



İSTANBUL
ÜNİVERSİTESİ
YAYINEVİ

jmed.istanbul.edu.tr

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi



Journal of Istanbul
Faculty of Medicine



İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

SAHİBİ VE SORUMLU MÜDÜR/OWNER AND RESPONSIBLE MANAGER

Tufan TÜKEK

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanı
Dean of Istanbul Faculty of Medicine

EDİTÖR/EDITOR

Birsen KARAMAN

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Çiğdem KEKİK ÇINAR

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Ayşe KUBAT ÜZÜM

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

İsmail Cem SORMAZ

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Nermin Görkem ŞİRİN İNAN

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Deniz TUĞCU

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Halil YAZICI

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

LANGUAGE EDITORS / DİL EDİTÖRLERİ

Alan James NEWSON

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Elizabeth Mary EARL

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

YAYIN KURULU/EDITORIAL BOARD

Atilla ARINCI

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Nilgün BOZBUĞA

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Şükrü H. EMRE

Yale Üniversitesi, ABD
Yale University, USA

Haluk ERAKSOY

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Hakan ERTİN

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Simin GÖRAL

Pennsylvania Üniversitesi, ABD
University of Pennsylvania, USA

Nilüfer GÖZÜM

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Hülya GÜL

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Fahrettin KELEŞTEMUR

Yeditepe Üniversitesi, TÜRKİYE
Yeditepe University, TURKEY

Abdullah KUTLAR

Augusta Üniversitesi, ABD
Augusta University, USA

Sacit Bülent OMAV

Yale Üniversitesi, ABD
Yale University, USA

Betigül ÖNGEN

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Beyza ÖZÇINAR

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Altay SENCER

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

Yasemin ŞANLI

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

M. Öner ŞANLI

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

E. Murat TUZCU

Cleveland Clinic, BAE
Cleveland Clinic, UAE

Pinar YAMANTÜRK ÇELİK

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY

İSTATİSTİK DANIŞMANI/STATISTICS ADVISOR

Halim İŞSEVER

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Istanbul University, TURKEY



İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

AMAÇ KAPSAM VE YAYIN STANDARTLARI

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nin uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve aktüel konularda literatür derlemeleri ve editöre mektuplar yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

Derginin hedef kitlesi; sağlık alanındaki tüm disiplinlerde çalışan hekimler ve akademisyenlerdir.

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), Web of Science-Emerging Sources Citation Index ve TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin tarafından indekslenmektedir.

Makale değerlendirme ve yayın işlemleri için yazarlardan ücret talep edilmemektedir.

Derginin tüm masrafları İstanbul Üniversitesi tarafından karşılanmaktadır.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncısının değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi durumlar için hiç bir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

Yayınlanan tüm içeriğe ücretsiz olarak erişilebilir.

Editör: Birsen Karaman

Adres: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Turgut Özal Cad. 34093 Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 21 61

E-posta: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Yayıncı: İstanbul Üniversitesi Yayınevi

Adres: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 440 00 00

Faks: +90 212 217 22 92



Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi

AIMS SCOPE AND PUBLICATION STANDARDS

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine and it is published quarterly on January, April, July and October. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

The journal's target audience includes researchers, physicians and healthcare professionals who are interested or working in all medical disciplines.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Journal of Istanbul Faculty of Medicine is currently indexed in Web of Science-Emerging Sources Citation Index and TUBITAK ULAKBIM TR Index.

Processing and publication are free of charge with the journal. No fees are requested from the authors at any point throughout the evaluation and publication process.

All expenses of the journal are covered by the Istanbul University.

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Journal of Istanbul Faculty of Medicine reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

All published content is available online, free of charge.

