

e-ISSN:2146-409X



SAKARYA
TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL

Cilt / Vol: 9

Sayı / Issue: 2

Haziran / Jun: 2019



EDİTÖRLER VE YAYIN KURULU
SAHİBİ VE YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ
Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR

BAŞ EDİTÖR
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

EDİTÖR YARDIMCILARI
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Prof. Dr. Alptekin YASİM
Prof. Dr. Süleyman KALELİ
Prof. Dr. Gamze ÇAN
Prof. Dr. Galip EKUKLU
Doç. Dr. Ufuk BERBEROĞLU
Arş. Gör. Fulya Aktan KİBAR
Arş. Gör. Özgür SANCAR
Arş. Gör. Neşe AŞICI
Arş. Gör. Mine KESKİN
Arş. Gör. Gökhan OTURAK

BİYOİSTATİSTİK EDİTÖRÜ
Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ

İNGİLİZCE EDİTÖRÜ
Arş. Gör. Mustafa Baran İNCİ

KAPAK TASARIM DİZGİ
Öğr. Gör. Selçuk SELANİK

SEKRETERYA
Arş. Gör. Mine KESKİN

YAZIŞMA ADRESİ
Sakarya Tıp Dergisi
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Esentepe Kampüsü 54187 Serdivan - SAKARYA
Tel : 0 (264) 0 264 295 3134
Faks : 0 (264) 295 66 29
e-posta : hcekerbicer@gmail.com.tr

YAYINCI
Sakarya Üniversitesi
Sakarya üniversitesi Esentepe Kampüsü 54187 / SAKARYA
Tel:0.264.295 54 54
Yayın Türü: Yerel Süreli / Yılda Dört Kez

ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Abdurrahim Çolak	Erzurum	İbrahim İkizceli	İstanbul
Abdurrahman Oğuzhan	Kayseri	İbrahim Kara	Sakarya
Ahmet Güzel	Samsun	İbrahim Keles	İstanbul
Ali Fuat Erdem	Sakarya	İbrahim Tekelioglu	Sakarya
Ali Mert	İstanbul	İbrahim Yegül	İzmir
Ali Özer	Malatya	Kazim Karaaslan	İstanbul
Ali Savaş Çilli	Sakarya	Leman Yel	USA
Ali Yıldırım	Sivas	Mehmet Bülent Vatan	Sakarya
Alper Çelik	İstanbul	Mehmet Emin Büyükokuroglu	Sakarya
Alptekin Yasim	K.Maraş	Mehmet Emin Özdoğan	Ankara
Arda Isik	Erzincan	Mehmet Güven	Sakarya
Atila Akbay	Ankara	Mehmet Halit Yilmaz	İstanbul
Aydin Tunçkale	İstanbul	Mehmet Koçak	USA
Aysen Yücel	İstanbul	Mehmet Zileli	İzmir
Behçet Al	Gaziantep	Merih Birlik	İzmir
Bulent Özgönel	USA	Mesut Erbas	Çanakkale
Cem Akın	USA	Metin Ingeç	Erzurum
Cengiz Isik	Bolu	Muhsin Akbaba	Adana
Davut Ceylan	Sakarya	Murat Aral	K.Maraş
Doğan Atılgan	Tokat	Murat Eevli	İstanbul
Elvan Şahin	Sakarya	Mustafa Altindis	Sakarya
Erdal Uysal	Gaziantep	Mustafa Çelik	K.Maraş
Ersan Tatli	Sakarya	Mustafa Tarik Agaç	Sakarya
Ertan Ural	Kocaeli	Namık Özkan	Denizli
Esra Koçoğlu	İstanbul	Nihat Uluocak	Tokat
Eyüp Murat Yılmaz	Aydin	Oguz Karabay	Sakarya
Fahrettin Talay Bolu	Bolu	Özlem Güneysel	İstanbul
Fahrettin Yılmaz	İstanbul	Öznur Küçük	İstanbul
Fatih Altıntoprak	Sakarya	Pervin Iseri	Kocaeli
Fatih Meteroğlu	Diyarbakir	Recep Demir	Erzurum
Fatih Özkan	Samsun	Resul Yılmaz	Tokat
Feryal Çam Çelikel	İstanbul	Samad Shams Vahdati	İran
Fikret Ezberci	İstanbul	Selçuk Özden	Sakarya
Galip Ekuklu	Edirne	Serap Günes Bilgili	Van
Gökhan Özyigit	Ankara	Serhan Cevrioglu	Sakarya
Gülsüm Semiha Kurt	Tokat	Serhat Çelikel	İstanbul
Gürkan Kıran	İstanbul	Seyfi Emir	Tekirdağ
Gürsoy Alagöz	Sakarya	Süreyya Savaşan	USA
Habip Almis	Adıyaman	Taner Kale	K.Maraş
Hacı Ömer Ateş	Tokat	Tayfun Şahinkanat	K.Maraş
Hakan Ak	Yozgat	Turan Yıldiz	Sakarya
Hakan Aytan	Mersin	Ufuk Berberoğlu	Uşak
Hakan Oguztürk	Malatya	Umut Tuncel	Samsun
Hakan Sarman	Bolu	Yahya Çelik	Edirne
Harika Çelebi	Ankara	Yasemin Gündüz	Sakarya
Hasan Hüseyin Eker	İstanbul	Yavuz Sanisoğlu	Ankara
Hayrullah Yazar	Yozgat	Yener Aydin	Erzurum
Helin Deniz Demir	Tokat	Yusuf Yürümez	Sakarya
Hüseyin Gündüz	Sakarya	Zafer Yüksel	K.Maraş
Hüseyin Şener Barut	Tokat	Zehra Kurdoğlu	Van
Işıl Babunoğlu	İstanbul		
İbrahim Hakan Bucak	Adıyaman		

Genel Bilgiler:

Sakarya Tıp Dergisi, Acil Tıp, Adli Tıp, Aile Hekimliği, Algoloji, Anatomi, Anestezi ve Reanimasyon, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Fizyoloji, Genel Cerrahi, Göğüs Cerrahisi, Göğüs Hastalıkları, Göz Hastalıkları, Halk Sağlığı, Hava ve Uzay Hekimliği, Hematoloji, Histoloji ve Tıbbi Embriyoloji, İç Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyoloji, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Nöroloji, Nükleer Tıp, Ortopedi ve Travmatoloji, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Spor Hekimliği, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp, Tıbbi Biyokimya, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji, Tıbbi Farmakoloji, Tıbbi Genetik, Tıbbi Mikrobiyoloji, Patoloji, Üroloji Anabilim Dalları ve yukarıda adı geçen tüm bilim dallarının yan dallarıyla ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum/tartışma, editöre mektup, cerrahi teknik, ayırıcı tanı, tıbbi kitap değerlendirmeleri, soru-cevaplar ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayınlayan, Ulusal ve Uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir. Dış Hekimliği, Beslenme ve Diyetetik, Sağlık Yönetimi Bilim Dallarından gönderilen çalışmalar koruyucu hekimlik konularını işlemek kaydıyla kabul edilecektir.

Dergi yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanmaktadır. Derginin resmi yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce yazım tercih sebebidir. Dergi ile ilgili her türlü işlem ve başvuru <http://dergipark.gov.tr/smj> adresinden yapılabilir. Geçmiş sayıların yayınlanan çalışmalara bu adresten ulaşılabilir.

Bilimsel Politikalar ve Etik Sorumluluğu: Yazıların bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılmış olması gereklidir. Gönderilen yazıların dergide yayınlanabilmesi için daha önce başka bir bilimsel yayın organında yayınlanmamış olması gerekir. Gönderilen yazı daha önce herhangi bir toplantıda sunulmuş ise; toplantı adı, tarihi ve düzenlendiği şehir belirtilmelidir. Klinik araştırmaların protokolü ilgili kurumun etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. (Etik kurul tarih ve protokol numarası) Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Değerlendirme Süreci:

Dergiyeye gönderilen yazıların değerlendirilmesi üç aşamada yapılmaktadır. Birinci aşamada makaleler dergi standartları açısından incelenir, yazım kurallarına uymayan makaleler reddedilir. Makale yazım kurallarına göre düzenlendikten sonra aynı isimle yeniden dergiyeye yüklenilebilir. İkinci aşamada makaleyi editör kurulu tarafından içerik ve yöntem açısından değerlendirmeye alınır. İlk iki aşamayı tamamlayan makaleler üçüncü aşamaya geçerek incelenmesi için hakemlere gönderilir. Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvurulur; gerektiğinde, yazarlardan bazı soruları yanıtlaması ve eksikleri tamamlaması istenebilir. Değerlendirme sonucu kabul, minör revizyon, major revizyon, yeniden yazılması gerekli ya da ret kararı çıkabilir. Dergide yayınlanmasına karar verilen makale basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; yayın öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

Yayın Hakkı:

1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyeye yayımlayan kuruma aittir. Yazarlar, <http://dergipark.gov.tr/smj> internet adresinden ulaşacakları "Yayın Hakları Devir Formu"nu doldurup (mavi kalemle ve ıslak imzalı olacak şekilde sorumlu yazarca imzalanmış), DergiPark sistemi üzerinden göndermelidirler.

- Olgu sunumu/serisi ve derleme dışındaki bilimsel çalışmalarda etik kurul onay belgesi sisteme yüklenmelidir.
- Veri toplama süreci Aralık 2010 tarihinden önce tamamlanmış çalışmalar kabul edilmeyecektir.
- Bilimsel çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri (çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin (bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sistemine yüklenmelidir.
- Yazarların aynı sayıda ilk isim oldukları yalnızca bir çalışmaları yayınlanacaktır.
- SCI, SSCI, SCIE, ESCI veya A&HCI'de

- inde克斯lenen dergilerde yayınlanmış çalışmalarında Sakarya Tıp Dergisi'nde yayınlanmış herhangi bir çalışmaya atıfta bulunan yazarların çalışmalarına öncelik verilecektir. (Çalışma bilgilerinin ve varsa linkinin Editöre Sunum Sayfası'nda belirtilmesi gerekmektedir ve hckerbicer@gmail.com adresine mail atılarak hatırlatma yapılmalıdır).
- Yazım dili İngilizce olan bilimsel çalışmaların veya yazım dili Türkçe olan çalışmaların İngilizce özetlerinin yazımında akademik düzenleme hizmeti veren profesyonel kurum veya kuruluşlardan yardım alındığının belgelenmesi durumunda bu çalışmalara öncelik verilecektir.

Yazının Hazırlanması

- Derleme türündeki bilimsel çalışmalar için yazar sayısı üçü geçmemelidir.
- Olgu sunumları için yazar sayısı altıyı geçmemelidir.
- Yazılar çift satır aralıklı ve 10 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2.5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Arial olmalıdır.
- Yazılar Microsoft Word formatında olmalıdır. (Tablolar dahil olacak şekilde)
- Kısaltmalar, özet ve ana metinde kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Küçük harflerle yapılan kısaltmalara getirilen eklerde kelimenin okunuşu esas alınır: cm'yi, kg'dan, mm'den, kr.un. Büyük harflerle yapılan kısaltmalara getirilen eklerde ise kısaltmanın son harfinin okunuşu esas alınır: BDT'ye, TDK'den, THY'de, TRT'den, TL'nin vb. Ancak kısaltması büyük harflerle yapıldığı hâlde bir kelime gibi okunan kısaltmalara getirilen eklerde kısaltmanın okunuşu esas alınır: ASELSAN'da, BOTAŞ'ın, NATO'dan, UNESCO'ya vb.
- Editöre sunum sayfası ayrı bir Word dosyası olarak gönderilmelidir. Editöre sunum sayfasında gönderilen çalışmanın kategorisi, eş zamanlı olarak başka bir dergiyeye gönderilmemiş olduğu, daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ile varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir.
- Kapak sayfası ayrı bir Word dosyası olarak gönderilmelidir. Kapak sayfasında başlık basit ve anlaşılır şekilde olmalıdır (Türkçe ve İngilizce). Başlık 60 karakterden daha uzun
- olduğu takdirde İngilizce ve Türkçe kısa başlık da kapak sayfasına eklenmelidir. Tüm yazarların adı, soyadı ve unvanları, ORCID numaraları, çalıştıkları kurumun adı ve şehri bu sayfada yer almalıdır. Bu sayfaya ayrıca "yazışmadan sorumlu" yazarın isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

İstatistik Bilgi Notu

- Kullanılan istatistiksel yöntem, orijinal veriye erişilecek bilgili bir okuyucunun rapor edilen sonuçları anlayabileceği bir ayrıntıda belirtilmelidir. İstatistiksel terimler, kısaltmalar ve semboller tanımlanmalıdır. Kullanılan bilgisayar programı, istatistiksel yöntemle dair açıklama verilmelidir. Çalışma deseni ve istatistiksel yöntemle dair kaynaklar mümkünse belirtilmelidir.
- Sonuçların sunumunda, özellikle ortalama ve yüzdelik verirken, ondalıklı hanelerin gösteriminde virgülden sonra sonra 2 hane kullanılmalıdır (112,2 yerine; 112,20 veya 112,21 gibi). P, t, Z değerleri istisnadır ve virgülden sonra 3 hane verilmelidir (p<0,05 yerine tam değer p=0,001). Tam sayı dışındaki gösterimlerde virgülden sonra iki hane, istatistiksel değerlerin (p,t,z,F,Ki-Kare gibi) virgülden sonra üç hane değerlerin sunulması, p değerlerinin sunumunda p<0,05 veya p>0,05 yerine test istatistiği ile birlikte tam p değerinin (bu değerin binde birden küçük olması durumunda p<0,001 biçiminde) gösterilmesi gerekmektedir.

Yazının Bölümleri

Çalışmanın gönderildiği metin dosyasının içinde sırasıyla, Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler, çalışmanın ana metni, kaynaklar, her sayfaya bir tablo olmak üzere tablolar ve son sayfada şekillerin (varsa) alt yazıları şeklinde olmalıdır. Tablolar kaynaklardan sonra, her sayfaya bir tablo olmak üzere çalışmanın gönderildiği dosya içinde olmalı ancak çalışmaya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.

Araştırma Makalesi:

Öz (Abstract): Türkçe ve İngilizce özetler çalışmanın başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler Amaç (Objective), Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir.

Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction): Giriş bölümünün son paragrafında çalışmanın amacını bildiren bir cümle yer almalıdır.

Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods): Araştırmanın tipi, etik hususlar, kullanılan

istatistiksel analiz yöntemleri belirtilmemiştir.

Bulgular (Results) Tartışma (Discussion) Kaynaklar (References)

Olgu Sunumu/Serisi:

Öz (Abstract): Türkçe ve İngilizce özetler makalenin başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler tek paragraflık olmalıdır. (100-150 kelime olmalıdır.)

Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction)

Olgu Sunumu (Case Report) Tartışma (Discussion) Kaynaklar (References)

Derleme:

Öz (Abstract): Derleme özetleri kısa ve tek paragraflık olmalıdır (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz, Türkçe ve İngilizce) Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction) Konu İle İlgili Başlıklar

Sonuç (Conclusion) Kaynaklar (References)

Editöre Mektup:

Mektuplar, kaynaklar hariç 500 kelimeyi geçmemelidir. Türkçe ve İngilizce özete gerek yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlanmalıdır. Bir mektup en fazla 4 yazar tarafından yazılabilir. Editöre mektuplar hakem değerlendirme sürecine alınmaz, ancak editör tarafından gerekli durumlarda yazarlardan mektuba cevap vermeleri istenebilir.

Anahtar Kelimeler

- En az 3 en fazla 6 adet, Türkçe ve
- İngilizce yazılmalıdır.
- Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com).

Kaynaklar

- Yazarlar yalnızca doğrudan yararlandıkları kaynakları yazılarında gösterebilirler.
- Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra "Üst Simge" olarak belirtilmelidir.
- Çalışmada bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "et al" eklenmelidir.
- Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org).
- Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır.
- Kaynak sayısının araştırmalarda 50 ve derlemelerde 100, olgu sunularında da 10 ile sınırlanmasına özen gösterilmelidir.
- Kaynakların dizilme şekli ve noktalamalar aşağıdaki örneklere uygun olmalıdır (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir.

Örnek:

Dilek ON, Yılmaz S, Degirmenci B, Ali Sahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. Acta Chir Belg 2005;105:369-372.

Kitap için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(-lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Örnek:

- Yabancı dilde yayımlanan kitaplar için;
- Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide. 6 st ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005. p.573-577.
- Türkçe kitaplar için; Gökçe Ö. Peptik ülser. Dilek ON, editör. Mide ve Duedonum.
- 1. Baskı. Ankara: Anıt Matbaası; 2001. s:265- 276.

- On-line yayınlar için format; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.
- Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler
- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir.
- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları ana metnin sonuna eklenmelidir.
- Tablolar her sayfaya bir tablo olmak üzere yazının gönderildiği dosya içinde olmalı ancak yazıya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.
- Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.
- Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarların herhangi bir çıkar dayalı bir ilişkisi varsa bu açıklanmalıdır.

Teşekkür: Bu bölümde yazar olarak ismi geçmeyen ancak teşekkür edilmesi gereken kişiler veya kurumlar yer almalıdır.

Yayımlanmak Üzere Gönderilen Çalışmalar İçin Kontrol Listesi

Çalışmalar tam olmalı ve şunları kapsamalıdır:

- Sorumlu yazarca imzalanmış "Telif Hakkı Formu" (mavi kalemle ve ıslak imzalı olacak şekilde)
- Etik kurul onayının PDF veya JPEG formatındaki görüntüsü (Olgu sunumu- serisi ve derleme yazıları için gerekli değildir.)
- Editöre Sunum Sayfası
- Kapak Sayfası
- Yazının Bölümleri
- Türkçe ve İngilizce başlık
- Öz (Türkçe ve İngilizce)
- Anahtar sözcükler (en az 3 ve en fazla 6 Türkçe ve İngilizce)
- Uygun bölümlere ayrılmış ana metin
- Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra "Üst Simge" olarak belirtilmelidir.
- Dergi yazı kurallarına uygun olarak hazırlanmış kaynaklar listesi
- Bütün şekil, tablo ve grafikler
- Çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri (çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin (bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sistemine yüklenmelidir.

Kontrol listesinde belirtilen koşulları sağlamayan çalışmalar için değerlendirme süreci başlatılmayacaktır.



General Information:

Sakarya Medical Journal is a scientific journal that publishes retrospective, prospective or experimental research articles, review articles, case reports, editorial comment/discussion, letter to the editor, surgical technique, differential diagnosis, medical book reviews, questions-answers and also current issues of medical agenda from all fields of medicine and aims to reach all national/international institutions and individuals.

The manuscripts may be related to Emergency Medicine, Forensic Medicine, Family Medicine, Algology, Anatomy, Anesthesiology and Reanimation, Neurosurgery, Pediatrics, Dermatology, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Physical Medicine and Rehabilitation, Medical Physiology, General Surgery, Thoracic Surgery, Pulmonary Medicine, Ophthalmology, Public Health, Aviation and Space Medicine, Hematology, Histology and Medical Embryology, Internal Medicine, Obstetrics and Gynecology,

Cardiovascular Surgery, Cardiology, Otorhinolaryngology, Neurology, Nuclear Medicine, Orthopedics and Traumatology, Plastic and Reconstructive Surgery, Radiation Oncology, Radiology, Psychiatry, Sports Medicine, Underwater Medicine and Hyperbaric Medicine, Medical Biochemistry, Medical Ecology and Hydroclimatology, Medical Pharmacology, Medical Genetics, Medical Microbiology, Pathology, Urology disciplines and the subdisciplines of all the above mentioned disciplines. The studies related to the disciplines of Dentistry, Nutrition and Dietetics, Health Care Management will be accepted only if they are related to the Preventive Medicine topics.

The journal is published four times in a year and in March, June, September and December. The official languages of the journal are Turkish and English, but english manuscripts are preferred. Any processes and submissions about the journal can be made from the website: <http://dergipark.gov.tr/smj> Past issues of the journal are also available at this website.

Scientific Policies and Ethics Responsibility:

The author(s) undertake(s) all scientific responsibility for the manuscript. All the authors must actively participate in the study. The author(s) guarantee(s) that the manuscript itself or any substantially similar content of the manuscript has not been published or is being considered for publication elsewhere. If the manuscript had been presented in a meeting before; the name, date and the province of the meeting should be noted.

The protocol of the clinical investigations must be approved by the appropriate ethical committee of the related institution. All manuscripts dealing with human subjects must contain, in the Materials and Methods section, a statement indicating that the study has been approved by the committee or there should be a statement that the research was performed following the Declaration of Helsinki principles (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>). In research work which includes humans,

informed consent must be obtained prior to the study and this should be stated in the text. All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

Review Process:

The evaluation of the articles submitted to the journal is done in three stages. In the first stage, articles are assessed in terms of the journal publication standards and the articles that do not comply with the writing rules of journal are rejected. After the article is edited according to writing rules of journal, it can be uploaded to the journal with the same name again. In the second stage, the article is evaluated by the editorial board in terms of content and method. The articles that complete the first two stages are sent to the journal referees for the peer review process. If needed, some questions can be asked to the authors to answer; or some defaults may have to be corrected by the authors. The result can be acceptance, minor revision, major revision, rejection in the current form, or rejection. Accepted manuscripts are forwarded for publication; in this stage, all information and data are checked and controlled properly; the proof of the article to be published by the journal are forwarded to the writers for proof reading and corrections.

Copyright Statement:

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer and Author Declaration Statement form" (with a blue pen and wet signature by the responsible

author) that is available in <http://dergipark.gov.tr/smj>.

- Ethics committee approval certificate should be uploaded to the system for scientific studies except case report / series and review articles.
- Studies for which data collection process is completed before December 2010 will not be accepted
- Scientific studies should be uploaded to the DergiPark system including the names and surnames of the authors (all author names should be written and only the first letters of all the words (except connectors) in the title of the study.
- An author can only have one article published in an issue where she/he is the first author.
- Priority will be given to the works of the authors, who refer to any study published in the Sakarya Medical Journal in their studies published in the journals indexed in SCI, SSCI, SCIE, ESCI or A & HCI, (information about the study and the link, if any, should be stated on the Presentation to the Editor Page and e-mail to hckerbicer@gmail.com).
- Priority will be given to studies where it is documented that an assistance has been obtained from professional institutions or organizations providing academic editing services in the writing of scientific studies in English, or in English abstracts of Turkish studies. Manuscript Preparation
- Author number for review articles should not exceed three.
- Author number for case report presentations should not exceed six.
- Articles should be written with double line space in 10 font size and right, left, upper and lower margins should all be 2.5 cm. Writing style should be Arial.
- Manuscripts should be written with Microsoft Word (including tables)
- Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned.
- Cover Letter: Cover letter should be written with Microsoft Word and should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.
- Title Page: Title should be written with Microsoft Word. Title also should be concise and informative (in Turkish and English). The title page should include a list of all contributing authors and all of their affiliations. Positions of authors and names of departments and institutions to which they are attached and the province should be written. Supply full correspondence details for the corresponding author, including phone, mobile phone, ORCID number and e-mail address.

Statistical Note:

- The statistical method that used should be stated in detail that a knowledgeable reader can confirm the reported results.
- Statistical terms, abbreviations and symbols must be defined. The computer program and statistical method that used should be described completely.
- References to the study design and statistical method should be indicated if possible.
- In the presentation of the results, especially when giving the average and the percentage, 2 digits should be used after the comma in the display of the decimal places (instead of 112,2, such as 112,20 or 112,21).
- The values of p, t and z are exceptions and 3 digits should be given after the comma (instead of p <0.05, exact value like p = 0.001).
- Two digits after comma in non-integer representations, three digits after comma in the presentation of statistical values (p, t, z, F, chi-square) and in the presentation of p values, it is necessary to show the exact p value with the test statistic instead of p <0.05 or p > 0.05 (if this value is less than one thousandth, like p <0.001 format).

Article Sections:

- The text file should include the title, keywords and abstract both in Turkish and English, the text of the article, references, tables (only one table for one page) and figure legends (if any), respectively.
- Within the text file, the names of the authors, any information about the institutions, the figures and images (jpeg or gif) should be excluded.

Original Research Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the study. Abstracts should be divided into Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion and should not exceed 250 words.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English

keywords should be indicated after the English abstract.

Introduction: In the last paragraph of the introductory section, there should be a specific sentence that states the purpose of the study.

Materials and Methods: The type of research, ethical issues, statistical analysis methods used should be specified.

Results Discussion References

Case Report/Series Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the article. Abstracts should be single-paragraph and must be 100-150 words.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

Introduction Case report Discussion References

Review Articles:

Abstract: Review abstracts should be short and single paragraph, 100-150 words on average, non-sectioned and Turkish (and English) or English only.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.
Introduction

Topic related titles Conclusion References

Letter to the Editor:

Letters should not exceed 500 words, excluding references. There is no need to Turkish and English abstracts. The number of references should be limited to 5. A letter can be written by up to 4 authors. Letters to the editor are excluded from the peer review process. However, the editor may ask the authors to respond to the letter when necessary.

Keywords:

- They should be minimally 3 and maximally 6 and should be written in Turkish and English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- English key words should be appropriate to "Medical Subject
- Headings (MESH)" (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Turkish keywords should be appropriate to "Turkey Science Terms" (www.bilimterimleri.com)

References:

The authors are required to cite only those references that they can submit to the Journal in the event they are requested to do so. References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (www.icmje.org). Only list the literature that is published, in press (with the name of the publication known) or with a doi number in references. It is preferred that number of references do not exceed 50 for research articles, 100 for reviews and 10 for case reports.

Follow the styles shown in examples below (please give attention to punctuation): Format for journal articles; initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

Example: Dilek ON, Yilmaz S, Degirmenci B, Ali Sahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. *Acta Chir Belg* 2005;105(4):369-72.

Format for books; initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages. Example: Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), *Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide*. 6 st ed. New York: McGraw- Hill Co; 2005. p.573-77.

Format for on-line-only publications; DOI is the only acceptable on-line reference.

Figures, Pictures, Tables and Graphics:

- All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.
- Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.
- Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files.
- The manuscripts containing color figures/pictures/tables would be published, if accepted by the Journal. In case of publishing colorful artwork, the authors will be asked to pay extra printing costs.
- All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.
- For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.
- Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast to separate details.

Conflict of Interest:

If any of the writers have a relationship based on self-interest, this should be explained.
Acknowledgment:

Only acknowledge persons and institutions who have made substantial contributions to the study, but was not a writer of the paper.

Checklist for Submitted Articles:

- Articles must be complete.
- They must include the following:
- Cover Letter
- Title Page
- Article sections
- Turkish and English titles
- Abstract (250 words) (Turkish and English)
- Keywords (minimum 3; maximum 6)
- Article divided into sections appropriate
- Complete and accurate references and citations
- List of references styled according to "journal requirements"
- All figures (with legends) and tables (with titles) cited.
- "Copyright Form" signed by the responsible author (with a blue pen and wet signature)

Manuscripts lacking any of the above elements will be rejected from the review process.

- Prof. Dr. İsmail Yaşar Avcı
Prof. Dr. Ece Konaç
Prof. Dr. Süleyman Kaleli
Prof. Dr. Alptekin Yasım
Prof. Dr. Mehmet Emin Büyükokuroğlu
Prof. Dr. Aylin Türel Ermertcan
Prof. Dr. Emel Bülbül Başkan
Prof. Dr. Mustafa İhsan Uslan
Prof. Dr. Ali Savaş Çilli
Prof. Dr. Funda Bayındır
Prof. Dr. Korhan Özkan
Doç. Dr. Bekir Murat Çınar
Doç. Dr. Hikmet Hamur
Doç. Dr. Ebru Yılmaz Yalçınkaya
Doç. Dr. Demet Uçar
Doç. Dr. Fatma Alibaz Öner
Doç. Dr. Ayten Yazıcı
Doç. Dr. Zeynep Hazar Kanık
Doç. Dr. Abdülkadir Özgür
Doç. Dr. Özlem Karabulutlu
Doç. Dr. Davut Ceylan
Doç. Dr. Elif Tatlıdil Yaylacı
Doç. Dr. Müşerref Hilal Şehitoğlu
Doç. Dr. Dilcan Kotan Dünder
Doç. Dr. Derya Tanrıverdi
Doç. Dr. Mehmet Murat Baykam
Doç. Dr. Ömer Gökhan Doluoğlu
Doç. Dr. Alev Keser
Doç. Dr. Ali Yavuz Karahan
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan Cahit Temizkan
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Aydoğdu
Dr. Öğr. Üyesi Berrak Yiğit
Dr. Öğr. Üyesi Nesrin Saruhan
Dr. Öğr. Üyesi Halit Furuncuoğlu
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Baylan
Dr. Öğr. Üyesi Selim Cevher
Dr. Öğr. Üyesi Furkan Kaya
Dr. Öğr. Üyesi Şükürü Oğuz
Dr. Öğr. Üyesi Hilmi Erdem Sümbül
Dr. Öğr. Üyesi Hayrullah Yazar
Dr. Öğr. Üyesi Murat Gül
Dr. Öğr. Üyesi Bayram Doğan
Dr. Öğr. Üyesi İffet Yazıcıoğlu
Dr. Öğr. Üyesi Ebru Delikan
Dr. Öğr. Üyesi Sinem Coşkun
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Öztürk
Dr. Öğr. Üyesi Gökhan Özdemir
Dr. Öğr. Üyesi Ayşenur Akatlı
Dr. Öğr. Üyesi Eray Atlı
Dr. Öğr. Üyesi Çetin Murat Altay
Dr. Öğr. Üyesi Fatih Mehmet Hanege
Dr. Öğr. Üyesi Zübeyir Huyut
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih Orhan
Uzm. Dr. İsmail Volkan Şahiner

İÇİNDEKİLER / CONTENTS**DERLEME / REVIEW (190-229)**

- 190 **Pediatrist Gözüyle Çocukluk Çağı Nekrotizan Fasiite Bakış: Bir Derleme**
Overview of Childhood Necrotizing Fasciitis Through The Pediatrician: A Review
Mervan Bekdaş
- 199 **Ruhsal Hastalıklar ve Damgalama; Toplumda, Medyada, Sağlık Çalışanlarında, Her Yerde...**
Mental Illnesses and Stigmatization; Inside Community, Press, Health Professionals and Everywhere...
Ömer Asan
- 206 **Agmatin Biyokimyası: Şizofreni ve Depresyondaki Rolüne Bakış**
Biochemical Aspect of Agmatine; Role in Schizophrenia and Depression
Erdem Çokluk, M. Ramazan Şekeroğlu, Emine Yılmaz
- 213 **Treacher Collins Sendromu'nda Dentofasiyal Bulgular ve Tedavi Yaklaşımı**
Dentofacial Findings in Treacher Collins Syndrome and Treatment Approach
Aşlı Soğukpınar, Merve Mutluay
- 218 **Bitkisel Sterollerin/Stanollerin Aterosklerotik Süreç ve Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi**
Effects of Plant Sterols/Stanoles on Atherosclerotic Process and Cardiovascular Diseases
Hande Çekici, Hilal Yıldırım

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES (230-341)

- 230 **Konvansiyonel Kemoterapötikler ve Isı Şok Protein 90 İnhibitör Kombinasyonunun Mesane Kanseri Hücreleri Üzerine Apoptotik Etkisi**
The Apoptotic Effect of Conventional Chemotherapeutics and Heat Shock Protein 90 Inhibitor on Bladder Cells
Nuray Varol
- 237 **Kan Bağışı Önündeki Engellerin Belirlenmesi**
Determination of Barriers for Blood Donation
Selma Altındiş, Neşe Aşıcı, Uğur Şenol, Ayşe Betül Bakır, Çağlar Yusuf Yücedağ, Celalettin Demir, Rabia Gün, Ümit Özçelik, Ahmet Altındiş
- 245 **Diş Hekimlerinin Tıbbi Atık Yönetimi Konusundaki Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Araştırılması**
Investigation of Knowledge, Attitudes and Behaviors of Dentists on Medical Waste Management
Merve Köseoğlu, Hande Toptan, Selma Altındiş
- 253 **Lakrimal Kemik Kalınlığı ile Serum Kalsiyum Düzeyi Arasındaki İlişki**
The Relationship Between Lacrimal Bone Thickness and Serum Calcium Level
Mahmut Atum, Nilgün Özkan Aksoy, Gürsoy Alagöz
- 258 **Sağlık Bilimleri Öğrencilerinde Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu ile Disfonksiyonu Tetikleyen Faktörler Arasındaki İlişkinin Araştırılması**
Investigation of The Relationship Between Temporomandibular Joint Dysfunction and Factors Triggering Dysfunction in Health Science Students
Abdurrahman Tanhan, Aysel Yıldız, İlkan Demirbükten, Mine Gülden Polat
- 266 **Yaşlanma ile İlişkili Vitreus Humor Değişikliklerinin Difüzyon MRG ile Değerlendirilmesi**
Evaluation of Vitreous Humor Changes Associated with Aging by Diffusion MRI
Ali Küpeli, Mehmet Koçak, Gürkan Danişan, Mehmet Soytürk
- 272 **Effectiveness of Kinesio Taping in Dentists with Myofascial Pain Syndrome**
Miyofasiyal Ağrı Sendromu Olan Diş Hekimlerinde Kinezyolojik Bantlamanın Etkinliği
Gökşen Gökşenoğlu
- 281 **A New Method for Discriminating Cerebellar Tumors From Each Other: Algorithmic Approach**
Serebellar Tümörleri Birbirinden Ayırt Etmek İçin Yeni Bir Yöntem: Algoritmik Yaklaşım
Osman Melih Topcuoğlu

- 289 **Kinesiophobia Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction**
Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonu Yapılan Hastalarda Kinezyofobi
Alauddin Kochai, Levent Bayam, Mehmet Erdem, Ahmet Can Erdem, Deniz Gülabi, Uğur Özdemir, Ünal Erkorkmaz
- 297 **Nötrofil, Platelet, Eosinofil/Lenfosit Oranları ve MPV'nin Efüzyonlu Otitis Media Tanısında Gerçekten Potansiyel Rolü Var mı?**
Are Neutrophil, Platelet, and Eosinophil-to-Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume Really Potential Predictor for Otitis Media with Chronic Effusion?
Oğuz Kadir Eğilmez, Mehmet Güven, Mahmut Sinan Yılmaz, Deniz Demir, Bilgehan Çelik
- 302 **The Assesment of Perceptions and Feelings of Women Related to Labor Pain**
Kadınların Doğum Ağrısına Yönelik Algı ve Duyularının Değerlendirilmesi
Sibel Öztürk, Fatma Güdücü Tüfekci, Neşe Karakaya
- 310 **Evaluation of Behavior of Sun Protection in University Students and Staff: Face-to-face Survey Study**
Üniversite Öğrenci ve Çalışanların Güneşten Korunma Davranışının Değerlendirilmesi: Anket Çalışması
Mahizer Yıldız, Nurcan Metin, Berna Solak
- 319 **Sociodemographic and Clinical Status and Its Associations with Disability in Patients with Prediabetes**
Prediyabet Tanılı Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Durumları ve Engellilik ile İlişkisi
Ulaş Serkan Topaloğlu, Kemal Erol
- 326 **Renal Hücreli Kanser Nedeniyle Radikal ve Parsiyel Nefrektomi Yapılan Hastaların Onkolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması**
Comparison of the Oncological Outcomes of Patients who Underwent Radical and Partial Nephrectomy due to Renal Cell Cancer
Bahri Gök, Kemal Ener, Abdullah Erdem Canda, Ali Fuat Atmaca, Serkan Altınova, Ziya Akbulut, Mevlana Derya Balbay
- 337 **Peripheral Nerve Sheath Tumors: Clinicopathological Evaluation of 76 Cases**
Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri: 76 Olgunun Klinikopatolojik Değerlendirmesi
Asuman Kilitci, Ziya Asan

OLGU SUNUMU / CASE REPORTS (342-365)

- 342 **Erişkin Still Hastalığında Belirgin Reaktif Trombositozis**
Reactive Thrombocytosis In Adult Still Disease
Rumeysa Kurt, Nevin İnce, Emel Gönüllü
- 347 **Mide Yerleşimli İnflamatuar Fibroid Polip: Olgu Sunumu**
Inflammatory Fibroid Polyp Localized in Stomach: A Case Report
Selma Erdoğan Düzcü, Gülşah Ünsal Kayar
- 352 **Valproik Asit Kullanımına Bağlı Liken Planus Olgusu**
A Case of Lichen Planus Attached Use of Valproic Acid
Fatma Şimşek
- 356 **Torsade de Pointes Following Myocarditis; A Case Report**
Miyokarditi Takiben Gelişen Torsade de Pointes: Olgu Sunumu
Kayıhan Karaman, Arif Arısoy, Samet Yılmaz
- 361 **Testicular Non-Metastatic Paraganglioma: The First Case Report**
Testiküler Metastatik Olmayan Paraganglioma: İlk Olgu
Samet Şenel, Süleyman Bulut, Aynur Albayrak, Cüneyt Özden

EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR (366-368)

- 366 **Acute Infantile Hemorrhagic Edema with Penile Involvement**
Öner Özdemir, Yiğit Mustafa Ertunç

Pediatrist Gözüyle Çocukluk Çağı Nekrotizan Fasiite Bakış: Bir Derleme

Overview of Childhood Necrotizing Fasciitis Through The Pediatrician: A Review

Mervan Bekdaş

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Bolu, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mervan Bekdaş

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Bolu, Türkiye

T: +90 374 253 46 56 E-mail: merbek14@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 28.12.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 22.04.2019

Orcid:

Mervan Bekdaş <https://orcid.org/0000-0003-2469-9509>

Öz

Nekrotizan fasiit, kas haricinde subkutan doku ve fasyayı tutan hızlı seyirli bir enfeksiyon hastalığıdır. Vücudun herhangi bir yerini etkileyebilir. Atipik semptomlarla seyreden, genellikle küçük, enfekte bir lezyonla başlar ve hızlıca yayılır. Olgulara başlangıçta, tedavi gecikmelerine yol açan selülit tanısı yanlışlıkla konulabilmektedir. Erken tanı için hastalığı akla getirmek çok önemlidir. Ancak, hastalık çocukluk çağında nadiren görüldüğü için bu her zaman mümkün olamamaktadır. Ne yazık ki, doğrudan hastalığı gösteren laboratuvar bulgusu da yoktur. Son yıllarda hastalığın tedavisindeki ilerlemeye rağmen, ölüm oranı hala yüksek seyretmektedir. Hızlı progresyondan dolayı, erken ve agresif cerrahi debridman mortaliteyi azaltmak için çok önemlidir.

Başarılı bir tedavi için cerrahlar gereklidir, ancak morbidite ve mortaliteyi azaltacak olan esas etken hastalığın tanısının erkenden konulmasıdır, bunu sağlayacak olanlar da pediatristlerdir. Bu çalışmanın amacı, pediatristlerin desteğiyle bu hastaların tanısının daha erken konulması ve daha etkin tedavi edilmesine katkı sağlamaktır. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(2):190-198)

Anahtar Kelimeler

Fasiit; Nekrotizan; Pediatri; Çocuk

Abstract

Necrotizing fasciitis is a progressive infectious disease that primarily involves the fascia and subcutaneous tissue without involvement of the muscle. It can affect any part of the body. It starts with an, often small, infected lesion with atypical symptoms, which then quickly develops into a rapid spreading. It may be initially misdiagnosed as cellulitis, leading to treatment delays. remember of the disease is very important for early diagnosis. However, this is not very probable as it is seen rarely in childhood. Unfortunately, there are also no laboratory findings showing disease directly. Despite the improvements in treatment over the past few decades, mortality rate still remains high. Due to rapid progression, early and aggressive surgical debridement are crucial to reduce mortality.

*Surgeons are required for successful treatment, but the main factor that will reduce morbidity and mortality is early diagnosis of this disease, and pediatricians are the ones who will do this. The aim of this study is to contribute to earlier diagnosis and more effective treatment of these patients with support of pediatricians. (*Sakarya Med J* 2019, 9(2):190-198).*

Keywords

Fasciitis; Necrotizing; Pediatrics; Child

GİRİŞ

Nekrotizan fasiit (NF), yüzeysel cilt enfeksiyonlarının alt fasyal alanlara doğru hızlı ilerlemesi ile karakterize, hayatı tehdit eden bir yumuşak doku enfeksiyonudur. Hastalık subkutan dokuları ve fasyayı etkiler, kas tutulumu ise nadirdir.¹ Etkilenen fasya sadece müsküler fasya değil, deri ile kas arasında yer alan tüm fasyal alanlardır. Cilt nekrozunun her zaman olmayıp, fasya nekrozunun değişmez bir bulgu olduğu bu hastalığın tanımını ilk kez 1952 yılında Wilson yapmıştır.² Çocukluk çağında nadiren saptanmaktadır. Tablo genellikle daha önceden sağlıklı olan çocuklarda minör bir travma sonrasında başlamaktadır. Sıklıkla ekstremitelerin tutulduğu bu hastalığın mortalitesi geç tanı ve tedaviye bağlı olarak artmaktadır. Tedavinin temelini geniş spektrumlu antibiyotik ve erken debridman oluşturmaktadır.¹

Yerel veya uluslararası literatürde ülkemizden son 20 yıllık dönem içinde 13 tane çocukluk çağı NF ile ilgili yayın tespit edilmiştir ve bunların büyük kısmı (%84) olgu sunumu şeklindedir.³⁻¹² Bir tanesi tüm yaş gruplarını içeren büyük bir seri olmasına rağmen, bu çalışmada çocukluk çağına ait sadece 4 olguya yer verilmiştir.¹³ Çocukluk çağı NF olgularına ait en büyük seri 13 vaka içeren Bingol-Kologlu ve ark serisidir (Tablo 1).¹⁴

Bu çalışmada son 20 yıllık dönem içinde ülkemizden yapılan çocukluk çağı NF yayınları eşliğinde konunun mevcut durumu gözden geçirilecektir. Geç tanı ve tedaviye bağlı olarak mortalitesi artan bu hastalık konusunda pediatristlerin de dikkatli olması gereklidir. Bu çalışmanın amacı da, pediatristlerin desteğiyle bu hastaların tanısının daha erken konulmasına ve daha etkin tedavi edilebilmelerine katkı sağlamaktır.

Tablo 1: Ülkemizden yapılan çocukluk çağı NF yayınlarındaki olguların demografik özellikleri

Kaynak	Yayın yılı	Olgu sayısı	Yaş	Cins
Şentürk S ³	2002	1	3 yaş	Kız
Sütçü M ⁴	2016	2	6/9 ay	Kız/Erkek
Paksu Ş ⁵	2006	1	11 yaş	Erkek
Gundeslioglu AO ⁶	2014	2	2.5/4 yaş	Kız
Akın Y ⁷	2013	1	15 ay	Kız
Kuzdan C ⁸	2011	1	12 yaş	Kız
Saz EU ⁹	2010	1	3 yaş	Erkek
Kurekci AE ¹⁰	2005	1	4 yaş	Kız
Delibaş A ¹¹	2005	1	14 ay	Erkek
Ozkan H ¹²	1997	1	10 gün	Erkek
Tanir G ¹³	2006	4	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Bingol-Kologlu M ¹⁴	2007	13	1ay-8 yaş	%46 Erkek-%54 Kız

NF: Nekrotizan Fasiit

Epidemioloji

NF nadir görülen bir hastalıktır. Erişkinlerde görülme sıklığı %0.004 ile %0.04 arasında değişmektedir.^{15,16} Erişkinlere göre çocuklarda daha az sıklıkta saptanmaktadır. Çocukluk çağında prevalansının milyon hasta başına 0.8-2.9 olduğu tahmin edilmektedir.^{17,18} Diğer yandan NF, hospitalize edilen erişkinlerin %0.03'ünü ve çocuklarında %0.018'ini oluşturmaktadır.^{19,20} Bu kadar az görülmesi, hastalığa özgü bir bulgunun olmaması ve hızlı seyir göstermesi gibi etkenler hastalığın mortalitesinin yükselmesine neden olmaktadır.¹

Literatürde hastalığın cinsiyet ayırımı göstermediği ifade edilmiştir.²¹ Ülkemizden yapılan yayınlarda da olguların %56'sını kız ve %44'ünü erkekler oluşturmuştur (Tablo 1). Hastalık yılın her döneminde görülmekle beraber özellikle Ocak-Nisan arasındaki soğuk aylarda sıklığının arttığı ifade edilmiştir.²² Bunun nedeni bu dönemlerde sıklığı artan virüs kaynaklı enfeksiyon hastalıkları olabilir. Hastalığın sıklığı yaşa göre değişmektedir, adolesan ve çocukluk yaş grupları dikkate alındığında özellikle 5 yaş altı çocuklarda daha sık görülür, bunların içinde özellikle yenidoğan dö-

nemi ve 1-2 yaş arası sıklığının en fazla arttığı dönemler olarak kabul edilmektedir.²³ Ülkemizden yapılan yayınlarda olguların %46'sı 2 yaşın altında ve %77'si de 5 yaşın altında idi (Tablo 1).

Patoloji

NF, subkutan doku ve fasya nekrozu ile kendini gösteren bir yumuşak doku enfeksiyonudur. Bakterilerin subkutan dokuyu invaze etmesi, endotoksin ve ekzotoksin salgılayarak doku iskemisi, likenifikasyon nekrozu ve sistemik hastalığa neden olması hastalığın temelini oluşturmaktadır.²⁴ Fasya ödemli ve donuk gri renktedir, subepidermal nekrotik büller, subkutan yağ nekrozu ve yoğun bir nötrofil hakimiyeti gösteren inflamatuvar cevap tipiktir, geç evrede ise intravasküler koagülasyon ve hemoraji saptanır.²⁵

NF, 2 gruba ayrılır. Tip 1, en azından bir tane anaerob etkenin eşlik ettiği gram (+) veya gram (-)'lerin dahil olduğu multiple organizmalarla oluşturulan tablodur, sıklıkla göğüs, karın duvarı, kasık ve perianal bölgede görülür.^{26,27} Tip 2 ise, grup A streptokoklar (*Streptokokus pyogenes*), diğer tip streptokoklar veya stafilokoklar gibi tek tip mikroorganizma tarafından oluşturulan tablodur. Bu tip hastalar sıklıkla önceden sağlıklıdır, sıklıkla minör bir travmaya sekonder olarak başlamaktadır, lezyonlar sıklıkla baş, boyun ve ekstremitelerde saptanmaktadır.²¹ Son yıllarda metisilin-rezistan *Stafilokokus aureus* olguları daha fazla saptanmaya başlamıştır.²⁸ Erişkin NF vakalarının çoğunu tip 1 oluşturmaktadır, buna rağmen mortalite açısından iki grup arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.^{26,29,30} Ülkemizden yapılan yayınlarda %44.8 olguda tip 1 ve %55.1 olguda ise tip 2 NF saptanmıştır (Tablo 2), olguların %81.7'sinde gram (+) ve %18.1'inde de gram (-) etken patojen olarak kültürlerde üretilmiştir (Tablo 3).

Risk faktörleri

NF, sağlıklı bir bireyde görülüyorsa primer/idiopatik, bilinen bir hastalığa bağlı meydana geliyorsa sekonder olarak adlandırılır. Erişkinlerde hastalık çoğunlukla diabetes mellitus, obezite, kardiyo-vasküler bozukluklar ve immün

supresyon gibi tabloları olanlarda gelişmektedir.³¹ Erişkinlerin aksine NF gelişen çocukların çoğu öncesinde sağlıklı olan bireylerdir.³² Çocukların %50-80'inde hastalığı başlatan minör bir lezyon saptanabilmektedir.^{24,31,33} Çocuklarda bu lezyonlar sünnet, umbilikal ven kateterizasyonu, inguinal herni operasyonu, suçiçeği superenfeksiyonu, omfalit, ekstremit lezyonu, perineal enfeksiyon, baş-boyun lezyonları veya insekt bite olabilmektedir.³⁴⁻³⁸ Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİD)'lerin de kemotaksis, fagositoz ve bakterisidal aktivite gibi granülosit fonksiyonları bozarak bu tabloya neden olabildikleri kabul edilmektedir.³⁹ NF için en sık tespit edilen predispozan faktörler %33 olguda travma, %25 olguda suçiçeği ve %25 olguda sistemik hastalıktır.⁴⁰ Ülkemizden yapılan yayınlarda olguların %42.8'inde suçiçeği, %19'unda travma, %9.5'inde anal operasyona sekonder, %9.5'inde NSAİD veya steroid gibi ilaçlar, %9.5'inde perianal enfeksiyon, %4.7'sinde omfalit ve %4.7'sinde de dental abse başlatıcı etken olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Klinik bulgular

Yumuşak doku enfeksiyonları; basitçe antibiyotik tedavisine yanıt alınabilen sellülit ve antibiyotik tedavisine rağmen geniş bir alanda progresif doku yıkımı ile seyreden NF gibi tablolardan oluşur.⁴¹ Erken aşamada NF kendini eritem, hassasiyet, ısı artışı ve myalji gibi nonspesifik bulgularla gösterir,^{18,23,42} ülkemizden yapılan yayınlarda da olguların %92'sinde benzer semptomlar saptanmıştır (Tablo 2). NF'de ilk olarak subkutan doku ve fasyanın tutulduğu dik-kate alındığında, derinin tutulumu tanı için gerekli olmayan geç bir bulgudur, buna rağmen görünümü nedeniyle NF olgularının %59-100'ü yanlışlıkla selülit tanısı almakta, bu da tablonun morbidite ve mortalitesinin artmasına neden olmaktadır.^{24,40,42} Bu nedenle bu iki tablonun birbirinden erkenden ayırt edilmesi gerekir. Selülitli olgulara göre bu hastaların daha toksik görünmeleri ve enfeksiyon alanı sınırlarının belirsiz olması ayırt edici önemli klinik bulgular olarak kabul edilmektedir.^{42,43} Lezyonla orantısız ağrı, NF'nin tipik klinik belirtisi olarak kabul edilmektedir.²³ Ülkemizden yapılan yayınlarda da sadece %15.3

Kaynak	Başlama yeri	Hastalık tipi	Başlatıcı faktör	İlk bulgu	Ateş (°C)
Şentürk S ³	Batın	1	Suçiçeği	Hassas eritem	B
Sütçü M ⁴	Perianal	1	Anal operasyon	Ekimoz	B
Paksu Ş ⁵	Üst ekstremit	2	Y	Ağrılı cilt şişliği	38.4
Gundeslioglu AO ⁶	Göğüs duvarı	1	Suçiçeği+NSAİD	Vezikül	39/39.8
Saz EU ⁹	Perine	1	İM tedavi	Ciltte renk değişikliği	38.2
Kurekci AE ¹⁰	Üst ekstremit	2	Suçiçeği	Vezikül	39
Delibaş A ¹¹	Alt ekstremit	2	NS+steroid	Ciltte renk değişikliği	38.8
Ozkan H ¹²	Perine	1	Y	Hassas eritem	B
Tanir G ¹³	Ekstremit	2	B	B	B
Bingol-Kologlu M ¹⁴	Batın, gluteal, boyun, ekstremit	%39 tip1, %61 tip2	Suçiçeği, İM tedavi, Omfalit	Ciltte renk değişikliği, selülit	%92 (+)

(NF: Nekrotizan Fasiit, Y:Yok, B:Bilinmiyor, NS:Nefrotik sendrom, NSAİD:Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç, İM:İntramüsküler)

Kaynak	WBC (X1000)	CRP	Serum sodyum	Radyolojik tanı	Yara kültürü
Şentürk S ³	B	B	B	B	GABHS
Sütçü M ⁴	4.1/3.2	66/419	B	BT/USG	Üreme olmadı
Paksu Ş ⁵	5.8	192	B	X-ray	Streptokokus pyogenes
Gundeslioglu AO ⁶	14.8/22.2	83/72	129/128	USG/BT	Üreme olmadı
Akın Y ⁷	3.6	148	B	USG	MRSA
Kuzdan C ⁸	B	B	B	MRI	Streptokokus pyogenes
Saz EU ⁹	8.3	27	B	Y	Psödomonas
Kurekci AE ¹⁰	19	24	B	Y	GABHS
Delibaş A ¹¹	10.8	172	133	Y	Psödomonas
Ozkan H ¹²	11.8	B	B	Y	Klebsiella pneumonia
Tanir G ¹³	B	B	B	B	GABHS
Bingol-Kologlu M ¹⁴	B	B	B	B	Streptokokus pyogenes, MRSA, Psödomonas

(NF: Nekrotizan Fasiit, Y:Yok, B:Bilinmiyor, WBC:Kan lökosit sayısı, CRP:C-reaktif protein, X-ray:Direkt grafi, USG:Ultrasonografi, BT:-Bilgisayarlı tomografi, MRI:Magnetik rezonans görüntüleme, GABHS:Grup A β-hemolitik streptokok, MRSA: Metisilin rezistan Staphylococcus Aureus)

olguda selülit tablosuyla orantısız şiddetli ağrı varlığı saptanmıştır. Tablo ilerledikçe yüzeysel sınırları besleyen damarlardaki mikrotrombüslerin gelişmesiyle ağrı ortadan kalkmaktadır.^{24,44} Lezyonların ilerlemesi çok hızlıdır, bu hız 2.5 cm/saate kadar çıkabilmektedir.³² Bu progresyon, olguların hızla septik şoka girmesine sebep olmaktadır, bu gidişi durdurabilecek en önemli şey erken tanı konulma-

sıdır.³⁷ Başlangıçtan 3-4 gün sonra ise hemorajik büller, ciltte nekroz, mor cilt rengi, hipoestezi, duyuşal veya motor defisit belirlemektedir.²⁴ NF'yi kuvvetle düşündürten bu bulgular vakaların ancak %16'sında saptanabilmektedir.⁴⁵ Literatürde saptanabilecek diğer bulgular sırasıyla kusma, karın ağrısı, öksürük ve ishaldir.¹⁸

Lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde başlayabilir ancak bazı bölgelerde bu risk daha yüksektir.⁴⁶ Yapılan çalışmalarda primer lezyon %33-44 olguda alt ekstremitede, %33 olguda perinede, %22-25 olguda baş-boyunda, %8-19 olguda üst ekstremitede, %8 olguda göğüste ve %8 olguda abdominal bölgede saptanmıştır.^{18,40} Ülkemizden yapılan yayınlarda primer lezyon %31 olguda alt ekstremitede, %20.6 olguda abdominal bölgede, %17.2 olguda üst ekstremitede, %10.3 olguda perinede, %6.8 olguda perianal bölgede, %6.8 olguda göğüste ve %6.8 olguda da baş-boyun bölgesinde saptanmıştır (Tablo 2).

Bu hastaların fizik muayenesinde olguların %97,2'sinde eritem ve %97,1'inde lokalize ağrı saptanmaktadır,¹⁸ ülkemizden yapılan yayınlarda da olguların %90'ında benzer fizik muayene bulguları saptanmaktadır (Tablo 2). Bu hastalarda saptanabilen krepitasyon NF'ye daha spesifik bir bulgudur ve bakteriler tarafından gaz üretildiğine işaret etmektedir, ancak bu bulgu her vakada saptanamamaktadır.³⁷

Tanı

NF'yi gösterecek spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur, ancak yapılan çalışmalarda bu hastaların bazı biyokimyasal parametrelerinde değişiklikler olduğu saptanmıştır, hemogloblin (Hgb) ve serum sodyum (Na) düşüklüğü, C-reaktif protein (CRP) ve kan lökosit sayısı (WBC) yüksekliğinin hastada muhtemel bir NF riskinin varlığına işaret sayılmıştır. NF tanısı konulanlardan %83 olguda Hgb<12,5 g/dl, %80 olguda CRP>150 mg/dl, %50 olguda Na<135 mEq/l ve %25 olguda WBC>15x10³/µl bulunmuştur.⁴⁰ Ülkemizden yapılan yayınlarda ise %33.3 olguda CRP>150 mg/dl, %100 olguda Na<135 mEq/l, %20 olguda WBC>15x10³/µl bulunmuştur (Tablo 3).

WBC, CRP, Hgb, Na, kreatinin ve glukoz gibi altı bağımsız laboratuvar parametresinden oluşan "NF için Laboratuvar Risk Göstergesi" (LRINEC) skorunun 6 veya üzerinde olmasının erişkin hastalarda pozitif prediktif değerinin %92 olduğu, bu nedenle NF tanısında kullanılabilceği belirtil-

miştir.⁴⁷ Ancak Kumar ve ark çalışmasında bu skor sisteminin sadece %50 olguda hastalığı öngörmesinden dolayı çocuk hastalarda kullanılmaması önerilmiştir.¹⁷ Pediatrik NF için daha uygulanabilir bir yaklaşım olarak öykü ve fizik muayeneye ek olarak öncelikle serum CRP'nin değerlendirilmesi, CRP değerinin >20 mg/dl olduğu vakalarda serum Na değerine bakılması önerilmektedir, CRP>20 mg/dl ve serum Na<135 mEq/l olmasının pediatrik NF'yi öngörmeye oldukça etkili olduğu ve klinisyenin bu bulguları muhtemel acil bir operasyon için dikkate alması gerektiği ifade edilmiştir.⁴⁸ Ülkemizden yapılan yayınlarda olguların tümünde CRP>20 mg/dl ve Na<135 mEq/l saptanmış olması nedeniyle, bu değerlendirme metodu pediatrik NF'yi öngörmeye daha etkili kabul edilmiştir. Bunlara ek olarak %8,3 vakada transaminaz yüksekliği, %11,1 vakada tübülöpati ve %27,7 vakada koagülopati de saptanabilmektedir.¹⁸

Yapılan yara kültürlerinde olguların %75'inde β-hemolitik streptokoklar, %33'ünde stafilokoklar üretilmiştir.⁴⁰ Kumar ve ark çalışmasında bu oranlar %50 ve %50 idi.¹⁷ Bu hastalarda en sık üretilen üçüncü etken ise psödomonaslardır, Acinetobacter baumani %8 olguda saptanırken, %17 olguda ise etken üretilenmemektedir.^{23,40} Ülkemizden yapılan yayınlarda olguların %68.1'inde streptokoklar, %13.6'sında stafilokoklar, %13.6'sında psödomonaslar ve %4.5'inde klebsiella etken patojen olarak kültürlerde üretilmiştir (Tablo 3).

NF tanısında direkt grafi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi radyolojik değerlendirmelerde kullanılmıştır.⁴⁹ Direkt grafide subkutan alanda hava görünümü saptanabilmektedir.¹⁷ USG'de, kalınlaşmış fasyal tabakalar, sıvı lokülasyonları ve subkutan doku ödemi saptanabilmektedir.⁴⁹ Direkt grafi veya BT'de cilt altı dokuda gaz varlığının saptanması NF için tanısalsal bir bulgudur, ancak bu bulguların ancak %17-29'unda saptanabilmektedir.^{24,30,50} BT ile de subkutan gaz veya abse oluşumu görülebilir. Ancak NF düşünülen hastalarda radyolojik görüntülemeler be-

lirgin patoloji göstermese bile, klinik bulgulara dayanarak da cerrahi girişim uygulanabilir.⁵¹ T2 ağırlıklı MRI kesitleri, NF tanısında yüksek duyarlılığa sahiptir, MRI ile NF nonnekrotizan yumuşak doku enfeksiyonundan ayırtebilir.⁵² Ülkemizden yapılan yayınlarda NF tanısı için %9 olguda X-ray, %27.2 olguda USG, %18.1 olguda BT ve %9 olguda da MRI kullanılmıştır (Tablo 3).

Nadiren görülmesi hastalığın tanısı için en önemli dezavantajdır. Daha önceden sağlıklı olan bir bireyde antibiyoterapiye rağmen hızla ilerleyen selülit tablolarında NF akla getirilmelidir, özellikle lezyonla orantısız ağrı dikkat çekmelidir. Bu tarz vakalarda CRP>20 mg/dl ve Na<135 mEq/l saptanması pediatrik NF'yi öngörmede oldukça etkilidir.⁴⁸ USG'de, kalınlaşmış fasyal tabakalar, subkutan doku ödemi veya BT'de cilt altı dokuda gaz varlığı NF için tanısal bulgudur.⁴⁹ Tanı konulduktan sonra hızlıca tedaviye başlanmalıdır.⁵³

Tedavi

NF'nin tedavisi hızlıca ve beraberce uygulanan sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesi, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve erken debridmandır,⁵¹ bu yaklaşımlardaki

gecikme morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak arttırmaktadır.^{16,54} Ülkemizden yapılan yayınlarda olguların %37.9'unda İV antibiyotik tedavisinin verildiği saptanmıştır (Tablo 4). Başlatılan antibiyotik tedavisi, beklenen patojenlere yönelik olmalı, debridmanlar devam ettiği sürece verilmeli, klinik düzelme görülmeden ve ateş düşmeden de kesilmemelidir.⁵⁵ Bu hastalara β laktam+klindamisin veya β laktam+vankomisin kombinasyonu kullanılması önerilmektedir.^{17,18} Ülkemizden yapılan yayınlarda da β laktam+vankomisin, β laktam+klindamisin/gentamisin veya β laktam+metronidazol kombinasyonlarının tedavide kullanıldığı görülmüştür (Tablo 4). Antibiyotik tedavi süresinin 14 gün olması önerilmektedir.^{24,30,50}

NF'de intravenöz immunglobulin (İVİG) kullanımı erişkinler gibi çocuklarda da önerilmektedir.^{17,56,57} Erişkinlerde yapılan bir çalışmada antibiyotik+yüksek doz İVİG tedavisi uygulananlarda cerrahi girişimin ya hiç gerekmediği veya minimal kullanıldığı gösterilmiştir, ancak çocuklarda cerrahi girişim uygulanmadan sadece İVİG kullanılması konusunda bir fikir birliği yoktur, kullanılacaksa da sadece yardımcı tedavi olarak kullanılması önerilmektedir.^{17,56} Ülkemizden yapılan yayınlarda %64 olguda İVİG'in yardımcı

Tablo 4:Ülkemizden yapılan çocukluk çağı NF yayınlardaki olguların tedavi yöntemleri ve sonuç

Kaynak	Antibiyotik	İVİG	HBO	Debridman	Greft	Amp	Eksitus
Şentürk S ³	B	Y	Y	E	E	Y	Y
*Sütçü M ⁴	T+M/T+M+A	Y/Y	E/E	E/E	Y/Y	Y/Y	Y/Y
Paksu Ş ⁵	V+S+K	Y	Y	Y	Y	Y	E
*GundesliogluAO ⁶	S+A/T+K	E/Y	Y/Y	E/E	E/Y	Y/Y	Y/Y
Akın Y ⁷	Te+G+M	Y	Y	E	E	Y	Y
Kuzdan C ⁸	SAM+K	E	E	E	Y	E	E
Saz EU ⁹	S+A+M	Y	Y	E	Y	Y	Y
Kurekci AE ¹⁰	İ+V	Y	Y	E	E	Y	Y
Delibaş A ¹¹	İ+A+K+V	E	Y	E	Y	Y	Y
Ozkan H ¹²	İ+G	Y	Y	E	Y	Y	Y
Tanir G ¹³	B	B	B	B	B	B	B
Bingol-Kologlu M ¹⁴	B	%100 E	%100 Y	%100 E	%92 E	B	%7.6 E

(NF: Nekrotizan Fasiit, E:Evet, Y:Yok, B:Bilinmiyor, İVİG:İntravenöz immunglobulin, S:Seftriakson, A:Amikasin, T:Tazosin, K:Klindamisin, G:Gentamisin, M:Metronidazol, SAM:Sulbaktam+ampisilin, İ:İmipenem, M:Meropenem, Te:Teikoplanin, V:Vankomisin, Amp:Amputasyon, HBO:Hiperbarik oksijen), (*:Çalışmada iki adet olgu var, /:Her bir olgunun durumunu ifade ediyor), (%:Olguların yüzde kaçında durumun var olduğunu ifade ediyor)

tedavi yöntemi olarak kullanıldığı saptanmıştır (Tablo 4). Bir diğer öneri ise hiperbarik oksijen tedavisidir. Bu tedavi, doku iyileşmesini hızlandırabilmesi ve antimikrobiyal aktiviteyi arttırabilmesi nedeniyle önerilmektedir.⁵⁸ Özellikle de gaz oluşumunun görüldüğü vakalarda kullanılması önerilmektedir.⁵¹ Ülkemizden yapılan yayınlarda %12 olguda hiperbarik oksijen tedavisinin kullanıldığı saptanmıştır (Tablo 4).

Cerrahi tedavi hayat kurtarıcıdır. Cerrahi tedavide, geniş fasyatomi insizyonu ve fasyal planların eksplorasyonu ile tüm nekrotik dokuların drenajı ve eksizyonu yapılmaktadır.⁵¹ Cerrahi tedavinin erken uygulanması çok önemlidir, bu tedavinin 24 saatten fazla geciktirilmesi mortaliteyi 9 kat arttırmaktadır.²⁴ Tek bir girişim genellikle yeterli olmakta, hastaların çoğunda 24-36 saatlik aralıklarla çoklu debridman ihtiyacı olmaktadır.^{17,18} Ülkemizden yapılan yayınlarda olguların tümüne debridman tedavisinin uygulandığı saptanmıştır (Tablo 4). Dokunun aşırı ödemli olması nedeniyle yaraların açık bırakılması çok önemlidir. Olguların %27'sine cilt grefti ve %25'ine flep ihtiyacı da olabilmektedir.^{18,40} Ülkemizden yapılan yayınlarda olguların %68'inin cilt grefti veya flep ihtiyacı gösterdiği saptanmıştır (Tablo 4). Rekonstrüktif cerrahi hastaların genel durumu düzeldikten ve enfeksiyon eradike edildikten sonra yapılmalıdır. Ampütasyon ise ekstremitte tutulumunda hayat kurtarıcı bir girişim olarak kabul edilmektedir.²¹ Gövde ve perine tutulumunda amputasyon yapılamayacağı için mortalite daha yüksek olabilmektedir.⁴⁶ Yapılan yayınlarda olguların %2.7'sine amputasyon uygulandığı görülmüştür.¹⁸ Ülkemizden yapılan yayınlarda ise daha fazla olguya (%8.3) amputasyon yapıldığı görülmüştür (Tablo 4).

Erişkin döneme göre, hastalığın çocukluk çağıında saptanma sıklığı gibi mortalitesi de düşüktür. Kronik hastalıkların daha sık görüldüğü erişkin çağıdaki NF'nin mortalitesi %18-49 arasında değişmektedir.^{58,59} Mortaliteyi etkileyen en önemli faktörler cerrahi girişimin yapıp yapılmaması ve yapıldıysa zamanıdır, cerrahi girişim yapılanlarda mortalite %30-50 arası iken, yapılmayanlarda %80-100'lere

kadar çıkabilmektedir, tanı ile tedavi arasındaki sürenin 90 saat üstü olduğu vakalar sıklıkla kaybedilirken, 25 saat altında olanların hayatta kaldığı tespit edilmiştir.^{50,60} Hastalığın çocukluk çağıındaki mortalitesi ise %5-17.9 arasında değişmektedir.^{18,20,23,61,62} Ülkemizden yapılan yayınlarda NF olgularının %8'i ölüm ile sonlanmıştır (Tablo 4). En büyük seri olan Bingol-Kologlu ve ark.'nın çalışmasında mortalite oranı %7,6 olarak tespit edilmiştir.¹⁴ Mortaliteyi arttıran en önemli nedenler tanıdaki ve uygun tedavinin başlanmasındaki gecikme olarak kabul edilmektedir.⁶³

NF'de en sık görülen komplikasyon %33 olguda septik şoktur, diğer komplikasyonlar ise kompartman sendromu, akut respiratuvar distres sendromu, testis atrofisi, tromboz ve septik artritir.⁴⁰ Hastalığın seyrini belirleyen temel faktörler, etken patojenin virülansı, olgunun yaşı, enfeksiyonun genişliği, ilk debridmanın uygulanma zamanı, eşlik eden sistemik hastalıklar ve malnütrisyonudur.³² Bu özelliklere bağlı olarak mortalite artmaktadır. Bu olgularda ölüm sepsis, dissemine intravasküler koagülopati veya çoklu organ yetmezliği gibi nedenlerin birine bağlıdır.⁶⁴ Ülkemizden yapılan yayınlarda ise ölümcül seyreden vakaların tümünde septik şok tablosu bulunmaktaydı.

Sonuç olarak hızlı ilerleyen bir tablo olması nedeniyle erken tanı hayat kurtarıcıdır. Ancak hastalığın nadir olması ve hastalığa özgü patognomonik bulgunun olmaması tanının gecikmesine neden olmaktadır. Ayrıca klinik olarak eritemle seyreden diğer yumuşak doku enfeksiyonları ile de kolayca karışabilmektedir. Uygun tanıyı koymanın en önemli yolu uygun hastalarda hekimin NF tanı eşliğini düşüğe tutmasıdır. En önemli tedavi yaklaşımı erken debridmandır. Tanı ve tedavideki gecikmeye bağlı olarak hastalar sıklıkla septik şok tablosu nedeniyle kaybedilmektedir.

Kaynaklar

1. Bayer ML, Drolet BA. Disorders of the Mucous Membranes, In: Kliegman RM, Stanton BF, St Gemell JW, Schor NF. eds. Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders 2016;3205-6
2. Wilson B. Necrotizing fasciitis. *Am Surg* 1952;18:416-31
3. Şentürk S, Tosun Z, Özkan A, Karaçor Z, Savacı N. Ciddi bir suçlu çığı komplikasyonu: Nekrotizan Fasiit:Olgu sunumu. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg* 2002;10(3):216-17
4. Sütçü M, Şık GD, Gün F, Somer A, Salma N. Fournier's gangrene after anorectal surgery in infant: Two case reports. *TJTES* 2016;22(5):505-508
5. Pakso Ş, Kalaycı AG, Okur EG, Öztürk F. Nekrotizan Fasiit:Nadir bir olgu. *OMU Tıp Dergisi* 2006;23(3): 101-105
6. Gundeslioglu AO, Selimoğlu MN, Toy H. Is it necrotizing fasciitis or necrotizing cellulitis after varicella zoster infection? Two case reports. *Ann Plast Surg* 2014;73(2):202-4
7. Akin Y, Celayir AC, Aköz T, Civan HA, Kurt G, Ağzıkuru T, Sahin C. Necrotizing fasciitis of the perineum. *World J Pediatr* 2013;9(2):185-7
8. Kuzdan C, Soysal A, Altınkanat G, Aksu B, Söyletir G, Bakır M. Recurrent fatal necrotizing fasciitis due to *Streptococcus pyogenes* in a child with hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV. *Jpn J Infect Dis* 2011;64(2):147-9
9. Saz EU, Anik A, Tanrıverdi HI, Anik A, Ergün O. Pseudomonas necrotizing fasciitis following an intramuscular injection in an immunocompetent child. *Pediatr Int* 2010;52(2):e114-6
10. Kurekci AE, Aydın HI, Atay AA, Akar N, Cetan T, Özcan O, Gökçay E. Familial high factor VIII level in a child with necrotizing fasciitis complicating primary varicella infection. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22(3):219-22
11. Delibaş A, Bek K, Bülbül M, Demircin G, Baysun S, Oner A. Necrotizing fasciitis in a child: a rare complication of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20(1):99-101
12. Ozkan H, Kumtepe S, Turan A, Funda, Coraçoğlu, Ozkan S. Perianal necrotizing fasciitis in a neonate. *Indian J Pediatr* 1997;64(1):116-8
13. Tahir G, Tonbul A, Tuğgun N, Aydemir C, Ertan U. Soft tissue infections in children: a retrospective analysis of 242 hospitalized patients. *Jpn J Infect Dis* 2006;59(4):258-60
14. Bingöl-Kologlu M, Yildiz RV, Alper B, Yağmurlu A, Çiftci E, Gökçora IH, et al. Necrotizing fasciitis in children: diagnostic and therapeutic aspects. *J Pediatr Surg*. 2007;42:1892-1897
15. Ellis Simonsen SM, van Orman ER, Hatch BE, Jones SS, Gren LH, Hegmann KT, Lyon JL. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect* 2006;134(2):293-9
16. Endorf FW, Klein MB, Mack CD, Jurkovich GJ, Rivara FP. Necrotizing soft-tissue infections: differences in patients treated at burn centers and non-burn centers. *J Burn Care Res* 2008;29(6):933-8
17. Kumar M, Meeks A, Kearn L. Necrotizing Fasciitis of the Chest Wall: Report of Pediatric Cases. *Pediatr Emer Care* 2015;31: 656-660
18. Eneli I, Davies HD. Epidemiology and outcome of necrotizing fasciitis in children: an active surveillance study of the Canadian Paediatric Surveillance Program. *J Pediatr*. 2007;151:79-84
19. Fujisawa N, Yamada H, Kohda H, Tadano J, Hayashi S. Necrotizing fasciitis caused by *Vibrio vulnificus* differs from that caused by streptococcal infection. *J Infect* 1998 May;36(3):313-6
20. Fustes-Morales A, Gutierrez-Castrellon P, Duran-McKinster C, Orozco-Covarrubias L, Tamayo-Sanchez L, Ruiz-Maldonado R. Necrotizing fasciitis: report of 39 pediatric cases. *Arch Dermatol*. 2002;138:893-899
21. Lancerotto L, Tocco I, Salmaso R, Vindigni V, Bassetto F. Necrotizing fasciitis: Classification, diagnosis, and management. *J Trauma* 2012;72: 560-566
22. Luca-Harari B, Ekelund K, van der Linden M, Staum-Kaltoft M, Hammerum AM, Jasir A. Clinical and epidemiological aspects of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in Denmark during 2003 and 2004. *J Clin Microbiol*. 2008;46:79-86
23. Zundel S, Lemaréchal A, Kaiser P, Szavay P. Diagnosis and treatment of pediatric necrotizing fasciitis: a systematic review of the literature. *Eur J Pediatr Surg* 2017;27(2):127-137
24. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO. Necrotizing Fasciitis: Clinical presentation, Microbiology, and Determinants of Mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A(8): 1454-60
25. Aronoff DM, Bloch KC. Assessing the Relationship Between the Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Necrotizing Fasciitis Caused by Group A *Streptococcus*. *Medicine* 2003;82(4):225-235
26. Andreasen TJ, Green SD, Childers BJ. Massive infectious soft-tissue injury: diagnosis and management of necrotizing fasciitis and purpura fulminans. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:1025-1035
27. Low DE, McGeer A. Skin and soft tissue infection: necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis*. 1998;11:119-123
28. Purcell K, Fergie JE. Exponential increase in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in South Texas children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(10):988-989
29. Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ, Long WB III. Modern concepts of the diagnosis and treatment of necrotizing fasciitis. *J Emerg Med* 2010;39(2):261-265
30. Green RJ, Dafoe DC, Raffin TA. Necrotizing fasciitis. *Chest*. 1996;110:219-229
31. Vayvada H, Demirdover C, Menderes A, Karaca C. Necrotizing fasciitis in the central part of the body: diagnosis, management and review of the literature. *Int Wound J* 2013;10(4):466-72
32. Abbott RE, Marcus JR, Few JW, Farkas AM, Jona J. Necrotizing fasciitis in infancy: an uncommon setting and a prognostic disadvantage. *J Pediatr Surg* 1999;34(9):1432-4
33. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg* 2009;208:279-88
34. Ward L, Eisenson D, Fils JL. Fournier's gangrene of the penis in a 12-year-old patient secondary to phimosis. *R I Med J* (2013);2016;99(12):45-46
35. Goldberg GN, Hansen RC, Lynch PJ. Necrotizing fasciitis in infancy: report of three cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1984;2(1):55-63
36. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM. Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996;31(8):1142-6
37. Pfeifle VA, Gros SJ, Holland-Cunz S, Kampfen A. Necrotizing fasciitis in children due to minor lesions. *J Pediatr Case Reports* 2017;(25):52-55
38. Shirley R, Mackey S, Meagher P. Necrotizing fasciitis: a sequelae of varicella zoster infection. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64(1):123-7
39. Brun-Buisson C, Saada M, Trunet P, Rapin M, Roujeau J, Revuz J. Haemolytic streptococcal gangrene and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J Clin Res* 1985;290:1786
40. VanderMeulen H, Pernica JM, Roy M, Kam AJ. A 10-Year Review of Necrotizing Fasciitis in the Pediatric Population: Delays to Diagnosis and Management. *Clinical Pediatrics* 2016;1-7
41. Singh G, Sinha SK, Adhikary S, Babu KS, Ray P, Khanna SK. Necrotizing infections of soft tissues-a clinical profile. *Eur J Surg* 2002; 168: 366-371
42. Wang YS, Wong CH, Tay YK. Staging of necrotizing fasciitis based on the evolving cutaneous features. *Int J Dermatol*. 2007;46:1036-1041
43. Hsieh T, Samson LM, Jabbour M, Osmond MH. Necrotizing fasciitis in children in eastern Ontario: a case-control study. *CMAJ* 2000;393-396
44. Hakkarainen TW. Necrotizing Soft Tissue Infections: Review and Current Concepts in Treatment, Systems of Care, and Outcomes. *Curr Probl Surg*. 2014; 51(8): 344-62
45. Callahan TE, Schechter WP, Horn JK. Necrotizing soft tissue infection masquerading as cutaneous abscess following illicit drug injection. *Arch Surg* 1998;133:812-817
46. Levine EG, Manders SM. Life-threatening necrotizing fasciitis. *Clin Dermatol* 2005;23:144-7
47. Wong C, Khin L, Heng K, Tan KC, Low C. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med* 2004;32:1535-1541
48. Putnam LR, Richards MK, Sandvall BK, Hopper RA, Waldhausen JHT, Harting MT. Laboratory evaluation for pediatric patients with suspected necrotizing soft tissue infections: A case-control study. *J Pediatr Surg* 2016;51:1022-25
49. Donnelly L, Frush D, O'Hara SM, Bissett GS. Necrotizing myofasciitis: An atypical cause of "acute abdomen" in an immunocompromised child. *Pediatr Radiol* 1998; 28:109-111
50. McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, Malangoni MA. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann Surg* 1995;221:558-563
51. Scher RL. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing cervical infections. *Adv Otorhinolaryngol* 1998;54:50-8
52. Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ, Long WB III. Modern concepts of the diagnosis and treatment of necrotizing fasciitis. *J Emerg Med* 2010;89:7-36
53. Young MH, Aronoff DM, Engleberg NC. Necrotizing fasciitis: pathogenesis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3(2):279-294
54. Legbo JN, Shehu BB. Necrotizing fasciitis: experience with 32 children. *Ann Trop Paediatr*. 2005;25:183-189
55. Gündeş S, Türel Ö. Ciltaltı enfeksiyonları ve tedavisi. *Ankem* 2007;21(2):125-135
56. Norrby-Teglund A, Muller MP, McGeer A, Gan BS, Guru V, Bohnen J, et al. Successful management of severe group A streptococcal soft tissue infections using an aggressive medical regimen including intravenous polyspecific immunoglobulin together with a conservative surgical approach. *Scand J Infect Dis* 2005;37:166-72
57. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous im-

Kaynaklar

- munoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2003;37:333-40*
58. Leung AK, Eneli I, Davies HD. Necrotizing fasciitis in children. *Pediatr Ann 2008;37:704-710*
59. Yilmazlar T, Ozturk E, Alsoy A, Ozguc H. Necrotizing soft tissue infections: APACHE II score, dissemination, and survival. *World J Surg 2007;31(9):1858-62*
60. Magala J, Makobore P, Makumbi T, Kagwa S, Kalanzi E, Galukande M. The clinical presentation and early Outcomes of necrotizing fasciitis in a Ugandan Tertiary Hospital- a prospective study. *BMC Res Notes 2014; 7:476*
61. Endorf FW, Garrison MM, Klein MB, Richardson A, Rivara FP. Characteristics, therapies, and outcome of children with necrotizing soft tissue infections. *Pediatr Infect Dis J. 2012;31:221-223*
62. Totapally BR. Epidemiology and Outcomes of Hospitalized Children With Necrotizing Soft-Tissue. *Infections Pediatr Infect Dis J 2017;36:641-644*
63. Cainzos M, Gonzalez-Rodriguez FJ. Necrotizing soft tissue infections. *Curr Opin Crit Care. 2007;13(4):433-439*
64. Nazir Z. Necrotizing fasciitis in neonates. *Pediatr Surg Int 2005;21(8):641-644*

Ruhsal Hastalıklar ve Damgalama; Toplumda, Medyada, Sağlık Çalışanlarında, Her Yerde...

Mental Illnesses and Stigmatization;
Inside Community, Press, Health Professionals and Everywhere...

Ömer Asan

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ömer Asan

Kemalpaşa Mah. Sağlık Sok. No:13/4, Serdivan/Sakarya.

T: 90 505 255 29 78 E-mail: omerasan@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 14.10.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 19.04.2019

Orcid :

Ömer Asan <https://orcid.org/0000-0002-4340-4553>

Öz

Ruhsal hastalıklara yönelik olumsuz bakış açısı ve tutumlar, tarihin her aşamasında olduğu gibi günümüzde de toplumun her kesiminde yaygın olarak bulunmaktadır. Ruh sağlığı hastalarına yönelik ön yargılı, dışlayıcı tutum günümüzde ruh sağlığı hizmetlerinin her aşamasını olumsuz yönde etkileyen en önemli etkidir. Damgalama ve ayrımcılık ruhsal hastalık geçiren kişilerin bunu farketmesini, hekimiyle kuracağı ilişkiyi, tedavi ve rehabilitasyon süreçlerine uyumunu olumsuz etkilemektedir. Bu derlemenin amacı ruhsal hastalıkların damgalanmasına yönelik mücadelede önemli kesimler olan sağlık çalışanları, medya, öğrenciler ve eğitimcilerle ilgili literatürde yer alan çalışmaların gözden geçirilmesi ve ruhsal hastalıklara yönelik olumsuz tutum ve inançlara yönelik farkındalık geliştirilmesidir.
(Sakarya Tıp Dergisi 2019, 9(2):199-205)

Anahtar Kelimeler Damgalama; Damgalama ile Mücadele; Ruhsal Hastalık; Tutum

Abstract

Negative perspective and attitudes about mental illnesses are widespread in all parts of community still today as every stage of history. The prejudice and segregationist attitude towards mentally ill patients is the most important factor that affects negatively every stage of mental health services. Stigmatization and discrimination disturb the patients' perceive about illness, patient-physician relationship and adherence to the treatment and rehabilitation processes. The aim of this manuscript is to review the studies in the literature about health professionals, press, students and educationists, which are the essential parts of society for the campaign against stigmatization and raising awareness about negative attitudes and beliefs about mental illnesses.
(Sakarya Med J 2019, 9(2):199-205)

Keywords Stigmatization; Campaign against Stigma; Mental Illness; Attitude

GİRİŞ

Damga (stigma) kelime anlamı olarak ‘yara, iz, işaret’ anlamına gelmektedir. Damgalama; bir kişinin ya da grubun, ruhsal hastalık, ilaç kötüye kullanımı, etnik köken, fiziksel yetersizlik gibi bir özelliğine dayanarak kusurlu, yetersiz, olumsuz olarak değerlendirilmesidir.¹ Damgalama çok farklı olgu ve durumlarda görülebilse de küresel boyutta, ilk çağlardan bu yana damgalama ve ayrımcılığa en fazla maruz kalan kesim şüphesiz ruhsal hastalığı olan kişilerdir.² Ruhsal hastalığı olan insanlar toplum içerisinde çoğunlukla farklı olduklarını konuşma ve hareketlerinde belirgin bir şekilde ortaya koyarlar. Bu farklılıklar, toplumda bu hastalarla alakalı bazı tutumların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Tarihin ilk çağlarından itibaren konuşma, düşünce ve davranışları belirgin bir farklılık gösteren ve toplum tarafından anlamlandırılmayan bu insanlara, çevreleri için tehlikeli olduğu, zarar vereceği düşüncesi ile yaklaşmıştır.³ Günümüzde halen toplumun ruhsal hastalıklara yönelik bakışını belirleyen en önemli değişkenler hastaların “tehlikeli” ve “ne yapacağı kestirilemeyen kişiler” olarak algılanmasıdır.⁴ Birey ya da toplum kendisini ürküten, rahatsız eden bir durumla karşılaştığında genellikle dışlama, yabancılaştırma yoluna gider. Bu durum ruhsal hastalıklara yönelik damgalama ve ayrımcılığın temelini oluşturur.²

Toplumun ruhsal hastalıklarla ilgili tutum, davranışları ve bunun ruhsal hastalıklarla mücadeledeki etkisi uzun yıllardır üzerinde durulan önemli bir konudur. Ruhsal hastalıklara yönelik olumlu tutumlar hastaları rahatlatır, hastalığını kabul etme ve tedavi sürecine katılımını artırır. Damgalanma ve ayrımcılık ise ruhsal hastalık geçiren kişilerin bunu fark edebilmesini, çare arama davranışını, hekim-hasta ilişkisini, tedavi ve rehabilitasyon programlarına uyumunu olumsuz etkiler. Bu konuda ülkemiz ve dünyada yapılan birçok çalışma günümüzde halen ruhsal hastalığı olan kişilere toplumun olumsuz, dışlayıcı ve damgalayıcı bir tutum gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu tutum nedeniyle ruhsal hastalığı olan kişiler toplum tarafından dışlanacağı, reddedileceği düşüncesiyle hastalık be-

lirtilerine yönelik çare aramaktan ve tedaviye başvurmadan çekinmektedir. Yapılan çalışmalar ruhsal hastalıklara yönelik damgalayıcı tutumların toplumun diğer kesimlerinin yanı sıra sağlık çalışanları arasında da yaygın olduğu ortaya koymuştur.⁵

Toplumdaki bu damgalamanın dışında ruhsal hastalığı olan kişilerin psikiyatriye başvurup tanı aldıktan sonra, açık bir ayrımcılık ya da kötü davranışa maruz kalmaları bile kendilerini damgalanmış hissettikleri belirtilmiştir. Yani ruhsal hastalık tanısı alan kişiler toplumdan önce kendilerini damgalamaktadır. Bu duruma psikodinamik açıdan, Jung’un kolektif (toplumsal) bilinçdışı kavramı penceresinden bakılabilir.⁶ Buna göre ilk çağlardan itibaren ruhsal hastalığı bulunan kişilere yönelik bakış açısı, nesiller boyunca aktarılmış ve bilinç dışı bir damgalanma olarak ortaya çıkmış olabilir. Bilişsel modele göre de kişinin ruhsal hastalığa yönelik çarpıtılmış düşünceleri kendi hastalandığında dış bir etken olmaksızın aktive olur ve kişinin kendini damgalamasıyla sonuçlanır.

Bu yazının amacı ruhsal hastalıklara yönelik toplumun hemen her kesiminde görülen damgalama, dışlama tutumunu, bu tutumun ruhsal hastalıklara olan etkisini ve bu konuda literatürde yapılmış olan çalışmaları incelemek ve gerek ruhsal hastalığa sahip olan hastalarımızın ve yakınlarının yükünü ciddi şekilde artıran, gerekse de ruhsal hastalıklarla mücadeleyi olumsuz etkilemek suretiyle toplumsal bir maliyete yol açan damgalanma, dışlanma hakkında farkındalığı artırmak ve çözüm önerilerini tartışmaktır.

Sağlık Çalışanları ve Damgalama

Ruhsal hastalığı olan kişilerin birçoğu genellikle önce psikiyatri dışı hekimlere, özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvurumaktadırlar. Yapılan çalışmalarda temel sağlık hizmetine başvuran hastaların yaklaşık onda birinde depresyon olduğu, dörtte birinde herhangi bir psikiyatrik hastalık eşlik ettiği, bu durumlarda tanının sıklıkla atlandığı ve uygun tedavinin sağlanamadığı bildirilmiştir.^{7,8} Bunun yanı sıra sağlık çalışanlarının da yaşadıkları

toplumun bir parçası olduğu gerçeğinin bir sonucu olarak sağlık çalışanlarının ruhsal hastalığı bulunan kişilere karşı tutumları olumsuz, damgalayıcı ve dışlayıcı olabilmektedir. Dickerson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ruhsal hastalığı olan bireyleri, toplumun (%61), işverenlerin (%36), ruh sağlığı çalışanlarının (%20), aile üyelerinin (%19) damgaladığı bildirilmiştir.⁹ İstanbulda çalışan 60 psikiyatri dışı hekimi kapsayan bir çalışmada, hekimlerin depresyon tanısı koyarken tanı ölçütlerinden çok, önceki deneyimlerini dikkate aldıkları ve tedavi seçiminde de çok uygun olmayan yöntemler kullandıkları tespit edilmiştir.¹⁰ Ülkemizde birinci basamakta görevli hekimlere yönelik ruhsal hastalıklarla ilgili eğitim programlarının gerekliliği hususunda bir uzlaşma olmasına rağmen, pratisyen hekimlerin bu tür eğitim programlarına karşı pek istekli olmadıkları, ruhsal hastalıkların tedavisinin kendi görevleri olmadığını düşündükleri bildirilmiştir.^{11,12}

Ruhsal hastalıklara yönelik damgalanmayla ilgili çalışmalarda özellikle şizofreni hastalığı öne çıkmaktadır. Ruhsal hastalıklara yönelik damgalamadan etkilenen diğer hastalıklar anksiyete bozuklukları ve alkol-madde kullanım bozukluklarıdır.^{13,14} Sağlık çalışanlarının şizofreni hastalarına yönelik tutumlarını inceleyen çalışmalarda, sağlık çalışanlarının hastalara yönelik tutumlarının genel topluma benzer olduğu ortaya konmuştur.¹⁵ Hemşirelerin ruhsal hastalığı olan bireylere yönelik tutumlarını inceleyen bir çalışmada, psikiyatri kliniğinde çalışan hemşirelerin çalışmayanlara göre daha olumlu tutumlar sergiledikleri ortaya konmuş, psikiyatri bilgi ve becerisine sahip olmanın ön yargı ve yanlış inanışların önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Madde bağımlısı hastalara gerek toplum, gerek sağlık çalışanları önyargılı yaklaşmakta, bu hastalara karşı damgalayıcı ve dışlayıcı bir tutum sergilemektedir. Madde kullanan kadınların, özellikle anne ve gebelerin daha fazla damgalandığı bildirilmiştir.^{17,18}

Psikiyatri hekimlerinin ruh sağlığı hastalarına yönelik tutumlarının değerlendirildiği bir çalışmada psikiyatristlerin şizofreni tanısının damgalayıcı olduğunu düşündük-

leri, tanıyı koyarken ya da hastaya anlatırken zorlandıkları, zaman zaman kayıtlarda ve reçetelerde 'şizofreni' terimini kullanmaktan çekindikleri hatta 'psikotik bozukluk' gibi farklı terimleri kullandıkları ortaya konmuştur.¹⁹ Yine psikiyatristlerin diğer branşlardaki hekimlerin ruhsal hastalığı olan bireylere yönelik damgalayıcı olduğunu düşündükleri bildirilmiştir. Konsültasyona gönderilen hastaların ajite olacakları düşüncesiyle muayenelerinin optimal yapılmaması, acil servise başvuran psikiyatrik hastaların yeterli anamnez alınmadan, muayenene edilmeden psikiyatrye yönlendirilmesi ve olası diğer tıbbi durumların atlanması, başka bir serviste yatarak tedavi görmesi gereken hastaların ruhsal hastalıkları stabil seyretse dahi tedavilerinin psikiyatri servisinde sürdürülmesi yönünde telkinler yapılması birçok psikiyatristin karşılaştığı en çarpıcı damgalama örnekleridir. Bu veriler ruhsal hastalığı olan bireylere yönelik damgalamanın sağlık çalışanları arasında da büyük bir sorun olduğunu ve hastaların gerek tıbbi hizmet alımlarını gerek hastalığıyla baş etme yetilerini olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır.

