilo artışı ile başlayan obezite süreci doğum sonrası, hatta ilerleyen yaşlarda da metabolik sendrom için bir risk faktörüdür. Özellikle çevresel koşullar, beslenme ve besin içerikleri ile yetersiz egzersiz obeziteyi tetiklemektedir. Obezite sadece metabolik ve endokrin bir hastalık olarak değil, aynı zamanda psikososyal bir problem olarak da kişileri etkilemektedir. Bahsi geçen oreksijen ghrelin ve anoreksijen leptin hormonlarında meydana gelen değişiklikler de depresyon ve stresin oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Stres ve depresyon iştahı etkilemekte ve birbirini tetikleyen kısır bir döngü oluşmaktadır.

Obezitenin tedavisinde çeşitli seçenekler mevcut olsa da yaşam süresi ve kalitesinin uzatılması için obezitenin patogenezinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu bağlamda obezite ile birlikte hipotalamus ve leptin/ghrelin ekseni hakkında yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Austin J, Marks D. Hormonal Regulators of Appetite. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009; 2009:141753.
2. Wellens RI, Roche AF, Khamis HJ, Jackson AS, Pollock ML, Siervogel RM. Relationships between the Body Mass Index and body composition. *Obes Res* 1996; 4(1):35-44.
3. Herrera BM, Lindgren CM. The Genetics of Obesity. *Curr Diab Rep* 2010; 10(6):498-505.
4. Rosenbaum M, Leibel RL. The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children. *Pediatrics* 1998; 101:525-39.
5. O'Rahilly S. Insights into obesity and insulin resistance from the study of

- extreme human phenotypes. *Eu J Endocrinol* 2002; 147(4):437-41.
6. Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 316:104-8.
7. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289(1):76-9.
8. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *Jama* 2014; 311:806-14.
9. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Sherry B, Oken E, Haines J, Kleinman K, et al. Crossing growth percentiles in infancy and risk of obesity in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165:993-998.
10. Desai M, Jellyman JK, Han G, Beall M, Lane RH, Ross MG. Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211-37.
11. Habbout A, Li N, Rochette L, Vergely C. Postnatal overfeeding in rodents by litter size reduction induces major short- and long-term pathophysiological consequences. *J Nutr* 2013; 143:553-62.
12. Yu JH and Kim MS. Molecular Mechanisms of Appetite. *Regulation Diabetes Metab J* 2012; 36(6):391-398.
13. Al Massadi O, López M, Tschöp M, Diéguez C, Nogueiras R. Current Understanding of the Hypothalamic Ghrelin Pathways Inducing Appetite and Adiposity. *Trends in Neurosciences* 2017; 40(3):167-80.
14. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997; 88(1):131-41.
15. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348(12):1085-95.

16. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Tansek MZ, Theunissen P, Mullis PE, et al. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10):4633-40.
17. DeBoer MD, Marks DL. Therapy insight: Use of melanocortin antagonists in the treatment of cachexia in chronic disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(8):459-66.
18. Weyermann P, Dallmann R, Magyar J, Anklin C, Hufschmid M, Dubach-Powell J, et al. Orally available selective melanocortin-4 receptor antagonists stimulate food intake and reduce cancer-induced cachexia in mice. *PLoS One* 2009;4(3):4774.
19. Dallmann R, Weyermann P, Anklin C, Boroff M, Bray-French K, Cardel B, et al. The orally active melanocortin-4 receptor antagonist BL-6020/979: a promising candidate for the treatment of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2(3):163-174.
20. Foster AC, Chen C, Markison S, Marks DL. MC4 receptor antagonists: a potential treatment for cachexia. *IDrugs* 2005; 8(4):314-9.
21. Menyhért J, Wittmann G, Lechan RM, Keller E, Liposits Z, Fekete C. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) is colocalized with the orexigenic neuropeptide Y and agouti-related protein and absent from the anorexigenic alpha-melanocyte-stimulating hormone neurons in the infundibular nucleus of the human hypothalamus. *Endocrinology* 2007; 148(9):4276-81.
22. Koylu EO, Couceyro PR, Lambert PD, Kuhar MJ. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide immunohistochemical localization in the rat brain. *J Comp Neurol* 1998; 391(1):115-32.
23. Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998; 393(6680):72-6.
24. Lambert PD, Couceyro PR, McGirr KM, Dall Vechia SE, Smith Y, Kuhar MJ. CART peptides in the central control of feeding and interactions with neuropeptide Y. *Synapse* 1998; 29(4):293-8.
25. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50(8):1714-9.
26. Sagkan Öztürk A, Güzel M, Kontas Askar T, Aytekin I. Evaluation of the hormones responsible for the gastrointestinal motility in cattle with displacement of the abomasum ghrelin motilin and gastrin. *Vet Rec* 2013; 172(24):636.
27. Sagkan Öztürk A, Kontas Askar T. Sekum Dilatasyonlu ve Omazum Konstipasyonlu Sütçü Sığırlarda Motilite Hormonlarının Değerlendirilmesi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2015; 21(6):919-22.
28. Sagkan Ozturk A, Demir EA, Ozturk A. Prokinetics stimulate the increase of ghrelin in mice. *Bratisl Lek Listy* 2016; 117(12):726-29.
29. Lin TC, Hsiao M. Ghrelin and cancer progression. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1868(1):51-7.
30. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-60.
31. Jeon TY, Lee S, Kim HH, Kim YJ, Son HC, Kim DH, Sim MS. Changes in plasma ghrelin concentration immediately after gastrectomy in patients with early gastric cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:5392-6.
32. van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological

- aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25(3):426-57.
33. Seim I, Crisp G, Shah ET, Jeffery PL, Chopin LK. Abundant ghrelin gene expression by monocytes: Putative implications for fat accumulation and obesity. *Obesity Medicine* 2017; 5:1-3.
34. de la Cour CD, Norlen P, Hakanson R. Secretion of ghrelin from rat stomach ghrelin cells in response to local microinfusion of candidate messenger compounds: a microdialysis study. *Regul Pept* 2007; 143:118-26.
35. Overduin J, Frayo RS, Grill HJ, Kaplan JM, Cummings DE. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology* 2005; 146:845-50.
36. Pantel J, Legendre M, Cabrol S, Hilal L, Hajaji Y, Morisset S, et al. Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature. *J Clin Invest* 2006; 116:760-68.
37. Holst B, Schwartz TW. Ghrelin receptor mutations--too little height and too much hunger. *J Clin Invest* 2006; 116(3):637-41.
38. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Snyder EE, Chagnon M, Sjöström L, et al. Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8):3996-9.
39. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin. *Mol Metab* 2015; 4:437-60.
40. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409:194-8.
41. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Born J, Schultes B. A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *J Sleep Res* 2008; 17(3):331-4.
42. Dickson SL, Luckman SM. Induction of c-fos messenger ribonucleic acid in neuropeptide y and growth hormone (GH)-releasing factor neurons in the rat arcuate nucleus following systemic injection of the GH secretagogue, GH-releasing peptide-6. *Endocrinology* 1997; 138:771-77.
43. Ahima RS, Antwi DA. Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37:811-23.
44. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407:908-913.
45. Seoane LM, López M, Tovar S, Casanueva FF, Señarís R, Diéguez C. Agouti-related peptide, neuropeptide Y, and somatostatin-producing neurons are targets for ghrelin actions in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 2003; 144:544-551.
46. Denis RG, Joly-Amado A, Webber E, Langlet F, Schaeffer M, Padilla SL, et al. Palatability can drive feeding independent of AgRP neurons. *Cell Metab* 2015; 22:646-57.
47. Pedrazzini T. Importance of NPY Y1 receptor-mediated pathways: assessment using NPY Y1 receptor knockouts. *Neuropeptides* 2004; 38:267-75.
48. Woods SC, Figlewicz DP, Madden L, Porte D, Sipols AJ, Seeley RJ. NPY and food intake: discrepancies in the model. *Regul Pept* 1998; (75-76):403-408.
49. Matsuda K, Kang KS, Sakashita A, Yahashi S, Vaudry H. Behavioral effect of neuropeptides related to feeding regulation in fish. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1220:117-26.
50. Peng C, Chang JP, Yu KL, Wong AO, Van Goor F, Peter RE, et al. Neuropeptide-Y stimulates growth hormone and gonadotropin-II secretion in the goldfish pituitary: involvement of both presynaptic and pituitary cell actions. *Endocrinology* 1993; 132:1820-29.
51. Babaei S, Sáez A, Caballero-Solares A, Fernández F, Baanante IV, Metón I. Effect of dietary macronutrients on the expression of cholecystikinin, leptin, ghrelin and neuropeptide Y in gilthead sea bream (*Sparus aurata*). *Gen Comp Endocrinol* 2017; 1(240):121-128.