Editor: Birsen Karaman

Address: Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Deanery, Turgut Özal Cad. 34093, Çapa, Fatih, Istanbul, Turkey

Phone: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: Istanbul University Press

Address: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih / Istanbul - Turkey

Phone: +90 212 440 00 00

YAZARLARA BİLGİ

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nin uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve aktüel konularda literatür derlemeleri ve editöre mektuplar yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

EDİTÖRYAL POLİTİKALAR VE HAKEM SÜRECİ

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyeli bir makalenin yayına kabulü için en önemli kriterlerdir. Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı dergide, kitapta veya farklı bir mecrada sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekir. Toplantılarda sunulan çalışmalar için, sunum yapılan organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen tüm makaleler çift-kör hakem değerlendirme sürecinden geçmektedir. Tarafsız değerlendirme sürecini sağlamak için her makale alanlarında uzman en az iki dış-bağımsız hakem tarafından değerlendirilir. Dergi Yayın Kurulu üyeleri tarafından gönderilecek makalelerin değerlendirme süreçleri, davet edilecek dış bağımsız editörler tarafından yönetilecektir. Bütün makalelerin karar verme süreçlerinde nihai karar yetkisi Editördedir.

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için World Medical Association

Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013, www.wma.net) çerçevesinde hazırlanmış Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı yazarlardan talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılmış olanlar açık olarak makalede belirtilmelidir. Hasta onamları, Etik Kurul raporunun alındığı kurumun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi ana metin dosyasında yer alan Gereç ve Yöntem başlığı altında yazılmalıdır. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir.

Bütün makalelerin benzerlik tespiti denetimi, iThenticate yazılımı aracılığıyla yapılmaktadır.

Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir.

Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir.

ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

1. Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;
2. Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrinsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak;
3. Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;
4. Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

YAZARLARA BİLGİ

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ek olarak, diğer yazarların çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu da tanımlayabilmelidir. Ayrıca, her yazar diğerlerinin katkı bütünlüğüne güven duymalıdır.

Yazar olarak belirtilen her kişi yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Yazarlık haklarına uygun hareket etmek ve hayalet ya da lütuf yazarlığın önlenmesini sağlamak amacıyla sorumlu yazarlar makale yükleme sürecinde <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişilebilen Yazar Katkı Formu'nu imzalamalı ve taranmış versiyonunu yazıyla birlikte göndermelidir. Yayın Kurulu'nun gönderilen bir makalede "lütuf yazarlık" olduğundan şüphelenmesi durumunda söz konusu makale değerlendirme yapılmaksızın reddedilecektir. Makale gönderimi kapsamında; sorumlu yazar makale gönderim ve değerlendirme süreçleri boyunca yazarlık ile ilgili tüm sorumluluğu kabul ettiğini bildiren kısa bir ön yazı göndermelidir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, gönderilen makalelerin değerlendirme sürecine dahil olan yazarların ve bireylerin, potansiyel çıkar çatışmasına ya da önyargıya yol açabilecek finansal, kurumsal ve diğer ilişkiler dahil mevcut ya da potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmelerini talep ve teşvik eder.

Bir çalışma için bir birey ya da kurumdan alınan her türlü finansal destek ya da diğer destekler Yayın Kurulu'na beyan edilmeli ve potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmek amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu katkı sağlayan tüm yazarlar tarafından ayrı ayrı doldurulmalıdır. Editör, yazarlar ve hakemler ile ilgili potansiyel çıkar çatışması vakaları derginin Yayın Kurulu tarafından COPE ve ICMJE rehberleri kapsamında çözülmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, itiraz ve şikayet vakalarını, COPE rehberleri kapsamında işleme almaktadır. Yazarlar, itiraz ve şikayetleri için doğrudan Yayıncılık Birimi ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda Yayın Ku-

ru'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikayetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Baş Editör verecektir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi her makalenin <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişebileceğiniz Telif Hakkı Devir Formu ile beraber gönderilmesini talep eder. Yazarlar, basılı ya da elektronik formatta yer alan resimler, tablolar ya da diğer her türlü içerik dahil daha önce yayınlanmış içeriği kullanırken telif hakkı sahibinden izin almalıdırlar. Bu konuda ki yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncısının değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi durumlar için hiç bir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

MAKALE HAZIRLAMA

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısallık değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Diğer mecralardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak Yayıncılık Birimi tarafından kontrol edilecek, dergi yazım kurallarına uygun hazırlanmamış makaleler teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

YAZARLARA BİLGİ

Yazarların; Telif Hakkı Devir Formu, Yazar Formu ve IC-MJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu'nu (bu form, tüm yazarlar tarafından doldurulmalıdır) ilk gönderim sırasında online makale sistemine yüklemeleri gerekmektedir. Bu formlara <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişilebilmektedir.