Medya ve Damgalamadaki Rolü

Çevresinde olup biteni öğrenme isteği insanoğlunun en temel özelliklerinden birisidir. Günümüzde insanoğlunun haberdar olma ve bilgi edinmesinde en temel araç basın yayın organlarıdır. Basın yayın organları bir yandan bilgilennmemizi sağlarken bir yandan da karşımıza bir dünya ve bu dünyayla ilgili imgeler ve görüntüler sunar. Psikiyatrik hastalıklar ile daha önceden doğrudan karşılaşmamış kişiler için medya, özellikle de televizyon ruhsal hastalık kavramları ve imgeleri için temel kaynaktır ve toplum medyada gördüklerine, okuduklarına inanmaya meyillidir.^{20,21} Bu açıdan bakıldığında medya ve özellikle televizyon toplumun ruhsal hastalıklarla ilgili doğru bilgilendirilmesi ve damgalamanın azaltılabilmesi için çok yararlı bir araç olabilir. Ancak ne yazık ki gerek yapılan çalışmalar, gerek günlük pratikte karşılaştığımız medyanın bu konuda olumsuz bir tutum izlediğini göstermektedir. Crisp, yaptığı bir çalışmada, toplumda ruhsal hastalığı olanlar saldırgan olur şeklindeki inancın daha çok medyada çıkan haberler-

den kaynaklandığını bildirmiştir.²² Ruh sağlığını ve hastalıklarını ilgilendiren tüm gazete ve televizyon yayınlarının tarandığı bir çok çalışmada tüm yayınların üçte ikisine yakın bir kısmının ruhsal hastalığı olan kişilerin işlediği suç, şiddet davranışlarını içerdiği ve medyanın ruhsal hastalık ile suç ve şiddet arasında bir bağlantı kurulmasına sebep olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaların birinde haberlere konu olan kişilerin fikir ve görüşlerinin belirtilme oranı %7 bulunmuş, 72 haberin tarandığı bir çalışmada sadece bir haberde hasta kişinin görüşlerine yer verildiği bildirilmiştir.^{23,24} Bu haberlerin bir çoğunda ruhsal hastalığı olan kişiler tehlikeli, sevimsiz, yetersiz olarak tanıtılmaktadır. Medyada ruhsal hastalıklarla ilgili çizilen bu portre hastaları da olumsuz etkilemekte, hem hastaların hem yakınlarının yükünü artırmaktadır. Çeşitli ruhsal hastalığı olan 515 kişinin görüşlerinin alındığı bir çalışmada hastaların yarısının medyanın tutumunun ruhsal durumunu kötü etkilediğini, %34'ü çökkünlük ve bunaltısında artışa neden olduğunu, %25'i medyadaki haberlerden sonra çevresindeki insanların kendilerine düşmanca tutum sergilediklerini, %22'si bu durumdan dolayı kendilerini dışlanmış hissettiklerini bildirmişlerdir.²⁵ İngilterede yapılan bir başka çalışmada doksanlı yılların ortalarından itibaren ruhsal hastalığı olan kişilerin zorunlu yatış ve tedavi oranlarının arttığı, bu durumun olumsuz medya tutumuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.²³ Medyadaki bu olumsuz tutum 'hastalık' ve 'kişilik' arasındaki ayrımı ortadan kaldırarak yapay sunumlarla toplumdaki ruhsal hastalık ve hastaya yönelik olumsuz tutumu beslemektedir. Bu nedenle medyanın ruhsal hastalıklar hakkındaki yanlış bilgilendirmesi toplumun ruhsal hastalıklara ilişkin tutumunu olumsuz yönde etkilemekte, ruhsal hastalıkların damgalanmasını artırmaktadır.

Eğitim ve Damgalama

İnsanların sahip olduğu tutumlar, inanışlar çocukluk ve ergenlik döneminden başlayarak erken yetişkinlik dönemine kadar şekillenir. Bu nedenle ruhsal hastalıklara yönelik damgalanmayla mücadele etmede genç nesillerin ve eğitimin önemi büyüktür. Ülkemizde bu konuda yapılan

çalışmaların büyük bir çoğunluğunu üniversite öğrencilerine yönelik çalışmalar oluşturmakta, lise öğrencilerine ve öğretmenlere yönelik çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde ve yurtdışında yapılmış 26 çalışmayı kapsayan bir araştırmada gençlerde ruhsal hastalıklara yönelik verilen eğitimin damgalanmayı azalttığı gösterilmiştir.²⁶ Gazi Üniversitesinde öğrenim gören 516 üniversite öğrencisini kapsayan bir çalışmada evli olan, daha önce ruhsal hastalığı olan birisiyle tanışmayan, orta ekonomik düzeye sahip öğrenciler arasında ruhsal hastalıklara yönelik olumsuz tutumun daha fazla olduğu bildirilmiştir.²⁷ Lise öğrencilerine şizofreni hastalarına yönelik eğitim verilmesinin sosyal mesafeyi azalttığı ve hastalığa yönelik tutumu olumlu etkilediği ortaya konmuştur.²⁸ 149 üniversite öğrencisiyle yapılan bir çalışmada "bir yakının bu kişiyle evlenmesi" (%33.6), "bu kişiyle iş yerinde aynı odada çalışmak" (%30.9), "apartmanda kapı komşusu olmak" (%29.5) hususlarında sosyal mesafe koyma ihtiyacı hissettikleri ve bu oranların 29 yıl önce yapılmış benzer bir çalışmaya göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.²⁹ Mersin Üniversitesi'nde dört yıllık fakültelerde görev yapan 284 öğretim elemanını kapsayan bir çalışmada, öğretim elemanlarının %31'i ruhsal hastalığı olan kişilerin saldırgan olduğunu, %84'ünün ise ruhsal hastalıkların ana nedeninin travmatik olaylar olduğunu düşündükleri bildirilmiş, öğretim elemanlarının ruhsal hastalıklarla ilgili daha fazla bilgilendirilmeye ihtiyacı olduğu sonucuna varılmıştır.³⁰ Tıp fakültesi öğrencileriyle yapılan bir çalışmada 5. Sınıftaki ruh sağlığı ve hastalıkları stajından sonra şizofreni hastalarına yönelik tutumlarının olumlu yönde değiştiği, tıp eğitiminde ruhsal hastalıklara yönelik eğitimin ilk senelerden itibaren verilmesinin ve ruhsal hastalığı olan kişilerle doğrudan temasın, tedavi sonucunda gelişen olumlu değişimlerin gözlenmesinin olumlu tutum geliştirmede etkili olduğu belirtilmiştir.³¹ Öğretmenlerin DEHB (Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu) ve otizm ile ilgili bilgi düzeyleri ve tutumlarının değerlendirildiği bir çalışmada otizme karşı "damgalama", DEHB'ye yönelik "yanlış değerlendirmelerin" ön planda olduğu, öğretmenlerin çoğunluğunun DEHB'de kullanılan ilaçların çok cid-

di yan etkileri olduğunu ve hastalık belirtilerinin tedaviyle tamamen düzelmeyeceğini, DEHB ve otizmi olan çocukların aynı sınıflarda eğitim görmesi gerektiğini düşündüğü belirtilmiştir.³² Yine bir başka çalışmada kadın öğretmenlerin %60.8'inin, erkek öğretmenlerin %48.5'inin 'özellikle öğrenme güçlüğü' tanısından haberdar olduğu, yaklaşık yarısının 'özellikle öğrenme güçlüğü' semptomlarını bilmediği, %20'sinin Mental Retardasyonun 'özellikle öğrenme güçlüğü' ile ortaya çıktığını düşündüğü, yaklaşık %25'inin çocuklarının 'özellikle öğrenme güçlüğü' olan bir öğrenciyi sınıf arkadaşı olmasını istemediği bildirilmiştir.³³

Gerek öğretmen ve eğitimcilerle gerekse de öğrencilerle ilgili yapılan bu çalışmalar ruhsal hastalıklara yönelik yanlış inanç ve tutumların bu kesimlerde de bulunduğunu, ruhsal hastalığı olan kişilerle direkt karşılaşma ve ruhsal hastalıklarla ilgili eğitim almanın ruhsal hastalıklara yönelik inanç ve tutumlarını olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Bu sonuçlar ruhsal hastalıklara yönelik damgalama ile mücadelede toplumun, özellikle de gençlerin ruhsal hastalıklarla ilgili eğitim görmesinin ve doğru bilgi sahibi olunmasının önemini ortaya koymaktadır.

SONUÇ

Ruhsal hastalıklara yönelik damgalama dünyanın hemen her yerinde olduğu gibi ülkemizde de büyük bir sorun olmayı sürdürmektedir. Literatürde bu konuda yapılmış olan çok sayıda çalışma, ruhsal hastalığı olan bireylere karşı olan olumsuz tutumun toplumun her kesiminde belli ölçülerde var olduğunu ortaya koymaktadır. Ruhsal hastalıkların damgalanmasına karşı kampanyaların düzenlenmesi toplumun dikkatinin bu konuya çekilmesi açısından önemlidir. Toplumun bütün kesimlerine kısa sürede ulaşabilmek mümkün olmadığından bazı stratejik gruplara yönelik yapılacak girişimler daha pratik ve uygun olabilir. Günümüzde medya, ruhsal hastalığı olan kişileri şiddet eğilimli, ne yapacağı kestirilemeyen, zararlı, değersiz kişiler olarak sunmakta, toplumdaki ruhsal hastalıklara yönelik tutum ve inanışları olumsuz yönde etkilemektedir. Ruhsal hastalıkların damgalanmasına yönelik mücadelede

medyanın bu tutumunun önlenmesi çok önemlidir. Özellikle ruhsal hastalığı olan kişilerle ilgili haberlerde hastaların görüşüne yer verilmesi, hastalıkla ilgili ruh sağlığı profesyonelleri aracılığıyla doğru bilgilendirmelerin yapılması, ruhsal hastalıklarla ilgili bilgilendirici programların sayısının artırılması faydalı olacaktır.

Toplumun diğer kesimlerinde olduğu gibi sağlık çalışanları arasında da ruhsal hastalıklara yönelik olumsuz tutum ve inançlar yaygındır. Bu durum hastalara doğru tanı konulmasını ve tedavi uygulamalarını olumsuz etkileyebilmesi açısından özellikle önemlidir ve etik açıdan da büyük bir sorun olarak önümüzde durmaktadır. Ruh sağlığı alanında çalışan, eğitim gören, hastaların tanı, tedavi süreçlerine ve tedavi sonrasındaki olumlu değişimlere şahit olan sağlık çalışanlarının ruhsal hastalıklara yönelik tutumlarında olumlu yönde değişim olduğu bilinmektedir. Bu nedenle sağlık bilimleri ile ilgili bölümlerde ve özellikle tıp fakültelerinde, ruhsal hastalıklarla ilgili eğitimin bu açıdan gözden geçirilmesi yararlı olabilir. Sağlık hizmetlerinin her aşamasında görev alan tüm sağlık çalışanları ve yardımcı personelin ruhsal hastalıklar, ruhsal hastalıklara yönelik damgalayıcı tutumlar ve bu tutumların hastalar üzerindeki olumsuz etkileri hakkında belirli bir bilgi düzeyine sahip olması gereklidir.

Ruhsal hastalıkların damgalanmasına yönelik mücadelede en önemli kesim toplumumuzun geleceği olan gençlerimizdir. İlköğretimden başlayarak her seviyede ruhsal hastalıklara yönelik verilecek yeterli bir eğitim gençlerimizin, dolayısıyla toplumumuzun ruhsal hastalıklara yönelik tutumlarını olumlu yönde etkileyecek bir adım olacaktır. Bu nedenle eğitim alanında her türlü kurumda çalışanların ruhsal sorunları tanıma, yönlendirme ve yardımcı olma becerileri geliştirilmelidir.

Ruhsal hastalıklara yönelik damgalamada en önemli görev ruh sağlığı alanında çalışanlara, özellikle psikiyatristlere düşmektedir. Psikiyatristler toplum karşısına daha çok çıkmalı, medyayı olumlu yönde kullanmaya çaba göster-

meli, ruh sağlığı politikalarının belirlenmesinde yönlendirici olmalıdır. Psikiyatri hekimleri başta kendi tutumlarını gözden geçirmeli, ruhsal hastalığı olan bireylerin toplumdaki damgalama ve ayrımcı tutumlardan nasıl etkilendiğini gözlemlemeli, bu durumu tedavi sürecinin bir bileşeni olarak değerlendirmelidir.

Kaynaklar

1. King M, Dinos S, Shaw J, Watson R, Stevens S, Passetti F et al. The stigma scale: development of a standardised measure of the stigma of mental illness. *British Journal of Psychiatry* 2007;190:248-54.
2. Taşkın EO. Ruhsal Hastalıklarda damgalama ve ayrımcılık. İçinde: Taşkın EO, editör. *Stigma ruhsal hastalıklara yönelik tutumlar ve damgalama*. İzmir: Meta Basım ve Matbaacılık; 2007. s. 17-30.
3. Özyiğit ES, Savas HA, Ersoy MA, Yüce S, Tutkun H, Sertbas G. Hemsirelerin ve hemsirelik öğrencilerinin şizofreniye ilişkin tutumları. *Yeni Symposium* 2004; 42:105-112.
4. Çam O, Çuhadar D. Ruhsal hastalığa sahip bireylerde damgalama süreci ve içselleştirilmiş damgalama. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 2011; 2(3), 136-140.
5. Arkan B, Bademli K, Duman Z. Ç. Sağlık Çalışanlarının Ruhsal Hastalıklara Yönelik Tutumları: Son 10 Yılda Türkiye'de Yapılan Çalışmalar/Attitudes of Health Professionals towards Mental Disorders: Studies in Turkey during the Last Decade. *Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar*, 2011; 3(2), 214.
6. Ersoy E. Jung'un Arketip Kavramı. *Düşünüyorum (Anadolu Aydınlanma Vakfı Sosyal ve Kültürel Bülteni)*, 2011, (17).
7. Özmen E, Sağduyu E. Temel sağlık hizmetlerinde depresyon: Tanı sorunları ve öneriler. *Türk Psikiyatri Derg* 1997; 8:93-101.
8. Yenilmez Ç, Ayrancı Ü, Kaptanoğlu K. Birinci basamakta ruh sağlığı hizmetlerine genel bakış. *Türkiye'de Psikiyatri* 2001; 2:71-78.
9. Dickerson FB, Somerville J, Origoni AE, Ringel NB, Parente F. Experiences of stigma among outpatients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002; 28:143-155.
10. Kuşçu K. Temel sağlık hizmetlerinde depresyon tedavisi: Temel sağlık hizmetlerindeki hekimlerin alışkanlıklarının değerlendirilmesi. 8. Ulusal Saasyal Psikiyatri Kongresi Tam Metin Kitabı (28-31 Mayıs 2001), 2001, s.203-205, Lefkoşa, KKTC.
11. Ögel K, Çakan S, Kaynak M, Aydın O. Pratisyen hekimlerin ruhsal bozukluklar ile depresyon hakkındaki tutumları ve hasta hekim ilişkisini etkileyen etmenler. 34. Ulusal Psikiyatri Kongresi (29 Eylül-3 Ekim 1998), 1998, s297, İzmir.
12. Bilge, A, Çam, O. Ruhsal hastalığa yönelik damgalama ile mücadele. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 2010; 9(1), 71-78.
13. Gümüş BA. Anksiyete Bozukluklarına Yönelik Tutumlar ve Psikiyatri Hemşiresinin Rolü. *Kocaeli. XV. Ulusal Sosyal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı*. 2008, s. 30.
14. Engin E. Alkol ve Madde Kullanımında Damgalama ve Psikiyatri Hemşiresinin Rolü. *Kocaeli. XV. Ulusal Sosyal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı*. 2008, s. 31.
15. Taşkın E. O. Şizofreniye yönelik tutumlar ve damgalanma. *Psikoloji ve Psikofarmakoloji (3P) Dergisi*, 2004; 12, 41-50.
16. Bostancı N, Aştı N. Hemşirelerin ruh sağlığı bozuk olan bireylerle karşı tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2004; 17(2): 87-93.
17. Ögel K. Alkol ve madde kullanım bozukluklarında damgalanma. *3P dergisi*. 2004; 12(Ek Sayı: 3)
18. Bilge A, Savaşan A, Zorlu M, Erkman Z. Madde bağımlılığı ve gebelik. *Bağımlılık Dergisi*. 2009; 10(1): 44-50.
19. Saillard EK. Ruhsal hastalara yönelik damgalamaya ilişkin psikiyatrist görüşleri ve öneriler. *Türk Psikiyatri Derg*. 2010;21, 14-24.
20. Bryne P. Psychiatric stigma: Past, passing and to come. *J R Soc Med* 1997; 90: 618-621
21. Wahl OF. Mass media images of mental illness: A review of literature. *J Community Psychol* 1992; 20: 351.
22. Crisp AH, Gelder MG, Rix S, Meltzer HI, Rowlands OJ. Stigmatization of people with mental illness. *Brit J Psychiatry* 2000; 177: 4-7.
23. Cutcliffe J R, Hannigan B. Mass media, "monsters" and mental health clients: The need for increased lobbying. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 2001; 8(4), 315-321.
24. Walsh E, Gilvarry C, Samele C ve ark. Predicting violence in schizophrenia: a prospective study. *Schizophrenia Research*, 2004; 67:247-252.
25. BBC News Online: Health. (2000). Media 'unfairly stigmatises mental illness. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/635415.stm>, 12.10.2018.
26. Oban G, Küçük L. Damgalama erken yaşlarda başlar... gençlerde ruhsal hastalıklara yönelik damgalamayla mücadelede eğitimin rolü. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 2011; 2(3), 141-148.
27. Ünal S, Hisar F, Özgüven, Z. Üniversite Öğrencilerinin Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançları. *Dusunen Adam: Journal of Psychiatry & Neurological Sciences*, 2010; 23(3).
28. Oban G, Küçük L. Lise öğrencilerinde şizofreniye yönelik bilgilendirme eğitiminin sosyal mesafe ve tutuma etkisi. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi (HEAD)*, 2012; 9(2), 35-41.
29. Okumuşoğlu S. Üniversite Öğrencilerinin Akıl Hastası Kimliğine Yönelik Tutumları. *Uluslararası Beşeri Bilimler ve Eğitim Dergisi*, 2017; 3(6), 278-296.
30. Yüksel N, Yılmaz M, Örekci TG. Öğretim Elemanlarının Ruhsal Hastalıklara ve Hastalara İlişkin Görüşleri. *Journal of Psychiatric Nursing/Psikiyatri Hemşireleri Derneği*, 2015; 6(1).
31. Danacı AE, Balıkcı K, Aydın O, Cengiz C, Uykur AB. Tıp Eğitiminin Şizofreniye Yönelik Tutumlar Üzerine Etkisi; 5 Yıllık İzlem Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2016; 27(3).
32. Karabekiroğlu K, Cakin-Memik N, Ozcan-Ozel O, Toros F, Öztop D, Özbaran B et al. DEHB ve Otizm ile İlgili Bilgi Düzeyleri ve Damgalama: Sınıf Öğretmenleri ve Anababalarla Çok Merkezli Bir Çalışma. *Klinik Psikiyatri* 2009; 12: 79-89.
33. Gül H, Yürümez E, Gül A, Kılıç HT, Ay MG. Öğretmenlerin Özgül Öğrenme Güçlüğü İle İlgili Bilgi Düzeyleri ve Damgalama: Çok Merkezli Bir Çalışma. *Ortadoğu Medical Journal/ Ortadoğu Tıp Dergisi* 2016; 8.2.

Agmatin Biyokimyası: Şizofreni ve Depresyondaki Rolüne Bakış

Biochemical Aspect of Agmatine; Role in Schizophrenia and Depression

Erdem Çokluk¹, M. Ramazan Şekeroğlu¹, Emine Yılmaz²

¹ Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

² Van Halk Sağlığı Laboratuvarı, Van, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Erdem Çokluk

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya, Turkey

T: +90 506 497 16 15 E-mail: erdemcokluk@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 19.09.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 02.04.2019

Orcid :

M Ramazan Şekeroğlu <https://orcid.org/0000-0001-83836740>

Erdem Çokluk <https://orcid.org/0000-0002-6205-5109>

Öz

Agmatin imidazolin reseptör agonisti olup çok sayıda reseptörle etkileşebilen nöroprotektif, anti-enflamatuar, anti-stres, anti-depresan özellikle, kognitif fonksiyonların düzenlenmesinde rol alan bir moleküldür. Agmatinin beyindeki inaktivasyonu, reuptake mekanizmaları ve enzimatik parçalanmayla gerçekleşmektedir. Geri alımı diğer nörotransmitterlerden farklı olarak sıcaklığa bağlı gerçekleşmekte ve sadece yüksek konsantrasyonlarda doygunluğa ulaşabilmektedir. Ayrıca, agmatinin strese arttığı, dolayısıyla majör depresyon hastalarında akut dönemde tedavi sonrası döneme göre plazma agmatin düzeylerinin daha yüksek olduğu da bildirilmiştir. Bununla birlikte şizofreni gelişmeden önceki süreçte agmatin eksikliğinden, şizofreni gelişikten sonraki dönemde ise agmatin artışından bahseden çalışmalar da literatürde mevcuttur. Bu derlemede agmatinin biyokimyası, şizofreni ve depresyondaki rolü ve nöroprotektif etkisi irdelenmiştir. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(2):206-212)

Anahtar
Kelimeler

Agmatin; şizofreni; depresyon; nöroprotektif etki.

Abstract

Agmatine is an imidazoline receptor agonist and has a neuroprotective, anti-inflammatory, anti-stress, anti-depressant properties that can interact with a large number of receptors. It is also a molecule involved in the regulation of cognitive functions. Inactivation of the agmatine is mediated by reuptake mechanisms and enzymatic degradation in brain. Unlike other neurotransmitters, the reuptake depends on the temperature and can only reach high concentrations of saturation. In addition, it was reported that agmatine increased in stress and therefore plasma agmatine levels were higher in patients with major depression compared to the post-treatment period in the acute phase. However, it is also reported in the literature that there is a lack of agmatine before the onset of schizophrenia and an increase in agmatine after the onset of schizophrenia. In this review, the biochemistry of agmatine, its role in schizophrenia and depression and its neuroprotective effect are examined. (*Sakarya Med J* 2019, 9(2):206-212).

Keywords

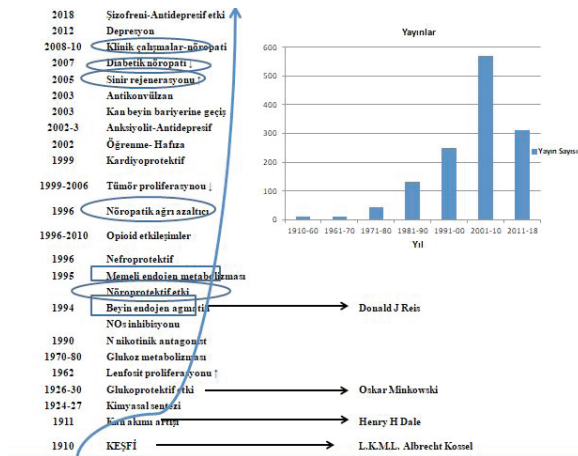
Agmatine; schizophrenia; depression; neuroprotective effect

GİRİŞ

Agmatin (4- [aminobütül] guanidin), imidazolin reseptör agonisti olup çok sayıda reseptörle etkileşebilmektedir; nöroprotektif, anti-enflamatuvar, anti-stres, anti-depresan özelliklerinin olması, kognitif fonksiyonların düzenlenmesinde rol alması, morfin tolerans ve bağımlılığını önleyici özellikleri nedeniyle psikiyatri alanında ümit verici bir moleküldür.¹ Agmatin başlangıçta imidazolin reseptörleri ve α 2-adrenoseptörler için endojen bir ligand olarak dikkat çekmiştir.² Ancak bu reseptörlere bağlanmadan da büyük bir terapötik potansiyel sergileyen çeşitli fizyolojik ve farmakolojik etkilere neden olmaktadır. Mevcut derlemede, agmatin'in yapısı biyosentezi, inaktivasyonu, dağılımı hakkında kapsamlı bilgi verilmiştir. Özellikle şizofreni ve depresyondaki rolü ve potansiyel klinik uygulaması tartışılmıştır.

Keşfi ve Tarihsel Süreci

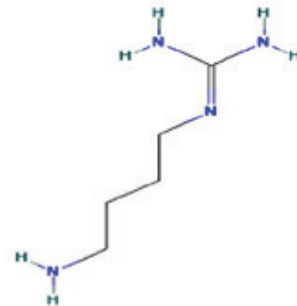
İlk kez 1910 yılında Alman bilim adamı Albrecht Kossel tarafından bakteri, bitki ve omurgasızlarda keşfedilen agmatinin fonksiyonu, 1980'li yıllardan sonra anlaşılabilmiştir.³ 1994 yılında yapılan imidazolin reseptörleri için endojen ligand araştırmalarında beyin dokusundaki spektroskopik analizlerde agmatin varlığı gösterilmiştir.⁴ Agmatinin tarihsel süreci şekil 1'de özetlenmiştir.⁵



Şekil 1'de görüldüğü üzere Kossel'in 1910 yılındaki keşfinden itibaren 20. yüzyılın büyük bir bölümüne kadar agmatinle ilişkili çok fazla çalışmaya rastlanmamaktadır. Kossel'in keşfinden 10 yıl sonra Birinci Dünya Savaşı sırasında araştırmalar Oskar Minkowski'nin kliniğinde devam etmiş ve daha çok potansiyel nontoksik antidiyabetik aminoguanidin analogu olarak araştırılmıştır. 1960'larda agmatinin lenfosit ve timus hücrelerinin proliferasyonunu uyurabileceği bulunmuştur. 1970 ve 1980 yıllarında ise agmatinin glukoprotektif etkilerini açığa çıkaran birkaç çalışma yapılmıştır. Buna ek olarak 1980'lerin sonunda Loring⁵ tarafından bir radyo işaretleyici olan [3H]-agmatin kullanılarak agmatinin nöronal nikotinik reseptör antagonisti olduğu gösterilmiştir. Ancak bu son buluş çok fazla ilgi oluşturmamıştır. Agmatin için çıkarılan asıl keşif; Reis ve ark. tarafından 1994 yılında yapılmış olup agmatinle ilgili çalışmaların hızlı artışı bundan sonra olmuştur.⁴ 2012-2018 yılları arasında agmatinle ilgili yapılan 312 çalışmanın 27 tanesi depresyon, 6 tanesi de şizofreni ile ilgilidir.

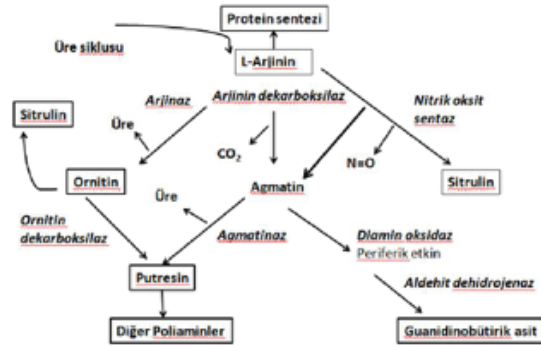
Yapısı, Sentezi ve Yıkılımı

Agmatin (guanidobutanolamin), L-arjininden dekarboksilasyonla oluşan katyonik bir amindir. Şekil 2'de agmatin molekülünün uzaysal dizilimi gösterilmiştir. L-arjininin enzimatik dekarboksilasyonu mitokondriyal bir enzim olan arjinin dekarboksilaz (ADC) aracılığıyla gerçekleşmektedir.⁶⁻⁹



Şekil 2. Agmatin'in kimyasal yapısı

Agmatinin beyindeki inaktivasyonu, reuptake mekanizmaları ve enzimatik parçalanma yolu ile gerçekleşmektedir. Geri alımı diğer nörotransmitterlerden farklı olarak sıcaklığa bağlı gerçekleşmekte ve sadece yüksek konsantrasyonlarda doyumluğa ulaşabilmektedir. Bu geri alım, Na-K ATPaz inhibisyonundan etkilenmemekte; sadece Ca²⁺ kanal blokerleri ile inhibe edilebilmektedir. Agmatin hücreye voltaj bağımlı iyon kanalları yoluyla girebilmektedir.³ İnaktivasyonunda diğer bir yol olan agmatinaz ile enzimatik parçalanma sonucu poliamin biyosentezinde önemli bir öncül olan pütresin ve üre oluşmaktadır. Pütresinden de spermin ve spermidin sentezlenmektedir.^{3,5,10} Agmatini parçalayan diğer bir enzim ise diamin oksidaz olup reaksiyon sonucunda guanido butanoik asit oluşmaktadır.⁷ Agmatinin biyosentez ve yıkılımı şekil 3'te gösterilmiştir.⁵



Şekil 3. Agmatinin biyosentez ve yıkılımı

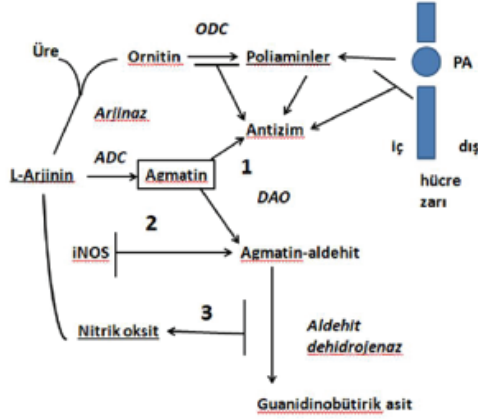
Biyolojik Aktivitesi ve Doku Dağılımı

Biyolojik olarak aktif bir madde olan agmatin, imidazolin ve $\alpha 2$ adrenerjik reseptörlere yüksek bir afinite ile bağlanmaktadır¹⁰. Rat beyinde nonadrenerjik imidazolin ve bazı $\alpha 2$ adrenerjik reseptörler üzerine klonidin benzeri etki gösterdiği de bildirilmiştir.¹¹ Memeli beyinde klonidini bağlandığı bölgeden uzaklaştırdığı için klonidin yer değiştirici madde (clonidine displacing substance) olarak tanımlanmaktadır.³ Aynı zamanda N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörleri gibi reseptöre bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek antagonist etki de göstermektedir.^{1,12} Nikotinik kolinerjik ve serotonerjik 5-HT₃ reseptörler gibi

iyonotropik reseptör kanallarını bloke ettiği de bildirilmiştir.¹ Agmatin, beyinde nörotransmitter olarak fonksiyon göstermesinin yanında fizyolojik konsantrasyonlarda nöronal nitrik oksit sentazın da inhibitörüdür.^{13,14} Luteinizan hormon salınımının hipotalamik kontrolü ve mideden gastrik sekresyon salınımı üzerine uyarıcı etkisinin olduğu bilinmektedir.¹ Adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden adrenal ve nöradrenalin salınımı, renal sodyum ekskresyonu ve pankreatik hücrelerden insülin salınımının modülasyonuna katkıda bulunmaktadır.^{3,15} Bununla birlikte adipoz dokuda antipolitik etkisi ve vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonun inhibisyonu etkisi de bilinmektedir.³ Yapılan çalışmalarda agmatinin lokomotor fonksiyonları iyileştirdiği ve spinal kord yaralanması sonrası gelişen doku hasarını azalttığı bildirilmektedir.⁵ Agmatin tedavisinin ratlarda gelişen iskemik beyin hasarı ve erişkin ratlardaki spinal kord yaralanmalarında nöroprotektif olduğu da ifade edilmektedir.¹² Yine bir başka çalışmada global serebral iske mi oluşturulan ratlarda ekzojen verilen agmatinin, nöroprotektif olan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) yapımını artırırken toksik etkileri olan indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve matriks metalloproteaz-9 konsantrasyonlarında azalma meydana getirerek koruyucu etki oluşturduğu ifade edilmektedir.¹⁶ Agmatin, memeli dokularına yaygın bir şekilde dağılmaktadır. En yüksek konsantrasyon başta mide olmak üzere aort ve ince bağırsaklarda; daha düşük konsantrasyonlarda ise dalak, adrenal bez, iskelet kası ve beyinde (bölgesel olarak korteks ve serebellumda) analiz edilmiştir.^{4,17}

Rat beyindeki agmatinin bölgesel lokalizasyonu incelendiğinde agmatin ekspresyonunun son derece kısıtlı olduğu, nöronal ağın esas olarak rostral beyin sapında ve ön beyinde olduğu gözlenmiştir.¹⁸ Ratlarda agmatine benzer şekilde Arginin dekarboksilazın varlığı da serebral korteks ve hipokampusta doğrulanmıştır.¹⁹ Agmatinazın beyindeki dağılımı heterojendir. En yüksek aktivite hipotalamusta; sonra medulla oblongata ve hipokampusta, en düşük aktivite ise striatum ve serebral kortekste tanımlanmıştır.²⁰ Agmatinin iNOS süpresyonu ve NO inhibisyonundaki ro-

lünü gösteren mekanizmalar şekil 4'te gösterilmiştir.⁵



Şekil 4. Arjinin metabolizmasının arahtar kontrol mekanizmalarının arjinin ve ağmatin tarafından modülasyonu (pendülium-sarkaç hipotezi). (1) Ağmatinin, antizim proteini indüklemesi. (Bu protein poliaminlerin hücre membranından transportunu ve ODC aktivitesi ile poliamin sentezini engeller.) (2) Ağmatin aldehydi aracılığıyla iNOS süpresyonu (3) Aldehyd dehidrojenaz aktivitesi ile NO inhibisyonu. PA: poliamin taşıyıcı.

Öğrenme ve bellek süreçleri ile ilgili yapılan bellek değerlendirme çalışmalarında, ağmatinin beyin bellek ile ilişkili bölgelerinde %85 oranında arttığı bildirilmiştir¹. Yine morfin ve alkol yoksunluk belirtilerinin çoğunu hafiflettiği gözlenen ağmatinin, bu etkisinin NOS inhibisyonu veya NMDA antagonizması ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir.⁹

Ağmatinin nörotransmitter ve nöromodülatör olarak işlevleri Tablo I'de belirtilmiştir.⁷

Ağmatinin antidepresan, antikonvülzan, anksiyolitik etkilerle ilişkili olduğu bilinmektedir.⁷ Ekzojen ağmatin antidepresan etkisini NMDA, α2 adrenerjik reseptörler, imidazolin, 5HT1A/1B, 5HT2, L-arjinin-NO yolu, potasyum kanalları ve opioid sistemleri aracılığıyla oluşturmaktadır. Ancak ekzojen uygulanan ağmatin ile endojen salınan ağmatinin nöronal sistem modülasyonu arasındaki ilişki henüz net değildir.⁶ Ağmatinin düşük dozlarda beyinde bazı koruyucu etkileri olduğu ve merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıklarının tanı ve tedavisinde rol alabileceğine dair çalışmalar olsa da, bu konu henüz araştırma aşamasındadır.⁹ Ekzojen ağmatinin potansiyel klinik etkileri Tablo II'de verilmiştir.⁶

Tablo I. Bir nörotransmitter veya nöromodülatör olarak ağmatin	
BİR NÖROTRANSMİTTERİN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ	AGMATİN'İN ÖZELLİKLERİ
Nöronlarda sentezlenir.	Arjinin dekarboksilaz nöron ve glia hücrelerinde mevcuttur. Ağmatinin perikarya, dentritler ve akson terminalerinde lokalize olduğu immunositokimyasal olarak gösterilmiştir.
Presinaptik salınım gösterir.	Ca+2 bağımlı depolarizasyon ile salınır. Sinaptozomlarda vazopressin ve glutamatla birlikte paketlenildiği gösterilmiştir.
Sinirsel uyarımı taklit eder.	Bilinmiyor.
Spesifik etkileri ilaçlar tarafından bloke edilebilir veya gerçekleştirilebilir.	İmidazolin için muhtemel antagonist
Reseptörler üzerine etkir.	NMDA-r, α2-adrenoseptor, imidazolin, nikotidik, serotonin 5-HT3 ve voltaj kapılı reseptörler
Belli nöron popülasyonlarında mevcuttur.	Hipokampus ve hipotalamus gibi çeşitli nöronlarda dağılmıştır.
Sinaptozomlarla içeri alınır.	Spesifik olarak hücrelere alınır.
Spesifik mekanizmalarla inaktive edilir.	Ağmatinaz (ağmatin ürohidrolaz) ile yıkılır.
Diğer nöronal etkiler.	Nöronal NOS ve indüklenebilir NOS'ı inhibe eder. Ayrıca nöradrenalin ve glutamat salınımını da inhibe eder.

Tablo II. Ekzojen ağmatinin potansiyel klinik etkileri
<ul style="list-style-type: none"> • Kanser tedavisinde adjuvan tedavi • İskemik ya da travmatik beyin hasarı ile spinal kord yaralanması tedavisi • Postop ve nöropatik ağrı tedavisi • Opiad bağımlılığı tedavisi • Antikonvülzan, antidepresan ve anksiyolitik ajan olarak kullanım • Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının tedavisi • Vasküler hiperplazi ve hipertansiyon tedavisi • Sepsis tedavisinde yararlı etki • Karaciğer hastalıklarında üre sentezinin düzenlenmesi • Dekompense karaciğer sirozu tedavisi • Antiemetik tedavi • Glokom tedavisi • Retinal hücre tamiri • Diabetes Mellitus tedavisinde adjuvan terapi

Nöropsikiyatrik Rolü, Şizofreni ve Depresyon İlişkisi

Nöropsikiyatrik bağlamda agmatin ile ilgili yapılan çalışmalar son yıllarda hız kazanmış, psikiyatrik açıdan şizofreni ve depresyonda agmatinin rolü incelenmiştir. Literatürde agmatinin şizofrenideki olası rolünü araştıran çalışmalar olmakla beraber, bu çalışmalar sonuçları açısından farklılıklar göstermektedir. Palsson ve ark. tarafından deneysel şizofreni modeli oluşturularak yapılan bir çalışmada agmatinin çeşitli dozlardaki fensiklidin uygulamasına karşı oluşan yanıtı özellikle 20 mg/kg dozlarda baskıladığı gösterilmiştir.²¹ Uzbay ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise yüksek dozda (160 mg/kg) uygulanan ekzojen agmatinin şizofreniye sebep olabileceği ve bu şekilde oluşan şizofreninin bilinen antipsikotiklerle engellenemediği öne sürülmüştür.²² Bu bilgiler ışığında agmatinin psikozların oluşumunda ve/veya şiddetinde önem arz eden endojen bir madde olabileceği düşünülmektedir.²³

Şizofreni için risk faktörü olan 'maternal immün reaksiyon' geliştirilen ratlarda yapılan bir çalışmada prefrontal korteks, hipokampus ve serebellumda L-arjinin metabolizması ölçülmüş; L-arjinin, L-ornitin ve putresin seviyelerinde anlamlı ölçüde artış gözlenirken agmatin düzeyinde ise anlamlı ölçüde azalma gözlenmiştir.²⁴ Bunun aksine Liu ve ark. tarafından 2016'da yayımlanan bir çalışmada şizofreni hastası bireylerde postmortem yapılan incelemede frontal kortekste L-arjinin seviyesinde anlamlı değişiklik olmasa da agmatin konsantrasyonunun ve arjinaz aktivitesinin önemli derecede arttığı tespit edilmiştir.²⁵ Bu bilgilerden yola çıkarak şizofreni gelişmeden önceki süreçte agmatin eksikliğinden, şizofreni geliştikten sonraki dönemde ise agmatin artışından bahsedilebileceği düşünülmektedir.

Agmatinin "anti-stres" etkisi olabileceği fikri ilk kez Steward ve McKay tarafından ortaya atılmıştır.²⁶ Arıcıoğlu ve ark. tarafından yapılan deneysel hayvan çalışmalarına bakıldığında, stres durumunda endojen agmatin üretiminin 5 kattan fazla arttığı, sistemik olarak uygulanan agmatinin düşük dozlarda bile anksiyolitik etki potansiyeli olduğu gösterilmiş; endojen bir madde olan agmatinin

beyni stresin etkisine karşı korumak üzere arttığı sonucuna varılmıştır.²⁷

Yine deneysel hayvan çalışmaları ile intraperitoneal (0.01-50 mg/kg) uygulanan veya intrakranial ven yoluyla sıçanlara uygulanan agmatinin hem tek başına antidepresan etkisinin olabileceği hem de imipraminin antidepresan etkisini arttırdığı gösterilmiştir.²⁸ Arıcıoğlu ve ark. çalışmasında agmatinin etkisinin doza bağımlı olarak artmadığı belirtilmiştir.²⁷

Agmatinin antidepresan etkisinin mekanizmasının araştırıldığı bir başka çalışmada, bu etkinin imidazolin reseptörleri aracılığı ile olabileceği görüşü ortaya atılmıştır.²⁹ Budni ve ark. tarafından agmatinin etkisinin farklı potasyum kanalları aracılığıyla olabileceği, selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin (SSRI) etkilerinin ise agmatinle potansiyalize olduğu belirtilmektedir.³⁰ Taksande ve ark. tarafından SSRI'nin agmatin düzeylerini beyinde arttırabileceği ve bu etkinin arjinin dekarboksilaz inhibitörü D-arjinin tarafından tamamen bloke edilebileceği gösterilmiştir.³¹ Ancak aynı etki imidazolin reseptör antagonistleriyle gösterilememiştir.

Yapılan son çalışmalar duygudurum düzenlemesinde agmatinin rolünün olduğunu desteklemektedir.³²⁻³⁵ Agmatinin, stres durumlarında arttığı, dolayısıyla majör depresyon hastalarında akut dönemde tedavi sonrası döneme göre plazma agmatin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹ Bunun aksine agmatinerjik sistemin disregülasyonu sonucu duygudurum değişiklikleri olabileceği belirtilmiş, deneysel hayvan çalışmalarında agmatinaz geninin upregülasyonu ile oluşan agmatinaz artışı ve buna bağlı gelişen agmatin defisitinin depresif fenotipe yol açtığı ileri sürülmüştür.³⁴ Nitekim duygudurum bozuklukları ile ilişkili olarak yapılan postmortem bir çalışmada agmatinaz enzim ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir.³² Bu çalışmaya göre bipolar ve unipolar bozukluğa sahip bireylerde postmortem olarak yapılan ölçümlerde agmatinaz ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı saptanarak patoge-

nezde agmatin degradasyonunun sorumlu olabileceği ifade edilmiştir. Ülkemizde 2012 yılında bildirilen bir vakada arjinin, ornitin ve lizin aminoasit takviyesi kullanımına bağlı eş zamanlı psikotik özellikli manik atak geçirdiği düşünülen vaka üzerinden bipolar bozukluk patogenezinde arjinin-nitrik oksit yolağı ve agmatinin olası rolü tartışılmış ve söz konusu vakada akut mani atağında asimetrik dimetil arjinin (ADMA) seviyelerinin yüksek saptanması sonucu; NO ve agmatinin psikotik belirtiler ile ilişkili olmasından varsayımla; arjinin-NO yolağı ile psikotik özellikli manik atak arasında bir ilişki olabileceği fikri öne sürülmüştür.³⁶ Antidepresan ve nöroprotektif etkilerini inceleyen araştırmacılar tarafından agmatin, güncel bilgiler ışığında gelecek vaat eden makul bir antidepresan ajan olarak önerilmiş, ancak özellikle insanlarda güvenliğini ve etkinliğini sağlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.²⁰

Bipolar Bozukluğun oluş nedenleri, nörobiyolojisi ve nörokimyası şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalarda tam anlamıyla açıklanamamıştır. Yaptığımız literatür taramalarında endojen antidepresan olarak yeni tanımlanmış bir nörotransmitter olan agmatinle ilgili Bipolar I bozukluk tanılı hastalar üzerinde yapılmış klinik bir çalışmaya da rastlanmamıştır. Biz de bu konuyla alakalı olarak Bipolar Bozukluk tanılı hastaların manik atak ve remisyon dönemlerinde ölçülen plazma agmatin düzeyi; agmatin sentez yolağındaki L-arjinin, arjinin dekarboksilaz ve agmatini degrade eden agmatinaz seviyelerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık. Ayrıca atak ve remisyon dönemlerindeki atak sayısına göre bu parametrelerdeki değişiklikleri de inceledik. Sonuç olarak Bipolar Bozukluk ile Agmatin ve onun metabolik yolağı arasında ilişki olabileceğini gösterdik. Çalışmamızın bulgularına göre bir duygudurum bozukluğu olan Bipolar bozuklukta manik atak dönemindeki hastalarda plazma agmatin düzeyinin, remisyon dönemi ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında yükselmiş olduğu gözlemlendi; bu değişime agmatinin sentez ve yıkım yollarındaki metabolik düzenlemelerin yol açabileceği düşünülmüştür. Dolayısıyla agmatinin bipolar

bozukluk ve diğer psikotik bozuklukların patogenezinde prediktif değeri olabilecek bir potansiyele sahip biomarker olarak değerlendirilebileceğini, ancak bu konuda söz konusu çalışmamızın kapasitesini aşan, agmatinin etki mekanizmalarını belirgin bir şekilde aydınlatılabilmek için geniş hasta gruplarında, daha uzun süreli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.³⁷

SONUÇ

Agmatin yapısal olarak farklı birçok reseptör ile etkileşim gösteren nörotransmitter özellikleri barındıran bir moleküldür. Ayrıca hayvan çalışmalarında da gösterildiği gibi anksiyolitik ve anti depresan özelliklere de sahiptir. Veri tabanında agmatinin anti depresan olarak kullanıldığı tek bir çalışma mevcuttur. Bunlarla birlikte gerek hastalıkların daha iyi anlaşılması, gerekse de yeni tedavi yaklaşımlarının oluşturulmasında ümit verici bir moleküldür. Agmatin, eğer klinik çalışmalarda etkinliği ve güvenliği gösterilebilirse, terapötik bir ajan olma ya da psikotik bozuklukların patogenezinde prediktif değere sahip olma potansiyeline sahiptir.

Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

1. Bozkurt N I, Utkan T, Arıcıoğlu F, Agmatinin Kognitif Fonksiyonlara Etkisinin Araştırılması. MÜSBED, 2011.
2. Gerhard J, Molderings B, Britta Haenisch, Agmatine (decarboxylated L-arginine): Physiological role and therapeutic potential, *Pharmacology & Therapeutics* 133 (2012) 351–365
3. Gümrü S, Şahin C, Arıcıoğlu F, Yeni bir nörotransmitter/nöromodülatör olarak agmatine genel bir bakış. MÜSBED 2013.
4. Reis D J, Regunathan S, Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends Pharmacol. Sci.*, 2000. 21(5): p. 187-193.
5. Piletz J E, Arıcıoğlu F, Cheng J-T, Fairbanks C A, Gilad V H, Haenisch B, Halaris A, et al., Agmatine: clinical applications after 100 years in translation. *Drug Discov Today*, 2013. 18(17): p. 880-893.
6. Molderings G J, Haenisch B, Agmatine (decarboxylated L-arginine): Physiological role and therapeutic potential. *Pharmacol Ther.*, 2012. 133(3): p. 351-365.
7. Halaris A, Piletz J, Agmatine. *CNS drugs*, 2007. 21(11): p. 885-900.
8. Uzbay T I, The pharmacological importance of agmatine in the brain. *Neurosci Biobehav Rev.*, 2012. 36(1): p. 502-519.
9. Uzbay T, Nörokimyasal İletim, Biyolojik Psikiyatri, Işık E, Editor. 2012, Sigma Publishing: İstanbul, p. 44-45.
10. Uzbay T, Şizofreni Tedavisinde Yeni Bir Hedef Agmatin ve Beyin Poliamin Sistemi. *Türk Psikiyatri Derg.* 2009. 12(4).
11. Zhao S, Xie C, Lu X, Liu Y-M, Determination of agmatine in biological samples by capillary electrophoresis with chemiluminescence detection. *Journal of Chromatography B*, 2006. 832(1): p. 52-57.
12. Zhao S, Feng Y, LeBlanc M H, Piletz J E, Liu Y-M, Quantitation of agmatine by liquid chromatography with laser-induced fluorescence detection. *Anal. Chim. Acta*, 2002. 470(2): p. 155-161.
13. Cofre J, Montes P, Vallejos A, Benitez J, Garcia D, Martinez-Oyanel J, Carvajal N, et al., Further insight into the inhibitory action of a LIM/double zinc-finger motif of an agmatinase-like protein. *J. Inorg. Biochem.*, 2014. 132: p. 92-95.
14. Demady D R, Jianmongkol S, Vuletic J L, Bender A T, Osawa Y, Agmatine enhances the NADPH oxidase activity of neuronal NO synthase and leads to oxidative inactivation of the enzyme. *Mol. Pharmacol.*, 2001. 59(1): p. 24-29.
15. Su C-H, Liu I-M, Chung H-H, Cheng J-T, Activation of I 2-imidazoline receptors by agmatine improved insulin sensitivity through two mechanisms in type-2 diabetic rats. *Neurosci. Lett.*, 2009. 457(3): p. 125-128.
16. Mun C H, Lee W T, Park K A, Lee J E, Regulation of endothelial nitric oxide synthase by agmatine after transient global cerebral ischemia in rat brain. *Anat Cell Biol*, 2010. 43(3): p. 230-240.
17. Raasch W, Regunathan S, Li G, Reis D, Agmatine, the bacterial amine, is widely distributed in mammalian tissues. *Life Sci.*, 1995. 56(26): p. 2319-2330.
18. Otake, K., Ruggiero, D.A., Regunathan, S., Wang, H., Milner, T.A., Reis, D.J., 1998. Regional localization of agmatine in the rat brain: an immunocytochemical study. *Brain Res.* 787 (1), 1–14.)
19. Peters, D., Berger, J., Langnaese, K., Derst, C., Madai, V.I., Krauss, M., Fischer, K.D., Veh, R.W., Laube, G., 2013. Arginase and arginine decarboxylase - where do the putative gate keepers of polyamine synthesis reside in rat brain? *PLoS One* 8 (6), e66735.
20. Andiará E, Freitas, b, n, Vivian B, Neisb, Ana Lúcia S, Rodriguesb Agmatine, a potential novel therapeutic strategy for depression *European Neuropsychopharmacology*(2016) 26, 1885–1899.
21. Pålsson E, Fejgin K, Wass C, Klamer D, Agmatine attenuates the disruptive effects of phen-cyclidine on prepulse inhibition. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008. 590(1): p. 212-216.
22. Uzbay T, Kayir H, Goktalay G, Yildirim M, Agmatine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats. *Hum Psychopharmacol*, 2009.
23. Arıcıoğlu F, Agmatinin nöropsikiyatrideki yeri ve önemi RCHP 2009. 3(1-2): p. 7-14.
24. Jing Y, Zhang H, Wolff A R, Bilkey D K, Liu P, Altered arginine metabolism in the hippocampus and prefrontal cortex of maternal immune activation rat offspring. *Schizophr Res*, 2013. 148(1): p. 151-156.
25. Liu P, Jing Y, Collie N, Dean B, Bilkey D, Zhang H, Altered brain arginine metabolism in schizophrenia. *Transl Psychiatry.*, 2016. 6(8): p. e871.
26. Stewart L S, McKay B, Acquisition deficit and time-dependent retrograde amnesia for contextual fear conditioning in agmatine-treated rats. *Behav Pharmacol*, 2000. 11(1): p. 93-97.
27. Arıcıoğlu F, Altunbas H, Is agmatine an endogenous anxiolytic/antidepressant agent? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003. 1009(1): p. 136-140.
28. Zomkowski A D, Hammes L, Lin J, Calixto J B, Santos A R S, Rodrigues A L S, Agmatine produces antidepressant-like effects in two models of depression in mice. *Neuroreport*, 2002. 13(4): p. 387-391.
29. Zeidan M P, Zomkowski A D, Rosa A O, Rodrigues A L S, Gabilan N H, Evidence for imidazoline receptors involvement in the agmatine antidepressant-like effect in the forced swimming test. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007. 565(1): p. 125-131.
30. Budni J, Gadotti V M, Kaster M P, Santos A R, Rodrigues A L S, Role of different types of potassium channels in the antidepressant-like effect of agmatine in the mouse forced swimming test. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007. 575(1): p. 87-93.
31. Taksande B G, Kotagale N R, Tripathi S J, Ugale R R, Chopde C T, Antidepressant like effect of selective serotonin reuptake inhibitors involve modulation of imidazoline receptors by agmatine. *Neuropharmacol.*, 2009. 57(4): p. 415-424.
32. Bernstein H-G, Stich C, Jäger K, Dobrowolny H, Wick M, Steiner J, Veh R, et al., Agmatinase, an inactivator of the putative endogenous antidepressant agmatine, is strongly upregulated in hippocampal interneurons of subjects with mood disorders. *Neuropharmacol.*, 2012. 62(1): p. 237-246.
33. Zhu M Y, Wang W P, Huang J, Regunathan S, Chronic treatment with glucocorticoids alters rat hippocampal and prefrontal cortical morphology in parallel with endogenous agmatine and arginine decarboxylase levels. *J. Neurochem.*, 2007. 103(5): p. 1811-1820.
34. Meylan E, Breuillaud L, Seredenina T, Magistretti P J, Halfon O, Luthi-Carter R, Cardinaux J, Involvement of the agmatineric system in the depressive-like phenotype of the Crct1 knockout mouse model of depression. *Transl Psychiatry.*, 2016. 6(7): p. e852.
35. Zhu M Y, Wang W P, Cai Z W, Regunathan S, Ordway G, Exogenous agmatine has neuroprotective effects against restraint-induced structural changes in the rat brain. *Eur. J. Neurosci.*, 2008. 27(6): p. 1320-1332.
36. Sevinç Ş S, Dalbudak E, Aldemir S, Özer I, Akıncı Ş, Topcu M, Manic Episode Induced By Arginine, Lysine and Ornithine use. *Psychopharmacol Bull*, 2012. 22(1): p. S77.
37. Yılmaz E, Sekeroğlu M R, Yılmaz E, Çokluk E, Evaluation of Plasma Agmatine Level And Its Metabolic Pathway In Patients With Bipolar Disorder During Manic Episode And Remission Period. *Int J Psychiatry Clin Pract*, DOI:10.1080/13651501.20191569237..

Treacher Collins Sendromu'nda Dentofasiyal Bulgular ve Tedavi Yaklaşımı

Dentofacial Findings in Treacher Collins Syndrome and Treatment Approach

Aslı Soğukpınar¹, Merve Mutluay²

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti AD Kahramanmaraş/Türkiye

² Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Kırıkkale/Türkiye.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Aslı Soğukpınar

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti AD Kahramanmaraş/Türkiye

T: +90 507 601 48 70 E-mail: aslisdt@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 26.02.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 28.05.2019

Orcid:

Aslı Soğukpınar <https://orcid.org/0000-0002-1934-9945>

Merve Mutluay <https://orcid.org/0000-0002-2935-5126>

Öz

Treacher Collins Sendromu (TCS); kafatası ve yüzdeki bozukluklar ile karakterize genetik bir rahatsızlıktır. Literatürde bu sendroma sahip hastaların ağız içi bulguları; açık kapanış, çapraşıklık, diş agenezi, mine opasiteleri, ektopik erüpsiyonlar, makrodonti ve periodontal problemler olarak rapor edilmektedir. TCS'li hastaların tedavisinde; erken teşhisle birlikte aralarında çocuk diş hekimi ve ortodontistin bulunduğu multidisipliner bir ekibin yaklaşım gerekmektedir. Bu derlemede; TCS'nin genetik ve sitogenetik özellikleri ile sistemik ve dental tedavi ihtiyaçları ele alınmaktadır. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(2):213-217)

Anahtar Kelimeler

Diş; Treacher Collins Sendromu; otozomal dominant

Abstract

Treacher Collins Syndrome (TCS) is a rare genetic disorder characterized by abnormalities of the cranium and face. Openbite, crowding, tooth agenesis, enamel opacities, ectopic eruptions, macrodontia, periodontal problems have been reported in the literature as patient with TCS' intraoral findings. The treatment of patients with TCS require a multidisciplinary approach which is evaluated by pediatric dentist and ortodontist with early diagnosis. In this review; the genetic and cytogenetic properties of TCS and systemic/dental treatment requirements were discussed. (*Sakarya Med J* 2019, 9(2):213-217).

Keywords

Tooth; Treacher Collins Syndrome; autosomal dominant

GİRİŞ

Treacher Collins Sendromu (TCS) ilk kez George Andreas Berry tarafından 1889 yılında araştırılmış olup, Dr. Treacher Collins 1900 yılında literatüre sunmuştur.¹ 1949 yılında ise Franceschetti ve Klein hastalığı daha detaylı bir şekilde tanımlamıştır.² Söz konusu hastalık mandibulofasiyal dizostosis ve Franceschetti-Klein sendromu olarak da bilinmektedir.^{3,4} TCS, genetik mutasyonlar neticesinde meydana gelen bir rahatsızlık olmakla birlikte, hastalığın fenotipinde aile içi ve aile arası varyasyonların da önemli bir katkısı bulunmaktadır.^{5,6}

Sitogenetik Özellikler

TCS; 1/10.000-50.000'de görülen otozomal dominant kaynaklı mandibulofasiyal bir rahatsızlık olup, TCOF1 (%78-93) ve POLR1C veya POLR1D (%8) genlerini takip eden mutasyonlar sonucu oluşmaktadır.⁷⁻¹¹ Bu genlerden TCOF1 ve POLR1D otozomal dominant, POLR1C ise otozomal resessif olarak taşınmaktadır.¹² TCOF1 geni 5q32-q33.1 üzerinde yer alır, 28 exon ve birçok farklı splicing bölgesi içerir.¹²⁻¹⁴ Daha detaylı incelendiğinde bu genin, çekirdekçik ve sitoplazma arasında ilerleyen bir nükleolar fosfoprotein olan 1411-amino asit proteini içeren 'treacle'ı kodladığı görülmüştür.⁸ POLR1C ve POLR1D geni ise RNA'nın ribozomal transkripsiyonu sonucu biyogenesi oluşturur.¹¹ Literatürde yer alan araştırmalar TCS'nin oluşmasında yer alan p53 geninin, embriyogenez sırasında nöroepitelyal apoptozunu azaltarak nöral krest hücrelerinin (NCC) göçünü genetik ve farmakolojik olarak engellemeyi hedeflemiştir.¹⁵

Fenotipik Özellikler

TCS'nin tanısı, genellikle doğum sonrası konulur; radyografik ve moleküler değerlendirmeler ile kesinleştirilir. Bununla birlikte; prenatal hayatın 15-18. haftasında yapılan amniyosentezle veya 10-12. haftada koryon villus biyopsisiyle de teşhis konulabilmektedir.¹⁶ 1. ve 2. Brankial arkların gelişimini önemli ölçüde etkileyen bu sendrom fetal hayatın 5-8. haftaları arasında meydana gelir.¹⁷ Hastalığın belli başlı karakteristik klinik özellikleri olan; bimaksiller

mikrognati ve retrognati (%78), alt göz kapaklarında koloboma (%69) ile ilişkili kirpik noksanlığı (%53), dış kulak aplazisi veya mikrotia (%78), palpebral fissürlerde düşüklük ve göz çukurunda hipoplazi, geniş veya çıkıntılı burun ve zigomatik kemikte hipoplazi,^{10,19} paranasal sinüslerin kısmen veya tamamen yokluğu,²⁰ işitme kaybı, yumuşak ve sert doku malar eksikliği, damak yarıkları (%24-28) gibi fenotipik özellikler ayırıcı tanı için klinisyenlere yardımcı olabilir.^{21,22} Sendromda yer alan semptomlar genellikle bilateral ve simetriktrir.²³ Kalp, böbrek, omurga ve ekstremitelerde malformasyonlar meydana gelebilir.²⁴ Yeni doğan TCS'li hastalarda nazal kanalların tıkanması (koanal atrezi veya stenoz) veya daralması gibi solunum yolları problemleriyle birlikte nefes alma güçlüğü yaşanabilir.¹² 1. ve 2. Brankial arkların etkilenmesi sonucu mikrognati görülen diğer sendromlar ise; Goldenhar, Nager ve Miller'dir.¹⁸ Diğer taraftan Nager ve Miller sendromlu hastalarda dudak yarıkları, Goldenhar sendromunda ise alt göz kapaklarındaki tek taraflı düşüklüğün olması TCS ile ayırıcı tanıda kullanılmaktadır. Literatürde yer alan diğer mandibulofasiyal rahatsızlıklar ise; Toriello, Bauru, Hedera-Toriello-Petty ve Guion-Almeida Sendromu'dur.¹⁰

TCS'li bireylerde bulunan obstrüktif uyku apnesinin hastada yetersiz ventilasyona neden olduğu vurgulanmaktadır.²⁵ Hatta farinksin nazal, oral ve laringeal kısımlarındaki fonksiyonların kısıtlanması sonucu neonatal ölümler görülmektedir.²⁶ Hastaların yaklaşık %5'inde gelişimsel bozukluk veya psikomotor reflekslerde gecikme gibi nörolojik problemlere rastlanılmaktadır. Bununla birlikte hastaların konuşma yetisi ve zekâ gelişimi normal seviyededir.¹²

Kraniyofasiyal Bulgular

TCS'li hastanın ortognatik tedavisi ortodontist ve plastik cerrahi uzmanları tarafından yürütülür. Daha önceki yıllarda yapılan bir araştırmanın sonucuna göre; TCS'li hastalarda sefalometrik analizde, anteroposterior düzlemde kızlarda kısa bir mandibula ve orta yüz yüksekliği vardır. Anterior alt yüzün yüksekliği normal olabilir ancak poste-

rior yüz yüksekliği azalmıştır. Mandibular düzlemin açısı artmıştır ve anterior open bite mevcuttur.²⁷ Bununla birlikte tek çene ya da bimaxiller operasyonlar ile ağır olgularda bile tatmin edici sonuçlar elde edilebilir. Oklüzal düzlemin saat yönünün tersine döndürülmesi posterior maksilla uzunluğunu uzatır ve tatmin edici bir dudak-keser diş ilişkisi sağlamak için anterior maksillayı konumlandırır. Bilateral sagittal split mandibular osteotomisi ile mandibula saat yönünün tersine doğru döndürülerek anterior açık kapanış düzeltilir.^{28,29} Mandibular kondilin yokluğunda veya ramus yüksekliğini artırmak için, kostokondral greftler ile ramus-kondil bölümünü yeniden yapılandırılır ve posterior yüz yüksekliğinin artması sağlanır.^{28,29} Bu operasyonların 5-8 yaş arasında yapılması tavsiye edilir.³⁰

Dentofasiyal Bulgular

TCS'li hastada kraniyofasiyal problemlerle birlikte görülen dental problemlerin tedavisinde çocuk diş hekiminin özel bir yeri vardır.¹² TCS'li çocukların %60'ında dental anomaliler mevcuttur. Hastaların %33'ünde diş agenezi (en sık mandibular ikinci premolar), %20'sinde mine opasiteleri, hipoplastik dental anomaliler, makrodonti ve maksiller 1. molar dişlerde ektoptik erüpsiyonlara rastlanılmaktadır.^{12,18,31} Bu sendroma sahip çocukların yüz kemiklerindeki hipoplaziler dişsel malokluzyonlara ve açık kapanışa yol açabilmektedir.¹⁸ Vakaların %67'sinde izole yarık damak, tam yarık dudak ve damak ya da makrostomi görülmekte³¹ olup, hastaların yemek yemesinde ve yutmasında problem yaratabilir.³² TCS'de parotis bezinin %48 oranında yapısal olarak bozuk olması tükürük salgısının azalmasıyla birlikte çürük riskinin artmasına neden olmaktadır.³² Hastanın ağız açıklığının yetersiz olması kişisel ağız hijyenini yerine getirmesini de güçleştirerek yüksek plak indeksine yol açmaktadır.³¹ Ayrıca, temporomandibular eklem ve çiğneme kaslarında kısıtlama da hastalarda görülen diğer problemlerdendir.³³ Bu nedenle; çocuk diş hekimini tarafından iyi oral hijyen standardı belirlenmeli, hastanın restoratif, protetik ve cerrahi dental ihtiyaçları özel ilgiyle yönetilmelidir.³⁴

Treacher-Collins Sendromunun Multidisipliner Tedavisi

TCS; yüz ve kafa ile ilgili problemlerin cerrahi tedavisinde özel olarak eğitilmiş uzmanların multidisipliner tedavisini gerektiren kompleks bir hastalıktır.¹² Genetik orijinli olması nedeniyle TCS'nin diğer sendromlardan ayırıcı tanısı fetal dönemde tıbbi genetik uzmanı tarafından yapılır. Tıbbi genetik uzmanı; ayrıca ebeveynleri gelecekte TCS'nin ortaya çıkma olasılığı konusunda bilgilendirir. Hastalardan panoramik radyografiler, sendromun ve tedavi yönteminin daha detaylı incelenmesinin gerekliliği amacıyla Bilgisayarlı Tomografi (CT) alınmaktadır. Hastadaki hipoplaziyi en ideal şekilde görüntülemek amacıyla zigomatik ark için Oksipitomenal Sinüs Radyografisi (Water's Radyografi), mandibulada retrognatiji ölçmede Sefalometrik Radyografi kullanılmaktadır.³⁵ Ortega ve ark.,³⁶ tarafından bildirilen vaka raporunda da TCS'li hastanın temporomandibular eklem rahatsızlığı CT ile detaylı şekilde değerlendirilmiştir. Erken dönemde havayolunun temizlenmesi, beslenme ve konuşma gelişiminin sağlanması için müdahaleler gerektirir.¹² Müdahaleler ekip yaklaşımıyla planlanır ve hastanın gelişimine göre dört dönemde yürütülür.³⁷ Faz I Tedavi: TCS'li çocuğun doğum sonrası nazofaringeal hava yolu açıklığı sağlanmalıdır. Postnatal periyotta göz problemleri, nörolojik gelişim, duyma ve konuşmanın desteklenmesi için multidisipliner bir ekip müdahalesi gerekir. TCS ilerleyici bir hastalık olmamasına rağmen, yüz büyümesinin öngörülebilmesi nedeniyle bazı operasyonlar yüz büyümesi duruncaya kadar ertelenmektedir. TCS'li hastalar kraniyofasiyal, maksillofasiyal ve plastik cerrah, ortodontist, çocuk diş hekimini, restoratif diş hekiminin de içinde olduğu multidisipliner bir ekip tarafından tedavi edilmelidir. Ayrıca genel durumlarının takibi için pediatristler, yarık dudak ve damak, oküloplastik ve işitme problemleri, kulak rekonstrüksiyonu, trakeolaringeal problemler için kulak burun boğaz (KBB) uzmanı ve oftalmolog tarafından tedavi edilmelidir.³⁷

TCS'li çocuğun kraniyofasiyal cerrahi ameliyatları genellikle plastik cerrahi ve beyin cerrahisi alanında uzmanlaş-

miş hekimler tarafından yapılır. Bu ekip tarafından TCS'li çocukların kafatası, yüz ve orbita bölgesindeki deformiteler tedavi edilir.¹² Nöro-oftalmolog tarafından ise, görme problemlerinin değerlendirilmesi ve göz kası ameliyatlarının yapılması gereklidir.¹²

Faz II Tedavi

TCS'li çocuğa bebeklik döneminde yapılacak müdahaleler ile; havayolu güvenliğinin sağlanması, gözlerin korunması, beslenmenin idamesi, konuşma ve duyma problemlerinin giderilmesi amaçlanmaktadır. Havayolu ile ilgili problemlerin devam ettiği olgularda, trakeostomi ya da mandibular distraksiyon gerekebilir. Dudak damak yarığı (DDY) operasyonunun, ideal olarak 6. ayda, en geç 18. ayda yapılması tavsiye edilmektedir. DDY ve yutkunma güçlüğü nedeniyle ciddi vakalarda gastrostomi gerektirebilir.

İşitme problemlerinin tedavisi için ise; 1 yaşına kadar bantlı işitme cihazları kullanılır. Yaklaşık 4 yaşında temporal kemik osseointegrasyon için yeterince kalınlığa ulaştığında, kemik bağlantılı işitme cihazları implante edilebilir.

Faz III Tedavi

5-7 yaş grubundaki TCS'li çocuklarda bu dönemde yapılacak müdahaleler büyüme bozukluğunun tedavisi, dış kulağın rekonstrüksiyonu ve psikososyal terapileri içermelidir. Hasta kooperasyonuna ihtiyaç duyulduğu için, kulak deformitelerinin tedavisinin yaklaşık 9 yaşında yapılması önerilmektedir. TCS'li çocukta mikroti (küçük kulak) ya da anoti (kulak yokluğu) görülmesi nedeniyle kostalardan alınan kırkırdak ile dış kulak şekillendirilebilir. Alternatif osseointegre implantlar da kullanılabilir.^{38,39} Gözlerin korunmasını için kalıcı ya da geçici olarak göz kapaklarının kapatılması ya da alt kapak deri greftleri gerekebilir.³⁷

Bu dönemde; pediatrik psikolog tarafından TCS'li çocuğa sağlık durumundan kaynaklanan stres ve baskılarla başa çıkmasında yardımcı olunması, çocuğun gelişiminin izlenip kendi potansiyeline ulaşmasının sağlanması, ve ebeveynleri veya sosyal çevresi ile olan iletişimi için öneriler

sunulması çocuğun gelişimi açısından büyük önem taşır. Konuşma terapisti tarafından TCS'li çocuğun iletişim kurma yeteneğini değerlendirmesi ve egzersizler ile konuşma problemlerinin üstesinden gelmesi sağlanmalıdır.¹²

Faz IV Tedavi

TCS'li hastada 16 yaş sonrası yüz kemiklerinde ve yumuşak dokularında büyümenin yönlendirdiği şekilde düzeltmeler yapılır. Kafatası greftleri ile zigomatik kemiğin yeniden şekillendirilmesi gerekebilir.⁴⁰ Kişisel ihtiyaçlara göre ortognatik operasyonlar ve burun ameliyatları yapılabilir.³⁷ Bu dönemde Lefort 1 ve çift taraflı sagittal split osteotomisi ile ileri dönem okluzal düzlem problemleri çözülebilir.⁴¹ Damlar ve ark.,⁴² tarafından bildirilen vakada 10 yaşındaki TCS'li kız hastada mandibular ve maksiller hipoplazisi saptanmıştır. Radyografik muayene sonrası mandibula distraksiyon osteogenezisi planlanmış olup, hastanın uyku apnesi şikayetinden kurtularak hava yolu açıklığının artırılması sağlanmıştır.

SONUÇ

TCS; genetik, çevresel ve stokastik faktörlerin farklı şiddetlerde klinik varyasyona yol açtığı otozomal dominant bir hastalıktır.⁴³ Sendromun erken teşhisi; estetik ve fonksiyonel eksikliklerin zamanında ve ideal bir şekilde tedavi edilmesini sağlamaktadır. Hastaların tedavisi; pedodontist, ortodontistin de yer aldığı multidisipliner bir ekip tarafından yürütülmeli; periyodik kontroller bebeklik, çocukluk ve ergenlik dönemlerinde sürdürülmelidir.

Kaynaklar

1. Sakai D, Trainor PA. Treacher Collins syndrome: unmasking the role of Tcof1/treacle. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2009;41:1229-1232.
2. Horiuchi K, Ariga T, Fujioka H, et al. Mutational analysis of the TCOF1 gene in 11 Japanese patients with Treacher Collins Syndrome and mechanism of mutagenesis. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2005;134:363-367.
3. Fazan LE, Elmore J, Nadler HL. Mandibulo-Facial Dysostosis:(Treacher-Collins Syndrome). *American Journal of Diseases of Children* 1967;113:405-410.
4. Rovin S, Dachi SF, Borenstein DB, Cotter WB. Mandibulofacial dysostosis, a familial study of five generations. *The Journal of Pediatrics* 1964;65:215-221.
5. Dixon M, Marres H, Edwards S, Dixon J, Cremers C. Treacher Collins syndrome: correlation between clinical and genetic linkage studies. *Clinical Dysmorphology* 1994;3:96-103.
6. Marres HA, Cremers W, Dixon MJ, Huygen PL, Joosten FB. The Treacher Collins syndrome: a clinical, radiological, and genetic linkage study on two pedigrees. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 1995;121:509-514.
7. Splendore A, Silva EO, Alonso LG, et al. High mutation detection rate in TCOF1 among Treacher Collins syndrome patients reveals clustering of mutations and 16 novel pathogenic changes. *Human Mutation* 2000;16:315-322.
8. Teber ÖA, Gillissen-Kaesbach G, Fischer S, et al. Genotyping in 46 patients with tentative diagnosis of Treacher Collins syndrome revealed unexpected phenotypic variation. *European Journal of Human Genetics* 2004;12:879.
9. Bowman M, Oldridge M, Archer C, et al. Gross deletions in TCOF1 are a cause of Treacher-Collins-Franceschetti syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2012;20:769.
10. Katsanis SH, Jabs E. Treacher collins syndrome. *GeneReviews* 1993.
11. Dauwerse JG, Dixon J, Seland S, et al. Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome. *Nature Genetics* 2011;43:20.
12. Group TTCSC, Dixon J, Edwards SJ, et al. Positional cloning of a gene involved in the pathogenesis of Treacher Collins syndrome. *Nature Genetics* 1996;12:130.
13. Edwards SJ, Gladwin AJ, Dixon MJ. The mutational spectrum in Treacher Collins syndrome reveals a predominance of mutations that create a premature-termination codon. *American Journal of Human Genetics* 1997;60:515.
14. So RB, Gonzales B, Henning D, Dixon J, Dixon MJ, Valdez BC. Another face of the Treacher Collins syndrome (TCOF1) gene: identification of additional exons. *Gene* 2004;328:49-57.
15. Jones NC, Lynn ML, Gaudenz K, et al. Prevention of the neurocristopathy Treacher Collins syndrome through inhibition of p53 function. *Nature Medicine* 2008;14:125.
16. van Gijn DR, Tucker AS, Cobourne MT. Craniofacial development: current concepts in the molecular basis of Treacher Collins syndrome. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013;51:384-388.
17. Su P-H, Chen J-Y, Chen S-J, Yu J-S. Treacher Collins syndrome with a de Novo 5-bp deletion in the TCOF1 gene. *Journal of the Formosan Medical Association* 2006;105:518-521.
18. Poswillo D. The pathogenesis of the Treacher Collins syndrome (mandibulofacial dysostosis). *British Journal of Oral Surgery* 1975;13:1-26.
19. Plomp RG, Versnel SL, van Lieshout MJ, Poublon RM, Mathijssen IM. Long-term assessment of facial features and functions needing more attention in treatment of Treacher Collins syndrome. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2013;66:e217-e226.
20. Arvystas M, Shprintzen RJ. Craniofacial morphology in Treacher Collins syndrome. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1991;28:226-231.
21. Kobus K, Wójcicki P. Surgical treatment of Treacher Collins syndrome. *Annals of Plastic Surgery* 2006;56:549-554.
22. Trainor PA, Dixon J, Dixon MJ. Treacher Collins syndrome: etiology, pathogenesis and prevention. *European Journal of Human Genetics* 2009;17:275.
23. Kay ED, Kay CN, Opitz JM, Reynolds JF. Dismorphogenesis of the mandible, zygoma, and middle ear ossicles in hemifacial microsomia and mandibulofacial dysostosis. *American Journal of Medical Genetics* 1989;32:27-31.
24. Magalhães MH, da Silveira CB, Moreira CR, Cavalcanti MGP. Clinical and imaging correlations of Treacher Collins syndrome: report of two cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2007;103:836-842.
25. Colmenero C, Esteban R, Albarino AR, Colmenero B. Sleep apnoea syndrome associated with maxillofacial abnormalities. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology* 1991;105:94-100.
26. Shapira J, Gleicher H, Moskovitz M, Peretz B. Respiratory arrest in Treacher Collins syndrome: implications for dental management: case report. *Pediatr Dent* 1996;18:242-244.
27. Chong DK, Murray DJ, Britto JA, Tompson B, Forrest CR, Phillips JH. A cephalometric analysis of maxillary and mandibular parameters in Treacher Collins syndrome. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2008;121:77e-84e.
28. Miller JJ, Schendel SA. Invited discussion: Surgical treatment of Treacher Collins syndrome. *Annals of Plastic Surgery* 2006;56:555-556.
29. Chigurupati R. Orthognathic surgery for secondary cleft and craniofacial deformities. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics* 2005;17:503-517.
30. Caccamese JF, Ruiz RL, Costello BJ. Costochondral rib grafting. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 2005;13:139-149.
31. da Silva Dalben G, Costa B, Gomide MR. Prevalence of dental anomalies, ectopic eruption and associated oral malformations in subjects with Treacher Collins syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2006;101:588-592.
32. Murdoch-Kinch C. Developmental disturbances of the face and jaws. *Oral Radiology: Principles and Interpretation* 2009;562-577.
33. Roberts F, Pruzansky S, Aduss H. An x-radiocephalometric study of mandibulofacial dysostosis in man. *Archives of Oral Biology* 1975;20:IN5.
34. Pahl-Andersen B. Dental treatment of preadental and infant patients with clefts and craniofacial anomalies. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2000;37:528-532.
35. Posnick JC, Ruiz RL. Treacher Collins syndrome: current evaluation, treatment, and future directions. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2000;37:1-22.
36. de Oliveira Lira Ortega A, Liarte Figueiredo Zwir LM, Ciamponi AL, Guimaraes AS, Alonso LG. Radiological findings and dynamic aspects of stomatognathic structures in Treacher Collins syndrome: clinical case report. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2007;44:678-682.
37. Cobb AR, Green B, Gill D, et al. The surgical management of Treacher Collins syndrome. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2014;52:581-589.
38. Brent B. Auricular repair with autogenous rib cartilage grafts: two decades of experience with 600 cases. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1992;90:355-374.
39. Nagata S. Total auricular reconstruction with a three-dimensional costal cartilage framework. Paper presented at: *Annales de chirurgie plastique et esthetique* 1995.
40. McCarthy JG, Hopper RA. Distraction osteogenesis of zygomatic bone grafts in a patient with Treacher Collins syndrome: a case report. *Journal of Craniofacial Surgery* 2002;13:279-283.
41. Obwegeser HL. Variations of a standard approach for correction of the bird-face deformity. *Journal of Cranio-maxillofacial Surgery* 1988;16:247-265.
42. Damlar İ, Altan A, Turgay B, Kiliç S. Management of obstructive sleep apnea in a Treacher Collins syndrome patient using distraction osteogenesis of the mandible. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2016;42:388-392.
43. Dixon J, Dixon MJ. Genetic background has a major effect on the penetrance and severity of craniofacial defects in mice heterozygous for the gene encoding the nucleolar protein Treacle. *Developmental Dynamics: an official publication of the american association of anatomists* 2004;229:907-914.

Bitkisel Sterollerin/Stanollerin Aterosklerotik Süreç ve Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi

Effects of Plant Sterols/Stanoles on Atherosclerotic Process and Cardiovascular Diseases

Hande Çekici¹, Hilal Yıldırım²

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, RİZE, TÜRKİYE

² Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hande Çekici

T.C. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu İslampaşa Mah. Şehitler Cad. Araştırma Hastanesi Yanı Merkez/RİZE, TÜRKİYE

T: +90 464 214 10 59 E-mail: handecekici@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 14.02.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 30.05.2019

Orcid :

Hande Çekici <https://orcid.org/0000-0001-9377-888X>

Hilal Yıldırım <https://orcid.org/0000-0001-7956-5087>

Öz

Dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan morbiditenin ve mortalitenin ciddi rakamlara ulaştığı bilinmektedir. Günümüzde, yaşam tarzının ve beslenme alışkanlıklarının değişmesi ile kardiyovasküler hastalıkların morbiditesi artmıştır. Besinlerin bitkisel steroller/stanoller, enterohepatik döngü içindeki kolesterol ve lipid düzenleyici hedeflerin regülasyonunu sağlayarak kardiyovasküler hastalıkların morbiditesini değiştirebilir ve düzeltebilir. Bitkisel steroller/stanollerin bağırsak lümeninde eksojen (diyet) ve endojen kaynaklı kolesterol ile rekabet etmek, bağırsak kolesterolü emilimini azaltmak ve kolesterol sentezinde görevli genlerin ifadesini değiştirmek gibi önemli etkileri vardır. Bitkisel steroller/stanoller hepatik döngü içerisindeki etkinliği ile kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürmektedir. Ayrıca, bitkisel steroller/stanoller aterosklerozun patogenezinde önemli rol oynayan trombotik seviyeleri ve plazma fibrinojen seviyelerini düşürerek aterosklerotik süreç üzerinde etkilidir. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(2):218-229)

Anahtar Kelimeler kalp ve damar hastalıkları; fitosteroller; ateroskleroz

Abstract

It is known that the morbidity and mortality caused by cardiovascular diseases in worldwide have reached to serious levels. Nowadays, the morbidity of cardiovascular diseases has increased due to changing lifestyle and nutrition habits. The plant sterols/stanoles of nutrients may alter and improve the morbidity of cardiovascular diseases through regulation of cholesterol and lipid regulatory targets in the enterohepatic cycle. Plant sterols/stanoles have important effects in the intestinal lumen such as competing with exogenous (dietary) and endogenous cholesterol, reducing the absorption of intestinal cholesterol, and altering the expression of genes involved in cholesterol synthesis. Plant sterols/stanoles significantly reduces the concentration of low density lipoprotein cholesterol and triglyceride and total cholesterol which is a risk factor for cardiovascular diseases with its efficacy in the hepatic cycle. In addition, plant sterols/stanoles have influence upon atherosclerotic process by decreasing thrombotic levels and plasma fibrinogen levels that play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. (*Sakarya Med J* 2019, 9(2):218-229).

Keywords cardiovascular diseases; phytosterols; atherosclerosis

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz, tüm dünyada, özellikle endüstrileşmiş toplumlarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak gösterilmektedir.¹ Dünya çapında yılda 17 milyon, Avrupa Birliği'nde ise 2 milyon birey kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak yaşamını yitirmektedir. Türkiye'de ise bu rakamın yaklaşık olarak 200 bin olduğu düşünülmektedir.² Türkiye Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) verilerine göre, ülkemize ait koroner kalp hastalığı prevalansı, otuz beş yaş ve üzeri popülasyonda 1990 yılına ait veriler ile karşılaştırıldığında 2008 yılında yılda ortalama %3 artış ile yaklaşık %80-85 oranında artmıştır. TEKHARF kohortunun bütününde 26 yılda kaydedilen toplam 906 ölümün %42'sinin koroner hastalıklar, %12'sinin ise serebrovasküler hastalıklar kaynaklı olduğu bildirilmiştir.³ Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından 2018 yılına ait ölüm nedenleri istatistikleri açıklanmış ve ölüm vakalarının %38,4'ünün dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleştiği belirtilmiştir.⁴ Bu iki veri değerlendirildiğinde tüm ölümlerin yarısından aterosklerozun sorumlu olabileceği söylenebilir.⁵ Mortaliteden yüksek oranda sorumlu tutulan kalp krizleri ve inmelerin temel sebebi atardamar duvarlarının kalınlaşması ve sertleşmesi ile gelişen aterosklerozdur.¹

Ateroskleroz, yağlı çizgilenmeler ile damar lümenini daraltan ve elastik arterlerin intima tabakasında lezyonların ve aterom plakların görüldüğü kronik inflamatuvar bir süreçtir.⁵ Aterosklerozun patogenezi henüz netlik kazanmasa da çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. Çoğu hipotezin hemfikir olduğu etkin mekanizma ise plazma lipid bozukluklarıdır. Koroner ateroskleroz lipid bileşenleri, inflamatuvar komponentleri, fibröz dokuyla seyreden hematoma, kanama veya trombotik depozitleri içeren karmaşık lezyonlara bağlıdır.¹ Plazma lipid bileşenleri, inflamatuvar komponentler ile birlikte aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunur.⁵ Serum kolesterol seviyelerinin yükselmesi durumunda, kandaki lökositler endotel tabakaya bağlanmaya başlayarak endotelin koruyucu fonksiyonunun

bozulmasına yol açmaktadır.⁶ Bununla birlikte, oksidasyona uğrayan düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) hücre içindeki nitrik oksit seviyesinin azalmasına neden olmakta ve biyolojik ifadeyi değiştirmektedir. Bahsi geçen tüm endotelial değişimler, inflamasyonu tetikleyerek aterosklerotik lezyonların oluşumuna ve ilerlemesine zemin hazırlamaktadır.⁶ Arter duvarına konuşlanan inflamatuvar faktörler, endotelin yüzey yapısında değişime neden olur ve endotelin serum LDL-K alımını artırır. Artan LDL-K seviyelerinin oksidasyona uğraması ile aterosklerozun oluşum süreci başlamış olur. Okside LDL-K'nın, makrofajlar aracılığıyla hücre içine alınması ile köpük hücrelerinin oluşumu gerçekleşmektedir. Ayrıca, Okside LDL-K vasküler inflamasyon ve aterosklerotik inflamatuvar sürece katkısı olan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) kemokininin sekresyonunu artırmaktadır. Böylece, daha fazla monositin endotel yüzeye infiltrasyonuna yol açmakla birlikte makrofaj koloni uyarıcı faktör salınımı ile aşırı düzeyde makrofaj üretilmesine neden olmaktadır. Makrofaj konsantrasyonunun yükselmesi ise artan köpük hücre oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Köpük hücrelerinin birikimi, düz kas hücrelerinde gerçekleşen göç ve proliferasyonun artışı intimanın kalınlaşmasına neden olmakta ve tüm bu gelişmenin sonucunda, aterosklerotik olaylar zinciri başlamaktadır.¹

Günümüzde sağlıksız beslenme alışkanlıkları (yüksek düzeyde doymuş yağ ve şeker, düşük düzeyde posa alımı gibi batı tarzı beslenme vb.) kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diyabet ve kanser gibi en yaygın görülen kronik hastalıkların morbiditesini etkilemektedir.⁷ Özellikle kalp damar hastalıkları gelişimini en aza indirmek için sağlıksız yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme alışkanlığının sağlıklı davranışlara dönüştürülmesi önerilmektedir. Kalp damar hastalığının tedavi sürecinde tıbbi tedavi ile birlikte terapötik yaşam tarzı değişikliği çerçevesinde sağlıklı beslenme alışkanlığının benimsenmesi, fiziksel aktivitenin artırılması ve vücut ağırlığı yönetiminin sağlanması oldukça önemlidir. Beslenme tedavisinde alınan doymuş yağ miktarının toplam alınan enerjinin <7'sine, koles-

terol alımının <200 mg/güne çekilmesi, 10-24 g/gün posa alımı hedeflerinin yanında LDL-K düşürücü etkisi ile bitkisel sterollerin/stanollerin 2 g/gün alımı öneriler arasında yer almaktadır.⁸ Amerikan Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsünün (NHLBI) Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ve Avrupa Ateroskleroz Derneği bitkisel sterol veya stanol tüketiminin (2 g/gün) kolesterol seviyelerini düşüreceğini belirtmiştir.^{8,9}

Bitkisel steroller/stanoller, bitkilerin yapısında yer alan ve insan sağlığı için çeşitli biyoaktif özelliklere sahip önemli sterollerdir.¹⁰ Bitkisel sterollerin/stanollerin aterosklerotik sürecin gelişiminde rolü olan lipid bileşenlerinden LDL-K serum seviyelerini, kolesterolün bağışsaktaki emilimini azaltarak düşürdüğü bilinmektedir. Ayrıca, bazı kanser türlerine (meme, mide, prostat vb.) karşı koruyucu etkileri ile birlikte antibakteriyel, antifungal ve antiülser etkileri olduğu öne sürülmektedir.¹¹ Bu derleme makalede, bitkisel sterollerin/stanollerin aterosklerotik süreç ve kardiyovasküler hastalıklar üzerine olası etkileri ve etki mekanizmalarını ortaya koymak amaçlanmıştır.