52. Hajimohammadi M, Shab-Bidar S, Neyestani TR. Consumption of vitamin D-fortified yogurt drink increased leptin and ghrelin levels but reduced leptin to ghrelin ratio in type 2 diabetes patients: a single blind randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2017. doi: 10.1007/s00394-017-1397-z. [Epub ahead of print].
53. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, et al The relationship between obesity and serum 1, 25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1196-99.
54. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690–693.
55. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A, Eshraghian MR, Houshiarrad A, Gharavi A, et al. Regular consumption of vitamin D-fortified yogurt drink (doogh) improved endothelial biomarkers in subjects with type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial. *BMC Med* 2011; 9:125.
56. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A, Eshraghian MR, Houshiarrad A, Kalayi A, et al. Improvement of vitamin D status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28:424–430.
57. van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, Krishnan S, Palmer JR. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in US black women. *Diabetes Care* 2006; 29:2238–2243.
58. Álvarez-Castro P, Pena L, Cordido F. Ghrelin in obesity, physiological and pharmacological considerations. *Mini Rev Med Chem* 2013; 13(4):541-52.
59. Goymann W, Lupib S, Kaiyad H, Cardinalee M, Fusanic L. Ghrelin affects stopover decisions and food intake in a long-distance migrant. *PNAS* 2017; 114 (8):1946-51.
60. Yu CH, Chu SC, Chen PN, Hsieh YS, Kuo DY. Participation of ghrelin signalling in the reciprocal regulation of hypothalamic NPY/POMC-mediated appetite control in amphetamine-treated rats. *Appetite* 2017; 113:30-40.
61. Chu SC, Chen PN, Hsieh YS, Yu CH, Lin MH, Lin YH, et al. Involvement of hypothalamic PI3K–STAT3 signalling in regulating appetite suppression mediated by amphetamine. *British Journal of Pharmacology* 2014; 171:3223–3233.
62. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillon WS, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001; 50(11):2540-7.
63. Druce MR, Wren AM, Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, Small C, Bloom SR. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(9):1130-6.
64. Greenman Y, Golani N, Gilad S, Yaron M, Limor R, Stern N. Ghrelin secretion is modulated in a nutrient- and gender-specific manner. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(3):382-8.
65. Matsumura K, Tsuchihashi T, Fujii K, Abe I, Iida M. Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits. *Hypertension* 2002; 40(5):694-9.
66. Choi K, Roh SG, Hong YH, Shrestha YB, Hishikawa D, Chen C, Kojima M, Kangawa K, Sasaki S. The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis. *Endocrinology* 2003; 144(3):754-9.
67. Sominsky L, Ziko I, Nguyen TX, Andrews ZB, Spencer SJ. Early life disruption to the ghrelin system with over-eating is resolved in adulthood in male rats. *Neuropharmacology* 2017; 113:21-30.
68. Hunschede S, Kubant R, Akilen R, Thomas S, Anderson GH. Decreased Appetite after High-Intensity Exercise Correlates with Increased Plasma Interleukin-6 in Normal-Weight and

- Overweight/Obese Boys. *Curr Dev Nutr* 2017; 1:1-10.
69. Raj DS, Moseley P, Dominic EA, Onime A, Tzamaloukas AH, Boyd A, Shah VO, Glew R, Wolfe R, Ferrando A. Interleukin-6 modulates hepatic and muscle protein synthesis during hemodialysis. *Kidney Int* 2008; 73:1054–61.
70. De Jongh RF, Vissers KC, Booij LH, De Jongh KL, Vincken P, Meert TF. Interleukin-6 and perioperative thermoregulation and HPA-axis activation. *Cytokine* 2003; 21:248–56.
71. Wernstedt I, Edgley A, Berndtsson A, Faldt J, Bergstrom G, Wallenius V, et al. Reduced stress- and cold-induced increase in energy expenditure in interleukin-6-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291(3):551–7.
72. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002; 8:75–9.
73. Bando M, Iwakura H, Ueda Y, Ariyasu H, Inaba H, Furukawa Y, et al. IL-1b directly suppress ghrelin mRNA expression in ghrelin-producing cells. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2017; 447:45-51.
74. Schellekens H, Finger BC, Dinan TG, Cryan JF. Ghrelin signalling and obesity: At the interface of stress, mood and food reward. *Pharmacology and Therapeutics* 2012; 135:316–326.
75. Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Anderson JG, Jung S, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nature Neuroscience* 2008; 11:752-3.
76. Lu PH, Song YL, Hsu CH. Ghrelin level negatively predicts quality of life in obese women. *Psychol Health Med* 2017; 22(2):162-71.
77. Dickson SL, Eggecioglu E, Landgren S, Skibicka KP, Engel JA, Jerlhag E. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs. *Mol. Cell. Endocrinol* 2011; 340:80–87.
78. Skibicka KP, Hansson C, Eggecioglu E, Dickson, S.L. Role of ghrelin in food reward: Impact of ghrelin on sucrose self-administration and mesolimbic dopamine and acetylcholine receptor gene expression. *Addict. Biol* 2012; 17:95–107.
79. Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci* 2006; 9:381-88.
80. Kanoski SE, Fortin SM, Ricks KM, Grill HJ. Ghrelin signaling in the ventral hippocampus stimulates learned and motivational aspects of feeding via PI3K-Akt signaling. *Biol Psychiatry* 2013; 73:915-23.
81. Moon M, Kim HG, Hwang L, Seo JH, Kim S, Hwang S, et al. Neuroprotective effect of ghrelin in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of parkinson's disease by blocking microglial activation. *Neurotox Res* 2009; 15:332-47.
82. Frago LM, Chowen JA. Involvement of Astrocytes in Mediating the Central Effects of Ghrelin. *Int J Mol Sci* 2017; 2:18(3).
83. Sarmiento-Cabral A, Peinado JR, Halliday LC, Malagon MM, Castaño JP, Kineman RD, et al. Adipokines (Leptin, Adiponectin, Resistin) Differentially Regulate All Hormonal Cell Types in Primary Anterior Pituitary Cell Cultures from Two Primate Species. *Nature* 2017; 7:43537.
84. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, et al. "Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulindependent diabetes mellitus subjects," *The Journal of Clinical Investigation* 1996; 97(5):1344–1347.
85. Licio J, Mantzoros C, Negrão AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, et al. "Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function," *Nature Medicine* 1997; 3(5):575-9,

86. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395:763-70.
87. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996; 17:305-11.
88. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J Neurosci* 2004a; 24:2797-805.
89. Yura S, Itoh H, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metab* 2005; 1:371-378.
90. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004b; 304:108-10.
91. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505):425-32.
92. Weigle DS, Bukowski TR, Foster DC, Holderman S, Kramer JM, Lasser G, et al. Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. *J Clin Invest* 1995; 96(4):2065-70.
93. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110(8):1093-103.
94. Sinha MK, Caro JF. Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm* 1998; 54:1-30.
95. Kastin AJ, Pan W. Dynamic regulation of leptin entry into brain by the blood-brain barrier. *Regul Pept* 2000; 92(1-3):37-43.
96. Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbaek C, et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron* 1999; 23(4):775-86.
97. van den Top M, Lee K, Whyment AD, Blanks AM, Spanswick D. "Orexigen-sensitive NPY/AgRP pacemaker neurons in the hypothalamic arcuate nucleus," *Nature Neuroscience* 2004; 7(5):493-494.
98. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356(3):237-47.
99. Garcia-Caceres C, Fuente-Martin E, Burgos-Ramos E, Granado M, Frago LM, Barrios V et al. Differential acute and chronic effects of leptin on hypothalamic astrocyte morphology and synaptic protein levels. *Endocrinology* 2011; 152:1809-18.
100. Pan W, Hsueh H, Xu C, Wu X, Bouret SG, Kastin AJ. Astrocytes modulate distribution and neuronal signaling of leptin in the hypothalamus of obese A^{vy} mice. *J Mol Neurosci* 2011; 43:478-84.
101. Martin R, Cordova C, Gutiérrez B, Hernández M, Nieto ML. A dangerous liaison: Leptin and sPLA2-IIA join forces to induce proliferation and migration of astrocytoma cells. *PLoS One* 2017; 12(3):0170675.
102. Garcia-Caceres C, Yi CX, Tschöp MH. Hypothalamic astrocytes in obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42:57-66.
103. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest* 2012; 122:153-162.
104. Hsueh H, He Y, Kastin AJ, Tu H, Markadakis EN, Rogers RC, et al. Obesity induces functional astrocytic leptin receptors in hypothalamus. *Brain* 2009; 132(4): 889-902.
105. Steculorum SM, Vogt MC, Bruning JC. Perinatal programming of metabolic diseases:role of insulin in the development