Kapak sayfası: Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir kapak sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfa;

- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığını ve 50 karakteri geçmeyen Türkçe ve İngilizce kısa başlığını,
- Yazarların isimlerini, kurumlarını, eğitim derecelerini ve ORCID numaralarını
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgiyi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresini,
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

Özet: Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. Özgün Araştırma makalelerinin özetleri "Amaç", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Sonuç" alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır. Olgular sunumu ve derleme türündeki yazıların Özet bölümleri alt başlık içermemelidir.

Anahtar Sözcükler: Tüm makaleler en az 3 en fazla 6 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar sözcükler özetin hemen altına yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar söz-

cükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir.

Makale Türleri

Özgün Araştırma: Ana metin "Giriş", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Tartışma" alt başlıklarını içermelidir. Özgün Araştırmalarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)'a uygun olarak hazırlanmalıdır.

Editöryel Yorum: Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan bir hakemi tarafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazarları, dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz.

Derleme: Yazının konusunda birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansımış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazarları dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan,

Tablo 1. Makale türleri için kısıtlamalar

Makale türü	Sözcük limiti	Özet sözcük limiti	Kaynak limiti	Tablo limiti	Resim limiti
Özgün Araştırma	3500	250 (Alt başlıklı)	30	6	7 ya da toplamda 15 görsel
Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 görsel
Olgular Sunumu	1000	200	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 görsel
Editöre Mektup	500	Uygulanamaz	5	Tablo yok	Görsel yok

YAZARLARA BİLGİ

değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Ana metin "Giriş", "Klinik ve Araştırma Etkileri" ve "Sonuç" bölümlerini içermelidir. Derleme türündeki yazılarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Olgu Sunumu: Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntem öneren, kitaplarda yer verilmeyen bilgileri yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; "Giriş", "Olgu Sunumu", "Tartışma" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir. Olgu Sunumlarıyla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Editöre Mektup: Dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum içeren Editöre Mektup formatında yazılarını sunabilirler. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ait cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmaz. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açılımları tablo altına tanımlanmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde "Tablo Ekle" komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı; ana metindeki verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

Resim ve Resim Altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana doküman içerisinde sunulmamalıdır. Alt birimlere ay-

rılan görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etme amacıyla etiketlenmemelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başları, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimler de kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgileri de körleştirilmelidir. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen bütün görsellerin çözünürlüğü net ve boyutu büyük (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özetle ayrı ayrı olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde tanımlanarak kısaltma tanımının ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, üretildiği şehir ve ülke bilgisini içeren ürün bilgisi parantez içinde verilmelidir; "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)".

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içinde uygun olan yerlerde sırayla numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlamaları, engelleri ve yetersizliklerinden Sonuç paragrafı öncesi "Tartışma" bölümünde bahsedilmelidir.

REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Cevap" dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her hakemin yorumunun ardından yazarın cevabı gelmeli ve değişikliklerin yapıldığı satır numaraları da ayrıca belirtilmelidir. Revize makaleler karar mektubunu takip eden 30 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Makalenin revize versiyonu belirtilen süre içerisinde yüklenmezse, revizyon seçeneği iptal olabilir. Yazarların revizyon için ek süreye ihtiyaç duymaları duru-

YAZARLARA BİLGİ

munda uzatma taleplerini ilk 30 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dahil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi formatında dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayın onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

KAYNAKLAR

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed’de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra “et al.” konulmalıdır. Ana metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arap rakamları kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

Dergi makalesi: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Kitap bölümü: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. *Silent myocardial ischemia and infarction*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak editör(ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan yazı: Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and se-

curity in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

Erken Çevrimiçi Yayın: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

Elektronik formatta yayınlanan yazı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

SON KONTROL LİSTESİ

- Editöre mektup
 - Makalenin türü
 - Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
 - Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
 - İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
 - İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
 - Yazarlara Bilgide detaylı olarak anlatılan dergi politikalarının gözden geçirildiği
 - Kaynakların NLM referans sistemine göre belirtildiği