Bitkisel Sterollerin/Stanollerin Tanımı ve Besinsel Kaynakları

Bitkisel steroller, çeşitli mekanizmalar yoluyla kolesterol emilimini azaltan bitki temelli steroller olarak bilinirler. C-17 pozisyonunda bir tetrasiklik yapı ve yan zincirden oluşan triterpen ailesinin üyeleridir.¹⁰ Yan zincirde, çoğunlukla C-22 ve C-23 arasında çift bağlar içermektedir. Çift bağların pozisyonu ve sayılarının yapısal varyasyonları nedeni ile 250'den fazla bitkisel sterol çeşidi mevcuttur. Serbest bitkisel steroller, genellikle B-halkasında C-5 ve C-6 veya C-7 ve C-8 arasında bir çift bağ içerirler, sırasıyla Δ 5-steroller ve Δ 7-steroller olarak da adlandırılırlar. Çoğu bitki Δ 5-sterol bakımından zengindir.¹² Temel bitkisel steroller; kampesterol (24- α -metilkolesterol), β -sitosterol (24- α -etil-kolesterol) ve stigmasteroldür (Δ 22, 24- α -etil-kolesterol). α -sitosterol dominant formdur (%62) ve bunu kampesterol (%21) ve stigmasterol (%4) izlemektedir.¹³ Doymuş bir halka yapısına sahip steroller ise bitkisel ste-

rollerin bir alt grubu olarak kabul edilen stanoller olarak adlandırılmaktadır.¹² Bitkisel stanoller, bitki sterollerinin 5 α -doymuş türevleridir. Bitkisel steroller, kolesterol yapısına benzerlikleri ile bilinirler, ancak yapılarında C-24'te bir metil veya bir etil grubunun farklı olmasıyla kolesterolden ayrılırlar.¹⁰

Bitkisel sterollerin/stanollerin iyi kaynakları tam tahıllar, sebzeler, bitkisel yağlar, yağlı tohumlar ve meyvelerdir. Toplam bitkisel sterol içeriği en yüksek besinler olarak yağlı tohumlar ve fındıklar gösterilmektedir. Tüm bitkisel yağlar, özellikle mısır yağı, kolza tohumu yağı ve buğday tohumu yağı yüksek oranda bitkisel sterol içeriğine sahiptir. Kolza tohumu yağı, 4500-14000 mg/kg bitkisel sterol içermesi ile en iyi kaynak olarak gösterilmektedir.¹² Mısır yağı 686-952 mg/100 g bitkisel sterol, 22-33 mg/100 g bitkisel stanol içermektedir. Kanola yağı ise 250-767 mg/100 g bitkisel sterol, 2-12 mg/100 g bitkisel stanol içermektedir.¹⁴ Durum buğdayı 871-1106 mg/kg, çavdar 1098-1420 mg/kg, arpa 899-1153 mg/kg ve yulaf 618-682 mg/kg bitkisel sterol içeriği ile diğer önemli kaynaklar arasında gösterilmektedir.¹² Yağlı tohumlardan ceviz 1144-1679 mg/kg, badem 1126-2777 mg/kg toplam bitkisel sterol içermektedir. Ayrıca, çam fıstığının, antep fıstığının ve şam fıstığının da yüksek oranda bitkisel sterol içerdiği bilinmektedir.¹² Ülkemizde yapılan bir araştırmada; fındık yağının toplam bitkisel sterol içeriği 683-1544 mg/kg, kanola yağının ise toplam sterol içeriği 6088-9532 mg/kg düzeyinde saptanmıştır.¹⁵ Türkiye'de üretilen zeytinyağının ise toplam bitkisel sterol içeriği 1025-1686 mg/kg düzeyinde bulunmuştur.¹⁶

Batı tipi bir diyet günlük yaklaşık 200-500 mg kolesterol ve 200-400 mg bitkisel sterol içermektedir.¹⁰ Bitkisel sterollerin alım miktarı ülkelere ve kültürel farklılıklara göre değişebilmektedir. Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırmasına göre Hollanda'da toplam bitkisel sterol alımı 295.8 ± 49.2 mg/gündür.¹⁷ Belçika'da kadınların ortalama bitkisel sterol alımı 218 mg/gün, erkeklerin ise 280 mg/gündür.¹⁸ Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme

Araştırması Norfolk popülasyona ait bitkisel sterol alımını erkekler için 300 mg/gün, kadınlar için 293 mg/gün olarak saptamıştır.¹⁹ Benzer şekilde, İspanya'da 315 mg/gün²⁰, Çin'de 317 ± 127 mg/gün²¹ düzeyinde bitkisel sterol aldığı bildirilmektedir. Akdeniz tipi beslenmede bitkisel sterollerin önemli kaynaklarına (bitkisel yağlar, tahıllar ve sebzeler) oldukça yer verilmektedir.²² Akdeniz diyeti tarzı beslenme şekli ile en az 370-555 mg/gün bitkisel sterol alınabildiği bilinmektedir.²³ Amerika'da ise toplam bitkisel sterol alımının vejetaryen olmayanlarda 263 mg/gün, ve ganlarda ise 428 mg/gün olduğu görülmüştür.²⁴

Bitkisel Sterollerin/Stanollerin

Emilimi ve Metabolizması

Bitkisel sterollerin/stanollerin, kolesterol ile yapısal benzerliklerinin olması kolesterol ile benzer emilim ve taşıma mekanizmasına sahip olduklarını düşündürmektedir.^{14,25-27} Besinlerden alınan bitkisel sterollerin emilebilmesi için miseller içine çözünmeleri ve enterosit içerisine girebilmeleri gerekmektedir.²⁸ Bitkisel sterollerin misellere olan afinitesinin kolesterolün afinitesinden daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bitkisel steroller/stanoller kolesterolden daha hidrofobik yapıda olmalarından dolayı misellere katılma sürecinde kolesterolü engelleyerek yerine geçebilmektedir. Bu yerine geçme durumu, misellerdeki kolesterol konsantrasyonlarının düşmesine sebep olarak kolesterol emilimini azaltmaktadır.²⁹ Enterositlerin içine dahil olan bitkisel sterollerin sistemik emilimleri ATP bağlayıcı kaset G5 (ABCG5) ve ATP bağlayıcı kaset G8 (ABCG8) proteini tarafından yönetilmektedir. ABCG5 ve ABCG8, bitkisel steroller ve esterleştirilmemiş kolesterolü enterositin intestinal lümenine taşımaktadır. Bitkisel steroller, ABCG5 ve ABCG8 taşıyıcıları tarafından kolesterolden çok daha fazla oranda bağırsağa geri salınır ve bu durum kolesterolden daha düşük bağırsak emilimine yol açmaktadır.²⁸ Bitkisel steroller için bağırsak emilim oranı %0.5-2.0, bitkisel stanoller için ise %0.04-0.2'dir.³⁰ Enterosit içerisindeki bitkisel steroller şilomikronlara dahil edilerek dolaşıma katılmaktadır.²⁸ Bununla birlikte, bitkisel steroller/stanoller enterosit içerisindeki kolesterolün esterleşme oranını düşürerek

şilomikronlar yoluyla salgılanan kolesterol miktarını azaltabilmektedir.²⁹ Şilomikronlara eklenen bitkisel steroller dolaşımına girerek karaciğer tarafından alınmaktadır.^{25,26} Karaciğerde çeşitli enzimlerin etkisiyle kolesterol ve diğer metabolitlere metabolize edilirler, kolesterol 7 α -hidroksilaz enzimi ile safra asitlerine dönüştürülürler. Bitkisel sterollerin safraya salgılanmasının kolesterolün safraya salgılanmasından daha yüksek olduğu bildirilmiştir.²⁸ Emilen bitkisel steroller karaciğer tarafından tutulur ve safra yolu ile tekrar bağırsaklara salınırlar. Karaciğer temel depo organıdır.^{25,26}

Bitkisel sterollerin dolaşımdaki seviyeleri kolesterol seviyelerinden 500 kat, bitkisel stanollerin ise 10.000 kat daha düşüktür. Bitkisel sterollerin ve stanollerin dolaşımdaki seviyeleri sırasıyla 7-24 μ mol/L (0.3-1.0 mg/dL) ve 0.05-0.3 μ mol/L (0.002-0.012 mg/dL) dir.¹⁴ Bitkisel steroller/stanoller dolaşımda lipoproteinlerde taşınmaktadır. Esas olarak LDL parçacıklarında (%70-%80) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein parçacıklarında (%20-%30) bulunmaktadır.³¹

Bitkisel Sterollerin/Stanollerin Aterosklerotik Süreç ve Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi

Diyetle bitkisel sterol/stanollerinin alımının artırılması, plazma toplam kolesterol (TK) ve LDL-K konsantrasyonlarını düşürmek için uygulanabilir müdahalelerden biridir.³² Li ve arkadaşları, 18-60 yaş aralığında 912 yetişkin bireyin besinlerle aldıkları bitkisel sterol/stanol miktarı ile beden kütle indeksi, bel çevresi, kan basıncı, serum TK ve LDL-K seviyelerini ters ilişkili bulmuşlardır.³³ Son çalışmalardan elde edilen bulgular; bitkisel sterollerin bağırsak kolesterolü emilimini (azalmış kolesterol emilimi, artmış fekal kolesterol kaybı) azaltarak ve hepatik kolesterol sentezinde görevli genlerin ifadesini (artan HMG-CoA redüktaz mRNA) değiştirerek kolesterol seviyelerini düşürdüğünü vurgulamaktadır.^{14,34-36} Ayrıca, bitkisel sterollerin, 27-hidroksikolesterol üretimi, karaciğer X reseptörü alfa aktivasyonunun inhibisyonu ve insan kolon adenokarsinoma hücre dizisi (Caco-2) enterositlerinde bazolateral sterol

taşıyıcısı olan ATP bağlayıcı kaset A1 (ABCA1) ifadesi ile kolesterol emilimini azaltabileceği görüşü de mevcuttur.³⁷ Randomize kontrollü çalışmaların yer aldığı bir meta analiz çalışmasında, bitkisel sterollerin/stanollerin TK, LDL-K ve trigliserit (TG) konsantrasyonları üzerinde benzer düşürücü etkileri olduğu bildirilmiştir.³⁸ Racette ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 18-80 yaş aralığında 18 bireyin diyetlerine farklı dozlarda bitkisel sterol ilavesi yapılmış ve çalışma sonunda düşük bitkisel sterol alımına göre (59 mg/gün) orta ve yüksek düzey alımına (459 ve 2059 mg/gün) fekal ve safra kolesterol atılımını sırasıyla %36 ±6 ile %74 ±10 ve %38 ± 7 ile %77 ±12 oranında artırdığı, intestinal kolesterol emilimini önemli ölçüde (%10±1 ile %25 ± 3) azalttığı görülmüştür.³⁹ Sialvera ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; metabolik sendromlu hastalar (n=108) batı tarzı diyetlerinin yanında 4 g/gün bitkisel sterol ile zenginleştirilmiş yoğurt bazlı mini içeceği veya bitkisel sterol içermeyen bir yoğurt içeceği 2 ay boyunca almış ve çalışma sonunda zenginleştirilmiş mini içeceği kullanan bireylerin diğer bireylere kıyasla küçük yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein (sdLDL), apolipoprotein B (Apo-B) ve TG düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Ayrıca, batı tarzı diyetle rağmen bitkisel sterol ile zenginleştirilmiş içecek serum TK, LDL-K ve TG düzeylerini sırasıyla %15.9, %20.3 ve %19.1 oranında düşürmüştür.⁴⁰ Güncel başka bir çalışmada ise; yaşları 24-79 arasında değişen sağlıklı gönüllüler (n=221) bitkisel sterol içeren (1.5 g/gün) az yağlı sütü veya bitkisel sterol içermeyen az yağlı sütü üç hafta boyunca tüketmişler ve çalışma sonunda zenginleştirilmiş az yağlı süt alanların serum LDL-K ve TK seviyelerinde (%9.5 ± 2.0) anlamlı bir düşüş görülmüştür.⁴¹ Bir deney hayvan çalışmasında ise Suriye Golden hamsterine (n=80) farklı oranlarda (%0.37, %0.74 ve %1.85 (ağırlık/vücut ağırlık)) bitkisel sterol/stanol karışımı içeren laktik-fermente süt tozu ile birlikte yüksek yağ ve kolesterol diyeti 4 hafta boyunca uygulanmış ve çalışma sonunda %0.74 ve %1.85'lük bitkisel sterol/stanol alımı fekal kolesterol atımını önemli ölçüde artırarak serum TK, TG, karaciğer lipidleri ve aterosklerotik indeks seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır.⁴²

Avrupa Besin Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority/EFSA) verilerine göre; en az iki ila üç hafta süreyle bitkisel sterol esterlerinin 3.0 g/gün düzeyinde alımı, serum LDL-K seviyesini %11.3 oranında düşürmektedir.⁴³ Rideout ve arkadaşları (2010), 6 hafta süre boyunca uygulanan %2 (ağırlık/vücut ağırlığı) oranında bitkisel sterol desteği ile plazma ve hepatik TG konsantrasyonlarının sırasıyla %28 ve %30 oranında daha düşük olduğunu saptamışlardır.⁴⁴ Uzun süreli bitkisel stanol alımını (12 ay boyunca, 2 g/gün) inceleyen bir araştırma da; bitkisel stanollerin hiperkolesterolemili bireylerde LDL-K konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığı (%10 ve üzeri) bildirilmiştir.⁴⁵ Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, hiperkolesterolemili bireylerde terapötik yaşam tarzı değişimi programı ve diyetine 1.8 g/gün bitkisel sterol/stanol esteri içeren suplemanların dahil edilmesinin aterosklerotik lipoprotein kolesterol seviyelerini düşürücü değişiklikler yarattığını bildirmiştir.¹¹

Bitkisel sterollerin/stanollerin lipid bileşenleri üzerinde olumlu etkilerinin bilinmesine rağmen, arteriyel lezyonların gelişimine ya da gerilemesine katkısı olup olmadığı ise halen tartışmalıdır.^{46,47} Ancak bitkisel sterollerin, yüksek kolesterolü diyet ile birlikte alındığında aterosklerotik plak oluşumunu azaltabileceği görüşü mevcuttur.⁴⁸ Bu görüşü destekler bir biçimde, bitkisel sterollerin arter duvarında birikmediği ve aterosklerozu önlediği bildirilmiştir.⁴⁹ Bu önleme etkisinin ateroskleroz gelişiminde rolü olabileceği düşünülen ATP bağlayıcı kaset G1'in (ABCG1) mRNA ifadesini aşağı yönlü etkilemesinden ileri gelebileceği düşünülmektedir.⁴⁹ Moghadasian ve arkadaşları (2016), LDL-/- transjenik farelerde %2 (ağırlık/vücut ağırlığı) oranında bitkisel sterol desteğinin kontrol grubundakilere kıyasla aortik köklerdeki aterosklerotik lezyonların büyüklüğünü ve şiddetini anlamlı olarak azalttığını saptamıştır.⁵⁰ Bu etkileri ile ilgili yeterli düzeyde çalışma bulunmamasından dolayı bitkisel sterollerin aterosklerotik plaklar üzerine etkisi hala tartışmalıdır ve daha kapsamlı araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolizma odaklı patofizyolojik süreçler epigenetik faktörler ile de ilişkilidir. Biyoaktif besin bileşenlerinin, enzim inhibisyonuna ve DNA hiper/hipo metilasyonu gibi epigenetik değişimlere yol açtığı ve böylece gen ifadesinin baskılandığı veya uyarıldığı bildirilmektedir.⁵¹ Diyet bileşenleri, DNA metilasyon bölgeleri aktivitesini değiştirerek gen ifadesini etkilemektedir.⁵² Bitkisel sterollerin hepatik gen ifadesi ve DNA metilasyonu üzerinde etkisi olabilir. Ancak metabolik yollarda ve DNA düzeyinde yol açtığı değişikliklere yönelik bilgiler hala netlik kazanmamıştır. Bilinen etkisi; hepatik kolesterol sentezinde görevli genlerin ifadesini (artan HMG-CoA redüktaz mRNA) değiştirerek kolesterolü düşürmektedir.^{14,34-36} Ayrıca, ABCA1 ve ABCG1 bolluğu, kolesterol akışı ve inflamatuvar sitokin sekresyonu gen ifadeleri üzerindeki etkileri, kültürlenmiş makrofaj köpük hücrelerinde görülmüştür.⁵³ Mevcut bilgilerle gen ifadesi üzerinde etkisi hakkında yargıya varmak güçtür. Epigenetik ve nutrigenetik temelli daha fazla çalışmanın yapılması bu konunun aydınlatılması adına yararlı olacaktır.

Bitkisel sterollerin ve stanollerin aterosklerotik süreç ve lipid profili üzerine etkisini araştıran 1997-2018 yılları arasında yapılan çeşitli literatür çalışmaları Tablo-1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir.^{45,49,50,54-80} Tablo-1'de yer alan hiperkolesterolemili yetişkin bireylere farklı doz, süre ve uygulamalarla verilen bitkisel sterol ve stanollerin özellikle TK ve LDL-K seviyelerini anlamlı ölçüde düşürdüğü görülmüştür. Bitkisel sterol esteri ile stanol esterinin TK ve LDL-K seviyeleri üzerinde etkinliği ise oldukça benzerdir. Bitkisel sterol ve stanol türevlerinin TK ve LDL-K seviyeleri üzerinde olumlu etkilerine rağmen, TG ve HDL-K seviyelerinde anlamlı bir farklılığa neden olmadığı görülmektedir. Tablo-2'de yer alan deney hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiler ile farklı doz, süre ve uygulamalarla verilen bitkisel sterollerin/stanollerin LDL-K ve TK seviyelerini düşürdüğü, kolesterol emilimini azalttığı, kolesterol atımını artırdığı, makrofaj alanını küçülttüğü ve aterosklerotik lezyonları sınırladığı söylenebilir.

Bitkisel sterollerin lipoprotein metabolizmasında olduğu gibi inflamatuvar yollarda da antiaterojenik etkileri bulunmaktadır.⁸¹ Bitkisel steroller, inflamatuvar uyarıcılara tepki olarak proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin kapasitesinde azalmaya neden olmakla birlikte anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini desteklemektedir. Bahsi geçen etki mekanizması ile bitkisel steroller, immün sistem fonksiyonlarının regülasyonuna katkı sağlayarak inflamatuvar sürecin önlenmesinde rol oynamaktadır.⁸¹ Ayrıca, aterosklerozun patogenezinde etkin rolü olan plazma fibrinojen seviyelerini azaltarak antiaterojenik ve trombosit seviyelerini düşürerek antitrombotik etki göstermektedir.⁸² Bunun yanı sıra, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) seviyelerini indirgeyip interlökin-10 (IL-10) seviyelerini on kat artırarak antiinflamatuvar ve antiaterojenik rol üstlenmektedir. Bitkisel sterollerce zengin bir diyetin, daha yüksek anti-inflamatuvar IL-10 seviyeleri, daha düşük proinflamatuvar sitokin (IL-6, TNF- α) seviyeleri ve düşük plazma kolesterol konsantrasyonları ile ilişkili olduğu saptanmıştır.⁸¹ Bitkisel sterollerin, makrofaj köpük hücrelerinde lipid yüklemesine yanıt olarak kolesterol akışını hızlandırdığı ve inflamasyonlu sitokin sekresyonunu bastırdığı belirtilmektedir.⁵³

Avrupa Ateroskleroz Derneği ve Amerikan Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 2 g/gün miktarında bitkisel sterollerin/stanollerin serum lipid profilleri üzerinde olumlu etkileri nedeniyle diyetle ilave edilmesini önermektedir.⁸⁹ Avrupa Kardiyoloji Derneği, 2016 yılına ait kardiyovasküler hastalıklardan korunma kılavuzunda bitkisel sterol ve stanollerin 2 g/gün düzeyinde tüketildiğinde LDL-K seviyesini ortalama %10 düşürdüğünü belirtmiştir.⁸³ Kolesterol seviyelerini düşürmek amacıyla optimal olarak kabul edilen günlük alım miktarı bitkisel sterollerin/stanollerin 2-3 gramıdır.⁸⁴ AHA, 2007 yılına ait Kronik Kararlı Angina Rehberinde, LDL-K seviyelerinin azaltılmasına yardımcı olmak için bitkisel stanoller/steroller veya viskoz lifi ilavesinin önemli olacağını bildirmiştir.⁸⁵ Bununla birlikte, AHA bitkisel steroller/stanoller ile zenginleştirilmiş

Tablo-1: Hiperkolesterolemili bireylerde bitkisel sterollerin/stanollerin aterosklerotik süreç ve lipid profili üzerine etkisini araştıran literatür çalışmaları				
Yazar	Yıl	Örneklem	Doz - Süre	Sonuç
Nestel vd. ⁵⁴	2001	22	BS esteri (2.4 g/gün) veya stanol esteri (2.4 g/gün) - 4 hafta	LDL-K seviyeleri, BS esterleri ile %13.6, stanol ile %8.3 oranında azalmıştır.
Nestel vd. ⁵⁴	2001	15	%50 süt yağı veya %50 süt yağı + BS esteri (2.4 g/gün) - 4 hafta	LDL-K seviyeleri süt yağı ile %6,5 düzeyinde artış gösterirken, BS esteri takviyesi ile %12,2 düzeyinde düşmüştür.
De Graaf vd. ⁵⁵	2002	70	BS (1.8 g/gün esterlenmemiş) ilaveli çikolata veya düşük yağlı kolesterolü diyet ile plasebo çikolata - 4 hafta	BS ile zenginleştirilmiş çikolata ile plazma TK ve LDL-K düzeyleri sırasıyla %6.4 ve %10.3 düzeyinde azalmıştır.
Noakes vd. ⁵⁶	2002	46	Sterol içermeyen sürülebilir yağ (25 g/gün) veya BS esteri (2.3 g) içeren veya bitkisel stanol esteri (2.5 g) içeren yağ - 3 hafta	BS ester ve bitkisel stanol ester tüketiminden sonra LDL-K seviyeleri sırasıyla %7.7 ve %9.5 oranında azalmıştır.
O'Neill vd. ⁵⁷	2004	134	BS esteri (1.6 g/gün) içeren margarin + 1 plasebo tahlı barı veya bitkisel stanol esteri (1.6 g/gün) içeren margarin + 1 plasebo tahlı barı veya bitkisel stanol esteri (1.6 g/gün) içeren margarin + 1.0 g stanol esteri içeren tahlı barı - 8 hafta	Sterol ve stanol esterlerinin farklı uygulamalarının TK (%3-7) ve LDL-K (%4-8) seviyelerini düşürmede farklı olmadığı görülmüştür.
Hansel vd. ⁵⁸	2007	194	BS esteri içeren (1.6 g) zenginleştirilmiş fermente süt veya BS içermeyen fermente süt - 6 hafta	BS esteri okside LDL-K'nın plazma konsantrasyonunu önemli derecede düşürmüştür. Plazma LDL-K düzeylerini 3. ve 6 haftada sırasıyla %9,5 ve %7,8 oranında düşürmüştür.
Li vd. ⁵⁹	2007	309	BS esteri (2.3 g veya 1.5 g) ile zenginleştirilmiş süt tozu veya plasebo - 5 hafta	BS'nin 2.3 g/gün düzeyinde alımı, TK konsantrasyonunda 0.25 mmol/L düzeyinde, 1.5 g/gün düzeyinde alımı ise 0.23 mmol/L düzeyinde anlamlı bir azalmaya neden olmuştur.
De Jong vd. ⁶⁰	2008	45	Margarin tüketimi (4 hafta) sonrası, margarin veya BS esteri/stanol esteri (2.5 g/gün) ile zenginleştirilmiş margarin - 16 hafta	BS ve stanol margarinini LDL-K konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur.
Mannarino vd. ⁶¹	2009	116	Fermente süt ürünü veya BS esteriyle (1.6 g/gün) zenginleştirilmiş fermente süt - 6 hafta	BS esteriyle zenginleştirilmiş fermente süt, LDL-K konsantrasyonunu 166.2±2.0'dan 147.4±2.8 mg/dL'ye, TK seviyelerini ise 263.5 ± 2.6'dan 231.0±3.2 mg/dL'ye düşürmüştür.
Bañuls vd. ⁶²	2011	75	Standart sağlıklı beslenme (3 ay) sonrası 2 g/gün BS + diyet veya diyet - 6 ay	BS, TK ve LDL-K seviyelerinde sırasıyla %5.1 ve %8.1 oranında düşüş ve Apo B-100/Apo A-I oranında anlamlı bir azalmaya neden olmuştur.
Vásquez-Trespacios vd. ⁶³	2014	40	Standart yoğurt içeceği veya bitkisel stanol esteri eklenmiş (4 g) yoğurt içeceği - 4 hafta	Bitkisel stanol esteri içeren yoğurt içeceği, TK ve LDL-K seviyelerinde sırasıyla %7,2 ve %10,3 oranında düşüşe neden olmuştur.
Jacobs vd. ⁶⁴	2015	282	BS (2.5 g/gün) içeren sürmelik yağ veya sade sürmelik yağ veya farklı dozlarda EPA + DHA (0.0, 0.9, 1.3 ve 1.8 g / gün) içeren sürmelik yağ - 4 hafta	BS alımı ile LDL-K seviyelerinde azalma görülmüştür. BS içeren yağa EPA + DHA'nın eklenmesi doza bağlı olarak VLDL ve TG seviyelerini azaltmıştır.
Kietsiriroje vd. ⁶⁵	2015	240	BS (2 g/gün) ile zenginleştirilmiş soya sütü veya inülinle (10 g/gün) zenginleştirilmiş soya sütü veya standart soya sütü - 8 hafta	BS ile zenginleştirilmiş soya sütü alımı diğer alımlara kıyasla LDL-K ve TK konsantrasyonunda sırasıyla %10 ve %6.6 oranında azalma ile en iyi sonuç vermiştir.
Padro vd. ⁶⁶	2015	32	BS (1.57 g) ile zenginleştirilmiş süt veya 375 mg omega-3 (EPA + DHA) ile zenginleştirilmiş süt - iki ardışık 28 gün	BS içeren süt, omega-3 içeren süte kıyasla LDL-K seviyelerinde daha yüksek bir oranda azalmaya neden olmuştur. Ayrıca, BS ile LDL-K'nın oksidasyona direnci anlamlı olarak artmıştır.
Párraga-Martínez vd. ⁶⁵	2015	182	Bitkisel stanol (2 gr/gün) içeren bir yoğurt içeceği veya sade yoğurt içeceği - 12 ay	Stanol verilen grubun, LDL-K düzeyleri anlamlı şekilde daha düşük (13.7 mg/dL) bulunmuştur. Bitkisel stanol hiperkolesterolemili bireylerde LDL-K seviyelerini >%10'dan fazla azaltmıştır.
Ras vd. ⁶⁷	2015	240	Az yağlı sürmelik yağ (20 g/gün) veya BS içeren (3 g/gün) az yağlı sürmelik yağ - 12 hafta	BS alımı, akışa bağlı dilatasyonu, arteriyel sertlik (nabız dalga hızı ve augmentation indeksi) ve kan basıncını etkilemezken, LDL-K seviyesini % 6.7 oranında önemli ölçüde azaltmıştır.
Dong vd. ⁶⁸	2016	170	Soya sütü tozu veya BS esterleri (3.4 g) ile zenginleştirilmiş soya sütü tozu - 6 ay	BS alımı ile serum TK, LDL-K ve non-HDL-K seviyeleri sırasıyla %9,3, %11,4 ve %12,6 oranında azalmıştır.
Ras vd. ⁶⁹	2016	240	Az yağlı sürmelik yağ veya BS (3g/gün) içeren az yağlı sürmelik yağ - 12 hafta	BS alımı serum LDL, TK, HDL ve TG seviyelerini önemli derecede etkilememiştir.
Zhu vd. ⁷⁰	2016	157	BS (1.58 g/gün) ile zenginleştirilmiş süt veya BS içermeyen normal süt (500 mg) veya süt ürünleri içermeyen bir beslenme şekli - 2 ay	BS alımı TK ve LDL-K seviyelerini anlamlı derecede düşürmüştür ancak TG ve HDL-K seviyelerinde anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır.
Cicero vd. ⁷¹	2017	90	BS (800 mg/gün) veya monacolin (5 mg) içeren standart kırmızı maya pirinç veya 800 mg/gün BS + monacolin (5 mg) içeren kırmızı maya pirinç - 8 hafta	Kırmızı maya pirinç LDL-K seviyesini %20.5, ApoB seviyesini %14.4 düzeyinde düşürmüştür. BS ve kırmızı maya pirincinin kombinasyonu LDL-K düzeyini %27 oranında, ApoB seviyesini ise %19 oranında düşürmüştür.
Ferguson vd. ⁷²	2018	76	BS (2 g/gün) veya kurkumin (200 mg/gün) veya BS + kurkumin (2 g/gün BS-200 mg/gün kurkumin) - 4 hafta	BS, TK ve LDL-K seviyelerini sırasıyla %4.8 ve %8.1 oranında düşürürken, BS-kurkumin kombinasyonu ise TK ve LDL-K seviyelerini sırasıyla %11 ve %14.4 oranında düşürmüştür.

Kısaltmalar: BS: bitkisel sterol, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, TG: trigliserit, TK: total kolesterol, sdLDL: küçük yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein, ApoB-100: apolipoprotein B-100, Apo A-I: apolipoprotein A-I, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, TNF-a: tümör nekroz faktör alfa, HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, non-HDL-K: yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterol, VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoprotein, EPA: eikozapentaenoik asit, DHA: dokozahexaenoik asit

Tablo-2: Bitkisel sterollerin/stanollerin aterosklerotik süreç ve lipid profili üzerine etkisini araştıran deney hayvanı çalışmaları				
Yazar	Yıl	Hayvan türü - Örneklem Sayısı	Doz - Süre	Bulgular ve Sonuç
Moghadasian vd. ⁷³	1997	Apo-E-/- knock-out fareler, n=9	BS (%2 ağırlık/vücut ağırlık)+ standart diyet veya standart diyet - 18 hafta	BS verilen farelerde plazma TK seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı, aort sinüslerindeki lezyon alanının daha küçük olduğu saptanmıştır.
Yeganeh vd. ⁷⁴	2005	Apo-E-/- knock-out fare, n=31	KD veya KD+BS veya KD+BS+niasin veya KD+BS+ fenofibrat - 12 hafta	BS plazma TK seviyelerini ve aterosklerozun boyutunu/alanını (0.42'ye karşı 0.15 mm ²) önemli ölçüde azaltmıştır. BS+niasin ise sinerjik olarak HDL-K seviyelerini artırmıştır.
Brufau vd. ⁷⁵	2011	Abcg5-/- fare Vahşi tip fare	Vahşi tip fareler KD veya KD+BS (%1,%2, %4, %8 ağırlık/vücut ağırlık) - 2 hafta Abcg5-/- fareler KD veya %8 BS+KD - 2 hafta	BS, vahşi tip farelerde doza bağlı fraksiyonel kolesterol emiliminin azalmasına (yaklaşık 2-7 kat), Abcg5-/- farelerde %80 oranında azalmasına yol açmıştır. BS, intestinal kolesterol atılımını vahşi tip farelerde %500, Abcg5-/- farelerde ise %250 oranında uyarmıştır.
Vahşi tip fare	2013	Sprague-Dawley erkek rat, n=60	Probiyotik (1010-11 cfu, 5 mL) + 25 mg/gün BS veya plasebo	Karışım supleman desteği serum TK, LDL-K ve TG seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır.
	2013	LDLr knock-out fare, n=20	BS ilaveli (%2 ağırlık/vücut ağırlık) veya ilavesiz YYD (%40 yağ) - 16 hafta	BS grubunda aterosklerotik lezyon ve makrofaj alanı kontrol grubundan daha küçük bulunmuştur.
Abcg5-/- fareler KD veya %8 BS+KD - 2 hafta	2014	C57BL/6J erkek fare, n=18	YYD veya BS esteri (%3.1 ağırlık/vücut ağırlık)+YYD veya stanol esteri (%3.1 ağırlık/vücut ağırlık)+YYD - 3 hafta	BS esteri ve bitkisel stanol esteri hepatik kolesterol seviyelerini düşürmüştür ve VLDL'nin salınımını azaltmıştır.
Awaisheh vd. ⁷⁶	2015	LDLr knock-out erkek fare, n=40	BS-Echium yağı kombinasyonu (insan 2g/gün BS'ye denk gelen doz) - 4 ay	Karışım kombinasyonu, GSH-Px aktivitesini artırırken, karaciğer MDA konsantrasyonunu azaltmıştır.
Bombo vd. ⁴⁹	2016	Suriye golden hamster, n=50	-linolenik asit + BS esterleri (%0.72, %2.13, %6.39)+ YYD - 6 hafta	-linolenik asit+BS esterleri, doz bağımlı olarak TK, TG ve LDL-K seviyelerini sırasıyla %42, %59 ve %73 oranında düşürmüştür.
Schonewille vd. ⁷⁷	2016	LDLr knock-out erkek fare, n=32	KD veya %60 (ağırlık/vücut ağırlık) yabancı pirinç+KD veya %2 (ağırlık/vücut ağırlık) BS+KD veya yabancı pirinç+%2 (ağırlık/vücut ağırlık) BS+KD - 20 hafta	KD grubunda aort kökünde ilerlemiş aterosklerotik lezyonlar görülürken, tek başına yabancı pirinç veya tek başına BS alan grup sınırlı ölçüde lezyon tutulumu göstermiştir. Yabancı pirinç + BS grubunun aortik kökleri lezyonlardan neredeyse yoksundur. BS grubu en düşük aterosklerotik indeks oranına sahip bulunmuştur.
Botelho vd. ⁷⁸	2017	C57BL/6J, Apo-E-/- knock-out ve LXRαβ-eksik fare	BTD (%21 yağ, %0.2 kolesterol ve < %0.01 BS) veya %2 BS+BTD veya BTD+ ezetimibe (%0,005) - 4 hafta	BS, hem C57BL/6J hem de LXRαβ-eksikliği olan farelerde bağırsak kolesterol emiliminin yaklaşık %40 oranında azalmasına, karaciğerde diyet kolesterol birikiminin azalmasına ve dışkı ile kolesterol atılımının artmasına neden olmuştur.

Kısaltmalar: BS: bitkisel sterol, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, TG: trigliserit, TK: total kolesterol, YYD: yüksek yağlı diyet, KD: kontrol diyet, BTD: batı tipi diyet, GSH-Px: glutatyon peroksidaz, MDA: malondialdehid

ürünlerin düzenli tüketiminin güvenliğini sağlayan uzun süreli takip çalışmasının yeterli sayıda olmadığını vurgulamaktadır.⁸⁶ Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsünün güncellenmiş yönergeleri bitkisel sterollerin/stanollerin bir besin takviyesi olarak alınmasına yönelik tavsiyede bulunmaktadır.⁸⁷ EFSA, kolesterol LDL-K seviyelerini düşürmek için günlük olarak 3 g (2.6-3.4 g) sterol/stanol esterlerinin kullanımını 375/2010 sayılı tüzük (süt ürünleri, mayonez ve salata sosları) (EC) ile onaylamıştır.⁴³ Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, bitkisel sterol/stanol esteri tüketimi ile ilgili sağlık beyanında “

sterol/stanol esteri tüketmek, koroner kalp hastalığı riskini azaltabilir” bulunmasına onay vermiştir ve onayı günümüzde de geçerlidir.^{88,89}

Bitkisel sterollerin/stanollerin besinlerde sınırlı düzeyde bulunması ve emilimlerinin oldukça düşük olması sebebi ile alışlagelmiş diyetimizle önerilen miktara ulaşmak mümkün değildir. Günümüzde farklı miktarlarda sterol ve stanol ile zenginleştirilmiş pek çok ürün dünya piyasasında yerini almıştır. Margarinler bunlar içinde en çok kullanılanıdır. Serbest haldeki bitki sterollerinin/stanolle-

rinin kolesterol düşürücü etkilerinin esterlenmiş ürünler ile benzer olduğu bulunduktan sonra hazır portakal suyu, az yağlı süt ürünleri, kek, kruvasan gibi ürünlere de stanoller/steroller ilave edilmiştir.^{32,54} Bunlar dışında yoğurt, krem peynir, tereyağ gibi besinlerde de sıklıkla kullanılmaktadır.⁹⁰ Avrupa Birliği'nde (27 ülke), bitkisel steroller/ stanoller ve bunların esterlerinin gıdalardaki kullanımı, Avrupa Parlamentosu 27 Ocak 1997 tarihli Konseyinde, (EC) 258/97 nolu düzenleme ile belirlenmiştir.⁹¹ Bitkisel sterol/stanol türevlerinin ilk onayı 2000 yılında verilmiştir. 2008 yılına kadar, farklı besin türleri (margarin, salata sosu, süt ürünleri, fermente süt ürünleri, yoğurt ürünleri, süt bazlı meyve içecekleri, süt bazlı içecekler, soya içecekleri, pirinç içecekleri, peynir ürünleri, baharatlı soslar, tahıl bazlı ürünler ve çavdar ekmeği) için çeşitli onaylar verilmiştir.⁸⁴ Ülkemizde, 26 Ocak 2017 tarihinde 29960 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliğinin Hastalık Riskinin Azaltılmasına İlişkin Sağlık Beyanları Listesinde bitkisel steroller/stanoller ile ilgili sağlık beyanı koşulları detaylı bir şekilde açıklanmıştır.⁹²

Bitkisel sterollerin/stanollerin in vitro mutajenik aktivitesi ya da subkronik toksisitesi bulunmamaktadır. Ayrıca, herhangi bir östrojenik etkisi görülmemiştir.¹¹ Randomize kontrollü bir çalışmada; 4 hafta süresince çeşitli miktarlarda (3g/gün, 6 g/gün ve 9 g/gün) bitkisel stanol içeren margarin ve yoğurtları tüketen bireylerde önemli bir yan etkinin görülmediği belirtilmiştir.⁹³ Bitkisel steroller/stanoller düşük düzeylerde emilim sergilediği ve kalani boşaltım sisteminde bekletilmeden atıldığı için toksikolojik bir etkinin söz konusu olmadığı belirtilmektedir.⁹⁴ Bitkisel sterollerin/stanollerin hepatik fonksiyonlara ve hormonal seviyelere yönelik herhangi bir olumsuz etkisi bulunmamaktadır. Ancak, birtakım yağda çözünebilen vitaminlerin (A vitamini, E vitamini) emilimine yönelik olumsuz etkileri olabilmektedir.¹¹ Serum tokoferol, β -karoten ve α -karoten konsantrasyonlarında sırasıyla %8, %25 ve %10 düzeylerinde azalmalara neden olabileceği bildirilmiştir.⁹⁵ Bitkisel steroller/stanoller hakkındaki mevcut bilimsel ka-

nitler, aşırı alımının kandaki karotenoid düzeyini düşürdüğünü göstermiştir. Dolayısıyla 3 g/gün üzerindeki alımlar önerilmemektedir.⁹⁶ Bitkisel sterol ile zenginleştirilmiş ürünlerin, yeterli karoten alımını sağlamak için meyve ve sebze içeren dengeli bir diyetin bir parçası olarak tüketilmesi tavsiye edilmektedir.⁹⁶ Bitkisel sterollerin/stanollerin, 2 ila 5 yıl gibi uzun süreyle alınması, kolesterol düşürücü etkinin sürdürülebilmesi ve kardiyovasküler hastalıkların olumsuz sonuçlarını önlemek için önemlidir.⁹⁷

Bitkisel sterol/stanol suplemanı ile besinlerden alınan bitkisel sterollerin/stanollerinin etkinliğini doğrudan karşılaştıran yeterli sayıda çalışma yoktur. Ancak, LDL-K seviyelerini düşürme etkinliğinin değerlendirildiği mevcut bir çalışmada; bitkisel steroller/stanoller suplemanı ile bitkisel steroller/stanoller ile zenginleştirilmiş besinler arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.⁴⁶ Ayrıca, Amerikan Sağlık Bakanlığı ve Amerikan Kalp Derneği, A vitamini seviyelerini etkileyebilme olasılığından dolayı, gebelerde ve küçük çocuklarda bitkisel sterol suplemanlarının kullanılmamasına yönelik tavsiyede bulunmuştur.⁹⁸

SONUÇ

Bitkisel sterollerce/stanollerce zengin bir diyetin, hem hiperkolesterolemik lipid seviyelerini düşürerek hem de aterosklerozun metabolik sürecinde antiinflamatuvar etki göstererek sağlığın korunmasında etkin rol oynayabileceği görülmektedir. Elde edilen veriler, dünyada en yüksek mortalite oranına sahip kalp-damar hastalıklarının patofizyolojik süreci olan aterosklerozun önleminde diyetel müdahalelere yön verebileceğinden dolayı önemlidir. Bitkisel sterol/stanollerin serum lipid profilleri ve ateroskleroz plakları üzerine etkilerinin araştırılmasının beraberinde, bütüncül bir yaklaşımla lipid ile ilgili gen ifadelerinin değişimi üzerine olası etkisinin araştırılması oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1. Tanrıverdi B, Tetik Savaş Ş. Atherosclerosis pathophysiology and risk factors. *Marmara Pharm J* 2017; 21:1-9.
2. Türk Kardiyoloji Derneği. Koroner kalp hastalığı korunma ve tedavi kılavuzu. Erişim adresi: <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm>. Erişim tarihi: 02.07.2018.
3. Onat A. TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. 1. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.; 2017. s: 20-25.
4. Türkiye İstatistik Kurumu. 2018 ölüm nedeni istatistikleri. Haber bülteni, Sayı: 30626. Erişim adresi: <http://tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30626>. Erişim tarihi: 24.05.2019.
5. Zengin H. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Exp Clin Med* 2012; 29: 101-106.
6. Tokgözoğlu L. Atherosclerosis and the role of inflammation. *Arch Turk Soc Cardiol* 2009; 37(4):1-6.
7. Ordovas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(5): 1509-1517.
8. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106 (25): 3143-3421.
9. European Atherosclerosis Society. Consensus position paper on plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014; 232(2): 346-360.
10. Köhler J, Teupser D, Elsässer A, Weingärtner O. Plant sterol enriched functional food and atherosclerosis. *Br J Pharmacol* 2017; 174(11):1281-1289.
11. Quillez J, Garcia-Lorda P, Salas-Salvado J. Potential uses and benefits of phytosterols in diet: present situation and future directions. *Clin Nutr* 2003;22: 343-351.
12. Moreau RA, Nyström L, Whitaker BD, Winkler-Moser JK, Baer DJ, Gebauer SK et al. Phytosterols and their derivatives: Structural diversity, distribution, metabolism, analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res* 2018; 70: 35-61.
13. Erdem H, Tosun YK, Hazer O, Akbik M. Determination of main plant sterols in turkish bread wheat (*Triticum aestivum* L.) by GC-MS. *Turkish J Agric Food Sci Technol* 2017; 5(7): 710-719.
14. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014; 232(2): 346-360.
15. Yorulmaz A, Koç M, Bircan C. Farklı ısıtma tekniklerinin fındık ve kanola yağının sterol bileşimine etkisi. *Gıda* 2017; 42 (2): 145-154.
16. Bozdoğan Konuşkan D. Hatay zeytinyağlarının yağ asidi ve sterol kompozisyonları. *TUR-JAF* 2017; 5(2): 170-175.
17. Ras RT, van der Schouw YT, Trautwein EA, Sioen I, Dalmeijer GW, Zock PL et al. Intake of phytosterols from natural sources and risk of cardiovascular disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-the Netherlands (EPIC-NL) population. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22(8): 1067-1075.
18. Sioen I, Matthys C, Huybrechts I, Van Camp J, De Henauf S. Consumption of plant sterols in Belgium: estimated intakes and sources of naturally occurring plant sterols and β -carotene. *Br J Nutr* 2011; 105(6): 960-966.
19. Klingberg S, Andersson H, Mulligan A, Bhaniani A, Welch A, Bingham S et al. Food sources of plant sterols in the EPIC Norfolk population. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(6): 695-703.
20. Escurriol V, Cofán M, Moreno-Iribas C, Larrañaga N, Martínez C, Navarro C et al. Phytosterol plasma concentrations and coronary heart disease in the prospective Spanish EPIC cohort. *J Lipid Res* 2010; 51: 618-624.
21. Wang P, Chen Y-m, He L-p, Chen C-g, Zhang B, Xue W-q, et al. Association of natural intake of dietary plant sterols with carotid intima-media thickness and blood lipids in chinese adults: a cross-section study. *PLoS ONE* 2012; 7(3): e32736.
22. Aksoy M. Ansiklopedik Beslenme, Diyet ve Gıda Sözlüğü. 1. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2007. s:323.
23. Karampola M, Papandreou D, Makedou K. The role of Mediterranean diet in health and disease: an updated mini review. *Nutrition & Food Science* 2011; 41(1): 63-72.
24. Jaceldo-Siegl K, Lütjohann D, Sirirat R, Mashchak A, Fraser GE, Haddad E. Variations in dietary intake and plasma concentrations of plant sterols across plant-based diets among North American adults. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61(8). doi:10.1002/mnfr.201600828.
25. Gylling H, Miettinen. The effect of plant stanol and sterol-enriched foods on lipid metabolism, serum lipids and coronary heart disease. *Ann Clin Biochem* 2005 ;42: 254-263.
26. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Biyokimya*. Ulukaya E, editör. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri; 2007. s: 206.
27. De Smet E, Mensink RP, Plat J. Effects of plant sterols and stanols on intestinal cholesterol metabolism: Suggested mechanisms from past to present. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56(7):1058-1072.
28. Ogbe RJ, Ochalefu DO, Mafulul SG, Olaniru OB. A review on dietary phytosterols: Their occurrence, metabolism and health benefits. *Asian J Plant Sci Res* 2015; 5(4):10-21.
29. de Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols (Review). *J Nutr Biochem* 2003;14(7):362-369.
30. Ostlund RE, McGill JB, Zeng C, Covey DF, Stearns J, Stenson WF et al. Gastrointestinal absorption and plasma kinetics of soy Δ 5-phytosterols and phytostanols in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E911-E916.
31. Gylling H, Simonen P. Phytosterols, phytostanols, and lipoprotein metabolism. *Nutrients* 2015; 7(9): 7965-7977.
32. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr* 2009;139(2): 271-284.
33. Li YC, Li CL, Li R, Chen Y, Zhang M, Guo PP et al. Associations of dietary phytosterols with blood lipid profiles and prevalence of obesity in Chinese adults, a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 2018;17(1): 54.
34. Jurišich A, Tsai YT, Patel MS, Rideout TC. Transcriptional control of enterohepatic lipid regulatory targets in response to early cholesterol and phytosterol exposure in apoE^{-/-} mice. *BMC Res Notes* 2017; 10: 529.
35. Harding SV, Rideout TC, Jones PJH. Hepatic nuclear sterol regulatory binding element protein 2 abundance is decreased and that of ABCG5 increased in male hamsters fed plant sterols. *J Nutr* 2010; 140(7):1249-1254.
36. Rideout TC, Carrier B, Wen S, Raslawsky A, Browne RW, Harding SV. Complementary cholesterol-lowering response of a phytosterol/ α -lipoic acid combination in obese Zucker rats. *J Diet Suppl* 2016; 13(3): 283-299.
37. Brauner R, Johannes C, Ploessl F, Bracher F, Lorenz RL. Phytosterols reduce cholesterol absorption by inhibition of 27-Hydroxycholesterol generation, Liver X Receptor activation, and expression of the basolateral sterol exporter ATP-Binding Cassette A1 in Caco-2 enterocytes. *J Nutr* 2012; 142(6): 981-989.
38. Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman CI. The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2010; 110(5): 719-726.
39. Racette SB, Lin X, Lefevre M, Speare CA, Most MM, Ma L et al. Dose effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism: a controlled feeding study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(1): 32-38.
40. Sialvera TE, Poumis GD, Koutelidakis AE, Richter DJ, Yfanti G, Kapsokefalou M et al. Phytosterols supplementation decreases plasma small and dense LDL levels in metabolic syndrome patients on a westernized type diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22(10): 843-848.
41. Cheung CL, Ho DKC, Sing CW, Tsoi MF, Cheng VKF, Lee GKY et al. Randomized controlled trial of the effect of phytosterols-enriched low fat milk on lipid profile in Chinese. *Nature* 2017; 7: 41084.
42. Chien YL, Wu LY, Lee TC, Hwang LS. Cholesterol-lowering effect of phytosterol-containing lactic-fermented milk powder in hamsters. *Food Chem* 2010; 119(3): 1121-1126.
43. European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2012; 10(5): 2693.
44. Rideout TC, Harding SV, Jones PJH. Consumption of plant sterols reduces plasma and hepatic triglycerides and modulates the expression of lipid regulatory genes and de novo lipogenesis in C57BL/6 mice. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54(1): 7-13.
45. Párraga-Martínez I, López-Torres-Hidalgo JD, del Campo-del Campo JM, Galdón-Blesa MP, Precioso-Yáñez JC, Rabanales-Sotos J et al. Long-term effects of plant stanols on the lipid profile of patients with hypercholesterolemia. A randomized clinical trial. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68(8): 665-671.
46. Amir Shaghghi M, Abumweis SS, Jones PJ. Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113(11): 1494-1503.
47. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr* 2014; 112(2): 214-219.
48. Xu Z, Le K, Moghadasian MH. Long-term phytosterol treatment alters gene expression in the liver of apo E-deficient mice. *J Nutr Biochem* 2008; 19(8):545-554.

49. Bombo RPA, Afonso MS, Machado RM, Ferrari Lavrado MS, Nunes VS, Quintão ER et al. Dietary phytosterol does not accumulate in the arterial wall and prevents atherosclerosis of LDLr-KO mice. *Atherosclerosis* 2013; 231(2): 442-447.
50. Moghadasian MH, Alsaif M, Le K, Gangadaran S, Masisi K, Beta T et al. Combination effects of wild rice and phytosterols on prevention of atherosclerosis in LDL receptor knockout mice. *J Nutr Biochem* 2016; 33: 128-135.
51. Das R, Dimitrova N, Xuan Z, Rollins RA, Haghighi F, Edwards JR et al. Computational prediction of methylation status in human genomic sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(28):10713-10716.
52. Lim U, Song MA. Dietary and lifestyle factors of DNA methylation. *Methods Mol Biol* 2012; 863: 359-376.
53. Sabeva NS, McPhaul CM, Li X, Cory TJ, Feola DJ, Graf GA. Phytosterols differentially influence abc transporter expression, cholesterol efflux and inflammatory cytokine secretion in macrophage foam cells. *J Nutr Biochem* 2011; 22(8): 777-783.
54. Nestel P, Cehun M, Pomeroy S, Abbey M, Weldon G. Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters and non-esterified stanols in margarine, butter and low-fat foods. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55(12):1084-1090.
55. De Graaf J, De Sauvage-Nolting PR, Van Dam M, Belsey EM, Kastelein JJ, Haydn Pritchard P et al. Consumption of tall oil-derived phytosterols in a chocolate matrix significantly decrease plasma total and low-density lipoprotein cholesterol levels. *Br J Nutr* 2002; 88(5): 479-488.
56. Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McInerney J. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(1): 79-86.
57. O'Neill FH, Brynes A, Mandeno R, Rendell N, Taylor G, Seed M et al. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14:133-142.
58. Hansel B, Nicolle C, Lalanne F, Tondou F, Lassel T, Donazzolo Y et al. Effect of low-fat, fermented milk enriched with plant sterols on serum lipid profile and oxidative stress in moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(3):790-796.
59. Li NY, Li K, Qi Z, Demonty I, Gordon M, Francis L et al. Plant sterol-enriched milk tea decreases blood cholesterol concentrations in Chinese adults: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2007; 98(5): 978-983.
60. De Jong A, Plat J, Bast A, Godschalk RW, Basu S, Mensink RP. Effects of plant sterol and stanol ester consumption on lipid metabolism, antioxidant status and markers of oxidative stress, endothelial function and low-grade inflammation in patients on current statin treatment. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(2): 263-273.
61. Mannarino E, Pirro M, Cortese C, Lupattelli G, Siepi D, Mezzetti A et al. Effects of a phytosterol-enriched dairy product on lipids, sterols and 8-isoprostane in hypercholesterolemic patients: A multicenter Italian study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(2): 84-90.
62. Bañuls C, Martínez-Triguero ML, López-Ruiz A, Morillas C, Jarabo MM, Bellod L et al. Serum lipid responses to phytosterol-enriched milk in a moderate hypercholesterolemic population is not affected by apolipoprotein E polymorphism or diameter of low-density lipoprotein particles. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(2): 255-261.
63. Vásquez-Trespalacios EM, Romero-Palacio J. Efficacy of yogurt drink with added plant stanol esters (Benecol®, Colanta) in reducing total and LDL cholesterol in subjects with moderate hypercholesterolemia: a randomized placebo-controlled crossover trial NCT01461798. *Lipids Health Dis* 2014;13: 125.
64. Jacobs DM, Mihaleva VV, van Schalkwijk DB, de Graaf AA, Vervoort J, van Dorsten FA et al. The effect of plant sterols and different low doses of omega-3 fatty acids from fish oil on lipoprotein subclasses. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59(9):1745-57.
65. Kietsiriroje N, Kwankaew J, Kitpakornasanti S, Leelawattana R. Effect of phytosterols and inulin-enriched soymilk on LDL-cholesterol in Thai subjects: a double-blinded randomized controlled trial. *Lipids Health Dis* 2015;14: 146.
66. Padro T, Vilahur G, Sánchez-Hernández J, Hernández M, Antonijoan RM, Perez A. Lipidomic changes of LDL in overweight and moderately hypercholesterolemic subjects taking phytosterol- and omega-3-supplemented milk. *J Lipid Res* 2015; 56(5):1043-56.
67. Ras RT, Fuchs D, Koppenol WP, Garczarek U, Greyling A, Keicher C et al. The effect of a low-fat spread with added plant sterols on vascular function markers: results of the Investigating Vascular Function Effects of Plant Sterols (INVEST) study. *Am J Clin Nutr* 2015;101(4):733-41.
68. Dong S, Zhang R, Ji YC, Hao JY, Ma WW, Chen XD, Xiao R, Yu HL. Soy milk powder supplemented with phytosterol esters reduced serum cholesterol level in hypercholesterolemia independently of lipoprotein E genotype: a random clinical placebo-controlled trial. *Nutr Res* 2016; 36(8):879-84.
69. Ras RT, Koppenol WP, Garczarek U, Otten-Hofman A, Fuchs D, Wagner F et al. Increases in plasma plant sterols stabilize within four weeks of plant sterol intake and are independent of cholesterol metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26(4):302-309.
70. Zhu J, Shi Y, Wang Y, Wang L, Zhao Z. Effect of milk enriched with phytosterol ester on blood cholesterol of patients with hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Wei Sheng Yan Jiu* 2016; 45(5):718-732.
71. Cicero AFG, Fogacci F, Rosticci M, Parini A, Giovannini M, Veronesi M et al. Effect of a short-term dietary supplementation with phytosterols, red yeast rice or both on lipid pattern in moderately hypercholesterolemic subjects: a three-arm, double-blind, randomized clinical trial. *Nutr Metab (Lond)* 2017;14: 61.
72. Ferguson JJA, Stojanovski E, MacDonald-Wicks L, Garg ML. Curcumin potentiates cholesterol-lowering effects of phytosterols in hypercholesterolaemic individuals. A randomised controlled trial. *Metabolism* 2018; 82: 22-35.
73. Moghadasian MH, McManus BM, Pritchard PH, Frohlich JJ. Tall oil-derived phytosterols reduce atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(1):119-126.
74. Yeganeh B, Moshtaghi-Kashanian GR, DeClercq V, Moghadasian MH. Combination of dietary phytosterols plus niacin or fenofibrate: effects on lipid profile and atherosclerosis in apo E-KO mice. *J Nutr Biochem* 2005; 16(4): 222-228.
75. Brufau G, Kuipers F, Lin Y, Trautwein EA, Groen AK. A reappraisal of the mechanism by which plant sterols promote neutral sterol loss in mice. *PLoS ONE* 2011; 6(6): e21576.
76. Awaisheh SS, Khalifeh MS, Al-Ruwaili MA, Khalil OM, Al-Ameri OH, Al-Groom R. Effect of supplementation of probiotics and phytosterols alone or in combination on serum and hepatic lipid profiles and thyroid hormones of hypercholesterolemic rats. *J Dairy Sci* 2013; 96(1): 9-15.
77. Schonewille M, Brufau G, Shiri-Sverdlov R, Groen AK, Plat J. Serum TG-lowering properties of plant sterols and stanols are associated with decreased hepatic VLDL secretion. *J Lipid Res* 2014; 55: 2554-2561.
78. Botelho PB, Guimarães JP, Mariano KR, Afonso MS, Koike MK, Lottenberg AMP et al. Effect of echium oil combined with phytosterols on biomarkers of atherosclerosis in LDLr-knockout mice: echium oil is a potential alternative to marine oils for use in functional foods. *Eur J Lipid Sci Technol* 2015;117(10): 1561-1568.
79. Deng Q, Yu X, Xu J, Kou X, Zhang M, Huang F et al. Single frequency intake of α -linolenic acid rich phytosterol esters attenuates atherosclerosis risk factors in hamsters fed a high fat diet. *Lipids Health Dis* 2016;15: 23.
80. Cedó L, Santos D, Ludwig IA, Silvennoinen R, García-León A, Kaipiainen L et al. Phytosterol-mediated inhibition of intestinal cholesterol absorption in mice is independent of liver X receptor. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61(9): 1700055.
81. Nashed B, Yeganeh B, HayGlass KT. Antiatherogenic effects of dietary plant sterols are associated with inhibition of proinflammatory cytokine production in Apo E-KO mice. *J Nutr* 2005; 135(10): 2438-2444.
82. Moghadasian MH, Nguyen LB, Shefer S, McManus BM, Frohlich JJ. Histologic, hematologic, and biochemical characteristics of apo E-deficient mice: effects of dietary cholesterol and phytosterols. *Lab Invest* 1999; 79(3): 355-364.
83. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-2381.
84. Cantrill R, Kawamura Y. Phytosterols, phytostanols and their esters. Chemical and technical assessment (CTA) for the 69th Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 2008.
85. American Heart Associations. What's new in the 2007 ACC/AHA Chronic Stable Angina Focused Update. Erişim adresi: https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_465990_Whats-new-in-the-2007-ACCAHA-Chronic-Stable-Angina-Focused-Update.jsp. Erişim tarihi: 10.11.2018
86. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Bum CB et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2):S1-S45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
87. Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson J et al. Clinical guidelines and evidence review for lipid modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008. p.106.
88. U.S. Food and Drug Administration. FDA Letter Regarding Enforcement Discretion With

- Respect to Expanded Use of an Interim Health Claim Rule About Plant Sterol/Stanol Esters and Reduced Risk of Coronary Heart Disease. (2003). Erişim adresi: <https://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/ucm074779.htm>. Erişim tarihi: 12.11.2018.*
89. U.S. Food and Drug Administration. Food Labeling: Health Claims: Phytosterols and Risk of Coronary Heart Disease (2010). Erişim adresi: <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2000-P-0102-0006>. Erişim tarihi: 12.01.2019.
90. Jialal I. The role of dietary supplementantation with plant sterols and stanols in the prevention of cardiovascular disease. *Nutr Rev* 2006; 64: 348-354.
91. Regulation (EC) No. 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients. *Official Journal of the European Union (OJ) L* 43, 14.21997, p. 1-6. Las amended by Regulation (EC) 1829/2003, *OJ L* 268, 18.10.2003, p. 1-23.
92. Resmi Gazete. Erişim adresi: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/01/20170126M1-5.htm>. Erişim tarihi: 20.05.2019.
93. Mensink RP, de Jong A, Lutjohann D, Haenen GR, Plat J. Plant stanols dose-dependently decrease LDL-cholesterol concentrations, but not cholesterol-standardized fat-soluble antioxidant concentrations, at intakes up to 9 g/d. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(1): 24-33.
94. Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols. *J Nutr Biochem* 2003;14: 362-369.
95. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *Br Med J* 2000; 320: 861-864.
96. European Food Safety Authority. Consumption of food and beverages with added plant sterols in the European Union. Scientific report. *EFSA Journal* 2008; 133:1-21.
97. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326 (7404):1423.
98. Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ: AHA Science Advisory. Stanol/sterol estercontaining foods and blood cholesterol levels. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103:1177-1179.

Konvansiyonel Kemoterapötikler ve Isı Şok Protein 90 İnhibitör Kombinasyonunun Mesane Kanseri Hücreleri Üzerine Apoptotik Etkisi

The Apoptotic Effect of Conventional Chemotherapeutics and Heat Shock Protein 90 Inhibitor on Bladder Cells

Nuray Varol

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Nuray Varol

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD. İzmir yolu 8.km 03200 Afyonkarahisar

T: +90 532 635 32 95 E-mail: : varolnur@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 14.01.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 01.04.2019

Orcid :

Nuray Varol <https://orcid.org/0000-0002-5002-943X>

Öz

Amaç	Isı şok protein 90 (IŞP90), ATP-bağımlı moleküler şaperonlardır ve hücrel fonksiyonların gerçekleştirilmesinden sorumlu çok sayıda önemli proteinin konformasyonel katlanması ve stabilizasyonu için gereklidir. Bu çalışmada amacımız, IŞP90 inhibitörü geldanamisin, kemoterapötik ajanlar gemsitabin ve sisplatinin tek başlarına ve/veya kombinasyonlarının kullanımının, insan mesane kanser hücre hattı T24'de apoptotik yolak üzerindeki sinerjik etkilerinin araştırılmasıdır. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):230-236)
Gereç ve Yöntemler	Gemsitabin (0-500 nM) ve sisplatin (0-10 µM), tek başına ve/veya birlikte T24 hücreleri üzerinde anti-tümör etkileri WST-1 testi ile belirlendi. 1 µM geldanamisin ile belirtilen ilaçların tek başlarına ve/veya kombine kullanımının, Bax ve Bcl2 genlerinin protein ekspresyon seviyelerindeki varyasyonları ise western blot yöntemi ile belirlendi.
Bulgular	Proapoptotik gen Bax protein ifadenmesi, geldanamisin, sisplatin ve gemsitabin tek başlarına ve/veya kombinasyonları sonrasında transkripsiyonel düzeyde artarken anti apoptotik gen Bcl2 protein düzeyinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Bununla birlikte, üçlü kombinasyon (geldanamisin, sisplatin ve gemsitabin), kontrolle karşılaştırıldığında Bax protein düzeylerinde artışla birlikte Bcl2 protein seviyesinde önemli bir azalmaya neden olmuştur.
Sonuç	Geldanamisin, gemsitabin ve sisplatin üçlü kombinasyonunun kullanımı kemoterapötiklerin apoptotik aktivitesinde bir artışa yol açmıştır. IŞP90 inhibitörlerinin ve kemoterapötiklerin kombine kullanımı, mesane kanserinin tedavisi için umut verici bir tedavi seçeneği olabilir.
Anahtar Kelimeler	IŞP90 inhibitör; Konvansiyonel Kemoterapötikler; Apoptozis

Abstract

Objective	Heat shock protein 90 (HSP90) is ATP-dependent molecular chaperones and is required for the conformational and stabilization of a number of important proteins responsible for the realization of cellular functions. This study is aimed to investigate, the synergic effects of alone and/or combined use of heat shock protein 90 inhibitor geldanamycin, and chemotherapeutic agents gemcitabine and cisplatin on the apoptotic pathway of human bladder cancer cell line T24. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):230-236).
Materials and Methods	The anti-tumor effects of gemcitabine (0-500 nM) and cisplatin (0-10 µM), alone and/or combined on T24 cells were determined by WST-1. In the case of unaccompanied and/or combined use of specified drugs with 1 µM geldanamycin, the variations in the expression levels of Bax and Bcl2 genes were determined by western blot.
Results	After the use of unaccompanied and/or combined geldanamycin, cisplatin and gemcitabine combination, while protein expression of the proapoptotic gene Bax was increased at the translational level no significant change in protein level of the anti apoptotic gene Bcl2 was observed. However, triple combination (geldanamycin+cisplatin+gemcitabine) caused an increase in Bax protein levels which in turn significantly decreased Bcl2 protein levels with respect to control.
Conclusion	The use of triple geldanamycin, gemcitabine and cisplatin combination led to an increase in apoptotic activity of chemotherapeutics. Combined use of Hsp90 inhibitors and chemotherapeutics could be a promising therapeutic option for treatment of bladder cancer.
Keywords	HSP90 inhibitor; Conventional Chemotherapeutics; Apoptosis

GİRİŞ

Mesane kanseri, dünyada en sık görülen dokuzuncu kanser türüdür ve ürolojik maligniteler arasında ise ikinci sırada yer almaktadır.^{1,2} Mesane kanserlerinin çoğunluğu (yaklaşık% 90) ürotelyal karsinom (Transizyonel hücreli karsinomu, TCC) oluşturmaktadır, bunu skuamöz hücreli karsinom (% 5) ve adenokarsinom (% 2) izlemektedir ve genellikle cerrahi yöntemle tedavi edilmektedir.^{1,3} Bununla birlikte, TCC, yüksek prevalans, çoklu rekürrens, invaziv ve metastatik karakter nedeniyle yüksek sağlık maliyetine neden olmaktadır. Bu nedenle, etkili tedavi stratejilerinin belirlenmesi sadece hastalar için değil, aynı zamanda ekonomik olarak da hayati öneme sahiptir.^{1,2}

Kanser tedavi yaklaşımlarında birincil hedef kanser hücrelerini apoptozise yönlendirmektir. Bunun nedeni apoptotik yolaktaki değişiklikler hem neoplastik gelişime katkı sağlarken hem de geleneksel antikanser terapilerine karşı direncin gelişimine önemli katkı sağlamaktadır.⁴ Mesane kanser tedavisi için hali hazırda kullanılan kemoterapötikler arasında sisplatin, vinblastin, doksorubisin, metotreksat, ve gemsitabin-sisplatin kombinasyonu yer almaktadır. Sisplatin (cis-diaminedikloroplatinyum, CDDP, Cis) ilk ve yaygın kullanılan platinyum temelli kemoterapötik ilaç olup metastatik ürener mesane kanserinin tedavisi için köşe taşlarından biridir. Sisplatin, DNA'daki pürin bazına bağlanarak iplikçikler arasında inter ve intra çapraz bağların oluşumuna yol açarak DNA hasarına neden olur ve böylece apoptotik yolak aktive olur.^{3,5} Bununla birlikte, Sisplatinin etkinliği, kanser hücrelerinin ilaç direnci nedeniyle azalır. Bu ilaç direncine, kanser hücrelerindeki intrasellüler antioksidanlar, ilaç dışı atış (efflux) pompası, DNA onarım ve artmış anti-apoptotik sinyallerdeki değişimler yol açmaktadır. Gemsitabin (2'-deoksi-2',2'-difluorositidin; dFdC, Gem) bir deoksitidin analogudur ve kemoterapötik etkisini DNA sentezini inhibe etmek suretiyle hücreleri apoptoza yönlendirerek gösterir.³ Gemsitabin'ın trifosforile edilmiş metaboliti olan dFdC trifosfat DNA zincirine eklenir, sonrasında ikinci bir nükleotid eklenir ve böylece gemsitabin maskelenerek DNA eksizyon onarım sistemin-

den kaçır ve DNA sentezini inhibe eder.^{6,7} Bununla birlikte, etkin dozu bazı miyelosüpresyon (kemik iliğinin çalışmasının engellenmesi), ateş, enfeksiyon, anemi gibi ağır yan etkileri bulunmaktadır.⁷ Özellikle, gemsitabin ve sisplatin kombinasyonu mesane kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılan ajanlardandır.^{8,9,10} Sisplatin ile gemsitabinin birlikte kullanımının hastaya uygulanan tedavinin etkinliğini artırdığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.^{10,11} Son zamanda yapılan in vitro çalışmalarda gemsitabin ve sisplatinin düşük dozda etkinliğinin artırılması için ısı şoku proteini 90 inhibitörleri ile kombine edilerek kullanımının hastalığın tedavisi için yararlı olabileceği vurgulanmaktadır.^{3,12}

Isı şoku proteini 90 (İSP90), ATP bağımlı moleküler şaperonlardır. İSP90, hücre çoğalması, farklılaşma, sağ kalım ve çeşitli sinyal yolları gibi önemli hücre fonksiyonlarının yerine getirilmesinden sorumlu çok sayıda proteinin doğru konformasyonel katlanması, hücre lokalizasyonu ve stabilizasyonundan sorumludur. İSP90, hemen hemen yaşayan tüm organizmalarda var olmasına karşın kanser hücrelerinde yüksek düzeyde ekspres edilir ve aktiftirler.^{3,13,14} İSP90 hedef proteinleri mesane kanserinin gelişiminde de önemli rol oynamaktadır ve diğer kanser türlerinde olduğu gibi mesane kanser hücrelerinde de yüksek düzeyde ekspres edilir. Bu nedenle İSP90, kanser tedavisindeki özellikle mesane kanserinin tedavisinde potansiyel bir hedeftir.¹ Ayrıca son yıllarda, İSP'nin modern kemoterapötikler ve radyoterapötikler ile birlikte sinerjistik etkilerine odaklanılmıştır.^{1,3,15} Dolayısıyla, bu çalışmamızda amacımız, mesane kanser hücre hattında İSP90 inhibitörü geldanamisin (GA) ve mesane kanseri tedavisinde kullanılan klasik kemoterapötikler Sisplatin ve Gemsitabin'in tek başlarına ve/veya kombinasyonlarının apoptotik yolak üzerine sinerjistik etkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hücre Kültürü

İnsan transizyonel hücreli karsinoma hücre hattı T24 (grade III), American Type Culture Collection (ATCC)'den temin edilmiştir. T24 hücreleri, %10 FBS içeren McCoy's 5A

besiyerinde %5 CO₂'li ortamda kültüre edildi.

Hücre Canlılığının Belirlenmesi

T24 hücreleri 96 kuyulu hücre kültür kaplarına 105 hücre/kuyu olacak şekilde ekildi, bir gece %1'lik McCoy's 5A besiyerinde inkübe edilerek hücrelerin yapışmasını takiben besiyeri uzaklaştırıldı. T24 hücreleri, sırasıyla Gem (0,1 – 500 nM) ve Cis (0,1- 10 µM) ile ayrı ayrı ve Cis-Gem içeren besiyerinde 48. saat inkübe edildi. İSP90 inhibitörü olarak geldanamisin (GA) (CST; Kat. No: 9843S) için literatürde belirtilen 1 µM etkin dozu kullanıldı.¹⁶ Belirtilen sürenin sonucunda her 100 µl için her bir kuyucuğa 10 µl WST-1 solüsyonu (Roche; Kat. No: 001 644 807) eklendi ve formazan ürününün oluşturduğu renk değişimi 4 saat sonunda spektrofotometre ile 450 nM dalga boyunda belirlendi. Negatif kontroller kör olarak kullanıldı. Her bir konsantrasyon için 3 ayrı kültür yapılarak deney tekrarlandı. WST1 sonrasında deney grupları, kontrol (herhangi bir ajan uygulanmayan hücreler), Cis, Gem, Cis-Gem, GA, GA-Cis, GA-Gem ve GA-Cis-Gem olarak seçilmiştir.

Total protein izolasyonu ve Western Blot yöntemi ile protein düzeylerinin belirlenmesi

Cis, Gem, Cis-Gem ve GA'nın ayrı ayrı ve/veya birlikte kombinasyonları belirlenen sürelerin dolmasını takiben T24 hücrelerinden 1 mM PMSF içeren 1x Ripa Lizis Buffer (CST; USA) ile total protein izole edildi ve BCA (Thermo Fisher, Pierce Biotechnology, USA) ile miktar tayini yapıldı. Yaklaşık olarak 30 µg total protein %12'lik SDS-PAGE 'de elektroforez sonrasında ıslak transfer aracılığıyla PVDF membrana aktarıldı. Membranlar, %5'lik yağsız süt tozu ile bloklama ardından primer antikörler anti- Bax, anti-Bcl2 ve anti-β-aktin (yükleme kontrolü) antikörleri (1: 1.000 dilüsyon; CST, USA) ile bir gece 4°C'de hibridizasyona bırakıldı. Primer antikör ile inkübasyon sonrasında anti-fare veya anti-tavşan HRP-konjuge sekonder antikör (1: 1.000 seyreltme, CST USA) ile 1 saat hibridizasyona tabi tutuldu. Protein ekspresyonu, Luminata Forte Western HRP kemilümenans substrat (Merck Millipore, Almanya) kullanılarak, Chemidoc (BioRad) sistemi ile görüntülendi.

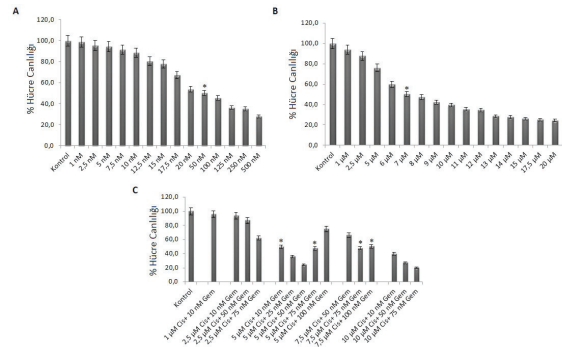
İstatistiksel analiz

Hücre canlılığı, iki yönlü varyans analizi kullanılarak analiz edilmiştir. Çoklu karşılaştırma analizlerinde SPSS yazılımı, sürüm 21.0 (SPSS, Inc., Chicago IL) kullanılarak yapılmış olup p değeri <0,01'den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

İlaç Dozlarının Belirlenmesi

CDDP, GEM ve CDDP-GEM'in antiproliferatif etkisi WST-1 testi ile belirlenmiştir. T24 mesane kanser hücreleri farklı dozlarda CDDP ve GEM ayrı ayrı ve/veya birlikte 48 saat inkübe edildi. Cis, Gem ve Cis-Gem için IC₅₀ değerleri sırasıyla 7 µM, 50 nM ve 5 µM+10 nM olarak belirlendi (p<0,01, Şekil 1).



Şekil 1. T24 hücrelerinin kemoterapötikler ile 48 saat inkübasyonu sonrasında hücre canlılığı oranları (A) Gem (0-500 nM) (B) Cis (0-10 µM) (C) Cis-Gem kombinasyonu. * p < 0,01.

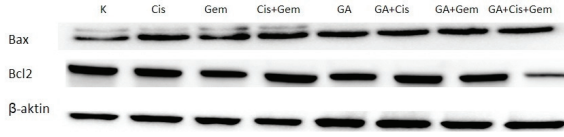
Gem; gemsitabin, Cis; sisplatin.

PI3K/Akt1/mTOR ve Akt1/GSK3β/β-katenin sinyal yolları, ürotelyal mesane kanseri vakalarında tümör progresyonu ve yaşam süresinin azalması ile ilişkilidir. Bu sinyal yollarının inaktivasyonu kanser hücrelerinin apoptoza yönlendirilmesinde son derece önemlidir.¹⁷ Çoban ve ark. çalışmasında İSP90 inhibitörü geldanamisin için 24 saat inkübasyon için IC₅₀ değeri 10 µM olarak belirlemelerine karşın 24 saat inkübasyon sonrasında hem düşük doz geldanamisin (1 µM) hem de 10µM geldanamisin uygulaması sonrasında benzer şekilde pAkt1(S473) ve Akt1 protein

düzeyinde azalma belirlenmiştir.¹⁶ Bu nedenle, bizde çalışmamızda sitotoksitesi daha düşük olan 1µM GA dozunu kullandık.

Apoptozun Değerlendirilmesi

Kemoterapötiklerin tek başlarına ve/veya GA ile birlikte neden olduğu antiproliferatif etkinin apoptotik yolağın aktivasyonu aracılığıyla mı gerçekleştiğini belirlemek için Bax ve Bcl2 protein ekspresyon düzeyleri incelendi. Kemoterapötiklerin (7 µM Cis, 50 nM Gem ve 5 µM+10 nM Cis-Gem) tek başlarına ve/veya geldanamisin (1 µ) ile birlikte kombinasyonlarının 48 saat süre ile inkübasyonları sonrasında Bax protein düzeyinde ilaç uygulanmayan (kontrol) hücrelere nazaran bir artış belirlenmiştir (Şekil2). Cis+Gem+GA'nın birlikte kombinasyonu hariç kontrol ve diğer uygulamalarda Bcl2 protein düzeyinde değişme görülmezken Cis+Gem+GA uygulaması sonrasında Bcl2 düzeyinde önemli bir azalma belirlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. T24 hücrelerinde kemoterapötik ajanların ve İSP90 inhibitörü geldanamisin ile birlikte 48 saat inkübasyonu sonrasında apoptozun değerlendirilmesi. Her bir ajanın kanser hücrelerinde kullanılan konsantrasyonu: 7µM Cis, 50nM Gem ve 5µM-10nM Cis-Gem, 1 µM GA, 5µM-10nM-1 µM Cis-Gem-GA, sırasıyla.

Cis; Sisplatin, GA; Gelsanamisin, Gem; Gemsitabin.

TARTIŞMA

Mesane kanserine yönelik kemoterapinin etkinliği, ilaç direncinin gelişmesi nedeniyle sıklıkla azalmaktadır. Bu kemoterapötikler başlangıçta yüksek yanıt oranlarına sahiptir, ancak bu kemoterapötiklerin, direnç gelişmesiyle birlikte etkisi azalır ve hastaların çoğunluğunda hastalık nükseder. Hastalığın nükssetmesinden kısa bir süre sonra hastaların yaşam kalitesi ve süresi azalır. Bu nedenle mesane kanseri hastalarında sağkalım sonuçlarını ve yaşam

kalitesini iyileştirmek için yüksek verimliliğe sahip yeni ajanlar geliştirmesine ihtiyaç duyulmaktadır.³ İSP90, akciğer, meme, mesane kanseri dahil olmak üzere kanser hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilir.¹ Bazı sinyal yollarının bozulması ilaç direncine önemli bir katkıda bulunur, örneğin, birçok kanserde geleneksel terapilere dirençte PI3K/AKT/mTOR sinyalinin artması söz konusudur. Bu sinyal moleküllerinin çoğu İSP90 hedef proteinleridir.¹⁸ Mesane kanseri başta olmak üzere birçok kanserde İSP90 protein düzeyi yüksek düzeyde eksprese edilir ve bu nedenle kanser tedavisinde potansiyel hedeflerdir.¹¹⁵ Mesane kanserinin tedavisinde, metatoraksat, vinblastin, doksorubisin, sisplatin veya sisplatin-gemsitabin kombinasyonu gibi platin temelli kemoterapötikler kullanılmaktadır. Bu kemoterapötiklere yanıt oranı %50 ila 70 iken sağ kalım oranı oldukça düşüktür (%15-20). Hastaların bir kısmı başlangıç aşamasında tedaviye yanıt vermezken, yanıt veren hastaların büyük bir kısmında ise ilk bir yıl içerisinde hastalık nükssetmektedir.¹⁹ Gem ve Cis tek başlarına etkin dozları bütün organizmalar için toksik olmasına karşın Gem ve Cis kombinasyonu mesane kanser tedavisi için kullanılan standart kemoterapötiklerdir. Yapılan çalışmalarda Gem ve Cis'nin birlikte kullanımlarının tek başlarına kullanımlarına nazaran daha düşük dozlarda hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.^{5,20} Biz de bu çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, Cis ve Gem tek başlarına kullanımlarına nazaran birlikte kullanımlarının düşük dozlarda hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini belirledik.

Cis ve Gem ile ayrı ayrı ve/veya birlikte kombinasyonlarının T24 hücrelerinde apoptotik etkisini değerlendirmek için Bax/Bcl2 oranını inceledik. Cis ve Gem'in tek başlarına ve/veya birlikte kombinasyonu sonrasında kontrole nazaran anti-apoptotik Bcl2 protein düzeyinde ise herhangi bir değişiklik olmamasına karşın pro-apoptotik Bax protein düzeyinde artma gözlemlenmemiştir. Bu durum göstermektedir ki, Cis, Gem ve Cis+Gem, mesane kanser hücrelerinde apoptozu indüklemektedir. Benzer şekilde, Varol ve ark. çalışmasında benzer dozlarda Cis ve Gem uygula-

ması sonrasında Bax mRNA düzeyinde artış gözlemlerken Bcl2 mRNA düzeyinde önemli bir değişiklik gözlemlenmişlerdir. Bu karşın bir diğer anti-apoptotik gen olan Bcl-xL mRNA düzeyinde azalma olduğunu belirlemişlerdir.²⁰ Mesane kanser gelişiminde önemli sinyal moleküllerinden biri Akt1'dir ve İSP90 hedef proteinlerindedir. Akt1 proteini apoptotik yolak üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır. Akt hedef proteinleri arasında pro-apoptotik BAD ve Kaspaz 9 genleri yer almaktadır. Akt aracılı BAD fosforilasyonunun sonunda BCL-2 veya BCL2L1 ile kompleks oluşturamaz ve Bax/Bak aracılı apoptozis inhibe olur.²¹ Akt'nin diğer bir anti-apoptotik fonksiyonu ise Kaspaz 9 aktivasyonunu bloke etmesidir. Bu nedenle çalışmamızda, literatüre uygun olarak T24 hücrelerinde, Akt1 ve aktif Akt1 işareti olan pAkt1(Ser473)'ün protein düzeyinde azalmaya neden olan 1 µM GA, İSP90 inhibitör dozu olarak kullanıldı. GA ve/veya GA türevlerinin kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanımlarının apoptotik yolak üzerine sinerjistik etkisini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda kemoterapötikler ile birlikte İSP90 inhibitörlerinin kullanımlarının kanser hücrelerinde kemoterapötiklerin apoptotik etkinliğini arttırdığı belirtilmiştir.^{12,22,23} Çalışmamıza benzer şekilde, Ma ve ark.'larının çalışmasında T24 hücrelerinde GA türevi 17AAG'nin Cis ve Gem ile birlikte kullanımlarının bu kemoterapötiklerin apoptotik etkinliğini arttırdığı gösterilmişler ve konvansiyonel antikanser ilaçların ile İSP90 inhibitörlerinin birlikte kombinasyonunun ileri evre mesane kanserli hastalar için terapötik bir seçenek olabileceği vurgulanmıştır.³ Benzer olarak, T24 hücrelerinde GA tek başına ve Cis ve Gem ile birlikte kullanımları sonrasında hücrelerin apoptoz yönlendirildiğini gözlemledik. Bununla birlikte, Cis ve Gem'in tek başlarına ve/veya kombinasyonlarının ile GA ile birlikte kombinasyonları ile karşılaştırıldığında hem Bax hem de Bcl2 düzeyinde önemli bir değişiklik gözlemlenmedi. Buna karşın GA+Cis+Gem üçlü kombinasyonu sonrasında kontrole nazaran hem Bax düzeyinde artma hem de Bcl2 düzeyinde azalma olduğu belirledik.

Sonuç olarak, bu çalışmamızda, İSP90 inhibitörü GA'nın

mesane kanserinde sisplatin, gemsitabin veya sisplatin-gemsitabin kombinasyonlarının sinerjistik anti kanser etkisini gösterdik. Bizim sonuçlarımız göstermiştir ki, ileri evre metastatik mesane kanserlerinin tedavisi için İSP90 inhibitörlerinin konvansiyonel kemoterapötiklerle birlikte kullanımı mesane kanseri tedavisi için yeni ve potansiyel bir yaklaşım olarak kullanılabilir. Çalışmamız preklinik bir çalışmadır. Apoptozis üzerine İSP90 inhibitörlerin kemoterapötiklerle kullanım etkinliğinin tam olarak ortaya konması için ileri moleküler analizlerin gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Chehab M, Caza T, Skotnicki K, Landas S, Bratslavsky G, Mollapour M, et al. Targeting Hsp90 in urothelial carcinoma. *Oncotarget* 2015;6:8454-73.
2. Wong MCS, Fung FDH, Leung C, Cheung WWL, Goggins WB, Ng CF. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep* 2018;8(1):112.
3. Ma L, Sato F, Sato R, Matsubara T, Hirai K, Yamasaki M, et al. Dual targeting of heat shock proteins 90 and 70 promotes cell death and enhances the anticancer effect of chemotherapeutic agents in bladder cancer. *Oncol Rep* 2014;31(6):2482-92.
4. Kang MH, Reynolds CP. Bcl-2 inhibitors: targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2009;15:1126-32.
5. da Silva GN, de Castro Marcondes JP, de Camargo EA, da Silva Passos Júnior GA, Sakamoto-Hojo ET, Salvadori DM. Cell cycle arrest and apoptosis in TP53 subtypes of bladder carcinoma cell lines treated with cisplatin and gemcitabine. *Exp Biol Med* 2010;5:814-24.
6. Gahr S, Ocker M, Ganslmayer M, Zopf S, Okamoto K, Hartl A, et al. The combination of the histone-deacetylase inhibitor trichostatin A and gemcitabine induces inhibition of proliferation and increased apoptosis in pancreatic carcinoma cells. *International Journal Of Oncology* 2007;31:567-576.
7. Tharakan ST, Inamoto T, Sung B, Aggarwal BB, Kamat AM. Curcumin potentiates the anti-tumor effects of gemcitabine in an orthotopic model of human bladder cancer through suppression of proliferative and angiogenic biomarkers. *Biochem Pharmacol* 2010;79:218-28.
8. Chen MK, Qin ZK, Zhou FJ, Han H, Liu ZW, Li YH, et al. Intra-arterial chemotherapy is reliable in preventing high-risk superficial bladder cancer from recurrence and progression. *J Chemother* 2009;21:681-6.
9. Vaishampayan U. Systemic therapy of advanced urothelial cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10:256-66.
10. Yafi FA, Kassouf W. Is neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin beneficial in patients with muscle-invasive bladder cancer? *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:747-52.
11. Gazzaniga P, Silvestri I, Gradilone A, Scarpa S, Morrone S, Gandini O, et al. Gemcitabine-induced apoptosis in 5637 cell line: an in-vitro model for high-risk superficial bladder cancer. *Anticancer Drugs* 2007;18:179-85.
12. Breinig M, Caldas-Lopes E, Goepfert B, Malz M, Rieker R, Bergmann F, et al. Targeting heat shock protein 90 with non-quinone inhibitors: a novel chemotherapeutic approach in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;50(1):102-12
13. Li J, Soroka J, Buchner J. The Hsp90 chaperone machinery: Conformational Dynamics and regulation by co-chaperones. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012;1823:624-35.
14. Tatokoro M, Koga F, Yoshida S, Kihara K. Heat shock protein 90 targeting therapy: state of the art and future perspective. *EXCLI J* 2015;14:48-58.
15. Ischia J, So AI. The role of heat shock proteins in bladder cancer. *Nature Reviews Urology* 2013; 10(7):386-95.
16. Çoban N. Mesane Kanser Hücrelerinde Hsp90 İnhibitörlerinin Histon Metilasyonu Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, 2018.
17. Sun CH, Chang YH, Pan CC. Activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway correlates with tumour progression and reduced survival in patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Histopathology*. 2011;58(7):1054-63.
18. Safa AR. Resistance to Cell Death and Its Modulation in Cancer Stem Cells. *Crit Rev Oncog* 2016;21(3-4):203-19.
19. Jeon HG, Yoon CY, Yu JH, Park MJ, Lee JE, Jeong SJ, et al. Induction of Caspase Mediated Apoptosis and Down-Regulation of Nuclear Factor-κB and Akt Signaling are Involved in the Synergistic Antitumor Effect of Gemcitabine and the Histone Deacetylase Inhibitor Trichostatin A in Human Bladder Cancer Cells. *J Urol* 2011;186: 2084-93.
20. Varol N, Konac E, Onen IH, Gurocak S, Alp E, Yilmaz A, et al. The Epigenetically Regulated Effects of Wnt Antagonists on the Expression of Genes in the Apoptosis Pathway in Human Bladder Cell Line (T24). *DNA and Cell Biology* 2014;33:408-17.
21. Datta SR, Brunet A, Greenberg ME. Cellular survival: a play in three Acts. *Genes Dev* 1999;13:2905-27.
22. Lee SY, Liu S, Mitchell RM, Slagle-Webb B, Hong YS, Sheehan JM, et al. HFE polymorphisms influence the response to chemotherapeutic agents via induction of p16INK4A. *Int J Cancer* 2011;129(9):2104-14.
23. Mohammadian M, Zeynali S, Azarbaijani AF, Khadem Ansari MH, Kheradmand F. Cytotoxic effects of the newly-developed chemotherapeutic agents 17-AAG in combination with oxaliplatin and capecitabine in colorectal cancer cell lines. *Res Pharm Sci* 2017;12(6):517-525.