- of hypothalamic neurocircuits. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42:149–164.
- 106.** Ferezou-Viala J, Roy AF, Serougne C, Gripois D, Parquet M, Bailleux V et al. Longterm consequences of maternal high-fat feeding on hypothalamic leptin sensitivity and diet-induced obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R1056–R1062.
- 107.** Logan CA, Bornemann R, Koenig W, Reister F, Walter V, Fantuzzi G, et al. Gestational Weight Gain and Fetal-Maternal Adiponectin, Leptin, and CRP: results of two birth cohorts studies. *Sci Rep* 2017; 2(7):41847.
- 108.** Desai M, Li T, Ross MG. Fetal hypothalamic neuroprogenitor cell culture: preferential differentiation paths induced by leptin and insulin. *Endocrinology* 2011; 152: 3192-201.
- 109.** Bouret SG. Early life origins of obesity: role of hypothalamic programming. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(1):31-8.
- 110.** Ainge H, Thompson C, Ozanne SE, Rooney KB. A systematic review on animal models of maternal high fat feeding and offspring glycaemic control. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35:325-35.
- 111.** Sullivan EL, Grove KL. Metabolic Imprinting in Obesity. *Forum Nutr* 2010; 63:186–194.
- 112.** Kjaergaard M, Nilsson C, Secher A, Kildegaard J, Skovgaard T, Nielsen MO, et al. Differential hypothalamic leptin sensitivity in obese rat offspring exposed to maternal and postnatal intake of chocolate and soft drink. *Nutrition & Diabetes* 2017; 7:242.
- 113.** Yeo GS, Heisler LK. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci* 2012; 15(10):1343-9.

Akut Gastrik Dilatasyonda Erken Müdahale Hayat Kurtarır

Early Intervention in Acute Gastric Dilation Saves Life

Sena Balta¹, Başak Özay¹, Mehmet Ali Yavuz², Kemal Can Balıkçı², Bülent Akçora¹

¹ 1 Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Hatay

² 2 Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay

ÖZET

Akut gastrik dilatasyon, mekanik obstrüksiyon olmamasına rağmen midede hipotonisite ve aşırı gerilme ile seyreden tanı ve müdahalede geç kalınması halinde oldukça mortal seyredabilen bir patolojidir. Perforasyon varlığında acil cerrahi girişim mortaliteyi azaltır. 14 yaşında kız hasta iftar yaptıktan sonra meydana gelen karın ağrısı, şişkinlik, kusma şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenede genel durum orta, batın distandü, tüm kadrantlarda palpasyonla hassasiyet mevcuttu. Çekilen ayakta direkt batın grafisinde dilate mide imajı görüldü. Hastaya nazogastrik takılarak mide dekompresyonu yapıldı. Takiplerinde klinik iyileşme gözlenen hasta tam iyilik hali ile taburcu edildi. Akut gastrik dilatasyon çok nadir görülen ve mortal olabilen bir patolojidir. Bu nedenle erken tanı önemlidir. Perforasyon olmayan vakalarda gastrik dekompresyon oldukça faydalıdır.

Anahtar kelimeler: Akut gastrik dilatasyon, gastrik dekompresyon, mortalite.

ABSTRACT

Acute gastric dilatation is a pathology that can be quite mortal with hypotonicity and excessive pressing in the stomach in case of delayed diagnosis and intervention despite there is no mechanical obstruction. In the presence of perforation, emergency surgery decreases mortality. A 14-year-old girl admitted with abdominal pain, bloating, and vomiting. On physical examination, general condition was moderate, abdominal distended, and sensitivity with palpation was present in all quadrants. Abdominal x-ray showed a dilated stomach image. nasogastric tube was performed for gastric decompression. Clinical improvement was observed in the follow-up and the patient was discharged with complete well-being. Acute gastric dilatation is a very rare and mortal pathology. Therefore, early diagnosis is important. In non-perforation cases, gastric decompression is very useful.

Keywords: Acute gastric dilation, gastric decompression, mortality.

Gönderme tarihi / Received:22.06.2018 Kabul tarihi / Accepted:17.12.2018

İletişim: Sena Balta, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hatay, Türkiye

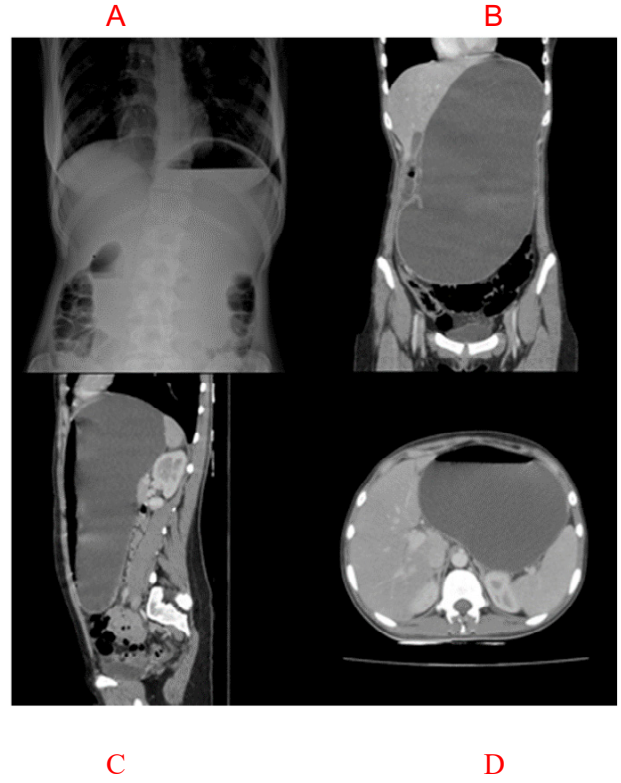
Tel: +90 (537) 8680919E-posta: senabalta@outlook.com

GİRİŞ

Akut gastrik dilatasyonda, mekanik obstrüksiyon olmamasına rağmen midede hipotonisite ve aşırı gerilme meydana gelir (1). İlk defa 1833 yılında Duplay tarafından tanımlanmıştır (2). Zengin kan dolaşımına sahip olduğundan midede nekroz ve perforasyon gelişmesi nadir bir durumdur. Tedavide geç kalındığında oldukça mortal seyrebilir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. En yaygın klinik bulgular karın ağrısı, kusma ve batında distansiyondur. Tedavide gastrik dekompresyon uygulanır. Ancak perforasyon ve nekroz durumunda acil cerrahi girişim gereklidir (3).

OLGU

14 yaşında kız hasta karın ağrısı, şişkinlik ve kusma şikâyeti ile acil servise başvurdu. Hikayesinde şikayetlerinin 2 gün önce iftar yaptıktan sonra başladığı, bu nedenle bir sağlık merkezine başvurduğu, birkaç saat gözlem altında tutulduktan sonra taburcu edildiği öğrenildi. Şikayetleri artarak devam eden hasta perfore apandisit ön tanısı ile tarafımıza sevk edildi. Fizik muayenede genel durum orta, batın distansiyonu ve tüm kadranda palpasyonla hassasiyet mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Tansiyon: 110/60 mm/Hg, nabız: 100/dk, ateş: 36.4°C, laboratuvar tetkiklerinde wbc: 16.93 103/mm³, Hgb: 12.8 g/dl, Crp: 13.5 mg/L, BUN: 17.7 mg/dL, kreatinin: 0.62 mg/dL, sodyum: 134 mmol/L, potasyum: 3.8 mmol/L idi. Çekilen ayakta direkt batın grafisinde dilate mide imajı görüldü (Resim 1). Ultrasonografik görüntüleme apandisit lehine görünüm saptanmadı ancak mide volvulusu şüphesi üzerine çekilen batın tomografide (BT) midenin ileri derece dilate olduğu görüldü (Resim 1B-1C-1D). Hastaya nazogastrik sonda takılarak mide dekompresyonu yapıldı. Yaklaşık 3000 cc safra ile karışık kahverengi mide içeriği drene edildi. Hastanın batın distansiyonunda belirgin azalma izlendi. İdame sıvı, antibiyotik ve H₂ reseptör blokeri tedavisi verilen, takiplerinde klinik iyileşme gözlenen hasta tam iyilik hali ile taburcu edildi.