YAZARLARA BİLGİ

- Telif Hakkı Anlaşması Formu
- Yazar Formu
- Daha önce basılmış materyal (yazı-resim-tablo) kullanılmış ise izin belgesi
- İnsan ögesi bulunan çalışmalarda "gereç ve yöntem" bölümünde Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluk, kendi kurumlarından alınan etik kurul onayının ve hastalardan "bilgilendirilmiş olur (rıza)" alındığının belirtilmesi
- Hayvan ögesi kullanılmış ise "gereç ve yöntem" bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensiplerine uygunluğunun belirtilmesi
- Makale kapak sayfası
 - Makalenin kategorisi
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce kısa başlığı
 - Yazarların ismi soyadı, unvanları ve bağlı oldukları kurumlar (üniversite ve fakülte bilgisinden sonra şehir ve ülke bilgisi de yer almalıdır), e-posta adresleri
 - Sorumlu yazarın e-posta adresi, açık yazışma adresi, iş telefonu, GSM, faks nosu
 - Tüm yazarların ORCID'leri
- Makale ana metni dosyasında olması gerekenler
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
 - Özetler 250 kelime Türkçe ve 250 kelime İngilizce, (olgu sunumunda 200 kelime Türkçe ve 200 kelime İngilizce)
 - Anahtar Kelimeler: 3-6 Türkçe ve 3-6 İngilizce
 - Makale ana metin bölümleri
 - Kaynaklar
 - Finansal destek (varsa belirtiniz)
 - Çıkar çatışması (varsa belirtiniz)
 - Teşekkür (varsa belirtiniz)
 - Tablolar-Resimler, Şekiller (başlık, tanım ve alt yazılılarıyla)

Editör: Birsen Karaman

Adres: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Turgut Özal Cad. 34093 Çapa, Fatih,
İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Yayıncı: İstanbul Üniversitesi Yayınevi

Adres: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü,
34452 Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 440 00 00

Faks: +90 212 217 22 92



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) is an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of Istanbul Faculty of Medicine of Istanbul University and it is published quarterly on January, April, July and October. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

EDITORIAL POLICIES AND PEER REVIEW PROCESS

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Originality, high scientific quality, and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed of manuscripts that have been submitted to another journal for evaluation and rejected for publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted

with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

Manuscripts submitted to Journal of Istanbul Faculty of Medicine will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, www.wma.net) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors. For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript. It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, signed releases of the patient or of their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors

(ICMJE - www.icmje.org). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

- 1 Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- 2 Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- 3 Final approval of the version to be published; AND
- 4 Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>) during the initial submission process in order to act appropriately on authorship rights and to prevent ghost or honorary authorship. If the editorial board suspects a case of "gift authorship," the submission will be rejected without further review. As part of the submission of the manuscript, the corresponding author should also send a short statement declaring that he/she accepts to undertake all the responsibility for authorship during the submission and review stages of the manuscript.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires and encourages the authors and the individuals involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other support received for a submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all contributing authors. Cases of a potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are resolved by the journal's Editorial Board within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Journal of Istanbul Faculty of Medicine reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Authors are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide> Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Author Form and ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form (should be filled in by all contributing authors) during the initial submission. These forms are available for download at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>

Title page: A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:

- The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,

- Name(s), affiliations, highest academic degree(s) and ORCID ID(s) of the author(s),
- Grant information and detailed information on the other sources of support,
- Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,
- Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfil the authorship criteria.

Abstract: A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Materials and Methods, Results, and Conclusion). Abstracts of Case Reports and Reviews should be unstructured. Please check Table 1 below for word count specifications.

Keywords: Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

Manuscript Types

Original Articles: This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Material and Method, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

Editorial Comments: Editorial comments aim to provide a brief critical commentary by reviewers with expertise or with high reputation in the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal to provide such comments. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media are not included.

Review Articles: Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections. Please check Table 1 for the limitations for Review Articles.

Case Reports: There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

Letters to the Editor: This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

Tables

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the "insert table" command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format)

Table 1. Limitations for each manuscript type

Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	3500	250 (Structured)	30	6	7 or total of 15 images
Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1000	200	15	No tables	10 or total of 20 images
Technical Note	1500	No abstract	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	500	No abstract	5	No tables	No media

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

through the submission system. The files should not be embedded in a Word document or the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system. Images should not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures too should be blind. Any information within the images that may indicate an individual or institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses in the following format: "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)"

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

REVISIONS

When submitting a revised version of a paper, the author must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue

raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for grammar, punctuation, and format. Once the publication process of a manuscript is completed, it is published online on the journal's webpage as an ahead-of-print publication before it is included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript is sent to the corresponding author and their publication approval is requested within 2 days of their receipt of the proof.