Kan Bağışı Önündeki Engellerin Belirlenmesi

Determination of Barriers for Blood Donation

Selma Altındış¹, Neşe Aşıcı², Uğur Şenol³, Ayşe Betül Bakır⁴, Çağlar Yusuf Yücedağ⁴,
Celalettin Demir³, Rabia Gün⁵, Ümit Özçelik⁶, Ahmet Altındış⁷

¹ Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD

³ Sakarya Üniversitesi Bilgisayar ve Bilişim Fakültesi Bilgisayar Müh 4.sınıf öğrencisi

⁴ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Yüksek lisans öğrencisi

⁵ Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Hemovijilans Hemşiresi

⁶ Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kan Merkezi

⁷ Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yazışma Adresi / Correspondence:

Neşe Aşıcı

Sakarya Üniv Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD SAKARYA
T: +90 264 295 66 30 E-mail: : nesea@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 03.05.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 20.06.2019

Orcid:

Selma Altındış <https://orcid.org/0000-0003-2805-5516>

Neşe Aşıcı <https://orcid.org/0000-0003-0266-6845>

Uğur Şenol <https://orcid.org/0000-0002-9885-9424>

Ayşe Betül Bakır <https://orcid.org/0000-0001-7474-4262>

Celalettin Demir <https://orcid.org/0000-0001-5922-4859>

Rabia Gün <https://orcid.org/0000-0003-4172-5465>

Çağlar Yusuf Yücedağ <https://orcid.org/0000-0002-9639-685X>

Ümit Özçelik <https://orcid.org/0000-0002-4684-9304>

Ahmet Altındış <https://orcid.org/0000-0003-0039-1833>

Öz

Amaç	Kan, geçmişten günümüze insan sağlığının ve yaşamın temel simgesi durumundadır. İnsan, kanın tek kaynağıdır. Temini için şimdilik başka bir alternatifte yoktur. Eşsiz bir tedavi aracı olarak da bilinmektedir. Bu bağlamda toplumun kan ve kan ürünleri gereksinimi ve kan bağışı konusunda neleri, ne kadar ve ne derece doğru bildiğinin tespit edilmesi bir gerekliliktir. Bu çalışmada, toplumun transfüzyon amaçlı kan verme önündeki engelleri ve bu konudaki tutum-davranışlarını belirlemek ve kan bağışı ile ilgili farkındalığı artırmak için hangi aşamalarda eksiklikler olduğunu saptamak amaçlanmıştır. (Sakarya Tıp Dergisi 2019, 9(2):237-244)
Gereç ve Yöntem	Kesitsel tipte tanımlayıcı araştırma olarak tasarlanan bu çalışma Nisan 2019- Mayıs 2019 tarihlerinde gerçekleştirildi. Örneklem seçimine gidilmeden 18-65 yaş arası bireylere literatürden yararlanarak hazırlanan 29 soruluk dijital anket uygulanarak toplanan veriler SPSS (ver;21) programı ile değerlendirilerek yorumlandı.
Bulgular	Çalışmadaki katılımcıların 231'i (%51.2) kadın, 220'si (%48.8) erkek, %80'i 18-30 yaş aralığında idi. Katılımcıların %77.7'si lisans ve üstü eğitim almıştı. %90.2'si düzenli kan bağışı yapmadıklarını, %68.5'i ise kan bağışı ile ilgili hiç bilgilendirme eğitimi almadıklarını ifade etmişlerdir. Katılımcıların %76'sı kan bağış aracının yaşadıkları bölgeye belirli aralıklarla gelmesini olumlu karşıladıklarını belirtmişlerdir.
Sonuç	Çalışmamız, katılımcıların %80'inin 18-30 yaş arasındaki gençlerden oluşması ve genç nüfusun ulaşılabilirliği kolay, gönüllü kan bağışçı kaynağı olması nedeniyle önemli bir çalışmadır. Kişilerin verdikleri cevaplar sonucunda sağlık hizmet sunucuları ve kan bağış merkezlerine düşen görev, kan bağışı konusunda farkındalığı artırmak için belirli aralıklarla bilgilendirme eğitimleri yapmak, daha fazla reklam ve kişilere hatırlatma mesajları göndermektir.
Anahtar Kelimeler	Kan bağışı; güçlükler; gönüllülük; bilgi düzeyi

Abstract

Objective	Blood is the basic symbol of human health and life from past to present. Human is the only source of blood. There is no alternative for the time being. It is also known as a unique treatment tool. In this context, it is a necessity to determine what the community knows about blood and blood products requirements and blood donations. In this study, it was aimed to determine the barriers in the way of giving blood for the purpose of transfusion and the attitude-behaviors in this subject and to determine which stages were lacking in order to raise awareness about blood donation. (Sakarya Med J 2019, 9(2):237-244).
Materials and Method	This study, which was designed as a cross-sectional type of descriptive research, was conducted between April 2019 and May 2019. Data were collected by using a 29-question digital questionnaire prepared by using literature from individuals aged 18 to 65 without any sample selection. The data were evaluated by using SPSS (ver; 21) program
Results	Of the participants, 231 (51.2%) were female, 220 (48.8%) were male and 80% were in the 18 to 30 year age group. 77.7% of the participants had undergraduate and postgraduate education. 90.2% stated that they did not donate regular blood donation and 68.5% stated that they did not receive any information about blood donation. Seventy six percent of the respondents stated that they were positive for the blood collection vehicle to come to the region where they live.
Conclusion	Our study is an important study due to the fact that 80% of the participants are young people between the ages of 18-30 and the young population is a source of voluntary blood donors. As a result of the responses of the people, the task of the health service providers and blood donation centers is to conduct periodic trainings to increase awareness of blood donation and to send reminder messages to more advertisers and individuals.
Keywords	Blood donation; difficulties; volunteering; knowledge level

GİRİŞ

Kan, geçmişten günümüze insan sağlığının ve yaşamın temel simgesi olarak “kaynağı insan olan ve elde edilmesi için başka alternatifi olmayan eşsiz bir tedavi aracı” olarak bilinmektedir.¹ Dünya Sağlık örgütü de (DSÖ) 2000 yılında “Güvenli kan benimle başlar, kan hayat kurtarır” temasını işleyerek kan bağışının önemini vurgulamıştır.² Kan bağışında bulunmak, ihtiyaç sahibi kişilere verilebilecek en güzel hediyedir ve tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır.

Yüksek gelirli ülkelerde, transfüzyon en çok kardiyovasküler cerrahi, transplant cerrahisi, büyük travma, solid ve hematolojik malignitelerde destek tedavisi için kullanılırken, düşük ve orta gelirli ülkelerde, sıklıkla gebeliğe bağlı komplikasyonları ve şiddetli çocukluk anemisini yönetmek için kullanılır.³ Kan transfüzyonu işlemi; kan ve kan ürünlerinin çeşitli işlemlerden geçirildikten sonra, kişinin dolaşım sistemine verilmesidir.

Türkiye’de kan transfüzyonu ile ilgili ilk çalışmalar 1921 yılında başlamış olup, 1957’de Ankara ve İstanbul’da eş zamanlı ilk modern Kızılay Kan Merkezleri açılarak kan bankacılığı alanında da hizmet vermeye başlanmıştır.⁴ Geçmiş bu kadar eskiye dayanmasına rağmen Türkiye’de kan bağışı oranı hala istenen seviyelerde değildir. Gelişmiş ülkelerdeki gönüllü kan bağışının nüfusa oranı %5 iken, Türkiye’de bu oran %1.5’tir.⁵

Kan bağışında bulunmak kişilere bedenen ve psikolojik olarak olumlu katkıda bulunmaktadır. Kan bağışı sonrasında, kan yapıcı doku ve organlar uyarılarak, yeni kan yapımına sevk edilir; bu sayede kan hücreleri yenilenmiş olur. Kan bağışı sonrası kandaki yüksek yağ oranı düşer. Kan bağışçısı her bulunduğu bağış esnasında, HIV (Human Immunodeficiency Virus), Hepatit B, Hepatit C, sifilis gibi tedavi edilmediği takdirde ciddi sonuçlar doğurabilecek enfeksiyon etkenlerinin de taramasından geçmiş olur.

Kan ihtiyacı bütün toplumları ilgilendiren önemli bir sorundur. Klinik tıp her yıl ilerledikçe kan bağışına olan ihtiyaç da artmaktadır.⁶ Her yıl milyonlarca hayatın kan bağışı sayesinde kurtulduğu bilinmesine rağmen, kan bağışı ile ilgili pek çok yanlış bilgi, tutum, davranış, inanç ve korkular kan bağışı gönüllüğünü engelleyebilmektedir. Kan bağışı ile ilgili yanlış bilgi, inanç ve önyargılara sık rastlanmaktadır.⁷ Bazı bireylerin bağışta buldukları kanın başkalarının hayatının kurtarılmasında nasıl kullanılabileceğinin farkında olmadığı, bazılarının kan bağışının kendi sağlığını tehlikeye attığını düşündükleri bilinmektedir.⁷ Toplumun kan gereksinimi ve kan bağışı konusunda neleri, ne kadar ve ne derece doğru bildiğinin tespit edilmesi bir gerekliliktir. Bu çalışmada toplumun transfüzyon amaçlı kan verme önündeki engelleri ve bu konudaki tutum ve davranışlarını belirlemek ve kan bağışı ile ilgili farkındalığı artırmak için hangi aşamalarda eksiklik olduğunu tespit etmek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel tipte tanımlayıcı araştırma olarak tasarlanan bu çalışma Nisan 2019- Mayıs 2019 tarihleri arasında, Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü tarafından gerçekleştirildi. Kan verme önündeki engelleri belirlemek amacıyla planlanan çalışma için, literatür taramasının ardından, 4’ü kişilerin sosyodemografik bilgilerini 27’si kan bağışı ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlarını sorgulamak üzere toplam 31 sorudan oluşan dijital anket, örneklem seçimine gidilmeden, gönüllülük esasına dayanarak, ulaşılabilen 18-65 yaş arası bireylere, çalışmanın amacı hakkında bilgi verildikten sonra uygulandı. Bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, eğitim durumu, aylık gelir düzeyi, daha önce kan verme ve kan alma, daha önce kan bağışında bulunma, daha önce ameliyat olma, daha önceki kan bağışında sağlık sorunu yaşama durumu, bağımlı değişkenler; düzenli olarak kan bağışı yapma, düzenli olarak kan bağışı yapmak isteme durumu, olarak belirlendi. Verilerin analizinde SPSS ver. 21 (Statistical Package for the Social Sciences) kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak gösterildi ve istatistiksel analiz için ki kare testi

kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan gerekli izin alındı (03/04/2019-715w22473/050.01.04).

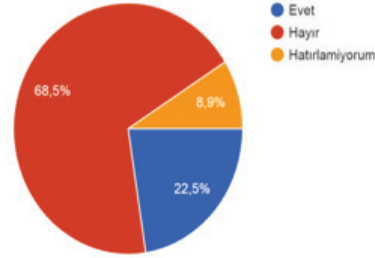
BULGULAR

18-60 yaş arası kişilere uygulanan ankete toplam 458 kişi yanıt vermiş olup katılımcıların 231'i (%51.2) kadın, 220'si (%48.8) erkekti. Yaş aralıklarına göre bakıldığında, 361 (%80.2) kişi 18-30 yaş arası ile yaş dağılımının, eğitim durumuna göre bakıldığında ise 308 (%68.4) kişi lisans mezunu olarak, eğitim kategorisinin çoğunluğunu oluşturmaktaydı. Anket sonucuna göre katılımcıların gelir düzeyi %70.6 oranıyla 3000 TL ve altında idi. Katılımcıların sosyodemografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bağımsız değişkenler	N	(%)
Yaş (n=450)		
18-30	361	80.2
31-40	61	13.6
41-50	19	4.2
51-60	9	2.0
Cinsiyet (n=451)		
Kadın	231	51.2
Erkek	220	48.8
Eğitim Durumu (n=450)		
İlkokul	19	4.2
Ortaokul/Lise	81	18.0
Lisans	308	68.4
Yüksek lisans/ Doktora	42	9.3
Aylık Gelir Düzeyi (n=422)		
3000 TL ve altı	298	70.6
3001-5000 TL	48	11.4
5001-7500 TL	34	8.1
7501-10.000 TL	13	3.1
10.001 TL ve üstü	29	6.9

Ankette sorulan “düzenli kan bağışı yapıyor musunuz?” sorusuna 448 katılımcının %90.2'si hayır cevabını vermiştir. Çalışmadaki 448 katılımcının %68.5'i daha önce hiç

kan bağışı ile ilgili bilgilendirme eğitimi almadıklarını belirtmiş olup, katılımcıların kan bağışı ile ilgili bilgilendirme eğitimi alma durumları Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. Katılımcıların Kan Bağışı Hakkında Daha Önce Bilgilendirme Eğitimi Alma Durumları

Araştırmanın sonuçlarına göre, 449 katılımcıdan %91'i daha önce kendisine kan vermediğini, %63'ü daha önce kan bağışında bulunmadığını, %60'ı daha önce ameliyat geçirmediğini belirtmiştir. “Önceki kan bağışınızda sağlık sorunu ya da olumsuzluk yaşadınız mı?” sorusuna katılımcıların %84'ü herhangi bir sorun, olumsuzluk yaşamadım, %9'u yaşadım, %7'si hatırlamıyorum şeklinde cevap vermiştir. “Kan bağışı yapmanıza engel hastalığınız var mı?” sorusuna ise katılımcıların %64'ü “hayır” şeklinde yanıtlamıştır.

Çalışmada 230 kadın katılımcının %4.3'ü, 218 erkek katılımcının ise %15.6'sı düzenli olarak kan bağışında bulunduğunu belirtmiştir ($p < 0.001$) (Tablo 2).

Bağımsız Değişken	Düzenli kan bağışında bulunma davranışı		Toplam**	p*
	Evet (n / %)	Hayır (n / %)		
Cinsiyet			n (%)	
Kadın	10 (4.3)	220 (95.7)	230 (100)	<0.001
Erkek	34 (15.6)	184 (84.4)	218 (100)	

*Ki Kare testi ($\chi^2=14.74$, Serbestlik derecesi:1, $p < 0.001$)
** Satır toplamları

Katılımcıların %78.8'i kan bağışlamanın sağlığa faydalı olduğunu, %89'u kan bağışı sonrası kilo kaybedilmediğini

belirtmişlerdir.

“Size ya da bir yakınınıza lüzüm halinde kanı nereden temin edebilirsiniz?” sorusunu katılımcıların %43’ü yakınlarından, %26’sı hastaneden, %23’ü Kızılay’dan, %8’i gönüllü vatandaşlardan ve %0.5’i para ile temin ederim şeklinde cevaplamışlardır.

Katılımcıların %34.1’i kan verirken enfeksiyon kapma korkusu olduğunu, %26.4’ü kan bağışında bulunurken kullanılan malzemelerin hijyeni konusunda şüphe duyduğunu belirtmiştir. Kimlerin kan bağışı yapabileceği ile ilgili sorulan anket sorusuna %30 katılımcı, bir kan verme işleminin ne kadar sürebileceği konusunda sorulan anket sorusuna ise %33 katılımcı “bilgi sahibi değilim” cevabını vermiştir. Katılımcıların %95’i, kan bağışı esnasında kanı alan personelin gülyüz göstermesinin ya da rahatlatıcı konuşmada bulunmasının önemli olduğunu belirtmiştir. “Hastane, doktor, hemşire, iğne ve kan tutması gibi korku-

larınız var mı?” sorusuna katılımcıların % 30’ü evet cevabını vermiştir. Kan bağış noktasının uzaklık ya da yakınlığının kan verme isteğinde etkili olup olmadığı sorusuna %50 katılımcı evet cevabını vermiş olup, %43’ü Kızılay’ın gönderdiği mesajlar ve reklamların, kan verme konusunda bireyleri teşvik ettiğini söylemişlerdir. Katılımcıların %76’sı kan bağış arabasının buldukları bölgeye gelmesini, %53’ü ise kendilerine belli aralıklarla hatırlatılma yapılmasını istediklerini belirtmişlerdir. Katılımcıların kan bağışıyla ilgili bilgi ve tutumları tablo 3’de gösterilmiştir.

“Kan bağışı hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?” sorusuna lisans ve üstü eğitimini tamamlayanların %46’sı, “Kızılay’ı kan bağışı hususunda güvenilir buluyor musunuz?” sorusuna ise %71’i evet cevabını vermiştir. Katılımcıların eğitim durumlarına göre kan verme ile ilgili bilgi ve tutumları tablo 4’de gösterilmiştir.

Katılımcılara “kan verme önündeki engellerin neler ola-

Tablo 3. Katılımcıların Kan Bağışıyla İlgili Bilgi ve Tutumları

Kan bağışı ile ilgili sorular	Evet n(%)	Hayır n(%)	Kararsızım n(%)
1.Kan bağışı hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz? (n=448)	193 (%43.1)	159 (%35.5)	96 (%21.4)
2.Kimlerin kan bağışı yapabileceği konusunda bilginiz var mı? (n=448)	265 (%59.2)	134 (%29.9)	49 (%10.9)
3.Kan bağışlama işleminin ne kadar sürebileceği konusunda bilginiz var mı? (n=447)	267 (%59.7)	148 (%33.1)	32(%7.2)
4.Kan bağışının nerelere yapılabileceğini biliyor musunuz? (n=449)	383 (%85.3)	50 (%11.1)	16 (%3.6)
5.Size göre sık görülen kan gruplarına ihtiyaç daha az mıdır?	108 (%24.1)	219 (%48.8)	122 (%27.2)
6.Kan bağışladığınızda kilo kaybedeceğinizi düşünüyor musunuz? (n=449)	29 (%6.5)	399 (%88.9)	21 (%4.7)
7.Kan bağışlamanın sağlıklı olduğunu düşünüyor musunuz? (n=449)	354 (%78.8)	22 (%4.9)	73 (16.3)
8.Hastane, doktor, hemşire, iğne ve kan tutması gibi korkularınız var mı? (n=449)	103 (%22.9)	323 (%71.9)	23 (%5.1)
9.Kan bağışında bulunulurken kullanılan malzemelerin hijyeni konusunda şüphelenir var mı? (n=450)	119 (%26.4)	245 (%54.4)	86 (%19.1)
10.Kan verirken enfeksiyon kapma korkunuz var mı? (n=449)	153 (%34.1)	234 (%52.1)	62 (13.8)
11.Kanınızı alan sağlık personelinin size karşı tutumu (gülyüz, rahatlatma.....) sizce önemli midir? (n=450)	426 (%94.7)	15 (%3.3)	9 (%2.0)
12.Kızılay’ı kan bağışı hususunda güvenilir buluyor musunuz? (n=448)	336 (%75.0)	48 (%10.7)	64 (%14.3)
13.Bağışladığınız kanın kimin için kullanılacağını bilmemek sizin bağış fikrinizi etkiler mi? (n=450)	98 (21.8)	313 (%69.6)	39 (%8.7)
14.Kan bağışı noktasının uzaklığı veya yakınlığı kan vermenizi etkiler mi? (n=448)	226 (%50.4)	182 (%40.6)	40 (%8.9)
15.Kızılay’ın gönderdiği mesajlar ve reklamları sizi kan bağışına teşvik ediyor mu? (n=447)	193 (%43.2)	170 (%38)	84 (%18.8)
16.Kan bağışı arabasının belirli zamanlarda sizin olduğunuz bölgeye gelmesi sizi kan bağışına teşvik eder mi? (n=449)	341 (%75.9)	52 (%11.6)	56 (%12.5)
17.Kan bağışının karşılığında size para ödenmesini ister misiniz? (n=449)	54 (%12)	375 (%83.5)	20 (%4.5)
18.Düzenli kan bağışı yapmak ister misiniz? (n=448)	241 (%53.8)	54(%12.1)	153 (%34.2)
19.Düzenli kan verme konusunda belli aralıklarla hatırlatma yapılmasını ister misiniz? (n=449)	240 (%53.5)	144 (%32.1)	65 (%14.5)

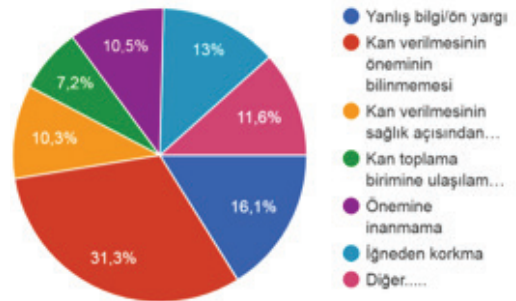
Tablo 4. Katılımcıların Eğitim Durumlarına Göre Kan Verme İle İlgili Bilgi ve Tutumları

Kan bağışı ile ilgili sorular		Eğitim Durumları		p*
		Lise ve Altı n (%)	Lisans ve lisans üstü n (%)	
Kan bağışı hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?	Evet	32 (%32.0)	161 (%46.4)	0.013
	Hayır	47 (%47.0)	111 (%32.0)	
	Kararsızım	21 (%21.0)	75 (%21.6)	
	Toplam**	100 (%100)	347 (%100)	
Size göre sık görülen kan gruplarına ihtiyaç daha az mıdır?	Evet	30 (%30.3)	78 (%22.3)	0.087
	Hayır	39 (%39.4)	180 (%51.6)	
	Kararsızım	30 (%30.3)	91 (%26.1)	
	Toplam**	99(%100)	349 (%100)	
Kan bağışladığınızda kilo kaybedeceğinizi düşünüyor musunuz?	Evet	7 (%7.1)	22 (%6.3)	0.942
	Hayır	87 (%87.9)	311 (%89.1)	
	Kararsızım	5 (%5.1)	16 (%4.6)	
	Toplam**	99 (%100)	349 (%100)	
Kan bağışında bulunulurken kullanılan malzemelerin hijyeni konusunda şüphelenir var mı?	Evet	25 (%25)	94 (%26.9)	0.909
	Hayır	55 (%55)	190 (%54.4)	
	Kararsızım	20 (%20)	65 (%18.6)	
	Toplam**	100 (%100)	349(%100)	
Kan verirken enfeksiyon kapma korkunuz var mı?	Evet	33 (%33.3)	119 (%34.1)	0.352
	Hayır	48 (%48.5)	186 (%53.3)	
	Kararsızım	18 (%18.2)	44 (%12.6)	
	Toplam**	99 (%100)	349 (%100)	
Kızılay'ı kan bağışı hususunda güvenilir buluyor musunuz?	Evet	89 (%89.9)	246 (%70.7)	<0.001
	Hayır	3 (%3.0)	45 (%12.9)	
	Kararsızım	7 (%7.1)	57 (%16.4)	
	Toplam**	99(%100)	348(%100)	

* Ki Kare testi

** Sütun toplamaları

bileceği” ile ilgili görüşleri sorulduğunda sırasıyla %31 oranında kan vermenin öneminin bilinmediği, %16 oranında yanlış bilgi / ön yargı, %13 oranında iğneden korkma, %11 oranında kan vermenin önemine inanmama, %10 oranında kan vermenin sağlık açısından yararının bilinmemesi ve %7 oranında kan toplama birimlerine ulaşılabilmesi cevapları alınmıştır. Sonuçlar Grafik 2’de gösterilmiştir.



Gratik 2. Katılımcılara Göre Kan Verme Önündeki Engeller

TARTIŞMA

Hayat kurtaran ve sağlığı iyileştiren kan nakline ihtiyaç, gerek kırsal gerekse kentsel alanlarda herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Yeterli ve güvenli kan temini, kan nakli enfeksiyon prevalansı en düşük olan düzenli, gönüllü kan bağışçıları ile sağlanabilir.⁸

Kan bağışlama tutum ve davranışı tüm dünyada ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde toplum sağlığı açısından önemli bir konudur. Bu konu ile ilgili; kan bağışlama niyeti, gönüllü kan donörlüğü ve kan bağış davranışının tahmin edilmesi; kan bağışı ve kan donörlüğü önündeki unsurların neler olduğunu ortaya koymaktır.

Çalışma sonuçlarımıza göre kadın katılımcıların %4.3'ü, erkek katılımcıların %15.6'sı düzenli kan bağışında bulduklarını ifade etmişlerdir (p<0.001). Bulduğumuz bu oranlar Nwogoh ve ark.'nın Nijerya'da yaptıkları çalışmadaki sonuçlara benzer sonuçlardı (p=0.003).⁹ Kadınlar ve erkekler arasındaki bağış oranlarındaki bu fark, kadınların gebelik ve doğum nedeniyle faklı antikorlara sahip olması ve bundan dolayı alıcıda transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı (Transfusion-related acute lung injury-TRALI) gelişme riski nedeniyle ilk tercih olarak düşünülmemesi nedeniyle olabilir.

Çalışmamızda katılımcıların %63.3'ü daha önce hiç kan bağışında bulunmadığını belirtmiş olup bu oranlar, Hindistan'daki tıp fakültesindeki öğrencilerinde yapılan çalışmada %90, Suudi Arabistan'daki tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan çalışmada %84 bulunmuştur.^{10,11} Sonuçlar arasındaki farklılık, bizim çalışmamızın öğrenci dışındaki bireylere de uygulanmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Katılımcıların %34'ü kan verirken enfeksiyon kapmaktan korktuklarını belirtmiş olup, Bachhotiya ve ark.'nın dış hekimliği öğrencilerinde yaptığı çalışmadaki %4.8 oranına göre yüksek bulunmuştur. Aradaki fark genel toplumun enfeksiyon bilgi düzeyinin, sağlık üzerine eğitim alan gruba göre daha düşük olmasından kaynaklanabilir.¹²

“Kan bağışının kilo kaybına neden olduğunu düşünüyor musunuz?” sorusuna katılımcıların %89'u hayır cevabını vermiş olup Jamaika'da yapılan benzer bir çalışmada da katılımcıların %88.5'i hayır cevabını vermişlerdir.¹³

Ahmed ve ark.'ı, 2012 yılında yaşları 17-25 arasında olan 600 tıp fakültesi öğrencisine yaptıkları kan bağışı bilgi, tutum ve davranış çalışmasında, katılımcıların %50'sinin kan bağışı konusunda istekli olduğunu göstermişlerdir.¹⁴ Bizim çalışmamızda, katılımcıların %80'i 18-30 yaş arasında olup, düzenli kan bağışında bulunmak isteyenlerin oranı Ahmed ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde %53 olarak bulunmuştur.

“Kan bağışı karşılığında size para ödenmesini ister misiniz” sorusuna katılımcıların %12'si evet cevabını vermiş olup Aslami ve ark.'nın tıp fakültesi öğrencilerinde yaptığı benzer çalışmada bu soruya evet diyenlerin oranı çalışmamızın sonuçlarının aksine %2 olarak bulunmuştur.¹⁰ Bu fark bizim çalışmamızın genel popülasyonda yapılmış olmasından, Aslami'nin çalışmasının kan vermenin önemi konusunda daha fazla bilgi sahibi olan tıp fakültesi öğrencilerinde yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Nijerya'da yapılan benzer çalışmada ise kan bağışı karşılığında katılımcıların %14'ü nakit para, %8'i hediye belediklerini ifade etmişlerdir.¹⁵ Bu farklılık ise ülkenin refah seviyesindeki gerilikle açıklanabilir.

Katılımcıların %23'ü hastane, doktor, hemşire, iğne ve kan tutması gibi korkuları olduğunu belirtmiş olup bu sonuçlar Alanazi ve ark.'nın Suudi Arabistan'da 300 tıp fakültesi öğrencisiyle yaptığı çalışmada katılımcıların %24'ü, Siromani ve ark.'nın 18-59 yaş arası gönüllü katılımcılarla yaptığı çalışmada ise %39 olarak bulunmuştur.^{11,16}

Yıldız ve ark.'nın Mersin ilinde yaptığı kan bağışına genel bakış anket çalışmasında, katılımcıların %93'ü personelin güler yüzlü olmasının önemli olduğunu belirtmişken, aynı soruya bizim katılımcılarımızın da %95'i evet cevabını vermiştir.⁵

Çalışmada “düzenli kan bağışı yapmak ister misiniz?” sorusuna katılımcıların %54’ü evet yanıtını verirken %12’si hayır, %34’ü kararsızım yanıtını vermiştir. Bu bulgulara göre kan vermenin önündeki engeller araştırıldığında; %23’ü kan bağışı yapmasına engel teşkil eden bir hastalığının bulunup bulunmadığını bilmediğini belirtmiştir. Katılımcıların %23’ü ise hastane, doktor, hemşire, iğne ve kan tutması gibi korkusunun olduğunu belirtmiştir. Katılımcıların %22’si bağışladığı kanın kimin için kullanılacağını bilmemesinin bağış fikrini etkilediğini belirtmiştir. “Kan bağışı hakkında yeterli bilgiye sahip misiniz?” sorusuna %36,4’ü hayır, %21,8’i kararsızım cevabını vermiştir. “Kan verirken enfeksiyon kapma korkunuz var mı?” sorusunu katılımcıların %33,5 “evet”, %14,2 ise “kararsızım” şeklinde yanıtlamıştır. Size göre kan vermenin önündeki en önemli engel hangisidir?” sorusuna katılımcıların %31’i kan verilmesinin önemini bilmemesi, %16’sı yanlış bilgi/ön yargı, %11’i kan vermenin önemine inanmama, %10’u kan verilmesinin sağlık açısından yararının bilmemesi cevaplarını vermiştir. Bu oranlar kan bağışı konusunda toplumun yetersiz, yanlış bilgi ve inancıya sahip olduğunu ve bu eksikliğin eğitimle kırılabileceğini göstermektedir.

Katılımcıların %11,1’i kan bağışını nereye yapacağını bilmediğini, %4’ü ise bilgisinden emin olmadığını belirtmiştir. Ankette sorulan “Kan bağışı noktasının uzaklığı veya yakınlığı kan vermenizi etkiler mi?” sorusuna %50 oranında “evet” yanıtı alınmıştır. Katılımcıların %76’sı, kan bağış arabasının belirli zamanlarda buldukları bölgeye gelmesinin kan bağışını artıracaklarını, bireylerin %54’ü, düzenli aralarla kan isteminin hatırlatılmasının gerekli olduğunu ifade etmişlerdir. Bu bağlamda katılımcıların sorulara verdikleri yanıtlardan ortaya çıkan bu oranlar bizlere, sosyal medya, kamu spotları, sivil toplum örgütleri aracılığıyla, toplumu sürekli olarak bilgilendirmenin ve düzenli olarak kan bağışı reklamlarının yapılmasının kan bağışı konusunda farkındalığı artırmada yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Literatürde kan bağışı ile ilgili bilgi tutum ve davranışlarının genç nüfus popülasyonunda araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamız da her ne kadar 18-65 yaş arasındaki gönüllülere yapılmış olsa da katılımcıların %80’i 18-30 yaş arasından oluştuğu için genç nüfusun toplumdaki sağlığı teşvik edici faaliyetlere katkısı açısından önemli bir çalışmadır.

SONUÇ

Bu çalışma bizim, kan bağışı konusunda arz talep arasındaki boşluğu doldurmak için toplumdaki bireylerin kan bağışı konusunda eğitimine, kan bağışı kampanyalarına daha fazla önem vermemiz gerektiğini göstermektedir. Özellikle kişilerin doğru sandıkları yanlış bilgileri, güven-sizlikleri, korkuları ancak kaliteli bir eğitim programıyla çözülebilir. Bu konuda sadece sağlık hizmet sunucularına değil, kan toplama merkezlerine de önemli görevler düşmektedir.

Kaynaklar

1. Solaz N, Ülkemiz Ulusal Kan Politikası ve Donör Kazanım Stratejisi. Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Kurs Kitabı, Şan Ofset, İstanbul 2004.
2. <http://www.who.int/iris/handle/10665/66183> (ET:29.04.2019).
3. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability> (ET:29.04.2019).
4. <https://www.kanver.org/sayfa/hakkimizda/tarihcemiz/33> (ET:29.04.2019).
5. Yıldız Ç, Emekdaş G, Kamk A, Tiftik N, Solaz N, Aslan G, et al. Neden Kan Bağışlamıyoruz. Mersin İli'nde Yaşayanlarda Kan Bağışına Genel Bakış: Anket Çalışması. İnfeksiyon Dergisi 2006; 20(1): 41-55.
6. Yerpude NP, Jogdand SK. A Cross-Sectional Study on Knowledge, Attitude and Practice on Blood Donation among Medical Students of South India. Int J Med Health Sci. 2013; 2(4): 382-385.
7. Çetin AT. Donor selection and predonation screening tests. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3(36): 23-36.
8. https://www.who.int/features/factfiles/blood_transfusion/en/ (ET:29.04.2019).
9. Nwogoh B, Aigberadion U, Nwamadi AI. Knowledge, Attitude, and Practice of Voluntary Blood Donation among Healthcare Workers at the University of Benin Teaching Hospital, Benin City, Nigeria. Journal of Blood Transfusion 2013;1-6.
10. Aslami AN, Jobby A, Simon S, Nazarudeen N, Raj P, Ramees M, et al. Assessment Of Knowledge, Attitude And Practice (Kap) Of Blood Donation Among Mbbs Students Of A Medical College In Kollam, Kerala. J of Evolution of Med Dent Sci 2015;4(35):6086-6095.
11. Alanazi MT, Elagib H, Aloufi HR, Alshammari BM, Alanazi SM, Alharbi SF et al. Knowledge attitude and practice of blood donation in Hail University. International Journal of Community Medicine and Public Health 2018; 5(3): 846-855.
12. Bachhotiya A, Arora VK, Mahashabde P. Evaluation Of Intervention On Voluntary Blood Donation Among 1st Prof Medical And Dental Students Of Index Medical College, Indore (Mp), India. National Journal of Community Medicine.2014; 5(2): 223-226.
13. Bourne PA, Richards S, Holder-Nevins D. Knowledge, Attitude, Practices and Readiness among University Science Students toward Non-Remunerated Blood Donation in a Middle-Income Developing Country. TAF Prev Med Bull 2013; 12(5):529-538.
14. Ahmed Z, Zafar M, Khan AA, Anjum MU, Siddique MA . Knowledge, Attitude and Practices about Blood Donation among Undergraduate Medical Students in Karachi. J Infect Dis Ther 2014; 2(2): 1-4.
15. Olaiya MA, Alakija W, Ajala A, Olatunji RO. Knowledge, attitudes, beliefs and motivations towards blood donations among blood donors in Lagos, Nigeria. Transfusion Medicine 2004; 14: 13-17.
16. Siromani U, Tsubaki T, Daniel D, Mammen JJ, Nair SC. A perspective study on the attitude to and practice of voluntary blood donation in a tertiary referral hospital in South India. Afr J Med Health Sci 2014; 13(2): 85-89.

Diş Hekimlerinin Tıbbi Atık Yönetimi Konusundaki Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Araştırılması

Investigation of Knowledge, Attitudes and Behaviors of Dentists on Medical Waste Management

Merve Köseoğlu¹, Hande Toptan², Selma Altındış³

¹ Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

³ Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Merve Köseoğlu

Mithatpaşa Mah. Adnan Menderes Cad. No: 122/B Adapazarı/SAKARYA

T: +90 264 295 41 17 E-mail: mervekoseoglu89@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 25.03.2019

Bu çalışma, 1. Uluslararası Dental ve Oral Enfeksiyonlar Kongresi'nde (7-9 Eylül 2018, Sakarya, Türkiye) poster olarak sunulmuştur.

Orcid :

Merve Köseoğlu <https://orcid.org/0000-0001-9110-9586>

Hande Toptan <https://orcid.org/0000-0001-6893-8490>

Selma Altındış <https://orcid.org/0000-0003-2805-5516>

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı, diş hekimlerinin tıbbi atıkların toplanması ve bertaraf edilmesi konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarının incelenmesidir. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):245-252)
Gereç ve Yöntemler	Gerekli etik ve idari izinler alındıktan sonra 86 diş hekiminin katılımı ile gerçekleştirilen çalışma kapsamında, katılımcılara 19 soruluk dijital anket uygulanmıştır. Elde edilen veriler, tanımlayıcı istatistiksel metodlar ve Ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.
Bulgular	Çalışmaya katılan diş hekimlerinin %61,22' sinin kadın, %38,79' unun erkek, %51,81' inin 23-29 yaş arasında, %37,28' inin kamu hastanesinde çalışmakta olduğu ve %58,33' ünün herhangi bir branşta uzmanlığının olmadığı belirlenmiştir. Katılımcıların %70,61' inin tıbbi atık yönetimi konusunda eğitim aldıkları, %68,21' inin atıkları doğru renkli torbalara atmaya dikkat ettikleri, %71,77' sinin çalıştıkları kurumda atıkların ayrı poşetlerde toplandığı, %63,09' unda ayrı depolandığı, %78,63' ünde kesici ve delici atıkların darbeye dayanıklı tıbbi atık kutularında muhafaza edildiği belirlenmişken hekimlerin %81,23' ü biyotehlike amblemini doğru tanımlamıştır.
Sonuç	Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği konusunda eğitimler verilerek hekimlerin bilgi, tutum ve davranışlarının olumlu yönde etkilenmesi önerilmektedir.
Anahtar Kelimeler	Diş hekimliği; Tıbbi atık; Tıbbi atık imhası

Abstract

Objective	The aim of this study was to examine the knowledge, attitudes and behaviors of dentists on collection and disposal of medical wastes. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(2):245-252).
Materials and Methods	A digital questionnaire consists of 19 questions was applied to 86 dentists after ethical permissions. The data were analyzed using descriptive statistical methods and Chi-square test. Statistical significance was assessed at p <0,05.
Results	According to results of this study, 61,22% of the participating dentists were women, 38,79% were men, 51,81% were between 23-29 years, 37,28% were employed in public hospitals, and 58,33% did not specialised in any branch. 70,61% of participant dentists stated that they have received training in medical waste management, 68,21% said that they threw waste in the right colored bags. According to dentists' statements 71,77% of waste were collected separately, 63,09% of them were stored separately, 78,63% of sharp instruments were kept in special waste bins in their dental offices.
Conclusion	It is recommended that the knowledge, attitudes and behaviors of physicians should be affected positively by giving trainings on of medical waste management.
Keywords	Dentistry; Medical Waste; Medical Waste Disposal

GİRİŞ

İnsan ve hayvanların tanı, tedavi ve bağışıklaması sırasında oluşan ve araştırma laboratuvarlarında üretilen bütün atıklar tıbbi atık olarak tanımlanmaktadır.¹

Tıbbi atıkların bertarafında uluslararası standart genel ilkeler olduğu gibi, ülkelerin kendi belirledikleri yönetmelikler de mevcuttur.² Ülkemizde yayınlanan tıbbi atık kontrol yönetmeliğine göre, sağlık kuruluşlarından kaynaklanan atıklar; evsel nitelikli atıklar, tıbbi atıklar, tehlikeli atıklar ve radyoaktif atıklar olarak sınıflandırılmaktadır. Başta mutfak, bahçe ve idari birimlerden kaynaklanan kontamine olmamış atıklardan oluşan evsel nitelikli atıklar, siyah renkli plastik torbalarda toplanmalıdır. Ambalaj atığı, mavi renkli plastik torbalarda toplanması gereken, kontamine olmamış, tekrar kullanılabilir, geri dönüştürülebilir ve geri kazanılabilir plastik, metal, cam ve kağıt-karton atıklarıdır. Enfeksiyöz, patolojik ve kesici-delici atıklardan oluşan tıbbi atıklar, her iki yüzünde “Uluslararası Biyotehlike” amblemi ile “Dikkat Tıbbi Atık” ibaresini taşıyan kırmızı renkli plastik torbalarda toplanmalıdır. Kesici ve delici özelliği olan atıklar diğer tıbbi atıklardan ayrı olarak üzerinde “Dikkat! Kesici ve Delici Tıbbi Atık” ibaresi taşıyan plastik veya aynı özelliklere sahip lamine kartondan yapılmış kutu veya konteynerler içinde toplanmalıdır. Tehlikeli atıklar, genotoksik, farmasötik ve kimyasal atıklar ile ağır metal içeren atıkları (amalgam atıkları) ve basınçlı kapları içerir. Radyoaktif atıklar Türkiye Atom Enerjisi Kurumu mevzuatı doğrultusunda bertaraf edilen atıklardır.^{3,4}

Tıbbi atıklar, özellikleri nedeniyle hastalıklara ve yaralanmalara neden olabilmekte ve toplanma, taşınma ve bertaraf etmede çeşitli zorluklar oluşturmaktadır.⁵ Tıbbi atıkların zararlı etkilerinden, ilk başta sağlık çalışanları ve hastalar, bu atıkları toplayan ve bertaraf eden personel etkilenmektedir.⁶ Tıbbi atıkların bertarafındaki sorunlarda ve çevre kirliliği durumunda halk da risk altına girmektedir.⁷

Sağlık çalışanları, sağlık hizmetlerinin sonucunda oluşan atıkların toplanması, geçici depolama alanlarına taşınması, depolanması ve belediye görevlilerine tesliminden sorumludur. Tıbbi atık yönetiminin etkin bir şekilde yapılabilmesi için, sağlık çalışanlarının bu alanda bilgili olması son derece önemlidir.^{3,4}

Bu çalışmanın amacı, diş hekimlerinin tıbbi atıkların toplanması ve bertaraf edilmesi konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarının incelenmesidir. Çalışmanın hipotezi ise, farklı demografik özelliklere sahip diş hekimlerinin tıbbi atık yönetimine ilişkin bilgi, tutum ve davranışlarının farklı olduğudur.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma, sağlık kuruluşlarında görev yapan diş hekimlerinin tıbbi atık yönetimi konusundaki değerlendirmelerini ölçmeye yönelik kesitsel tipte tanımlayıcı araştırmadır. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 7152473/050.01.04/209 nolu etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlanmıştır. Anket çalışması, Temmuz- Ağustos 2018 tarihleri arasında, Türkiye genelinde, 85 diş hekiminin katılımı ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada literatürden yararlanılarak⁸ oluşturulan ve 19 sorudan oluşan bir anket kullanılmıştır. Diş hekimlerinden, kendilerine yöneltilen anket sorularını bireysel ve gönüllü olarak cevaplamaları istenmiştir.

Çalışma kapsamında, diş hekimlerine tıbbi atık bilgi düzeylerini ölçen 5 adet soru sorulmuştur. Çalışmaya katılan diş hekimlerinin sorulara verdiği her bir doğru cevap için 20 puan, yanlış cevap için 0 puan verilmiştir, soruların hepsine doğru yanıt verilebildiği takdirde elde edilecek maksimum puan %100 olacak şekilde hesaplanmıştır. Böylece çalışmaya katılan her bir diş hekimine için bir puan elde edilmistir. Hesaplanan puan toplamlarına göre 4 grup yapılmıştır. %25 ‘den az puan alanların bilgi düzeyleri “düşük”, %25 puan ile %50 puan arası alanların bilgi düzeyi “orta”, 50 puan ile 75 puan arası alanların bilgi düzeyleri

“iyi”, %75 ile %100 puan arası alanların bilgi düzeyleri “yüksek” sınıflandırılmıştır.⁹

İstatistiksel analiz SPSS 23,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sonucu sayı ve yüzde olarak verilmiştir ve gruplar arası farklılıkları karşılaştırmak için ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışma sonucunda, ankete katılan diş hekimlerinin %61,22’ sinin kadın, %38,79’ unun erkek; büyük bir kısmının (%51,81) 23-29 yaş aralığında; 1-5 yıl mesleki deneyime sahip (%58,33); kamu hastanesinde çalışmakta (%37,28) ve günlük 10 kişiden az sayıda (%45,12) hasta baktığı belirlenmiştir. Ayrıca, katılımcı diş hekimlerinin %58,33’ ünün herhangi bir branşta uzmanlığı yokken, %67,14’ ünün pratisyen diş hekimi olduğu belirlenmiştir. Türkiye’nin farklı bölgelerinden ankete katılan diş hekimlerinin demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan diş hekimlerinin %70,61’ i tıbbi atık yönetimi konusunda eğitim aldıklarını, %29,39’ u ise almadıklarını belirtmişlerdir.

Hekimlerin %85,89’u enfeksiyöz karakter taşımayan kağıt, karton, cam, metal, plastikler, pet şişe, teneke kutu vb. atıklar için mavi renkli ambalaj atığı torbası kullanılması gerektiğini belirtirken, %2,44’ü gerekmediğini ve % 11,67’si ise bu konuda bilgilerinin olmadığını belirtmişlerdir.

Hekimlerin %89,37’si enfekte olmamış mutfak atıkları, büro atıkları, bahçe atıkları, naylon torba vb. atıklar için siyah renkli evsel atık torbası kullanılması gerektiğini düşünürken, %1,21’i bunun gerekli olmadığını belirtmiş, %9,42’si ise bu konuda bilgilerinin olmadığını bildirmişlerdir.

Hekimlerin %85,94’ü kan, kan ürünleri, enfeksiyöz vücut sıvılarıyla kontamine olmuş nesnelere, çekilmiş diş, otopsi parçaları, bistüri, enjektör iğnesi gibi atıklar için kırmızı

Tablo 1. Çalışmaya katılan diş hekimlerinin demografik bilgileri

Yaş aralığı (yıl)	Kişi Sayısı (Yüzde)	Cinsiyet	Kişi Sayısı (Yüzde)
23-29	44 (51,81)	Kadın	52 (61,22)
30-39	27 (31,83)	Erkek	33 (38,78)
40-49	9 (10,58)	Akademik Unvan	Kişi Sayısı (Yüzde)
50 ve üzeri	5 (5,87)	Pratisyen Diş Hekimi	57 (67,14)
Mesleki Deneyim (yıl)	Kişi Sayısı (Yüzde)	Uzman / Dr Diş Hekimi	23 (27,08)
1-5	44 (51,83)	Dr. Öğretim Üyesi	3 (3,53)
6-10	19 (22,44)	Doçent	0 (0,00)
11-15	10 (11,77)	Profesör	2 (2,41)
15 yıldan fazla	14,1 (12,02)	Çalıştıkları Kurum	Kişi Sayısı (Yüzde)
Uzmanlık Alanı	Kişi Sayısı (Yüzde)	Kamu Hastanesi	31 (37,28)
Uzmanlığı Yok	49 (58,33)	Üniversite Hastanesi	25 (30,12)
Ağız Diş Çene Cerrahisi	2 (2,41)	Özel Poliklinik	14 (16,93)
Ağız Diş Çene Radyolojisi	2 (2,41)	Özel Muayenehane	13 (15,67)
Diş Hastalıkları ve Tedavisi	6 (7,14)	Günlük Hasta Sayısı	Kişi Sayısı (Yüzde)
Endodonti	3 (3,62)	10 kişiden az	37 (45,12)
Ortodonti	3 (3,62)	11-20 kişi	17 (20,68)
Pedodonti	3 (3,62)	21-30 kişi	18 (22,01)
Periodontoloji	4 (4,79)	30 kişiden fazla	10 (12,24)
Protetik Diş Tedavisi	12 (14,29)		

renkli plastik torba kullanılması gerektiğini düşünürken, %8,19'u bunun gerekli olmadığını belirtmiş ve %5,87'si bu konu hakkında bilgi sahibi olmadığını bildirmişlerdir.

Mevcut çalışmanın sonuçlarına göre, katılımcıların %81,23'ü biyotehlike amblemini doğru tanımlamıştır. Ancak katılımcıların %30,89'u tıbbi atıkların biriktirildiği kapaklı konteyner, kap, kovanın içerisinde en fazla ne kadar zaman bekletilebileceğini doğru cevaplamışlardır.

Mevcut çalışmanın sonuçlarına göre, dış hekimlerinin tıbbi atık bilgi sorularına doğru cevap verme yüzdeleri, bireylerin cinsiyeti (p=0,690), yaşı (p=0,493), mesleki deneyimi (p=0,676), akademik ünvanı (p=0,438), uzmanlık alanı (p=0,593) ve günlük baktıkları hasta sayısına (p=0,613) göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken; çalıştıkları kurum (p=0,039) ve tıbbi atık eğitimi alıp almamalarına göre (p=0,028) farklılık göstermektedir. Çalışmada, literatürden yararlanılarak, 50 puan ile 75 puan arası alanların bilgi düzeyleri "iyi", %75 ile %100 puan arası alanların bilgi düzeyleri "yüksek" olarak sınıflandırılmıştır.⁹ Özel polikliniklerde çalışan ve tıbbi atık eğitimi almayan dış hekimlerinin bilgi düzeyleri "iyi" bulunurken, diğer grupların bilgi düzeyleri "yüksek" bulunmuştur. Çalışmaya katılan tüm dış hekimlerinin %85,98'i tıbbi atık bilgi düzeyini ölçen soruları doğru cevaplamıştır. Bu nedenle, tüm dış hekimlerinin ortalama bilgi düzeyi "yüksek" bulunmuştur (Tablo 2).

Katılımcı dış hekimlerinin %68,21'i her zaman, %19,97'si sıklıkla, %7,13'ü bazen atıkları doğru renkli torbalara atmaya dikkat ettiklerini, %4,69'u ise hiçbir zaman dikkat etmediklerini bildirmişlerdir. Hekimlerin %32,88'i her zaman, %34,08'i sıklıkla, %23,51'i bazen atıkları yanlış torbalara attıkları zaman iş arkadaşlarını uyardıklarını, %9,43'ü ise hiçbir zaman dikkat etmediklerini belirtmişlerdir.

Dış hekimlerinin tıbbi atıkları doğru torbalara atma oranları cinsiyet (p=0,609), yaş (p=0,532), mesleki deneyim (p=0,404), uzmanlık alanı (p=0,721), akademik unvan (p=0,228), çalıştıkları kurum (p=0,272) ve günlük bakılan hasta sayısına (p=0,441) göre farklılık göstermezken; tıbbi atık kontrolü konusunda eğitim alan dış hekimleri, atıkları doğru torbaya atmaya istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (p=0,002) daha fazla dikkat ettiklerini belirtmişlerdir (Tablo 3).

Dış hekimlerinin atık ayırma dikkat etmeyen iş arkadaşlarını uyarma oranları cinsiyet (p=0,609), yaş (p=0,136), mesleki deneyim (p=0,195), uzmanlık alanı (p=0,214), akademik unvan (p=0,432), çalıştıkları kurum (p=0,432) ve günlük bakılan hasta sayısına (p=0,214) göre farklılık göstermezken; tıbbi atık konusunda eğitim alan dış hekimlerinin oranı, eğitim almayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek (p=0,037) bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 2. Çalışmaya katılan dış hekimlerinin doğru cevap yüzdelerinin çalıştıkları kurum ve tıbbi atık eğitimine göre karşılaştırılması			
	Kişi Sayısı (Yüzde)	P değeri	Bilgi Düzeyi
Çalıştıkları Kurum			
Kamu Hastanesi	30 (%96,89)	0,039*	Yüksek
Üniversite Hastanesi	24 (%96,03)		Yüksek
Özel Poliklinik	9 (%66,67)		İyi
Özel Muayenehane	11 (%85,72)		Yüksek
Tıbbi atık eğitimi			
Eğitim alan	55 (%91,73)	0,028*	Yüksek
Eğitim almayan	19 (%73,11)		İyi
Toplam	74 (%85,98)		Yüksek

*p<0,05= İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Tablo 3. Atıkları doğru torbaya atan ve atıklarını yanlış torbaya atan iş arkadaşlarını uyaran dış hekimlerinin tıbbi atık eğitimine göre karşılaştırılması

	Atıkları doğru torbaya atanlar		İş arkadaşlarını uyaranlar	
	Sayı (Yüzde)	P değeri	Sayı (Yüzde)	P değeri
Tıbbi Atık Eğitimi				
Eğitim alan	42 (%70,69)	0,002*	20 (%33,59)	0,037*
Eğitim almayan	16 (%63,78)		8 (%30,92)	
Toplam	58 (%68,21)		28 (%32,88)	

*p<0,05= İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Çalışmaya katılan hekimlerin %71,77'si her zaman, %14,11'i sıklıkla, %12,88'i bazen çalıştıkları kurumda, evsel, ambalaj ve tıbbi atıklar ayrı poşetlerde toplandığını, %1,24'ü hiçbir zaman toplanmadığını belirtmişlerdir. Hekimlerin %63,09' u her zaman, %16,72'si sıklıkla, %13,11'i bazen çalıştıkları kurumda, personel tarafından ünitelerden toplanan atıklar sınıflarına göre ayırım yapılarak depolandığını, %7,08'i hiçbir zaman depolanmadığını bildirmişlerdir. Katılımcı dış hekimlerinin %78,63 'ü her zaman, %17,86'sı sıklıkla, %3,61'i bazen çalıştıkları kurumda, dental tedaviler esnasında kullanılan kesici ve delici atıklar darbeye dayanıklı tıbbi atık kutularında muhafaza edildiğini belirtmişlerdir.

Tıbbi atıkların sınıfların ayrılarak toplanma oranları cinsiyet (p=0,743), yaş (p=0,359), mesleki deneyim (p=0,108),

uzmanlık alanı (p=0,102), akademik unvan (p= 0,096), günlük bakılan hasta sayısına (p=0,057) göre değişmezken; kamu hastanesinde çalışan (p<0,001) ve tıbbi atık eğitimi alan (p=0,002) dış hekimlerinin oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4).

Tıbbi atıkların sınıfların ayrılarak depolanma oranları kamu hastanesinde çalışan (p<0,001) ve tıbbi atık eğitimi alan (p=0,012) dış hekimlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunurken; yaş (p=0,665), cinsiyet (p=0,884), mesleki deneyim (p=0,242), akademik unvan (p= 0,324), uzmanlık alanı (p=0,330), günlük bakılan hasta sayısına (p=0,073) göre değişmediği belirlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Tıbbi atıkları cinsine göre ayrı toplayanların, ayrı depolayanların ve kesici delici atıkları ayrı kutularda depolayanların oranları

	Atıkları ayrı toplayanlar		Atıkları ayrı depolayanlar		Kesici delici atıkları kutuda depolayanlar	
	Yüzde	P değeri	Yüzde	P değeri	Yüzde	P değeri
Çalıştıkları Kurum						
Kamu Hastanesi	24 (%75,62)	0,000*	20 (%66,19)	0,000*	26 (%81,59)	0,034*
Üniversite Hastanesi	18 (%71,51)		16 (%63,32)		21 (%80,91)	
Özel Poliklinik	9 (%68,56)		8 (%60,89)		10 (%75,32)	
Özel Muayenehane	10 (%69,33)		10 (%61,43)		11 (%78,78)	
Toplam	61 (%71,77)		54 (%63,09)		68 (%78,63)	
Tıbbi Atık Eğitimi						
Eğitim alan	43 (%72,48)	0,002*	38 (%64,31)	0,012*	48 (%80,37)	0,043*
Eğitim almayan	18 (%69,79)		16 (%62,72)		20 (%77,32)	

*p<0,05= İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır

Kesici delici atıkların diğer atıklardan ayrı, karton kutularda saklanma oranları yaş ($p=0,859$), cinsiyet ($p=0,228$), uzmanlık alanı ($p=0,071$), akademik unvan ($p=0,496$), mesleki deneyim ($p=0,671$), günlük bakılan hasta sayısına ($p=0,266$) göre değişmezken; tıbbi atık eğitimi alan ($p=0,043$) ve kamu hastanesinde çalışan ($p=0,034$) dış hekimlerinin oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4).

TARTIŞMA

Sağlıkla ilgili girişimler sonrası oluşan atıklar, potansiyel enfeksiyon kaynağı olma riski nedeniyle günlük hayattaki diğer atıklardan farklılık gösterirler. Ancak, sağlık kuruluşları tarafından oluşturulan her atık enfeksiyöz değildir ve doğru bertaraf edilirse halk ve çevre sağlığı açısından tehlike oluşturmazlar.² Kontamine atıkların bilinmesi ve ayrımlarının doğru yapılması, hastaların, sağlık çalışanlarının, atıkları toplayan kişilerin, çevrenin ve toplumun, atıkların zararlı etkilerinden korunmasında fayda sağlayacak ve bertaraf işlemlerinin giderlerini ciddi ölçüde azaltacaktır.¹⁰

Mevcut çalışmanın sonuçlarına göre, hipotezimiz kısmi olarak kabul edilmiştir. Kamu hastanesinde çalışan ve tıbbi atık konusunda eğitim alan dış hekimlerinin bilgi düzeylerinin daha yüksek ve davranışlarının atık kontrol yönetmeliğine daha uygun olduğu bulunurken; diğer demografik özelliklere göre bilgi düzeyi ve tutum değişmemiştir. Bu durumun, kamu hastanelerinde, dış hekimleri ve yardımcı personele, tıbbi atık kontrolü eğitimlerinin belirli aralıklarla verilmesi ve efektif verilen eğitimler sonucunda dış hekimlerinin bilgi, tutum ve davranışlarının olumlu etkilenmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

İncesu ve Evirgen⁸ çalışmalarında, ağız ve diş sağlığı çalışanlarının %88,7'sinin hastane atıkları konusunda eğitim aldığını, %8'i ise eğitim almadıklarını belirtmiştir. Akbolat ve ark.¹¹ sağlık çalışanlarının %69,6'sının tıbbi atık yönetimi konusunda eğitim aldığını belirtmiştir. Terzi ve ark.¹² çalışmaları sonucunda, katılımcıların %80,5'inin tıbbi atık

yönetimi konusunda eğitim aldıklarını bildirmişlerdir.

Mevcut çalışmaya katılan hekimlerin %70,6'sı tıbbi atık yönetimi eğitimi aldıklarını, %29,4'ü ise almadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar Akbolat ve ark.¹¹ sonuçlarına benzer bulunmuştur.

Akbolat ve ark.¹¹ sağlık çalışanlarının tıbbi atık bilgi düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında, sağlık çalışanlarının %97,1'inin tıbbi atıkların kırmızı renkli torbalarda toplanması gerektiğini bildiğini, %62,8'inin evsel atıkların siyah torbalarda, %61,2'sinin geri dönüştürülebilir atıkların mavi torbalarda toplanması gerektiğini düşündüklerini bildirmişlerdir.

Rahman ve ark.¹³ sağlık kuruluşlarının tıbbi atıkları toplama, depolama ve bertaraf etme yöntemlerini araştırdıkları çalışmalarında, kurumların %69,2'sinde çöplerin sınıflandırılarak ayrı poşetlerde toplandığını, evsel atıkların %65,4'ünde siyah poşetlerde, tıbbi atıkların %57,7'sinde kırmızı poşetlerde toplandığını, kesici-delici tıbbi atıkların %69,2'sinde özel kaplarda toplandığını belirtmişlerdir. İncesu ve Evirgen⁸ ağız ve diş sağlığı hizmetleri çalışanlarının atıklar konusunda bilgi düzeylerinin belirlenmesini araştırdıkları çalışmalarında, katılımcıların %51,3'ünün evsel atıkları mavi torbalara, %43,3'ü siyah torbalara attığını belirtmişlerdir.

Mevcut çalışmaya katılan hekimlerin %85,9'unun ambalaj atıklarının mavi, %89,4'ünün evsel atıkların siyah, %85,9'unun tıbbi atıkların kırmızı renkli torbalarda toplanması gerektiğini bildiği anlaşılmıştır. Araştırmamızın sonuçlarına göre, hekimlerin tıbbi atık yönetimi konusundaki bilgi düzeyleri önceki çalışmalardan^{8,11,13} daha yüksek düzeyde bulunmuştur.

Hasçuhadar ve ark.¹⁴ sağlık personelinin %97,8'inin tıbbi atıkların uygun bir şekilde atılmasına dikkat ettiğini belirtirken, %2,2'sinin ise dikkat etmediğini belirtmiştir. Hindistan'da yapılan çalışmada, dış hekimlerinin %85'inin

atıkları çeşidine göre farklı renklerde torbalarda muhafaza edilmesi gerektiğini, %60'ı ise kesici ve delici atıkların özel kutularda saklanması gerektiğini bildiği belirlenmiştir.¹⁵

Çalışmamızda, ankete katılan diş hekimlerinin %68,2'si atıkları her zaman doğru renkli torbalara atmaya dikkat ettiğini, %63,1'i çalıştığı kurumda, personel tarafından ünitelerden toplanan atıkların her zaman sınıflarına göre ayırım yapılarak depolandığını ve %78,6'sı ise kesici ve delici atıkların her zaman darbeye dayanıklı tıbbi atık kutularında muhafaza edildiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar Hasçuhadar ve arkadaşlarının¹⁴ sonuçlarından farklılık göstermiştir.

İncesu ve Evirgen⁸ çalışmalarında, biyotehlike sembolünü katılımcıların %76,7'sinin doğru, %18,7'sinin ise hatalı

tanıdığını belirtmişlerdir. Akbolat ve ark.¹¹ çalışmasında, katılımcıların %89,3'ünün biyotehlike amblemini doğru tanıdığını, %10,7'sinin ise hatalı tanıdığını belirtmişlerdir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, katılımcıların %81,2'si biyotehlike amblemini doğru tanımlamış, %18,8'i ise yanlış tanımlamıştır.

Mevcut çalışmanın sonucunda, tıbbi atık eğitimi alan ve kamu hastanelerinde çalışan diş hekimlerinin tıbbi atık konusundaki bilgi düzeyleri daha yüksek, tutum ve davranışları daha olumlu bulunmuştur. Bu sonuçtan yola çıkarak, tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği doğrultusunda gerekli tedbirler alınarak ve sağlık çalışanlarına eğitimler verilerek, çalışanlara, hastalara, hasta yakınlarına ve çevreye risk oluşturmadan sağlık hizmetlerinin sürdürülebilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Aktaş F. Tıbbi ve Tehlikeli Atık Yönetimi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*.2014;18(1):99-103.
2. Devrim İ. Atık Yönetimi ve Dış Hekimliğinde Uygulamaları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*. 2011;3(11):169-78.
3. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/07/20050722-16.htm>.
4. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/01/20170125.pdf>.
5. Mohee R. Medical wastes characterisation in healthcare institutions in Mauritius. *Waste Management*. 2005;25(6):575-81.
6. Danchaiwittitrd S, Santiprasitkul S, Tiersuwan S, Naksawas K. Problems in the management of medical waste in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(10):140-4.
7. Pruss A, Giroult E, Rushbook P. Safe Management of Wastes from Health-Care Activities.; Geneva: World Health Organization; 1999; 1(1): 2-8.
8. İncesu E, Evirgen H. Ağız ve Dış Sağlığı Hizmetleri Çalışanlarının Atıklar Konusundaki Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi. *USAYSAD*. 2017;3(1):59-71.
9. Fotedar S, Sharma KR, Sogi GM, Fotedar V, Chauhan A. Knowledge and attitudes about HIV/AIDS of students in HP Government Dental College and Hospital, Shimla, India. *J Dent Educ*. 2013;77(9):1218-24.
10. Özerol İH. Tıbbi Atık Stratejileri Nelerdir? EN/ISO Normları Nelerdir? Avrupada Birlik? ABD'nin Yaklaşımı? Ülkemizde Durum? In: Gunaydın M, Esen S, Sanic A, Leblebicioglu H, editors. 4 Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi; Samsun: SİMAD; 2005:434-72.
11. Akbolat M, Işık O, Dede C, Çimen M. Sağlık çalışanlarının tıbbi atık bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2011;2(3):131-40.
12. Terzi Ö, Aker S, Sünter AT, Pekşen Y. Hastane Temizlik Elemanları ve Mesleki Enfeksiyon Riski: Bilgi ve Davranışlar Üzerine Bir Çalışma. *Turgut Özal Tıp Merk Derg*. 2009;16(1):7-12.
13. Rahman S, Açık Y, Gülbayrak C, Erhan D, Nazher K, Devci SE. Sağlık Kuruluşlarının Tıbbi Atıkları Toplama, Depolama ve Bertaraf Etme Yöntemleri. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2009;4(11):3-14.
14. Hascuhadar M, Kaya HZ, Suna H, Arslan T, Altınkaya S. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi personelinin tıbbi atık konusunda bilgi düzeyi. *Turkish Medical Journal* 2007;1(1):138-44.
15. Narang RS, Manchanda A, Singh S, Verma N, Padda S. Awareness of biomedical waste management among dental professionals and auxiliary staff in Amritsar, India, *Oral Health Dent Manag* 2012;11(4):162-8.

Lakrimal Kemik Kalınlığı ile Serum Kalsiyum Düzeyi Arasındaki İlişki

The Relationship Between Lacrimal Bone Thickness and Serum Calcium Level

Mahmut Atum¹, Nilgün Özkan Aksoy², Gürsoy Alagöz³

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Sakarya

³ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mahmut Atum

Sakarya İl Sağlık Müdürlüğü Camili Mah. Valilik Kampüsü 50100 Adapazarı, Sakarya

T: +90 555 809 62 75 E-mail: mahmutatum@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 07.01.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 02.04.2019

Orcid:

Mahmut Atum <https://orcid.org/0000-0001-8230-8137>

Nilgün Özkan Aksoy <https://orcid.org/0000-0001-8230-8137>

Gürsoy Alagöz <https://orcid.org/0000-0002-7614-5690>

Öz

Amaç	Nazolakrimal kanal (NLK) tıkanıklığı olan ve eksternal dakriyosistorinostomi (DSR) yöntemi ile ameliyat edilen hastalarda, lakrimal kemik kalınlığı (LKK) ile kan serum kalsiyum düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. (Sakarya Tıp Dergisi 2019, 9(2):253-257)
Gereç ve Yöntemler	NLK tıkanıklığı nedeni ile eksternal DSR ameliyatı yapılan 45 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Cerrahi sırasında lakrimal kemik parçası mikro-motor yardımıyla çıkarılarak, kemik pencere oluşturuldu. Kemikğin anatomik olarak dikey ve yatay boyutları ile üst, orta ve alt bölümlerinin kalınlıkları mikroskop altında pergel yardımı ile ölçülerek bu değerlerin kan serum kalsiyum düzeyleri ile ilişkisi incelendi.
Bulgular	Hastaların (n=45) yaş ortalaması 54,07±11,67 idi ve yaş aralığı 27-77 yıl idi. Hastaların cinsiyet dağılımı sırasıyla, erkek (n=8) % 17,80, kadın (n=37) % 82,20 şeklindeydi. NLK tıkanıklığı sebebiyle eksternal DSR ameliyatı yapılan hastaların dosyaları incelendi. Çıkarılan nazolakrimal kemiklerin alanlarının ortalaması 54,17±17,74 mm ² idi. LKK ise üst, orta ve alt 1/3'lük kısımlarda sırasıyla ortalama 1,45±0,60 mm, 2,13±0,86 mm ve 2,50±0,81 mm olarak bulunmuştur. Ortalama kan serum kalsiyum düzeyi 9,35±0,36 mg/dl olarak bulundu.
Sonuç	LKK ölçümleri açısından kadın-erkek arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır. (p>0,05) Ayrıca LKK ile kan serum kalsiyum düzeyleri arasında da herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. (p>0,05) Kadınlarda ve erkeklerde kan serum kalsiyum düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunamadı. (p>0,05)
Anahtar Kelimeler	nazolakrimal kanal tıkanıklığı; dakriyosistorinostomi; lakrimal kemik kalınlığı; kalsiyum

Abstract

Objective	The aim of this study was to investigate the relationship between lacrimal bone thickness (LBT) and blood serum calcium levels in patients with nasolacrimal duct (NLD) obstruction and external dacryocystorhinostomy (DCR). (Sakarya Med J 2019, 9(2):253-257).
Materials and Methods	The files of 45 patients who underwent external DCR surgery due to NLD obstruction were retrospectively analyzed. During surgery, the lacrimal bone fragment was removed with the help of micro-motor and a bone window was formed. Anatomically vertical and horizontal dimensions of the bone and the thickness of the upper, middle and lower sections were measured with the help of compasses under the microscope and the relationship of these values with blood serum calcium levels was examined.
Results	The mean age of the patients (n = 45) was 54.07 ± 11.67 and the age range was 27-77 years. The gender distribution of the patients was male (n = 8), 17.80% and female (n = 37), respectively. File records of patients who underwent external DCR surgery due to NLD obstruction were examined. The mean area of the removed nasolacrimal bones was 54.17 ± 17.74 mm ² . LBT was found to be 1.45 ± 0.60 mm, 2.13 ± 0.86 mm and 2.50 ± 0.81 mm in the upper, middle and lower 1/3 parts, respectively. The blood serum calcium level was found to be 9.35 ± 0.36 mg / dl.
Conclusion	There was no statistically significant difference between women and men in terms of LBT measurements. (p > 0.05) There was also no correlation between LBT and blood serum calcium levels. (p > 0.05) There was no significant difference between males and females in terms of blood serum calcium levels. (p > 0.05)
Keywords	nasolacrimal duct obstruction; dacryocystorhinostomy; lacrimal bone thickness; calcium

GİRİŞ

Nazolakrimal kanalın tıkanmasına bağlı olarak gelişen epifora yaygın olarak görülen oftalmik bir problemdir. Primer ve sekonder olmak üzere iki tip nazolakrimal kanal tıkanıklığı vardır. Primer edinsel nazolakrimal kanal (NLK) tıkanıklığı yetişkinlerde lakrimal kanal tıkanıklığının ana nedenidir, özellikle 50 yaşından sonra görülmektedir. NLK tıkanıklığının kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla olduğu bilinmektedir.¹ Eksternal dakriyosistorinostomi (DSR), NLK tıkanıklığında ilk tedavi seçeneğidir ve % 90 oranında başarıya sahiptir.² DSR ameliyatında lakrimal kemikten bir parça çıkarılır ve nazolakrimal kese ve burun mukozası arasında bir kanal oluşturulur. Böylece gözyaşının buruna drenajı sağlanır.

Büyüme yaşlarında ki kemik mineral birikimi/miktarı, ileri yaşlarda osteoporoz gelişme riskinin önemli bir belirleyicisidir.³ Kemik büyümesi sırasında kalsiyum alım miktarı, ileriki yaşlarda kemik kütlelerinin oluşumunda önemli bir rol oynar.^{4,5} Orta yaşlardan sonra erkeklere ve kadınlarda yılda ortalama %0,5-%1 oranında kemik kaybı meydana gelir.⁶ Kadınlarda bu durum menopoza sonrasında (östrojen eksikliğine bağlı) yılda %2-3 oranlarında olabilmektedir.⁷ Tüm bu çalışmalar vücuttaki kalsiyum miktarı ile vücuttaki kemik miktarı ve yoğunluğunun ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada amacımız; eksternal DSR yöntemi ile ameliyat ettiğimiz NLK tıkanıklığı olan hastalarda, lakrimal kemik kalınlığı (LKK) ile serum kalsiyum düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız retrospektif kesitsel tipte tanımlayıcı çalışma olarak dizayn edildi. Çalışmaya, Ocak 2016 ile Eylül 2018 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Oftalmoloji Kliniği Oküloplasti birimine başvuran ve NLK tıkanıklığı nedeni ile eksternal DSR ameliyatı yapılan hastalar dâhil edildi. Çalışmaya, mikro-motor yardımıyla eksternal DSR ameliyatı yapılan ve

ameliyat sırasında çıkarılan lakrimal kemik dikey ve yatay boyutları ile üst, orta ve alt bölümlerinin kalınlıkları mikroskop altında pergel yardımı ile ölçülerek dosyasına not edilmiş ve ameliyat öncesi kan serum kalsiyum düzeyi bilinen 45 hasta dâhil edildi.

Cerrahi teknik: Tüm hastalar tek cerrah (NÖA) tarafından lokal anestezi altında ameliyat edildi. Gerekli cerrahi alan temizliğinin ardından, medial kantall tendon seviyesinde 10-12 mm boyunda alt göz kapağına uzanan kavisli cilt insizyonu yapıldı. Orbicularis oculi kasına ait lifler, ön periost belirlenene kadar künt disseke edildi. Mikro-motor yardımı ile lakrimal kemik pencere açıldı. Lakrimal kese ve nazal mukoza bölgesinde H şeklinde flepler oluşturuldu. Uygun olan hastalarda posterior flepler 6,0 poliglaktin sütür ile sütüre edildi. Tüm hastalara bikanalikul silikon tüp entübasyonu yapılarak anterior flep 6,0 poliglaktin sütür ile sütüre edildi. Orbiküler kas ve cilt kapatılarak ameliyat sonlandırıldı. Çıkarılan lakrimal kemik parçasının dikey ve yatay boyutları ile üst, orta ve alt bölümlerinin kalınlıkları mikroskop altında pergel yardımı ile ölçülerek not edildi.

Ameliyat öncesi son bir ay içerisinde kan serum kalsiyum düzeyi ölçülmemiş, hipo-hiperkalsemiye neden olabilecek sistemik hastalığı olanlar (hipo-hipertiroidi, uzun süreli steroid kullanım öyküsü, sigara-alkol kullanımı), hipo-hiperparatiroidi hastalığı olanlar ve travma sebebiyle cerrahi geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatiksel analiz için SPSS (sürüm 18.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma (SS) ve milimetre (mm) olarak belirtildi. Hastaların sayısal verileri için tanımlayıcı analiz, dağılım normalliğinin analizi için Kolmogorov-Smirnov testi yapılmıştır. Normal dağılım gösteren bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik Student t testi, normal dağılım göstermeyenlerin analizinde ise non-parametrik Mann-Whitney U Testi, LKK ile serum kalsiyum düzeyi arasındaki ilişkinin analizi için Pearson korelasyon anali-

zi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bu çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan gerekli izin alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamız 45 hastayı kapsamaktaydı. Hastaların ($n=45$) yaş ortalaması $54,07 \pm 11,67$ idi ve yaş aralığı 27-77 yıl idi. Hastaların cinsiyet dağılımı sırasıyla, erkek ($n=8$) %17,80, kadın ($n=37$) %82,20 şeklindeydi. Kadın hasta sayısı erkek hastalardan yaklaşık 4 kat daha fazla idi. Hasta özellikleri ve ameliyat esnasında çıkarılan lakrimal kemik alanı, üst, orta ve alt LKK ile kan-serum kalsiyum düzeyleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Cerrahi sırasında çıkarılan lakrimal kemiklerin ortalama alanı $54,17 \pm 17,74$ mm² olarak bulunmuştur. LKK ise üst, orta ve alt 1/3'lük kısımlarda sırasıyla ortalama $1,45 \pm 0,60$ mm, $2,13 \pm 0,86$ mm ve $2,50 \pm 0,81$ mm olarak bulunmuştur. (Tablo 2) Kadınlarla erkekler arasında lakrimal kemik alan ve kalınlıkları açısından anlamlı bir fark yoktu. ($p > 0,05$). Ortama serum kalsiyum düzeyi $9,35 \pm 0,36$ mg/dl olarak bulundu. Serum kalsiyum düzeyi açısından kadınlar ve erkekler arasında anlamlı bir fark bulunamadı. ($p > 0,05$).

Pearson korelasyon analizine göre, cerrahi sırasında çıkarılan LKK (üst 1/3, orta 1/3, alt 1/3) ile serum kalsiyum seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilemedi. (sırasıyla $r=0,02$, $p=0,901$; $r=0,192$, $p=0,247$; $r=0,117$, $p=0,484$)

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve lakrimal kemik alanı, LKK ve serum kalsiyum düzeylerinin hasta bazı verileri

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Kemik alanı (mm ²)	LKK Üst 1/3 (mm)	LKK Orta 1/3 (mm)	LKK Alt 1/3 (mm)	Ca ²⁺ (mg/dl)
1	Erkek	44	108	0,90	1	1,50	9,50
2	Erkek	77	35	2	2	1,50	9,20
3	Kadın	56	42	1	2	2	9,30
4	Kadın	27	64	0,80	2	3,50	9,90
5	Kadın	52	80	1	1,5	2,50	9,40
6	Kadın	50	80	1	1,5	2,50	9,30
7	Kadın	57	72	1	1,5	2,50	9,20
8	Kadın	56	70	2	2	2	9,20
9	Kadın	50	56	2,50	2,5	2,50	9,40
10	Kadın	62	56	1,50	2,5	2	9,50
11	Kadın	65	72	2,50	5	4	9,90
12	Kadın	39	42	1	2	2,50	9,40
13	Kadın	57	42	1,50	3	3	9,80
14	Kadın	73	30	2,50	2,5	3	9,40
15	Kadın	50	54	2	3	3	9,50
16	Kadın	68	25	1	2	3	9,40
17	Kadın	55	50	1	1,5	2,50	9,80
18	Kadın	58	36	2	3	2	9,50
19	Kadın	59	56	1	1	2	9,10
20	Kadın	36	30	1,50	2,5	2,50	9,20
21	Erkek	66	42	2	2	2	9,40
22	Kadın	48	56	1,50	2	3	9
23	Kadın	45	35	0,80	1	1,50	9,40
24	Erkek	61	60	1	2	2,50	9
25	Kadın	61	56	1	2	3	8,30
26	Kadın	67	70	1	2	3	9,60
27	Erkek	54	72	2	2	3	9,30
28	Erkek	56	64	0,80	1	1	9,50
29	Kadın	57	50	0,80	1,5	1,50	9,30
30	Kadın	52	42	1,50	2,5	2,50	9,40
31	Kadın	31	90	2	4	4	9,10
32	Kadın	60	64	1,50	2	2	9,20
33	Kadın	60	70	1	1,5	1,50	9,30
34	Erkek	56	42	2	1,5	2	8,20
35	Kadın	54	49	1	2	3	9,40
36	Erkek	55	64	1	2	3	9,10
37	Kadın	53	48	2,50	4	4	9,30
38	Kadın	59	49	0,70	1,5	2	9,40
39	Kadın	27	35	1,50	1,5	2	9,70
40	Kadın	27	24	2	3	3	8,90
41	Kadın	61	60	2	2,5	2,50	9,70
42	Kadın	62	70	1	1,5	2	9,70
43	Kadın	62	49	3	4	5	9,70
44	Kadın	51	35	1	2	2,50	9,50
45	Kadın	57	42	1	1	1	9,60

LKK: lakrimal kemik kalınlığı, Ca: kalsiyum

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulgularının ortalaması ve minimum ve maksimum düzeyleri (n=45)

	Ortalama±SS	Min.	Max.
Yaş (yıl)	54,07±11,67	27,00	77,00
Kemik alanı (mm ²)	54,17±17,74	24,00	108,00
LKK (mm)			
Üst 1/3	1,45±0,60	0,70	3,00
Orta 1/3	2,13±0,86	1,00	5,00
Alt 1/3	2,50±0,81	1,00	5,00
Kalsiyum düzeyi (mg/dl)	9,35±0,36	8,20	9,90
LKK: lakrimal kemik kalınlığı, Min: minimum, Max: maksimum, SS: standart sapma			

TARTIŞMA

Yaptığımız literatür taramasında, LKK ile serum kalsiyum düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulamadık. Bu çalışma LKK ile serum kalsiyum düzeyi arasında ki ilişki inceleyen ilk çalışmadır.

Lakrimal kemik kalınlığı, geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda incelenmiştir.⁸⁻¹⁰ Hartikainen ve ark. yapmış olduğu çalışmada lakrimal kemiğin en ince olduğu yerden kalınlığı değerlendirilmiş ve ortalama kalınlık 106 µm (11-722 µm aralığında) olarak ölçülmüştür.⁸ Yine aynı çalışmada erkek hastalarda yaşla beraber LKK'da bir incelleme tespit edilmiş ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Oestreicher ve arkadaşlarının 32 hasta ile yapmış olduğu diğer bir çalışmada, LKK ve lakrimal kemik yoğunluğu ile sistemik kemik yoğunluğu karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı korelasyon olduğu belirtilmiştir.¹⁰ Bizim çalışmamızda erkek hasta sayısı az olmakla birlikte, erkekler ile kadınlar arasında LKK açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Kalsiyum alımının, kemik mineral yoğunluğunu artırarak kemik sağlığını etkilediği öngörülmektedir. Yapılan çalışmalar, diyet ile kalsiyum alımının artırılmasının, vücuttaki tüm kemiklerde bir ile iki yıl boyunca kemik mineral yoğunluğunu bir miktar artırdığını (% 0,6-1,8) göstermiştir.¹¹ Bir meta-analizde, kalsiyum veya kalsiyum/D vi-

tamini takviyesinin kalça kemiği kaybında % 0,5 oranında bir azalma ve omurga kemiği kaybında % 1,2 oranında bir azalma ile yaptığı gösterilmiştir.¹² Özellikle kadınlarda post menopozal dönemde östrojen azalmasına bağlı olarak kemik yoğunluğunda azalma meydana gelir.⁶ Kimmel ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, menopoz sonrası osteoporozu olan 90 kadın ile menopoz sonrası 34 sağlıklı kadının kemik biyopsileri karşılaştırılmıştır. Osteoporozu olan kadınlarda sağlıklı kadınlara göre kemik hacmi % 35 daha düşük ve kemik duvar kalınlığı % 12 daha düşük bulunmuştur.¹³ Yapılan randomize kontrollü çalışmalar, yaşlılarda insanlarda tek başına kalsiyum desteği veya kombine kalsiyum ve D vitamini desteği alınmasının kemiklerde kırık riskinde azalma sağladığını göstermiştir.¹⁴⁻¹⁶

Bizim çalışmamızda kadın hasta sayısının erkeklere göre yaklaşık 4 kat yüksek olmasına ve yaş ortalamasının 54 olmasına rağmen kadınlarla erkekler arasında kemik boyutlarında anlamlı bir fark görülemedi. Ayrıca tüm hasta grubunda serum kalsiyum düzeyi ile lakrimal kemik boyutları arasında bir korelasyon saptanamadı. Bunun sebebinin hastaların kalsiyum ve/veya D vitamini takviyesi alıyor olması olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızı planlarken bunun sorgulanmamış olması çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak değerlendiriyoruz.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif olması, pre-post menopozal ayrımının yapılmamış olması, hastaların kemik yoğunluğunun ölçülmemiş olması, hastaların kalsiyum/D vitamini takviyesi alıp almadıklarının sorgulanmamış olması, ameliyat sırasında hastaların kemik yoğunluğunun değerlendirilmemesi olarak sıralayabiliriz. Bu konuda daha geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda LKK ile cinsiyet arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Ayrıca LKK ile serum kalsiyum düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.

Kaynaklar

1. Bartley GB. Acquired lacrimal drainage obstruction: an etiologic classification system, case reports and a review of the literature. Part I. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1992;8(4):237-242.
2. Tarbet KJ, Custer PL. External dacryocystorhinostomy. Surgical success, patient satisfaction and economic costs. *Ophthalmology* 1995;102:1065-70.
3. Zhu K, Prince RL. Calcium and bone. *Clin Biochem* 2012;45(12):936-42.
4. Zhu K, Greenfield H, Zhang Q, Du X, Ma G, Foo LH, et al. Growth and bone mineral accretion during puberty in Chinese girls: a five-year longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2008;23:167-72.
5. Vatanparast H, Baxter-Jones A, Faulkner RA, Bailey DA, Whiting SJ. Positive effects of vegetable and fruit consumption and calcium intake on bone mineral accrual in boys during growth from childhood to adolescence: the University of Saskatchewan Pediatric Bone Mineral Accrual Study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:700-6.
6. Nordin BE, Need AG, Steurer T, Morris HA, Chatterton BE, Horowitz M. Nutrition, osteoporosis, and aging. *Ann N Y Acad Sci* 1998;854:336-351.
7. Prince RL. Counterpoint: estrogen effects on calcitropic hormones and calcium homeostasis. *Endocr Rev* 1994;15:301-309.
8. Hartikainen J, Aho HJ, Seppä H, Grenman R. Lacrimal bone thickness at the lacrimal sac fossa. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 1996;27(8):679-684.
9. Fayet B, Racy E, Assouline M, Zerbib M. Surgical anatomy of the lacrimal fossa: a prospective computed tomodensitometry scan analysis. *Ophthalmology* 2005;112(6):1119-1128.
10. Oestreicher JH, Chung HT, Hurwitz JJ. The correlation of clinical lacrimal bone density and thickness, established at the time of DCR surgery, with systemic bone mineral densitometry testing. *Orbit* 2000;19(2):73-79.
11. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2015;351:h4183.
12. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-666.
13. Kimmel DB, Recker RR, Gallagher JC, Vaswani AS, Aloia JF. A comparison of iliac bone histomorphometric data in post-menopausal osteoporotic and normal subjects. *Bone and Mineral* 1990;11(2):217-235.
14. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-676.
15. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-875.
16. Chapuy MC, Arlot MF, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and Calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-1642.

Sağlık Bilimleri Öğrencilerinde Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu ile Disfonksiyonu Tetikleyen Faktörler Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Investigation of The Relationship Between Temporomandibular Joint Dysfunction and Factors Triggering Dysfunction in Health Science Students

Abdurrahman Tanhan, Aysel Yıldız, İlksen Demirbüken, Mine Gülden Polat

Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Abdurrahman Tanhan

Marmara Üniversitesi, Başbüyük Kampüsü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Maltepe/İSTANBUL

T: +90 531 502 21 15 E-mail: : tanhan_abdurrahman@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 30.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 26.03.2019

Orcid:

Abdurrahman Tanhan <https://orcid.org/0000-0002-2235-9319>

Ayşe Yıldız <https://orcid.org/0000-0003-0739-6143>

İlksen Demirbüken <https://orcid.org/0000-0003-0566-5784>

Mine Gülden Polat <https://orcid.org/0000-0002-9705-9740>

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı, üniversite öğrencilerinde Temporomandibular eklem (TME) disfonksiyon gelişme riskini değerlendirmek; disfonksiyonu tetikleyen faktörler ile yaşam kalitesi, boyun disabilitesi ve psikolojik durum arasındaki ilişkiyi incelemektir. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):258-265)
Gereç ve Yöntemler	Dâhil edilme ve dışlanma kriterlerine göre sağlık bilimleri fakültesindeki 197 gönüllü öğrenci değerlendirildi. Değerlendirmede disfonksiyon gelişme riski TME ile ilişkili tetikleyici faktörlerin varlığı, psikolojik durumu Beck Depresyon Ölçeği, yaşam kalitesi SF-36 ve ağrıya dayalı disabilite durumu Northwick Park Boyun Ağrısı anketi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde Kruskal Wallis ve Spearman Korelasyon analizinden yararlanıldı.
Bulgular	Çalışmaya 197 üniversite öğrencisi (yaş ort: 20.79±2.13 yıl) alındı. Öğrencilerin %81.7'sinde TME bozuklukları ile ilgili en az bir semptom taşıdığı saptandı. TME disfonksiyon risk düzeyine göre boyun ağrısına bağlı disabilite düzeyi, psikolojik durum ve yaşam kalitesi arasında anlamlı fark olduğu saptandı (bütün değerler için p<0.01). Çalışmamızda öğrencilerin semptom sayısı ile boyun ağrısına bağlı disabilite şiddeti (r=0.397, p<0.001) ve psikolojik durum arasında (r=0.279, p<0.001) pozitif yönde zayıf korelasyon, SF-36 fiziksel (r=-0.328, p<0.001) ve mental komponentleri arasında (r=-0.305, p<0.001) negatif yönde zayıf korelasyon saptandı.
Sonuç	Araştırmamıza göre Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinin genel olarak % 80'den fazlası en az bir TME disfonksiyon belirtisi göstermektedir. TME ile ilgili problem riskindeki bu artış eklem biyomekanik olarak komşu vücut segmentlerini etkiliyor oluşu, disfonksiyonun disabilite, yaşam kalitesi ve psikolojik durumundaki bozulma ile olan yakın ilişkisine bağlanabilir.
Anahtar Kelimeler	Temporomandibular Eklem; Risk Değerlendirmesi; Yaşam Kalitesi

Abstract

Objective	The aim of this study is to assess the risk of developing Temporomandibular joint (TMJ) dysfunction in university students and to examine the relationship between trigger factors for dysfunction and quality of life, neck disability, and psychological status. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(2):258-265).
Materials and Methods	According to the criteria of inclusion and exclusion, 197 volunteer students in the faculty of health sciences were evaluated. The risk of developing dysfunction, trigger factors for dysfunction, psychological status, quality of life and pain-related disability status were assessed. Kruskal Wallis and Spearman correlation analysis were used for statistical analysis.
Results	197 university students (mean age: 20.79±2.13 years) were included in the study 81.7% of the students had at least one symptom related to TMJ disorders. There was a significant difference between disability level, psychological status and quality of life according to TMJ dysfunction risk level (p<0.01 for all values). In our study, there was a weak positive correlation between the number of symptoms of students and disability severity (r=0.397, p<0.001) and psychological status (r=0.279, p<0.001), there was a weak negative correlation with SF-36 physical (r=-0.328, p<0.001) and mental components (r=-0.305, p<0.001).
Conclusion	According to our research, at least one symptom of TMJ dysfunction is present in more than 80% of Health Science students in general. This increase in the risk of TMJ problems can be attributed to the fact that the joint biomechanically affects adjacent body segments and that the dysfunction is closely related to disability, quality of life, and deterioration in psychological condition.
Keywords	Temporomandibular Joint; Risk Assessment; Quality of Life

GİRİŞ

Temporomandibular eklem (TME) bozuklukları çiğneme kasları, eklem ve ilişkili yapıların etkilendiği patolojileri içerir; bu durum aynı zamanda kranioyomandibular bozukluk olarak da karşımıza çıkabilir. TME bozukluğu genellikle çene ekleminde limitasyon, kas ve eklem hassasiyeti, eklemden ses gelmesi gibi semptomlar veya işaretle- rin bir ya da daha fazlasıyla belirti vermektedir.¹

TME problemi baş ağrısı, servikal omurga bozuklukları, kulak, baş ve boyun bölgesini etkileyen diğer semptomlarla da bağlantılı olabilmektedir. Servikal bölge ağrıları TME disfonksiyonu etiolojisinde önemli bir yere sahip olup toplumda sık görülmektedir. Altta yatan pek çok faktör bulunsa da primer neden tam olarak bilinmemektedir. Birçok araştırmacı sağlık durumu ve postür arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmekte ve kötü postürün ağrı ve fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu bildirmektedir. Özellikle başın öne postürü ile TME bozuklukları arasında yakın bir ilişki olduğu bildirilmektedir.²

Kronik TME problemi olan hastalarda depresyon, kötü uyku kalitesi ve düşük enerji düzeyine sıklıkla rastlanmaktadır. Ayrıca, kronik TME bozukluklarının normal sosyal aktiviteyi, kişilerarası ilişkileri ve istihdamı sürdürme kabiliyetini olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Yine birçok araştırma emosyonel ve psikolojik faktörler TME disfonksiyonuna eşlik edip ya da onu tetiklediğini belirtmişlerdir.^{1,3}

Araştırmalar yetişkinlerin %75'inin TME bozuklukları ile ilgili en az bir semptom taşıdığını, %30'unun ise birden fazla semptom taşıdığını buna karşın yalnızca %3-7'sinin tedaviye başvurduğunu belirtmektedir.^{4,5} Literatürde TME problemlerinin başlangıç dönemleri ve farklı yaş gruplarını etkileme derecesini araştıran sınırlı sayıda çalışma göze çarpmaktadır. Friedman ve ark.'ları 6-17 yaş aralığında TME ile ilişkili problem insidansının %35 gibi yüksek oranlarda görüldüğünü bildirmiştir.⁶ 1325 katılımcı ile tamamlanan diğer bir çalışmada diş hekimine başvuran

olguların TME ile ilgili yakınma sıklığı ve yaş aralığı değerlendirildiğinde %11.2'si 20 yaş altında, %9.4'ü 30-40 yaş aralığında, %9.4'ü 40 yaş üstünde olan kişilerden oluşurken, üniversitede öğrenim görme dönemine denk gelen 20-30 yaş aralığının ise %69.8 ile en sık şikâyeti olan grup olduğuna değinilmiştir.⁵

Bu çalışmanın amaçlarından biri üniversite öğrencilerinde düşük, orta ve yüksek şiddette TME disfonksiyon riskini değerlendirmek; diğeri ise TME problemini tetikleyen faktörler ile boyun ağrısına bağlı disabilite düzeyi, psikolojik durum ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma Üniversite Girişimsel Olmayan Etik Kurulu onayı (09.2017.366) ile Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak yürütüldü.