Resim 1: Direkt batın grafisinde dilate mide imajı (1A), Coronal kesitte görünüm (1B), Sagittal kesitte görünüm (1C), transvers kesitte görünüm (1D).

TARTIŞMA

Akut gastrik dilatasyon nadir görülen bir durumdur. Aşırı yemek, enfeksiyon, travma, santral sinir sistemi hasarı, pnömoniler sırasında takipne ile aşırı hava yutulması, özellikle mental retarde hastalarda yutulan yabancı cisimler akut gastrik dilatasyonun sebepleri arasındadır (4, 5). Daha yaygın olarak anoreksiya nervosa gibi yeme bozukluğu olan kız çocuklarında aşırı yemeye bağlı meydana gelir (6). Bizim vakamızda da uzun süre açlıktan sonra aşırı yemeye bağlı klinik bulguların geliştiği gözlemlendi.

Hastaların büyük çoğunluğunda karında distansiyon, ağrı ve kusma şikayetleri mevcuttur (7, 8). Fizik muayenede genellikle epigastrik hassasiyet ve gecikmiş vakalarda peritonit bulguları olan defans ve rebound saptanabilir. Ayakta boş batın grafisinde geniş hava sıvı seviyesi, perfore ol-

gular da ise diyafragma altı serbest hava gözle-
nebilir. Tanıda en faydalı görüntüleme yöntemi
BT'dir. Olgumuz tarafımıza karın ağrısı, batında
distansiyon ve kusma şikâyeti ile başvurdu. Çe-
kilen ayakta boş batin grafisinde mide fundu-
suna ait seviyelenme vardı (Resim 1A). Çekilen
BT'de midenin aşırı dilatasyonu izlendi (Resim
1B-1C-1D).

Akut gastrik dilatasyonda intragastrik basınç ar-
tar, mide duvarındaki kan dolaşımı azalır. Bu du-
rum iskemi ve nekroza, vena kava inferiora bası
ile hipotansiyona neden olabilmektedir. Hemen
oral alım kesilmeli, gastrik dekompresyon sağ-
lanmalı, uygun intravenöz sıvı tedavisi ve antibi-
yoterapi başlanmalıdır. Gastrik dekompresyon
sağlanmaz ise midenin zengin vasküler yapısına
rağmen nekroz ve perforasyon ile karşılaşılabilir.
Literatürde nekroz ve perforasyonla sonuçlanan
birçok vaka bildirilmiştir (6, 7, 9, 10). Nekroz ve
perforasyon gelişen vakalarda acil cerrahi tedavi
gerekmektedir. Cerrahi tedavi seçenekleri ara-
sında cerrahi dekompresyon, parsiyel gastrek-
tomi, total gastrektomi ve özefagojejunostomi
yer almaktadır (11). Bizim vakamızda oral alım
kesilip, nazogastrik ile dekompresyon sağlana-
rak perforasyon gelişmeden klinik iyileşme göz-
lendi.

Sonuç olarak; akut gastrik dilatasyon çok nadir
görülen ve mortal olabilen bir patolojidir. Bu ne-
denle erken tanı önemlidir. Tanıda en yararlı tet-
kik BT'dir. Perforasyon olmayan vakalarda gast-
rik dekompresyon oldukça faydalıdır. Geç kalın-
mış vakalarda mortalite yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Hiraga M, Ono F, Omura N, Sato M, Yamamura A. A case of gastric necrosis and perforation due to overeating-induced gastric 202 North Clin Istanbul – NCI dilatation: A case report. J Jpn Surg Assoc 2012;73:1933–37.
2. Todd SR, Marshall GT, Tyroch AH. Acute gastric dilatation revisited. Am Surg 2000;66:709–10.
3. Lim JE, Duke GL, Eachempati SR. Superior mesenteric artery syndrome presenting with acute massive gastric dilatation, gastric wall pneumatosis, and portal venous gas. Surgery 2003;134:840–3.
4. Kaneda T, Miyazawa H, Kobayashi T, Shimizu N, Katayama M, Sato T. A case of acute gastric dilatation occurring after bulimia while on a diet. J Tokyo Med Univ 1996;54:66–8.
5. Celikkaya ME, Atıcı A, El Ç A significant danger to children: Foreign body ingestion. Annals of Medical Research 2018;25(2):211-3
6. Usuda M, Koizumi M, Kouda H, Nakahara C, Ueki H, Shibazaki S. Gastric necrosis caused by acute gastric dilatation after an episode of bulimia- A case report. Jpn J Gastroenterol Surg 1998;31:2346–9.
7. Dincel O, Goksu M Acute gastric dilatation due to binge eating may be fatal North Clin Istanbul 2017;4(2):199–202.
8. Luncă S, Rikkers A, Stănescu A. Acute massive gastric dilatation: severe ischemia and gastric necrosis without perforation. Rom J Gastroenterol 2005; 14: 279-283.
9. Todd SR, Marshall GT, Tyroch AH. Acute gastric dilatation revisited. Am Surg 2000; 66: 709-710.
10. Turan M, Sen M, Canbay E, Karadayi K, Yıldız E. Gastric necrosis and perforation caused by acute gastric dilatation: report of a case. Surg Today 2003; 33: 302-304.
11. Holtkamp K, Mogharrebi R, Hanisch C, Schumpelick V, Herpertz-Dahlmann B. Gastric dilatation in a girl with former obesity and atypical anorexia nervosa. Int J Eat Disord 2002;32:372– 6

Erişkin Başlangıçlı Langerhans Hücreli Histiositoz

Adult Onset Langerhans Cell Histiocytosis

Zeynep Bayramoğlu¹, Muhammet Zeki Gültekin², Yaşar Ünlü¹

¹ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Konya

² Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Konya

ÖZET

Langerhans hücreli histiositoz (LHH), Langerhans hücrelerinin klonal ve neoplastik proliferasyonu ile karakterize nadir bir hastalıktır. En sık çocuklarda tanı almakla beraber, her yaşta görülebilir. Klinik bulgular, tutulan organ sistemine göre değişmektedir. LHH'nin kesin tanısı histopatolojik olarak konulmaktadır. LHH'un tedavisi, hastalığın bulunduğu organ sistemine ve lezyonların yaygınlığına göre planlanmaktadır. Biz burada erişkin yaş başlangıçlı, femur tutulumu olan 33 yaşında erkek hastanın klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları sunularak güncel literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Langerhans hücreleri, histiositozis, erişkin başlangıç

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease characterized by clonal and neoplastic proliferation of Langerhans cells. It is most commonly seen in children but can be seen at any age. Clinical findings depend on the organ system involved. The diagnosis of LCH is made histopathologically. The treatment is planned according to the organ system of the disease, the prevalence of the lesions and the presence of specific organ dysfunction. We aimed to discuss the clinical, radiological and histopathological findings of a 33-year-old man with femoral involvement at adulthood and discuss the current literature.

Keywords: Langerhans cells, histiocytosis, adult onset

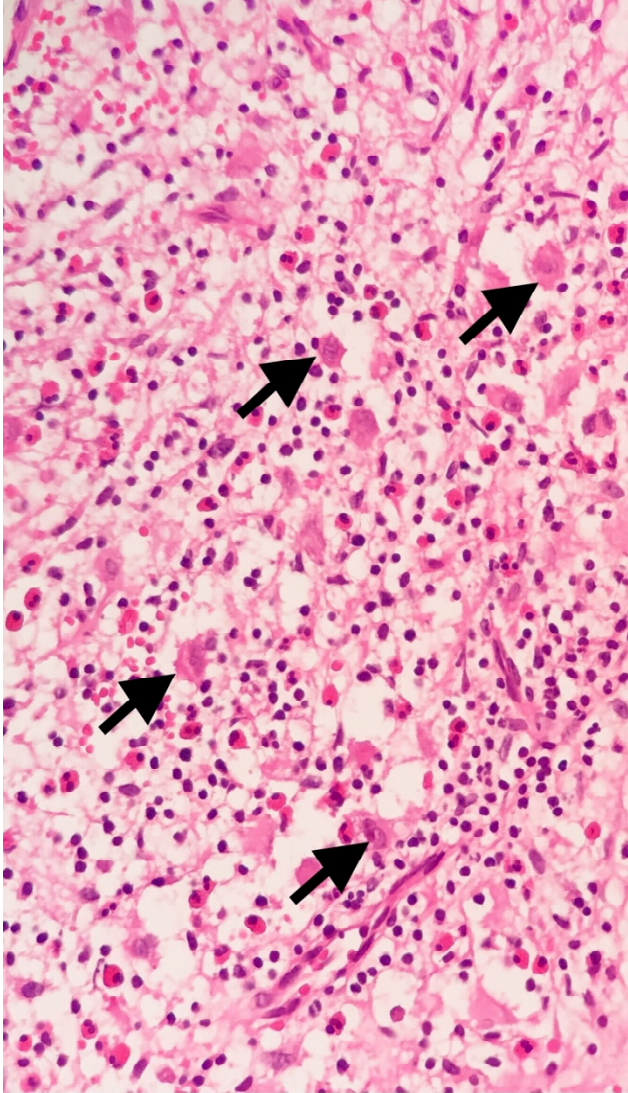
Gönderme tarihi / Received: 14.11.2018 Kabul tarihi / Accepted: 25.12.2018