REFERENCES

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by "et al." In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

Journal Article: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donor treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Book Section: Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR,

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

editors. Infectious Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

Books with a Single Author: Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Editor(s) as Author: Huizing EH, de Groot JAM, editors. Functional reconstructive nasal surgery. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

Conference Proceedings: Bengisson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

Scientific or Technical Report: Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study KidneyInt. 2004. Report No: 26.

Thesis: Yılmaz B. Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktivitelerive Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. SağlıkBilimleriEnstitüsü, DoktoraTezi. 2007.

Manuscripts Accepted for Publication, Not Published Yet: Slots J. The microflora of black stain on human primary teeth. Scand J Dent Res. 1974.

Epub Ahead of Print Articles: Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. DiagnIntervRadiol. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

Manuscripts Published in Electronic Format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

SUBMISSION CHECKLIST

- Cover letter to the editor
 - The category of the manuscript
 - Confirming that "the paper is not under consideration for publication in another journal".
 - Including disclosure of any commercial or financial involvement.
 - Confirming that the statistical design of the research article is reviewed.
 - Confirming that last control for fluent English was done.
 - Confirming that journal policies detailed in Information for Authors have been reviewed.
 - Confirming that the references cited in the text and listed in the references section are in line with NLM.
- Copyright Agreement Form
- Author Form
- Permission of previous published material if used in the present manuscript
 - Acknowledgement of the study "in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration.
 - Statement that informed consent was obtained after the procedure(s) had been fully explained. Indicating whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed as in "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals".
- Title page
 - The category of the manuscript
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Short title (running head) both in Turkish and in English
 - All authors' names and affiliations (institution, faculty/department, city, country), e-mail addresses
 - Corresponding author's email address, full postal address, telephone and fax number
 - ORCIDs of all authors.



İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

- Main Manuscript Document
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Abstracts both in Turkish and in English (250 words). (Case report's abstract limit is 200 words)
 - Key words: 3 - 6 words both in Turkish and in English
 - Main article sections
 - References
 - Grant support (if exists)
 - Conflict of interest (if exists)
 - Acknowledgement (if exists)
 - All tables, illustrations (figures) (including title, description, footnotes)

Editor: Birsen Karaman

Address: Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Deanery, Turgut Özal Cad. 34093, Çapa, Fatih, Istanbul, Turkey

Phone: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: Istanbul University Press

Address: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih / İstanbul - Turkey