Kesitsel araştırma olarak planlanan bu çalışma gönüllülük prensibine göre çalışmaya katılmayı kabul eden Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde öğrenim gören öğrencilerin katılımı ile gerçekleştirildi. Servikal bölge ve TME'i içeren romatizmal, ortopedik ve nörolojik problemi bulunmayan, 18-30 yaş arası öğrenciler çalışmaya dâhil edilirken, son 3 ay içinde TME ya da servikal bölge cerrahisi geçirmiş, ilgili bölgelerden tedavi uygulanmış ve dental ortez kullanan öğrenciler araştırmadan dışlandı. Katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

Sosyodemografik bilgilerin kaydedilmesi sonrası katılımcılar, TME problemleriyle ilişkili semptomların sıralandığı TME disfonksiyon riski ön değerlendirme anketinde yer alan bulgulara verdikleri evet cevaplarının sayısına göre TME disfonksiyon risk şiddetine göre alt gruplara ayrıldı. Katılımcıların psikolojik durumu Beck Depresyon Ölçeği, yaşam kalitesi Short Form-36 (SF-36) ve ağrıya dayalı disabilite durumu ise Northwick Park Boyun Ağrısı Anketi ile değerlendirildi.

Temporomandibular Eklem Disfonksiyon

Riski Değerlendirme Anketi

Çalışma kapsamında TME disfonksiyonuna ilişkin olan semptomlar sıralanarak araştırmacılar tarafından bir ön değerlendirme anketi oluşturuldu.⁷ Ankette yer alan semptomlar eklem çevresi kaslarda ağrı-hassasiyet, eklem çevresi kaslarda spazm, çene eklemde klik sesi, çene eklemde krepitasyon, baş ağrısı, yüz-boyun ağrısı, baş dönmesi, kulak ağrısı, kulak çınlaması, uyurken diş sıkma-gıcırdatma, çenede kilitlenme, çenede azalmış hareket açıklığı ve maloklüzyon idi. Ankete göre <3 sayıda semptomu sahip olmak düşük düzey risk grubu; 3-5 arası sayıda semptomu sahip olmak orta düzey risk grubu; 6 ve üzeri sayıda semptomu sahip olmak ise TME disfonksiyonu gelişimi için yüksek düzey risk grubu olarak değerlendirildi.

Genel Sağlık Ölçütü (SF-36)

Ware tarafından geliştirilmiş bir ölçektir. Otuz altı madde, sekiz alt boyuta ek olarak fiziksel ve mental komponent skorları ile yaşam kalitesini değerlendirmektedir. Ölçekteki her bir alt boyut ve iki ana boyutun puanı 0-100 arasında değişmektedir. SF-36'nın alt boyutlarından alınan skorun 100'e yaklaşması sağlıklı ilişkili yaşam kalitesindeki artışı ifade etmektedir.⁸ SF-36'nın Türkçe'ye uyarlanması ve geliştirilmesine yönelik ilk çalışmalar 1996 yılında Rukiye Pınar tarafından yapılmıştır.⁹

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Duygu ve somatik olmak üzere iki faktörlü bir ölçektir. Duygu alt ölçeğinde kötümserlik, cezalandırılma duyguları, kendini beğenmezlik, geçmiş başarısızlık ve hatalar, kendini eleştirme, suçluluk duyguları, intihar düşünceleri ve değersizlik hissi irdelenmektedir. Somatik alt ölçekte ise üzüntü, ağlama, iştahta değişim, ajitasyon, ilgisizlik, kararsızlık, haz kaybı, enerji kaybı, uyku düzeninde değişiklik, asabiyet, konsantrasyon güçlükleri, yorgunluk, cinsel iştah kaybı incelenir. Beck Depresyon Ölçeği'nde 21 soru vardır, her soruda en düşük puan 0, en yüksek puan 3'tür.¹⁰

Northwick Park Boyun Ağrısı Anketi

Boyun ağrılarında disabilite düzeyini belirlemek üzere geliştirilmiştir. Boyun ağrı şiddeti, boyun ağrısı ve uyku, geceleri kollarda uyuşma ve karıncalanma, belirti ve yakınmaların süresi, ağırlık taşıma, okuma ve televizyon izleme, çalışma ve ev işleri, sosyal aktiviteler ve araba kullanma olmak üzere 9 madde içerir. Ölçek her bir maddede belirtilen aktivitelerdeki disabiliteyi değerlendirir. Her madde 5 şıktan oluşur ve 0-4 puan arasında puanlanır. Boyun ağrısı için toplam skor 36 puandır (olgu araba kullanmıyorsa toplam skor 32 puan üzerinden hesaplanır). Anket sonuçlarına göre Northwick Park Boyun Ağrısı Anketi (NPBAA), ağrı skoru/36*100 formülü ile (araç kullanımı varsa 36 sayısı yerine 32 kullanılır) hesaplanır. 0-100 arası puan alınabilir. Yüksek puanlar disabilitenin daha fazla olduğunu gösterir.¹¹

Çalışmanın veri analizinde "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS) Version 11.5 (SPSS inc, Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanıldı. Bireylerin demografik verileri, boy, kilo, çene ile ilgili aritmetik ortalamalar $X \pm SS$ olarak ifade edildi. Çalışmadaki verilerin normal dağılım uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılıma uymadığı için değerlendirmede Spearman korelasyon analizinden yararlanıldı. Korelasyon katsayısı $r < 0.2$ olduğu durumlar çok zayıf ilişki yada korelasyon olmadığı yönünde yorumlandı. Değişkenler arasındaki korelasyon katsayısı (r) 0.2-0.4 arasında ise zayıf korelasyon; 0.4-0.6 arasında ise orta şiddette korelasyon; 0.6-0.8 arasında ise yüksek korelasyon; $0.8 >$ ise çok yüksek korelasyon olarak kabul edildi.¹² Risk düzeyine göre ağrı ortalamaları ve diğer parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis, grupların ikili karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlardaki anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırma Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde öğrenim gören 197 öğrencinin (Kadın/Erkek (n): 146/51) katılımı ile tamamlandı. TME disfonksiyonu işaret

eden semptomları taşımayan 36 (%18.3) öğrenci var iken 161 (%81.7) öğrenci en az bir tetikleyici semptomu sahipti. Olguların ortalama TME semptom sayısı 2.68 ± 2.28 (Min-max semptom 0-11) olarak bulundu. Katılımcıların demografik özellikleri ve değerlendirme kapsamında kullanılan diğer parametrelerden elde edilen sonuçlar ayrıntılı olarak Tablo 1 'de verildi.

Değerlendirme Parametresi	Ortalama \pm SS
Yaş (yıl)	20.79 \pm 2.13
Boy (m)	1.68 \pm 8.20
Kilo (kg)	62.65 \pm 12.53
Semptom Sayısı	2.68 \pm 2.28
SF-36 Fiziksel Komponent Skoru	88.32 \pm 15.97
SF-36 Mental Komponent Skoru	63.67 \pm 16.67
NPBAA Skoru	12.29 \pm 10.35
BDÖ Puanı	10.64 \pm 7.58

SS: Standart Sapma, SF-36: Short Form-36, NPBAA: Northwick Park Boyun Ağrısı Anketi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

Ön tanı değerlendirme ölçeğine göre 197 öğrenciden 3'ten az semptomu olan 104 öğrenci (%52.8), 3-5 arası sayıda semptomu olan 72 öğrenci (%36.5), 6 ve üzeri sayıda semptomu olan 21 öğrenci (%10.7) olduğu belirlendi. Risk grubu bazında yaşam kalitesi analizleri yapıldığında yüksek düzey risk grubunda yer alan olguların düşük düzey risk grubunda olanlara göre SF-36 fiziksel komponent ve mental komponent puanlarının daha düşük olduğu, NP-BAA skorunun ise arttığı gözlemlendi. Risk düzeylerine

göre gruplar karşılaştırıldığında tüm parametrelerde anlamlı fark saptandı ($p < 0,01$) (Tablo 2).

Mann-Whitney U ikili karşılaştırmalarında TME disfonksiyon risk düzeyine göre düşük ve orta düzey risk grupları arasındaki fark tüm parametreler için anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Benzer şekilde düşük ve yüksek düzey risk grubu olguları arasındaki farkın, tüm parametrelerde anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,05$). Orta düzey risk grubu ile yüksek düzey risk gruplarının SF-36 alt komponentleri, NPBAA ve BDÖ değerlendirme sonuçları arasında fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Öğrencilerin TME problemini işaret eden semptom sayısı ve belirlenen risk düzeyleri ile NPBAA ve BDÖ skorları arasında pozitif yönde zayıf ($p < 0,001$); SF-36 fiziksel komponent ve mental komponent skorları ile negatif yönde zayıf şiddette korelasyon olduğu belirlendi ($p < 0,001$). NPBAA skoru ile SF-36 fiziksel komponent ve mental komponent puanları arasında negatif yönde zayıf ($p < 0,001$); Beck depresyon şiddeti ile pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ($p < 0,001$). Ek olarak Beck depresyon şiddeti ile SF-36 fiziksel komponent skoru arasında negatif yönde zayıf ($p < 0,05$); SF-36 mental komponent skoru arasında ise negatif yönde orta şiddette korelasyon olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Tablo 4)

	n (Kadın /Erkek)	Semptom Sayısı+SS	SF-36 Fiziksel Komponent Puanı+SS	SF-36 Mental Komponent Puanı+SS	NPBAA Skoru+SS	BDÖ Puanı+SS
Düşük Risk Grubu	104 (72/32)	0.91 \pm 0.77	93.31 \pm 10.03	68.12 \pm 14.68	8.77 \pm 8.00	8.73 \pm 6.39
Orta Risk Grubu	73 (60/13)	3.94 \pm 0.86	84.86 \pm 16.76	59.13 \pm 18.26	15.50 \pm 10.77	13.05 \pm 8.63
Yüksek Risk Grubu	20 (14/6)	7.30 \pm 1.38	75.00 \pm 25.49	57.05 \pm 14.18	18.90 \pm 12.86	11.80 \pm 6.68
p*		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,003

p<0,05 *Kruskal-Wallis Test, SS: Standart Sapma, SF-36: Short Form-36, NPBAA: Northwick Park Boyun Ağrısı Anketi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

Tablo 3. TME Disfonksiyon Riski Düzeyine Göre Değerlendirilen Parametrelerin Karşılaştırılması

Mann-Whitney U	Semptom Sayısı	SF-36 Fiziksel Komponent Puanı	SF-36 Mental Komponent Puanı	NPBAA Skoru	BDÖ Puanı
Düşük Düzey Risk- Orta Düzey Risk*	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,001
Düşük Düzey Risk- Yüksek Düzey Risk*	<0,001	0,001	0,002	<0,001	0,049
Orta Düzey Risk -Yüksek Düzey Risk*	<0,001	0,229	0,482	0,341	0,822

p<0,05 *Mann-Whitney U Test, SF-36: Short Form-36, NPBAA: Northwick Park Boyun Ağrısı Anketi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

Tablo 4. Çalışmada Değerlendirilen Parametrelerin Korelasyonu

		Semptom Sayısı	Risk Düzeyi	NPBAA Skoru	SF-36 Fiziksel Komponent Puanı	SF-36 Mental Komponent Puanı	BDÖ Puanı
Semptom Sayısı	r		.905	.397	-.328	-.305	.279
	p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Risk Düzeyi	r			.363	-.330	-.290	.235
	p			<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
NPBAA Skoru	r				-.363	-.267	.339
	p				<0,001	<0,001	<0,001
SF-36 Fiziksel Komponent Puanı	r					.342	-.211
	p					<0,001	0,003
SF-36 Mental Komponent Puanı	r						-.553
	p						<0,001

p<0,05 r: Spearman Korelasyon Katsayısı, SF-36: Short Form-36 NPBAA: Northwick Park Boyun Ağrısı Anketi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

TARTIŞMA

TME problemleri muskuloskeletal problemlerin bir alt sınıfı olup, çigneme kasları ve servikal bölge gibi ilişkili vücut segmentlerini etkileyen klinik problemleri içerir. Bu problemler fiziksel, genetik ve psikososyal gibi multifaktöriyel etiyojilere sahiptir.¹³⁻¹⁵ Çalışmamızda sağlık bilimlilerinde öğrencilerinde TME problemini işaret eden semptomları değerlendirerek disfonksiyon gelişme riski ve disfonksiyon gelişimini tetikleyen faktörler ile öğrencilerin yaşam kalitesi, psikolojik durumu ve boyun ağrısına bağlı disabilite düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Yüksek risk grubundaki öğrenci sayısı daha düşük olsa da öğrencilerin yarısına yakın bölümünün TME disfonksiyon gelişimi bakımından orta ve yüksek risk altında olduğunu saptadık. Ayrıca TME problemini işaret eden semptomlar ile bireyin

psikolojik durumu, yaşam kalitesi ve disabilite düzeyinin de yakın ilişki içinde olduğunu tespit ettik. Literatürde genel olarak TME problemi olan kişilerde depresyon, anksiyete ve ağrı değerlendirilmiş olsa da TME probleminin yaşam kalitesi, psikolojik durum ve boyun ağrısına bağlı disabilite düzeyi gibi genel sağlık göstergeleri ile olan ilişkisi kapsamlı olarak incelenmemiştir.^{16,17} Çalışmamız bu bağlamda literatüre katkı sağlamaktadır.

Araştırmamız kapsamında yapılan değerlendirmelerde TME problemini işaret eden 13 farklı semptomun varlığı sorgulandı. Bu semptomları taşımayan 36 (%18.3) öğrenci bulunmasına karşın 161 (%81.7) öğrencide en az bir semptom varlığı saptandı. TME disfonksiyon işaretleri hasta olmayan yetişkin popülasyonda yüksek, epidemiyolojik çalışmalar yetişkinlerin %40-75'inde en az bir adet TME

disfonksiyon semptomu olduğunu belirtmişlerdir.¹ Bizim çalışmamızda farklı olarak öğrencilerin %81.7'inde en az bir semptom mevcut iken, semptom sayısı genel ortalaması 2.68 ± 2.28 olup yüksek bulunmuştur. Bu farklılık çalışmamızdaki olguların genelinin yaşları, TME problemlerinin en sık görüldüğü yaş aralığı olan 20-30 yaş aralığında olmasından olabilir.⁵ Bir diğer neden ise katılımcılarımızın öğrenci olmasından dolayı aktif olarak öğrenimlerine devam etmeleri, ders yoğunluğu ve başarısız olma kaygısı gibi psikolojik faktörlerin etkisi olabilir.

TME disfonksiyonu etiolojisinde psikolojik faktörler de önemli rol oynamaktadır. Bruksizim gibi semptomların varlığı direkt olarak psikolojik durumla ilişkili bulunması bu yöndeki önemli kanıtlardan biridir. Depresif kişiler normal kişilere göre daha savunmasız olup kendilerini koruyamayabilir ve stres düzeylerine bağlı olarak nöropeptit salınımı olabilir.¹⁸ Winpari ve ark.'ları da 780 olguyla yaptığı çalışmada depresyon ve TME disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmıştır; depresif kişiler ve TME disfonksiyonu olanların ortak birçok semptomlarının olduğunu belirterek aralarındaki yakın ilişkiyi vurgulamıştır.¹⁹ Araştırmamızda BDÖ sonuçlarımıza göre öğrencilerin hafif depresif belirtiler göstermesi; BDÖ skorları ile semptom sayısı ve TME disfonksiyon gelişme riski arasındaki pozitif yönde zayıf korelasyon bulunması öğrencilerin psikolojik durumu ile TME problemine olan yatkınlıkları arasındaki bağlantıyı ortaya koymaktadır. Bu farklılık çalışmamızdaki olguların yaş aralığı ve aktif öğrenci olmalarına bağlanabilir.

TME ile servikal bölgenin biyomekanik etkileşimi nedeniyle servikal bölge ile TME disfonksiyonu arasındaki ilişki literatürde birçok çalışmada araştırılmıştır. Ciancaglini ve ark.'ları boyun ağrısı prevelansının TME semptom varlığında çok daha yüksek olduğunu bildirmiş, aynı zamanda boyun ağrısı, yüz ağrısı, eklem hassasiyeti, eklem sertliği ve spazm gibi semptomların birbiri ile olan ilişkisini ifade etmiştir.²⁰ Çalışmamızda Ön tanı değerlendirme ölçeğine göre daha çok semptomun olduğu orta ve yüksek

risk grubunda yer alan katılımcıların düşük risk grubunda yer alan katılımcılara göre boyun ağrısı prevelansının daha yüksek oluşu ve NPBA skoru ile semptom sayısı arasındaki pozitif yöndeki zayıf korelasyon Ciancaglini ve ark.'larını destekler niteliktedir.

Literatüre göre TME disfonksiyonunu işaret eden eklemlerle direkt ve indirekt ilişkili pek çok semptom bulunmaktadır.⁷ Resende ve ark.'larına göre TME problemlerinin şiddeti arttıkça, psikolojik değişimler, uyku kalitesinde bozulmalar, günlük yaşam aktivitelerinde zorluk ve genel sağlıkta kötüleşme gibi durumlar ortaya çıkmaktadır.²¹ Çalışmamızda öğrencilerin semptom sayısı, boyun ağrısına bağlı disabilite şiddeti ve psikolojik durum arasında pozitif yönde zayıf; SF-36 fiziksel ve mental komponentleri arasında negatif yönde zayıf korelasyon saptanması Resende ve ark.'larının bulgularını desteklemekte ve katkı sağlamaktadır.

TME bozukluğuna eşlik eden ağrı varlığında yaşam kalitesi üzerindeki negatif etkilenim de artmaktadır.²² TME disfonksiyonu açısından daha yüksek risk grubunda olan bireylerde postüral bozukluklar, boyun ağrısı ve buna bağlı olarak günlük yaşam aktivitelerinde azalma sonucu yaşam kalitesindeki düşüş ile ilişkili genel mental sağlıkta bozulma olması beklenen durumlardandır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar da bu ilişkiyi desteklemektedir.

Araştırmamıza göre Sağlık Bilimleri öğrencilerinin genel olarak %80'i en az bir TME disfonksiyon belirtisi göstermektedir. TME'in biyomekanik olarak komşu vücut segmentlerini etkiliyor oluşuna ek olarak bu eklem disfonksiyonu ile ilgili tetikleyici faktörlerin artışının boyun disabilitesi, yaşam kalitesi ve psikolojik durumdaki kötü gidişatı hızlandıracağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler; TME disfonksiyonunu tetikleyen faktörler ile yaşam kalitesi, psikolojik durum ve disabilite arasındaki anlamlı ilişki, bu faktörlerin TME disfonksiyonu değerlendirme ve tedavisinde göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca öğrencilik ve mesleki

yaşama katılım sürecinde bu faktörlerde meydana gelecek olumsuz değişimlerin genç popülasyonda TME patoloji görülme sıklığında artışa da sebep olabilir. Servikal bölge disabilitesini tetikleyen komorbit durumların eliminasyonuna yönelik uygulamaların, bu faktörleri ve ilişkili eklem disfonksiyonu gelişimini azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Limitasyonlar

Çalışmada değerlendirdiğimiz olgu sayısının düşük oluşu bu araştırmanın limitasyonlarından biridir. Araştırmada her bir risk grubu bazında daha fazla olgunun yer alması özellikle korelasyon sonuçları üzerine olumlu katkı sağlayabilirdi. Bu araştırmadaki bir diğer önemli limitasyon değerlendirme kapsamında anketlerden yoğun olarak yararlanılırken daha objektif ölçümlerin sınırlı sayıda oluşudur. Her ne kadar her bir anketin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olsa da daha objektif ölçüm araçlarının kullanılmasının sonuçlarımız üzerine olumlu katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Robin O, Chiomento A. Prevalence of risk factors for temporomandibular disorders: a retrospective survey from 300 consecutive patients seeking care for TMD in a French dental School J. Stomat. Occ. Med 2010;3(4):179-186
2. Olivo SA, Bravo J, Magee, DJ, Thie NM, Major PW, Flores-Mir C. The association between head and cervical posture and temporomandibular disorders: a systematic review. Journal of Orofacial Pain 2006;20(1).
3. Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. New England Journal of Medicine 2008;359(25):2693-2705.
4. Kulekcioglu S, Sivrioglu K, Ozcan O, Parlak M. Effectiveness of low-level laser therapy in temporomandibular disorder. Scandinavian journal of rheumatology 2003;32(2):114-118.
5. Hussein SA, Noori AJ, Amen FM. Temporomandibular joint disorders among a group of patients attending the Oral Diagnosis Clinic of the School of Dentistry at University of Sulaimani, Iraq. Sulaimani Dent J 2015;2(1):20-23.
6. Friedman RP, Erez A, Peretz B, Birenboim-Wilensky R, Winocur E. (). Prevalence of bruxism and temporomandibular disorders among orphans in southeast Uganda: A gender and age comparison. CRANIO® 2018;36(4): 243-249.
7. Knutson GA, Jacob M. Possible manifestation of temporomandibular joint dysfunction on chiropractic cervical X-ray studies. Journal of manipulative and physiological therapeutics 1999;22(1):32-37.
8. Ware Jr, John E. SF-36 health survey update. Spine 2000;25(24):3130-3139.
9. Pinar R. SF 36 Yaşam Kalitesi Ölçeği ve kullanımı: sağlık araştırmalarında yaşam kalitesi kavramı. Sendrom 1996;8:109-114.
10. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory-II. San Antonio, 1996;78(2):490-8.
11. Leak AM, Cooper J, Dyer S, Williams KA, Turner-Stokes L, Frank AO. The Northwick Park Neck Pain Questionnaire devised to measure neck pain and disability. Rheumatology 1994; 33(5):469-474.
12. Yıldız NÇ, Güneş MŞ. Örgütsel Stresin, Örgütsel Sessizlik Ve Tükenmişlik Üzerine Etkisi: Ec-zane Çalışanları Üzerinde Bir Araştırma. Uygulamalı Sosyal Bilimler Dergisi 2017;1(1):55.
13. Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Knott C, Dubner R, Bair E et al. Potential psychosocial risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. The Journal of Pain 2011;12(11):T46-T60.
14. Oakley, M. and A. Vieira, The many faces of the genetics contribution to temporomandibular joint disorder. Orthodontics & craniofacial research 2008;11(3):125-135.
15. Ohrbach R, Fillingim R B, Mulkey F, Gonzalez Y, Gordon S, Gremillion H, et al. Clinical findings and pain symptoms as potential risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. The Journal of Pain 2011;12(11):T27-T45.
16. Auerbach SM, Laskin DM, Frantsve LME, Orr T. Depression, pain, exposure to stressful life events, and long-term outcomes in temporomandibular disorder patients. Journal of oral and maxillofacial surgery 2001; 59(6):628-633.
17. Kino K, Sugisaki M, Haketa T, Amemori Y, Ishikawa T, Shibuya T, et al. The comparison between pains, difficulties in function, and associating factors of patients in subtypes of temporomandibular disorders. Journal of Oral Rehabilitation 2005;32(5):315-325.
18. Meldolesi GN, Picardi A, Accivile E, di Francia RT, Biondi M. Personality and psychopathology in patients with temporomandibular joint pain-dysfunction syndrome. Psychotherapy and psychosomatics 2000;69(6):322-328.
19. Vimpari SS, Knuutila ML, Sakki TK, Kivela S L. Depressive symptoms associated with symptoms of the temporomandibular joint pain and dysfunction syndrome. Psychosomatic medicine 1995;57(5):439-444.
20. Ciancaglini R, Testa M, Radaelli G. Association of neck pain with symptoms of temporomandibular dysfunction in the general adult population. Scandinavian journal of rehabilitation medicine 1999;31(1):17-22.
21. Resende CMBMD, Alves ACDM, Coelho LT, Alchieri JC, Roncalli, Â, Barbosa GAS. Quality of life and general health in patients with temporomandibular disorders. Brazilian Oral Research 2013;27(2):116-121.
22. Oliveira AS. Evaluation of quality of life and pain in Temporomandibular Disorders (TMD). Braz J Oral Sci 2005;4:646-50.

Yaşlanma ile İlişkili Vitreus Humor Değişikliklerinin Difüzyon MRG ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Vitreous Humor Changes Associated with Aging by Diffusion MRI

Ali Küpeli¹, Mehmet Koçak¹, Gürkan Danışan², Mehmet Soytürk¹

¹ Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim dalı, Erzincan, Türkiye

² Muş Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Muş, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ali Küpeli

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim dalı, 24100, Erzincan, Türkiye

T: +90 446 212 2213 E-mail: : dr.ali_3383@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 26.02.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 15.05.2019

Orcid:

Ali Küpeli <https://orcid.org/0000-0002-5322-2972>

Mehmet Koçak <https://orcid.org/0000-0003-3590-0327>

Gürkan Danışan <https://orcid.org/0000-0003-2052-0006>

Mehmet Soytürk <https://orcid.org/0000-0002-9011-3660>

Öz

Amaç	BBu çalışmada, vitreus humorde yaşlanma ile ilişkili oluşan değişiklikleri difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ile belirlemeyi amaçladık. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):266-271)
Gereç ve Yöntemler	Ekim 2018 ile Ocak 2019 tarihleri arasında, veri tabanımızda anahtar kelime arama özelliği ile beyin DAG tetkiki uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı ve vitreus kanaması, glokom, kontrolsüz hipertansiyon veya diabetes mellitusu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Sonuçta, 211 hasta çalışmaya dahil edildi ve hastalar yaşlarına göre dekadlara ayrıldı. Yaşın, vitreus humor görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerlerine etkisi regresyon analizi ile değerlendirildi.
Bulgular	Çalışmaya dahil edilen 211 hastanın (102 kadın, 109 erkek) yaşlarının ortalaması 53,8 (± 21,4) yıl olup en az 3 yıl ve en fazla 89 yıldır. Vitreus humor ADC değerleri artan yaş ile birlikte lineer artış gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p<0,001). Dekadlar arasındaki vitreus humor ADC değerleri karşılaştırıldığında ilk üç dekad arasında anlamlı fark saptanmazken (p>0,005) diğer dekadlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0,005).
Sonuç	Vitreus humorde yaşlanma ile ilişkili yapısal değişikliklerin anlaşılması daha etkili tedavi geliştirmek için önemlidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, vitreus humor ADC değerleri ilk üç dekadta anlamlı fark göstermemekle beraber artan yaşla beraber pozitif korelasyon gösterdi.
Anahtar Kelimeler	göz; difüzyon ağırlıklı görüntüleme; vitreus humor

Abstract

Objective	In this study, we aimed to determine the age-related changes in the vitreous humor by diffusion-weighted imaging (DWI). (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(2):266-271).
Materials and Methods	Between October 2018 and January 2019, patients who underwent brain DWI were retrospectively screened with keyword search in our database and patients with vitreous hemorrhage, glaucoma, uncontrolled hypertension and diabetes mellitus were not included to study. In conclusion, 211 patients were included to the study and the patients were divided to decades according to their age. Regression analyses was performed between apparent diffusion coefficient (ADC) values of vitreous humor and age.
Results	The mean age of 211 patients (102 female, 109 male) included in the study was 53.8 (± 21.4) years, at least 3 years and maximum 89 years. Vitreous humor ADC values increased linearly with increasing age and there was a statistically significant positive correlation (p < 0.001). When the ADC values of the vitreous humor were compared between the decades, no significant difference was found between the first and the third decade (p > 0.005) and statistically significant difference was found between the other groups (p < 0.005).
Conclusion	Understanding the structural changes of vitreous humor with aging is important to develop more effective treatment. According to the results of our study, vitreous humor ADC values did not show a significant difference in the first three decades, but showed a positive correlation with age.
Keywords	eye; diffusion-weighted imaging; vitreous humor

GİRİŞ

Vitreus, sıvı ile çevrili, gevşek ve hassas filamentlerden oluşan, gözün yaklaşık %80 hacmini kaplayan, lens ile retina arasındaki saydam bölümdür. Tip 2 kollajen, hyaluronik asit ve %99 sudan oluşan viskoelastik yapıdadır.¹ Vitreus, lens ve retinayı darbelere karşı korumada mekanik bariyer görevi görmektedir ve gelişim sürecinde gözün büyümesine katkıda bulunmaktadır.²

Vitreus humorde, artan yaşa bağlı kollajen fibril ağındaki kırılmalar nedeniyle likefaksiyon artışı ile sonuçlanan değişiklikler izlenmektedir.³ Likefaksiyon, posterior vitreus dekolmanı ile sonuçlanan bir sürecin bir etkeni olduğundan, klinik olarak önemli bir durumdur.^{4,5} Ayrıca bu yapısal değişiklikler makroskopik teknikler ile de gözlenebilmektedir.⁶

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği olup su moleküllerinin rastgele mikroskobik hareketi özelliklerine dayanır. Difüzyonun miktarı, komşu çevreden ve bu çevredeki anatomik, fizyolojik yapılardan etkilenmektedir. Ayrıca, difüzyon miktarı ile dokunun hücresel yoğunluğu arasında ters ilişki mevcuttur. Bunun sonucunda hücre yoğunluğunun arttığı durumlarda difüzyon kısıtlanır ve DAG'da yüksek sinyal elde edilirken, hücresel yoğunluğun azaldığı durumlarda difüzyon artar ve DAG'da düşük sinyal oluşur.^{7,8} Görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri, difüzyon MRG'de ADC haritalarından region of interest (ROI) kullanılarak kantitatif değer olarak elde edilmektedir. Vitreus humorde yaşlanma ile mikroyapı değiştiğinden bu değişiklikler DAG ile değerlendirilebilmektedir.

Bu çalışmada, vitreus humorde yaşa bağlı ADC değerlerindeki değişiklikleri belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız kesitsel tipte tanımlayıcı araştırma olup, Erzinçan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik kurul No:2019/38).

Ekim 2018 ile Ocak 2019 tarihleri arasında, Picture Archiving and Communication Systems (PACS) veri tabanında DAG ve beyin anahtar kelimeleri ile beyin DAG MRG tetkiki uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı. Her hastanın demografik özellikleri, tıbbi öyküsü kaydedildi ve kliniğinde vitreus kanaması, glokom, kontrolsüz hipertansiyon veya diabetes mellitusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sonuçta, beyin MRG ve difüzyon MRG bulguları normal olan 211 hasta çalışmaya dahil edildi ve hastalar yaşlarına göre dekadlara ayrıldı.

Tüm hastalar 1.5 T MRG ünitesi (Magnetom Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) ile standart baş-boyun koili ile değerlendirildi. İntravenöz kontrast madde uygulanan hastalarda DAG kontrast madde verilmeden önce elde edildi. DAG aksiyel 2D spin-eko ve eko-planar görüntüleme (EPI) sekansı kullanılarak elde edildi. Üç ortogonal planda b değerleri 50, 400 ve 1.000 s / mm² olan difüzyon gradyanları kullanıldı. ADC haritaları, sistem tarafından otomatik olarak 50 ve 1.000 b değerleri olan görüntülerden oluşturulmuştur. DAG, belirtilen parametrelerle elde olunmuştur: TR/TE, 3469/92 ms; flip angle, 90°; FOV, 230x230 mm; matrix boyutu, 128x90 mm ve kesit kalınlığı 5 mm olarak alınmıştır. ADC değerlerinin ölçülmesi için görüntüler Syngo (Siemens Medical Solutions) iş istasyonuna transfer edildi. Hastaların değerlendirilmesi ve ADC değerlerinin ölçülmesi iki radyoloğun ortak kararı ile yapıldı. Sağ ve sol orbitada vitreus humor üzerine ROI yerleştirilerek ADC değerleri elde edildi.

Tüm veriler SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ve MedCalc istatistiksel yazılım programı versiyon 16.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) kullanılarak analiz edildi. Sağlıklı 211 olgunun verileri kullanılarak, dekadlara göre vitreus humor ADC değerlerinin minimum, maksimum, ortanca değerleri ve standart sapmaları hesaplandı. Her dekada bulunan vaka sayısı ve frekansı hesaplandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sağ ve sol orbita vitreus humor ADC değerleri paired T testi ile karşılaştırıldı. Nor-

mal dağılım göstermeyen veriler Pearson korelasyon testi ile analiz edilerek R katsayıları ve p değerleri hesaplandı. İstatistiksel olarak p değeri 0,05'den küçük anlamlı olarak kabul edildi. Yaş ile vitreus ADC değerleri arasında regresyon analizi yapılarak regresyon katsayısı hesaplandı ve regresyon denklemi çıkarıldı. Dekadlar arasındaki vitreus humor ADC değerler normal dağılım göstermediğinden gruplar Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı ve post hoc analizi Conover-Inman testi yapıldı.

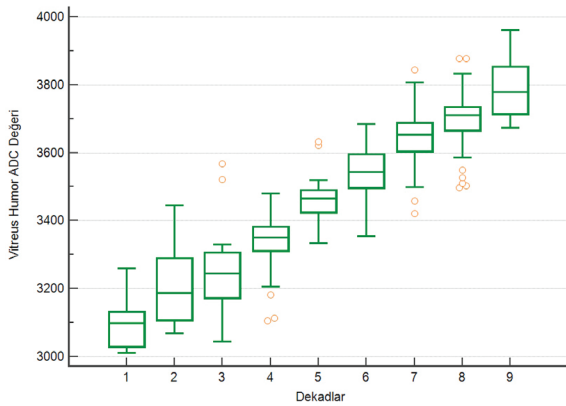
BULGULAR

Çalışmamızda, 211 hastanın 102 (%48.3) tanesi kadın ve 109 (%51.7) tanesi erkek olup ortalaması 53,8 (\pm 21,4) yıl olup en az 3 yıl ve en fazla 89 yıldır. Toplam 211 olgunun dekadlara göre, vitreus humor ADC değerleri artış göstermektedir (Tablo 1, Şekil 1). Sağ ve sol orbita vitreus humor ortalama ADC değerleri sırasıyla 3521 mm²/s ve 3528 mm²/s olup sağ ve sol orbita vitreus humor ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,425).

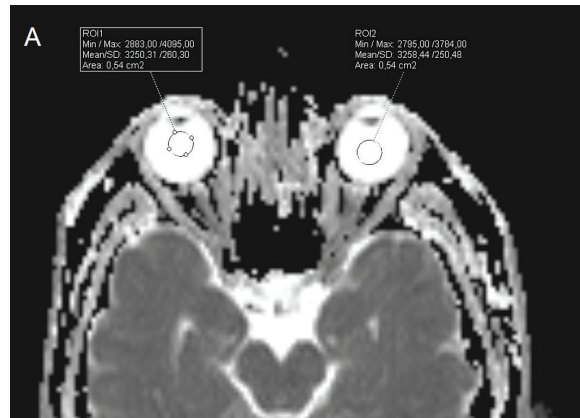
Tablo 1. Yaş gruplarına göre olguların ADC değerleri

Yaş (yıl)	Sayı	Frekans(%)	Ortanca (mm ² /s)	Minimum (mm ² /s)	Maksimum (mm ² /s)
0-10	6	2,8	3099	3011	3259
11-20	12	5,7	3187	3068	3445
21-30	18	8,5	3245	3044	3567
31-40	25	11,8	3350	3106	3480
41-50	17	8,1	3466	3334	3633
51-60	35	16,6	3544	3355	3685
61-70	44	20,9	3653	3421	3845
70-79	39	18,5	3710	3498	3878
80-89	15	7,1	3780	3674	3961
Toplam	211	100,0	3567	3011	3961

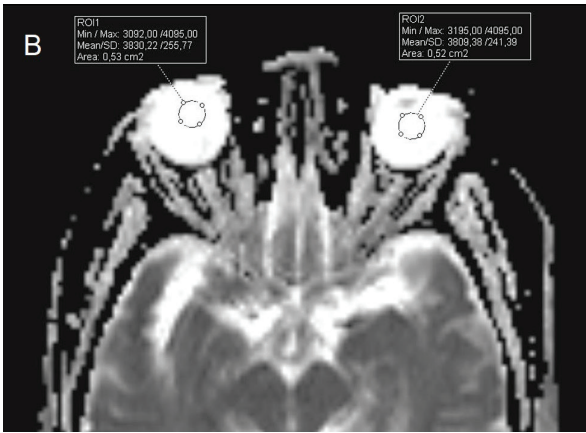
ADC: Görünür difüzyon katsayısı



Şekil 1. Dekadlara göre elde edilen vitreus humor ADC değerlerinin kutu-çizgi grafiği



Şekil 2A. 24 yaşında bir olgunun vitreus humordan elde edilen ADC değerleri



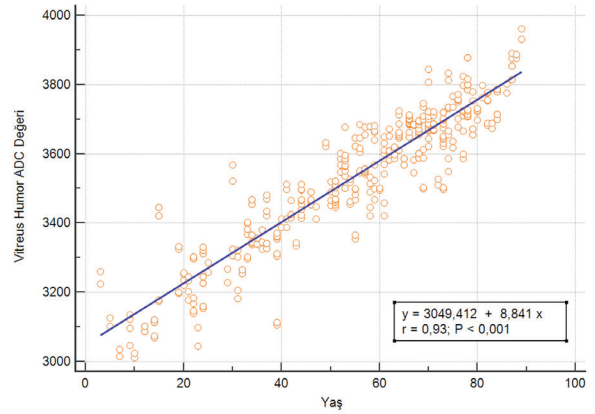
Şekil 2B. 76 yaşındaki bir olgunun vitreus humorden elde edilen ADC değerleri

Olgularda, vitreus humor ADC değerleri, ilerleyen yaş ile birlikte lineer artış göstermektedir (Şekil 2). Vitreus humor ADC değerleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,001$). Vitreus humor ADC değerleri ile yaş arasındaki ilişkinin regresyon analizi yapıldığında regresyon denklemi vitreus humor ADC değeri = $3049,412 + 8,841 \times \text{yaş}$, $r = 0,932$, $r^2 = 0,863$ olarak bulundu (Şekil 3). Dekadlar arasındaki vitreus humor ADC değerleri karşılaştırıldığında ilk üç dekad arasında anlamlı fark saptanmazken ($p > 0,005$) diğer dekadlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0,005$).

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada, vitreus humor ADC değerleri artan yaş ile birlikte lineer artış göstermiştir. Ayrıca, vitreus humor ADC değerleri ile yaş arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı.

Gözdeki vitreus humor, sudan zengin bir komponent olup çeşitli tuzlar, çözünmüş protein, kollajen ve hyalüronik asit gibi ekstraselüler matris bileşenleri içeren şeffaf bir jelden oluşmaktadır.⁹ Vitreus humorun jelatinöz durumu, uzun ince kollajen fibril ağı tarafından korunur.¹⁰ Bebeklik döneminde likefaksiyon göstermeyen, oldukça homojen yapıda olan vitreus humor zamanla yaşa bağlı değişiklikler göstermektedir.¹¹ Yaşlılık süresince özellikle merkezdeki fibriller birleşerek fiberlere dönüşür ve bunun sonucunda fibriller arasındaki hyalüronik asit bağlantılarının çözüne-



Şekil 3. Yaş ile vitreus humor ADC değerleri arasındaki Pearson lineer regresyon grafiği

rek sıvı poşları oluşmasına neden olur. Likefiye olan vitreus humorde kollajen yapıları azalmaktadır. Morfolojik olarak, likefiye alanların hacminde (senkris) ve optik olarak zayıflatılmış alanlarda artış var (sineresis) izlenmektedir.¹²⁻¹⁴

Difüzyon, su moleküllerinin termal enerjiye bağlı olarak rasgele hareketi olup ADC ile kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir.¹⁵ DAG ile hücre membranlarının permeabilitesindeki değişiklikler, hücre lizisi gibi su içeriğindeki değişiklikler, dokuların morfolojik ve fizyolojik değişiklik değerlendirilebilmektedir.¹⁶ Ayrıca, difüzyon değerleri, hücre miktarının değiştiği durumlarda hücre dışındaki su moleküllerinin hareket hızı etkilendiğinden hücreliliğin değerlendirilebilmesine olanak sağlar.¹⁶

DAG ile ayrıca dokulardaki mikrositruktürel yapı da değerlendirilebilmektedir, bu sayede yaşlanmaya bağlı değişikliklerde DAG ile saptanabilmektedir. Yaşlanma ile beyin gri ve beyaz cevherde olan değişiklikler DAG ile değerlendirildiğinde yaşa bağlı olarak ADC değerlerinde artış bildirilmiştir.^{17,18} Biz de çalışmamızda, vitreus humorde oluşan yaşlanma ile ilişkili değişikliklerin DAG ile saptanabileceğini düşündük.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, vitreus humor ADC değerleri artan yaş ile birlikte pozitif lineer artış göstermiştir. Ayrıca, vitreus humor ADC değerleri ile yaş arasında

istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. Dekadlar arasındaki ADC değerleri karşılaştırıldığında ilk üç dekad arasında anlamlı fark saptanmazken diğer dekadlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde ortanca ADC değerlerinde artış saptandı. Meral ve ark. yaptığı çalışmalarında vitreus humor ADC değerlerinin yaşlanma ile birlikte arttığını bildirmişlerdir.¹⁹ Yaşlanma ile vitreus humorde oluşan likefaksiyon ile fibril oranında azalma ile sıvının artmış hareketine bağlı olarak ADC değerlerinde artış olduğu düşünülmektedir.

Doğum sonrası gözün iç kısmının büyük bir kısmı optik olarak şeffaf olan vitröz humor ile doludur.²⁰ Vitröz humorün yaşlanmayla devam eden likefaksiyon süreci ilk dekadan sonra başlamaktadır. İleri yaşlarda ise vitreal kaviteyi belirgin azalan jel kıvamındaki içerik yerine su benzeri likefiye olmuş sıvı içerik doldurmaktadır.²⁰ İlerleyen yaşla birlikte likefiye olan vitreus humor sonucunda gözün oksidatif stresden korunma mekanizmalarından biri kaybedilmiş olunmaktadır.²¹ Bozulmuş oksidatif stres mekanizması, katarak, açık açılı glokom ve retinal hastalıklara neden olmaktadır.^{22,23} DAG, endoftalmi, orbital selliüt, orbital abse, retinal dekolman ve retinal tümörlerin değerlendirilmesinde klinik olarak kullanılmaktadır.²⁴ Bu nedenle sağlıklı popülasyondaki ADC değerlerinin ölçümü ve normal değerlerin bilinmesi patolojik durumların ayırt edilmesine yardımcı olabilir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları, kullanıcı içi ve kullanıcılar arası değişkenliği değerlendirememiş olmamız, hasta sayısının yeterli olmaması ve DAG ile edilen ADC değerlerinin belirlenen parametrelere göre MR cihazları arasında farklılık göstermesidir.

Vitreus humorde, yaşlanmayla beraber oluşan yapısal değişikliklerin anlaşılması daha etkili tedavi geliştirmek için önemlidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, vitreus humor ADC değerleri ilk üç dekada anlamlı fark göstermemekle beraber ilerleyen dekadlarda pozitif korelasyon gösterdi. DAG'nin vitreus humordeki değişikliklerini belirlemede

daha geniş olgu gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi veya kuruluş yoktur. Ayrıca yazarların herhangi bir çıkarı dayalı ilişkisi de yoktur.

Kaynaklar

1. Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye* 2008;22:1214-1222.
2. COULOMBRE AJ. The role of intraocular pressure in the development of the chick eye. I. Control of eye size. *J. Exper. Zool* 1956;133:211-225.
3. Los LI, van der Worp RJ, van Luyn MJ, Hooymans JM. Age-related liquefaction of the human vitreous body: LM and TEM evaluation of the role of proteoglycans and collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2828-2833.
4. Foos RY, Wheeler NC. Vitreoretinal juncture: synchysis senilis and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology* 1982;89:1502-1512.
5. Foos RY. Posterior vitreous detachment. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972;76:480-496.
6. Eisner G. [Postmortem slitlamp study of the vitreous body. 3. Relation to histology, bio-microscopy and clinical applications]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1971;182:23-40.
7. Deike-Hofmann K, Kuder T, König F, Paech D, Dreher C, Delorme S, et al. Diffusion-weighted breast imaging. *Radiologe*. 2018;58:14-19.
8. de Figueiredo EH, Borgonovi AF, Doring TM. Basic concepts of MR imaging, diffusion MR imaging and diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2011;19:1-22.
9. Zhu ZR, Goodnight R, Sorgente N, Ogden TE, Ryan SJ. Morphologic observations of retinal pigment epithelial proliferation and neovascularization in the rabbit. *Retina* 1989;9:319-327.
10. Itakura H, Kishi S, Kotajima N, Murakami M. Decreased vitreal hyaluronan levels with aging. *Ophthalmologica* 2009;223:32-35.
11. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:323-344.
12. Böhm MRR, Thomassen H, Parnitzke F, Steuhl KP. [Clinical, morphological and molecular biological characteristics of the aging eye]. *Ophthalmologie* 2017;114:98-107.
13. Eisner G. Postmortem slitlamp study of the vitreous body. II. Pattern of vitreous structures made visible by the slitbeam. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1971;182:8-22.
14. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225:89-93.
15. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. Estimation of the effective self diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 1994;103:247-254.
16. Seiko Kuroki-Suzuki, Yoshifumi Kuroki, Katsuhiko Nasu, Shigeru Nawano, Noriyuki Moriyama, Masatoshi Okazaki. Detecting Breast Cancer with Non-contrast MR Imaging: Combining Diffusion-weighted and STIR Imaging. *Magn Reson Med Sci* 2007;6:21-27.
17. Lövlblad KO, Delavelle J, Wetzel S, Kelekis AD, Assal F, Palmesino M, et al. ADC mapping of the aging frontal lobes in mild cognitive impairment. *Neuroradiology* 2004;46:282-286.
18. Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR, DeLong DM, MacFall JR. The effect of aging on the apparent diffusion coefficient of normal-appearing white matter. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:425-430.
19. Meral I, Bilgili Y. Diffusion changes in the vitreous humor of the eye during aging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1563-6.
20. Sebag J. The vitreous. In: Adler FH, Hart WM, eds. *Adler's physiology of the eye*. 9th ed. St. Louis: Mosby 1992:268-347.
21. Shui YB, Holekamp NM, Kramer BC, Crowley JR, Wilkins MA, Chu F, et al. The gel state of the vitreous and ascorbate-dependent oxygen consumption: relationship to the etiology of nuclear cataract. *Arch Ophthalmol* 2009;127:475-482.
22. Chang S. LXII Edward Jackson lecture: open angle glaucoma after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1033-1043.
23. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;42:690-698.
24. Paul K, Graessl A, Rieger J, Lysiak D, Huelnhagen T, Winter L, et al. Diffusion-sensitized ophthalmic magnetic resonance imaging free of geometric distortion at 3.0 and 7.0 T: a feasibility study in healthy subjects and patients with intraocular masses. *Invest Radiol* 2015;50:309-321.

Effectiveness of Kinesio Taping in Dentists with Myofascial Pain Syndrome

Miyofasiyal Ağrı Sendromu Olan Diş Hekimlerinde Kinezyolojik Bantlamanın Etkinliği

Gökşen Gökşenoğlu

Istanbul Physical Treatment Rehabilitation Education and Research Hospital, Physical treatment rehabilitation, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Gökşen Gökşenoğlu

Istanbul Physical Medicine and Rehabilitation Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

T: +90 532 712 71 37 E-mail: goksengoksenoglu@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 18.04.2019

Orcid:

Gökşen Gökşenoğlu: <https://orcid.org/0000-0002-4375-7754>

Abstract

Objective	To compare the effectiveness of exercise plus kinesio taping versus exercise alone in dentists who have myofascial pain syndrome (MPS) of the upper trapezius muscle (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(2):272-280)
Materials and Methods	47 dentists diagnosed with MPS of the upper trapezius muscle were included in the study. The patients were divided into two groups. The patients in the first group (n=23) received kinesio taping and an exercise programme. The patients in the second group (n=24) received only an exercise programme. The severity of the pain was measured with the visual analogue scale (VAS). An algometer was used to determine the pressure pain threshold and the quality of life was measured by the Short Form-36 (SF-36).
Results	The mean age of the patients was 29.83±5.45 years in the kinesio taping group and 31.79±5.60 years in the exercise alone group. In both groups, a significant improvement in pain values was observed between the evaluations performed at the beginning and at the end of the study (p<0.05). After the treatment, it was observed that the kinesio taping group exhibited higher improvement (p<0.05) in the pain scores at rest (p<0.001) and during activity (p<0.001) as measured by VAS, pressure pain threshold values (p<0.001), total SF-36 scores and the subscales of the SF-36, except bodily pain.
Conclusion	Exercise therapy alone and exercise plus kinesio taping was found beneficial in reducing pain in dentists with MPS. Kinesio taping plus exercise provided further improvement in the resting and activity pain scores, pressure pain threshold and in certain subscales of the quality of life scale.
Keywords	myofascial pain syndromes; exercise; dentists; kinesio taping

Öz

Amaç	Diş hekimlerinde trapezius üst bölgesindeki miyofasiyal ağrı sendromunda, egzersiz ile birlikte uygulanan kinezyolojik bantlama ile sadece egzersiz programının etkinliğinin karşılaştırılmasıdır. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):272-280).
Gereç ve Yöntemler	Çalışmaya trapezius üst parçasında miyofasiyal ağrı sendromu tanısı konmuş olan 47 diş hekimi dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki (n = 23) hastalara kinezyolojik bantlama yapıldı ve egzersiz programı verildi. İkinci gruptaki (n = 24) hastalara ise yalnızca egzersiz programı verildi. Ağrının şiddeti visual analog skala ile ölçüldü. Basınç ağrı eşiği için algometre kullanıldı. Yaşam kalitesi Kısa form-36 ile ölçüldü.
Bulgular	Hastaların yaş ortalamaları kinezyolojik bantlama grubunda 29,83±5,45 yıl iken egzersiz grubunda 31,79±5,60 yıl idi. Her iki grubun çalışma başlangıcı ve sonrası değerlendirmelerinde ağrı değerlerinde anlamlı bir iyileşme saptandı (p<0.05). Tedavi sonrası kinezyolojik bantlama grubunda, VAS ile ölçülen istirahat (p<0,001) ve aktivite ağrısı (p<0,001) skorları, basınç ağrı eşik değerleri (p<0,001), toplam KF-36 skoru ve KF-36 subgruplarından biri olan ağrı haricindeki tüm subgruplardaki iyileşme derecesi daha fazlaydı (p<0,05).
Sonuç	Miyofasiyal ağrı sendromu olan diş hekimlerinde hem egzersiz hem de egzersizle beraber kinezyolojik bantlama uygulaması ağrı açısından yararlı bulunmuştur. Egzersizle birlikte kinezyolojik bant uygulaması istirahat ve aktivite ağrısında, basınç ağrı eşiğinde ve yaşam kalitesinin bazı alanlarında daha fazla iyileşme sağlamıştır.
Anahtar Kelimeler	miyofasiyal ağrı sendromları; egzersiz; diş hekimleri; kinezyolojik bantlama

INTRODUCTION

Dentists are known to generally work in an asymmetrical and uncomfortable position with the head leant forward and the arms stretched out from the body while rotating. Maintaining this position for a long time can lead to muscle imbalances, neuromuscular problems, neck and shoulder pain and functional disorders.^{1,2} Muscle imbalances and recurrent muscle spasms can occur in dentists as a result of prolonged immobility in a fixed body position against the gravity.³

Myofascial pain syndrome (MPS) is a commonly encountered soft tissue disorder that stems from the trigger points in the muscles and fascias. These trigger points are hyperirritable nodules in the taut band that are believed to be caused by motor end plate dysfunction. MPS is a condition that is often misdiagnosed, mistreated or inadequately treated.^{4,5} In addition to trauma, factors, such as bending, pushing and pulling motions; working in a fixed position; repetitive movements; vibration and working heavily and intensely for long periods, can also result in musculoskeletal pain.⁶ The goal of MPS treatment is to inactivate the trigger points in order to reduce pain, to reduce the stiffness in the relevant/affected muscles, to promote the muscles regain their normal length and to promote maintaining proper posture, to increase muscle strength and to allow the patient function normally. Treatment can involve physical therapy methods, such as exercise, heat packs, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), therapeutic ultrasound (US) and topical and oral analgesics, muscle relaxants, dry needling, local anaesthetics and botulinum toxin injection.^{7,8}

In recent years, kinesio taping has found a place in the treatment of MPS. Different from classical tapes in terms of their physical characteristics, kinesiology tapes are made of a sticky and flexible material and are directly applied on the skin. Kinesio taping is used for a variety of purposes, such as to correct muscle tone disorders, to increase the range of joint motion and to reduce pain. Kinesio taping

increases the interstitial space by elevating the skin and thereby leads to a greater amount of blood flow and circulation in that area. This, in turn, reduces inflammation in the area of application. This approach aims at reducing pain, restructuring the neuromuscular system, preventing injury and accelerating both circulation and tissue healing.⁹

To our knowledge, there are no previous studies that have investigated the use of kinesio taping for the treatment of MPS in dentists. The aim of this study was to compare the effectiveness of an exercise programme plus kinesiology taping versus exercise programme alone in dentists who have MPS in the upper trapezius muscle.

MATERIALS and METHODS

The present randomised, controlled and single-blind study included 59 dentists who were diagnosed with MPS of the upper trapezius muscle according to the Travel and Simons criteria in order to investigate the short-term effects of kinesio taping.¹⁰ Among the 59 patients screened for the study, five were excluded for not meeting the inclusion criteria, whereas two declined to participate in the study and were excluded. The remaining 52 participants were divided into two groups using the dual block randomisation method. Patients with cervical disc hernia, radiculopathy or myelopathy, tumours, infections, psychiatric or systemic diseases; patients with a history of previous brain or shoulder surgery; pregnant women and patients with an endocrine or rheumatic disease were excluded from the study.

Patients in the second group received exercise programme alone. The kinesiology tape used in our study was waterproof. The width of the tape was 5 cm, whereas its thickness was 0.5 mm. The tape was applied while the patient was in sitting position with the neck laterally deviated and the head rotated in the same direction. Using the Kenzo KT method, which is a tape inhibition technique, the tape was stretched to a maximum extent starting from the up-

per part of the trapezius before sticking it to the hairline (Figure 1).



Figure 1. Kinesio taping application for upper trapezius muscle

Taping was performed twice a week for a 2-week period and was repeated four times in total. Patients in both the kinesio taping and exercise alone groups were shown the exercises they were required to perform, which included stretching exercises of the neck, shoulder, pectoral and scapular muscles, as well as isometric neck and range of joint motion exercises. The patients were instructed to carry out these exercises twice daily with ten repetitions for a 2-week period. The exercise programme was provided to the patients in written as a home programme. In addition, all patients received verbal training regarding the principles of proper ergonomics. The evaluations were performed at the beginning/baseline and at the end of the 2-week period. During the study period, patients were only allowed to use paracetamol. Three patients in the kinesio taping group who did not attend taping visits during the 2-week period were excluded from the study, whereas 2 patients in the exercise alone group were excluded due to non-steroidal anti-inflammatory drug use. The study was completed with 23 persons in the kinesio taping group and 24 persons in the exercise alone group. The Flow Chart of the patient recruitment is presented in Figure 2.

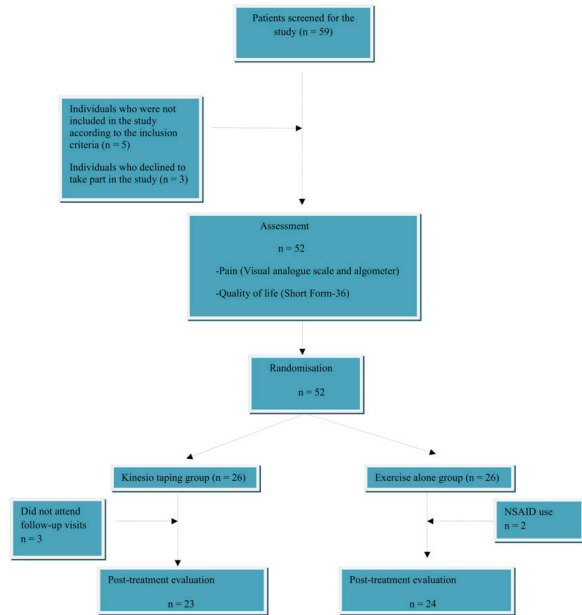


Figure 2. Flowchart for the patients included in the study

Visual Analogue Scale (VAS)

The level of pain was evaluated using VAS, which is a subjective measurement method. Patients were asked to mark their pain level on a 10-cm horizontal line (0, no pain; 10, unbearable pain). The value/level marked by the patient was recorded as the VAS score.¹¹

Algometer

The pressure pain threshold was evaluated using an algometer, which is an objective assessment method. Evaluations were performed with a Wagner Instruments (Baseline) brand pressure algometer device. The trigger points on the upper part of the trapezius were identified and marked. The metal rod of the pressure algometer was applied perpendicular to the marked area. When using the algometer, compression was increased gradually in a stepwise fashion on the relevant area, and the patient was asked to say yes when he/she starts to feel pain or discomfort, the point where the pressure was discontinued. The procedure was repeated three times with 60-second intervals between each run, and the average of the three measurements was recorded as the pressure pain threshold.¹²

Short Form-36 (SF-36) Health Survey

The SF-36 Health Survey is a scale used to determine general health status of individuals and monitor the outcomes of medical care. It consists of 36 items on 8 subscales deriving from the long forms of the Medical Outcome Study. Four subscales collect information on physical health and the other four subscales focus on mental health, resulting in two special dimensions. The scores on each subscale are coded and summed to produce a total score ranging from 0 to 100, in which 0 points indicate the worst health state and 100 points indicate the best health state. Studies have shown that the SF-36 has a considerably high reliability. The SF-36 has been developed for use in the general population, and it shows great variability in clinical practice and studies.¹³

The tests were performed before and 2 weeks after the treatment. During evaluations, information regarding the patients' demographics, work experience, total hours of work per week, hours of work per day, average length of a session, dominant hand and educational level (master's degree, doctorate) were obtained and recorded through a face-to-face interview.

All patients who took part in the study were informed about the treatment methods and all signed an informed consent form indicating that their participation to the study was voluntary. The necessary permission and approval was obtained from the local ethics committee for the conduct of the study.

Statistical Analysis

The data was analysed using the SPSS 24 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) software package. The continuous variables (i.e. measurements such as age, height and weight, for which an arithmetic mean could be calculated) were expressed as mean \pm standard deviation, while categorical variables (i.e. measurements such as gender, civil status, smoking status and analgesic use, which can be indicated

in numbers and percentages) were expressed as numbers and percentages.

The Shapiro–Wilk test was used to determine the conformity of the examined variables to normal distribution. The variables with normal distribution were evaluated using parametric tests, whereas variables without normal distribution were evaluated using non-parametric tests. When the parametric test assumptions were satisfied, the independent samples t-test was used to compare the differences between the independent groups. Conversely, when the parametric test assumptions were not satisfied, the non-parametric Mann–Whitney U test and analysis of variance were used to compare the differences between the independent groups.

The Wilcoxon test was used to compare the dependent groups (intragroup analysis). The differences between the categorical variables were examined using the Spearman's chi-square and Pearson's Chi-square tests. A p value <0.05 was considered statistically significant in all analyses.

RESULTS

The study was completed with 47 patients in total, including 8 women and 15 men in the kinesio taping group and 11 women and 13 men in the exercise alone group. The mean age was 29.83 ± 5.45 years in the kinesio taping group and 31.79 ± 5.60 in the exercise group. An evaluation of the patients' demographic data revealed that there was no statistically significant difference between the groups ($p > 0.05$) with respect to age, weight, marital status and analgesic use. There were 15 smokers in the exercise group and 8 smokers in the kinesio taping group. The number of smokers in the exercise group was significantly higher ($p=0.044$) (Table 1).

VAS score at rest, VAS score during activity, pressure threshold values as measured by the algometer and the scores on the physical functioning, physical role limitation, bodily pain, vitality (energy), emotional role limitation

Table 1. Demographic features of patients

	Kinesio taping group (n = 23)	Exercise alone group (n = 24)	P
Age (year)	29.83 ± 5.45	31.79 ± 5.60	0.230
Height (cm)	171 ± 9.8	168 ± 11.0	0.463
Weight (kg)	69.74 ± 13.69	70.25 ± 10.31	0.885
Gender (female/male)	8 (34%)/15 (66%)	11 (45%)/13 (55%)	0.387
Marital Status (married/single)	11 (%44)/ 14 (%56)	9 (36%)/16 (64%)	0.387
Smoker (yes/no)	8 (32%)/17 (68%)	15 (60%)/10 (40%)	0.044*
Analgesic use (yes/no)	7 (28%)/8 (72%)	9 (36%)/16 (64%)	0.381

* A p value of <0.050 was considered statistically significant.

Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation, whereas categorical variables were expressed as n (%) Continuous variables were measured with the t-test, whereas categorical variables were measured with the Chi-square test.

and mental health subscales of the SF-36 and the total scale scores were significantly different in the kinesio taping group after the treatment ($p < 0.05$). However, the scores on general health perception and social role functioning subscales did not significantly change after the treatment in the kinesio taping group ($p = 0.549$, $p = 0.059$ respectively).

In the exercise group, VAS score at rest, VAS score during activity, pressure threshold values as measured by the algometer and the scores on the physical functioning, bodily pain, general health perceptions, vitality (energy), emotional role limitation and mental health subscales of the SF-36 and total scale scores were significantly different after the treatment ($p < 0.05$). However, the scores on the social role functioning subscale did not significantly change after the treatment ($p = 1,000$).

A comparison of the two groups revealed that kinesio taping group made a greater improvement after treatment on VAS scores at rest and during activity, algometric measurements and the scores on the subscales of SF-36 ($p < 0.05$). Only the improvement in the 'bodily pain' subscale of the SF-36 did not show statistically significant difference between the groups ($p = 0,766$) (Table 2).

		Kinesio taping group [n=23] Mean±SD	Exercise alone group (n=24) Mean±SD	p
VAS (at rest)	Before treatment	5,35±2,10	5,38±2,14	0,965
	After treatment	1,91±1,24	3,75±1,78	<0,001
	Difference	3,43±1,47	1,63±0,92	<0,001
	p	<0,001	<0,001	
VAS (activity)	Before treatment	6,52±2,25	6,54±1,96	0,974
	After treatment	2,78±1,65	4,58±1,84	0,001
	Difference	3,74±1,81	1,96±1,16	<0,001
	p	<0,001	<0,001	
Algometer	Before treatment	4,71±0,83	4,63±0,60	0,677
	After treatment	7,28±1,12	5,33±0,75	<0,001
	Difference	2,57±1,09	0,70±0,49	<0,001
	p	<0,001	<0,001	
Physical functioning	Before treatment	86,09±11,85	70,0±16,75	0,001
	After treatment	93,91±8,79	80,0±14,82	<0,001
	Difference	7,83±8,64	10,0±11,80	0,476
	p	0,001	<0,001	
Role function (physical)	Before treatment	66,30±43,70	47,92±41,64	0,147
	After treatment	82,61±31,48	53,13±41,25	0,008
	Difference	16,30±24,55	5,21±14,71	0,070
	p	0,004	0,102	
Pain	Before treatment	55,09±22,77	45,08±18,44	0,106
	After treatment	65,48±16,04	56,67±13,93	0,051
	Difference	10,39±13,74	11,58±13,54	0,766
	p	0,003	0,001	
General health perception	Before treatment	58,87±18,07	52,0±16,41	0,180
	After treatment	59,65±15,45	56,25±12,43	0,411
	Difference	0,78±7,17	4,25±14,67	0,308
	p	0,549	0,169	
Vitality (energy)	Before treatment	50,22±17,74	51,46±18,15	0,814
	After treatment	58,70±13,33	55,63±15,56	0,472
	Difference	8,48±10,81	4,17±22,59	0,407
	p	0,002	0,146	
Social functioning	Before treatment	70,26±19,15	51,46±18,15	0,146
	After treatment	72,48±16,79	62,25±18,42	0,035
	Difference	2,22±4,95	10,79±9,81	0,332
	p	0,059	1,000	
Role function (emotional)	Before treatment	65,22±39,59	44,50±42,522	0,091
	After treatment	87,0±26,08	55,58±42,5	0,004
	Difference	21,78±31,19	11,08±32,16	0,253
	p	0,005	0,123	
Mental health	Before treatment	55,83±16,29	55,83±14,66	0,999
	After treatment	60,7±15,57	57,0±13,20	0,384
	Difference	4,87±9,35	1,17±8,63	0,142
	p	0,014	0,293	
Total SF-36 score	Before treatment	63,43±17,10	53,63±14,71	0,035
	After treatment	72,65±11,56	59,58±11,76	<0,001
	Difference	9,22±8,16	5,96±6,53	0,137
	p	<0,001	<0,001	

SD: Standard deviation, VAS: Visual analog scale, SF-36: Short form-36

DISCUSSION

This study found that exercise alone and exercise plus kinesio taping reduced pain and improved the quality of life in dentists with MPS. In addition to this, it was observed that the combination of exercises with kinesio taping resulted in additional benefits relative to exercise alone in reducing pain and raising the pressure pain threshold of dentists.

The most commonly observed musculoskeletal disorders among dentists are neck and upper extremity disorders. Inappropriate working conditions and non-ergonomic settings often result in occupational problems. Prolonged isometric contractions caused by maintaining the same body position for extended period while performing interventional procedures increase the amount of stress on their muscles.¹⁴ This, in turn, results in muscle spasms and pain that reduces the range of joint motion and muscle strength.¹⁵

Kinesio taping can be used to correct disorders in muscle tone, to treat trigger points and to increase the range of joint motion. Kinesio taping method that has become a common practice in recent years can be used alone or combined with conventional physical therapy methods.¹⁶ In a previous study investigating the effectiveness of kinesiology taping in MPS treatment, individuals were divided into two groups, with the first group receiving kinesio taping and exercise, whereas the second group received sham taping and exercise. The taping and exercise treatments were repeated every 3 days and five treatment sessions were applied in total over a 3-week period. It was reported that while both groups showed improvement, the group that received kinesio taping and exercise experienced a greater improvement.¹⁷ Similarly in our study, the combination of exercise with kinesio taping also proved effective in reducing pain. In another study, individuals with MPS were divided into three groups. The first group received kinesio taping and exercise, the second group received TENS and exercise and the third group received exercise alone.

The study involved ten treatment sessions performed over a 2-week period. Although it was observed at the end of the treatment that all the three groups showed a decrease in the level of pain, none of the treatment methods were reported to be superior over the others.¹⁸ Some of the results of this study are parallel to the findings of the present study. The kinesio taping method reduces pain by increasing the blood flow and lymphatic circulation. The decrease in pain level is thought to be resulting from the inhibition of the transmission of pain sensation by the gate control mechanism at the spinal level.¹⁹ However, the clinical significance of kinesio taping in pain treatment remains unclear. Kinesio taping is also a method that is used to modify pain, muscle activity and processes, such as inflammation in clinical practice.^{20,21} In MPS, the main objective of exercises is to increase muscle strength and elasticity, to preserve the range of joint motion and to accelerate circulation. The increasing endorphin and catecholamine levels after exercise also have an effect on mental functions. Stretching exercises that have a particular place among other types of exercises play an important role in stretching the shortened muscles, in improving the range of motion of the neck and shoulders and in providing a general sense of relief. Stretching and posture exercises for MPS are recommended not only for treatment purposes but also for their protective effects. Passive stretching exercises, in particular, help reduce the number of painful trigger points and provide long-term relief. The applied muscle stretching techniques tend to be effective by equalising the sarcomere length along the stiffed muscle.^{22,23} A study conducted by Gam et al. showed that a treatment programme involving massage and stretching exercises was more effective in reducing the number of and relieving trigger points than the exercise alone group that only received analgesics.²⁴ It has been reported that individuals with mechanical neck pain tend to have more sensitive spots in the upper trapezius, sternocleidomastoid muscle and suboccipital muscles and that the anterior tilt of the head causes a shortening of the posterior cervical extensor muscles that further increases the sensitivity in the suboccipital region.²⁵ The algometer

that is used to detect sensitive spots is a sensitive, objective and reliable measurement method to evaluate the pressure pain threshold. Because a low pressure pain threshold and pain tend to be directly related to each other, the treatment methods used to reduce pain can also be used to increase the pressure pain threshold.²⁶ In another study evaluating the effect of exercises on MPS, the treatment group received a 5-day course of home programme involving static stretching followed by ischaemic compression, whereas the exercise alone group received only a 5-day course of home program consisting of active normal joint movements. The study suggested that the home programme in the treatment group reduced pain level and also increased the pressure pain threshold.²⁷ In a study of patients with chronic lower back pain, the patients were divided into three groups, with the first group received kinesio taping, the second group received exercises alone and the third group received a combination of kinesio taping and exercise. These patients were followed for a period of 4 weeks, and the VAS and disability measurements were used in the follow-up of these patients. The results of this study showed a decrease in the pain levels of all groups, while the patient group that only received exercises was also observed to have a decrease in pain-related disability.²⁸ Our results showed that both groups had a significant improvement in the pressure pain thresholds after the treatment. However, the improvement after the treatment was found to be significantly greater in the group that received kinesio taping than in the exercise alone group. The pain that is observed in MPS negatively affects the functionality of an individual, along with adversely impacting his/her mental state and, by extension, his/her quality of life. In our study, the quality of life of individuals was evaluated with the SF-36 Health Survey. Significant improvements were noted in the emotional role limitation, bodily pain, vitality (energy), physical role limitation and mental health parameters in the kinesio taping group. Conversely, in the exercise alone group, improvements were only observed in the physical functioning and bodily pain subscales. There were significant improvements in the total SF-36 scores of both

groups. Another important feature of kinesiology tapes is that they are thin and elastic. The increase in the ability to perform movements that is conferred by this flexibility also causes the muscles to work and function. Reducing the length of bed rests, maintaining a normal active life and increasing the feasibility of exercises are all important for the motivation of patients. An improvement in the life quality is therefore expected.^{29,30}

The present study has strengths and limitations. One of the strengths of our study is that there is no previous study in literature investigating the effectiveness of exercise alone versus kinesio taping combined with exercise therapy on dentists who are affected by MPS of the upper trapezius. The limitations of our study include the small number of patients, short duration of the therapy and the absence of long-term follow-up data of the patients.

Our results show that patients with MPS receiving kinesio taping combined with exercises can experience significant improvement after the treatment. However, there is a need for further studies to establish a body of clinical evidence in this regard.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Kerosuo E, Kerosuo H, Kanerva L. Self-reported health complaints among general dental practitioners, orthodontists, and office employees. *Acta Odontologica Scandinavica* 2000;58(5):207-212.
2. Landeras S, Felsenfeld AL. Ergonomics and dental office. An overview and consideration of regulating influences. *J Calif Dent Assoc* 2002;30:137-138.
3. Valachi B, Valachi K. Mechanisms leading to musculoskeletal disorders in dentistry. *J Am Dent Assoc* 2003;134:1344-1350.
4. Giamberardino MA, Affaitati G, Fabrizio A, Costantini R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(2):185-198.
5. Donnelly JM. Travell, Simons & Simons myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health 2019;17-21
6. Dıraçoğlu D. Sağlık personelinde kas-iskelet sistemi ağrılarını. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:132-139.
7. Thompson JM, Luedtke CA, Oh TH, et al. Direct medical costs in patients with fibromyalgia: cost of illness and impact of a brief multidisciplinary treatment program. *American journal of physical medicine & rehabilitation* 2011;90(1):40-46.
8. Lavelle ED, Lavelle W, Smith HS. Myofascial trigger points. *Anesthesiology clinics* 2007;25(4):841-51.
9. Kase K, Wallis J, Kase T. Clinical therapeutic application of the kinesio taping method. Tokyo, Japan: Ken Ikai Co Ltd; 2003.
10. Travell JG, Simons DG. Myofascial Pain and Dysfunction. The Trigger Point Manual. Volume 1 Upper half of body. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1992.p.5-201.
11. Dixon JS, Bird HA. (1981). Reproducibility along a 10 cm vertical visual analogue scale. *Ann Rheum Dis* 40(1),87-89.
12. Friction JR, Kroening R, Haley D, Siegert R. Myofascial pain syndrome of the head neck: A review of clinical characteristics of 164 patients: *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol* 1985;60:615.
13. Koçyiđit H, Aydemir Ö, Fişek G et al. (1999). Kısa Form-36 (KF-36)'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:102-106.
14. Oğuzcan MŞ, Karaman GT, Gür G. Dış hekimlerinde görülen mesleki dejenerasyonların analizi A.Ü. Dış Hek. Fak. Derg 2011;38(1):7-13.
15. Ylinen J, Takala EP, Kautiainen H et al. Association of neck pain, disability and neck pain during maximal effort with neck muscle strength and range of movement in women with chronic nonspecific neck pain. *Eur J Pain* 2004;8(5):473-478.
16. Morris D, Jones D, Ryan H, Ryan CG. The clinical effects of Kinesio® Tex taping: A systematic review. *Physiother Theory Pract* 2013;29(4):259-270.
17. Ay S, Konak HE, Evcik D, Kibar S. The effectiveness of kinesio taping on pain and disability in cervical myofascial pain syndrome. *Rev Bras Reumatol* 2006;9:1-7.
18. Azatcam G, Atalay NS, Akkaya N et al. Comparison of effectiveness of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Kinesio Taping added to exercises in patients with myofascial pain syndrome. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2017;30(2):291-298.
19. Kase K. Clinical therapeutic applications of the Kinesio (! R) taping method. Albuquerque, 2003.
20. Williams S, Whatman C, Hume PA, Sheerin K. Kinesio taping in treatment and prevention of sports injuries: a metaanalysis of the evidence for its effectiveness. *Sports Med* 2012;42:153-164.
21. Miller P, Osmotherly P. Does scapula taping facilitate recovery for shoulder impingement symptoms? A pilot randomized controlled trial. *J Man Manip Ther* 2009;17:6-13.
22. Berker E. Miyofasial ağrı sendromu ve tedavisi. *Romatol Tib Rehab* 1997;8(2):121-124.
23. Özdemir F, Birtane M, Kokino S. The Clinical Efficacy of Low Power Laser Therapy on Pain and Function in Cervical Osteoarthritis. *Clin. Rheumatol* 2001;20(3):181-184.
24. Gam AN, Warming S, Larsen LH. Treatment of myofascial trigger-points with ultrasound combined with massage and exercise. *Pain* 1998;77:73-79.
25. Fernández-de-Las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Miangolarra JC. Myofascial trigger points in subjects presenting with mechanical neck pain: a blinded, controlled study. *Manual therapy* 2007;12(1):29-33.
26. Ylinen J. Physical exercises and functional rehabilitation for the management of chronic neck pain. *Europa medicophysica* 2007;43(1):119.
27. Hanten WP, Olson SL, Butts NL, Nowicki AL. Effectiveness of a home program of ischemic pressure followed by sustained stretch for treatment of myofascial trigger points. *Physical therapy* 2000;80(10):997-1003.
28. Paoloni M, Bernetti A, Fratocchi G et al. Kinesio Taping applied to lumbar muscles influences clinical and electromyographic characteristics in chronic low back pain patients. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011;47(2):237-244.
29. İnanoğlu D, Baltacı G. Nörolojik defisiti olmayan bel ağrılı hastalarda farklı bantlama tekniklerinin yaşam kalitesi ve ağrı üzerine etkisi. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation* 2014;1(1):26-34.
30. Acar B, Yılmaz ÖT. Servikal miyofasial ağrı sendromunda fizyoterapinin ağrı, mental durum ve yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Fizyoterapi Rehabilitasyon* 2012;23:73-82.

A New Method for Discriminating Cerebellar Tumors From Each Other: Algorithmic Approach

Serebellar Tümörleri Birbirinden Ayırt Etmek İçin Yeni Bir Yöntem: Algoritmik Yaklaşım

Osman Melih Topcuoğlu

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ataşehir, İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Osman Melih Topcuoğlu

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Hastane Sokak İçerenköy-Ataşehir, İstanbul

T: +90 507 357 37 77 E-mail: omtopcuoglu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.10.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 02.04.2019

Orcid No:

Osman Melih Topcuoglu <https://orcid.org/0000-0002-4008-3395>

Abstract

Objective	To evaluate the MR imaging findings of the cerebellar tumors (CT) in adults and to make an algorithm to discriminate these tumors from each other. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(2):281-288)
Materials and Methods	Adult patients with CT who were treated surgically were included. Brain MRs and patient records were evaluated for pathological diagnosis, imaging findings and Ki-67 labeling index. The apparent diffusion coefficient (ADC) values of the tumors and centrum semiovale (CS) and the ratio of each other were noted. Kruskal-Wallis test was used for comparison.
Results	100 adults (45 women, 55 men with a mean age of 46.6±15.6 years) with pathologically proven CT were included. Tumors were divided into five groups as: a. primitive neuro-ectodermal tumor (PNET) + medulloblastoma (MB), b. grade 3+4 gliomas, c. grade 1+2 gliomas, d. metastasis (MET) and e. lymphoma. The ratio of the mean ADC (x10-3 mm2/s) of the tumor to those of CS was 1.21±0.22, 1.38±0.93, 1.98±0.69, 1.48±0.45 and 1.25±0.11 for PNET&MBs, grade 3+4 gliomas, grade 1+2 gliomas, METs and lymphomas, respectively. Significant difference was detected between grade 1+2 gliomas and PNET&MB (P=0.018), MET (P=0.004) and lymphoma (P=0.002).
Conclusion	CT in adults might be differentiated from each other by using some MR imaging clues and patient characteristics.
Keywords	Apparent diffusion coefficient; cerebellum; cerebellar tumors; magnetic resonance

Öz

Amaç	Erişkinlerde serebellar tümörlerin (ST) MR görüntüleme bulgularını inceleyip birbirlerinden ayırm için algoritmik yaklaşım oluşturabilmek. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):281-288).
Gereç ve Yöntemler	Çalışmaya, cerrahi olarak tedavi edilmiş ST'li erişkin hastalar dahil edildi. Beyin MR'leri ve hasta kayıtları patolojik tanı, görüntüleme bulguları ve Ki-67 indeksi açısından tarandı. Tümöre ve sentrum semiovale (SS)'ye ait görünür difüzyon katsayıları (GDK) ile birbirlerine oranları hesaplandı. Karşılaştırma için Kruskal-Wallis testi kullanıldı.
Bulgular	Çalışmaya yaş ortalaması 46.6±15.6 yıl olan 100 (45 kadın, 55 erkek) ST'li hasta dahil edildi. Tümörler 5 gruba ayrıldı: a. primitif nöroektodermal tumor (PNET)+medulloblastom (MB) b. evre 3+4 gliomlar, c. evre 1+2 gliomlar, d. metastaz (MET) ve e. lenfoma. PNET&MB, evre 3+4 gliomlar, evre1+2 gliomlar, MET and lenfomalara ait ortalama ST/SS GDK (x10-3 mm2/s) değerleri sırasıyla 1.21±0.22, 1.38±0.93, 1.98±0.69, 1.48±0.45 and 1.25±0.11. Evre 1+2 gliomlar ve PNET&MB'ler (P=0.018), MET (P=0.004) ve lenfomalar (P=0.002) arasında anlamlı fark vardı.
Sonuç	Erişkinde ST'ler bazı MR ipuçları ve hasta özellikleri ile birbirlerinden ayırt edilebilir.
Anahtar Kelimeler	Görünür difüzyon katsayısı; manyetik rezonans; serebellum; serebellar tümörler

INTRODUCTION

Posterior fossa tumors are relatively rare in adults in contrast to pediatric age group and a posterior fossa tumor in an adult have a very diverse differential diagnosis list. Metastasis is by far the most common posterior fossa tumor in adults. Lung, breast, renal and colon cancers, melanoma are the most frequent primary tumors to metastasize to cerebellum like the cerebrum.¹ And the incidence of metastases is gradually increasing because of the rise in the survival of the cancer patients.^{2,3} When metastases are excluded, primary cerebellar tumors (CT) in adults are rare central nervous system (CNS) neoplasias.

Although magnetic resonance (MR) imaging is a pivotal technique for diagnosing and following CTs like the other CNS tumors, in contrast to histological assessment, it gives restricted information with respect to tumor classification and grading.⁴ Location, enhancement pattern, signal intensity and edema on MRI, give valuable information about the CTs. However, although a definite preoperative diagnosis is crucial, making a distinction between various CTs is difficult and imaging findings usually interfere with different tumor types. In the current study, we aimed to evaluate MR imaging findings and patient characteristics of the CTs in adults and to make an algorithm to discriminate these tumours from each other.

MATERIALS and METHODS

The local Institutional Review Board (IRB) approved the current retrospective study and informed consent was waived for this type of study. A retrospective assessment of our case records was performed to define adult patients with CTs who were treated between February 2004 and September 2014. A total of 100 adult patients with pathologically proven CTs were included in the study. There were 45 women and 55 men with a mean age of 46.1 years (range 18-77 years), harboring 3 pilocytic astrocytomas (PA), 11 hemangioblastomas (HB), 5 high grade gliomas (HGG), 13 medulloblastomas (MB), 4 ependimomas (EP), 4 low grade gliomas (LGG), 2 gliosarcomas (GS), 2 cavernomas

(CA), 2 Lhermitte Duclos diseases (LDD), 4 primary brain lymphomas, 1 primitive neuro-ectodermal tumor (PNET) and 49 metastases (MET) (Table 1). All MR images were obtained by a 1.5 T system (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Germany) with a standard head-coil.

Table 1. Histopathologically proven cerebellar tumors

Tumor type	Number of patients
Metastasis	49
Medulloblastoma	13
Hemangioblastoma	11
High grade glioma	5
Low grade glioma	4
Ependimoma	4
Primary brain lymphoma	4
Pilocytic astrocytoma	3
Gliosarcoma	2
Cavernoma	2
Lhermitte Duclos disease	2
Primitive neuroectodermal tumor	1

Age and gender distribution according to tumor types were given at Table 2.

Table 2. Characteristics of patients according to the tumor types.

Tumor type	< 45 years old Number of patients		> 45 years old Number of patients	
	Female	Male	Female	Male
PNET+MB	1	10	1	1
Glial 3+4	2	3	1	1
Glial 1+2	11	8	5	2
MET	8	3	10	28
Lymphoma	0	0	4	0

Extra-axial posterior fossa tumors, brain stem tumors and patients without pathological diagnosis were excluded. Imaging findings and patient records were retrospectively evaluated for pathological diagnosis, enhancement pattern (none, homogeneous, heterogeneous, tiny and mural), homogeneity on T2-weighted (T2W) images, location, morphology (cystic, solid and mixt), signal void vessels,

peri-tumoral edema, ascending or descending herniation, number of lesions and existence of supra-tentorial lesion. Ki-67 labeling index was analyzed in 33 patients and values greater and lower than 10% were accepted as high and low index, respectively.

The minimum, maximum and mean apparent diffusion coefficient (ADC) values of the tumors were noted in 62 patients and the mean ADC values of the centrum semi-ovale (CS) were also recorded as a control. Three region of interests (ROIs) were hand drawn on the center of the solid part of the tumor and on the normally-appearing ipsilateral CS. Final ROI was placed on the tumor covering the whole borders. The ratio of the mean ADC of the tumor to the mean ADC of the centrum semiovale was calculated. We divided patients into five groups in order to compare the ADC values and ratios as; group 1: PNET and MB, group 2: HGG and GS (World Health Organisation (WHO) grade 3 and 4 gliomas), group 3: LDD and PA (WHO grade 1 and grade 2 gliomas), group 4: MET and group 5: lymphoma.

Statistical Analysis

Mean \pm standard deviation, minimum and maximum values were used to describe the quantitative variables. Also, frequency and percentages are given for the nominal data. Normality assumption was checked by Shapiro Wilk's test and it was found that data do not conform to normal distribution. Therefore, comparisons of quantitative variables among five-diagnostic groups were assessed with the non-parametric Kruskal Wallis test. Conover-Dunn multiple comparison test was used after a significant Kruskal Wallis test. Distribution of categorical variables was compared among groups with the Pearson Chi-square analysis, Fisher's exact test or Fisher-Freeman-Halton's test. Also, nonparametric classification and regression tree approach was used to identify variables discriminating diagnose groups. For all analyses the IBM-SPSS version 21.0 was used and the statistical significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

5 cerebellar tumors (1 LGG, 2 LDDs and 2 CAs) were not enhancing on MR. The remained 3 LGGs were enhancing of which, 2 tumors had tiny and one tumor had heterogeneous enhancement. There were 5 tumors with homogeneous enhancement including 4 lung cancer metastases and one grade 2 EP. Heterogeneously enhanced tumors were 74 in number. All HGGs, all MBs and both GSs, 3 of the EPs, all lymphomas, one LGG, one PA, one PNET and 47 of the METs had heterogeneous enhancement. All HBs had mural enhancement as expected. 2 of the 3 PAs had mural enhancement and the other one heterogeneously enhanced.

74 heterogeneously enhanced tumors had all heterogeneous signal intensity on T2 weighted images. 15 tumors (6 METs, 3 lymphomas, 3 MBs, 2 HBs and 1 GS) had bilateral cerebellar involvement. Left cerebellar involvement was noted in 38 patients and in 43 patients right cerebellar hemisphere was involved. 4 patients had only vermian masses and involvement of both vermian and one of the cerebellar hemispheres was noted in 18 patients (7 METs, 6 MBs, 2 GSs 1 lymphoma, 1 EP and 1 LDD).

4 pure cystic lesions were all lung cancer metastasis (3 non-small cell carcinoma, 1 small cell carcinoma). Of the remaining 96 cerebellar tumors, 70 were solid masses and 26 were mixt tumors. 30 METs and 11 MBs were solid in nature. All PAs and HBs were mixt (solid-cystic) type tumors except one solid PA.

Signal voids on T2 weighted images, were not seen in 89 tumors. 4 out of 5 HGGs, 1 GS, 1 HB, 1 PNET, 1 MB, 2 LDDs and 1 MET had signal void vessels on T2 weighted images. However, on histo-pathological evaluation 23 tumors had vascularity (8 HBs, 4 HGGs, 4 MBs, 2 GSs, 2 PAs, 1 CA, 1 LGG and 1 PNET).

15 tumors (3 PAs, 4 HBs, 3 EPs, 1 MB, 2 LDDs and 1 LGG) had no peri-tumoral edema. 6 out of 11 HBs had at least

minimal edema. All metastases and all MBs had peri-tumoral edema.

Descending tonsillar herniation was noted in 17 patients (7 METs, 4 HBs, 2 MBs, 1 LGG, 1 LDD, 1 lymphoma and 1 PNET). There were only 2 tumors causing ascending herniation, one of them was GS and the other one was LDD. 1 HB provoked both ascending and descending herniation.

17 tumors having multiple cerebellar masses of which 12 tumors were metastasis. The remaining 5 tumors which were also multiple in number, 3 masses were primary cerebellar lymphoma and 2 masses were HB. 27 patients had both infra- and supra-tentorial parenchymal lesion. 20 METs, 3 MBs, 1 GS, 1 EP, 1 HGG and 1 lymphoma comprised additional supra-tentorial lesion. 1 lymphoma and 2 METs had additional supra-tentorial meningeal involvement.

Analysis of Ki-67 labeling index revealed low index valu-

es for all LGGs, half of the HGGs/GSs and 42.9% of the PNET/MBs and high index values for all of the lymphomas, half of the HGGs/GSs and 35.7% of the PNET/MBs.

The minimum, maximum and mean ADC values of the cerebellar tumors were summarized in Table 3. The ratio of the mean ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/s) of the tumor to the mean ADC of the centrum semiovale was 1.21 (± 0.22), 1.38 (± 0.93), 1.98 (± 0.69), 1.48 (± 0.45) and 1.25 (± 0.11) for PNET&MBs, grade 3+4 gliomas, grade 1+2 gliomas, METs and lymphomas, respectively (Table 3).