İletişim: Dr. Zeynep Bayramoğlu, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Konya

Tel: 0(530) 938 77 75 E-posta: drzeynepbayramoglu@hotmail.com

GİRİŞ

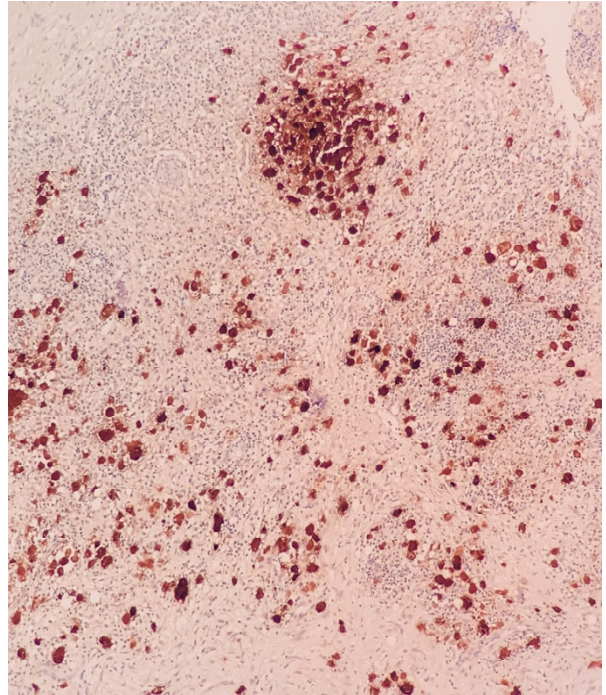
Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), langerhans hücrelerinin ve eosinofillerin fokal infiltrasyonu ile karakterize, nedeni tam olarak bilinme-



Resim 1: Eozinofillerin de eşlik ettiği bir zeminde oval çentikli nükleuslu Langerhans hücreleri

yen nadir görülen bir hastalıktır. LHH ve Histiositozis-X farklı kaynaklarda ve yayınlarda bu adların biriyle ya da birden fazla adla anıldığından zaman zaman karışıklığa neden olan aynı

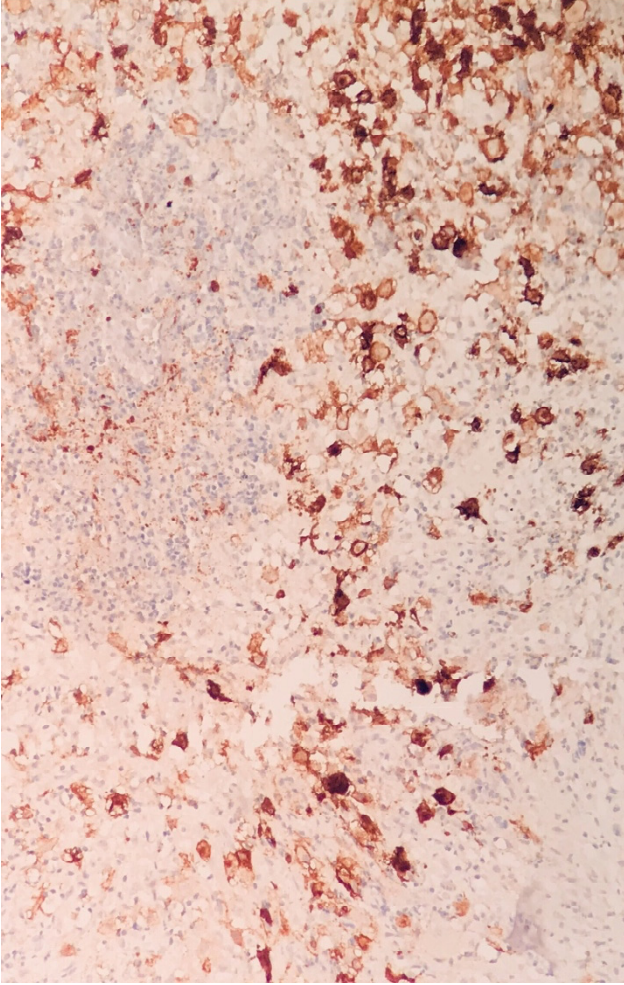
antitelerdir (1,2). LHH, ilk olarak 1953 yılında Lichtenstein tarafından tanımlanmıştır. En sık ilk 3 yaşda görülmektedir. Görülme sıklığı milyonda 0,5-4,5 olup erkeklerde bayanlardan 2 kat fazla saptanmaktadır (3,4). Başta kafatası olmak üzere vertebra, mandibula, kosta ve pelvis gibi yassı kemikler sık tutulmakla birlikte cilt, lenf nodları, karaciğer, dalak, oral mukoza, akciğer ve merkezi sinir sistemi de tutulabilir.



Resim 2: İmmunohistokimyasal S-100 ile pozitif boyanma (100X)

VAKA

Kalçada topallama ve ağrı şikâyeti ile 33 yaşında erkek hasta Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Ortopedi polikliniğine başvurmuştur. Hastanın sağ kalça ağrı şikâyeti olduğu ve öz geçmişinde Talasemi taşıyıcısı olduğu öğrenildi. Hastanın kan tetkiklerinde trombosit sayısı ve sıklığı normal, eritrosit morfolojisinde anizositoz, hipokromi, poikilositoz izlendi; lökosit formülü



Resim 3: İmmünohistokimyasal CD1a ile pozitif reaksiyon (200X)

ise hemogramı ile uyumlu bulundu. Ayrıca hastanın Beta 2 mikroglobülin seviyesi normal olduğu tespit edildi. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) sağ femur proksimal diyafiz kesiminde yaklaşık 46x21 mm boyutlarında etrafında geniş ödem alanı izlenen periost reaksiyona neden olan lezyon izlenmiştir. Hastanın çekilen pozitron emisyon sintigrafisinde sağ femur infratorakanterik bölgede yaklaşık 46x21x15 mm boyutlarında artmış fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) tutulumu gösteren litik karakterde kemik lezyonu izlendi. Daha sonra hastaya osteomyelit, Ewing



Resim 4: Kemik sintigrafisinde sağ proksimal femur tutulumu görüntüsü

sarkom, lenfoma, osteosarkom, metastazik tümör ve anevrizmal kemik tümörleri ön tanıları ile biyopsi yapıldı. Biyopsi materyalinde eozinofil, polimorfnüveli lökosit, histiyosit, lenfosit ve plazma hücreleri içeren polimorfik bir zeminde agregatlar oluşturan oval çentikli nükleuslu ince kromatinli Langerhans hücreleri görülmüştür (Resim-1). İmmünohistokimyasal olarak Langerhans hücreleri S-100 ve CD1a ile pozitif reaksiyon izlenmiştir (Resim-2 ve Resim-3). Histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular eşliğinde hastaya LHH tanısı konulmuştur.