Phone: +90 212 440 00 00

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA / RESEARCH

- 1 | MEDIASTINAL LYMPH NODES IN HEALTHY CHILDREN; FREQUENCY, SIZE RANGE AND DISTRIBUTION BY AGE**
SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA MEDİASTİNAL LENF GANGLİONLARI; YAŞA GÖRE SIKLIK, BOYUT ARALIĞI VE DAĞILIM
Zuhal BAYRAMOĞLU, Ensar YEKELER
- 10 | MIDTERM OUTCOMES OF TIBIAL TUBERCLE ANTEROMEDIALISATION (FULKERSON PROCEDURE) FOR PATELLOFEMORAL MALALIGNMENT**
PATELLOFEMORAL DİZİLİM BOZUKLUĞUNDA TİBİAL TÜBERKÜL ANTEROMEDİALİZASYON (FULKERSON) CERRAHİSİNİN ORTA DÖNEM SONUÇLARI
Ömer Naci ERGİN, Mehmet AŞIK, Ömer Faruk TAŞER
- 17 | PREGNANCY OUTCOMES OF 115 CASES WITH MATERNAL HEART DISEASE**
MATERNAL KALP HASTALIĞI OLAN 115 GEBELİK OLGUSUNUN SONUÇLARI
Ayşegül ÖZEL, Kübra HAMZAOĞLU, Eser DURMAZ, Rıza MADAZLI
- 23 | KORONER KALP HASTALARINDA CAV1 rs3807990 VARYASYONUNUN LİPİD PROFİLİNDE DİYABETİK KOŞULLARA GÖRE FARKLI ETKİLERİ**
DIFFERENT EFFECTS OF CAV1 rs3807990 VARIATION ON LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE BASED ON PRESENCE OF DIABETES
Özlem KURNAZ-GÖMLEKSİZ, Serap İLİKAY, Zehra BUĞRA, Oğuz ÖZTÜRK, Hülya YILMAZ-AYDOĞAN
- 30 | DİL GELİŞİMİ GECİKMİŞ OLAN ÇOCUKLARDA EKCRAN MARUZİYETİ: ÖN ÇALIŞMA SONUÇLARI**
SCREEN EXPOSURE IN CHILDREN WITH LANGUAGE DELAY; RESULTS OF PILOT STUDY
Gonca KESKİNDEMİRCİ, Gülbin GÖKÇAY
- 35 | KAROTİS ENDARTEREKTOMİ OPERASYONU GEÇİREN HASTALARDA ALT EKSTREMİTE PERİFERİK ARTER HASTALIĞI SIKLIĞININ BELİRLENMESİ**
DETERMINATION OF LOWER EXTREMITY PERIPHERAL ARTERY DISEASE IN PATIENTS UNDERGOING CAROTID ENDARTERECTOMY
Mehmet Akif ÖNALAN, Şiraslan BAHŞELİYEV, Metin Onur BEYAZ, Didem Melis ÖZTAŞ, Yılmaz ÖNAL, Murat UĞURLUCAN, Emin TİRELİ
- 42 | L5-S1 FAR LATERAL DİSK HERNİASYONLU HASTALAR İÇİN İNTERTRANSVERS FASYA AÇILMADAN MEDİAN İNSİZYON İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN LATERAL MİKROŞİRÜRJİKAL YAKLAŞIM: 12 HASTANIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**
LATERAL MICROSURGICAL APPROACH PERFORMED WITH MEDIAN INCISION WITHOUT OPENING INTERTRANSVERSE FASCIA FOR PATIENTS WITH L5-S1 FAR LATERAL DISC HERNIATION: A RETROSPECTIVE EVALUATION OF 12 PATIENTS
Halil CAN, Cengiz GÖMLEKSİZ
- 49 | MİDE KANSERİ HASTALARINDA PERİFERİK KAN SAYIMI İLE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ**
THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIPHERAL BLOOD COUNT AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER
Muhammed OKUYUCU, İdris YÜCEL
- 55 | TRANSPLANT RENAL ARTER STENOZU: TEK MERKEZ DENEYİMİ**
TRANSPLANT RENAL ARTERY STENOSIS: SINGLE CENTER EXPERIENCE
Ali Burak HARAS, Serap YADİGAR, Pınar ÖZDEMİR, Çağlar Özer AYDIN, Ergün PARMAKSIZ, Meral MEŞE, Serkan Feyyaz YALIN, Zerrin BİÇİK BAHÇEBAŞI
- 60 | ACİL SERVİS PERSONELİNE GÖRE ŞİDDETİN NEDENLERİ**
ACCORDING TO THE EMERGENCY ROOM STAFF THE REASONS FOR VIOLENCE
İshak AYDEMİR, Rabia ÜÇLÜ, Ahmet AYDOĞAN



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

CASE REPORT / OLGU SUNUMU

- 69** | **SOAPY TASTE OF BREAST MILK: A CASE REPORT**
ANNE SÜTÜNDE SABUNUMSU TAT: OLGU SUNUMU
Nalan KARABAYIR

REVIEW / DERLEME

- 71** | **MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEMELLİ FONKSİYONEL BAĞLANTISALLIK YÖNTEMLERİ**
MAGNETIC RESONANCE IMAGING BASED FUNCTIONAL CONNECTIVITY METHODS
Emre HARI, Ulaş AY, Hüden NEŞE, Ali BAYRAM, Tamer DEMİRALP

MEDIASTINAL LYMPH NODES IN HEALTHY CHILDREN; FREQUENCY, SIZE RANGE AND DISTRIBUTION BY AGE

SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA MEDIASTİNAL LENF GANGLİONLARI; YAŞA GÖRE SIKLIK, BOYUT ARALIĞI VE DAĞILIM

Zuhal BAYRAMOĞLU¹ , Ensar YEKELER¹ 

¹Istanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Department of Radiology, İstanbul, Turkey

ORCID IDs of the authors: Z.B. 0000-0002-2080-2647; E.Y. 0000-0002-5006-8711

Cite this article as: Bayramoglu Z, Yekeler E. Mediastinal lymph nodes in healthy children; frequency, size range and distribution by age. J Ist Faculty Med 2020;83(1):1-9. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0087

ABSTRACT

Objective: Decision making about clinically significant lymph nodes (LN) is crucial. We elaborated the mediastinal LNs based on location, size and age groups.