The mean ADC ratio of the tumor to the centrum semiovale, was statistically significant for differentiating the grade 1+2 gliomas from PNET&MB ($P=0.018$), MET ($P=0.004$) and lymphoma ($P=0.002$) (Figure 1). However, the mean ADC ratio of the tumor to the centrum semiovale, was not statistically significant for differentiating grade 1+2 gliomas from grade 3+4 gliomas ($P=1.00$).

Table 3. The minimum, maximum and mean ADC values of the cerebellar tumors and centrum semiovale also the mean ADC ratios of both.

ADC value	PNET+MB	Glial 3+4	Glial 1+2	MET	Lymphoma
Minimum	248 (± 214)	220 (± 213)	565 (± 429)	333 (± 215)	324 (± 189)
Maximum	872 (± 833)	900 (± 1010)	1423 (± 896)	1238 (± 902)	941 (± 542)
Mean	474 (± 414)	451 (± 472)	982 (± 631)	743 (± 476)	661 (± 376)
Centrum semiovale	421 (± 371)	326 (± 340)	525 (± 321)	546 (± 322)	542 (± 310)
The mean ratio	1.20 (± 0.22)	1.38 (± 0.09)	1.98 (± 0.69)	1.48 (± 0.45)	1.25 (± 0.11)

DISCUSSION

ADC in the brain tissue reflects tissue cellularity as quantified by intracellular volume fraction and extracellular volume fractions.⁵ The current study demonstrated that the highest cellularity was detected for PNET&MB, followed by lymphoma as indicated by the mean ADC ratios of the tumor to the centrum semiovale. In order to differentiate grade 1+2 cerebellar gliomas from PNET&MB, MET and

lymphoma, mean ADC ratios may be useful. However, differentiation of PNET&MB, MET, lymphoma and grade 3+4 gliomas from each other was difficult and the difference of the mean ADC ratios was not statistically significant. In order to make an algorithm (Figure 2) for discriminating cerebellar tumors by the findings of the current study; first of all, homogeneity was assessed and patients were divided into two groups as having heterogeneous (74 cases)

or homogeneous masses (26 cases) on T2W images. Then, patients with homogeneous tumors were further divided into two groups as solid and mixt type tumors or cystic tumors according to the tumor nature. The 4 cystic tumors which were also homogeneous masses were all metastasis. The remaining 22 cases included 21 glial 1+2 tumors and 1 MB. That MB case could be easily differentiated from others by means of the mean ADC ratios.

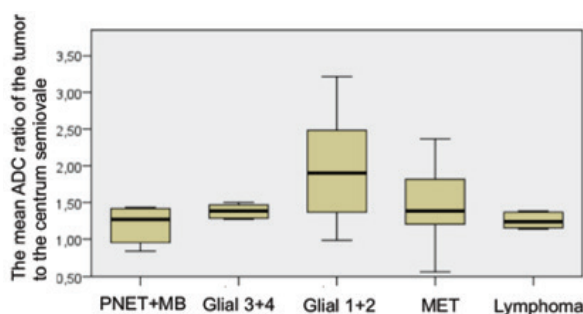


Figure 1. Box plot diagram obtained from Kruskal-Wallis test, shows the distribution of the mean ADC ratios of the tumor to the centrum semiovale for five groups (PNET+MB, glial 3+4 tumors, glial 1+2 tumors, MET, lymphoma).

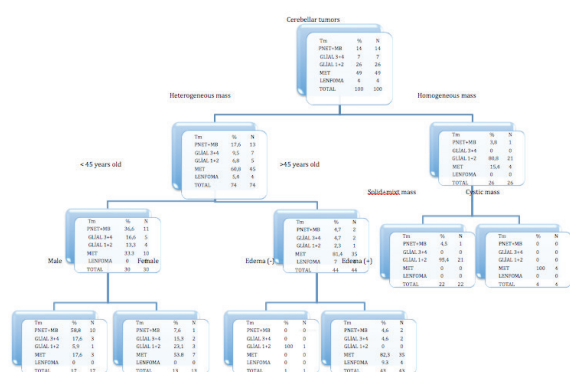


Figure 2. The algorithm for discriminating cerebellar tumors by the findings of the current study.

Patients with heterogeneous tumors were divided into two groups as patients younger (30 cases) and older (44 cases) than 45 years old. And the older group was further divided

into two groups as tumors with peri-tumoral edema (43 cases) and tumors with no peri-tumoral edema (1 case). The latter tumor was a grade 2 EP. Patients older than 45 years old and having heterogeneous tumors with at least minimal peri-tumoral edema were all possessing highly malignant tumors with poor prognosis either metastasis (35 cases; 81.3%) or primary cerebellar lymphoma (4 cases; 9.3%) or PNET+MB (2 cases; 4.6%) or grade 3+4 glioma (2 cases; 4.6%).

Younger group of patients who had heterogeneous tumors were further divided into two groups as male (17 cases) and female gender (13 cases). On one hand, male patients with heterogeneous cerebellar tumors who were younger than 45 years old, had most commonly PNET+MB (10 cases; 58.8%) followed by MET (3 cases; 17.6%), glial 3+4 tumor (3 cases; 17.6%) and glial 1+2 tumor (only 1 case; 5.9%). On the other hand, female patients with heterogeneous cerebellar tumors who were also younger than 45 years old, had most commonly MET (7 cases; 53.8%) followed by glial 1+2 tumors (3 cases; 23%), glial 3+4 tumors (2 cases; 15.3%), PNET+MB (only 1 case; 7.6%).

Metastases were by far the most frequent tumor type in this series as expected. List of primary malignancies is given at Table 4.

Primary malignancy	Number of patients
Non-small cell lung carcinoma	16
Small cell lung carcinoma	12
Ductal carcinoma	10
Renal cell carcinoma	4
Adenocarcinoma	3
Malign melanoma	1
Prostate cancer	1
Choriocarcinoma	1
Gastric neuroendocrine tumor	1

Classically brain metastases are well-defined lesions and multiple in number with marked edema on MR and that

finding can cause hydrocephalus, ascending and descending herniation, brain stem compression and death.⁶ In this series, majority of the cerebellar metastases, except 4 pure cystic lesions and 2 tumors with homogeneous enhancement, had heterogeneous enhancement and all of them showed at least minimal peri-tumoral edema. One of the small cell lung cancer metastases was composed of a smooth margin-cyst with an heterogeneously enhancing mural nodule.

PA is a common cerebellar tumor in children but in contrast, rarely develops and has a worse prognosis and higher mortality rate in adults^{7,8} Two PAs (2/3) in this series, had a large cyst with an homogeneously enhancing mural nodule and the remaining PA was a solid tumor reflecting the general imaging patterns.⁷ Our patients had a mean age of 26.6 years and in all cases peri-tumoral edema was not detected.

HB is a common intracranial vascular tumor in von Hippel-Lindau disease but, it may also arise without the presence of that disease in the cerebellum.^{9,10} In the current study, two of eleven patients with HB had von Hippel-Lindau disease and bilateral cerebellar tumors. All of the HBs were composed of a smooth-margin cyst and a homogeneously enhancing mural nodule. Up to 60-70% of hemangioblastomas may have prominent signal voids^{9,11} but in our series only 9% (1/11) of the cases had signal void on T2 weighted images.

HGGs representing WHO grade 3 and grade 4 gliomas, are frequent intracranial tumors however, cerebellar localization is very rare.¹²⁻¹⁶ They usually arise in the fifth or sixth decade of life and our five HGG cases had a mean age of 42.4 years. Although the most common differential diagnosis for all cerebellar mass lesions is metastasis, in 80% of the HGG cases in this series, signal void vessels were detected at the periphery of the tumor and that finding may suggest HGG in the cerebellum. Differentiation of HGGs from metastasis or MB or lymphoma by means of the

mean ADC values and ratios was not statistically significant. MR spectroscopy and perfusion which were not used in the current study, may be utilized for discrimination of HGGs from other differential diagnoses.¹⁶

MB is the most common malignant tumor in the posterior fossa in children however, it is rare in adults and have different imaging characteristics.¹⁷⁻¹⁹ MBs in children most often arises from the vermis but in contrast, adult MB tends to occur at the cerebellar hemispheres.^{18,19} All MBs in this series, were located at one of the cerebellar hemispheres (off-lateral origin) and 4 cases had additional vermian involvement. In only one case, signal void was noted and peri-tumoral edema was not detected in another case. All MBs were heterogenous masses and had heterogenous enhancement.

Although 4th ventricle is a prevalent location for infratentorial EPs, cerebellar hemispheres may also be the origin.²⁰ There is no sex propensity²¹, but in this series all four EPs were female. 3 EPs heterogeneously enhanced and the remaining had homogenous enhancement. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) was positive in 75% of the cases (3/4). Peri-tumoral edema was not noted for 3 EPs and in only one case, minimal edema was detected.

Primary cerebellar LGGs are rare.²² Absence of enhancement is generally the rule for LGGs however, tiny enhancement may be encountered. Nevertheless, an enhancement in a brain tumor should be regarded as an alarming sign for progression and in this series, 75% of the LGGs (3/4) had tiny or heterogeneous enhancement. The number of the patients were very insufficient in the current study but cerebellar LGGs may demonstrate enhancement either tiny or heterogeneous, more frequently than the supra-tentorial ones. In other words, cerebellar LGGs may have a more tendency to enhancement than supra-tentorial LGGs. That point is remained to be validated with larger number of samples.

GS is a type of glioblastoma composed of glial and additional sarcomatous components. They are highly aggressive tumors and commonly arise from the supra-tentorial cortex.^{23,24} Primary cerebellar GS is very rare and our 2 cases (21 and 39 years of age) showed heterogenous enhancement with predominant peri-tumoral edema and vermian involvement on MR. They all demonstrated necrosis, high vascularity, mitosis rate and Ki-67 labeling index values on pathological examination.

LDD is a rare benign slowly growing cerebellar tumor which is a hamartoma actually, also called dysplastic cerebellar gangliocytoma. MR imaging findings including striation and high T2 signal in cerebellum, enlargement of the involved hemisphere and vermis without enhancement, thickened folia without destruction are pathognomonic and there is no need to histopathological assessment for definitive diagnosis.^{25,26} Our two cases had high ADC values as described in the literature.²⁷ However, we have noted signal void vessels within the involved cerebellum in both patients and that point was not discussed before. One of the LDD had calcification on CT and caused ascending herniation while the other case induced descending tonsillar herniation.

In the current study, all primary cerebellar lymphomas were women in contrast to supra-tentorial primary CNS lymphoma cases in which male predominancy is seen.²⁸ Supratentorial location is found in 75%-85% of the lymphoma cases and primary cerebellar origin is very rare.²⁹ As it is well-known, it is a highly cellular tumor, the reason for low ADC values and all tumors in this series showed heterogenous enhancement with high Ki-67 labeling indexes indicating high proliferation. 3/4 of the lymphoma cases had multiple cerebellar masses.

There were several limitations in our study. First of all, a larger number of patients is necessary to end up with firm conclusions about differentiation of cerebellar mass lesions. The relatively small number of patients in this series

is due to our rigid exclusion criteria. Secondly, advanced MRI techniques, besides diffusion-weighted imaging which was performed in some of the patients, were not obtained for each patient. Third, because only the mass lesions of the cerebellum were involved within the study, the most common pathology or space occupying lesion of the cerebellum and also a mimicker of tumors; stroke or infarction was not mentioned in the study. However, despite these limitations, we argue that the current study overviewed and has important implications regarding discrimination of cerebellar tumors in adults.

In conclusion, cerebellar tumors in adults may be differentiated from each other by using some MR imaging clues and patient characteristics.

References

1. Burger PC, Scheithauer BW. *Tumors of the Central Nervous System (Afip Atlas of Tumor Pathology) 1 st ed.* Washington; 2007.
2. Norden AD, Wen PY, Kesari S. Brain metastases. *Curr Opin Neurol* 2005;18:654-661.
3. Sharma V, Prabhaskar K, Noronha V, Tandon N, Joshi A. A systematic approach to diagnosis of cystic brain lesions. *South Asian J Cancer* 2013;2:98-101.
4. Rumboldt Z, Camacho DL, Lake D, Welsh CT, Castillo M. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1362-1369.
5. Provenzale JM, Mukundan S, Barboriak DP. Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response. *Radiology* 2006;239:632-649.
6. Ghods AJ, Munoz L, Byrne R. Surgical treatment of cerebellar metastases. *Surg Neurol Int* 2011;2:159.
7. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: pilocytic astrocytoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2004;24:1693-1708.
8. Johnson DR, Brown PD, Galanis E, Hammack JE. Pilocytic astrocytoma survival in adults: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute. *J Neurooncol*. 2012;108:187-193.
9. Bonneville F, Sarrazin JL, Marsot-Dupuch K, Iffenecker C, Cordoliani YS, Doyon D, et al. Unusual lesions of the cerebellopontine angle: a segmental approach. *Radiographics* 2001;21:419-438.
10. Slater A, Moore NR, Huson SM. The natural history of cerebellar hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1570-1574.
11. Ho VB, Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ. Radiologic-pathologic correlation: hemangioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:1343-1352.
12. Kulkarni AV, Becker LE, Jay V, Armstrong DC, Drake JM. Primary cerebellar glioblastomas multiforme in children. Report of four cases. *J Neurosurg* 1999;90:546-550.
13. Demir MK, Hakan T, Akinci O, Berkman Z. Primary cerebellar glioblastoma multiforme. *Diagn Intervent Radiol* 2005;11:83-86.
14. Gopalakrishnan CV, Dhakoji A, Nair S, Menon G, Neelima R. A retrospective study of primary cerebellar glioblastoma multiforme in adults. *J Clin Neurosci* 2012;19(12):1684-1688.
15. Katz DS, Poe LB, Winfield JA, Corona RJ, Jr. A rare case of cerebellar glioblastoma multiforme in childhood: MR imaging. *Clin Imaging* 1995;19:162-164.
16. Kuroiwa T, Numaguchi Y, Rothman MI, Zoarski GH, Morikawa M, Zagardo MT, et al. Posterior fossa glioblastoma multiforme: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:583-589.
17. Partap S, Curran EK, Propp JM, Le GM, Sainani KL, Fisher PG. Medulloblastoma incidence has not changed over time: a CBTUS study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:970-971.
18. Rodallec M, Colombat M, Krainik A, Kalamarides M, Redondo A, Feydy A. Diffusion-weighted MR imaging and pathologic findings in adult cerebellar medulloblastoma. *J Neuro-radiol* 2004;31:234-237.
19. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2003;23:1613-1637.
20. Koeller KK, Sandberg GD, Armed Forces Institute of P. From the archives of the AFIP: Cerebral intraventricular neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2002;22:1473-1505.
21. Prince MR, Chew FS. Ependymoma of the fourth ventricle. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:1278.
22. Sanai N, Chang S, Berger MS. Low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg* 2011;115:948-965.
23. Kozak KR, Mahadevan A, Moody JS. Adult gliosarcoma: epidemiology, natural history, and factors associated with outcome. *Neuro Oncol* 2009;11:183-191.
24. Pakos EE, Goussia AC, Zina VP, Pitouli EJ, Tsekeris PG. Multi-focal gliosarcoma: a case report and review of the literature. *J Neuro Oncol* 2005;74:301-304.
25. Meltzer CC, Smirniotopoulos JG, Jones RV. The striated cerebellum: an MR imaging sign in Lhermitte-Duclos disease (dysplastic gangliocytoma). *Radiology* 1995;194:699-703.
26. Kulkantrakorn K, Awwad EE, Levy B, Selhorst JB, Cole HO, Leake D, et al. MRI in Lhermitte-Duclos disease. *Neurology* 1997;48:725-731.
27. Wei G, Zhang W, Li Q, Kang X, Zhao H, Liu X, et al. Magnetic resonance characteristics of adult-onset Lhermitte-Duclos disease: An indicator for active cancer surveillance? *Mol Clin Oncol* 2014;2:415-420.
28. Kiewe P, Loddenkemper C, Anagnostopoulos I, Reinwald M, Thiel E, Korfel A. High-dose methotrexate is beneficial in parenchymal brain masses of uncertain origin suspicious for primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 2007;9:96-102.
29. Ayuso-Peralta L, Orti-Pareja M, Zurdo-Hernandez M, Jimenez-Jimenez FJ, Tejero-Martinez J, Ricoy JR, et al. Cerebral lymphoma presenting as a leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:243-246.

Kinesiophobia Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction

Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonu Yapılan Hastalarda Kinezyofobi

Alauddin Kochai¹, Levent Bayam¹, Mehmet Erdem¹, Ahmet Can Erdem²,
Deniz Gülabi³, Uğur Özdemir¹, Ünal Erkorkmaz⁴

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya, Ortopedi ve travmatoloji Ana-bilim dalı. Sakarya/Türkiye

² Bezmialem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve travmatoloji Anabilim dalı. İstanbul / Türkiye

³ Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital, Ortopedi ve travmatoloji Anabilim dalı. Kartal, İstanbul 34890, Turkey

⁴ Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı Sakarya / Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Alauddin Kochai

MD, Consultant Orthopaedic Surgeon. Sakarya University faculty of medicine, Orthopaedic and Traumatology Department, Sakarya, Turkey

T: +90 532 327 55 62 E-mail: alkoc79@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.04.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 21.06.2019

Orcid No:

Alauddin Kochai <https://orcid.org/0000-0002-5775-102X>

Levent Bayam <https://orcid.org/0000-0001-5149-0829>

Mehmet Erdem <https://orcid.org/0000-0002-9683-1882>

Ahmet Can Erdem <https://orcid.org/0000-0002-4763-1112>

Deniz Gülabi <https://orcid.org/0000-0002-4131-7536>

Uğur Özdemir <https://orcid.org/0000-0003-2889-8118>

Ünal Erkorkmaz <https://orcid.org/0000-0002-8497-4704>

Abstract

Objective	The aim of the study was to explore the effect of kinesiophobia on daily and sport activities of the patients following their anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction. We correlated Tampa scale of Kinesiophobia (TSK) with Tagner Activity score (TAS). We hypothesized that high level of Tam-pa scale of Kinesiophobia decreases Tagner Activity score. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(2):289-296)
Materials and Methods	A total of 50 patients, who had Anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction surgery between January 2010 and December 2016 were included to this study. KT-1000 arthrometer at 30 de-grees knee flexion was performed for both knees. Patients completed Lysholm Knee, TAS and TSK questionnaires postoperatively and TSK score was correlated with TAS and Lysholm knee score
Results	Mean age was 29.6 (18-50) and minimum follow-up was 12 months. Twenty out of 50 patients (%40) had meniscal tears. There was significant and inverse correlation between TAS and TSK. Higher TSK led to lower TAS whilst lower TSK led to higher TAS. However, there was no correla-tion between Lysholm knee score, TAS and TSK in patients with or without meniscal tear.
Conclusion	Our study showed that good knee function is not the only indicator to return preinjury daily and sport activities but kinesiophobia may also play a significant role even if Lyshman knee score is higher. Therefore, the patients with ACL injury should be informed about the kinesiophobia. We suggest that a kinesiophobia test could be added to the patients assessments with ACL injury. The patients who have high rate of kinesiophobia preoperatively, may benefit from psychotherapy postoperatively in addition to their physical therapy.
Keywords	Anterior Cruciate Ligament; Kinesiophobia; Lysholm knee score; Meniscal tear

Öz

Amaç	Kinezyofobi'nin gündelik ve sportif aktivitelerin üzerindeki rolünü, Tempa Kinezyofobi skorunu (TSK) Tagner aktivite skoru (TAS) ile karşılaştırarak araştırmayı amaçladık. Hipotez: Yüksek Tempa Kinezyofobi skoru Tagner aktivite skorunu düşürür. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):289-296).
Gereç ve Yöntemler	Ocak 2010-Aralık 2016 yılları arasında ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu yapılan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara Lysholm diz skorlaması, Tagner aktivite skorlaması ve Tempa Kinezyofobi skorlaması uygulandı. Hastaların her iki dizine 30 derecede KT-1000 arthrometre uygulandı. Tempa Kinezyofobi skoru, Tagner aktivite skoru ve Lysholm knee skoru ile karşılaştırıldı.
Bulgular	Hastaların ortalama yaşı 29.6 (18-50) ve minimum takip süreleri 12 ay idi. Hastaların 20'sinde (%40) aynı zamanda menisküs yırtığı mevcuttu. Tagner aktivite skoru, Tempa Kinezyofobi skoru ile karşılaştırıldığında anlamlı ve ters yönde bir korelasyon olduğu görüldü. Yüksek Tempa kinezyofobi skoru olan hastalarda Tegner aktivite skoru düşük; düşük Tempa kinezyofobi skoru olan hastalarda Tegner aktivite skoru anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. İstatistiksel olarak TKS, TAS, Lysholm skorları ve menisküs yırtığı olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.
Sonuç	Çalışmamız, diz fonksiyonlarının yaralanma öncesi gündelik aktivite ve sportif aktiviteye geri dönüş için tek başına yeterli olmadığını gösterdi. Lysholm skoru yüksek olsa bile kinezyofobinin, hasta-ların gündelik ve sportif aktivitelerine geri dönüşlerinde negatif bir rol oynadığı görüldü. Çalışmamızın sonuçlarına göre, tüm ön çapraz bağ yırtığı için opere edilecek hastalarda, kinezyo-fobi hakkında ameliyattan önce bilgilendirilmesi ve kinezyofobi testi yapılması tavsiye edilir. Yüksek kinezyofobi skoru olan hastalar, ameliyat sonrası fizik tedavinin yanında psiko-terapiden de fayda-lanabilirler.
Anahtar Kelimeler	Ön çapraz bağ; Kinezyofobi; Lysholm diz skoru; Menisküs yırtığı

INTRODUCTION

Anterior cruciate ligament (ACL) rupture is a common injury in professional and amateur athletes.¹ ACL rupture frequently causes disability in athletes and usually occurs during sport activities following sudden turning, jumping, or pivoting movement.^{2,3} The standard surgical treatment of ACL rupture is reconstruction of the ligament. It stabilises the knee joint and helps preventing further injuries and returning to previous levels of activity.⁴ After surgery, rehabilitation aids to restore range of motion, strength, movement control, and knee function.⁵ During rehabilitation, not only physical but also psychological factors could be indicators of success in outcome. However, only 65% of patients return to their preinjury level or sportive activity after anterior cruciate ligament reconstruction.^{6,7}

Kinesiophobia is fear of movement or fear of re-injury after or before operation. It is also the most extreme form of fear of movement and is defined as irrational and debilitating fear of physical movement or activity resulting from a feeling of vulnerability to painful reinjury.⁸ The Cognitive Fear Avoidance Model describes this as when a painful experience is interpreted as threatening, it can generate catastrophizing (or catastrophic) cognitions in a way that the activity will result in more pain and re-injury. As this goes on, it can lead to avoidance behavior, which in the long run, causes disability, disuse and depression as well as patient feeling trapped in a cycle of increased fear of pain, more pain and disability.⁹ In recent years, the integration of the biopsychosocial model in rehabilitation has been receiving attention in clinical research. Implementing psychological factors assessment and management in rehabilitation for patients with musculoskeletal injuries/pain can aid in the decision-making process and improve outcomes. Therefore, it is important to know which psychological factors are related to the rehabilitation process and can contribute to a good recovery. The psychological influences such as self-efficacy, confidence in function, catastrophizing pain, kinesiophobia or reinjury may modulate individual perception and response to the illness,

and may influence functional level after musculoskeletal injury.^{10,11,12} These fears can decrease daily activities and sportive success.

In this study, we aimed to explore the effect of kinesiophobia on daily and sport activities of the patients following their anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction. We correlated Tampa scale of Kinesiophobia (TSK) with Tegner Activity score (TAS). We hypothesized that high level of TSK decreases TAS but may or may not be correlated with Lysholm knee score (LKS).

MATERIALS and METHODS

A total of 61 patients were evaluated who were surgically treated with ACL reconstruction surgery according to the data from our medical records of the patients. We did not exclude the patients with additional meniscal tears. Inclusion criteria were the patients aged between 16–50 years who underwent elective, primary ACL reconstruction with hamstring autogenous graft between January 2010 and December 2016. Exclusion criteria were previous surgery on the ipsilateral knee, multi-ligamentous reconstruction, concomitant bony procedure and the patients who were unwilling to undergo evaluation. To identify the accurate rate of kinesiophobia, we also excluded the patients with revision ACL surgery. All the surgical procedure of the patients included to this study were performed by the same surgeon. A total of 50 patients were included to the study after excluding 6 patients due to revision and 5 patients due to multi-ligament reconstruction. All the patients underwent an arthroscopic ACL reconstruction with double-looped autogenous semitendinosus and gracilis tendons. All grafts were fixed with close-looped Endobutton® (Smith & Nephew) proximally. On the tibial side, all the grafts were fixed with staples (Smith & Nephew) and interference screws (Smith & Nephew). Meniscal tears were repaired with inside-outside technique.

Postoperatively, all patients underwent physiotherapy with the same protocol. Patients with ACL reconstruction were

allowed full weight bearing but patients with additional meniscal repair kept on non-weight bearing status for 4 weeks and after then, they started full weight bearing on the operated side. All the patients had a knee brace applied on the operated limb in the beginning and allowed 0 to 90 range of motion.

The patients completed Lysholm Knee, Tegner activity score and TSK questionnaires postoperatively. Both knees of the patients (operated and unoperated sides) were assessed with KT-1000 arthrometer at 30 degrees knee flexion. The differences of anterior shifts between the knees were calculated using metric system (in millimetres).

Kinesiophobia was measured using a 17-item version of Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK-17). In the 17 items of the scale, each item had 4 response options; all anchored with the answers from "strongly disagree", which scores 1 point to "strongly agree", which scores 4 points. The total sum score is calculated and can range between 17 and 68 points. Vlaeyen et al. defined a cut-off of > 37 as showing a high degree of kinesiophobia.⁶ A high score indicates strong fear of movement / (re)injury. The Lysholm knee score is a measure of knee function, symptoms and disability. It consists of 8 components related to knee function on a 100-point scale. Tegner activity score measures a person's activity level and it is numbered between 0 and 10, where 0 is 'on sick leave/disability' and 10 is 'participation in competitive sports such as soccer at a national or international elite level.

This research has been approved by the IRB of the authors' affiliated institutions (Sakarya University). (Number: 71522473/050.01.04/183. Date: 02.07.2018)

This study is a cross-sectional type research.

Statistical Analysis

Descriptive analyses were performed to provide information on general characteristics of the study population.

Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate whether the distribution of numeric variables were normal. Accordingly, it was seen that all scales displayed a normal distribution. Therefore, two independent sample t test was used to compare the numeric variables between two groups. The numeric variables were presented as the mean \pm standard deviation. Categorical variables were compared by Chi-Square test. Categorical variables were presented as a count and percentage. Pearson correlation coefficient was performed for relation between Lysholm knee score (LKS) and Tampa scale of Kinesiophobia (TSK) and with Tegner Activity score (TAS). A p-value <0.05 was considered statistically significant. Analyses were performed using SPSS statistical software (IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

RESULTS

This study was performed on 50 subjects among the age group between 18 to 50 years (mean age was 29.6). All the patients were male. Minimum follow-up was 12 months after primary ACL reconstruction and the mean follow up was 34.18 months (12-60). Twenty out of 50 patients (%40) had meniscal tears and all were repaired with inside – out technique. Fifteen of them were for medial meniscus and 5 were for lateral meniscus tears (Table 1).

The mean Tegner activity score was 6.76(0-10). The mean Lysholm knee and postoperative Tampa Kinesiophobia scores were 92.3 (85-100) and 35.8 (20-64) respectively. There was no difference in the mean of anterior translation of the knees (operated and un-operated) using the KT-1000 arthrometer side-to-side. There was no difference when correlating Lysholm scores to TSK score. For the patients with additional meniscal tear, the mean Tegner activity score for meniscal tear patients was 5.85(0-10). Again, the mean Lysholm knee and postoperative Tampa Kinesiophobia scores were 90.25(85-100) and 42.1 (20-64). Similarly, there was no difference in Lysholm score compared to TSK score in patient with or without meniscal tear. Also, there was no difference in TAS in the patient

		Total (n=50)	Non-Meniscal Tear (n=30)	Meniscal Tears (n=20)	P
Side	Right	36 (72)	22 (73.3)	14 (70)	1.000
	Left	14 (28)	8 (26.7)	6 (30)	
Cigarette	User	34 (68)	21 (70.0)	13 (65.0)	0.951
	Non-user	16 (32)	9 (30.0)	7 (35.0)	
Complica-tion	Negative	49 (98)	29 (96.7)	20 (100)	1.000
	Positive	1 (2)	1 (3.3)	0	
Meniscal tear Treatment	Lateral Meniscal tear	5 (25)		5 (25)	
	Medial meniscal tear	15(75)		15 (75)	
	Inside- Outside	20 (100)		20 (100)	
Age		29,32±9,63	27.07±9.13	32.7±9.58	0.041
BMI (Body Mass Index)		27,44±3,58	27.27±2.65	27.7±4.71	0.680
Follow-up		34,18±12,52	34.17±12.37	34.2±13.07	0.993

Data were shown as n (%) and mean ± standard deviation.

with or without meniscal tear (Table 2).

(Figure 1). The TAS had significant and inverse correlation with TSK (Figure 2). Higher TSK led to lower TAS and vice versa. (Table 3) (Figure3).

There was moderate correlation between TSK and LKS

	Total (n=50)	Non-Meniscal Tear (n=30)	Meniscal Tears (n=20)	p
Postop Tempa Kinesiophobia Score	35,8±13,2	31.6±8.85	42.1±16.14	0.013
Postop Tegner Activity Score	6,76±2,85	7.37±2.4	5.85±3.27	0.084
Lysholm KNe Score	92,3±5,99	93.67±5.86	90.25±5.73	0.047
OPKT100015P	4,49±1,42	4.57±1.38	4.37±1.5	0.638
OPKT100020P	6,16±1,57	6.13±1.46	6.21±1.78	0.875
OPKT100030P	8,1±1,85	7.87±1.7	8.47±2.06	0.268
NPKT100015P	3,53±1,32	3.7±1.26	3.26±1.41	0.265
NPKT100020P	4,8±1,55	5.03±1.45	4.42±1.68	0.182
NPKT100030P	6,33±1,95	6.7±2	5.74±1.76	0.093

Data were shown as mean ± standard deviation
 OPKT1000 = operated knee KT1000, NPKT1000 = nonperated knee KT1000, P= pound

	Postop Tempa Kinesio-phobia Score		Postop Tegner Activity Score	
	r	p	r	p
Lysholm Knee Score	-0.530	<0.001	0.517	<0.001
Postop Tegner Aktivty Score	-0.897	<0.001		

r: Pearson's Correlation coefficient

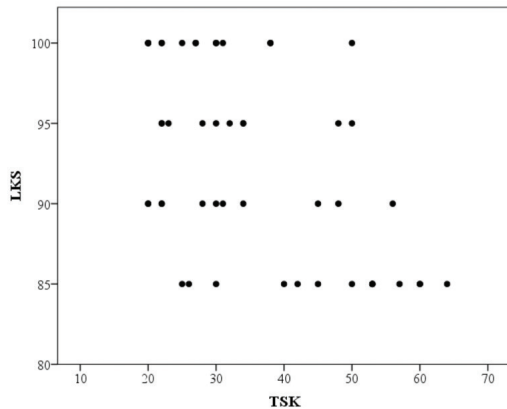


Figure 1. Scatter plot between LKS and TKS

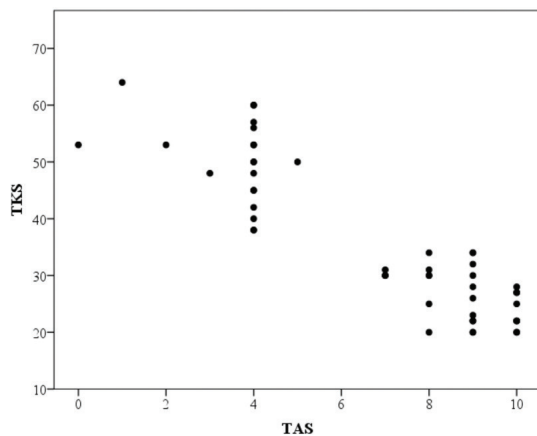


Figure 2. Scatter plot between TKS and TAS

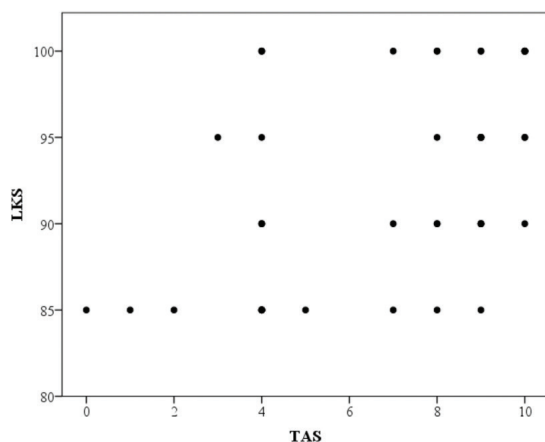


Figure 3. Scatter plot between LKS and TAS

DISCUSSION

Probably the most important aspect of the current study was to emphasise the role of kinesiophobia in returning sportive and daily activity after ACLR. The aim of ACLR surgery is to stabilize the knee joint, to prevent further injuries and to allow patients return to their previous level of activity. Rehabilitation helps to restore range of motion, strengthen the muscles and improve knee functions.⁵ However, most patients with ACL reconstruction do not return to their preinjury activity levels.^{13,14,15} Despite recent improvements in surgical and rehabilitation techniques to restore knee function, it was reported that 20-50% of ACLR patients do not return to the same sport activity level after the surgery.^{13,14,15,16} Physical therapy is not the only benchmark for surgical success but psychological factors are also as important. Several factors play roles in returning pre-injury activities. Some authors are proponents of a delayed return to sport until specific strength and function goals are met.^{17,18} Social factors such as job changes or childbirth may also cause patients to reduce activity levels.¹⁴ In a review of psychological predictors of outcome, a consistent relationship was demonstrated between a patient's self-confidence, optimism and motivation to recover from injury, and the actual outcome of the surgery.^{12,19} In order to optimize rehabilitation outcomes, it is also important to understand the psychological aspect of the patients after an injury and during the rehabilitation process.²⁰ One of the psychological factors is fear of reinjury or kinesiophobia and it may play a significant role in some patient's inability to successfully return to their previous level of sports participation.²⁰

In the current study, higher kinesiophobia scores led to low activity scores (TAS). This might mean that participation to daily and sport activities is not fully related to the knee function but could be related to fear of re-injury, stress or psychological block. In return, those factors might create feelings of uncertainty and also fear of how far the injury will affect future function.²¹ Additionally, these feelings can cause the individual's negative attitudes toward

the body and participating in daily activities and sports. Catastrophizing pain and fear of pain is a major cause of delayed re-recovery and discharge after musculoskeletal injury and surgery according to some articles.^{22,23,24} George et al. also highlighted that a physiotherapist should identify people with a continued high kinesiophobia level and then address it. Many studies emphasize that psychological responses to the initial injury, to surgery, to recovery and rehabilitation might be an important additional determinant of reintegration into usual activities and returning to sport after the surgery.²⁵ In our study, the patients who had high kinesiophobia before operation had high fear of pain and high kinesiophobia postoperatively.

Kvist et al. reported that only 53% of their patients returned to their pre-injury level of activity at 3 to 4 years after ACL reconstruction. They used the Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK) by aiming at quantifying fear of re-injury due to movement and physical activity to evaluate their patients. They found that the patients who did not return to pre-injury levels scored higher on TSK, which meant that they had greater fear of pain, or re-injury and this was correlated to low knee-related quality of life.¹² In the current study, the patient who had high rate of TSK had low rate of TAS. Despite this, they had high rate of LKS. Additionally, there was no correlation between TSK and LKS.

In current study, age was also an important factor in outcome and the age >40 had positive correlation with the TSK and inverse correlation with TAS and LKS. The younger patients have high score of TAS and LKS and low score of TSK. They were more likely to return their pre-injury sport activities. Teenagers and young adults are less likely to encounter many of the life-related events, such as childbirth, increased job demands, and marriage; therefore, a younger patient may have a greater potential for returning to sport than an older patient of equivalent knee health and overall fitness. Older patients may be less motivated by intrinsic factors such as athletic self-identity.^{26,27,28} In

a prospective study by Brewer et al., high levels of athletic self-identity strongly predict-ed rehabilitation compliance in younger patients (mean age, 18 years) but had essentially no relation to compliance rates among older patients (mean age, 30 years).²⁸

In a pilot study of Ana Tichonova et al, they claim that a high level of kinesiophobia was significantly correlated with experience of more difficulties in daily activities and poorer knee-related quality of life before and after rehabilitation.¹¹ Our study also showed that high rate of kinesiophobia effects the daily activities and sportive activities but was not correlated with knee function. The postoperative LKS with both high and low kinesiophobia rates was significantly high.

Gobbi et al. found that there were no significant differences when using various knee outcome scores between athletes who “returned” to their pre-injury sport level (65%) and those who did not return. This meant that for their cohort, knee outcome instruments like LKS was not able to predict return to sports post-ACL reconstruction. The authors suggested the use of Marx knee activity rating and evaluation of the athlete’s psychological profile as additional scales to determine which patients have a greater chance of returning to their pre-injury levels.²⁹ In our study, LKS was also high for both patients’ groups with both high and low TSK. The patients with high TSK score had lower TAS and vice versa. There was no correlation between TSK and LKS. Therefore, the knee outcome instrument may not be able to predict return to sport.

Psychological factors also effect patients’ return to preinjury activity. In another review of patients with minimum 5-year follow-up by Dave YH Lee et al. also indicated that fear of re-injury is an important psychological factor for these patients not returning to sports. They also suggested that the surgeon to counsel the ACL deficient patient, who has been considered for surgical reconstruction, about the likelihood of an eventual return to sports.¹⁴

In ACL-deficient patients without gross knee instability, it may be useful to identify those who are at increased risk for not returning to sport after surgical intervention. A psychological screening approach may eventually be feasible because several recent studies in the ACL rehabilitation literature indicate that psychological screening can be predictive of patient outcomes.^{12,14,30} In particular, preoperative or early postoperative screening can be performed for factors such as level of self-motivation, depression, and even personality traits that are associated with future rehabilitation compliance rates, post-rehabilitation pain scores, higher levels of pain, and return to sport although baseline psychological factors do not appear to be predictive of short-term outcomes in the early rehabilitation phase. Determining the patients with high kinesiophobia is important, in order to optimize and improve rehabilitation outcomes and also, it is important to understand the psychological aspect of the patients after an injury during the rehabilitation process and after surgery.³¹ We suggest that the patients determined with high kinesiophobia preoperatively should have a psychotherapy for kinesiophobia in addition to their physical therapy.

Westermann et al. reported that meniscal repair failure rate was 14% in their six-year follow-up study with concurrent meniscal repair and ACL reconstruction patients. They also reported that there was no difference in the suture number or type when assessing repair success and failure.³²

In addition, Uzun E. et al reported that there was not any superiority of meniscal tear in outcome of patients with ACL reconstruction.³³ In our study, we also did not find any differences of ACLR patients with or without meniscal repair.

CONCLUSION

Our study showed that good knee function is not the only indicator to return preinjury daily and sport activities but

kinesiophobia may also play a significant role even if the Lyshman knee score is higher. Therefore, The patients with ACL injury should be informed about the kinesiophobia. We advise that a kinesiophobia test could be added to the patients' assessment who had ACL injury. The patients who have high rate of kinesiophobia preoperatively, may benefit from psychotherapy postoperatively in addition to their physical therapy.

Limitations

This study had limitations, such as some patients did not only have ACLR, but also had additional meniscal repair. The small sample size might also be a limit for generalisation of the findings.

Conflict of interest

The authors reported no conflict of interest for this study.

References

1. Baer GS, Harner CD. Clinical outcomes of allograft versus autograft in anterior cruciate ligament reconstruction. *Clin Sports Med* 2007; 26:661-681.
2. National Center for Health Statistics (NCHS). *Vital and health statistics: ambulatory and in-patient procedures in the United States, 1996*. Washington, DC: Centers for Disease Control and Prevention; 1998.
3. Griffin LY, Agel J, Albohm MJ, Arendt EA, Dick RW, Garrett WE, et al. Noncontact anterior cruciate ligament injuries: risk factors and prevention strategies. *J Am Acad Orthop Surg* 2000; 8(3): 141-50.
4. Marx RG, Jones EC, Angel M, Wickiewicz TL, Warren RF. Beliefs and attitudes of members of the American Academy of Orthopaedic Surgeons regarding the treatment of anterior cruciate ligament injury. *Arthroscopy* 2003; 19:762-770. [PubMed: 12966385]
5. Vlaeyen J W, Kole-Snijders A M, Boeren R G, van Eek H. Fear of movement/ (re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain* 1995b; 62 (3): 363-72.
6. Wilk KE, Macrina LC, Cain EL, Dugas JR, Andrews JR. Recent advances in the rehabilitation of anterior cruciate ligament injuries. *Orthop Sports Phys Ther* 2012;42(March (3)):153-71.
7. Butler DL, Noyes FR, Grood ES. Ligamentous restraints to anterior-posterior drawer in the human knee: a biomechanical study. *J Bone Joint Surg [Am]* 1980; 62-A:259-270.
8. Kiapour A.M. and Murray M.M., *Basic science of anterior cruciate ligament injury and Bone Joint Res* 2014 Feb; 3(2):20-31.
9. Kori SH, Miller RP, Todd DD. Kinesiophobia: A new view of chronic pain behavior. *Pain Manag* 1990;3:35-43.
10. Laeyen JW, Kole-Snijders AM, Rotteveel AM, Ruesink R, Heuts PH. The role of fear of movement (re)injury in pain disability. *J Occup Rehabil* 1995;5(4):235-52.
11. Ana Tichonova, Inesa Rimdeikienė, Daiva Petruševičienė, Eglė Lendraitienė. The relationship between pain catastrophizing, kinesiophobia and subjective knee function during rehabilitation following anterior cruciate ligament reconstruction and meniscectomy: A pilot study. *Medicina* 52 (2016) 229-237
12. Kvist J, Ek A, Sporrstedt K, Good L. Fear of re-injury: a hindrance for returning to sports after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2005;13(July (5)):393-7.
13. Everhart JS, Best TM, Flanigan DC. Psychological predictors of anterior cruciate ligament reconstruction outcomes: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015 Mar;23(3):752-62. doi: 10.1007/s00167-013-2699-1
14. Lee DY, Karim SA, Chang HC. Return to sports after anterior cruciate ligament reconstruction. A review of patients with minimum 5-year follow-up. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:273-278.
15. Ardern CL, Taylor NF, Feller JA, Webster KE. Return-to-sport outcomes at 2 to 7 years after anterior cruciate ligament reconstruction surgery. *Am J Sports Med* 2012; 40(1): 41-8.
16. Ardern CL, Webster KE, Taylor NF, Feller JA. Return to the preinjury level of competitive sport after anterior cruciate ligament reconstruction surgery: two-thirds of patients have not returned by 12 months after surgery. *Am J Sports Med* 2011; 39(3): 538-43.
17. Aglietti P, Giron F, Buzzzi R, Biddau F, Sasso F. Anterior cruciate ligament reconstruction: bone- patellar tendon-bone compared with double semitendinosus and gracilis tendon grafts. A prospective, randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A (10): 2143-55.
18. Barber-Westin SD, Noyes FR. Factors used to determine return to unrestricted sports activities after anterior 30. cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 2011;27: 1697-1705.
19. Thomee R, Kaplan Y, Kvist J, et al. Muscle strength and hop performance criteria prior to return to sports after ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19:1798-1805.
20. Flanigan DC, Everhart JS, Pedroza A, Smith T, Kaeding CC. Fear of reinjury (kinesiophobia) and persistent knee symptoms are common factors for lack of return to sport after anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscop.* 2013;29(8):1322-9.
21. Michael j. Medvecky, Stephen Nelson. *Kinesiophobia and Return to Sports After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction*. Connecticut Medicine March 2015, Volume 79, NO. 3
22. Österberg A, Kvist J, Dahlgren MA. Ways of experiencing participation and factors affecting the activity level after nonreconstructed anteriorcruciate ligament injury: a qualitative study. *J Orthop Sports Phys Ther* 2013;43(March (3)):172-83.
23. Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JW. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med* 2007;30(February (1)):77-94.
24. Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother* 2009;9(May (5)):745-58.
25. George SZ, Lentz TA, Zeppieri G, Lee D, Chmielewski TL. Analysis of shortened versions of the tampa scale for kinesiophobia and pain catastrophizing scale for patients after anterior cruciate ligament reconstruction. *Clin J Pain* 2012;28(January (1)):73-80.
26. Ardern CL, Webster KE, Taylor NF, Feller JA. Return to sport following anterior cruciate ligament reconstruction surgery: a systematic review and meta-analysis of the state of play. *Br J Sports Med* 2011;45(June (7)):596-606.
27. Ardern CL, Taylor NF, Feller JA, Webster KE. Fifty-five per cent return to competitive sport following anterior cruciate ligament reconstruction surgery: an updated systematic review and meta-analysis including aspects of physical functioning and contextual factors. *Br J Sports Med* 2014;48 (November (21)):1543-52.
28. Brewer BW, Cornelius AE, Van Raalte JL, et al. Age related differences in predictors of adherence to rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Athl Train* 2003;38:158-162.
29. Gobbi A, Francisco R.(2006). Factors affecting return to sports after anterior 332 cruciate ligament reconstruction with patellar and hamstring graft: a prospective clinical-333 cal investigation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 14(10):1021-8.
30. Brewer BW, Van Raalte JL, Cornelius AE, et al. Psychological factors, rehabilitation adherence, and rehabilitation outcome after anterior cruciate ligament reconstruction. *Rehabilitation" Psychology* 2000 Feb 45(1):20-37
31. Thomeé P, Währborg P, Börjesson M, Thomeé R, Eriksson BI, Karlsson J. Self-efficacy of knee function as a pre-operative predictor of outcome 1 year after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008;16:118-127.
32. Westermann RW, Wright RW, Spindler KP, Huston LJ, MOON Knee Group, Wolf BR. Meniscal repair with concurrent anterior cruciate ligament reconstruction:operative success and patient outcomes at 6-year follow-up. *Am J Sports Med* 2014;42(9):2184-92.
33. Erdal Uzun, Abdulhamit Misir, Turan Bilge Kizkapan, Mustafa Ozcamdalli, , Soner Akkurt, Ahmet Guney. Arthroscopic medial meniscal repair with or without concurrent anterior cruciate ligament reconstruction:A subgroup analysis. *The knee volume 25, Issue 1,109-117. Doi 10.1016/j.knee.2017.11.003*

Nötrofil, Platelet, Eosinofil/Lenfosit Oranları ve MPV'nin Efüzyonlu Otitis Media Tanısında Gerçekten Potansiyel Rolü Var mı?

Are Neutrophil, Platelet, and Eosinophil-to-Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume Really Potential Predictor for Otitis Media with Chronic Effusion?

Oğuz Kadir Eğilmez, Mehmet Güven, Mahmut Sinan Yılmaz, Deniz Demir, Bilgehan Çelik

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Ana Bilim Dalı, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Oğuz Kadir Eğilmez

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Anabilim Dalı, Korucuk Kampüs 3. Kat, Adapazarı, Sakarya

T: +90 507 344 77 64 E-mail: : oguzegilmez@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.01.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 20.05.2019

Orcid :

Oğuz Kadir Eğilmez <https://orcid.org/0000-0001-9623-9152>

Mehmet Güven <https://orcid.org/0000-0002-3665-2428>

Mahmut Sinan Yılmaz <https://orcid.org/0000-0002-5323-0059>

Deniz Demir <https://orcid.org/0000-0001-7914-2201>

Bilgehan Çelik <https://orcid.org/0000-0003-4762-0242>

Bu çalışma 31 Mayıs-3 Haziran 2018 tarihinde Varna, Bulgaristan'da gerçekleştirilen XI. Otorinolaringoloji Balkan Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç	Efüzyonlu otitis media (EOM), orta kulakta sıvı birikimi ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, EOM'li erişkin hastalarda nötrofil, platelet ve eozinofil-lenfosit oranı ve ortalama platelet hacminin prediktif rolünü araştırıp kontrol denekleri ile karşılaştırmak ve hastalığın ilerlemesini tahmin etmek için potansiyel bir belirleyici parametre olup olmadığını analiz etmektir. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):297-301)
Gereç ve Yöntemler	"Vaka-kontrol çalışması" şeklinde planlanan çalışmamızda 18-50 yaşları arasında efüzyonlu kronik otitis media'lı 69 hasta (44 erkek, 25 kadın) ve yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 69 sağlıklı kontrol denek (yaş aralığı 18-50; 38 erkek, 31 kadın) retrospektif olarak incelendi. Çalışma ve kontrol grupları, MPV, nötrofil-lenfosit, trombosit-lenfosit ve eozinofil-lenfosit oranları için birbirleriyle karşılaştırıldı.
Bulgular	Hasta grubunda NLR, PLR, ELR ve MPV değerleri sırası ile 1,97; 112,69; 0,08 ve 7,75 olarak saptanırken kontrol grubunda sırası ile 1,90; 114,58; 0,06 ve 7,62 olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p= 0.646, 0.843, 0.16, 0.769).
Sonuç	Literatürde her ne kadar aksini belirten çalışmalar olsa da biz EOM tanısında bu değerlerin prediktif bir değerinin olmadığını düşünmekteyiz. Fazla sayıda denekle ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.
Anahtar Kelimeler	efüzyonlu otitis media; nötrofil/lenfosit oranı; platelet/lenfosit oranı; eosinofil/lenfosit oranı; MPV

Abstract

Objective	Otitis media with effusion is an inflammatory disease characterized by fluid accumulation in the middle ear. The aim of this study is to investigate the predictive role of neutrophil, platelet, and eosinophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in adult patients having otitis media with effusion and to compare with control subjects; analyse whether they could be a potential predictor parameter to predict the disease progression. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(2):3297-301).
Materials and Methods	In our study which was planned as "case-control study", we retrospectively analyzed 69 patients (44 male, 25 female) between the ages of 18-50 having only chronic otitis media with effusion, and 69 age- and sex matched (between ages of 18-50; 38 male, 31 female) healthy controls. Study and control groups were compared with each other for MPV, neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte, and eosinophil-to-lymphocyte ratios.
Results	NLR, PLR, ELR and MPV values in the patient group were 1.97, 112.69, 0.08 and 7.75 and the mean value of the control group was 1.90, 114.58, 0.06 and 7.62, respectively. There was no statistically significant difference between the groups (p = 0.646, 0.843, 0.16, 0.769, respectively).
Conclusion	Although there are other studies in the literature, we think that these values do not have a predictive value in the diagnosis of EOM. It is clear that further studies with large numbers of subjects are needed.
Keywords	otitis media with effusion; neutrophil / lymphocyte ratio; platelet / lymphocyte ratio; eosinophil / lymphocyte ratio; MPV

GİRİŞ

Efüzyonlu otitis media (EOM), orta kulakta sıvı birikimi ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Total beyaz küre ve alt tipleri sayımı ve bunların oranları (Nötrofil, Platelet, Eosionofil-Lenfosit oranı; NRL, PLR, ELR oranı) son zamanlarda kronik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.¹⁻⁶ Nötrofiller, miyeloperoksidaz, asit fosfat ve elastaz gibi doku yıkımı serbest bırakma enzimleri tarafından aktive edilir. Enflamatuvar reaksiyon sırasında dolaşımdaki lökositlerin oranı değişir. Nötrofiliye rölatif lenfopeni eşlik eder. Literatürde, NRL ve PLR'nin kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetes mellitus, hipertansiyon, hepatik siroz, ailesel Akdeniz ateşi ve malignitelerde prognostik öneme sahip olduğu öne sürülmüştür.⁷ ERL ayrıca alerjik reaksiyonlarla ilgili hastalıklarla da ilişkilidir.⁸ Ortalama trombosit hacmi (MPV) ölçümü ise, periferik kandaki trombositlerin büyüklüğüne dayanmaktadır; trombosit aktivasyonunun kolayca bulunabilen bir belirteçidir ve protrombotik ve pro-enflamatuvar marker olarak kullanılmaktadır.⁹ Bu çalışmanın amacı, EOM bulunan erişkin hastalarda NRL, PLR, ELR oranları ve MPV'nin prediktif rolünü araştırmak ve kontrol denekleri ile karşılaştırmak; hastalığın ilerlemesini tahmin etmek için potansiyel bir belirleyici parametre olup olmadığını analiz etmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2015 ile Şubat 2018 arasında kliniğimize başvuran 18-50 yaşları arasında sadece efüzyonlu kronik otitis mediaya sahip 69 hasta (44 erkek, 25 kadın) ve yaş ile cinsiyet eşleştirilmiş (yaşları 18-50; 38 erkek, 31 kadın) 69 sağlıklı kontrol hastası dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun arşiv dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın etik kurulu onayı lokal etik kurulundan alındıktan sonra çalışmaya başlandı ve çalışmanın tipi "vaka-kontrol çalışması" olarak belirlendi.

Otoskopik muayenede efüzyon ve buna bağlı olarak tip-B timpanogram eğrisi bulunan hastalar ve ayrıca fleksible nazofaringoskopiye ek patoloji saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Akut enfeksiyon, tip-B olmayan

timpanogram eğrisi, kronik hastalık ve retraksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubunun sonuçları ve kontrol grupları MPV, NRL, PRL ve ERL için karşılaştırıldı.

İstatistiksel yöntemler için, değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçülmüştür. Kalitatif verilerin analizinde Mann-Whitney U testi ve kantitatif veri analizi için x2 testi kullanılmıştır. Analiz SPSS v22.0 yazılım programı ile yapılmıştır. p 0.05 den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

EOM hasta grubunda 44 erkek 25 kadın toplam 69 hasta yer almaktaydı. Bu grupta ortalama yaş erkek, kadın ve toplamda sırası ile 37,68±8,93; 33,40±10,93 ve 36,13±9,80 idi (Tablo-1). Kontrol grubu 38'i erkek 31'i kadın toplam 69 hastadan oluşmakta idi. Bu grubun yaş ortalaması sırası ile 36,52±9,01; 33,29±9,77 ve 35,07±9,60 idi (Tablo-1). İki grup arasında yaş, cinsiyet ve sayı olarak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05, Tablo-1).

Tablo-1 Hastaların demografik bulguları

	Efüzyonlu otitis media		Kontrol grubu		p değeri
	n	Ort.±SD (yaş)	n	Ort.±SD (yaş)	
Erkek	44	37,68±8,93	38	36,52±9,01	>0,05
Kadın	25	33,40±10,93	31	33,29±9,77	>0,05
Total	69	36,13±9,80	69	35,07±9,60	>0,05

EOM hasta grubunun kontrol grubu ile NRL, PLR, ERL ve MPV değerleri açısından karşılaştırılması sonucunda hasta grubunda değerler sırası ile 1,97; 112,69; 0,08 ve 7,75 olarak saptanırken kontrol grubunda sırası ile 1,90; 114,58; 0,06 ve 7,62 olarak saptandı. Bu bulguların istatistiksel olarak p değerleri sırası ile 0,646; 0,843; 0,160 ve 0,769 olup hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmadı (Tablo-2).

Tablo-2 Efüzyonlu otitis media hasta grubunun kontrol grubu ile NRL, PLR, ERL ve MPV değerleri açısından karşılaştırılması

	Efüzyonlu Otitis Media	Kontrol	p değeri
Nötrofil-lenfosit oranı	1,97 (0,53-6)	1,90 (0,79-6,26)	0,646
Platelet-lenfosit oranı	112,69 (11,45-256,55)	114,58 (40,14-309,57)	0,843
Eozinofil-lenfosit oranı	0,08(0,01-0,42)	0,06(0,01-0,24)	0,16
MPV (Mean platelet volume)	7,75(5,7-12,6)	7,62(5,43-9,90)	0,769

TARTIŞMA

NLR ve PLR değerleri son yıllarda tanımlanan inflamatuvar parametreler olup periferik kan analizinden kolaylıkla hesaplanabilir. Yüksek NLR ve PLR'nin, inflamasyonun şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁰ EOM'de efüzyon gelişiminden genellikle üstaki disfonksiyonu sorumlu tutulmasına rağmen, inatçı enfeksiyon ve inflamasyonun da bu süreçte rol oynadığı bilinmektedir.¹¹ Bunu destekler nitelikte Yellon ve ark. yaptığı EOM ve inflamasyon ilişkisine odaklanan bir çalışmada, EOM'li çocuklarda interlökin-1-beta, interlökin-2 ve tümör nekroz faktörü-alfa düzeyleri kontrol grubundaki çocuklardan daha yüksek saptanmıştır.¹² Ayrıca Smirnova ve arkadaşları, EOM'li çocuklarda araşidonik asit metabolitlerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir.¹³ Buradan yola çıkarak hastaların hemogram tetkiklerinden kolayca hesaplanabilen, ucuz maliyetli, inflamatuvar hadiseleri göstermede rol oynadığı düşünülen NLR, ELR, PLR ve MPV değerlerinin kontrol grupları ile karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma yürütülmüştür.

NLR'den iki farklı bağışıklık yolu hakkında bilgi alabiliriz. İlk olarak, kalıcı inflamasyondan sorumlu olan nötrofilleri değerlendirebiliriz ve ikinci olarak düzenleyici yoldaki lenfositleri değerlendirebiliriz. Sistemik inflamatuvar cevap özelliği, dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin göreceli seviyelerine göre değişir. Nötrofiliye rölatif lenfositopeni eşlik eder.¹⁰ Ayrıca plateletler de doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri arasında aracılık görevi görebilir. İnflamatuvar

bölgelerde aktive edildiklerinde, hücre içi granüllerinde bulunan yüksek seviyede pro-enflamatuar maddeleri dışarı salgırlar. Hemostazdaki rollerinin ötesinde güçlü pro-inflamatuar hücreler olarak rolleri olduğu fikrini destekleyen sağlam kanıtlar vardır.¹⁴ Ek olarak, PLR seviyeleri bize inflamasyon süreci hakkında bilgi verebilir.¹⁰

Ortalama trombosit hacmi (MPV), tam kan sayımında rutin olarak bildirilen parametrelerden biridir ve seviyesi kronik enflamasyonda artabilir veya azalabilir. Bu değer trombositlerin büyüklüğü hakkında bilgi verir. Trombositlerdeki inflamatuvar ve trombotik sitokinler MPV arttıkça artar. Önceki çalışmalar, miyokard enfarktüsü, inme, venöz tromboembolizm, ankilozan spondilit ve kronik ürtiker dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar ve kardiyovasküler hastalıklarda artmış MPV seviyelerini göstermiştir.⁹ Atan ve arkadaşları 77 hasta ile yürüttükleri bir çalışmada NLR ve PLR'nin EOM'de yüksek olduğunu saptamışlardır.¹⁵ Boztepe ve ark., 81 hasta üzerinde bir çalışma yürütmüş ve orta kulak efüzyonlarında NLR'nin anlamlı olarak arttığını ve 1.38'lik oranın çalışmalarında hesaplanan cut-off değeri olduğunu bildirmişlerdir.¹⁶ Yüz yirmi altı hasta ile 124 kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da NLR ve PLR'nin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Bizim çalışmamızda bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu da inflamasyonun EOM patofizyolojisindeki önemini destekler niteliktedir. Fakat değerler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde kontrol grubu ile anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bundan dolayı kolay hesaplanabilen bir ölçüt olsa da elde edilen sonuçlara güvenerek EOM tayini yapılmamalı, bu sonuçları destekler nitelikte daha objektif tetkikler mutlaka yapılmalıdır.

Literatürde bu konuyla ilgili yapılan daha önceki çalışmalar pediatrik hasta popülasyon üzerinde yapılmış olup bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız erişkin yaş hasta grubu ile yapılan ilk çalışmadır. Fakat çalışmamızda bazı kısıtlamalar da mevcuttur. Yürüttüğümüz bu çalışma hasta dosyaları taranarak retrospektif olarak tamamlandığı

için ve hasta dosyalarına opere edilen hastaların timpanik membrana yapılan parasentez sonrası orta kulaktan aspi-re edilen sıvının yoğunluğu not edilmemiş olduğundan, hasta grubu sıvının yoğunluğuna göre ayrı ayrı (seröz-müköz) gruplandırılmamıştır. Halbuki daha önce yapılan bazı çalışmalarda hastalar sıvının yoğunluğuna göre de gruplandırılmış ve değerler karşılaştırıldığında bozulmuş sıvı emiliminin bir göstergesi olan düşük viskoziteli hastalarda, daha belirgin bir inflamasyon geliştiği; yani seröz orta kulak sıvısı olanlarda daha fazla inflamasyon oluştuğu gösterilmiş ve müköz sıvı oluşmasında ise enfeksiyon ve inflamasyon yerine östaki tüpü disfonksiyonun daha çok neden olduğu hipotez edilmiştir.¹⁰

SONUÇ

EOM hasta grubu kontrol grubu ile NRL, PLR, ELR ve MPV değerleri açısından karşılaştırıldığında, tüm gruplar için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Literatürde; daha önceki bazı çalışmalarda bu değerlerin hastalıkların tanısında prediktif bir değer olarak kullanılabileceği öngörülse de, bunu açıklığa kavuşturmak için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Sonuçlarımız göz önünde bulundurulduğunda, dikkat edilmesi ve hastalık tahmini ile ilgili sadece bu sonuçların dikkate alınmaması gerektiği aşikardır.

Çıkar İlişkisi

Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Kim HS, Jung J, Dong SH, Kim SH, Jung SY, Yeo SG. Association Between High Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Delayed Recovery From Bell's Palsy. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2018; 15. doi: 10.21053/ceo.2018.01018. [Epub ahead of print]
2. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkinian A. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018; 11;2018:2703518. doi: 10.1155/2018/2703518.
3. Mochimaru T, Ueda S, Suzuki Y, Asano K, Fukunaga K. Neutrophil to lymphocyte ratio is a novel independent predictor of severe exacerbation in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 30. pii: S1081-1206(18)31500-X. doi: 10.1016/j.ana.2018.11.029. [Epub ahead of print]
4. Renaud S, Seiflinger J, St-Pierre D, Garfinkle R, Al Lawati Y, Guerrero F, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in lung metastasectomy for colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 1. doi: 10.1093/ejcts/ezy388. [Epub ahead of print]
5. Hasselbalch IC, Søndergaard HB, Koch-Henriksen N, Olsson A, Ullum H, Sellebjerg F, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018; 28:4:2055217318813183. doi: 10.1177/2055217318813183.
6. Cho Y, Kim JW, Yoon HI, Lee CG, Keum KC, Lee JJ. The Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiotherapy. *J Clin Med*. 2018; 3:7. pii: E512. doi: 10.3390/jcm7120512.
7. Kara A, Guven M, Yilmaz MS, Demir D, Elden H. Are neutrophil, platelet and eosinophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width can be used for nasal polyps? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018; 275:409-413. doi: 10.1007/s00405-017-4821-3.
8. Yenigun A, Sezen S, Calim OF, Ozturan O. Evaluation of the eosinophil-to-lymphocyte ratio in pediatric patients with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016; 30:e21-5. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4296.
9. Eryilmaz MA, Derin S. Mean Platelet Volume as a Potential Predictor of Cholesteatoma in Children. *J Craniofac Surg*. 2016; 27:e575-8. doi: 10.1097/SCS.0000000000002881.
10. Elbistanli MS, Koçak HE, Acipayam H, Yiğider AP, Keskin M, Kayhan FT. The Predictive Value of Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratio for the Effusion Viscosity in Otitis Media With Chronic Effusion. *J Craniofac Surg*. 2017; 28:e244-e247. doi: 10.1097/SCS.0000000000003452.
11. Coates H, Thornton R, Langlands J, Filton P, Keil AD, Vijayasekaran S, et al. The role of chronic infection in children with otitis media with effusion: evidence for intracellular persistence of bacteria. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138:778-781
12. Yellon RF, Leonard G, Marucha PT, Craven R, Carpenter RJ, Lehmann WB, et al. Characterization of cytokines present in middle ear effusions. *Laryngoscope* 1991; 101:165-169
13. Smirnova MG, Kiselev SL, Gnuchev NV, J. P. Birchall, J. P. Pearson. Role of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6 and interleukin-8 in the pathogenesis of the otitis media with effusion. *Eur Cytokine Netw* 2002; 13:161-172
14. Voudoukis E, Karmiris K, Koutroubakis IE. Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: a clinical approach. *World J Gastroenterol*. 2014; 28: 20:3180-90. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3180.
15. Atan D, Apaydin E, Ozcan KM, Dere H. New diagnostic indicators in chronic otitis media with effusion: neutrophil to lymphocyte ratio and thrombocyte lymphocyte ratio. *ENT Updates* 2016;6:12-15
16. Boztepe OF, Demir M, Gün T, Bilal N, Ensari NA, Doğru H. A novel predictive marker for the viscosity of otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015; 79:2355-2358. doi:10.1016/j.ijporl.2015.10.043.

The Assessment of Perceptions and Feelings of Women Related to Labor Pain

Kadınların Doğum Ağrısına Yönelik Algı ve Duygularının Değerlendirilmesi

Sibel Öztürk¹, Fatma Güdücü Tüfekçi², Neşe Karakaya³

¹ Ataturk University Health Sciences Faculty Department of Midwifery, Erzurum/Turkey.

² Atatürk University Nursing Faculty, Erzurum/TURKEY,

³ Ondokuz Mayıs University, Health Sciences Faculty, Department of Midwifery, Samsun/Turkey.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Sibel Öztürk

Ataturk University Health Sciences Faculty Department of Midwifery, Erzurum/Turkey.

T: +90 535 795 16 48 E-mail: sblsbl0606@gmail.com,

Geliş Tarihi / Received : 12.02.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 12.05.2019

Orcid :

Sibel Öztürk <https://orcid.org/0000-0003-3236-1495>

Fatma Güdücü Tüfekçi <https://orcid.org/0000-0002-5773-5716>

Neşe Karakaya <https://orcid.org/0000-0002-6125-6291>

Abstract

Objective	Labor pain is a subjective experience that is affected not only by physiological factors but also by psychosocial, cultural and environmental factors. The aim of this study is to assess and determine the perceptions and feelings of women towards labor pain. (Sakarya Med J 2019, 9(2):302-309)
Materials and Methods	This study was designed cross-sectional. The population consisted of 300 women who came to Women Labor and Child Hospital for labor and had vaginal delivery. Only women who had normal labor were included. "Survey form" and Visual Analog Scale were used to collect the data. It was used the descriptive statistics, independent samples t-test and ANOVA in the evaluation of data.
Results	It was determined that 37.3% of women found to be difficult and terrifying in this study. 72.6% of the women stated that they received support during childbirth and they received this support mostly from midwives. Primiparas women had significantly higher fear ($p<0.001$), panic ($p<0.001$), anxiety ($p<0.001$), need for support and fear of losing infant ($p<0.05$) than multiparas
Conclusion	Women perceive intolerable labor pain, use different methods to cope and are more likely to receive support require the development of initiatives directed at them
Keywords	Woman; labor pain; perception; feeling

Öz

Amaç	Doğum ağrısı fizyolojik, psikolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimini içeren subjektif bir deneyimdir. Bu çalışmanın amacı doğum yapan kadınların doğum ağrısına yönelik algı ve duygularını değerlendirmek, etkileyen faktörleri belirlemektir. (Sakarya Tıp Dergisi 2019, 9(2):302-309).
Gereç ve Yöntemler	Bu araştırma kesitsel olarak tasarlanmıştır. Araştırma kapsamına Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesine başvuran ve vajinal doğum yapan 300 kadın alınmıştır. Verilerin toplanmasında "Anket formu" ve Visual Analog Skala kullanıldı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, ANOVA, bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır.
Bulgular	Bu çalışmada kadınların %37,3'ü doğum ağrısını zor ve korkutucu olduğunu belirtmiştir. Kadınların %72,6'sı doğum sırasında destek aldığını ve bu desteği çoğunlukla ebelerden aldığını belirtmiştir. Primipar ve multipar kadınlar arasında korku ($p<0.001$), panik ($p<0.001$), aksiyte ($p<0.001$), destek gereksinimi ($p<0.001$) ve bebeğini kaybetme korkusu ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur
Sonuç	Kadınların doğum ağrısını dayanılmaz algılamaları ve baş etmek için farklı yöntemler kullanmaları, daha çok ebelerden destek almaları buna yönelik girişimlerin geliştirilmesine işaret etmektedir.
Anahtar Kelimeler	kadın; doğum ağrısı; algı; duygu

INTRODUCTION

Labor pain has been reported as severe pain and can be considered a model of acute visceral pain.¹⁻³ Labor pain is a subjective experience that is affected not only by physiological factors but also by psychosocial, cultural, and environmental factors.⁴⁻⁷ Also affect it along with on the tissues of the birth canal and stretching of the tissues, the fear, anxiety and ability to cope at labor effect the severity and perception of women's labor pain. Women's past pain experiences, loneliness, ignorance, cultural values and learned behaviors also affect pain perception.⁸⁻¹⁰

Labor is not completely within women's control due to barriers such as failure to cope with fear and pain¹¹⁻¹³. Women need to receive support and feel important in order to cope with labor and experience a healthy labor.¹⁴ Professional support provided throughout labor might develop women's sense of control and ability to cope with labor pain, which may prevent negative labor experiences.^{14,15} Some studies indicate that fear of labor, having had a troubled labor before, and clinical or obstetric complications affect the process of deciding on labor method.^{16,17} For example, Fisher et al.,¹⁸ report that women who have had a negative experience during vaginal delivery will develop a fear of vaginal delivery in future pregnancies. In their study, Kasai et al.,¹⁹ indicate that fear of labor increases the rate of elective cesarean sections. According to recent studies, neither labor pain nor analgesia greatly affects mothers' satisfaction with labor. Mothers' satisfaction is closely associated with receiving support during labor, approach of the person who provides support, past experiences, mothers' attitude, and implementation of these decisions.^{1,4,20} Non-pharmacological methods support these factors and increase mothers' satisfaction with labor.^{1,20}

Studies on labor pain mainly concentrate on removing labor pain, increasing satisfaction with labor and evaluating efficiency of training.¹⁴⁻¹⁶ It may not be possible to relieve labor pain and increase satisfaction without knowing the feelings women experience at labor. There are no studies

aiming to determine the feelings of women during labor. Therefore, this study was carried out in order to evaluate the perception and emotions of women with birth pain and to determine the factors affecting them.

MATERIAL and METHOD

Study design and sampling

This study was designed cross-sectional. The population consisted of 300 women who came to Women Labor and Child Hospital for labor and had vaginal delivery between March 2016 and October 2016. Data were obtained by researchers via face-to-face interview in a postpartum clinic within the first hour postpartum.

Data collection and measures

Data were collected using an original questionnaire prepared using previous literature^{5,15,17} and the Visual Analog Scale (VAS). The questionnaire included twenty-seven questions in total. Questions were on socio-demographic characteristics (age, educational background, working condition, gravida) and women's opinions about sleep problem due to fear of labor, labor and labor pain. Women's pain and feelings related to labor (fear, panic, anxiety, self-confidence, fear of losing their infant, fear of dying, severity of labor pain and weakness) were measured using the VAS. VAS was used separately to assess each feeling. Women themselves determined the level of their feelings on VAS. The VAS is used to measure subjective experiences.²¹⁻²³ The primary characteristic of the VAS is that it is an easily comprehensible and simple scale, which can be applied to any group. This valid and reliable scale contains a horizontal line 10 cm in length. Women were asked to mark a point on the line that corresponded to her pain and feelings on a scale from 0 to 10, which was labelled on the axes of the VAS.

Data analysis

The data analyses were performed using SPSS version 20.0. (IBM SPSS Ataturk University, Erzurum, Turkey) descriptive statistics. Women's labor pain perceptions, cultural

attitudes, and ways of coping with pain were evaluated in percentage. It were used the independent samples t-test was used to compare women's feelings during labor and sleep disturbance during pregnancy, independent samples t-test was used to compare primiparas and multiparas women's feelings during labor, ANOVA was used to determine the relationship between women's pain and emotions during labor and their educational level and age, and descriptive statistics in the evaluation of data.

Ethical approval

Units and institutions where the study was conducted were informed about the study objective and consent and written permission were obtained from the ethics committee of Atatürk University Faculty of Health Sciences (2016.01.09). The informed consent of the pregnant women who agreed to participate in the study was verbally and written received. It was stated to pregnant women who accepted to participate in the study that the decision about participating in the study was completely their own, that no name would be written in the questionnaire form, and that the data obtained from the study would be used within the scope of the research. It was stated that the collected information would be confidential, the identity information was not requested from them and volunteering was taken as basis. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

RESULTS

Women had an age average of 27.10 ± 5.68 years. Of the total sample, 36.7% were younger than 25 years old, 54.3% were aged between 25 and 35 years old, and 9.0% of women were 35 years old or older. Elementary school was the highest level of education for 63.7% of the women, 24.3% finished secondary school, and 12% were university graduates. Unemployed women made up 87.5% of the population and 66.7% were multiparous.

It was determined that 17.7% of women found to be pleasing labor pain, 37.3% of women found to be difficult and

terrifying in this study. The majority of women did not feel shame. Of the total sample, 93.3% did not consider screaming to be shameful, and 51.3% of women yelling during labor. Almost all women stated that labor pain could not be removed (Table 1).

Feelings and Opinions	n	%
Pain perception		
Mild	9	3.0
Disturbing	51	17.0
Terrifying	58	19.3
Unbearable	182	60.7
Relief of pain		
Yes	21	6.7
No	279	93.3
Meaning of pain		
Insignificant	89	29.7
Pleasing	53	17.7
Difficult and terrifying	112	37.3
Complicated feelings	46	15.3
Value of pain		
Available	143	47.7
N/A	157	52.3
Sentimental value of pain		
Being a mother	132	92.3
Redeeming	11	7.7
Reaction to pain		
Yelling	154	51.3
Screaming	52	17.3
Keeping silent	37	12.3
Crying	23	7.7
Making a grimace	34	11.3
Value of yelling during labor		
Shameful	15	4.7
Not shameful	285	93.3
Sense of shame during labor		
Yes	99	33.0
No	201	67.0

Women reported a variety of different coping methods, with 45.7% of women reporting that they used different

methods to cope with labor pain. These methods were exercise, relaxation, breathing exercises, yoga, listening to music, prayer, and taking analgesia. The majority of women, 72.6%, received support during labor mainly from midwives (Table 2).

Methods	n	%
Yes	137	45.7
No	163	54.3
Practices		
Prayer	13	9.5
Exercise	61	44.5
Relaxation methods	51	37.3
Using analgesia	12	8.7
Receiving support		
Yes	216	72.6
No	82	27.5
Received support from		
Mother	16	7.4
Husband	14	6.5
Midwife	186	86.1
Receiving training before Labor		
Yes	40	13.3
No	260	86.7

Women who experienced sleep problems during pregnancy had higher rates of fear, panic, and anxiety during labor, needed more support, had more fear of losing their infant, and experienced more weakness than those who did not have sleep problems (Table 3).

Also the rate of sleep problems during pregnancy due to fear of labor was significantly higher in primiparas (49%) than it was in multiparas (34.2%). Primiparas women had significantly higher fear ($p<0.001$), panic ($p<0.001$), anxiety ($p<0.001$), need for support and fear of losing infant ($p<0.05$) than multiparas. (Table 4)

Women's self-confidence during labor showed a moderate negative correlation with fear, panic, anxiety, need for sup-

port, fear of losing infant, fear of dying, severity of labor pain and weakness. All perceptions and feelings, except for self-confidence, showed a positive moderate correlation with each other (Table 5).

Feelings	Primiparas	Multiparas	Test and p
	X±SD	X±SD	
Fear	7.59±2.16	6.27±2.72	t=4.275, p=0.000
Panic	6.43±2.68	4.79±3.15	t=4.511, p=0.000
Anxiety	6.36±2.79	5.01±3.07	t=3.730, p=0.000
Self-confidence	5.85 ±2.63	7.03±2.38	t=3.918, p=0.000
Need for support	6.71±2.91	5.38±2.77	t=3.866, p=0.000
Fear of losing infant	5.07±3.02	4.34±2.97	t=2.026, p=0.044
Fear of dying	3.25±2.64	2.91±2.62	t=1.044, p=0.299
Severity of labor pain	9.10±2.07	8.80±2.23	t=1.139, p=.255
Weakness	6.55±2.61	5.96±2.42	t=1.96, p=0.050

* 49% of primiparas women and 34.2% of multiparas women had sleep problems during pregnancy. women
 ** The rate of sleep problems during pregnancy due to fear of labor was significantly higher in primiparas than it was in multiparas

Table 4. Relationship between feelings during labor and sleep disturbance during pregnancy

Feelings	Experiencing sleep problems	Not experiencing sleep problems	Test and p
	X±SD	X±SD	
Fear	7.29±2.96	6.36±2.57	t=3.041, p=0.003
Panic	6.29±3.06	4.75±2.97	t=4.344, p=0.000
Anxiety	6.27±3.09	4.97±2.91	t=3.680, p=0.000
Self-confidence	6.59 ±2.72	6.64±2.40	t=3.918, p=0.869
Need for support	6.44±3.04	5.46±2.72	t=2.905, p=0.004
Fear of losing infant	5.05±3.27	4.32±2.97	t=1.987, p=0.048
Fear of dying	3.31±2.61	2.85±2.63	t=1.044, p=0.135
Severity of labor pain	8.88±2.13	8.80±2.23	t=1.139, p=0.896
Weakness	6.67±2.55	5.84±2.42	t=2.865, p=0.005

DISCUSSION

There are many factors that affect an individual's perception of pain. Perception of pain is associated not only with women's self-perception, but also prenatal training and cultural expectations. 8-10 In this study, most women reported labor pain to be difficult and terrifying. This finding is the answer to the research problem. Women were least likely to report labor pain as pleasing. This is in line with previous literature²⁴. Characterizing labor as pleasing is considered an efficient method for learning the meaning of pain during labor and allowing women to cope with the process. Thus, even a highly painful labor might be perceived as positive according to women's sense of satisfaction.^{25,26} Pregnant women who attended prenatal training and preparation classes and received labor support stated that they had a better adaptation to labor and a more positive perception of labor.^{13,27} This supports the findings of this study. In this study, the rate of women who received prenatal training was very low and women mainly defined labor pain as difficult and terrifying, which may be show

Table 5. Correlations between feelings during labor

		Fear	Panic	Anxiety	Self-Confidence	Need for Support	Fear of Losing Infant	Fear of Dying	Severity of Labor Pain	Weakness
Fear	r		.672**	.588**	-.217**	.301**	.288**	.316**	.188**	.249**
	p		.000	.000	.000	.000	.000	.000	.001	.000
Panic	r	.672**		.733**	-.277**	.322**	.327**	.374**	.067	.315**
	p	.000		.000	.000	.000	.000	.000	.249	.000
Anxiety	r	.588**	.733**		-.230**	.319**	.377**	.389**	.078	.279**
	p	.000	.000		.000	.000	.000	.000	.177	.000
Self-confidence	r	-.217**	.277**	-.230**		-.255**	-.048	-.011	-.008	-.217**
	p	.000	.000	.000		.000	.406	.848	.892	.000
Need for support	r	.301**	.322**	.319**	-.255**		.336**	.182**	.245**	.249**
	p	.000	.000	.000	.000		.000	.002	.000	.000
Fear of losing Fear	r	.288**	.327**	.377**	-.048	.336**		.424**	.041	.085
	p	.000	.000	.000	.406	.000		.000	.482	.145
Fear of dying	r	.316**	.374**	.389**	-.011	.182**	.424**		.021	.032
	p	.000	.000	.000	.848	.002	.000		.722	.581
Severity of labor Pain	r	.188**	.067	.078	-.008	.245**	.041	.021		.312**
	p	.001	.249	.177	.892	.000	.482	.722		.000
Weakness	r	.249**	.315**	.279**	-.217**	.249**	.085	.032	.312**	
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.145	.581	.000	

*low level correlation **middle-order correlation

that they were not ready for labor and still had anxiety and fear related to labor.

The majority of women in the study believed that labor pain would not disappear. This is in line with previous findings. For example, in a study by Ibach et al., a woman stated that pain was a normal part of labor and there was no method of removing that pain.²⁸ Meaning given to pain differs according to different individuals and cultures²⁴. However, women universally identify labor pain with motherhood. In the study, mothers felt that motherhood was of important.

Women hope to cope with labor pain 11-13 and to have relief from labor pain.⁵ In this study, almost half of the women used different methods to cope with labor pain and to gain relief. These methods were exercise, relaxation, breathing exercises, listening to music, prayer, and taking analgesia. In pain management; acupuncture, relaxation, massage, water therapy, local anesthetics or non-opioid medicine were considered in the category of “possibly effective” applications.^{6,20} These interventions decreased pain and increased women’s satisfaction with labor compared to standard care or placebo.^{1,6} In this study, women used these interventions to cope, which is compatible with literature. In this study, the majority of women stated that they received support during labor mainly from midwives (Table 2). Previous findings support these results.^{29,30}

The rate of sleep disturbance during pregnancy due to fear of labor was higher in primiparas women than in multiparas women. Women who experienced sleep problems during pregnancy due to fear of labor had significantly higher rates of fear, panic, anxiety, need for support, fear of losing infant, and weakness during labor. This shows that negative feelings experienced during labor may begin during pregnancy and continue in labor. If women are able to cope with these feelings and to get rid of their fears during pregnancy, then they may have a more comfortable process of labor and experience less pain. In this study, the

majority of women did not attend prenatal training and professional support for labor during pregnancy, which likely increased their anxiety about labor and process of labor brought these anxieties to the birth.

Labor is an important emotional incident and a normal psychosocial process in the life of women.¹ In this study, the mean score for fear, panic, anxiety, need for support and fear of losing infant was significantly higher for primiparas women than for multiparas women. This result supports the study hypothesis “Primiparas live more intense feelings than multiparas at labor.” This suggests that negative affect during labor is associated with lack of experience. That multiparas women scored higher in self-confidence than primiparas women supports this. There are many factors that affect the perception of labor pain, for example prenatal training, culture, weakness and sleep problems may all affect the meaning of pain for individuals.⁵⁻⁷ Labor pain is exacerbated by ignorance, fear, anxiety and lack of support.^{4,6,7,9} If women in labor do not know and understand what they are going through, then they are likely to experience fear and anxiety.^{6,7,15,31} Women need to receive support in order to cope with labor and experience a healthy process.^{14,31} Professional support provided throughout labor may develop women’s sense of control, allowing them to cope and preventing them from having negative experiences.^{1,14,15,3}

Feelings experienced by women during labor were related to each other. Negative feelings experienced during labor decrease women’s self-confidence and increase their need for support.^{9,10} Women’s loss of self-confidence during labor complicates labor, increases the rate of intervened labor, and even leads to cesarean section.³² This is why it is important to help women deal with negative feelings before and during labor. Women’s self-confidence and abilities either increase or decrease depending on the support of caregivers and their level of being informed about labor and the place where they will give birth.^{17,32} This emphasizes the importance for midwives to prepare women before

labor.

CONCLUSION

The majority of women perceived labor pain as negative and did not think it would disappear. The fact that women perceive labor pain is unbearable and used different coping methods points out their need to receive support from midwives and developing interventions aimed at this. In addition, half of the women studied here had sleep problems due to fear of labor, and this was more common in primiparas. Women who experienced sleep problems due to fear of labor experienced significantly more fear, panic, anxiety, fatigue, fear of loss of infant and need for support during labor. Primiparas had significantly higher fear, panic, anxiety, need for support, fear of loss of infant and less self-confidence at labor than multiparas. A negative correlation between women's self-confidence during labor and fear, panic, anxiety, need for support and weakness signifies that all negative perceptions and feelings would not be experienced as long as their self-confidence is provided. These results suggest that it is beneficial to prepare women for labor during pregnancy. Sensitivity of midwives and nurses towards factors influencing pain, women's varying experiences of labor pain perception and. Evaluation of women's feelings about labor, especially fear, may be important in planning and implementing non-pharmacological interventions that are effective in reducing pain. Also, randomized controlled studies with midwifery / nursing interventions developing self-confidence look important to investigate the effects of fear, panic, anxiety, need for support, and weakness in women at labor.

Acknowledgments

We would like to thank all the womens.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

References

1. Mamuk N, Davas NI. Use of nonpharmacologic relaxation and tactile stimulation methods in labor pain. *S.E.T.B (in Turkey)*. 2010;44:137-144.
2. Schmidt AP, Böhmer A, Hansel G, Soares FA, Oses JP, Giordani AT, et al. DO.Changes in Purines Concentration in the Cerebrospinal Fluid of Pregnant Women Experiencing Pain During Active Labor. *Neurochem Res*. 2015;40(11):2262.
3. Tournaire M, Theau-Yonneau A. Complementary and alternative approaches to pain relief during labor. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007;4(4):409-417.
4. Leeman L, Fontaine P, King V, Klein MC, Ratcliffe S. The nature and management of labor pain: part I. Nonpharmacologic pain relief. *Am Fam Physician*. 2003;68(6):1109-1112.
5. Lindholm A, Hildingsson I. Women's preferences and received pain relief in childbirth—a prospective longitudinal study in a northern region of Sweden. *Sex Reprod Healthc*. 2015;6(2):74-81.
6. Hodnett ED. Pain and women's satisfaction with the experience of childbirth: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5):160-172.
7. Zwelling E, Johnson K, Allen J. How to implement complementary therapies for laboring women. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2006;31(6):364-370.
8. Phumdoung S, Good M. Music reduces sensation and distress of labor pain. *Pain Manag Nurs*. 2003;4(2):54-61.
9. Simkin P, Bolding A. Update on nonpharmacologic approaches to relieve labor pain and prevent suffering. *J Midwifery Womens Health*. 2004;49(6):489-504.
10. Waters BL, Raisler J. Ice massage for the reduction of labor pain. *J Midwifery Womens Health*. 2003;48(5):317-321.
11. Callister LC. Making meaning: Women's birth narratives. *JOGNN*. 2004;33(4):508-518.
12. Eriksson C, Westman G, Hamberg K. Content of Childbirth-Related Fear in Swedish Women and Men—Analysis of an Open-Ended Question. *J Midwifery & Women's Health*. 2006;51(2):112-118.
13. Coşar F, Demirci N. The effect of childbirth education classes based on the philosophy of Lamaze on the perception and orientation to labour process. *Süleyman Demirel University Journal of Health Science*. 2012;3(1):18-30 (in Turkey).
14. Adams ED, Bianchi AL. A practical approach to labor support. *JOGNN*. 2008;37(1):106-115.
15. Larkin B, Begley CM, Devane D. Women's experiences of labour and birth: an evolutionary concept analysis. *Midwifery*. 2009;25(2):e49-e59.
16. Fenwick J, Staff L, Gamble J, Creedy DK, Bayes S. Why do women request caesarean section in a normal, healthy first pregnancy? *Midwifery*. 2010;26(4):394-400.
17. Serçekeş P, Okumuş H. Fears associated with childbirth among nulliparous women in Turkey. *Midwifery*. 2009;25(2):155-162.
18. Fisher C, Hauck Y, Fenwick J. How social context impacts on women's fears of childbirth: A Western Australian example. *Soc Sci Med*. 2006;63(1):64-75.
19. Kasai KE, Nomura RM, Benute GR, de Lucia MC, Zugaib M. Women's opinions about mode of birth in Brazil: a qualitative study in a public teaching hospital. *Midwifery*. 2010;26(3):319-326.
20. Huntley AL, Coon JT, Ernst E. Complementary and alternative medicine for labor pain: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):36-44.
21. Cebeci SA, Genc H, Erdem HR, Nacı B, Karagöz A. Evaluation of sexual dysfunction in females with rheumatoid arthritis. *J Physics Med Rehabilitation (in Turkey)*. 2012;58:36-46.
22. McCormack HM, David JdL, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med*. 1988;18(4):1007-1019.
23. Usta YY, Demir Y. Evaluation of factors affecting fatigue in hemodialysis patients. *Anatolian J Clinic Invest*. 2014;8(1):21-27.
24. Davidhizar R, Giger J. A review of the literature on care of clients in pain who are culturally diverse. *Int Nur Rev*. 2004;51(1):47-55.
25. Ahmann E. Developing cultural competence in health care settings. *Pediatr Nurs*. 2002;28(3).
26. Köksal Ö, Duran ET. Cultural approach to labor pain. *DEUHYOED (in Turkey)*. 2013;6(3):144-148.
27. Kızılırmak A, Başer M. The effect of education given to primigravida women on fear of childbirth. *Appl Nurs Res*. 2016;29:19-24.
28. Ibach F, Dyer R, Fawcus S, Dyer S. Knowledge and expectations of labour among primigravida women in the public health sector. *J S Afr Med*. 2007;97(6):461-464.
29. Barakzai A, Haider G, Yousuf F, Haider A, Muhammad N. Awareness of women regarding analgesia during labour. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010;22(1):73-75.
30. Raynes-Greenow CH, Roberts CL, McCaffery K, Clarke J. Knowledge and decision-making for labour analgesia of Australian primiparous women. *Midwifery*. 2007;23(2):139-145.
31. Karaçam Z, Akyüz EÖ. Supportive Care in Labor and The Rol of Midwife / Nurse. *J.İ.U.F.N (in Turkey)*. 2011;19(1):45-53.
32. Budin WC. Commentary—Birth and Death: Opportunities for Self-Transcendence. *J Perint Educ*. 2001;10(2):38-42.