Tablo 1: Langerhans hücreli histiyositozun histopatolojik olarak ayırıcı tanısı

HASTALIK	KLİNİK	MİKROSKOPİ	İMMÜNOHİSTOKİMYA
ROSAİ-DORFMANHASTALIđI	Ağrısız Lenfadenopati, Çocuk ve Genç Erişkin	Emperipolezis Histiyositlerde Geniş Sitoplazma	S100 Ve Cd68 Pozitif CD1a ve Lagerin Negatif
PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA	B Semptomları Yaygın Hastalık ve Lenfadenopati Ekstranodal Tutulum	Nötrofil, Plazma Hücresi, Histiyosit ve Eozinofil İçeren Zeminde Neoplastik Hücreler	Neoplastik Hücreler CD2, CD3, CD5 ve CD7 İle Pozitif
HODGKİN LENFOMA	B Semptomları Yaygın Hastalık ve Lenfadenopati	Nötrofil, Plazma Hücresi, Histiyosit ve Eozinofil İçeren Zeminde Hodgkin Hücre Varyantları	Neoplastik Hücreler CD15 ve CD30 Pozitif
MASTOSİTOZ	Halsizlik Kilokayı Ateş Kemik Ağrısı, Fraktür	Oval Nükleuslu Kaba Kromtinli Sitoplazmasında Geniş Granüllü Hücreler	CD 117 Pozitif
OSTEOMYELIT	Enfeksiyon Semptomları	Kemik Trabeküllerinde düzensizlik ve Nekroz	Spesifik Bir Boyanma Yoktur

Daha sonra hastaya sistemik tutulum açısından beyin MRG, boyun ve toraks BT ve tüm batin ultrasonografi (USG) tetkikleri istendi. Kemik sintigrafisinde sadece sağ femurda tutulum görüldü (Resim 4).

TARTIŞMA

LHH; nedeni tam olarak bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Bu hastalığın etiyolojisine aydınlatmak için birçok çalışmalar yapılmıştır (5-10). Birçok çalışmanın sonucunda bu hastalığın, bazı formlarının yaygın ve ölümcül seyretmesi nedeniyle, neoplazm olduğu düşünöldü. Daha sonra neoplastik hastalıktan ziyade immünolojik bir hastalık olabileceği yönünde düşünceler arttı ve langerhans hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ve belirli bölgelerde toplanması nedeniyle, bu hastalığın immünoregülatuvar sistemdeki defekte sekonder gelişen bir lezyon olduğu yönündeki teoriler daha fazla kabul görmüştür.

Histopatolojik incelemede eozinofil, polimorf nüveli lökositler, histiyosit, lenfosit, multinükleer dev hücreler ile daha seyrek olarak plazma hücrelerini içeren polimorfik zeminde diffüz ya da agregatlar halinde Langerhans hücrelerinden

oluşur. Langerhans hücreleri oval, çentikli, katlantılı, ince kromatinli, hafif eozinofilik ve geniş sitoplazmalıdır. Nekroz görölebilir. Bazen eozinofiller ve nekroz içeren abse odakları görölebilir (9). Elektron mikroskobunda anahtar patolojik bulgusu, langerhans hücre (LH) sitoplazmasında bulunan Birbeck granüllerinin varlığının tespitidir (9).

İmmunohistokimyasal boyama, LH'lerin birçoğunda, S-100 protein, CD1a ve langerin ile pozitif reaksiyon vardır. Histopatolojik olarak ayırıcı tanıda Rosai-dorfman hastalığı, lenfoma, osteomyelit, mastositoz, periferik T hücreli lenfoma ve hodgkin lenfoma vardır (Tablo-1). LHH'un radyografik görüntüsü tipik olarak periferik sklerozu olmayan, iyi demarkasyon gösteren "zımba deliği" şeklinde radyolüsent görünüm olarak izlenmekle birlikte LHH'da en iyi görüntüleme yöntemi CT ve MRG'dir (10). LHH'un radyolojik olarak benign veya malign kemik tümörleri, osteblastoma, hemanjiom ve osteojenik sarkom ile karışabilir. LHH' un kesin tanısı, histopatolojik ve immunohistokimyasal tekniklerle ile konulur. LHH' ların tedavisinde cerrahi eksizyon, radyoterapi, kemoterapi ve lokal steroid tedavisi yöntemleri vardır. Tek ve

Tablo 2: Langerhans hücreli histiyositoz çalışma grubunun organ tutulumuna göre yaptığı sınıflama

A. Tek sistem tutulumlu hastalık	
Tek bölge	Monoostotik kemik tutulumu
	İzole deri tutulumu
	Soliter lenf nodu tutulumu
Çoklu bölge	Poliostotik kemik tutulumu
	Multifokal kemik tutulumu
	Multipl lenf nodu tutulumu
B. Multisistem tutulumlu hastalık	
Düşük riskli grup	Dissemine hastalık riskli organ (akciğer, karaciğer, dalak ve hemopoetik sistem) tutulumu yok
Yüksek riskli grup	En az bir riskli organ tutulumu

uygun lokalizasyonlu lezyonlarda cerrahi eksizyon tek başına yeterli tedavidir. Doğru yaklaşım halinde, tek lezyonlu LHH olgularının prognozu oldukça iyidir.

Uygun olmayan tedavi yaklaşımlarında komplikasyonlar artar ve mortaliteyi %50'ye kadar çıkabilir (11). LHH tanısı alan hastalarda diğer sistem tutulumlarını araştırmak için batın USG, kemik grafileri, akciğer grafisi ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi (HRCT) ve beyin MRG istenmelidir (12). LHH Çalışma Grubu'nun organ tutulumuna göre yaptığı sınıflamada (Tablo-2) ise tek sistem tutulumlu ve multisistem tutulumlu hastalık olarak 2 ana grupta incelenmiştir (13). Olgumuzda sadece femur tutulumu olması nedeniyle, LHH Çalışma Grubu'nun organ tutulumuna göre yaptığı sınıflamada monoostotik kemik tutulumu olarak değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Scolozzi, P., Lombardi, T., Monnier, P., & Jaques, B. (2004). Multisystem Langerhans' cell histiocytosis (Hand-Schüller-Christian disease) in an adult: a case report and review of the literature. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*, 261(6), 326-330.
2. Tun, K., Türkoğlu, Ö. F., Okutan, Ö., Yeşilkılıç, Ş., Beşkonaklı, E., & Özen, Ö. (2005). Eosinophilic Granuloma in the young adult patient: A Case Report. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*, 22(4), 421-424.
3. Lipton JM. Histiocytic disorders. In:Hoofman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. editors. Basic Principles and Practice. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:783-93.
4. Akdemir, O., & Çolak, A. (2007). Langerhans hücresi histiositozisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 3(51), 1-4.
5. Scappaticci, S., Danesino, C., Rossi, E., Klersy, C., Fiori, G. M., Clementi, R., ... & AIEOP-Istiocitosi Group. (2000). Cytogenetic abnormalities in PHA-stimulated lymphocytes from patients with Langerhans cell histiocytosis. *British journal of haematology*, 111(1), 258-262.
6. McClain, K., Jin, H., Gresik, V., & Favara, B. (1994). Langerhans cell histiocytosis: lack of a viral etiology. *American journal of hematology*, 47(1), 16-20.
7. Jordan, M. B., McClain, K. L., Yan, X., Hicks, J., & Jaffe, R. (2005). Anti-CD52 antibody, alemtuzumab, binds to Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric blood & cancer*, 44(3), 251-254.
8. Betts, D. R., Leibundgut, K. E., Feldges, A., Plüss, H. J., & Niggli, F. K. (1998). Cytogenetic abnormalities in Langerhans cell histiocytosis. *British journal of cancer*, 77(4), 552.

9. Lieberman, P. H., Jones, C. R., Steinman, R. M., Erlandson, R. A., Smith, J., Gee, T., ... & Gangi, M. D. (1996). Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis: a clinicopathologic study encompassing 50 years. *The American journal of surgical pathology*, 20(5), 519-552.
10. Günaldı, M., Duman, B. B., Afşar, Ç. U., Günaldı, Ö., & Şahin, B. Temporal kemik yerleşimli langerhans hücreli histiositosis: Bir olgu sunumu.
11. Hirata, Y., Schulz, M., Altenmüller, E., Elbert, T., & Pantev, C. (2004). Sensory mapping of lip representation in brass musicians with embouchure dystonia. *Neuroreport*, 15(5), 815-818.
12. Çil T, Gökalp D, Tuzcu A, Işıkdoğan A, Bahçeci M. Yetişkin Langerhans hücreli histiositosis. *Türkiye Klinikleri J MedSci* 2007;27: 633- 5.
13. Serdar, Z. A., Gizenti, S., Yaşar, Ş., Gönenç, I., & Güneş, P. (2012). Adult Onset Langerhans' Cell Histiocytosis: A Case Report. *Marmara Medical Journal*, 25, 96-99.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ YAZIM KURALLARI

1. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisinde; klinik ve temel tıp bilimleri ile ilgili deneysel ve klinik çalışmalar, olgu sunumları, derlemeler ve editöre mektup yayınlanır.
2. Dergi 4 ayda bir olmak üzere yılda üç sayı / bir cilt olarak yayınlanır. Dergimizde yazı gönderme ve işlem ücreti alınmamaktadır.
3. Gönderilen yazıların daha önce yayınlanmamış olması veya başka dergide değerlendirme aşamasında olmaması gerekmektedir. Hazırlanan yazılar herhangi bir kongrede sunulmuş ise bu durumun gönderilen makalede, kongrenin adı, tarih dipnot olarak bildirilmesi gerekmektedir.
4. Yazıların sorumlulukları yazarlarına aittir. Gönderilen yazının yayınlanabilmesi için, yayın kurulunca tayin edilen danışmanlar tarafından uygun bulunması şarttır. Dergide yayınlanan yazılar için ücret ya da karşılık ödenmez. Kabul edilmeyen yazılar ve ekleri, aksi belirtilmediği takdirde iade edilmez.
5. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Her yayının başında bir Türkçe Özet ve bir İngilizce Abstract olmalıdır. Metinde sade ve anlaşılır bir yazım dili kullanılmalı, bilimsel yazım tarzı benimsenmeli, gereksiz tekrarlardan kaçınılmalı ve kısaltmalar ilk kullanıldığı yerde tanımlanmalıdır.
6. Başvuru mektubunda yazının tüm yazarlar tarafından okunduğu, onaylandığı, yazının bütün yayın haklarının dergimize verildiği, yazıda belirtilen çalışmanın orijinal olduğu, daha önce herhangi bir yerde (kongre bildirimleri dışında) yayınlanmadığı, aynı anda başka bir dergiye (Türkçe veya İngilizce) değerlendirilmek üzere gönderilmediği ve yazının Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi'nin yazım kurallarına aynen uyularak hazırlanmış olduğu ifade edilmeli ve bu amaçla yazarlar isimlerinin karşılarını imzalamalıdır. Ayrıca mektup, yazı ile ilgili tüm yazışmaların gönderilebileceği yazarın isim, adres, elektronik posta adresi, telefon ve faks numaralarını içermelidir.
7. Dergiye sunulan çalışmaların "Etik Kurul Onayı" sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar. Yazı içerisinde çalışma için Etik kurul onayı alındığı belirtilmelidir.
8. Yazışma adresinde belirtilen yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayı ve sırası dâhil) ve yayına kabul edilen yazıların matbaa provasının düzeltilmesinden sorumludur.
9. Dergiye gönderilecek yazılar dergimizin <http://dergipark.gov.tr/mkutfd> adresinde bulunan online makale gönderme sisteminden yapılır. Online başvuru dışında gönderilecek yazılar değerlendirmeye alınamayacaktır.
10. Yayınlanması istenen çalışmalar; A4 boyutunda, **1.5 Aralıklı, 11 punto** ile sayfanın tüm kenarlarında en az 2,5 cm boşluk olacak şekilde yazılmalı ve toplam 16 sayfayı aşmamalıdır.

11. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisine gönderilen yazılar, aşağıdaki sıraya göre (Başlık, Özet, Metin, Kaynaklar, Tablolar ve Şekiller) düzenlenmeli, Tablo ve Şekiller ayrı sayfalara basılmalıdır.

12. Makalelerin yazımında dilbilgisi kuralları açısından Türk Dil Kurumu Yazım Kılavuzu esas alınacaktır.

Başlık sayfası: Bu sayfada, yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), yazarların tam adları, adresleri ve yazışmadan sorumlu yazarın adı, adresi, faks numarası ve e-posta adresi bulunmalıdır. Başlık kısa, açık ve yazı için uygun olmalıdır. Başlıkta her kelimenin ilk harfi büyük geri kalanı küçük harf ve bağlaçlar küçük harfle yazılmalıdır. Başlık sayfasını takip eden sayfada makalenin sadece başlığı yazar ve kurum adresi vermeksizin yazılmalıdır. Bu yöntem, yazıların uzmanlarca tarafsız bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak amacıyla uygulanmaktadır.

Özet: Türkçe yazılarda Türkçe ve İngilizce özet olmalıdır. İngilizce yazılarda Türkçe özet de gereklidir. Özet, 250 kelimedenden daha uzun olmamalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç.

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen altına, en az 3 en fazla 5 kelimedenden oluşan "Index Medicus: Medical Subject Headings" ve "Türkiye Bilim Terimleri" standartlarına uygun anahtar sözcükler bulunmalıdır. Tıbbi Konu Başlıkları için <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> ve/ya <http://www.bilimterimleri.com> adreslerine başvurulabilir.

Metin: Araştırma çalışmalarında; Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma bölümleri, olgu II sunumlarında ise; Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümleri olmalıdır. Bölüm başlıkları büyük harflerle yazılmalıdır. Araştırmaya finansman sağlayan kuruluşa veya çeşitli katkıları için ilgili kişilere kurumları belirtilerek teşekkür edilmeli ve bu bölüm Tartışma ile Kaynaklar arasında yer almalıdır. Yazılarda "Systeme International (SI)" birimleri kullanılmalıdır.

Kaynaklar: Metin içindeki kullanım sırasına göre numaralandırılmalı ve atıf yapıldığı yerde parantez içine alınarak, tek aralık verildikten sonra gösterilmelidir. Kullanılan kaynakların tümü metin sonunda bir liste halinde sunulmalı ve kaynakların tümü metin içinde kullanılmış olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayımlanmamış yazılar kaynak gösterilmemelidir. Referans stilimiz Vancouver'dır. **Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "et al" eklenmelidir.**

Kaynak dergilerde yayımlanmış ise: Kaufman DM, Mann KV, Miujtjens AMM, Van der Vleuten CPM. A comparison of Standard setting procedures for an OSCE in undergraduate medical education. Academic Medicine 2000;75:267–71.

Kaynak kitaptan bir bölüm ise: Emmerson BT. Gout and renal disease. In: Massry SG, Glasscock RJ (Editors). Textbook of Nephrology 1. Baskı, Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. p. 756–760.

Kaynak bir kitap ise: Özcan R. Kalp Hastalıkları 1.Baskı, İstanbul: Sanal Matbaacılık; 2003: 185–194.

Çeviri Kitaptan alıntı için: White DO, Fenner FJ. Medikal Viroloji. Doymaz MZ (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Nobel; 2000.

Kaynak bir tez ise: Zararsız İ. Formaldehitin Sıçan Korteksindeki Prefrontal Alanlar Üzerine Olan Etkisinin İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi ve Buna Omega-3'ün Etkisi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, 2003.

Kaynak bir internet adresi ise: Wilson AT. Environmental pollution and breast cancer. <http://www.who.int/en/> 29.05.2002. Ticari olmayan ve hükümetler ile ulusal ve uluslararası bilimsel kurul ve kuruluşların resmi internet sayfaları erişim tarihi belirtilerek kaynak olarak gösterilebilir.

Tablo ve şekiller: Her türlü çizim, grafik, resim, mikrograf ve radiograf, şekil olarak adlandırılır. Metin içinde yazıdaki tüm şekil ve tablolara atıfta bulunulmalıdır. Şekiller (Tablo, Çizim ve Fotoğraflar) cümle sonunda parantez içinde rakam ile belirtilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Fotoğraflar yüksek çözünürlükte, JPEG formatında kayıtlı olarak gönderilmelidir.

13. Olgu sunumları: Olgu sunumları 3 sayfayı geçmemeli ve mümkün olduğunca az kaynak ve şekil kullanılarak hazırlanmalıdır. Özet 100 kelimeyi geçmemelidir.

14. Derleme Yazıları: Derlemeler her dergide ancak belirli sayıda yer alacaktır. Derleme yazılarında yazarın konu ile ilgili deneyimi ve akademik unvanı dikkate alınacaktır. Ayrıca makalede, yazarın kendisine ait en az 2 makalesine atıfta bulunmuş olması gereklidir. Derleme yazıları; başlık, İngilizce başlık ve İngilizce özet, alt başlıklarla bölümlendirilmiş olmalıdır.

15. Editöre Mektup: Daha önce basılmış yazılarla ilgili görüş, katkı, eleştiriler ya da farklı bir konu üzerindeki deneyim ve düşünceler için editöre mektup yazılabilir. Bu tür yazımlar 500 kelimeyi aşmamalı ve tıbbi etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Mektup eğer basılmış bir yazı hakkında ise; yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları belirtilmelidir. Mektup bir konu hakkında deneyim, düşünce hakkındaysa verilen bilgiler doğrultusunda dergi kurallarına uyumlu olarak kaynaklar belirtilmelidir.