Material and Method: Contrast enhanced chest computed tomography scans of 150 children who were referred to the radiology department after trauma, were evaluated retrospectively. All participants were divided into five age groups (0-24, 25-60, 61-120, 121-180 and 181-216 months) which included thirty children each. We documented the shortest and longest axis diameters of the largest LNs and their location along with the age and gender of the children. Kolmogorov-Smirnov test, t test, Spearman's correlation analysis assessment and descriptive statistics were expressed using SPSS 22.

Results: Mean ages were 11.53±10.1, 39.4±11.1, 84±15.9, 154.9±17.6, 190±9.3 months in consecutive age groups and 96±69.17 months in general. The most frequent locations with detectable LNs were subcarinal (n:98, 64%), right lower paratracheal (n:88, 57%), right tracheobronchial (n:82, 56%), right upper paratracheal (n:75, 49%) and left tracheobronchial (n:61, %39) lymphatic stations. Mean short and long axis diameters were 3.97±1mm (interquartile range:3.4-5.2) and 7.48±1.98mm (interquartile range:6.3-9.1) among detected 648 LNs, respectively. Both short and long axis diameters of LNs in low cervical, prevascular, subcarinal, right-left paratracheal and right-left tracheobronchial locations were correlated with the age (p<0.05). Both short and long axis diameters of subcarinal LNs (4.78±1.05mm, 9.30±1.8mm) were significantly larger than right lower paratracheal (4.03±0.9mm, 7.94±1.6mm; p:0.001), right tracheobronchial (4.42±1.26mm, 8.59±2.1mm; p:0.04) and right upper paratracheal LNs (3.64±0.79mm, 7.1±1.49mm).

Conclusion: Being aware of the size range for normal mediastinal LNs according to ages and locations would facilitate management and reduce unnecessary interventions and medications.

Keywords: Children, lymph node, mediastinum, computed tomography

ÖZET

Amaç: Klinik olarak anlamlı lenf nodları (LN) hakkında karar vermek çok önemlidir. Mediastinal LNları lokasyon, boyut ve yaş gruplarına göre değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Travma sonrası radyoloji bölümüne yönlendirilen 150 çocuğun kontrastlı göğüs bilgisayarlı tomografi taramaları retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm katılımcılar her biri otuz çocuğu içeren beş yaş grubuna ayrıldı (0-24, 25-60, 61-120, 121-180 ve 181-216 ay). En büyük LNlarının kısa ve uzun eksen-deki çapları konumları, yaş ve cinsiyetlerine göre değerlendirildi. SPSS 22 programı ile Kolmogorov-Smirnov testi, t testi, Spearman korelasyon analizi ve tanımlayıcı istatistikler çalışıldı.

Bulgular: Ortalama yaş, gruplarda sırasıyla 11,53±10,1 ay, 39,4±11,1 ay, 84±15,9 ay, 154,9±17,6 ay, 190±9,3 ay ve toplamda 96±69,17 aydı. LN'larının en sık görüldüğü lokasyonlar subkarinal (n:98, %64), sağ alt paratrakeal (n:88, %57), sağ trakeobronşiyal (n:82, %56), sağ üst paratrakeal (n:75, %49) ve sol trakeobronşiyal (n:61, % 39) lenfatik istasyonlardı. Ortalama kısa ve uzun eksen çapları sırasıyla 647 LN arasında 3.97±1mm (çeyrekler arası aralık: 3,4-5,2) ve 7,48±1,98mm (çeyrekler arası aralık: 6,3-9,1) idi. Alt servikal, prevasküler, subkarinal, sağ-sol paratrakeal ve sağ-sol trakeobronşiyal lokasyonlarda LNlarının hem kısa hem de uzun eksen çapları yaşla korele idi (p<0,05). Subkarinal LN'larının kısa ve uzun eksen çapları (4,78±1,05 mm, 9,30±1,8mm) sağ alt paratrakeal (4,03±0,9mm, 7,94±1,6mm; p:0,001), sağ trakeobronşiyal (4,42±1,26mm, 8,59±2,1mm; p:0,04) ve sağ üst paratrakeal LN'lerden (3,64±0,79mm, 7,1±1,49mm) anlamlı derecede büyüktü.