Evaluation of Behavior of Sun Protection in University Students and Staff: Face-to-face Survey Study

Üniversite Öğrenci ve Çalışanların Güneşten Korunma Davranışının Değerlendirilmesi: Anket Çalışması

Mahizer Yaldiz, Nurcan Metin, Berna Solak

Department of Dermatology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mahizer Yaldiz

Department of Dermatology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

T: +90 503 572 22 22 E-mail: drmahizer@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 21.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 07.05.2019

Orcid :

Mahizer Yaldiz <https://orcid.org/0000-0001-6981-457X>

Nurcan Metin <https://orcid.org/0000-0002-1251-6333>

Berna Solak <https://orcid.org/0000-0002-2406-029X>

Abstract

Objective	The aims of our study are as follows: 1) to determine the data and socio-demographic characteristics related to sun protective behavior during the summer months in the population who came for education and work from every region of the country, 2) to compare sun protective behaviors and intentional sun exposure factors in the highly educated population (college graduate or university students) as well as intentional sun exposure factors. We intend to reflect in this study the use of sunscreen cream and the knowledge and behavior about sun protection methods of the students of Sakarya University (SU) and hospital personnel working in Sakarya University Faculty of Medicine Research and Training Hospital (SURTH). (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(2):310-318)
Materials and Methods	The study was held on the subjects consisting of student and staff volunteers of SU and SURTH. One thousand three hundred eighty-nine (69.2%) of these volunteers were students in SU, 616 (30.7%) of them were staff working in SURTH.
Results	The study was conducted on 2005 individuals with face-to-face interviews. Of the participants, 53.4% (n = 1070) were male and 46.6% (n = 935) were female.
Conclusion	The incidence of malignant melanoma and other skin cancers is increasing. We believe that the researches and warnings were still inadequate on these issues. The behaviors of protection from the sun were not caused because they want to be healthy, they were caused to avoid the inconvenience due to the sun while driving and playing sports.
Keywords	behavior; sun protection; sunscreen

Öz

Amaç	<i>Bu çalışmadaki amaçlarımız şu şekilde sıralanabilir. 1) Eğitim ve çalışma amacıyla ülkemizin değişik bölgelerinden gelen popülasyonda yaz aylarında güneşten korunma yöntemleri ve sosyo demografik verileri belirlemek, 2) Yüksek eğitilmiş nüfusun (üniversite mezunu veya üniversite öğrencileri) güneşten korunma davranışlarını ve isteyerek güneş ışığına maruz kalma davranışlarını karşılaştırmak Biz bu çalışmada Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SÜEAH) personeli ve Sakarya Üniversitesi (SÜ) öğrencileri arasında güneş koruyucu kullanımı ile güneş koruma yöntemleri hakkında bilgi ve davranışlarını yansıtmayı amaçladık. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):310-318).</i>
Gereç ve Yöntemler	<i>Çalışma SÜ-SÜEAH öğrenci ve personelinden oluşan gönüllü denekler üzerinde yapıldı. Bölgesel etik kuruldan etik onayı alındı. Çalışmaya 2005 gönüllü katıldı. Bu gönüllülerin 1389 (%69.2) tanesi SÜ'de öğrenci, 616(%30.7) tanesi SÜEAH'da çalışan personel idi. Tüm deneklerden 45 adet soru içeren anketi cevaplamaları istendi. Bizim çalışmamız kesitsel anket çalışmasıdır.</i>
Bulgular	<i>Çalışma yüz yüze görüşmeyle 2005 kişi üzerinde gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların % 53.4'ü (n = 1070) erkek, % 46.6'sı (n = 935) kadın idi.</i>
Sonuç	<i>Malign melanom ve diğer deri kanserlerinin görülme sıklığı giderek artmaktadır. Bu nedenle halen bu konulardaki araştırmaların ve uyarıların yetersiz kaldığını düşünmekteyiz. Çalışmamızın sonucunda deneklerin güneşten korunma davranışlarını sağlıklı olmak istedikleri için değil, araba kullanırken ve spor yaparken güneşin verdiği rahatsızlıktan korunmak için uyguladıkları davranışlar olduğu yönündedir.</i>
Anahtar Kelimeler	<i>davranış; güneşten korunma; güneş koruyucu</i>

INTRODUCTION

Sunlight is responsible for especially the development of melanoma and non-melanoma skin cancers and development of many cases such as photosensitivity, photoaging, erythema, sunburn, bronzing, solar keratosis and cataract.¹⁻⁴ In the last few decades, the incidence of skin cancer in the world is increasing and this increase is associated with the increase in exposure to sunlight.^{5,6} In many countries, the studies are carried out for the determination of the awareness levels of various segments of the society on effects of sunlight on the skin and skin cancer and sun protection behaviors; education campaigns are organized in order to prevent the development of skin tumors.⁷ The World Health Organization (WHO) and the international cancer society recommend wearing protective clothing to protect against harmful effects of the sun, avoiding outdoors during the middle of the day, and using sunscreen if they go out. Cancer organizations in developed countries have launched their own campaigns, for example in Germany “Liebe die Sonne und schütze deine Haut” and in Australia “Sun Smart in Australia”. Within the scope of “Euro Melanoma Days” that is organized once a year in our country, free examinations and information are performed in many university hospitals. Several studies have been published showing that sun protection behaviors are related to gender, age and educational level.⁸ However, most of these studies have been conducted in a limited number of examples focusing on a specific area. It is not possible to compare the harmful effects of the sun with age, gender, education, socioeconomic level and protection methods due to the inadequacy of the current literature.

Sunscreen cream use and training for changing the behavior and habits of individuals are very important in reducing the negative effects of sunlight. However, the studies show that the issue of increasing the sensitivity of the individual in this direction and as well as the issue of ensuring the correct and effective use of sunscreen cream were insufficient.^{2,3,5-7,9-11}

In our country, there is limited information about the intentional sun exposure, the prevalence of sun protective behaviors and correlations between them. It is important to know the imperfect data regarding sun protection and associated socio-demographic characteristics in terms of developing target-specific interventions for the primary prevention of skin cancer.

Therefore, the aims of our study are as follows: 1) to determine the data and socio-demographic characteristics related to sun protective behavior during the summer months in the population who came for education and work from every region of the country, 2) to compare sun protective behaviors and intentional sun exposure factors in the highly educated population (college graduate or university students) as well as intentional sun exposure factors.

MATERIALS and METHODS

Study design: The study was held on the subjects consisting of student and staff volunteers of University (SU) and University Faculty of Medicine Research and Training Hospital (SURTH). A cross-sectional survey was conducted.

Setting and sample: Two thousand five volunteers participated in the study. One thousand three hundred eighty-nine of these volunteers were students in SU, 616 of were staff working in SURTH.

Ethical consideration : The content and methods of this study were approved by the institutional review board of University (Approval no. SUEK:71522473/050.01.04/82). Informed written consent was obtained from all participants before they took part in the study.

Measurements/ Instruments : All subjects were asked to complete the questionnaire containing 45 questions. The information about sun protection behaviors were evaluated in the questionnaire such as the use and frequency of use of sun protection cream [SPC], to avoid exposure to

the sun during peak hours (AESPH) and to wear suitable clothes for sun (WSC). Sun protection behaviors (SPB) was evaluated and compared according to age, sex, occupation, socioeconomic status and skin type. In addition, compliance levels of sun protection behaviors with other health behaviors such as sports activities, smoking, alcohol and seat belt use and obesity.

Data Collection/Procedure : All the patients who visited the outpatient department during the study period were invited to join the about sun protection behaviors anonymously, assisted by trained interviewers with standard protocol. The informed consent forms were signed before patients responded to the questionnaire.

Data Analysis : NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 & PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) program was used for statistical analysis. When evaluating study data, Wilcoxon Signed Ranks Test was used for the evaluation of descriptive statistical methods (Mean, Standard Deviation, Median, Frequency, Rate, Minimum, Maximum) as well as pairwise comparisons of quantitative data. Pearson Chi-Square Test, Fisher-Freeman-Halton Test and Yates Continuity Correction test were used for the comparison of qualitative data. Coherence between other behaviors with the sun protection behavior was evaluated with Cohen Kappa coefficient. Logistic regression analysis was used for the evaluation of the factors effecting the use of sunscreen cream. Significance level was considered as $p < 0,01$ and $p < 0,05$.

RESULTS

The study was conducted with a total of 2005 persons including 53.4% ($n = 1070$) male and 46.6% ($n = 935$) female persons in SU and SURTH. The ages of the participants ranged from 15 to 62 years, the mean age is 28.4 ± 7.2 years. Fourteen five % ($n = 291$), 18.5% ($n = 371$), 60.1% ($n = 1205$) and 6.9% ($n = 138$) of the study participants were observed as skin type 1, skin type 2, skin type 3 and skin type 4, respectively. Natural skin color of the study par-

ticipants was found to be white skinned for 34.5% (691), wheat skinned for 45.7% (917) and dark skinned for 19.8% (397).

SPB related to age and gender is presented in Table 1. Sun protection methods according to occupational, educational and sociodemographic factors are given in table 2. Sun protection methods according to the sun sensitivity situations are presented in Table 3.

We also examined the compliance levels between sun protection behavior and diet, smoking, alcohol use, seat belt use, sports activities and obesity. Kappa compliance was examined in all other behaviors compared to the sun protection behavior, those with level of Kappa compliance under 0,200 were not taken, those with level of Kappa compliance over 0,200 was given in Table 4. In men 20 years and younger of age, moderate compliance was observed between wearing hat and using seat belt (Kappa: 0.377); sunscreen cream use and playing sports (Kappa: 0.283); repeating sunscreen cream and playing sports (Kappa: 0.287). In women over 40 years of age, moderate compliance was observed between sunscreen cream use (Kappa: 0.273) and repeating sunscreen cream (Kappa: 0.300) with using seat belt. In men over 40 years of age, moderate compliance was observed between wearing hat (Kappa: 0.227) and obesity.

DISCUSSION

The main objective of this cross-sectional study, which involves individuals from every region of country due to current structure of the university, is to determine the sun protection habits that is observed in the country population and to associate these habits with skin cancer prevention methods.

As a result of this study, the main methods used by the population to protect the sun from harmful effects were found as follows: 1) avoiding sun exposure during peak hours (94.5%) and using sunglasses were the most com-

mon and second most common ways of sunscreen behavior for all participants, 2) the third most common use of hats in men, and using sunscreen cream was a common behavior in women, 3) according to occupational groups, using a sunscreen cream was more frequent in health-care provides than students, 4) using sunscreen cream regularly was significantly more common in women, 5) interestingly, having a history of relative skin cancer was associated

with sun protection behavior in this study (Table 1,2,3).

According to the data obtained from phone interviews with 40-70 adults from 5 countries in Europe, it has been found that one third of them have never used or rarely used sun protection products while they were outside (30% in England and 46% in Spain).¹¹ In the study of Devos et al. conducted in Belgium coasts with 360 individuals, the use of sunscreen cream (42%) was reported as the most po-

Table 1: Evaluation of methods of sun protection by age and gender

	Age and Gender										χ ² p	χ ² p
	≤ 20		20.1 – 30		30.1 – 40		> 40		Total			
	Man	Woman	Man	Woman	Man	Woman	Man	Woman	Man	Woman		
	n=40	n=63	n=695	n=581	n=245	n=222	n=92	n=67	n=1072	n=933		
Wearing hat; n(%)	22(73.7)	30(59.4)	412(60.0)	245 (44.5)	139(59.6)	94 (46.8)	46(59,2)	26 (50,0)	619(59,8)	395(47,1)	0,573	0,888
^a p	0,301		0,001**		0,035*		0,416		0,001**			
Wearing concelear clothes ; n(%)	22 (73.7)	27(51.5)	372(54.2)	346(61.2)	134(57.5)	145(70.5)	56(71,4)	39 (68,6)	584(57,2)	557(63,2)	0,147	0,027*
^a p	0,117		0,049*		0,025*		0,778		0,032*			
Using cream; n(%)	27(89.5)	51(97.0)	303(44.2)	434 (75.9)	106(44.9)	164(77.3)	41(51,0)	46(80,6)	489(45,7)	728(77,9)	0,534	0,453
^a p	^b 0,546		0,001**		0,001**		0,005**		0,001**			
Using cream again after sea / pool; n(%)	27(89.5)	46(87.9)	346(50.5)	429 (75.1)	122(51.7)	165(78.0)	44(54,9)	43 (75,0)	555(51,9)	720(77,1)	0,542	0,674
^a p	^b 1,000		0,001**		0,001**		0,056		0,001**			
Using sun-glasses; n(%)	21(72.2)	47(87.9)	456(66.7)	444 (80.3)	186(80.6)	176(84.0)	57(70,6)	44 (87,5)	747(70,4)	745(82,3)	0,057	0,505
^a p	^b 0,249		0,001**		0,460		0,074		0,001**			
Avoid from sun exposure during peak hours; n(%)	26(84.2)	48(90.9)	649(95.5)	527 (95.4)	222(96.5)	188(92.9)	78(96,1)	49 (88,6)		848(94,0)	0,222	0,252
^a p	^b 0,656		0,912		0,180		^b 0,179		0,238			

^aPearsonChi-Square ^bFisherexact test ^cLinearbylinearassociation (men) ^dLinearbylinearassociation (women) *p<0,05 **p<0,01

Table 2: Evaluation of sun protection methods according to socio-demographic characteristics

	Wearing Hat	Wearing Concelear Clothes	Using Cream	Using Cream Again After Sea / Pool	Using Sunglasses	Avoid From Sun Exposure During Peak Hours
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Health personnel	280 (%48.1)	392 (%65.3)	403 (%65.5)	403 (%65.5)	475 (%80.1)	552 (%93.2)
Student	779 (%56.5)	800 (%57.7)	814 (%58.6)	872 (%62.8)	1017 (%74.1)	1308 (%95.4)
^a p	0,007**	0,011*	0,023*	0,365	0,026*	0,111
Occupation Status						
Doctor	51 (%50.0)	62 (%59.1)	67 (%63.6)	69 (%65.2)	89 (%86.2)	99 (%93.9)
Nurse	106 (%49.6)	131 (%59.9)	166 (%74.3)	157 (%70.0)	187 (%85.4)	202 (%94.0)
Personnel	123 (%46.1)	198 (%72.1)	170 (%59.2)	178 (%62.0)	198 (%73.4)	251 (%92.4)
Student	779 (%56.5)	800 (%57.7)	814 (%58.6)	872 (%62.8)	382 (%74.1)	1309 (%95.4)
p	^a0,051	^a0,006**	^a0,005**	^a0,393	^a0,006**	^b0,321
Educational Status						
Primary + Secondary School	29 (%50.0)	53 (%86.8)	29 (%46.2)	35 (%56.4)	27 (%51.5)	51 (%91.4)
High School	94 (%48.7)	125 (%66.7)	139 (%72.5)	125 (%65.0)	157 (%84.5)	171 (%90.7)
University (2 years)	272 (%55.7)	144 (%61.7)	312 (%62.3)	333 (%66.5)	394 (%80.1)	454 (%93.7)
University (4 years)	617 (%54.0)	656 (%56.8)	688 (%59.5)	729 (%63.1)	848 (%74.1)	1097 (%96.1)
p	^a0,816	^a0,001**	^a0,011*	^a0,549	^a0,001**	^b0,034*
Number of persons living at home						
≤4	742 (%53.5)	819 (%58.3)	882 (%62.1)	925 (%65.2)	1089 (%78.2)	1312 (%94.6)
≥5	251 (%55.2)	373 (%64.0)	336 (%57.4)	350 (%59.8)	403 (%70.4)	549 (%95.3)
p	^a0,601	^a0,062	^a0,118	^a0,075	^a0,004**	^b0,719
Income Status						
Income = Expense	597 (%55.6)	640 (%59.0)	672 (%61.7)	698 (%64.0)	800 (%74.7)	1016 (%95.2)
Income < Expense	246 (%52.4)	293 (%61.2)	266 (%54.6)	282 (%57.9)	349 (%73.6)	443 (%93.0)
Income > Expense	216 (%51.7)	259 (%61.1)	280 (%65.3)	296 (%69.0)	344 (%81.4)	402 (%95.8)
^a p	0,464	0,739	0,025*	0,021*	0,057	0,246
^a PearsonChi-Square ^b FisherFreemanHalton Test *p<0,05 **p<0,01						

pular behavior in the study.¹¹ Robinson et al.⁴ investigated sun protection methods that were used by 503 adults to protect their children from sunlight during the summer months, and the use of sunscreen cream was detected as the most common sun protection behavior. Görig et al.⁴ found in their study, involving 3000 individuals, that wearing long-sleeve cloths (53.9%) was the method used to protect against sun.

In the study of Ermertcan et al.² that was performed on 1,018 university staff and students, it was determined that

the most popular sun protection behaviors were not going outside during the middle of the day and wearing sunglasses in men and women, respectively. In our study, avoiding sunlight at peak hours was the most popular sunscreen behavior for men (95.5%) and women (94%). Sunglasses were the second most protection behavior for women (82.3%) and men (70.4%). The use of hats in males (59.8%) and the use of sunscreen in females (77.9%) was the third most commonly used sun protection method.

Türel Ermertcan et al.² reported a high rate of use of sunsc-

Table 3: Evaluation of sun protection methods according to the present situation sensitivity

	Wearing Hat	Wearing Concealer Clothes	Using Cream	Using Cream Again After Sea / Pool	Using Sun-glasses	Avoid From Sun Exposure During Peak Hours
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin type						
Type 1	174 (61.6)	166 (58.4)	195 (67.0)	197 (67.6)	242 (85.8)	275 (97.2)
Type 2	208 (57.3)	226 (61.3)	238 (64.2)	246 (66.4)	267 (73.9)	339 (93.8)
Type 3	618 (52.4)	710 (59.4)	712 (59.1)	752 (62.4)	889 (74.9)	1118 (94.5)
Type 4	59 (43.0)	89 (65.1)	72 (52.3)	80 (58.1)	94 (69.4)	128 (95.2)
^a p	0,019*	0,703	0,055	0,310	0,007**	0,444
Natural skin color						
White-skinned	370 (54.7)	406 (59.5)	446 (64.6)	457 (66.2)	526 (78.3)	648 (96.0)
Wheat-skinned	494 (55.2)	339542 (59.6)	351562 (61.3)	366586 (63.9)	431690 (76.0)	531849 (94.0)
Dark-skinned	195 (50.0)	243 (61.8)	209 (52.8)	232 (58.5)	277 (71.5)	363 (94.6)
^a p	0,372	0,812	0,009**	0,128	0,139	0,376
Total number of nevus						
None	168 (53.0)	224 (68.3)	211 (62.9)	217 (64.8)	229 (73.3)	290 (%92.8)
0 – 10	571 (51.7)	643 (57.7)	640 (57.0)	68 (61.1)	840 (75.4)	1046 (%94.2)
10 – 20	221 (59.0)	219 (57.8)	251 (66.0)	264 (69.3)	298 (78.8)	368 (%97.5)
> 20	92 (60.2)	106 (64.1)	115 (69.9)	107 (65.0)	126 (77.5)	157 (%96.1)
^a p	0,138	0,035*	0,012*	0,141	0,569	0,127
Sun related diseases						
No	1026 (54.1)	1141 (59.4)	1165 (60.1)	1226 (63.3)	1448 (75.7)	1813 (94.9)
Yes	11 (41.2)	10 16 (58.8)	19 (76.5)	1219 (70.6)	26 (94.1)	24 (82.4)
^a p	0,289	0,964	0,171	0,533	^b0,090	^b0,056
Family history of skin cancer						
No	893 (53.6)	1026 (60.6)	1029 (60.3)	675 (63.3)	1278 (75.8)	1595 (94.8)
Yes	131 (55.0)	120 (50.3)	142 (58.9)	93 (61.6)	187 (77.9)	226 (95.3)
^a p	0,734	0,016*	0,746	0,680	0,584	0,798

^aPearsonChi-Square ^bFisherexact test *p<0,05 **p<0,01

Table 4: Compliance levels between sun protection methods and other behaviors

	Sun Protection Methods - Protection behaviors from the sun	K *
≤20 Males	Wearing Hat - Using seat belt	0.377
≤20 Males	Using cream - Making sport	0.283
≤20 Males	Using cream again after sea / pool - Making sport	0.283
>40 Females	Using sunglasses - Using seat belt	0.273
>40 Females	Using cream again after sea / pool - Using seat belt	0.300
>40 Males	Wearing Hat - Obesity	0.227

* Compliance levels with Kappa values greater than 0.200 are expressed.

reen cream in those with skin type 1-2 and those with a total number of nevus greater than 10, and those with the history of skin cancer and sun-related diseases in their families. In our study, there was a correlation between using sunscreen cream and educational level, income level, skin type, skin color, total nevus number, and sunburn history. Tamir et al.¹² evaluated sun-related behavior changes over the period of 1994-1998 in Israel and reported an increasing incidence of sun protection from; 34% in 1994, 41% in 1996 and 46% in 1998. In our study, the ratio of using sunscreen cream and the recurrence rate of using sunscreen cream in individuals who had sunburn in previous summer was significantly higher than those who did not have sunburn last summer.

Purdue et al.¹³ found that wearing protective cloths and using sunscreen cream was more frequent in those with a higher educational level. In our study, we determined that the ratio of wearing protective cloths was higher in women than in those with lower levels of education and socioeconomic status. We believe that the behavior of wearing protective clothes in women depends on traditional and religious dressing factors. We found that the use of sunglasses was associated with skin type 1, education and socioeconomic levels. We believe that the use of sunglasses depends on socioeconomic factors.

According to study of Cogan et al.¹⁴, the use of risk factors for other health conditions, such as smoking and alcohol, were higher in those who did not use sunscreen cream.¹⁴ In the study done by Ermertcan et al.², there was no relationship between sun protection behaviors and obesity, smoking and alcohol use. In our study, we found no association between sun protection behaviors and diet, smoking and alcohol use.

In general literature, when sun protection measures are applied in the first years of life, cumulative sun exposure and skin damage are reduced. These factors are important risk factors for both basal cell carcinoma and malignant

melanoma. For this reason, protection from sunlight in the early stages of life is very important for skin cancer prevention.² The different outcomes of diseases that result in UV exposure at different age groups in our study are attributable to the fact that people from different regions of the country are not adequately educated and informed in consequence of different cultural, religious and geographical influences.

These findings indicate that the first method of protecting against harmful effects of the sun is through education. Thus, there is a need for campaigns to increase the knowledge of public about the harmful effects of the sun. As mentioned in the literature, education at early ages and regular campaigns are required.⁸ Education programs that are used for alcohol and cigarette in the public health studies can be used for training of sun protective behavior.^{8,15,16}

According to our findings, it seems that the most important obstacle in prevention of skin cancer is the low education and socioeconomic level. In our study, these groups were less likely to show sunbathe and less sunscreen behaviors during the summer months. In previous studies in our country, behaviors show differences between groups.² The first step towards promoting sun protection for this group in our country is to increase the risk awareness of unprotected sun exposure and supporting sunscreen creams by the government.

Our country is a Mediterranean country where the sea and the sun coexist. Tanned skin is still accepted as healthy appearance in our society and it is very popular. However, the incidence of malignant melanoma and other skin cancers is increasing. Therefore, we consider that the researches and notices in these cases are still insufficient.

In the future, efforts should be directed to change the perception of tanned skin. Especially, media should avoid from programs that encourage tanning, and education programs about harmful effect of the sun and protection

methods should be done. As a target group in protection programs, not only adults but especially children and young people should be included. Since childhood are in an important period in which behaviors and lifestyle are developed, the number and content of education programs for awareness of sun protection are needed to be intensified in this period.

The limitations of our study were as follows; 1) the cross-sectional design of our study did not allow us to specify the causality of the identified relationships, 2) the study data were based on the statements of the participants, 3) as the study was held during the education period (January-March) of the university, the examination of information from the previous summer may have been the cause of various information errors.

It is important to explore country-specific factors to explain differences in the incidence of skin cancer in Europe. A large sample of participants aged 15-62 years (n = 2005) were selected to allow us to identify differences between age groups. Our work provides a significant contribution to the identification of sunscreen behavior and exposure to sunlight. To our knowledge, our study is the largest community-based study that identifies concurrent sunscreen behavior and sun exposure in the population of our country. The university community is a small reflection of the society because it involves people from every region and territory of the country.

Ethics Committee Approval: The study was approved by the local ethical authority.

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

References

1. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for photoaging/ photodamage. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 462-4.
2. Ermertcan AT, Öztürkcan S, Dinç G, Yurtman D, Pala T, Sahin MT. Sunscreen use and sun protection practices in students and personnel of Celal Bayar University. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 191-7.
3. Etzel RA, Balk SJ, Bearer CF. Ultraviolet light: a hazard to children. *Pediatrics* 1999; 104(2): 328-33.
4. Robinson JK, Rigel DS, Amonette RA. Summertime sun protection used by adults for their children. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 746-53.
5. Lin JS, Eder M, Weinmann S. Behavioral counseling to prevent skin cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 154: 190-201.
6. Abarca JF, Casiccia CC. Skin cancer and ultraviolet-B radiation under the Antarctic ozone hole: southern Chile, 1987-2000. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18:294-302.
7. Geller AC, Rutsch L, Kenausis K, Selzer P, Zhang Z. Can an hour or two of sun protection education keep the sunburn away? Evaluation of the Environmental Protection Agency's Sunwise School Program. *Environmental Health: A Global Access Science Source* 2003; 2:1-13.
8. Görig T, Diehl K, Greinert R, et al. Prevalence of sun protect behaviour and intentional sun tanning in German adolescents and adults: results of a nationwide telephone survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(2):225-235.
9. Filiz TM, Cinar N, Topsever P, Ucar F. Tanning youth: knowledge, behaviors and attitudes toward sun protection of high school students in X, Turkey. *Journal of Adolescent Health* 2006; 38: 469-71.
10. Sümen A, Öncel S. Studies Conducted with students about skin cancer and sun protection: a literature review. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi* 2014; 7(2):78-91.
11. Devos SA, Baeyens K, Hecke LV. Sunscreen use and skin protection behavior on the Belgian beach. *Int J Dermatol* 2003; 42: 352-356.
12. Tamir D, Tamir J, Dayan I, Josef H, Orenstein A, Shafir R. Positive changes in sun-related behavior in Israel (1994-1998). *Prev Med* 2002; 35: 369-375.
13. Purdue MP. Predictors of sun protection in Canadian adults. *Can J Public Health* 2002; 93: 470-474.
14. Coogan PF, Geller A, Adams M. Sun protection practices in preadolescents and adolescents: a school-based survey of almost 25,000 Connecticut schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 512-519.
15. Jackson KM, Aiken LS. Evaluation of a multicomponent appearance-based sun-protective intervention for young women: uncovering the mechanisms of program efficacy. *Health Psychol* 2006; 25: 34-46.
16. Mahler HI, Kulik JA, Gerrard M, Gibbons FX. Long-term effects of appearance-based interventions on sun protection behaviors. *Health Psychol* 2007; 26: 350-360.

Sociodemographic and Clinical Status and Its Associations with Disability in Patients with Prediabetes

Prediabet Tanılı Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Durumları ve Engellilik ile İlişkisi

Ulaş Serkan Topaloğlu¹, Kemal Erol²

¹ Department of Internal Medicine, Kayseri City Hospital, Kayseri, Turkey

² Department of Rheumatology, Kayseri City Hospital, Kayseri, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ulaş Serkan Topaloğlu

Kayseri Şehir Hastanesi, Şeker Mahallesi, Molu Caddesi, 38080 Kocasinan/Kayseri/Turkey

T: 90 352 315 77 00 E-mail: ustop38@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 16.04.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 10.06.2019

Orcid No:

Ulaş Serkan Topaloğlu <https://orcid.org/0000-0001-6625-7763>

Kemal Erol <https://orcid.org/0000-0003-0673-3961>

Abstract

Objective	In this study, we aimed to describe the sociodemographic and clinical status of the patients with prediabetes in an internal medicine outpatient clinic of a tertiary center. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(2):319-325)
Materials and Methods	Participants included in this study were chosen among patients who applied to Kayseri City Hospital between June 2018 and December 2018. Inclusion criteria for participants were aged between 18-65 and blood glucose levels in prediabetic range (n=96). Participants' age, gender, marital status, salary, education, profession, employment, smoking status, alcohol use, height, weight, body mass index, insulin resistance were based on self-report and our measurements.
Results	Half of the patients with prediabetes was in IFG (n=50) and the subgroup with fewest patients was IGT (n=14) in our study also. Combined group (IFG + IGT) was higher (n=32). Seventy-one of the patients were female (74%). Twenty-three patients smoked at anytime and mean pack-years was 27.78 (min:1, max:95, sd: 23.55), 93 patients (96.7%) never used alcohol. Fifteen patients were retired, and disablement was the cause of only one of them. The ratio of insulin-resistant patients was 50%. Marital status of patients was one single, 89 married, five widows/widower, one divorced. There was a higher rate of obesity in prediabetic patients in our study. Ratio of BMI according to cut-off points was 1%, 9%, 18%, 68.76% for ≤ 18.5 kg/m ² ; 18.6-24.9 kg/m ² ; 25.0-29.9 kg/m ² ; ≥ 30 kg/m ² , respectively. Median and mean HAQ-DI scores were 0.125 (IQR: 0-0.625) and 0.384 (SD:0.534) respectively. 67 patients (69.9%) did not have any disability (HAQ-DI score was 0-0.375).
Conclusion	Prediabetes is an increasingly common disease, leading to severe morbidities. Most patients are obese and female. Most female patients of prediabetic patients were housewives. Early diagnosis and appropriate treatment of people with these characteristics, especially those with a high risk of prediabetes, can prevent the development of diabetes.
Keywords	disability; prediabetes; sociodemographic

Öz

Amaç	Bu çalışmada 3. basamak iç hastalıkları polikliniğine başvuran prediyabetik hastalarda sosyodemografik ve klinik verileri tanımlamayı ve engellilik ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):319-325).
Gereç ve Yöntemler	Kayseri Şehir Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine Haziran-Aralık 2018 tarihleri arasında başvuran ve prediyabet tanısı alan, 18-65 yaş arası hastalar çalışmaya alındı (n=96). Hastaların yaşı, cinsiyeti, evlilik durumu, maaşı, eğitim durumu, işi, emeklilik durumu, sigara ve alkol kullanımı durumu, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKI), insülin direnci varlığı kaydedildi.
Bulgular	Prediabetik hastaların yarısında (n=50) bozulmuş açlık glukozu (BAG) mevcutken 14 hastada bozulmuş glukoz toleransı (BGT) vardı. Diğer hastalarda ise hem BAG hem de BGT vardı (n=32). Hastaların 71'i (74%) kadındı. Yirmi üç hasta sigara içiyordu ve ortalama 27.78 (ss: 23.55) paket-yıl sigara kullanmışlardı. Doksan üç hasta (96.7%) hiç alkol almamıştı. On beş hasta emekli iken, içlerinden sadece biri maluliyet nedeniyleydi. Hastaların yarısında insülin direnci vardı. Bir hasta bekar, beş hasta dul, bir hasta boşanmış ve diğer hastalar evliydi. VKI'ye göre obezite durumu sırasıyla VKI ≤ 18.5 kg/m ² %1 hasta; VKI = 18.6-24.9 kg/m ² %9 hasta; VKI = 25.0-29.9 kg/m ² %18 hasta; VKI ≥ 30 kg/m ² %68.76 hasta idi. Ortanca ve ortalama HAQ-DI skorları sırasıyla 0.125 (IQR: 0-0.625) ve 0.384 (SD:0.534) idi. 67 (69.9%) hastada engellilik durumu yoktu (HAQ-DI skoru 0-0.375 idi).
Sonuç	Prediabet gittikçe artan sıklıkta görülen yaygın bir hastalık olup ciddi morbidite sebebi olabilir. Hastaların çoğunluğu kadın ve obezdir. Kadın prediyabetik hastaların da çoğu ev hanımı idi. Bu hastalarda erken tanı ve uygun tedavi ile ciddi bir halk sağlığı sorunu olan, aynı zamanda engellilik, ciddi morbidite ve mortalite sebebi olan diyabetin gelişmesinden korunulabilir.
Anahtar Kelimeler	engellilik; prediyabet; sosyodemografik durum

INTRODUCTION

Prediabetes (PD) comprises impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT), which occurs when blood glucose levels are higher than average but below the threshold of diabetes.¹ In etiology of prediabetes, insulin resistance and β cell dysfunction play a key role like diabetes.² According to the American Diabetes Association, IGT is defined as a 2-hour plasma glucose value of 140 to 199 mg/dL (7.8 to 11.0 mmol/L) and IFG as a fasting plasma glucose value of 100 to 125 mg/dL (5.6 to 6.9 mmol/L) in the 75-g oral glucose tolerance test (OGTT). PD can also be defined as a hemoglobin A1c (HbA1c) value of 5.7% to 6.4% (39–46 mmol/mol).³

In adults, the prevalence of PD is 38% in the USA⁴ and 35.7% in China.⁵ Worldwide, there are more than 400 million people with PD and it is estimated that more than 470 million people will have PD by 2030.⁶ Risk factors for development of PD are genetic factors, stress, drugs, middle age, a history of gestational diabetes, obesity, physical inactivity, nutrition such as high total caloric intake and low fiber diet, which are similar with the type 2 diabetes mellitus (T2DM).⁷ Also, PD is a risk factor for cardiovascular disease, fatty liver, renal, ophthalmic and neuropathic disease, cognitive dysfunction and cancer, just like T2DM.⁸

Diabetic patients have a higher prevalence of disability than people without diabetes (age-standardized rates of 39% compared with 17%) and are also more likely to have a severe or profound limitation comparing to people without diabetes (age-standardized rates of 14% compared with 5%).⁹ There is not enough data about disability in PD. PD is a severe and essential disease which may cause morbidity and there is not enough study describing sociodemographic, clinical data, and disability status of patients with PD. In this study, we firstly aimed to describe the sociodemographic and clinical status, secondly disability of the patients with PD in an internal medicine outpatient clinic of a tertiary center.

MATERIAL and METHODS

Participants

A descriptive, cross-sectional study was conducted among patients who applied to Kayseri City Hospital between June 2018 and December 2018. Inclusion criteria for participants were aged between 18-65 and blood glucose levels in prediabetic range (n=96). Participants age, gender, marital status, salary, education, profession, and employment were based on self-report. Marital status was categorized as single (never married), married, and widowed and divorced. Wage status was determined according to the minimum wage. Education level was classified as illiteracy, literacy, primary school, high school, and university. The profession was categorized as a housewife, worker, professional, retired, and employment was categorized as disability, retired, working.

Smoking Status and Alcohol Use

Smoking status (current, former, or never smoker) and alcohol use (yes or never) were measured by self-report.

Health indicators

Self-rated health was measured on a 5-point scale that ranged from poor to excellent. Height and weight were measured by a nurse and used to calculate body mass index (BMI), weight in kilograms divided by height in meters squared. BMI was then categorized as underweight (below 18.6 kg/m²), normal (18.6-25 kg/m²), overweight (25-29.9 kg/m²), obese (30-39.9 kg/m²) and morbid obese (40 kg/m² and above).¹⁰

Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)

There are eight sections in this questionnaire: dressing, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities, and in each section, there are 2 or 3 questions. Scoring within each question is from 0 (without any difficulty) to 3 (unable to do). For each section, the score given to that section is the worst score within the section, i.e., if one question is scored 1 and another 2, then the score for the

section is . Also, if an aide or device is used or if help is required from another individual, then the minimum score for that section is 2. If the section score is already 2 or more, then no modification is made. The eight scores of the eight sections are summed and divided by 8. The result is the HAQ-DI score.¹¹ The validity and reliability of the Turkish version of the HAQ-DI have been proven.¹² In the present study respondents with a DI lower than 0.50 were considered not disabled. A DI from 0.50 to 1.00 was considered as mild disability while a DI of 1.00 or higher was regarded as severe disability.¹³

Insulin resistance measurement

12-hour fasting blood samples were obtained for fasting plasma insulin (FPI) and fasting plasma glucose (FPG) measurements in order to calculate the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). It was determined by the formula¹⁴:

$$\text{HOMA-IR} = \text{FPI (mU/L)} \times \text{FPG (mmol/L)} / 22.5.$$

If the result is ≥ 2.5 , insulin resistance is positive.

Statistical Analysis:

For statistical analyses, SPSS 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) program was used. All continuous variables were expressed in minimum-maximum; standard deviation unit, while frequencies were expressed in percentage (%). Relationships between parameters were analyzed by Spearman rank correlation coefficients (ICCs).

Ethical Issues: Local ethical committee approval was received for this study from Erciyes University Ethical committee. All patients were informed about the study protocol and gave their written informed consents.

Financial Support:

None.

RESULTS

Ninety-six newly diagnosed patients with PD, who admitted to our internal medicine outpatient clinic, were recruited consecutively. Seventy-one of them were female. Twenty-three patients smoked at any time and mean pack-years was 27.78 (min:1, max:95, sd:23.55), 93 patients (96.7%) never used alcohol. Fifteen patients were retired, and disablement was the cause of only one retirement. Other socio-demographic data were shown in Table 1. and clinical data in Table 2.

Age, years; mean (min.-max.; sd)	51.64 (24-78; 12.06)
Gender; female/male (%)	71/25 (74/26)
Marital status; n (%)	
Single	1 (1)
Married	89 (92.7)
Widow/widower	5 (5.2)
Divorced	1 (1)
Educational status; n (%)	
Illiteracy	4 (4.2)
Literacy	6 (6.3)
Primary school	67 (69.8)
High school	10 (10.4)
University	8 (8.3)
Profession; n (%)	
Housewife	67 (69.8)
Worker	6 (6.3)
Professional	8 (8.3)
Retired	15 (15.6)
Employment; n (%)	
Disability and retired	1(1)
Retired	14 (15.6)
Working	81 (84.3)
Salary, TL; mean (min.-max.; sd)	2291.38 (1600-5000; 809.88)
Salary status; n (%)	
Minimum wage	6 (6.3)
< 2 x min. wage	20 (20.8)
≥ 2 x min. wage	3 (3.1)
Smoking status; n (%)	
Never	72 (75)
Former	12 (12.5)
Current	11 (11.5)

Table 2. Clinical data of patients with prediabetes ; n: 96

BMI, kg/m ² ; mean (min.-max.; sd)	34.15 (18.40-59.37; 7.29)
Weight classification; n (%)	71/25 (74/26)
Weak (BMI ≤ 18.6)	1 (1)
Normal (BMI: 18.6-24.9)	9 (9.4)
Over weight (BMI: 25-29.9)	18 (18.8)
Obese (BMI: 30-39.9)	46 (47.9)
Morbid obese (BMI ≥ 40)	20 (20.8)
HOMA-IR; mean (min.-max.; sd)	3.38 (0.79-19.51; 2.75)
OGTT 0. minute; mg/dl; mean (min.-max.; sd)	107.11 (85-125; 8.09)
OGTT 2nd hour; mg/dl; mean (min.-max.; sd)	138.71 (65-199; 33.92)
HbA1C; mean (min.-max.; sd)	5.90 (5-6.5; 0.37)
IFG; n (%)	50 (52.1)
IGT; n (%)	14 (14.6)
IFG + IGT; n (%)	32 (33.3)
Insulin resistant patients, n (%)	48 (50)
BMI: body mass index; FPG: fasting plasma glucose; OGTT: oral glucose tolerance test; IFG: impaired fasting glucose; IGT: impaired glucose tolerance; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance	

Median and mean HAQ-DI scores were 0.125 (IQR: 0-0.625) and 0.384 (SD:0.534) respectively. 67 patients (69.9%) did not have any disability (HAQ-DI score was 0-0.375). Other patients HAQ-DI scores were between 0.5 - 0.875: 8 patients (8.3%), 1.0 - 2.0: 11 patients (11.3%). Only one patient's HAQ-DI score was more than 2 (2.25). HAQ-DI scores and its associations were summarized in Table 3.

Table 3. HAQ-DI score and correlations with clinical data of patients with prediabetes

	Rho value	P value
BMI	0.358	<0.001
OGTT-0. min.	-0.189	0.072
OGTT-2. hour	0.018	0.864
HbA1C	0.123	0.286
HOMA-IR	0.118	0.257
IR (+)ve	0.143	0.152
BMI: body mass index; OGTT: oral glucose tolerance test; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance		

DISCUSSION

The objective of the present study is to find the sociodemographic and clinical aspects of PD among Turkish people in Kayseri City Hospital, which is located in central Anatolia (also called Cappadocia region in which diabetes was first described and named by Arateus 2000 years ago). Kayseri City Hospital, which serves to approximately 3 million people, is one of the largest hospitals in Turkey. Each month, more than 5000 patients with diabetes mellitus are treated in our center. This hospital in which our study was conducted, is a very significant center for the prevention of diabetes where all diabetic complications can be treated. Because of the geographical settling, Turkish people are influenced by near-East Asia and European civilization in terms of social, economic, genetic, and socio-cultural views. In addition to regional genetic predisposition, carbohydrate-weighted diet and sedentary lifestyle are the most important risk factors for PD.⁷ By the 21st century, urbanization and economic development caused radical changes in the lifestyle. In terms of regional dietary tendencies and job opportunities, Kayseri and its surroundings are at great risk for PD.

The first epidemiological study, in which demographic data was provided for diabetes and PD, was performed by Kelestimur et al. in Turkey.¹⁵ There are 130 patients both with IGT and IFG. Our study contains 46 male (35%) and 84 female (65%), mean age was 51.32 ± 11.97 years and mean BMI was 30.02 ± 4.86 kg/m². In both studies, both PD and obesity were also more common in women comparing to men. In our study, the mean age of patients (51.64 ± 12.06) was similar to the study of Kelestimur et al., but mean BMI (34.15 ± 7.29) was higher. It may associate with increased obesity over the years in the whole population.^{16,17} In approximately 20 years, a number of obese patients with PD are about to rise to the level of morbid obesity. In relation to this, the ratio of PD to female/male increased approximately from 2/1 to 3/1. The increasing trend in age among people with PD is consistent with previous literature.^{18,19} Potential explanations for differences of diabetes development between men and women have

been described, such as the differential effect of body size, gender differences in the heritability of T2DM, and gender differences in FPG levels.^{20,21} This interaction may also be effective in the development of PD.

Risk factors of diabetes and PD among Turkish adults are examined in the latest and largest prevalence study, which was a population-based study of over 26499 adults in Turkey.¹⁷ Satman et al. reported that the crude prevalence of PD was 30.8% (isolated-IFG 14.7%, isolated-IGT 7.9%, and combined 8.2%) in 2013. Similarly, half of the patients with PD was IFG, and the smallest subgroup was IGT in our study also. Unlike the combined group (IGT + IFG) was higher (33.3%). Insulin resistance is increased in PD as compared to those with normal glucose tolerance.²² In our study, the rate of insulin-resistant patients was high (50%) in accordance with the literature. There was even reports with higher rates in the literature, such as 72% of 127 patients with PD who were followed-up by Ariel et al. were insulin resistant.²³

The rate of retirement in diabetic patients is high and this rate is around 50%.²⁴ In our study, 15 patients were retired, and only one of them was caused by disablement. The lower prevalence of retirement in people with PD compared to diabetes is compatible with the literature.^{18,25} This may be due to fewer complications in prediabetic patients than diabetic patients.⁸

Active or passive smoking is independently associated with PD, diabetes, and insulin resistance.^{26,27,28} Prevalence of smoking varies according to gender, income, occupation, and education status.²⁹ In Su et al.'s study, the prevalence of current smoking was 45.5% in male patients with T2DM.³⁰ In a study of PD, the rate of current smokers was 24%, while ex-smokers were 41%.¹⁸ The smokers in the Turkish population were 31.4 %, while the ex-smokers were 25.1%. In women, this rate was 9.8% and 5.2%, respectively.¹⁶ Whereas the rate of people who never smoked was 75%, only 11.5 % of the patients with PD were in a su-

group of current smoker in our study. Also, only 5 of the 67 housewives were current smokers. This may be related to the high prevalence of housewives (69.8%) in our study. 92.7 % of the patients were married in our study. This rate was higher than the marriage rate of 893 prediabetic patients (73.3%) in the UK study.¹⁸ In that study, the rate of divorce in patients with PD was relatively high (10.7%). In our study, only 1 participant was divorced. Its singularity ratio was higher than we found (respectively; 4.4%, 1%).

In Iran, there had been a study on PD in 2017, which is similar to our sociodemographic data.³¹ In that study conducted by Amiri et al., there were 1313 prediabetes patients. BMI was divided into four categories and the percentages were as follows compared to ours. BMI of adults from Tehran and Kayseri adults were respectively 0.15%, 1% (≤ 18.5 kg/m²); 17.2 %, 9% (18.6-24.9 kg/m²); 44.4 %, 18% (25.0-29.9 kg/m²); 38.2%, 68.76% (≥ 30 kg/m²). There is a higher rate of obesity among prediabetic patients in Kayseri, even more than Tehran, which is a great metropolis. According to a study conducted in Konya, which is located closely to Kayseri and similar in terms of sociocultural and dietary conditions, 676 housewives were selected by cluster sampling method. The prevalence of obesity in women was 33.9% in that study.³² Atherosclerotic risk factors were determined by systematic sampling method in Kayseri population. There were 1130 participants aged 30 years and over, and the prevalence of obesity in Kayseri was 50.6 % in women and 20.2 % in men.³³ The high prevalence in obesity must be associated with this region. In our opinion, Kayseri and its surroundings are under red alert for obesity and PD which are the predators of many diseases.

It is known that diabetic patients have a higher prevalence of disability, primarily associated with microvascular and macrovascular complications.⁹ And there is limited data of disability in PD. In our study, we found that most of the patients with PD didn't have a disability which was not associated with PD-related laboratory findings including

OGTT values, HbA1c value, and HOMA-IR. Only BMI was weakly positively correlated with disability in PD. The prevalence of microvascular and macrovascular complications is lower in PD comparing to diabetes, so PD may be a 'window of opportunity' to prevent patients from disability.

In conclusion, PD is an increasingly common disease, leading to severe morbidities. Most female patients of prediabetic patients were housewives. Most patients were obese and had low levels of education. Some patients had a disability. Early diagnosis and appropriate treatment of people with these characteristics, especially those with high risk of prediabetes, can prevent the development of diabetes, which is a frequent public health problem and a cause of disability, severe morbidity and mortality.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Bilandzic A, Rosella L. The cost of diabetes in Canada over 10 years: applying attributable health care costs to a diabetes incidence prediction model. *Health Promot Chronic Dis Prev Can* 2017;37:49-53.
2. Häring HU. Novel phenotypes of prediabetes? *Diabetologia*. 2016 Sep;59(9):1806-18.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017;40:S11-24.
4. Menke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1021-9.
5. Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA*. 2017 Jun 27;317(24):2515-2523.
6. Middelbeek RJW, Abrahamson MJ. Diabetes, prediabetes, and glycemic control in the United States: challenges and opportunities. *Ann Intern Med* 2014;160:572-3.
7. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diab Med*. 2007;24:451-263.
8. Stefan N, Fritsche A, Schick F, et al. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiovascular risk. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):789-798.
9. Australian Institute of Health and Welfare. Diabetes and disability: impairments, activity limitations, participation restrictions and comorbidities. Canberra: AIHW, 2013.
10. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: i-xii, 1-253.
11. Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. The health assessment questionnaire 1992: status and review. *Arthritis Care Res*. 1992;5:119-129.
12. Küçükdeveci AA, Sahin H, Ataman S, et al. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*. 2004;51(1):14-9.
13. Odging E, Valkenburg HA, Stam HJ, et al. Determinants of locomotor disability in people aged 55 years and over: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2001;17:1033-1041.
14. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1087-92.
15. Kelestimur F, Cetin M, Paşaoğlu H, et al. The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetol*. 1999;36(1-2):85-91.
16. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6.
17. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults (TURDEP-II). *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
18. Lee JE, Jung SC, Jung GH, et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in Dalseong-gun, Daegu City, Korea. *Diabetes Metab J*. 2011;35:255-263.
19. Graham E, Gariépy G, Burns RJ, et al. Demographic, lifestyle, and health characteristics of older adults with prediabetes in England. *Prev Med*. 2015;77:74-9.
20. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia*. 2011;54(12):3003-6.
21. Vistisen D, Witte DR, Tabák AG, et al. Patterns of obesity development before the diagnosis of type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *PLoS Med*. 2014;11(2):e1001602.
22. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, et al. Discordance between insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. *Metabolism*. 2006;55(4):445-52.
23. Ariel D, Reaven G. Modulation of coronary heart disease risk by insulin resistance in subjects with normal glucose tolerance or prediabetes. *Acta Diabetol*. 2014;51(6):1033-9.
24. Stojanović N, Krunić J, Cicmil S, et al. Oral health status in patients with diabetes mellitus type 2 in relation to metabolic control of the disease. *Srp Arh Celok Lek*. 2010;138(7-8):420-4.
25. Rumball-Smith J, Barthold D, Nandi A, et al. Diabetes associated with early labor-force exit: a comparison of sixteen high-income countries. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(1):110-5.
26. Bucheli JR, Manshad A, Ehrhart MD, et al. Association of passive and active smoking with pre-diabetes risk in a predominantly Hispanic population. *J Investig Med*. 2017;65(2):328-332.
27. Modan M, Meytes D, Rozeman P, et al. Significance of high HbA1 levels in normal glucose tolerance. *Diabetes Care*. 1988;11(5):422-8.
28. Janson L, Berntorp K, Hanson M, et al. Glucose tolerance and smoking: a population study of oral and intravenous glucose tolerance tests in middle-aged men. *Diabetologia*. 1983;25(2):86-8.
29. Wang X, Wang M, Shao S, et al. Analysis of influencing factor of coexisting prediabetes and prehypertension in adult residents of Jilin Province. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):89.
30. Su J, Qin Y, Shen C, et al. Association between smoking/smoking cessation and glycemic control in male patients with type 2 diabetes. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2017;38(11):1454-1459.
31. Amiri P, Jalali-Farahani S, Karimi M, et al. Factors associated with pre-diabetes in Tehranian men and women: A structural equations modeling. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188898.
32. Koruk İ, Şahin TK. Konya Fazilet Uluşık Sağlık Ocağı Bölgesinde 15-49 yaş grubu ev kadınlarda obezite prevalansı ve risk faktörleri. *Genel Tıp Derg* 2005;15(4):147-155.
33. Ünal Ş, Çetin M, Ergin A, et al. Kayseri Bölgesi Kentel Populasyonunda Aterosklerotik Risk Faktörleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1997;25:77-83.

Renal Hücreli Kansere Nedeniyle Radikal ve Parsiyel Nefrektomi Yapılan Hastaların Onkolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of the Oncological Outcomes of Patients who Underwent Radical and Partial Nephrectomy due to Renal Cell Cancer

Bahri Gök¹, Kemal Ener², Abdullah Erdem Canda³, Ali Fuat Atmaca¹, Serkan Altınova⁴,
Ziya Akbulut⁵, Mevlana Derya Balbay³

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

³ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴ Llv Hospital Üroloji Kliniği, Ankara

⁵ Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Bahri Gök

Üniversiteler Mahallesi Bilkent Cad. No:1 Çankaya/ANKARA

T: +90 312 552 60 00 E-mail: : drbahrigok@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 30.05.2019

Orcid:

Bahri Gök <https://orcid.org/0000-0002-2295-234X>

Kemal Ener <https://orcid.org/0000-0002-7002-1152>

Abdullah Erdem Canda <https://orcid.org/0000-0002-5196-653X>

Ali Fuat Atmaca <https://orcid.org/0000-0002-0794-2135>

Serkan Altınova <https://orcid.org/0000-0001-5798-4141>

Ziya Akbulut <https://orcid.org/0000-0001-7146-4767>

Mevlana Derya Balbay <https://orcid.org/0000-0001-9706-1587>

Öz

Amaç	Bu çalışmada renal hücreli karsinom (RHK) nedeniyle radikal ve parsiyel nefrektomi yapılan hastaların evrelere göre onkolojik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla klinikopatolojik özelliklerin rekürrensiz sağkalm ve kansere özgü sağkalm üzerine etkileri incelendi. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):326-336)
Gereç ve Yöntem	2004-2012 tarihleri arasında renal kitle nedeniyle kliniğimizde parsiyel/radikal nefrektomi uygulanan T3a ve altındaki 200 hastanın verilerini retrospektif olarak inceledik. Klinikopatolojik özelliklerin sağkalm üzerine istatistiksel etkileri olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalm analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin 1- 3 ve 5 yıllık sağkalm hızları, ortalama yaşam süresi ve bu süreyle ilişkili %95 güven aralıkları hesaplandı.
Bulgular	Tüm olgular içerisinde 1- 3 ve 5 yıllık rekürrensiz sağkalm % 95.5, 90.5 ve 85.5, kansere özgü sağkalm % 98.8, 96.4 ve 92.3 olarak tespit edildi. PN grubunda RN grubuna göre rekürrensiz sağkalm istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,014) ama kansere özgü sağkalm fark gözlenmedi. Evrelere göre T1a, T1b ve T3a' da rekürrensiz sağkalm ve kansere özgü sağkalm T2a ve T2b' den daha yüksekti (p=0,023 ve p<0,001). T1a ve T1b evrelerinde 1- 3 ve 5 yıllık rekürrensiz sağkalm ve kansere özgü sağkalm benzer olarak bulundu ve klinikopatolojik özelliklerle istatistiksel olarak ilişki tespit edilmedi. Tüm olgular içerisinde patolojik tümör boyutu (p=0,026)' nun rekürrensiz sağkalmı etkilediği görüldü. Tüm olgular içerisinde multivariate analizlerde yaş (p=0,010) ve patolojik tümör boyutunun (p=0,018) kansere özgü sağkalmı etkilediği görüldü.
Sonuç	T1a ve T1b böbrek tümörlerinde parsiyel nefrektomi ve radikal nefrektomi yapılan hastalar arasında rekürrensiz ve kansere özgü sağkalmın benzer olduğu gözlemlendi ve prognozunun herhangi bir klinikopatolojik özellikten etkilenmediği gözlemlendi. Klinikopatolojik ve demografik özelliklerin ileri evrelerde sağkalmı ilişkili olabileceği düşünüldü.
Anahtar Kelimeler	Böbrek kanseri; Sağkalm; Nefrektomi

Abstract

Objective	In this study, we aimed to compare the oncologic results of patients who underwent radical and partial nephrectomy due to renal cell carcinoma (RCC). The effects of clinicopathological features on recurrence-free survival and cancer-specific survival were investigated. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(2):326-336).
Materials and Method	We retrospectively analyzed the data of 200 patients who underwent partial / radical nephrectomy T3a and under between 2004-2012. Kaplan Meier survival analysis was used to evaluate the clinical effects of the clinicopathological features on survival by Log-Rank test. 1- 3 and 5- year survival rates, mean survival time and 95% confidence intervals for this time were calculated.
Results	When all the cases were evaluated, 1- 3 and 5- year recurrence - free survival was 95.5%, 90.5 and 85.5, cancer - specific survival was 98.8%, 96.4 and 92.3%. Recurrence-free survival between groups was statistically higher at PN (p = 0.014), but not differences were in cancer-specific survival. Recurrence-free and cancer-specific survival according to the stages was higher in T1a, T1b and T3a than T2a and T2b (p=0,023 and p<0,001). 1- 3 and 5-year recurrence-free survival and cancer-specific survival were similar in T1a and T1b stages and this stages are not associated with clinicopathological features. In all cases of pathologic tumor size (p = 0.026) was observed to affect recurrence-free survival. In all cases multivariate analysis, of the age (p = 0.010) and pathologic tumor size (p = 0.018) was observed to affect cancer-specific survival.
Conclusion	Recurrence-Free and Cancer-Specific Survival rates were similar between patients who underwent radical nephrectomy and partial nephrectomy for T1a and T1b renal cell carcinoma and was not affected by any of the clinicopathological prognostic feature. Clinicopathological and demographic characteristics may be associated with survival in advanced stages.
Keywords	Kidney Cancer; Survival; Nephrectomy

GİRİŞ

Renal hücreli karsinom (RHK) erişkin malignitelerinin yaklaşık % 2-3'ünü oluştururken, böbrekten köken alan neoplazmların % 90-95'ini oluşturmaktadır. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılmasıyla insidental böbrek kitlelerinin sıklığı artmıştır.^{1,2} Lokalize böbrek tümörü olan hastalarda radikal nefrektomi (RN) standart tedavi iken, günümüzde RN'ye eşit kanser kontrolü sağlanması ve uzun dönem renal fonksiyonların daha iyi korunması nedeniyle parsiyel nefrektomi (PN), uygun kitlelerde giderek daha fazla uygulanan bir tedavi seçeneği haline gelmiştir.³⁻⁷ Güncel literatürde, lokalize böbrek tümörlerinde PN ve RN'yi karşılaştıran çalışmalarda, PN'nin fonksiyonel açıdan ve genel sağkalım açısından daha avantajlı olduğu savunulmaktadır.⁸⁻¹⁰ Çalışmamızda, 8 yıllık bir süreçte RHK nedeniyle RN veya PN yapılan hastaların kansere özgü ve rekürrensiz sağkalımlarının, hastaların klinik ve patolojik özelliklerine göre retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta seçimi

Bu çalışmada 2004-2012 tarihleri arasında renal kitle nedeniyle RN veya PN uygulanan 284 hastanın verileri retrospektif olarak gözden geçirildi. Çalışma prognostik kohort araştırması olarak tasarlandı. Patolojisi benign olarak raporlanan, RHK dışında malign patolojiye sahip olan, başka bir primer odaktan metastaz olarak raporlanan, patolojik evre T3b ve üzeri olan toplam 84 hasta çalışmadan çıkarıldı. Patolojisi T3a ve altında RHK olarak raporlanan toplam 200 hasta çalışmaya dahil edildi. Demografik, patolojik ve perioperatif parametreler olarak, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, patolojik tümör boyutu, histolojik subtip, histolojik nekroz, furhman nükleer derecelendirilmesi, flank ağrısı ve hematüri semptomlarının varlığı incelendi. Evreleme, 2017 TNM sınıflamasına göre yapıldı. Tüm hastalar ameliyat öncesinde rutin kan testleri, üriner ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve akciğer grafisi ile değerlendirildi. Gerekli görülen seçilmiş hastalarda, doppler USG, manyetik rezonans görüntüleme (MRG),

toraks ve pozitron emisyon tomografisi ile radyolojik değerlendirme ve operasyon öncesi perkütan böbrek biyopsisi yapıldı.

Tüm hastalar postoperatif ilk 2 yıl, her 3 ayda bir; sonraki 2 yıl her 6 ayda bir ve daha sonra yıllık değerlendirildi. Hastalık progresyonu fizik muayene ve radyolojik değerlendirme ile rekürrens ya da metastaz saptanması ile belirlendi.

Radikal nefrektomi yapılan 131 hastanın, 29'una laparoskopik RN (LRN), 1'ine robotik RN, 101 hastaya da açık RN yapıldı. Parsiyel nefrektomi yapılan 69 hastadan, 10 hastaya laparoskopik parsiyel nefrektomi (LPN), 2 hastaya robot yardımcı laparoskopik parsiyel nefrektomi (RPN), 57 hastaya da açık parsiyel nefrektomi (APN) yapıldı. Hastaların patolojik evrelerdeki klinikopatolojik değişkenlerinin, 1, 3 ve 5 yıllık kansere özgü sağkalım ve rekürrensiz sağkalım üzerine etkileri incelendi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (min-max) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı (n) ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi.

Kategorik risk faktörlerinin rekürrensiz ve kansere özgü sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin 1-3 ve 5 yıllık sağkalım oranları, ortalama yaşam süresi ve bu süreye ilişkin % 95 güven aralıkları hesaplandı.

Rekürrensiz ve kansere özgü sağkalım oranı üzerinde yaşın ve patolojik tümör boyutu ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı ise 'Tek değişkenli Cox regresyon analizi' kullanılarak değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin rölatif risk ve % 95 güven aralığı hesaplandı.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda rekürrensiz ve kansere özgü sağkalım üzerinde etkili bulunan değişkenler ile klinik olarak etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin birlikte etkilerini incelemek üzere 'Çoklu değişkenli Cox regresyon analizi' kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi. P değeri $< 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 200 hastanın yaş ortalaması $57,6 \pm 1,6$ (29-86) yıl idi. Toplamda 131 hastaya RN (%65,5), 69 hastaya (%34,5) PN operasyonu uygulandı. Hastaların 141'inin (% 70,5) erkek, 59'unun (%29,5) kadın olduğu ve toplam 113 (%56,5) hastanın sigara kullandığı tespit edildi. Başvuru sırasında 124 (%62) hastanın renal kitlesi insidental saptanırken, 76 (% 38) hastanın semptomatik olduğu görüldü. Yapılan cerrahiden sonra hastaların ortalama takip süresi 34,5 (1-102) ay olarak saptandı. Ortalama patolojik tümör boyutu $54,6 \pm 31,8$ (1,5-20) mm olarak saptandı. TNM evrelemesine göre 84 hastanın (%42) pT1a, 58 hastanın (%29) pT1b, 15 hastanın (%7,5) pT2a, 3 hastanın (%1,5) pT2b, 40 hastanın (%20) ise pT3a evresinde olduğu tespit edildi. Tümörün histolojik tiplerine bakıldığında, 156 hastada (%78) şeffaf hücreli, 31 hastada (%15,5) papiller, 12 hastada (%6) kromofob hücreli ve 1 hastada (%0,5) topalayıcı duktus karsinomu (TDK) olduğu tespit edildi. Histopatolojik incelemede, 44 hastada (%22) nekroz varlığı izlendi.

Takipte, toplam 19 (%9,5) hastada cerrahi sonrasında rekürrens geliştiği izlenirken, bu hastaların 8 (%4)'ünün kansere bağlı nedenlerle öldüğü tespit edildi. Rekürrens gelişen hastalar evrelerine göre incelendiğinde, 5 hastanın pT1a, 6 hastanın pT1b, 3 hastanın pT2a, 1 hastanın pT2b ve 4 hastanın pT3a evresinde olduğu belirlendi. Cerrahi sonrası takipte öldüğü tespit edilen 27 (% 13,5) hastanın 19'unun kanser dışı nedenlerden dolayı öldüğü tespit edildi.

Tüm hastaların 1, 3 ve 5 yıllık rekürrensiz sağkalım oranları sırasıyla %95.5, %90.5 ve %85.5 olarak tespit edildi. Tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle, hastaların demografik ve klinik özelliklerinin, rekürrensiz sağkalım üzerine olan etkileri Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmektedir. Buna göre kadın ve erkek hastalar arasında rekürrensiz sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,341$). PN yapılan grupta, RN yapılan gruba göre rekürrensiz sağkalım oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,014$). Hastalar, evrelerine göre rekürrensiz sağkalım açısından karşılaştırıldığında ise, istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,023$) T1a, T1b ve T3a gruplarının, rekürrensiz yaşam süresi T2a ve T2b gruplarına göre daha yüksek idi (Şekil 1). Furhman derecesi arttıkça, rekürrensiz sağkalımın azaldığı, ancak oluşan farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmektedir ($p=0,407$). Histopatolojik olarak nekroz tespit edilen grupta, nekroz görülmeyen gruba göre rekürrensiz sağkalım daha kısa olmasına rağmen, benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,092$). Histolojik tiplere açısından topalayıcı kanal karsinomu olan 1 hastada rekürrensiz sağkalım, diğer subtiplere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha kötü idi ($p < 0,001$). Semptomatik hastalar ile asemptomatik hastalar arasında rekürrensiz sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,733$). Benzer şekilde sigara öyküsünün de rekürrensiz yaşam süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ($p=0,707$).

Tüm hastaların 1, 3 ve 5 yıllık kansere bağlı sağkalım oranları sırasıyla %98.8, %96.4 ve %92.3 olarak tespit edildi. Tablo 3 ve Tablo 4'te tek değişkenli Kaplan-Meier analiziyle, hastaların klinik ve demografik özelliklerinin, kansere özgü sağkalım üzerine olan etkisi gösterilmektedir. Buna göre kadın ve erkek hastalar arasında, kansere özgü sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,971$). Radikal nefrektomi yapılan grup ile PN yapılan grup arasında, ortalama kansere bağlı sağkalım istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,324$). Evrelere göre kansere özgü sağkalım açısından istatistiksel olarak an-

Tablo 1. Tüm olgular üzerinde demografik ve klinik özelliklerin tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle rekürrensiz sağkalım üzerindeki etkilerinin incelenme

Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Ortalama Yaşam Süresi (%95 GA)	Log-Rank	p-değeri
	1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
Cinsiyet					0,90	0,341
Erkek	94,6	88,0	83,3	83,7 (78,0-89,3)		
Kadın	98,3	98,3	91,7	81,0 (72,4-89,5)		
Gruplar					6,06	0,014
Radikal Nefrektomi	94,1	87,1	80,1	80,8 (74,5-87,1)		
Parsiyel Nefrektomi	98,5	98,5	98,5	88,7 (86,3-91,2)		
Evre				84,1 (79,1-89,1)	11,35	0,023
T1a	94,7	94,7	89,9			
T1b	98,0	88,1	88,1	81,0 (70,5-91,6)		
T2a	100,0	83,1	55,4	63,0 (45,0-80,9)		
T2b	66,7	HY	HY	9,7 (2,7-16,6)		
T3a	94,1	90,3	84,7	79,7 (71,1-88,2)		
Fuhrman Grade					2,90	0,407
“1”	96,3	96,3	96,3	87,1 (81,5-92,7)		
“2”	96,1	88,9	86,2	83,2 (76,0-90,4)		
“3”	92,9	90,3	81,3	77,2 (67,5-86,9)		
“4”	100,0	90,9	45,4	68,9 (49,7-88,1)		
Nekroz					2,83	0,092
Yok	96,4	94,5	88,2	86,5 (81,4-91,6)		
Var	92,6	78,2	78,2	72,9 (63,5-82,2)		
GENEL	95,5	90,5	85,5	84,7 (79,9-89,5)		

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılmadı.

Tablo 1. Tüm olgular üzerinde demografik ve klinik özelliklerin tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle rekürrensiz sağkalım üzerindeki etkilerinin incelenme

Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Ortalama Yaşam Süresi (%95 GA)	Log-Rank	p-değeri
	1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
Histoloji					99,37	<0,001
Clear cell	97,0	92,0	88,5	85,7 (80,3-91,0)		
Papiller cell	89,6	89,6	76,8	72,7 (62,6-82,8)		
Kromofob cell	100,0	83,3	83,3	80,8 (64,4-97,2)		
Diğer	HY	HY	HY	1,0 (1,0-1,0)		
Taraf					0,30	0,582
Sağ	95,7	87,7	79,4	83,4 (76,3-90,5)		
Sol	95,5	93,7	91,1	81,3 (75,7-86,9)		
Semptom					0,12	0,733
Asemptomatik	95,9	88,8	82,3	83,7 (77,3-90,2)		
Semptomatik	94,6	92,7	89,8	80,9 (74,5-87,3)		
Sigara Öyküsü						
Yok	94,8	93,1	82,9	79,1 (72,5-85,6)	0,14	0,707
Var	96,1	88,7	88,7	85,8 (79,8-91,9)		

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılmadı.

Tablo 3. Tüm olgular üzerinde demografik ve klinik özelliklerin tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle kansere özgü sağkalım üzerindeki etkilerinin incelenmesi

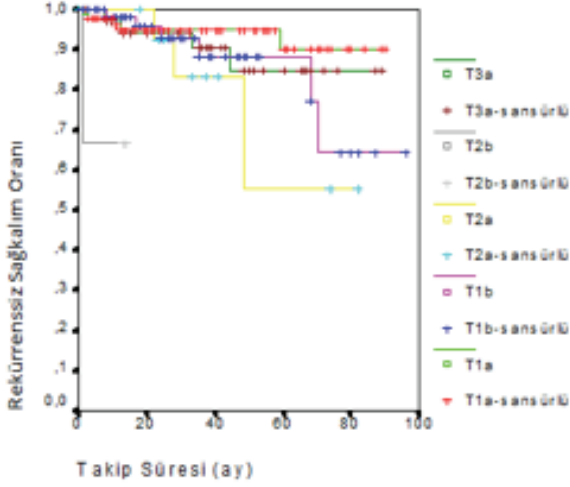
Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Ortalama Yaşam Süresi (%95 GA)	Log-Rank	p-değeri
	1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
Cinsiyet					0,00	0,971
Erkek	99,2	96,0	93,4	96,4 (91,9-100,8)		
Kadın	97,6	97,6	88,7	84,4 (78,1-90,6)		
Gruplar					0,97	0,324
Radikal Nefrektomi	98,2	95,8	90,4	95,0 (89,9-100,0)		
Parsiyel Nefrektomi	100,0	97,8	97,8	88,4 (85,3-91,5)		
Evre					29,59	<0,001
T1a	100,0	96,4	96,4	86,0 (81,6-90,4)		
T1b	100,0	100,0	90,0	97,2 (88,3-106,1)		
T2a	100,0	90,9	60,6	70,3 (56,7-83,8)		
T2b	66,7	HY	HY	13,3 (12,3-14,4)		
T3a	97,0	97,0	97,0	86,6 (82,1-91,2)		
Furhman Grade					1,88	0,597
"1"	100,0	100,0	100,0	87,7 (83,5-92,0)		
"2"	100,0	98,3	90,8	97,2 (92,0-102,4)		
"3"	96,0	93,7	93,7	84,3 (79,1-89,5)		
"4"	100,0	90,0	90,0	81,6 (71,6-91,6)		
Nekroz					1,36	0,243
Yok	100,0	98,1	93,2	97,0 (92,8-101,3)		
Var	94,8	91,2	91,2	81,1 (74,7-87,5)		
GENEL	98,8	96,4	92,3	96,3 (92,3-100,2)		

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılmadı.

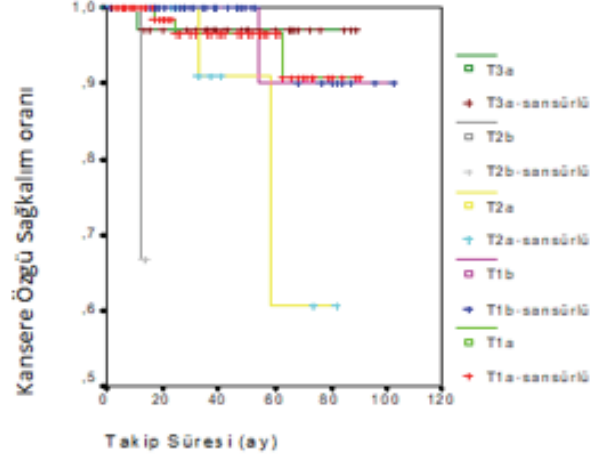
Tablo 4. Tüm olgular üzerinde demografik ve klinik özelliklerin tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle kansere özgü sağkalım üzerindeki etkilerinin incelenmesi - devamı

Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Ortalama Yaşam Süresi (%95 GA)	Log-Rank	p-değeri
	1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
Histoloji					1,00	0,800
Clear cell	99,2	97,1	91,8	96,0 (91,3-100,7)		
Papiller cell	96,1	91,6	91,6	79,1 (71,2-87,0)		
Kromofob cell	100,0	100,0	100,0	HY		
Diğer	100,0	HY	HY	HY		
Taraf					0,00	0,953
Sağ	100,0	96,7	92,3	90,2 (84,6-95,7)		
Sol	97,3	95,7	91,9	96,5 (91,3-101,8)		
Semptom					0,02	0,884
Asemptomatik	100,0	97,1	90,4	90,1 (85,2-95,0)		
Semptomatik	97,1	95,5	95,5	98,0 (93,5-102,4)		
Sigara Öyküsü					3,28	0,070
Yok	96,9	93,4	89,8	82,5 (76,8-88,1)		
Var	100,0	98,4	98,4	98,9 (94,7-103,2)		

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılmadı



Şekil 1. Evrelere Göre Rekürrensiz Sağkalım Oranlarına İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi



Şekil 2. Evrelere Göre Kansere Özgü Sağkalım Oranlarına İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi

Tablo 5. Tüm olgular içerisinde operasyon türü ve evreye göre rekürrensiz sağkalım düzeyleri

Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Ortalama Yaşam Süresi (%95 GA)	Log-Rank	p-değeri
	1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
T1a						
Radikal Nefrektomi	89,6	89,6	80,6	78,7 (68,5-88,9)		
Parsiyel Nefrektomi	98,1	98,1	98,1	88,3 (85,1-91,6)		
T1b					0,88	0,350
Radikal Nefrektomi	97,4	86,0	86,0	79,6 (68,3-90,8)		
Parsiyel Nefrektomi	100,0	100,0	HY	HY		
T2a						
Radikal Nefrektomi	100,0	83,1	55,4	63,0 (45,0-80,9)		
Parsiyel Nefrektomi	-	-	-	-		
T2b						
Radikal Nefrektomi	66,7	HY	HY	9,7 (2,7-16,6)		
Parsiyel Nefrektomi	-	-	-	-		
T3a					HY	HY
Radikal Nefrektomi	93,9	90,0	84,4	79,4 (70,7-88,2)		
Parsiyel Nefrektomi	100,0	100,0	HY	HY		

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılamadı.

lamli fark olup ($p < 0,001$) T1a, T1b ve T3a gruplarında kansere özgü sağkalım T2a ve T2b gruplarına göre daha yüksek idi (Şekil 2). Furhman grade düzeylerine göre kansere özgü sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p = 0,597$). Nekroz olan grupta kansere özgü sağkalım daha düşük olmasına rağmen, oluşan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,243$). Histolojik sub-

tiplere göre, kansere özgü sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p = 0,800$). Semptomatik veya asemptomatik oluşlarına göre hastalar arasında kansere özgü sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p = 0,884$). Sigara öyküsünün kansere özgü sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ($p = 0,070$).

Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Ortalama Yaşam Süresi (%95 GA)	Log-Rank	p-değeri
	1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
T1a					0,55	0,457
Radikal Nefrektomi	100,0	95,2	95,2	84,0 (76,2-91,8)		
Parsiyel Nefrektomi	100,0	97,3	97,3	88,0 (84,2-91,8)		
T1b					HY	HY
Radikal Nefrektomi	100,0	100,0	90,0	97,2 (88,3-106,1)		
Parsiyel Nefrektomi	100,0	100,0	HY	HY		
T2a						
Radikal Nefrektomi		83,1	55,4	63,0 (45,0-80,9)		
Parsiyel Nefrektomi	-	-	-	-		
T2b						
Radikal Nefrektomi	66,7	HY	HY	13,3 (12,3-14,4)		
Parsiyel Nefrektomi	-	-	-	-		
T3a					HY	HY
Radikal Nefrektomi	96,9	96,9	96,9	86,6 (81,9-91,3)		
Parsiyel Nefrektomi	100,0	100,0	HY	HY		

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılmadı.

Rekürrensiz sağkalım ve kansere özgü sağkalım yönünden RN ve PN grupları arasında evrelerine göre karşılaştırma yapılmak istendiğinde, sadece Evre T1a ve Evre T1b'de her iki cerrahi yöntem için yeterli hasta sayısı bulunduğundan, operasyon türüne göre karşılaştırma yapılabildi. Buna göre Evre T1a olan olgular içerisinde RN yapılan hastalar ile PN yapılanlar arasında kansere özgü sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,457$). Benzer şekilde Evre T1a'da, RN ve PN yapılan hastalar arasında, rekürrensiz sağkalım yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($0,073$). Tablo 5 ve 6'da operasyon türü ve evreye göre rekürrensiz sağkalım ve kansere özgü sağkalım açısından yapılan karşılaştırma

verilmektedir.

Tüm olgularda rekürrensiz sağkalım üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin etkileri çoklu değişkenli analize göre incelendiğinde, rekürrens oranı üzerinde en fazla patolojik tümör boyutundaki artış etkili olduğu görüldü ($p=0,026$) (Tablo 7). Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında operasyon türünün, histolojik tip ve evrenin rekürrens üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkilerinin olmadığı görülmüştür ($p<0,05$).

Tüm olgularda kansere bağlı ölüm hızı üzerinde etkili

	Rölatif Risk	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Radikal Nefrektomi	6,000	0,730	49,324	2,778	0,096
Evre	0,646	0,380	1,099	2,592	0,107
Papiller cell	1,456	0,440	4,820	0,379	0,538
Kromofob cell	0,902	0,114	7,169	0,009	0,922
Patolojik TM Boyutu	1,024	1,003	1,045	4,989	0,026

olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin etkileri çoklu değişkenli regresyon analizine göre incelendiğinde, ölüm hızı üzerinde en fazla ileri yaşın, ardından ise patolojik tümör boyutundaki artışın etkili olduğu görül-

müştür (p=0,010 ve p=0,018). Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında evrenin ölüm hızı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Tüm olgular içerisinde kansere özgü sağkalım üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin Çoklu Değişkenli Cox Regresyon analizine göre birlikte etkilerinin incelenmesi

	Rölatif Risk	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Evre	0,505	0,230	1,111	2,884	0,089
Patolojik TM Boyutu	1,036	1,006	1,067	5,568	0,018

TARTIŞMA

Son 10 yılda RHK insidansında da büyük bir artış olmuştur. Bu durum, görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasının sağladığı erken tanı konan RHK sayısının artmasından kaynaklanmaktadır.¹¹ RHK'lı hastalarda tümörün kompleks biyolojik davranışı nedeniyle nefrektomi sonrasında prognoz ve sağkalımı belirlemek zordur.¹² Histopatolojik, klinik ve moleküler birçok prognostik faktör arasındaki etkileşim RHK'nın seyrini etkilemektedir. Patolojik evre, nükleer derece ve histolojik alt tip gibi tümöre ait faktörler en önemli bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.^{13,14}

Renal Hücreli karsinomda, tümör çapı ile evre arasında korelasyon mevcuttur ve tümör çapı arttıkça (özellikle ≥ 10 cm) 5 yıllık sağkalım oranları azalmaktadır. Daha önce, tümör çapının tek başına bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Evre ve sağkalım ilişkisini incelediğimizde, metastaz yapmamış T1 hastalıkta çoğu seride 5 yıllık kansere özgü sağkalım $>90\%$ 'dir. Metastaz yapmamış T2 hastalıkta ise 5 yıllık kansere özgü sağkalımın 75% ile 95% arasında değiştiği görülmektedir.¹⁶ Siddiqui ve arkadaşları; T3a tümörlerde tümör boyutuna göre 10 yıllık kansere özgü sağkalımları <4 , $4-7$ ve >7 cm için sırasıyla 77 , 54 ve 46 olarak rapor etmişlerdir.¹⁷ Güncel literatürde, 4 cm ve daha küçük renal tümörler için RN ve PN'nin aynı onkolojik etkinlikte olduğu bildirilmektedir.¹⁸ Frank ve arkadaşları; 5 cm'den büyük tümörlere berrak hücreli

histoloji ve yüksek nükleer derece gibi kötü prognostik faktörlerin eşlik ettiğini tespit etmişlerdir.¹⁹ Organ sınırlı pT1a, pT1b ve pT2 tümörlerde 10 yıllık kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla $90-95\%$, $80-85\%$ ve 75% olarak saptanmıştır.²⁰

Lau ve arkadaşları yaptığı toplam 840 pT1 RHK olgusunu içeren çalışmada, şeffaf hücreli tip, tümör boyutu ve Fuhrman derecesinin kansere özgü sağkalım ve metastazsız sağkalım sürelerinin bağımsız belirteçleri olduğunu bildirmişlerdir.²¹ Bizim çalışmamızda; pT1a, pT1b, pT3a grublarında rekürrensiz yaşam süresi ve kansere özgü yaşam süresi pT2a ve pT2b gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Evre artışıyla rekürrensiz sağkalım ve kansere özgü sağkalımın azalması beklenirken, bizim çalışmamızda pT3a grubunda pT2a ve pT2b'ye göre daha yüksek bulunmasının, evre T2a ve T2b'deki hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda da pT1a grubu içerisinde RN ve PN yapılan hastalar arasında 1, 3 ve 5 yıllık rekürrensiz sağkalım parsiyel grubunda bir miktar daha yüksek tespit edilse de istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir. Yine bizim çalışmamızda 1, 3 ve 5 yıllık kansere özgü sağkalımlar incelendiğinde pT1a grubunda RN ve PN arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. pT1b grubu içerisinde rekürrensiz sağkalım yönünden RN ve PN yapılanlar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Evre pT1b grubunda RN ve PN arasında kansere özgü sağkalım, PN

sayısı yetersiz olması nedeniyle hesaplanamadı. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak pT1 hastalarda RN ve PN grupları arasında benzer onkolojik sonuçlar gözlemlendi. Ancak çalışmaya dahil edilen tüm olgular incelendiğinde cerrahi tipinin etkili olduğu gözlemlendi. Tüm olgularda RN yapılan gruba göre PN yapılan grupta rekürrensiz yaşam süresi istatistiksel olarak daha uzunken, kansere özgü sağkalımda fark gözlemlenmedi. Parsiyel nefrektomi grubunda rekürrensiz sağkalımın RN grubuna göre daha yüksek bulunması, düşük evreli hastalara daha çok PN yapılmasıyla açıklanabilir.

RHK için prognostik bir faktör olarak hasta yaşının rolü net değildir. Lee ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada; hastaları 40 yaş altı ve 40 yaş üstü olarak 2 gruba ayırmışlar ve sonuç olarak genç yaşta hastalarda kansere bağlı sağkalımın daha kötü olduğunu ve genç yaşta hastaların daha kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğunu bulmuşlar.²² Bizim çalışmamızda; tüm olgular içerisinde tek değişkenli analizlerde yaş ilerledikçe kansere bağlı ölüm hızının anlamlı derecede artmakta olduğunu bulduk ($p=0.04$). Ancak pT1a ve pT1b olgular içerisinde yaş ile kansere bağlı ölüm hızı arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0.06$ ve $p=0.476$). Tüm olgular içerisinde etkili olabileceği düşünülen tüm risk faktörleri çoklu değişkenli Cox regresyon analizlerinde birlikte değerlendirildiğinde yaş ($p=0,010$) ve patolojik tümör boyutunun ($p=0,018$) prognostik bir faktör olabileceği düşünüldü.

May ve arkadaşları; 2013 yılında yayınladıkları bir çalışmada RHK olan 3751 erkek ve 2483 kadın hastanın klinikopatolojik özellikleri ve sağkalımlarını karşılaştırmışlardır. Çok değişkenli analizlerde cinsiyetin, kansere özgü sağkalımı etkileyen bağımsız prediktif bir faktör olduğunu, 5 ve 10 yıllık kansere özgü sağkalım oranlarının, kadınlarda erkeklerle göre istatistiksel olarak daha iyi olduğunu bulmuşlardır (% 89 ve 80, % 84 ve 75, $p<0.001$).²³ Bizim çalışmamızda, tüm olgular içerisinde hem rekürrensiz sağkalım hem de kansere özgü sağkalım açısından cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlenmemiştir.

Fuhrman derecesinin RHK'da prognozla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tsiu ve arkadaşlarının çalışmasında; 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranlarını, Fuhrman derecesi 1, 2 ve 3-4 için sırasıyla % 89, % 65 ve % 46,1 olarak bulmuşlardır.²⁴ Bunun dışında, T1 tümörlerde 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları derece 1-4 için sırasıyla % 91, % 83, % 60 ve % 0 olarak saptanmıştır ve böylece tümör derecesinin aynı histolojik evredeki RHK'lı hastalarda bağımsız prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, Fuhrman derecesi arttıkça, rekürrensiz sağkalım süresi ve kansere özgü sağkalım süresinin azaldığı, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak sağkalımlara anlamlı etkisinin olmadığı tespit edildi. Bu durumunun, hasta sayısının az olmasından ve takip sürelerinin kısa olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Mayo Klinik tarafından; unilateral şeffaf hücreli RHK olan 1801 hastada yapılan analizlerde, histolojik nekrozun sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve nekroz olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, nekroz olan hastaların RHK'dan ölüm riskinin 2 kat fazla olduğu bildirilmiştir.²⁵ Bizim çalışmamıza dahil edilen tüm olgular içerisinde histolojik olarak tümör nekrozu varlığında 1, 3 ve 5 yıllık rekürrensiz sağkalım ve kansere özgü sağkalımın daha düşük olduğu bulundu. Ancak oluşan farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. Bu durum, muhtemelen çalışmaya dahil edilen olgularda yüksek evreli hasta sayısının az olmasından kaynaklanmaktadır.

Tümör subtipinin prognoza etkisinin olup olmadığı tartışmalıdır. Çok merkezli bir çalışmada 4000'den fazla hastanın verileri multivariate analizde incelendiğinde, histolojik subtip, TNM evresi, histolojik grade ve hastaların performans durumuna göre prognostik bir farklılık saptanmıştır.²⁶ Aksine Mayo klinik ve Memorial Sloan-Kettering kanser merkezinin çalışmalarında şeffaf hücre histolojisine sahip hastalarda kansere özgü sağkalım istatistiksel olarak daha kötü bulunmuştur.^{27,28}

Bizim çalışmamızda T1a ve T1b evrelerinde tek değişkenli

Kaplan-Meier analizlerine göre histolojik subtipler arasında rekürrenssiz sağkalım ve kansere özgü sağkalımlar açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Tek değişkenli analizlerde tüm olgular değerlendirildiğinde histolojik subtipler arasında rekürrenssiz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark gözlendi ($p<0,001$). Bu fark muhtemelen T3a grubunda toplayıcı kanal karsinomu olan bir hastanın agresif histolojik tipine bağlı olarak kötü prognostik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Tüm olgular içerisinde histolojik subtipler arasında kansere özgü sağkalım açısından istatistiksel fark gözlenmedi. Tüm olgular içerisinde etkili olabileceği düşünülen tüm risk faktörleri çoklu değişkenli Cox regresyon analizlerinde birlikte değerlendirildiğinde patolojik tümör boyutunun ($p=0,026$) rekürrenssiz sağkalım için prognostik bir faktör olabileceği düşünüldü.

SONUÇ

T1a ve T1b böbrek tümörlerinde parsiyel nefrektomi ve radikal nefrektomi yapılan hastalar arasında rekürrenssiz ve kansere özgü sağkalımların benzer olduğu gözlendi. T1a ve T1b evrelerde furhman nükleer derecesi, histolojik nekroz, cerrahi tipi, histolojik subtip, cinsiyet ve tanı anında semptom bulunması gibi prognostik faktörlerin etkili olmadığı gözlendi. Multivariate analizlerde tüm olgular içerisinde yaş ve patolojik tümör boyutunun kansere özgü sağkalımı etkilediği gözlendi. Klinik ve demografik verilerin, evre ilerledikçe prognostik önemi belirgin hale gelmektedir. Sağkalım oranlarının evre artışı ile azaldığı, rekürrensin ise arttığı bilinmektedir. Bunu destekleyen verilere ulaşabilmek için, her evrede yeterli hasta sayılarını içeren prospektif çalışmalar planlanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Wolf JS, Jr. Evaluation and management of solid and cystic renal masses. *J Urology*. 1998;159(4):1120-33.
2. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer*. 2007;109(9):1763-8.
3. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urology*. 2000;163(2):442-5.
4. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors-- is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urology*. 2009;181(1):55-61.
5. Hamilton ZA, Capitanio U, Lane BR, Larcher A, Yim K, Dey S et al. Should partial nephrectomy be considered "elective" in patients with stage 2 chronic kidney disease? A comparative analysis of functional and survival outcomes after radical and partial nephrectomy. *World journal of urology*, 2019;1-9.
6. American Urological Association. Guideline for management of the clinical stage 1 renal mass [Internet], 2009, <http://www.auanet.org/guidelines/archived-documents> (2010, accessed 19 March 2018).
7. European Association of Urology. Guidelines on renal cell carcinoma [Internet]. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/?type=archive> (2010, accessed 19 March 2018).
8. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, Scardino PT, Russo P. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 735- 740.
9. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer* 2008; 112: 511-520.
10. Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, Leibovich BC, Russo P, Blute ML. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol* 2009; 182: 2601-2606.
11. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;281(17):1628-31.
12. Aaltomaa S, Lipponen P, Ala-Opas M, Eskelinen M, Syrjänen K. Prognostic value of Ki-67 expression in renal cell carcinomas. *European Urology*. 1997;31(3):350-5.
13. Furniss D, Harnden P, Ali N, Royston P, Eisen T, Oliver RT, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(5):407-26.
14. Bengió RG, Arribillaga LC, Epelde J, Orellana S, Montedoro A, Bengió VM, et al. Evaluation of microvascular invasion as a prognostic factor in the progression of non-metastatic renal cancer. *Central European journal of urology*, 2018;71(4), 386.
15. Guinan PD, Vogelzang NJ, Fremgen AM, Chmiel JS, Sylvester JL, Sener SF, et al. Renal cell carcinoma: tumor size, stage and survival. *Members of the Cancer Incidence and End Results Committee. J Urology*. 1995;153(3 Pt 2):901-3.
16. Verhoest G, Avakian R, Bensalah K, Thuret R, Ficarra V, Artibani W, et al. Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma. *J Urology*. 2009;182(3):854- 9.
17. Siddiqui SA, Frank I, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Impact of tumor size on the predictive ability of the pT3a primary tumor classification for renal cell carcinoma. *J Urology*. 2007;177(1):59-62.
18. Leibovich BC, Blute M, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J of Urology*. 2004;171(3):1066-70.
19. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urology*. 2003;170(6 Pt 1):2217-20.
20. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urology*. 2004;171(6 Pt 1):2181-5.
21. Lau WK, Cheville JC, Blute ML, Weaver AL, Zincke H. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology*. 2002;59(4):532-7.
22. Lee LS, Yuen JS, Sim HG. Renal cell carcinoma in young patients is associated with poorer prognosis. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2011;40(9):401-6.
23. May M, Aziz A, Zigeuner R, Chromecky T, Cindolo L, Schips L, et al. Gender differences in clinicopathological features and survival in surgically treated patients with renal cell carcinoma: an analysis of the multicenter CORONA database. *World J urol*. 2013.
24. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urology*. 2000;163(4):1090-5.
25. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urology*. 2002;168(6):2395-400.
26. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2763-71.
27. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urology*. 2010;183(4):1309-15.
28. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, Cronin A, Savage C, Reuter VE, et al. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. *J Urology*. 2009;182(5):2132-6.