16. Yayının baskı öncesi matbaa provası yazışmadan sorumlu yazara gönderilir ve üç gün içerisinde kontrol edilerek dergiye geri gönderilmesi istenir.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

1. The Medical Journal of Mustafa Kemal University will consider for publication papers in the following categories; experimental and clinical articles about basic and clinical medicine, case reports, reviews, letters to the editor.
2. The journal is quarterly (for issues /one volume) in a year. The journal does not charge any article submission or processing charges.
3. Manuscripts are accepted for consideration by Medical Journal of Mustafa Kemal University should have not been published previously, and/or are not being considered for publication elsewhere and have been approved by each author. The name and the date of the meeting should be written as footnote if manuscripts were presented in any scientific meeting.
4. Responsibility for all published papers belongs to the authors. All manuscripts are sent to expert reviewers by the Editor and only those that received a high enough priority are published in the journal. No payment is made for publication of manuscripts to the authors. Rejected manuscripts and their attachments are not returned, unless otherwise specified.
5. Manuscripts should be written in Turkish or English. Each manuscript should accompany two abstracts in Turkish and English before the Introduction. A simple, understandable and scientific writing style should be adopted in preparation of manuscripts. Unnecessary repetition should be avoided and abbreviations defined where the first time it appears.
6. In cover letter, it should be expressed that this manuscript has been read and approved by all authors, all publication rights of accepted manuscripts have been attributed to the Medical Journal of Mustafa Kemal University study in the manuscript was an original, the paper, in whole or in part, has not been published before, is not under consideration by another journal or publication source, and will not be submitted elsewhere unless and until it is declared unacceptable for publication by this journal. If accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in either the same or another language, without the consent of the Editors and the Publisher this letter also should state that the authors agree to transfer the copyrights of the article to the Medical Journal of Mustafa Kemal University. The signature of all the authors should accompany their names. This letter must contain the name, address, e-mail address, telephone and fax numbers of the author to whom all correspondence concerning the manuscript should be sent.
7. All authors are responsible for the contents of scientific and ethical points of their papers. Nevertheless, editor has the right to request ethical board document.
8. The author indicated as address for correspondence is responsible for all correspondence regarding the manuscript, all revisions (including names and order of authors) and proof reading of the manuscripts accepted for publication.
9. All manuscripts should be submitted by online system of journal at <http://dergipark.gov.tr/mkutfd> For consideration, all articles must be submitted online. Articles submitted in other forms will not be considered.

10. Manuscripts should be type-written as in A4 paper dimension, 1.5-spacing throughout, 11 punts, at least 2.5 cm wide margins throughout on each of four sides of the paper and should not be more than 16 pages.

11. Manuscripts should be prepared in the following order: Title page, Abstract, Text, References, Tables and Figures. Tables and Figures should be printed on separate pages. Title page: This page should include title of the study (Turkish and English), the authors, full names, affiliation, the name, address, fax number and e-mail address of the corresponding author. The title should be succinct, clear and informative. Only the first letters of each word should be in capital (except conjunctions). A separate page following the title page should be provided. It should include the title only, but not the authors, names and addresses. This method is intended to help the reviewing process to be done blindly.

Abstract: Manuscripts in English should accompany an abstract in Turkish or vice versa. Abstracts should not exceed 250 words and structured as follows: Aim, Material & Method, Results and Conclusion).

Key words: at least 3 and no more than 5 key words corresponding to "Index Medicus: Medical Subject Headings" and "Turkey Science Terms" standards should be type-written just subsequent to abstracts in English or in Turkish. You may look for Medical Subject in <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> and/or <http://www.bilimterimleri.com> addresses.

Text: Research papers should be prepared in the following format: Introduction, Materials & Methods, Results and Discussion. Case reports as Introduction, Case Report and Discussion. Section headings should be typed in capital. Systeme International (SI) guidelines should be followed for units and prefixes. All financial, technical and intellectual support from institutions and individuals should be acknowledged. This section should be placed in between Discussion and References.

References: References should be cited in numerical order in the text and listed in this order at the end of the paper. They should be shown in parenthesis in the text. All items in the Reference list should be cited in the text and, conversely, all references cited in the text must be presented in the list. Personal views and unpublished work cannot be shown as references. Our References style is Vancouver.

For references published in journals: Kaufman DM, Mann KV, Miujtjens AMM, Van der Vleuten CPM. A comparison of Standard setting procedures for an OSCE in undergraduate medical education. *Academic Medicine*. 2000;75:267-71.

If the reference is a chapter from a book: Emmerson BT. Gout and renal disease. In: Massry SG, Glasscock RJ (Editors). *Textbook of Nephrology 1*. Baskı, Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. p. 756– 760.

If the reference is a book: Ozcan R. *Cardiovascular diseases*. 1st edition, Istanbul: Sanal Publishing; 2003: p. 185-194.

If the reference is a thesis: Zararsiz İ. Investigation of toxic effects of formaldehyde on prefrontal areas in rat cortex immunohistochemically and the effect of this impact of omega-3

fatty acids. Ph.D. thesis, Elazig: Firat University, Medical School Department of Anatomy, 2003.

If the reference is an internet address: Wilson AT. Environmental pollution and breast cancer. <http://www.who.int/en/> 29.05.2002. Internet addresses of non-profit organizations, governments, national and international scientific boards and associations can be cited as reference. Date of web access should be indicated.

Tables and Figures: All constructions, graphics, pictures, micrograph and radiograph are accepted as figures. Each figure requires title and should be numbered in the order of their mention in the text. Figures (tables, constructions, pictures) should be numbered as in Rome numerals at the end of the sentences in a parenthesis. Footnotes of the figures should be type-written in separate page. Pictures should have high resolution and should be sent as JPEG formation.

12. Case Presentations: Case reports should not be more than 3 pages and should have less reference and figures as possible as. Abstract should not be more than 100 words.

13. Reviews: Reviews should be placed in each volume but in a limited manner. Academic position of the reviewer and at least two citations to own self articles in the review should be paid attention. Reviews should include title, title in English, abstract in English, subtitles in the text and references. Table, graphic, figure or picture should be arranged as abovementioned. Editorial board has right to consider the manuscript among these principles.

14. Letter to Editor: Opinions, critiques, additional information about previous publications, or experiences, point of views in other issues should be written to editor. These writings should not be more than 500 words and should be in ethical frame. Publication year of the journal, volume, number of the pages, title of the article and names of the authors should be expressed if the letter is about publicated issues. The references should be expressed in abovementioned rules if the letter is about own self experience or opinion.

15. Preliminary pressed article will be sent to corresponding author and have to be returned in two days after checking.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ÖZGÜN MAKALE/ORIGINAL ARTICLE

Yoğun Bakıma Yatırılan Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi
Feride Sinem Akgün, Özgür Şentürk, Zeynep Güneş Özunal, Esra Sağlam
Evaluation of Poisoning Cases Hospitalized to Intensive Care Unit

Balneoterapinin Fibromiyalji Hastalarında Ağrı ve Yaşam Kalitesine Etkisi
Ahmet Karadağ, Muhammet Canbaş, Mesut Parlak
The Effect of Balneotherapy On Pain and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia

Kronik Subdural Hematomlar: Epidemiyoloji, Radyoloji, Hematolojik Parametreler ve Olgularımızın Cerrahi Sonuçları
Okan Türk, Can Yıldız, Davut Ceylan
Chronic Subdural Hematomas: Epidemiology, Radiology, Hematological Parameters and Surgical Results of Cases

Birinci Basamağa Başvuran Bireylerde Hipertansiyon Risk Faktörleri
Nuran Şahin, Pınar Döner Güner, Emre Dirican, Erhan Yengil, Cahit Özer
Hypertension Risk Factors of Individuals in Primary Care

DERLEME/REVIEW

Obezite ve Ghrelin/Leptin İlişkisi
Aliye Sağkan Öztürk, Abdullah Arpacı
The Interaction of Obesity and Ghrelin/Leptin

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Akut Gastrik Dilatasyonda Erken Müdahale Hayat Kurtarır
Sena Balta, Başak Özay, Mehmet Ali Yavuz, Kemal Can Balıkçı, Bülent Akçora
Early Intervention in Acute Gastric Dilation Saves Life

Erişkin Başlangıçlı Langerhans Hücreli Histiositoz
Zeynep Bayramoğlu, Muhammet Zeki Gültekin, Yaşar Ünlü
Adult Onset Langerhans Cell Histiocytosis