Peripheral Nerve Sheath Tumors: Clinicopathological Evaluation of 76 Cases

Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri: 76 Olgunun Klinikopatolojik Değerlendirmesi

Asuman Kilitci¹, Ziya Asan²

¹ Ahi Evran University Faculty of Medicine, Dept of Pathology, Kırşehir-Turkey

² Ahi Evran University Faculty of Medicine, Dept of Neurosurgery, Kırşehir-Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Asuman Kilitci

Ahi Evran University Faculty of Medicine, Dept of Pathology, 40200 Kırşehir-Turkey.

T: +90 386 213 45 15 E-mail: dr.asuk@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 25.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 19.06.2019

Orcid No:

Asuman Kilitci <https://orcid.org/0000-0002-5489-2222>

Ziya Asan <https://orcid.org/0000-0001-8468-9156>

This article has been presented as an oral presentation in part at the 2. International Gevher Nesibe Health Sciences Congress at Ankara, held at November 30- December 2, 2018.

Abstract

Objective	In this study, we aimed to present the descriptive statistics of patients diagnosed with peripheral nerve sheath tumor (PNST) between January 2010 and May 2018. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(2):337-341)
Materials and Methods	The data of 76 cases who were histopathologically diagnosed as PNST in our hospital between January 2010 and May 2018 were retrospectively evaluated. Clinical and histopathological features were examined.
Results	Of the 76 cases 52.6% (n:40) were diagnosed as NF, 35.6% (n:27) as schwannoma, 9.2% (n:7) as neuroma, 2.6% (n:2) as granular cell tumor. No malignant lesion was determined. The mean age value was 49.1 for NF, 42.3 for schwannoma, 36.1 for neuroma and 50.5 for granular cell tumor. The age of the patients ranged from 16 to 78 with the mean value of 45.5. Fourty-seven male and 29 female patients were included. All the tumors were planned to be fully excised. In approximately half of NF cases the lesions had non head and neck localization, 16 cases had head and neck localization, localization was not mentioned in 5 patients. Approximately 78% of schwannomas were located in non head and neck region, the remaining 4 cases scalp, neck, tongue, antrochoanal region, the localization was not mentioned for two patients. Two of neuromas were localized on hand, while 2 of them on the foot, 1 on the lip, 1 on the jaw, 1 on the frontal region. The localizations of granular cell tumors were esophagus and arm. Recurrence was not detected in the localization of excised lesions. The most prevalent histologic type was NF. Male population -with the most in NF-was predominant in all tumor groups. Tumors were more frequently seen in middle age group especially between 40-50 years. In all tumor groups, most of the tumors were localized in non head and neck region (total:60.6%);the vast majority of schwannoma lesions and approximately half of NF were localized in non head and neck region.
Conclusion	PNST are generally benign, slow growing lesions but when found in atypical localizations wrong diagnosis can be established and this may lead to suboptimal surgical treatment. Preoperative planning, meticulous surgical excision and histopathological evaluation are essential for the prevention of recurrences and optimizing postoperative functional results.
Keywords	peripheral; nerve sheath; tumor; pathology; clinic

Öz

Amaç	<i>Bu çalışmada Ocak 2010-Mayıs 2018 tarihleri arasında hastanemize başvuru periferik sinir kılıfı tümörü (PSKT) tanısı alan hastaların tanımlayıcı istatistiklerini sunmayı amaçladık. (Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):337-341).
Gereç ve Yöntemler	<i>Hastanemizde Ocak 2010-Mayıs 2018 tarihleri arasında histopatolojik olarak periferik sinir kılıfı tümörü tanısı alan 76 olgunun verileri geriye dönük analiz edildi. Klinik ve histopatolojik özellikleri incelendi</i>
Bulgular	<i>Serimizde yer alan 76 olgunun %52.6 (n:40)'sı nörofibrom (NF), %35.6 (n:27)'si Schwannom, %9.2 (n:7)'si Nörom, %2.6 (n:2)'sı Granüler hücreli tümördü. Malign tanılu olgu saptanmadı. Ortalama yaş NF'de 49.1, Schwannomda 42.3, Nöromda 36.1, Granüler hücreli tümörde 50.5'di. Hastaların yaşları 16-78 yılları arasında değişmekte olup ortalaması 45.5 idi. Olguların 47'si erkek, 29'u kadındı. Tümörlerin hepsi tam olarak çıkarılmaya çalışılmıştı. NF'lerin yaklaşık yarısı baş-boyun dışı yerleşimli olup, 16 olgu baş-boyun yerleşimli, 5'inde lokalizasyon belirtilmemişti. Schwannomların yaklaşık %78'i baş-boyun dışı, geri kalan 4 olgu; scalp, boyun, dil, antrakoanal bölgedeydi, 2'sinde lokalizasyon belirtilmemişti. Nöromların 2'si el, 2'si ayak (2 Morton nöromu), 1'i dudak, 1'i çene, 1'i frontal yerleşimliydi. Granüler hücreli tümörler özofagus ve kol yerleşimliydi. Eksize edilen kitlelerde nüks izlenmedi. En sık histolojik tip NF idi. Tüm tümör gruplarında erkek olguların oranı-nörofibromda daha fazla olmak üzere-daha fazlaydı. Tümörler en sık orta yaş grubunda, 40-50 yaş arasında dağılım gösteriyordu. Lokalizasyon olarak tümörlerin tamamında baş-boyun dışı yerleşim daha sıkı (total:%60.6); Schwannom tanılı olguların büyük kısmı; NF olgularının ise yaklaşık yarısı baş-boyun dışı yerleşimliydi.</i>
Sonuç	<i>PSKT'leri, genellikle benign, yavaş büyüyen kitleler halinde bulunurlar, ancak nadir yerleşimli bölgelerde yanlış teşhise ve suboptimal cerrahi tedaviye yol açabilir. Preoperatif planlama, dikkatli bir cerrahi eksizyon ve histopatolojik değerlendirme tümör nüksünü önlemek ve postoperatif fonksiyonel sonuçları iyileştirmek için gereklidir.</i>
Anahtar Kelimeler	<i>periferik; sinir kılıfı; tümör; patoloji; klinik</i>

INTRODUCTION

Peripheral nerve sheath tumours (PNSTs) are soft tissue neoplasms associated with peripheral nerve. PNSTs can be classified as benign and malignant. The first category includes neurofibroma (NF), Schwannoma, neuroma (traumatic, Morton and palisaded encapsulated neuroma (PEN)), and the second category includes malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST). These tumours share a common neural origin but show microscopic and clinical heterogeneity.¹ Benign peripheral nerve sheath tumours (BPNSTs) constitute 10-12% of benign soft tissue neoplasms. MPNSTs constitute 5-10% of all soft tissue sarcomas and occur in 0.001% of the general population.² In this study, we aimed to present the descriptive statistics of patients diagnosed with peripheral nerve sheath tumor (PNST) between January 2010 and May 2018.

MATERIALS and METHODS

The data of 76 cases with histopathological diagnosis of PNST between January 2010 and May 2018, at Ahi Evran University Training and Research hospital, were retrospectively analysed. The study was descriptive and conducted using pathology reports in the archive of our pathology laboratory. The data, such as the mean age of the patients, gender distribution, tumour localization, tumour characteristics, histopathological type were examined. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 22.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) for Windows program. The study protocol complied with the ethical principles of the Helsinki Declaration. The approval for the study was obtained from the local ethics committee (decree no: 2019-02/18).

RESULTS

Of the 76 cases in our series, 52.6% (n: 40; M / F: 26/14) had NF, 35.6% (n: 27; M / F: 15/12) Schwannoma, 9.2% (n: 7; M / F: 4/3) Neuroma, and 2.6% (n: 2; M / F: 2/0) had Granular cell tumour. Cases with malignancy diagnosis were not found. The mean age was 49.1 in NF, 42.3 in Schwannoma, 36.1 in neuroma and 50.5 in Granular cell

tumour. The ages of the patients ranged between 16-78 years and the mean was 45.5 years. Forty-seven cases were male and 29 were female (Table 1).

Table 1: Distribution of 76 Cases with Peripheral nerve sheath tumors by mean age and gender

Tumor	Mean age±SD	Female n (%)	Male n (%)	Total: n (%)
Schwannoma	42.37 ± 14.35	12(%44.4)	15(%55.6)	27(%100)
Neurofibroma	49.07 ± 15.38	14(%35)	26(%65)	40(%100)
Neuroma	36.14 ± 11.95	3(%42.9)	4(%57.1)	7(%100)
Granular cell tumor	50.50 ± 7.78	0(%0)	2(%100)	2(%100)
Total:	45.54 ± 15.02	29(%38.2)	47(%61.8)	76(%100)

All tumours were attempted to be removed completely. Approximately half of the NFs are located outside head and neck (19 cases: 4 cases of back and arm, 3 cases of thorax front side, 2 cases of fingers and feet, 1 case of lumbar, axilla, abdomen and penis), 16 head and neck localized (16 cases: 4 cases face, 3 cases scalp, 2 cases neck, postauricular, forehead, jaw, 1 case nose), 5 localization was not specified. Approximately 78% of the Schwannomas were head and neck (21 cases: 4 cases hand, 3 cases ankle, 2 cases foot, hand wrist, leg, finger, back, 1 case arm, thigh, abdomen, spinal canal) the remaining 4 cases were scalp, neck, tongue, antrochoanal region, and no localization was reported in 2 cases. Of the neuromes, 2 hand, 2 feet (2 Morton neuroma), 1 lip, 1 jaw, 1 was located in the frontal. Granular cell tumours were located in the esophagus and arm (Table 2,3). Lesions were multiple localized in two NF cases. No recurrence was observed in excised masses.

Table 2: Anatomical Locations of Peripheral nerve sheath tumors (head and neck region).

Tumor	Head&Neck (n=23)
Schwannoma	scalp(1), neck(1), tongue(1), antrochoanal(1)
Neurofibroma	face(4), scalp(3), neck(2), postauricular(2), forehead(2), jaw(2), nose(1)
Neuroma	lip(1), jaw(1), frontal(1)
Granular cell tumor	0

Table 3: Anatomical Locations of Peripheral nerve sheath tumors (outside the head and neck region).

Tumor	Non- head&neck (n=46)
Schwannoma	hand(4), foot ankle(3), foot(2), wrist(2), leg(2), finger(2), back(2), arm(1), thigh(1), abdomen(1), spinal canal(1)
Neurofibroma	back(4), arm(4), chest(3), foot(2), finger(2), lomber (1), axillary(1), abdomen(1), penis(1)
Neuroma	hand(2), foot(2)
Granular cell tumor	esophagus(1), arm(1)

DISCUSSION

In our study, all cases were benign. In all tumour groups, the rate of male cases was higher- more in the neurofibroma. Tumours were most commonly distributed in the middle age group between the ages of 40-50. The localization of all tumours outside head and neck was more frequent (total: 60.6%).

NF is mostly seen in the 20-30 age groups and in head and neck region. They are relatively common in the superficial cutaneous areas, where they are particularly localized, pedunculated. The growth pattern is in the form of diffuse infiltration in the extraneural areas of well-limited intraneural or soft tissue. NF is a limited, non-encapsulated tumour consisting of a mixture of Schwann cells, perineural cells, and endoneural fibroblasts. Wavy collagen fibres varying from myxoid ground and thin to thick are the key stromal properties. As gross, the cross section is bright flesh-white in colour.^{3,4} Although Schwannomas constitute the majority of PNSTs in various studies, the most common histological type is NF.^{2,4-6} Approximately half of the NF cases

were located outside the head and neck (Table 3). Lesions were found multiple in 2 cases. The average age was 49.1 years.

Schwannomas are slow-growing solitary tumours, most of which are diagnosed coincidentally, with no sex preference, seen in middle-aged individuals. It is an encapsulated neoplasm consisting of Schwann cells arranged in two ways as Antoni type A and Antoni type B. Although it may occur in any region, the most common involvement is in the brachial plexus and spinal nerves with 25-48% of the head and neck region, and involvement in the extremities are rarely seen. It is more frequent between the ages of 20-50. Schwannomas located at the most periphery can be resected with no minimal or no postoperative neurological deficits.^{1,3,4,7} In our study, the mean age was 42.³ in accordance with the literature. In our series, the second most common histological type was different from the literature, with the majority (78%) (n:21) located outside the head and neck. It was noteworthy that most of them were located (finger, hand, wrist, arm, foot, ankle, leg, thigh) in the (n:17) extremities (Table 2,3).

Traumatic neuroma is a lesion characterized by the proliferation of Schwann cells and nerve fibres after nerve damage. PEN is a capsulated proliferation, which shows palisading, characterized by Schwann cells and the fasciculi intervening with them.¹ Morton neuroma is a painful lesion developing at the capitulum of the metatarsal bones. The mass occurs as a result of degenerative and proliferative growth of digital plantar nerves. It is most commonly seen in middle-aged women.⁸ Four of the 7 neuroma cases in our series were PEN, 2 were Morton neuroma and 1 was traumatic neuroma (Table 1).

It has been proven that granular cell tumour is originally neuroectodermal. Granular cell tumour also develops from Schwann cells. These tumours are common in the head and neck region and are a component of Noonan syndrome. Microscopically, these tumours have granular

eosinophilic cytoplasm which takes their name from.³ In our study, granular cell tumour was observed in 2 patients; 45 years old male localized in the esophagus, 56 years old male localized in arm (Table 1).

MPNSTs are spindle-cell sarcomas originating from nerve, NF, Schwannoma or nerve-containing tissues. 8-16% MPNST develops in the head and neck region. Unlike BPNST, MPNST is rare (0.001%) and the age group ranges from 16 to 60 years. In contrast to benign PNSTs, MPNSTs are more common in the proximal parts of the extremities and in the trunk than in the head and neck region. Differential diagnosis of MPNST includes other mesenchymal tumours such as rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, synovial sarcoma, fibrosarcoma and malignant fibrous histiocytoma.^{1,3}

The diagnosis of Schwannoma and NF is easy and rarely requires immunohistochemistry. S100 is frequently expressed in Schwannoma and NF. Since the differential diagnosis of MPNST is extensive, immunohistochemistry is required to confirm. The S-100, which is frequently expressed in BPNST, may not be positive in all MPNST cases. In difficult cases of BPNST and MPNST, proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 help diagnosis.³

PNSTs are usually seen as benign, slow-growing masses, but as in our series, they can also be found in rarely located sites outside head and neck, and may lead to misdiagnosis and suboptimal surgical treatment. Preoperative planning, careful surgical excision and histopathological evaluation are necessary to prevent tumour recurrence and improve postoperative functional outcomes.

References

1. Salla JT, Johann ACBR, Garcia BG, Aguiar MCE, Mesquita RA. Retrospective analysis of oral peripheral nerve sheath tumors in Brazilians. *Brazilian oral research*, 2009;23(1):43-48.
2. Guha D, Davidson B, Nadi M, Alotaibi NM, Fehlings MG, Gentili F et al. Management of peripheral nerve sheath tumors: 17 years of experience at Toronto Western Hospital. *Journal of neurosurgery*, 2018;128(4):1226-1234.
3. Chikkannaiah P, Boovalli MM, Nathiyal V, Venkataramappa S. Morphological spectrum of peripheral nerve sheath tumors: an insight into World Health Organization 2013 classification. *Journal of neurosciences in rural practice*, 2016;7(3):346.
4. Gabhane SK, Kotwal MN, Bobhate SK. Morphological spectrum of peripheral nerve sheath tumors: a series of 126 cases. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 2009;52(1):29.
5. Erlanson RA, Woodruff JM. Peripheral nerve sheath tumors: an electron microscopic study of 43 cases. *Cancer*, 1982;49(2):273-287.
6. Artico M, Cervoni L, Wierzbicki V, D'Andrea V, Nucci F. Benign neural sheath tumours of major nerves: characteristics in 119 surgical cases. *Acta neurochirurgica*, 1997;139(12):1108-1116.
7. Karaman İ, Öner M, Kafadar İH, Güney A, Argun, M. Periferik Sinir Schwannomlarının Cerrahi Eksizyonu: On bir Hastanın Analizi. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2015;49(2):139-143.
8. Akbay A. Periferik sinir tümörleri. *Türk Nöroşirürji Der*, 2005;15(3):225-6.

Erişkin Still Hastalığında Belirgin Reaktif Trombositozis

Reactive Thrombocytosis In Adult Still Disease

Rumeysa Kurt¹, Nevin İnce², Emel Gönüllü³

¹ Sakarya Üniversitesi, İç Hastalıkları Bölümü, Sakarya, Türkiye

² Düzce Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Düzce, Türkiye

³ Sakarya Üniversitesi, İç Hastalıkları/Romatoloji Bölümü, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Rumeysa Kurt

Sakarya Üniversitesi, İç Hastalıkları Bölümü, Sakarya, TÜRKİYE

T: 90 507 115 80 12 E-mail: dr.rumeysa.k@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 18.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 30.04.2019

Orcid:

Rumeysa Kurt <https://orcid.org/0000-0001-5425-44188>

Nevin İnce <https://orcid.org/0000-0002-0129-4536>

Emel Gönüllü <https://orcid.org/0000-0002-6990-4206>

Öz

Erişkin still hastalığı (ESH), bilinmeyen nedenlere bağlı gelişen multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Ateş, artrit ve gövdede tipik olarak görülen somon renkli döküntülerle karakterizedir. Tamı genellekle benzer bulgularla seyreden hastalıkların dışlanmasına ek olarak klinik ve laboratuvar bulgularının birlikteliği ile konur. Lenfadenopati ve lökositoz gibi nonspesifik hematolojik bulgular ve faranjit mevcut olabilir. Reaktif trombositoz ESH'da beklenen bir durumken 1 milyonu geçen trombosit yüksekliği ise nadir görülen bir laboratuvar bulgusudur. Bu olguda erişkin still hastalığına eşlik eden belirgin reaktif trombositoz ve nötrofil ile takip ettiğimiz 33 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(2):342-346)

Anahtar kelimeler

Erişkin Still Hastalığı; Trombositozis; Nötrofil

Abstract

Adult still disease (ASD) is a multi system inflammatory disease of unknown origin. It is an inflammatory disease characterized by fever, arthritis and salmon-colored rash typically seen in the body. The diagnosis is usually made by the association of clinical and laboratory findings in addition to exclusion of diseases with similar findings. Nonspecific hematological findings such as lymphadenopathy and leukocytosis and pharyngitis may be present.

Reactive thrombocytosis may be seen but platelet levels exceeding 1 million is a rare laboratory finding. In this case report, we present a 33-year-old male patient who was followed with adult still disease and accompanying reactive thrombocytosis and neutrophilia. (*Sakarya Med J* 2019, 9(2):342-346)

Keywords

Adult Still Disease; Thrombocytosis; Neutrophilia

GİRİŞ

Erişkin Still Hastalığı (ESH) ani başlayan, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Ancak etiyoloji ve patogenezi henüz net anlaşılamamıştır. Erişkin Still Hastalığı juvenil kronik artrit akut sistemik başlangıçlı formu ile aynı özellikleri gösterir.¹ Kadın ve erkek tutulumu eşittir. İnsidansı 0,16/100 000 olarak bildirilmiştir. Patognomonik bir klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Artrit, oligoartiküler şekildedir ve alt ekstremitedeki büyük eklemleri daha çok tutar. Ateş, artrit ve gövdede tipik olarak görülen somon renkli döküntülerle karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Lenfadenopati ve lökositoz gibi nonspesifik hematolojik bulgular ve farenjit mevcut olabilir.² En sık yakınma genellikle ateştir. Fizik muayenede servikal lenfadenopati, hepatosplenomegali saptanabilir.³ Laboratuvar testlerinde anemi, nötrofili, eritrosit sedimentasyon hızında ve serum ferritin değerlerinde artış ile romatoid faktör ve antinükleer antikor negatifliği saptanır.⁴

Burada nadir bir gözlem olan, trombosit seviyesi 1.566.000 / μ l seviyesine kadar yükselen ve steroid tedavisi sonrası düzelen Erişkin Still Hastalığı tanılı bir hasta sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

Ateş, titreme, halsizlik, boğaz ağrısı şikayetleriyle acil servise başvuran hastanın ateşe eşlik eden boğaz ağrısı ve döküntüleri (Resim1,2) olması üzerine etiyoloji araştırılması amacıyla enfeksiyon hastalıkları bölümü tarafından servis yatışı yapıldı. Boğazda beyaz renkli lezyonları (Resim3) da olan hastaya ampirik olarak seftriakson ve levofloksasin başlandı.



Resim 1:Erişkin Still Hastalığında ateşli dönemde görülen tipik somon renkli döküntüler-üst ekstremitede



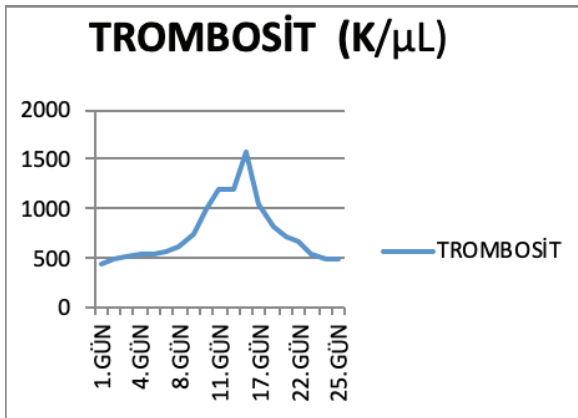
Resim 2: Erişkin Still Hastalığında ateşli dönemde görülen tipik somon renkli döküntüler-yüz



Resim 3: Erişkin Still Hastalığında boğazda beyaz renkli lezyonlar

Antibiyotiklerin 3. gününde alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği olması üzerine seftriakson kesildi. Levofloksasine devam edildi. Ateş yüksekliğinin devam etmesi nedeniyle yatışının 7. Gününde levofloksasine ek olarak piperasilin-tazobaktam başlandı. Levofloksasin 10 güne tamamlanıp kesildi. Hastanın ateş yüksekliği antibiyotik kullanımına rağmen devam etti. Hastadan kan kültürü, idrar kültürü, boğaz kültürü, periferik yayma, viral hepatit belirteçleri, toxoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes simlex virüs (TORCH paneli), ebstein barr virüs (EBV), sifiliz testi (VDRL), Brucella, Rose-Bengal, leptospira ve riketsiya tetkikleri, tüm abdomen ultrasonografi (USG), romatoid faktör (RF), Ferri-

tin, hemogram, biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) tetkikleri istendi. Periferik yayma yapıldı, lökositlerin tamamı nötrofil ağırlıkta olup hipersegmente ve toksik granülasyon mevcuttu, atipik hücre izlenmedi, döküntülerden dermatoloji tarafından biyopsi alındı. Batın USG'de sol böbrekte 6 mm taş saptanması sebebiyle ürolojiye danışıldı. Renal taş açısından üroloji tarafından istenen kontrastsız batın bilgisayarlı tomografi (BT) sonucunda hastada ürolojik patoloji düşünülmedi. Göğüs hastalıkları ve kardiyoloji tarafından değerlendirilen hastada akciğer ile ilgili patoloji saptanmadı ve trans-torastik ekokardiyografi normal olarak saptandı. Antibiyotiklere yanıt vermeyen ateş yüksekliği ve ateş yüksekliğiyle eş zamanlı görülen tüm vücutta yaygın basmakla solan makülopapüler döküntüleri de olan hasta erişkin still hastalığı ön tanısıyla tarafımızca romatoloji servisine yatırıldı. Hastanın yapılan tetkiklerinde eritrosit sedimentasyon hızı (106mm/saat), CRP (38mg/L), ferritin (1099ng/ml), yükseklikleriyle birlikte tedrici olarak artış gösteren bir trombositoz da dikkat çekti. Tedavisine steroid eklenmeden önce 1202000/ μL 'yi bulan trombositozu steroid başlanmasından sonraki günlerde de devam etti ve 1566000/ μL 'e kadar yükseldi. Tedavinin ilerleyen günlerinde trombosit sayısı gerileyerek normal aralığa geldi (Tablo1).



Tablo 1 :Erişkin Still Hastalığında Steroid Tedavisine Başlanmadan Önce ve Başlandıktan Sonra Günler İçerisinde Trombosit Değeri Değişimi

TARTIŞMA

Erişkin Still Hastalığının etiyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılabilmiş değildir, ancak genetik predispozisyon ve çevresel faktörlerin etkin olabileceği düşünülmektedir.⁵ Olası çevresel faktörler arasında kızamık, kızamıkçık, EBV, hepatit virusları, parvovirus B-19, influenza virusları, Yersinia enterocolitica, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis gibi pek çok etken gündeme gelmiştir.³ Erişkin Still Hastalığı aynı zamanda, nedeni bilinmeyen ateşin sebeplerinden birisidir. George Still 1897'de 22 çocuktaki semptom ve bulguları, çocuklardaki kronik eklem hastalığının bir türü olarak tanımlamıştır ve hastalığın adı bu araştırmacıdan gelmektedir. Eric Bywaters 1971'de 14 yetişkin hastada pediatrik still hastalığı ile benzer bulgular taşıyan hastaları tanımladı. Bundan sonra birçok nedeni bilinmeyen ateşli olgu raporlarında çeşitli isimlerle anılan hastalık bugün Erişkin Still Hastalığı olarak isimlendirilmektedir.^{6,7} Bazı olgularda hayatı tehdit eden akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), kardiyak tamponad, pansitopeni ve fulminan karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonların geliştiği gözlenmiştir.^{7,8} Hastaların az bir kısmında hafif reaktif trombositoz gözlenirken belirgin reaktif trombositoz oldukça nadirdir.^{9,10} Olgumuzda gözlenen belirgin reaktif trombositoz nadirdir. Erişkin still hastalığında reaktif trombositoz nadir de olsa beklenen bir durum olmakla birlikte 1566000'i bulan yüksek trombosit değeri oldukça nadirdir. Metilprednizolon tedavisine başlandıktan sonra, steroidin de trombositoz yapma etkisi olmasına rağmen hastanın trombosit değerleri normal aralığa gerilemiştir. (Tablo2)

Tablo 2 : Erişkin Still Hastalığında Steroid Tedavisine Başlanmadan Önce ve Başlandıktan Sonra Trombosit-WBC-Nötrofil Değerleri

	TROMBOSİT	WBC	NÖTROFİL
1.GÜN	443 K/ μ L	34.5 K/ μ L	32.7 (%95) K/ μ L
2.GÜN	483 K/ μ L	32.3 K/ μ L	31.3(%96.7) K/ μ L
3.GÜN	518 K/ μ L	33.2 K/ μ L	31.6 (95.1) K/ μ L
4.GÜN	534 K/ μ L	42.9 K/ μ L	41.8(%97.5) K/ μ L
5.GÜN	536 K/ μ L	35.1 K/ μ L	33.8(%96.5) K/ μ L
6.GÜN	515 K/ μ L	25.0 K/ μ L	23.7(%94.6) K/ μ L
7.GÜN	561 K/ μ L	34.6 K/ μ L	33.5(%96.7) K/ μ L
8.GÜN	621 K/ μ L	35.6 K/ μ L	31.9(%89.6) K/ μ L
9.GÜN	735 K/ μ L	33.1 K/ μ L	31.6(%95.7) K/ μ L
10.GÜN	988 K/ μ L	39.1 K/ μ L	37.5 (%96) K/ μ L
11.GÜN	1196 K/ μ L	28.6 K/ μ L	26.6(%92.8) K/ μ L
12.GÜN	1202 K/ μ L	27.1 K/ μ L	25.1 (92.5) K/ μ L
METİLPREDNİZOLON 2X40 MG IV TEDAVİ BAŞLANDI			
14.GÜN	1566 K/ μ L	31.9 K/ μ L	29.2(%91.6) K/ μ L
17.GÜN	1038 K/ μ L	32.8 K/ μ L	30.4(%92.6) K/ μ L
18.GÜN	826 K/ μ L	21.2 K/ μ L	29.2(%90.6) K/ μ L
19.GÜN	855 K/ μ L	38.0 K/ μ L	35.4(%93.2) K/ μ L
20.GÜN	726 K/ μ L	28.8 K/ μ L	26.6(%92.5) K/ μ L
22.GÜN	663 K/ μ L	27.8 K/ μ L	25.0(%89.7) K/ μ L
23.GÜN	538 K/ μ L	24.3 K/ μ L	22.9(%94.1) K/ μ L
24.GÜN	490 K/ μ L	20.9 K/ μ L	19.0(%90.9) K/ μ L
25.GÜN	484 K/ μ L	29.6 K/ μ L	27.3(%92.1) K/ μ L

SONUÇ

Erişkin Still Hastalığında nadir gözlenen bir laboratuvar bulgusu olan reaktif trombositoz bazen çok yüksek değerleri bulabilmektedir. Bu değerler miyeloproliferatif hematolojik hastalıklarla karıştırılmasına neden olabilmektedir. Temelde steroidler trombositozu yol açabilirler. Bizim bu olgumuzda ise steroid tedavisiyle trombosit sayısı gerilemiş normal sınırlara dönmüştür.

Kaynaklar

1. Da Silva JAP, Woolf AD. Still's disease. In: Rheumatology in practice. 1st ed, London: Springer, 2010: 12-13.
2. Lisa A Mandl, James R O'Dell, Paul L Romain; Clinical manifestations and diagnosis of adult Still's disease- UpToDate 09.09.2018
3. Kontzias A, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs* 2008; 68: 319-37.
4. Yamaguchi, M, Ohta, A, Tsunematsu, T Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424-430.
5. Kadar J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 663-76
6. Fautrel B. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 773-92.
7. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564-72.
8. Cheema GS, Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:305-309.
9. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al: Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 118-136.
10. de Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A: Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1158-1163.

Mide Yerleşimli İnflamatuvar Fibroid Polip: Olgu Sunumu

Inflammatory Fibroid Polyp Localized in Stomach: A Case Report

Selma Erdoğan Düzcü, Gülşah Ünsal Kayar

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bolu/Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Gülşah Ünsal Kayar

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Gököy/ Bolu

T: 90 535 384 60 58 E-mail: glshunsal@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21.01.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 11.04.2019

Orcid:

Selma Erdoğan Düzcü <https://orcid.org/0000-0001-6768-1275>

Gülşah Ünsal Kayar <https://orcid.org/0000-0002-9571-2777>

Öz

İnflamatuvar fibroid polip (IFP) gastrointestinal sistemin nadir görülen benign lezyonudur. En sık mide antrumunda lokalizedir. Lezyon tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte 6. ve 7. dekada sıklığı artmaktadır. Çoğu vaka asemptomatiktir ve endoskopik olarak tespit edilir. Bu makalede 74 yaşında erkek hastada endoskopik olarak saptanan inflamatuvar fibroid polip olgusu sunuldu. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(2):347-351)

Anahtar
kelimeler

Mide; Polip; İnflamatuvar Fibroid Polip; Benign

Abstract

Inflammatory fibroid polyp (IFP) is a rare benign lesion of the gastrointestinal tract. IFP is most frequently located in the gastric antrum. Lesions can be found in all age groups but peak incidence is in the sixth and seventh decades. In most cases, it is asymptomatic and it can be detected endoscopically. In this case, we presented 74-year-old male patient with an inflammatory fibroid polyp which detected in endoscopic examination. (*Sakarya Med J* 2019, 9(2):347-351)

Keywords

Stomach; Polyp; Inflammatory Fibroid Polyp; Benign

GİRİŞ

İnflamatuvar fibroid polip (İFP) en sık mide antrumunda lokalize gastrointestinal sistemin nadir görülen benign mezenkimal lezyonudur.^{1,2,3} İFP; %70 sıklıkla midede, %20 ince barsakta ve daha nadir olarak kolon ve özefagusta görülmektedir.⁴ Benign mide polipleri içerisinde yaklaşık %4,5 sıklıkla görülür.^{1,4} Bu lezyon tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte 6. ve 7. dekatta sıklığı artmaktadır.⁵ Etiyolojisi aydınlatılamamakla birlikte fibroblast benzeri iğsi hücre proliferasyonu ve eozinofilleri de içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir.² Çoğu vakada küçük ve asemptomatik olması sebebiyle endoskopik olarak fark edilmekte olup nadiren dev boyutlara ulaşabilmektedir.⁴ Makroskopik olarak 3-20 cm arasında değişen boyutlarda pedinküle ve ülsera görünümde olabilen polipoid lezyon olarak prezente olmaktadır.³

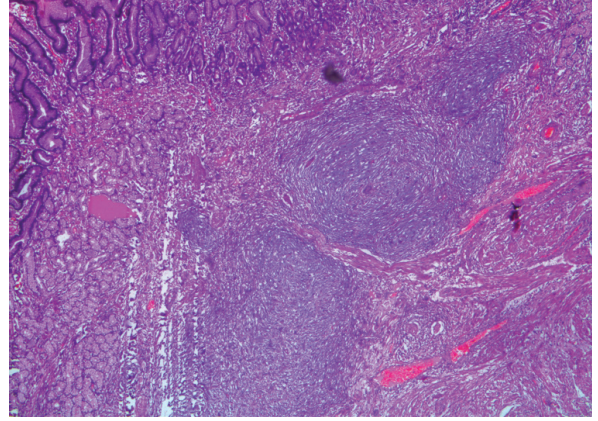
İnflamatuvar fibroid poliplerin, başta gastrointestinal stromal tümör (GIST) olmak üzere birçok benign ve malign lezyon ile klinikopatolojik açıdan ayrımı önem taşımaktadır.^{1,6}

Bu makalede 74 yaşında midede polip saptanan vakanın histopatolojik ayırıcı tanısı vurgulanmıştır.

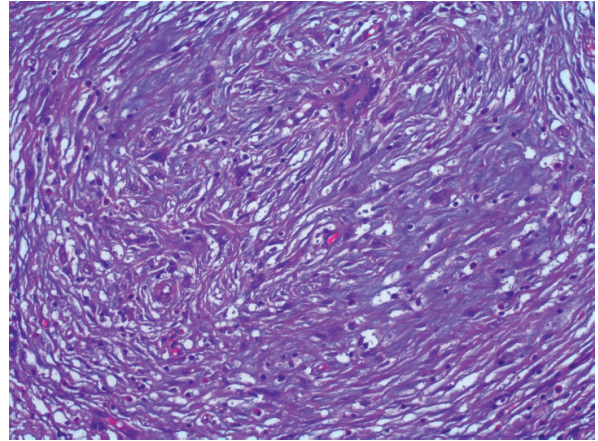
OLGU SUNUMU

74 yaşında erkek hasta karın ağrısı ve midede yanma şikayetleriyle Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi polikliniğine başvurdu. Hastanın özgeçmişinde diyabetes mellitus, hipertansiyon ve mitral kapak replasmanı öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede sağ alt ve üst kadran ile epigastrik bölgede hassasiyet saptanmıştı. Laboratuvar bulguları normal olan hastaya endoskopi planlandı. Yapılan endoskopik incelemede mide küçük kurvaturda yaklaşık 1,5 cm'lik polipoid kitle izlenmiş olup polibin tamamı eksize edildi. Patoloji bölümüne gönderilen 1.5x1.5x1 cm boyutundaki kirli beyaz renkli polipoid doku parçasının histopatolojik incelemesinde mide mukozası altında submukozada ve muskuler tabaka arasında yer yer miksoid stromada girdap benzeri görünüm oluşturan,

eozinofilik sitoplazmalı, iğsi, elonge nükleuslu hücrelerden oluşan polip izlendi.(Resim 1,2)



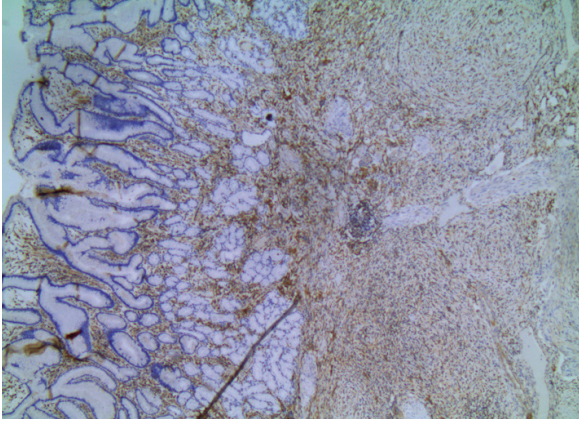
Resim 1. HE X40



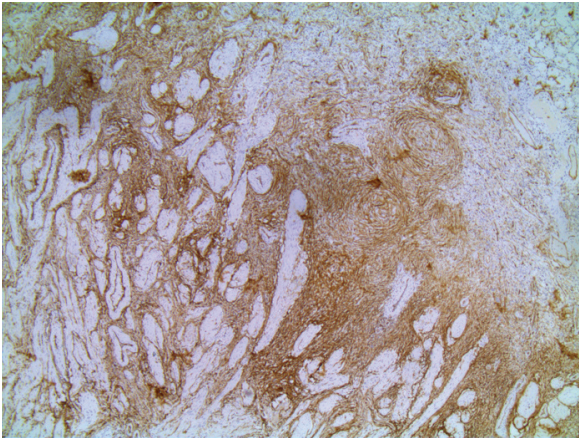
Resim 2. HE x200

Bu lezyon çevresinde eozinofillerden zengin iltihabi hücre infiltrasyonu ve konjesyone damar yapıları dikkati çekti. Yapılan immünohistokimyasal çalışmada iğsi hücreler vimentin ve CD34 ile pozitif, pansitokeratin, S-100, CD68, SMA, CD117, DOG-1 ile negatif boyandı. (Resim 3,4)

Ki-67 proliferasyon indeksi yaklaşık %1-2 olarak saptandı. Biyopsi sonucu inflamatuvar fibroid polip ile uyumlu olarak raporlandı.



Resim 3. VİMENTİN X40



Resim 4. CD34 X40

TARTIŞMA

İFP, ilk defa Vanek tarafından 1949'da eozinofilik infiltrasyona sahip submukozal granülom olarak tanımlanmıştır.^{4,5} Helwing and Ranier 1953'te inflamatuvar fibroid polip terimini önermişlerdir.^{4,5}

Gastrointestinal sistemin her yerinde görülebilmekle birlikte en sık mide antrumunda lokalize olan İFP sıklıkla 6 ve 7. dekatta görülmektedir.^{2,4,5} Kadınlarda daha sıktır.⁴ Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte midedeki Helikobakter pilori enfeksiyonuyla ilişkili olabileceği raporlanmıştır.⁴ Klinik olarak genelde asemptomatik olmakla birlikte lokalizasyona göre karın ağrısı, kanama, diyare,

obstruksiyon veya invajinasyona neden olabilmektedir.^{2,3,4,5} Submukozal lezyon olduğu için endoskopik biyopsilerde yetersiz tanı alabildiği gibi endoskopik görünümü özellikle de büyük boyutlara ulaştığında GIST, leiomyom ya da karinomu akla getirmektedir.²

Makroskopik olarak 1-3 cm boyutlarında saplı veya sessil polipoid lezyonlardır.^{1,2} Mikroskopik incelemede bol eozinofilik iltihabi hücre infiltrasyonuna sahip fibroblast ve vasküler proliferasyonla karakterizedir.^{1,5} Lezyon submukozada sınırlı olmakla birlikte muskularis propria ve serozaya uzanım görülebilmektedir.^{1,2} İmmünohistokimyasal olarak genellikle CD34 ve vimentin pozitif, S100 ve desmin negatiftir.^{3,4,5} Bu olguda da muskularis propriaya uzanan polipte literatürle uyumlu olarak vimentin ve CD34 pozitif, S100, desmin, pansitokeratin, CD68, SMA, CD117 ve DOG-1 negatif saptanmıştır.

İFP'in ayırıcı tanısında GIST, leiomyoma, fibromatozis, metastatik malign melanom, kaposi sarkomu ve eozinofilik gastroenterit bulunmaktadır.¹ Bu olguda morfolojik açıdan GIST, ön tanıda ilk akla gelen tümördü.

İFP'in ayırıcı tanısında morfolojik bulguların yanısıra immünohistokimya önem taşımaktadır. İFP, CD117 ve S100 negatifliği ile GIST'ten; CD34 pozitifliği ile leiomyomdan; CD34 ve desmin pozitifliği ile fibromatozisten; CD117 ve HMB45 negatifliği ile metastatik malign melanomdan; aktin, desmin pozitifliği, CD117 ve CD31 negatifliği ile kaposi sarkomundan ayrılır.¹ Eozinofilik gastroenterit ise daha genç hastalarda görülmesi, genelde fibroblast ve vasküler proliferasyonun görülmemesi ile İFP'den ayrılabilir.¹

Uygun lezyonlar endoskopik yöntemle çıkarılabilirken, endoskopik tedavi uygulanamayan poliplerin tedavisi cerrahidir.^{2,4}

Bu olguda da literatürle uyumlu olarak ileri yaşta midede yanma şikayetiyle polikliniğe başvuran hastada endoskopik incelemede polipoid lezyon saptanmış olup histopa-

tolojik ve immünohistokimyasal inceleme ile inflamatuvar fibroid polip tanısı konulmuştur. Endoskopik olarak polipektomi yapılmıştır.

Sonuç olarak; inflamatuvar fibroid polip; GIST, leiomyoma, fibromatozis, metastatik malign melanom, kaposi sarkomu ile ayırıcı tanısının yapılması gereken gastrointestinal sistemde nadir görülen polipoid bir lezyondur.

Kaynaklar

1. İlgili A, Usta U, Puyan F, Yalçın Ö. İnflamatuvar fibroid polip: olgu sunumu. *Balkan Medical Journal* 2008; 1: 75-78
2. Kwiatkowski AP, Paśnik K. Large inflammatory fibroid polyp of cardia managed laparoscopically - a case report and review of the literature. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2014; 9(4): 623-626.
3. Mavrogenis G, Herin M, Natale MD, Hassaini H. Resection of a gastric fibroid inflammatory polyp by means of endoscopic submucosal dissection: how deep is deep enough?. *Ann Gastroenterology* 2016; 29(3): 380.
4. Pinto-Pais T, Fernandes S, Proença L, Fernandes C, Ribeiro I, Sanches A et al. A large gastric inflammatory fibroid polyp. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology* 2015; 22(2): 61-64
5. Silva M, Albuquerque A, Cardoso H, Costa J, Macedo G. Gastric inflammatory fibroid polyp mimicking a gastrointestinal stromal tumor. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas* 2016; 108(8): 497-498.
6. Vardareli E, Tiftikçi A, Töziin N, Özveri E, Ertem M. Anemiye neden olan dev inflamatuvar fibroid polip: olgu sunumu. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2010; 1(2):115-117

Valproik Asit Kullanımına Bağlı Liken Planus Olgusu

A Case of Lichen Planus Attached Use of Valproic Acid

Fatma Şimşek

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilimdalı, Erzurum/Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fatma Şimşek

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilimdalı, Erzurum/Türkiye

T: 90 505 834 77 80 E-mail: klamaks@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 06.02.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 04.04.2019

Orcid No:

Fatma Şimşek <https://orcid.org/0000-0003-1662-5534>

Öz

Liken planus, kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olup koyu kahverengi veya mor-gri renkli maküllerle karakterizedir. Yapılan çalışmalar, patogenezde immünolojik mekanizmaların rol oynadığını gösterse de, etyoloji kesin olarak bilinmemektedir. Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğinde idiopatik jeneralize epilepsi tanısı ile takip edilen ve valproik asit tedavisi başlandıktan bir buçuk yıl sonra ortaya çıkan döküntüleri histopatolojik inceleme sonrasında Liken planus tanısı alan vakayı sunuyoruz. Olgumuzda döküntüler sadece el-ayak bileklerinde lokalize olup yayılım göstermediği için tedavisi valproik asit ilaç dozunu azaltma ve lokal kortikosteroid kullanımı şeklinde düzenlendi. Takibinde likenoid reaksiyonlarda regresyon izlenmesi nedeni ile ilaç değişikliği yapılmadan tedavisine devam edildi. Literatürde valproik asit kullanımına sekonder liken planus vakası bildirilmemiştir. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(2):352-355)

Anahtar kelimeler Epilepsi; Valproik asit; Liken planus

Abstract

*Lichen planus, is a chronic and inflammatory cutaneous disease, characterized by dark brown or purple-gray macules. Although the studies made, have shown that immunological mechanisms play a role in the pathogenesis, the etiology is not known accurately. Erzurum Atatürk University Medical Faculty, in polyclinic of neurology, we present a case diagnosed with Lichen planus after histopathological and the rashes followed with the diagnosis of idiopathic generalized epilepsy and emerged after one, one and a half year, after the initiation of valproic acid treatment. In our case, the rashes were localized only on the hand-feet ankles, and for not showing the spread, the treatment was regulated as the reduction of valproic acid drug dose and use of local corticosteroid. In the follow-up, due to the regression monitoring in lichenoid reactions, the treatment was continued without drug change. In literature, the case of lichen secondary Lichen planus have not been reported to use of valproic acid. (*Sakarya Med J* 2019, 9(2):352-355)*

Keywords Epilepsy; Valproic acid; Lichen planus

GİRİŞ

Valproik asit epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu antiepileptik ilaçlardandır. Deri reaksiyonları, antiepileptik ilaçların yaygın bir yan etkisidir ve tedavinin kesilmesinin ana nedenlerinden biridir.^{1,2} Genellikle ilaca bağlı gelişen cilt döküntüleri ilacı bıraktıktan birkaç gün sonra azalarak kaybolmaya başlar ve çoğunlukla bu cilt döküntüleri yaygın ve makülopapüler özelliğe sahiptirler. Antiepileptik ilaçlarla ilişkili görülen en ciddi yan etkiler Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve antikonvülzan aşırı duyarlılık sendromudur.^{3,4} Aromatik yapıya sahip olan (lamotrigin, okskarbazepin ve karbamazepin gibi) antiepileptik ilaçlarla tedavi sonrası döküntü oranları, aromatik yapıya sahip olmayan ilaçlarla (levetiresetam, valproik asit ve gabapentin gibi) tedavi edilen hastalardan daha yüksek oranda görülmektedir. Genel olarak ilaca bağlı cilt reaksiyonlarının kadınlarda daha sık olduğu bilinmektedir.⁵ Liken planus (LP) kronik inflamatuvar mukokutanöz bir hastalıktır. Dünya popülasyonunun yaklaşık %0.5-2' sini etkilediği düşünülmektedir.⁶ Kadınlarda 2/3 oranında daha fazla görülmektedir.⁷ LP idiyopatik veya tümör, enfeksiyon, ilaç uygulanmasına sekonder ortaya çıkabilir. Etiyoloji tam olarak açıklanamamıştır.⁸ LP'de regresyon fazında papül rengi değişir ve kahverengiyeye döner. Beta blokerler, metildopa, penisilamin, kinidin, kinin, nadiren anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, sülfanilüre ajanları (glipizid, glizlazid, glimepirid gibi), karbamazepin, altın, lityum ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar LP gelişiminden sorumlu tutulmuştur.⁹

Yaklaşık on sekiz ay önce valproik asit tedavisi başlanmış olan ve son üç aydır yan etki olarak LP gelişen primer jeneralize epilepsi tanılı hastayı sunuyoruz. Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

OLGU SUNUMU

45 yaşında erkek hasta gece uykudayken tüm vücutta kasılma, dil ısırma ve idrar kaçırmanın olduğu jeneralize nöbet öyküsü ile nöroloji polikliniğine başvurdu. Şikayeti son bir ay içinde iki defa tekrarlamıştı. Hastanın 15 yıldır

bazen bir bazen üç yıl arayla tekrarlayan, hepsi gece uykuda olan benzer şikayetleri vardı. Nörolojik muayenesi normaldi. Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu. Elektroensefalografi ve kranial manyetik rezonans görüntülemesi normaldi. Rutin tetkiklerde hemogram, biyokimya testleri normaldi. Mevcut bulgular ile idiyopatik jeneralize epilepsi tanısı konulan 80 kg ağırlığındaki hastaya valproik asit 1000 mg/gün başlandı. On sekiz aylık takip sonrasında nöbet tekrarı olmayan hasta son üç aydır el ve ayak bileklerinin iç yüzünde kaşıntı olması nedeni ile polikliniğimize başvurdu. El ve ayak bileklerinin medial yüzünde 3-5 mm çaplı, papüloskuamöz, kaşıntılı, pembe-mor renkte döküntüleri olduğu izlendi (Resim 1, 2).



Resim 1,2: El ve ayak bileği medial yüzde papüloskuamöz, 3-5 mm büyüklüğünde, pembe-mor renkli döküntüler

Rutin hemogram, biyokimya tetkikleri, sedimentasyon, C-reaktif protein, vaskülit belirteçlerinde patoloji izlenmedi. Valproik asit dışında ilaç kullanımı yoktu. Lezyondan yapılan histopatolojik incelemede tüm epidermal tabakalara dağılmış nekrotik keratinositler görülmesi, dermal inflamatuvar infiltratın derin yerleşimli olması likenoid ilaç reaksiyonunu desteklemekteydi. LP'de ise alt epidermal tabakalarda nekrotik keratinositler görülmekte ve dermal inflamatuvar infiltrat yüzeysel yerleşim göstermektedir. Cildiye ile konsülte edilen hastaya ilaca sekonder liken planus tanısı ile lokal kortikosteroid başlandı. Antiepileptik ilaç başlandıktan sonra nöbet tekrarı olmayan hastanın ilaç dozu 750 mg/gün dozuna düşürüldü. İki ay sonra kontrolde lezyonlardan bir kısmının gerileyerek yerinde kah-

verengi lekeler bıraktığı izlendi (Resim 3).



Resim 3: Valproik asit ilaç dozu azaltıldıktan ve lokal kortikosteroid kullanıldıktan 2 ay sonra döküntülerin bir kısmının gerileyerek yerini kahverengi lekelerle bıraktığı izleniyor.

Lezyonlar sadece el ve ayak bileği medial yüzünde olup diğer bölgelere yayılım izlenmedi. İlaç değişikliği ile ilgili hastanın nöbet geçirme korkusu ve lezyonların lokalize bir bölgede olması nedeni ile ilaç değişikliği yapılmadan valproik asit ile 750 mg/gün dozunda takibine devam edildi.

TARTIŞMA

Antiepileptik ilaç tedavisi sonrasında cilt döküntüsü sık görülen yan etkilerden biridir ve aromatik yapıya sahip olan antiepileptik ilaçlarda bu duruma daha sık rastlanmaktadır. Aromatik yapıya sahip olmayan valproik asitte döküntü yan etkisi diğer antiepileptik ilaçlara göre daha düşük oranda olup, literatürde valproik asit kullanımına bağlı bildirilen liken planus vakası olmadığı için olgumuzu sunmaya değer bulduk.

Karbamazepin kullanımı sonrasında değişik cilt döküntüleri görülebilmekle beraber uzun süreli ilaç kullanımı sonrasında likenoid erupsiyonlar nadirdir.¹⁰ Hajnsek S ve arkadaşları beş yıllık karbamazepin kullanımı olan ve beş yılın sonunda ortaya çıkan LP şeklinde döküntüleri olan

yaşlı kadın olguyu bildirmişlerdir.¹¹ İlacın başlatılması ve erupsiyonun ortaya çıkışı arasındaki gecikme süresi aylardan bir yıla kadar veya daha fazla değişim gösterebilir ve bu durum ilacın türüne, dozajına, konak reaksiyonuna, ilaca önceki maruz kalmaya ve eş zamanlı ilaçlara bağlı olarak değişmektedir.¹² LP'de oral tutulum sık olup ilaca bağlı likenoid reaksiyonda oral tutulum azdır. Genellikle ilaca bağlı cilt döküntüleri ilk birkaç ay için izlenmekte olup olgumuzda 15 ay valproik asit kullanımından sonra ortaya çıkan likenoid döküntüler görüldü. Olgumuzda oral tutulum yoktu. Döküntüler fark edilip histopatolojik inceleme ile ilaca bağlı LP tanısı konulduktan sonra ilaç dozu 1000 mg/gün'den 750 mg/gün'e düşürüldü. Lokal kortikosteroid başlanan hastanın 2 ay sonra kontrolde regresyon fazıyla uyumlu olarak papül renginin kahverengiye döndüğü ve papüllerin azaldığı görüldü. Regresyon görülmesi, döküntülerin sadece el-ayak bileklerinin medial yüzüyle sınırlı olup yayılım göstermemesi ve nöbet tekrarı olmaması nedeni ile ilaç değişikliği düşünülmedi. Antiepileptik ilaçların düşük dozlarda da nöbetlere karşı koruyucu etkisinin olduğu bilinmektedir. Antiepileptik ilaç kullanımı sonrasında döküntü ortaya çıkması ve döküntülerin progresyon göstermesi halinde önerilen uygulama, ilaç değişikliği yapılmasıdır. Döküntülerde progresyon olması ve nöbet tekrarı durumunda ilaç değişikliği yapılması gerektiği hastaya anlatılarak bilgilendirme yapıldı.

Bu olgu bize nadiren de olsa valproik asit gibi aromatik yapıya sahip olmayan antiepileptiklerde de uzun süreli kullanım sonrasında bile LP gibi cilt döküntülerinin olabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Aouam K, Bel Hadj Ali H, Youssef M, Chaabane A, Amri M, Boughattas N. A, et al. Carbamazepine-induced DRESS and HHV6 primary infection: The importance of skin tests. *Epilepsia*, 2008; 49(9): 1630-33.
2. Chadwick D, Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised doubleblind study. *Vigabatrin European Monotherapy Study Group. The Lancet*, 1999; 354 (9172):13-19.
3. Pereira de Silva N, Piquioni P, Kochen S, Saidon P. Risk factors associated with DRESS syndrome produced by aromatic and non-aromatic antiepileptic drugs. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011; 67(5): 463-470.
4. Newell BD, Moïfar M, Mancini AJ, Nopper AJ. Retrospective analysis of 32 pediatric patients with anticonvulsant hypersensitivity syndrome (ACHSS) *Pediatr Dermatol*, 2009; 26(5):536-46.
5. Tran C, Knowles SR, Liu BA, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol*, 1998; 38(11): 1003-9.
6. Vincent SD, Fotos PG, Baker KA, Williams TP. Oral lichen planus: the clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1990;70(2):165-71.
7. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2000;38(4):370-77.
8. Basheer S, Shameena PM, Sudha S, Varma S, Vidyanath S, Varekar A. Expression of survivin and p53 in oral lichen planus, lichenoid reaction and lichenoid dysplasia: An immunohistochemical study. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2017;21(3):456.
9. Thompson DF, Skaehill PA. Drug induced lichen planus *Pharmacotherapy*, 1994; 14(5): 561-71.
10. Roberts DL, Marks R. Skin reactions to carbamazepine. *Arch Dermatol*, 1981;117(5):273-5.
11. Hajnsek S, Milavec-Puretic V, Nankovic S, Gadze ZP, Filipic I, Kovac AB, et al. Lichen planus induced by carbamazepine: A case report. *Epilepsy& Behavior*, 2012; 24(2): 269-71.
12. Brauer J, Votava HJ, Meehan S, Soter NA. Lichenoid drug eruption. *Dermatol Online J* 2009; 15(8):13

Torsade de Pointes Following Myocarditis; A Case Report

Miyokarditi Takiben Gelişen Torsade de Pointes: Olgu Sunumu

Kayihan Karaman, Arif Arısoy, Samet Yılmaz

Department of Cardiology, Tokat Gaziosmanpaşa University School of Medicine, Tokat, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kayihan Karaman

Department of Cardiology, Tokat Gaziosmanpaşa University School of Medicine
Training and Research Hospital, 60100, Tokat, Turkey

T: +90 546 802 35 42 E-mail: kay55han@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 27.02.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 09.05.2019

Orcid No:

Kayihan Karaman: <https://orcid.org/0000-0001-6915-2940>

Arif Arısoy: <https://orcid.org/0000-0002-0077-1310>

Samet Yılmaz: <https://orcid.org/0000-0003-4738-3478>

Abstract

Myocarditis is defined as myocardial edema associated with non-ischemic necrosis in myocardial tissue. Acute viral myocarditis may cause several electrocardiographic changes. These include conduction disturbances, disorders of repolarization, ventricular ectopic beats, and ventricular tachycardia. "Torsade de pointes" is a malignant ventricular arrhythmia associated with prolongation of the QT interval. In this report, we present a case with myocarditis that developed Torsade de pointes and sudden cardiac arrest. (*Sakarya Med J* 2019, 9(2):356-360)

Keywords Ventricular tachycardia; sudden death; electrocardiography; Torsade de pointes; myocarditis.

Öz

Miyokardit, miyokard dokusunda iskemik olmayan nekroz ile ilişkili miyokard ödemi olarak tanımlanır. Akut viral miyokardit, çeşitli elektrokardiyografik değişikliklere neden olabilir. Bunlar, iletim bozuklukları, repolarizasyon düzensizlikleri, ventriküler ektoptik atımlar ve ventriküler taşikardidir. "Torsade de pointes", QT aralığının uzamasıyla ilişkili malign ventriküler bir aritmidir. Bu yazıda Torsade de pointes ve ani kalp durması gelişen miyokardit olgusu sunulmaktadır. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(2):356-360)

Anahtar kelimeler Ventriküler taşikardi; ani ölüm; elektrokardiyografi; Torsade de pointes; miyokardit

INTRODUCTION

Myocarditis is a disease characterized by acute or chronic inflammation of the heart muscle. It is usually nonischemic and the result of exposure to different infective agents, systemic diseases, and/or toxic substances.¹ Myocarditis is classified as acute or chronic based on the chronology and the type of inflammatory substance (e.g., lymphocytic, neutrophilic, eosinophilic, or giant cells) detected in the myocardial fibers.^{2,3} Patients with myocarditis often present with chest pain, transient electrocardiographic changes, and even, life-threatening cardiogenic shock or ventricular arrhythmia.

Here we have described the clinical process of a patient with myocarditis who was admitted to the emergency department with complaints of palpitations and chest pain.

CASE REPORT

A 16-year-old female was admitted to the county state hospital with complaints of chest pain and palpitations that persisted for 2 days. The electrocardiography (ECG) showed a normal sinus rhythm, right axis deviation, and premature ventricular complexes (PVCs) [nonsustained polymorphic ventricular tachycardia (VT) and ventricular couplets]. Additionally, the corrected QT (QTc) interval was slightly prolonged (QT/QTc=320/480 ms) (Fig. 1-a). Because the patient was hemodynamically stable, an intravenous infusion of 300 mg of amiodarone over 30 minutes was started, and the patient was referred to our institution. In the intensive care unit, her general condition was good and her vital signs were stable. There were no clinical signs of heart failure, and she had no complaints of chest pain. Her temperature was 37.3°C. The ECG showed sinus tachycardia (120 beats/min), PVCs, and a QT/QTc of 380/535 ms (Fig. 1-b). The transthoracic echocardiography revealed that her left ventricular diameters were near the upper limit, and that she had a hypokinetic interventricular septum and mild mitral valve regurgitation. Her left ventricular ejection fraction (LVEF) was 52%. Upon admission, her cardiac troponin T level was 1,630 pg/ml (normal ran-

ge<100 pg/ml) and her creatine phosphokinase muscle/brain isoenzyme level was 8.2 ng/ml (normal range<4.0 ng/ml). However, patient's electrolytes were within the normal limits. Her white blood cell count was 17x10⁹/l, her erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level were slightly increased, and her procalcitonin level was normal. Based on the clinical examination, we suspected that this patient had viral myocarditis.

A β -blocker (100 mg of metoprolol in the morning and 50 mg in the evening) and an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) (5 mg of perindopril) were started. On the first day, she exhibited nonsustained VT and bigeminy PVCs (Fig. 1-c). Additionally, her amiodarone infusion was discontinued due to QT interval prolongation. The coronary angiography showed that there were no stenoses or obstructive lesions in the coronary artery. Moreover, the QT and QTc intervals measured from the daily ECG samples were significantly longer (400/515 ms) (Fig. 2-a). On the fifth day of her hospitalization, sudden cardiac arrest (SCA) developed during sleep. Ventricular fibrillation (VF) could be seen on the monitor, and she was defibrillated using a single 200J shock. Her circulation was successfully restored. In the monitor's records, we saw that she developed VF following polymorphic VT [torsade de pointes (TdP)] triggered by a PVC (Fig. 2-b). On the ECG obtained 1 hour later, the QT/QTc was 480/610 ms (normal sinus rhythm and no PVCs) (Fig. 2-c). Her medical treatment (β -blocker and ACEI) was continued, and there was no decrease in her LVEF. The QT and QTc intervals returned to normal on day four, after her cardiac arrest. One month later, her ECG was normal and the echocardiography showed that this patient had normal ventricular wall movement (Fig. 2-d).

DISCUSSION

Myocarditis is a common inflammatory disease of the myocardium. Its diagnosis is often based on the clinical scenario and supportive imaging evidence, such as echocardiography and magnetic resonance imaging. Although

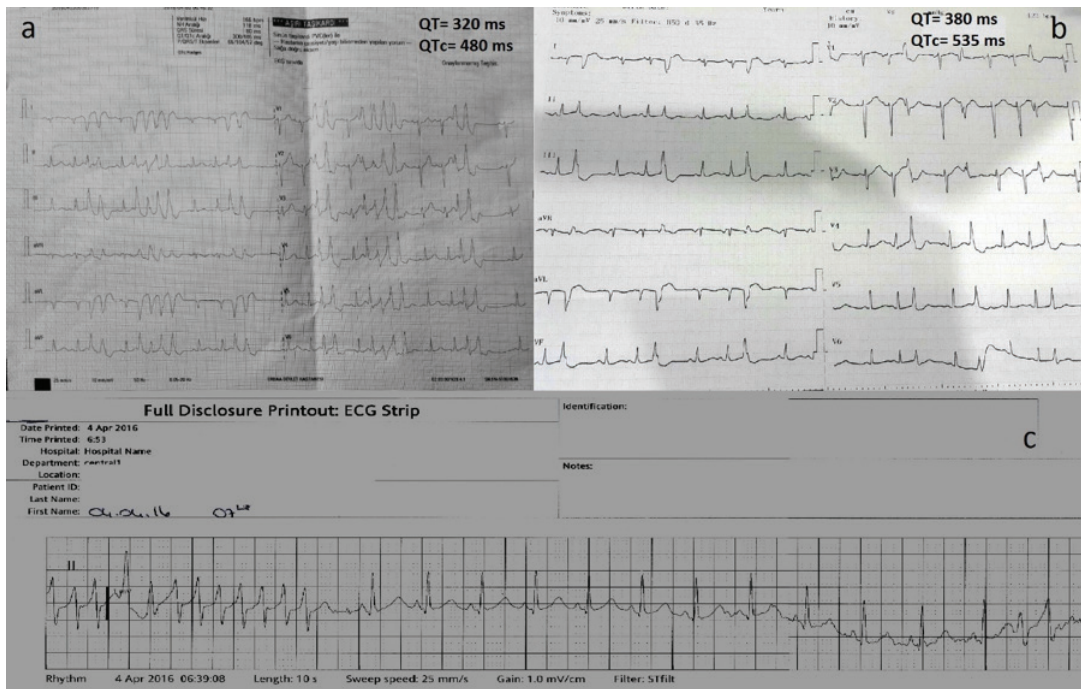


Figure 1. (a) The electrocardiogram (ECG) obtained at the external center; (b) The ECG obtained upon presentation to our institution; (c) The example of nonsustained ventricular tachycardia from the recording on the first day.

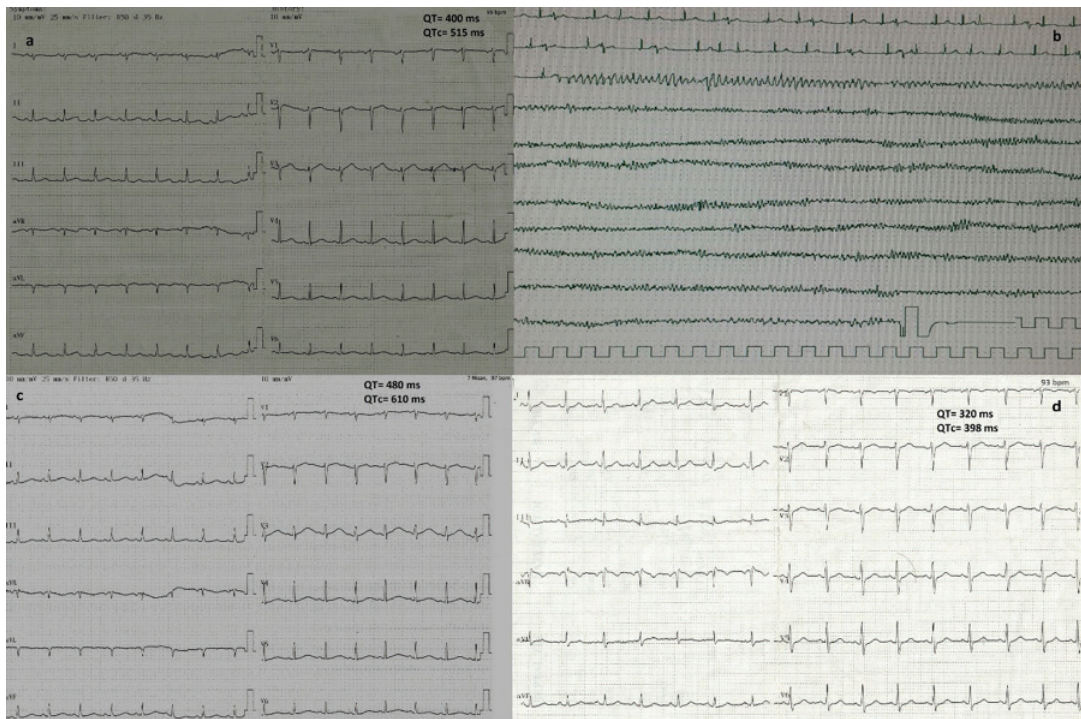


Figure 2. (a) The electrocardiogram (ECG) obtained at day 4th of follow-up; (b) ventricular fibrillation after Torsade de pointes; (c) The ECG obtained at 1st hour after ventricular fibrillation; (d) The ECG obtained at 1st month after discharge.

an endomyocardial biopsy (EMB) is the gold standard diagnostic criterion, it is not performed routinely. Infections, drugs, toxins, and systemic diseases can all cause myocarditis; however, the Coxsackie B virus is the most common cause of viral myocarditis.⁴

Viral myocarditis can manifest itself with cardiovascular complaints, such as palpitations, syncope, chest pain, and shortness of breath, and the presentation of these complaints is based on the phase and severity of the disease.⁴ The progression of viral myocarditis is best explained using murine models.⁵ According to these, three phases can be recognized: an acute phase resulting from direct cellular damage by the infectious agent, a subacute phase involving an innate host immune response against the virally-infected cells, and a chronic phase that leads to dilated cardiomyopathy. A fourfold increase in the titers of the neutralizing antibodies against the Coxsackie B virus is considered to be evidence of a new infection.⁶ Our patient presented during the acute phase, complaining of palpitations accompanied by a subfebrile body temperature. Although most patients with viral myocarditis exhibit a silent disease process, some patients may precipitate major cardiac arrhythmias (e.g., PVCs, VT, VF, and TdP), a complete atrioventricular block, and sudden cardiac death.^{7,8}

Myocarditis usually heals with supportive therapy and without sequelae. The treatment of myocarditis involves specific treatments for the special clinical manifestations, such as heart failure and arrhythmias. After the acute phase, standard heart failure medications, such as β -blockers, ACEIs or angiotensin receptor blockers, and aldosterone antagonists, can be initiated if the patient shows symptoms of heart failure.⁹ However, the cause and severity of the disease play important roles in the myocarditis prognosis.⁶ Although the prognosis of acute myocarditis is good, the prognosis of giant cell myocarditis is poor. A cardiac transplantation is the only feasible option for patients who do not respond to medical treatment.¹⁰

This patient was administered a β -blocker, ACEI, and amiodarone (for frequent ventricular extrasystole), which make up the standard myocarditis treatment in the intensive care unit. During this time, there was a QT prolongation. On the first day of treatment, we stopped the amiodarone due to an increase in the QT interval. On the fifth day of treatment, this patient was asymptomatic with supportive therapy; however, VF developed while she was sleeping, followed by defibrillation. There was no decrease in the LVEF. The QT and QTc intervals returned to normal on the fourth day following this patient's SCA. An EMB and immunosuppressive therapy were not planned because this patient did not show signs and symptoms of cardiac dysfunction. A high dose β -blocker was given as an anti-arrhythmic drug for her PVCs and TdP, and an ACEI was given for the septal hypokinesia, and these were continued after her discharge. One month later, her ECG was normal, and there were no signs of septal hypokinesia on her echocardiography.

CONCLUSIONS

Myocarditis should be diagnosed after excluding other diseases such as coronary artery disease. When myocarditis is diagnosed, the etiology should be defined quickly. It should first be suspected of myocarditis caused by viruses. After defining the pathogen, definitive treatment can be conducted as early as possible to improve the prognosis.

Asymptomatic myocarditis should not be taken too lightly. It may cause an increased QT interval and lead to unexplained sudden cardiac death. Therefore, these patients should be followed closely and about a week in terms of early or late arrhythmic complications.

References

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al: Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34(33):2636-2648.
2. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(7):1617-1626.
3. Caforio, A. L., Marcolongo, R., Basso, C., Iliceto, S. Myocarditis. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis. *Heart* 2015;101(16):1332-1344.
4. Casali MB, Lazzaro A, Gentile G, Blandino A, Ronchi E, Zoja R. Forensic grading of myocarditis: an experimental contribution to the distinction between lethal myocarditis and incidental myocarditis. *Forensic Sci Int* 2012;223(1-3):78-86.
5. Yang F, Wu WF, Yan YL, Pang Y, Kong Q, Huang YL. Expression of IL-23/ Th17 pathway in a murine model of Coxsackie virus B3-induced viral myocarditis. *Virology* 2011;8:301.
6. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006;113(6):876-890.
7. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360(15):1526-1538.
8. Zeppenfeld K, Blom NA, Bootsma M, Schalij MJ. Incessant ventricular tachycardia in fulminant lymphocytic myocarditis: evidence for origin in the Purkinje system and successful treatment with ablation. *Heart Rhythm* 2007;4(1):88-91.
9. Veronese G, Ammirati E, Cipriani M, Frigerio M. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol* 2018;19(4):279-286.
10. Konapur PG, Daded AV, Udaykumar M. Idiopathic giant cell myocarditis: a case report and review of the literature. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2003;46:241-243.

Testicular Non-Metastatic Paraganglioma: The First Case Report

Testiküler Metastatik Olmayan Paraganglioma: İlk Olgu

Samet Şenel¹, Süleyman Bulut¹, Aynur Albayrak², Cüneyt Özden¹

¹ Sağlık Bilimleri University, Ankara Numune Training and Research Hospital, Urology Clinic, Ankara

² Sağlık Bilimleri University, Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Pathology, Ankara

Yazışma Adresi / Correspondence:

Samet Şenel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hacettepe Mahallesi, Talat paşa Bulvarı, No:44, Altındağ, Ankara/ Türkiye

T: +90 537 880 22 85 E-mail: samet_senel_umd@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.01.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 20.05.2019

Orcid :

Samet Şenel <https://orcid.org/0000-0003-2280-4192>

Süleyman Bulut <https://orcid.org/0000-0002-7607-129X>

Aynur Albayrak <https://orcid.org/0000-0001-9665-9368>

Cüneyt Özden <https://orcid.org/0000-0003-0101-6904>

Abstract

Paragangliomas are tumors that develop from neural crest cells spread by the sympathoadrenergic neuroendocrine system. Our case is a testicular paraganglioma located exclusively in the testis and it is the first benign case in the English literature. A 60 years old male patient presented to our clinic with painless right scrotal mass. Preoperative scrotal ultrasound revealed a vascularized, mass lesion with two lobules completely filling the middle and lower right testis, measuring 40x24 mm in which anechoic cystic areas were observed. The patient then underwent right radical inguinal orchiectomy. Histopathologically and immunohistochemically, the diagnosis was testicular paraganglioma. Subsequent whole body-computerized tomography examinations revealed no suspicious lymph node or metastatic focus. (Sakarya Med J 2019, 9(2):361-365)

Keywords Paraganglioma; testicular paraganglioma; testis

Öz

Paragangliomalar nöral krest hücrelerinden gelişir ve sempatoadrenerjik nöroendokrin sistem boyunca yayılır. Bizim olgumuz da sadece testis yerleşimli bir paraganglioma olgusu olup, benign vasfiaki literatürdeki ilk olgudur. 60 yaşında erkek hasta, ağrısız, sağ skrotal kitle şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Preoperatif skrotal ultrasonda sağ testis orta ve alt polünü tamamen dolduran 40x24 mm boyutlarında kitle lezyonu izlendi. Hastaya sağ radikal orşiektomi uygulandı. Histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme sonucu testiküler paraganglioma tanısı konuldu. Ardından yapılan tüm vücut bilgisayarlı tomografi incelemelerinde herhangi bir şüpheli lenf noduna veya metastatik odağa rastlanmadı. (Sakarya Tıp Dergisi 2019, 9(2):361-365)

Anahtar kelimeler

Paraganglioma; testiküler paraganglioma; testis

INTRODUCTION

Paragangliomas are tumors that develop from neural crest cells spread by the sympathoadrenergic neuroendocrine system.¹ Approximately 85% are intra-abdominal, 12% intrathoracic and 3% cervical.² 30% of the paragangliomas are malignant.³ Extra-adrenal paragangliomas are rare and slowly growing neuroendocrine tumors.⁴ Approximately 25-79% of extra-adrenal paragangliomas cause clinical findings related to catecholamine release, while the remaining portion constitutes clinically nonfunctional tumors.⁵ Some of the rare regions for paragangliomas are kidney, urethra, bladder, prostate, spermatic cord, bile duct, uterus and vagina.²

The testis and spermatic cord are very rare regions for paragangliomas. Our case is testicular paraganglioma located in the testis and it is a very rare case. Up to now, nine cases of spermatic cord paraganglioma have been described in the international literature.⁵⁻¹³ In another case, both the testis and the spermatic cord are involved and the tumor was metastatic.¹⁴ When we review these nine literature, there is only one case of paraganglioma that is confined to the testis but not the spermatic cord.¹⁵

Our case is a testicular paraganglioma located exclusively in the testis and it is the first non-metastatic case in the English literature.

CASE DESCRIPTION

A 60 years old male patient presented to our clinic with painless right scrotal mass. A painless, firm mass lesion was palpated on the physical examination. The inguinal lymph nodes were not palpable. Malignant testicular tumor was considered at the first visit. Preoperative endocrine evaluation was not performed because there were no symptoms such as headache, diarrhea, palpitation and hypertension which would suggest catecholamine release. Tumor markers and other routine hematologic and biochemical markers were normal.

Preoperative scrotal ultrasound revealed a vascularized, mass lesion with two lobules completely filling the middle and lower right testis, measuring 40x24 mm in which anechoic cystic areas were observed. The patient then underwent right radical inguinal orchiectomy. Intraoperative hypertension and tachycardia did not occur.

Macroscopically, a right orchiectomy material measuring 5 x 2, 5 x 2 cm with an epididym having a length of 4 x 2 x 1 cm, a diameter of 1 cm and a 7 cm long spermatic cord with a diameter of 2 cm were detected. In the testis sections, there were nodular areas with a hemorrhagic and cystic appearance with a diameter of 0,5 cm and they were closer to capsule than 0.1 cm. Microscopically, there were no tumors in other paratesticular structures. The tumoral structure was separated by a distinct capsule from the parenchyma of the testis. It was noted that the tumor contained many vesicular structures and formed from stratified neoplastic cells. Neoplastic cells were observed to have mononuclear round oval nucleus with pale eosinophilic granular cytoplasm. Immunohistochemically; neoplastic cells were found to be vimentin, synaptophysin, CD56 positive. S-100 was expressing in the sustentacular cells surrounding the neoplastic cells. Chromogranin A, PLAP, CD117, Inhibin, Pansitokeratin, Desmin, SMA, D2-40, CD30, AFP, EMA, CD31, Glipikan were negative. (Figure 1, Figure 2) The result was reported as testicular paraganglioma.

In the postoperative period, metastasis and pathologic lymph nodes were not detected in thoracoabdominal computed tomography.

Figure-1

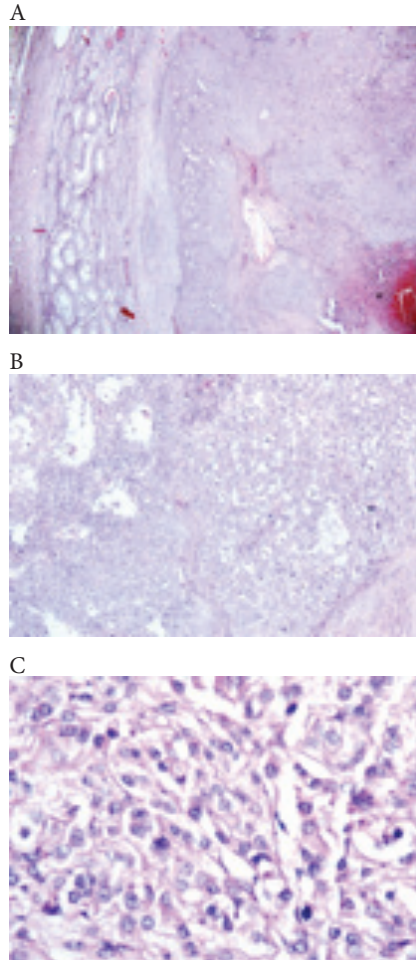


Figure-1. (A) Nodular tumor with occasional cystic areas adjacent to the testis (hematoxylin-eosin, original magnification, X20). (B) The tumor has a Zellballen pattern with nests of cells separated by fibrovascular septa (hematoxylin-eosin, original magnification, X40). (C) Abundant granular cytoplasm of the cells and stippled chromatin of the centrally-placed nuclei (hematoxylin-eosin, original magnification, X 400).

DISCUSSION

When most of the masses detected in the scrotal sac are localized to the testis and neoplastic, some are extratesticular and most of them originate from paratesticular tissues.¹⁶ The formation of testicular paraganglioma can be explained by the presence of dysgenesis and paraganglionic origin during embryogenesis.⁵⁻¹⁷ Paragangliomas present in various parts of the body usually have a good

Figure-2

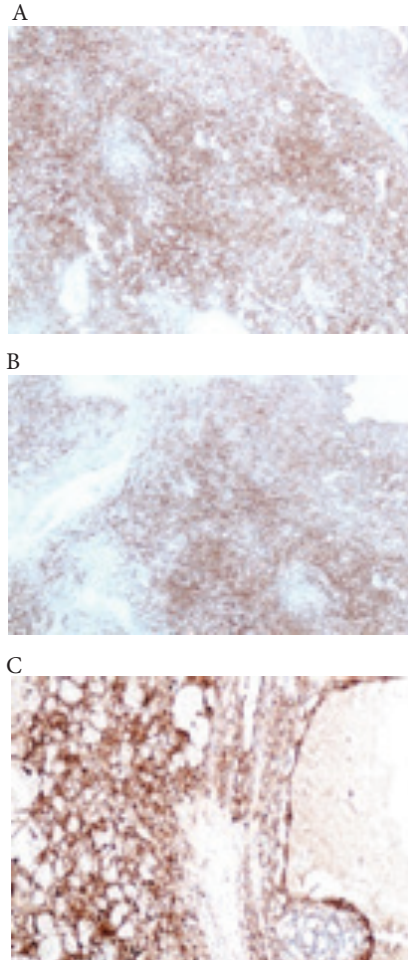


Figure-2. Immunohistochemical reactivity of the tumor cells (A) shows distinct immunoreactivity to synaptophysin, and (B) shows strong diffuse membrane reactivity to chromogranin A (C) shows distinct immunoreactivity to S-100 (avidin-biotin complex, original magnifications, X 100)

prognosis. Mitotic activity, necrosis and lymphovascular emboli may be among the poor prognostic factors. However, these features have been studied for bladder paraganglioma and are not reliable.¹⁸ The only definitive malignancy criterion for paragangliomas is metastasis.² When the literature was examined, in the only case of testicular paraganglioma found exclusively in the testis, invading the testis and not the spermatic cord published by M C Makris

et al. the tumor was malignant and there was metastasis in lung and 2 cm lymph node of subdiaphragmatic, but no lesion in other neural crest areas and adrenals.¹⁵ No metastatic finding was found in our case. In addition, there were no lesions in neural crest regions and adrenals.

Paragangliomas may develop from embryonic chromaffin cells present in the testis. Metastasis from another region should be excluded.² Paraganglioma can be seen in paratesticular structures in infantile period. Rarely, heterotopic adrenal glands can be found in the descent path of the testis.¹⁹⁻²⁰ As a rule, these structures regress in childhood. In exceptional cases, they do not regress and can lead to neoplasia in these areas. Histologically, testicular paraganglioma can not be distinguished from the paragangliomas in other areas of the body. However, it must be distinguished from the other common benign and malign paratesticular and testicular lesions. The absence of gland-like spaces, cord and tubule structures showing not reactivity to keratin, WT1, and calretinine rule out a benign adenomatoid tumor. Normal tunica vaginalis, infiltrative, non-enlarging expansile lesion, absence of WT1, CEA and calretinin reaction rule out mesothelioma.

Melanotic neuroectodermal tumors are rare in testis and are seen in infants and produce HMB-45. In addition, Zell-Ballen's structural pattern showing strong immunoreactivity to CD56 and synaptophysin and the sustentacular cell pattern showing immunoreactivity to S100 protein confirm the diagnosis of testicular paraganglioma.²¹ Similarly, immunohistochemically, vimentin, synaptophysin, CD56 positivity were found in the neoplastic cells and S-100 positivity was found in the sustentacular cells surrounding these neoplastic cells in our case while diffuse CD56 positivity and patchy diffuse synaptophysin positivity were detected in the case of Makris et al.

Considering the tumor size, as noted in the case of Makris et al., In these rare cases metastasis is associated with tumor volume and early diagnosis and excision may be cri-

tical to the management of testicular paraganglioma and may be associated with survival of the patient. As a matter of fact, the tumor size was 17.5 cm × 10 cm × 9.5 cm in the case of Makris et al., Whereas our tumor was 4 × 2.4 cm.

In conclusion, our case is a rare nonfunctional primary testicular paraganglioma. According to our knowledge, this is the second case of pure testicular paraganglioma. Unlike the other case, it is the first non-metastatic paraganglioma limited to the testis. Radiologically, tumor can not be distinguished from paratesticular or testicular tumors, but after histopathologic diagnosis, the patient should be re-evaluated in terms of metastasis, lymph nodes and other probable lesions of neural crest areas.

References

- Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, vanHeerden JA, Young WF Jr 2001
- Lack EE. Extra adrenal paragangliomas of the sympathoadrenal neuroendocrine system. *Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Adrenal Gland and Extra Adrenal Paraganglia*. 3rd ed. Bethesda, Md: Armed Forces Institute of Pathology; 1997; 269–284.
- Lee JA and Duh QY. Sporadic paraganglioma. *World J Surg* 2008; 32: 683-687.
- DeVita VT, Hellman S Jr, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 2003; Chapter 29: 841- 847
- Eusebi V, Massarelli G. Pheochromocytoma of the spermatic cord: report of a case. *J Pathol* 1971; 105(4):283–284
- Soejima H, Ogawa O, Nomura Y, Ogata J. Pheochromocytoma of the spermatic cord: a case report. *J Urol* 1977; 118(3):495–496
- Bacchi CE, Schmidt RA, Brandao M, Scapulatempo R, Costa JC, Schmitt FC. Paraganglioma of the spermatic cord. Report of a case with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Arch PatholLabMed* 1990; 114(8):899–901
- Mashat F, Meccawi A, Garg S, Christian E. Paraganglioma of the spermatic cord. *Ann Saudi Med* 1993; 13(2):208–210
- Attaran SY, Shakeri S, Sobhani AR. Paraganglioma of the spermatic cord: report of a case. *J Urol* 1996; 155(2):651
- Young IE, Nawroz IM, Aitken RJ. Pheochromocytoma of the spermatic cord. *J Clin Pathol* 1999; 52(4):305–306
- Abe T, Matsuda H, Shindo J, Nonomura K, Koyanagi T. Ectopic pheochromocytoma arising in the spermatic cord 5 years after removal of bilateral carotid body tumors and adrenal pheochromocytomas. *Int J Urol* 2000; 7(3):110–111
- Garaffa G, Muneer A, Freeman A, AbdelRaheem AM, Ralph DJ, Minhas S, Rees RW. Paraganglioma of the spermatic cord: case report and review of the literature. *Sci World J* 2008; 8:1256–1258
- Alataki D, Triantafyllidis A, Gaal J, Rodiou C, Vouros J, Papanthanasou A, Papanicolaou A, Rombis V, de Krijger RR. *VirchowsArch*. A non-catecholamine-producing sympathetic paraganglioma of the spermatic cord: the importance of performing candidate gene mutation analysis. 2010;457(5):619-22.
- Peng Xu, Zhichao Huang, YeqiNian , Mou Peng , Zhiguang Zhou , Lu Yi1 , Yijian Li. Malignant paraganglioma of testis and spermatic cord: a case report. *Int J ClinExpMed* 2017;10(10):14851-14855
- Makris MC, Koumarelas KC, Mitrousias AS, Psathas GG, Mantzioros A, Sakellariou SP, Ntaliani P, Yettimis E. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2014;2014:140055.
- Khoubehi B, Mishra V, Ali M, et al. Adult paratesticular tumors. *BJU International* 2002; 90: 707-15.
- Glenner, G. G. And Grimley, P. M.: Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (including chemoreceptors). *Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fax*. 9. Washington, D. C. Armed Forces Institute of Pathology 1974; 81-82,
- Cheng L, Leibovich BC, Cheville JC, et al. Paraganglioma of the urinary bladder: can biologic potential be predicted? *Cancer*. 2000;88:844–852.
- Nistal M, Paniagua R. Non-neoplastic disease of the testis. *Urologic Surgical Pathology, 2nd edn*. Edinburgh: MosbyElsevier; 2008; 622-3.
- Petersen R, Sesterhenn IA, Davis CJ. *Urologic Pathology, 3rd edn*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009; 413-4.
- Ruta Gupta, R. Spencer Howell, and Mahul B. Amin (2009) Paratesticular Paraganglioma: A Rare Cause of an Intrasacrotal Mass. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2009; 133: 811-813.

Acute Infantile Hemorrhagic Edema with Penile Involvement

Öner Özdemir¹, Yiğit Mustafa Ertunç²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Öner Özdemir

Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics , Faculty of Medicine, Sakarya University, Research and Training Hospital of Sakarya University
Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok., No: 195 , Adapazarı, Sakarya, Turkey
T: +90 264 444 54 00 E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : **09.02.2019** Kabul Tarihi / Accepted : **03.04.2019**

Orcid:

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

Yiğit Mustafa Ertunç <https://orcid.org/0000-0002-0920-7652>

Acute Infantile Hemorrhagic Edema with Penile Involvement

14-month old male patient was presented to Pediatric emergency department because of eruption which started from upper extremities and spread to the body. The patient's anamnesis revealed subfebrile fever and upper respiratory tract infection symptoms lasted 3 days. Physical examination showed edema and ecchymotic purpura in the upper/lower limbs, genital and gluteal regions and in the face. Laboratory test results demonstrated WBC: 12.300/mm³, platelet: 273.000/mm³, CRP: 26 mg/L, ESR: 20 mm/hour. Biopsy findings was consistent with leukocytoclastic vasculitis. The patient was consulted Dermatology and Pediatric Allergy and Immunology Departments on the 4th day of admission, and they confirmed that lesions were matching with acute infantile hemorrhagic edema (AIHE). On the 6th day of admission penil edema developed (figure I), and dermatologist recommended daily fifteen minutes dressing with %2 boric acid solution on penil area and afterwards applying zinc based cream. On the 7th day of admission, penil edema decreased (figure II) and on the 8th day it was completely resolved (figure III). AIHE is an uncommon benign form of leukocytoclastic vasculitis and usually seen between 4 and 24 months of age.¹ Classical triad are purpuric skin lesions, edema and fever. Round shaped skin lesions are usually seen on the face and limbs but rarely seen in genital area.² Skin lesions disappear spontaneously within 1-3 weeks without mucosal and visceral involvement. Although there is no internal organ involvement, physicians should keep in mind that AIHE very rarely manifests with penile lesions.

Informed Consent

Written informed consent was obtained from the parents of the patient who participated in this study.

Conflict of Interest

Authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure

The authors declared that this study has received no financial support



Figure I. Penile edema development in our patient on the 6th day of admission.



Figure II. Decreased penile edema on the 7th day.



Figure III. Penile edema was completely resolved one day later.

References

1. Jindal SR, Kura MM. Acute hemorrhagic edema of infancy-a rare entity. *Indian Dermatol Online J.* 2013; 4(2): 106-108.
2. Poyrazoğlu HM, Per H, Gündüz Z, et al. Acute hemorrhagic edema of infancy. *Pediatr Int.* 2003;45(6):697-700.