Sonuç: Yaş ve yerleşime göre normal mediastinal LN'lerin boyut aralığının farkında olmak hasta yönetimi kolaylaştırır, gereksiz müdahaleleri ve ilaç kullanımını azaltır.

Anahtar Kelimeler: Çocuklar, lenf bezi, mediasten, bilgisayarlı tomografi

This study was presented in "Pediatri Günleri Congress (2019, İstanbul) as oral presentation and has been chosen for the best oral presentation award.

Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: incezuhal@yahoo.com

Submitted/Başvuru: 24.10.2018 • Revision Requested/Revizyon Talebi: 19.11.2019 •

Last Revision Received/Son Revizyon: 19.11.2019 • Accepted/Kabul: 27.11.2019 • Published Online/Online Yayın: 10.12.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

INTRODUCTION

Assessment of the pediatric mediastinum is commonly performed by posteroanterior chest roentgenograms. There are several anatomical structures in healthy children contributing to mediastinal wideness such as thymus, great vessels, and sternum. Normal mediastinal lymph nodes (LNs) do not cause deterioration or thickening of mediastinal lines on posteroanterior chest roentgenograms since they are obscured by major vessels and bones. Lateral chest roentgenogram provides partial elimination of superposition of vessels and LNs on posteroanterior chest roentgenograms and clearly demonstrates the paratracheal regions and pulmonary hilum. Lateral chest radiographs have been suggested for detection of any lymphadenopathy which it is accepted as the major sign for diagnosing pulmonary tuberculosis in children (1). It has been suggested that no oval or spheric soft tissue density consistent with lymphadenomegaly are demonstrated around dorsal or inferior to the lower trachea (near the carina) and bronchus intermedius on lateral chest roentgenograms in normal children (2). Evaluation of plain chest radiographs and final decision have been variable among clinicians especially in detecting tuberculous lymphadenopathy (3). Recurrent lymphadenopathy, background lymphoreticular malignancy and additional symptoms such as weight loss and fever with unknown origin or a suspicion of a specific infection such as tuberculosis even if the pulmonary parenchyma is normal, should direct healthcare professionals to a further investigation of LNs with an advanced imaging modality such as computed tomography (CT). An initial PET (Positron Emission Tomography) - CT examination is required to be performed in children with lymphoreticular system malignancy which are mostly seen in the first decade (4). Decision making in children with incidental LNs or refractor lymphadenomegaly is critical either in cases of atypical infections or in suspected cases of neoplasia. In routine practice, even if the causative agent cannot be proven, in cases of suspected tuberculous lymphadenitis, the decision making process between prophylaxis and treatment dose for antituberculous therapy depends on the size and architecture of the LNs. However, the size and the distribution of the hilar and mediastinal LNs on the chest CT based on age have not been well established. The radiation exposure restricts the experiments especially in the pediatric age group. Nowadays, technological developments providing multidetector CT images with thinner slices and lower exposure doses make LNs more detectable than in the past. Therefore, revealing the intrathoracic distribution and size range of LNs in the healthy pediatric population according to ages will result in a reduction of unnecessary medications and interventions.

MATERIAL AND METHOD

Patients

A total of 150 pediatric patients (90 male and 60 female) admitted to the Emergency and Traumatology Department after a trauma and referred to the Radiology Department were included in this study. This study was approved by the İstanbul Faculty of Medicine Ethic Committee (ethics no. 2015 / 1738). We did not receive informed consent from the patients' parents because of the retrospective design, the indication of CT examination for trauma, and our inability to use any personal information. Intravenous contrast enhanced chest CT examinations were selected from the picture archive and communication systems between December 2010-December 2015. Patients who were under follow-up for a background malignancy or hospitalization for severe chest injury were excluded. The patients were divided into five groups, namely 0-24, 25-60, 61-120, 212-180 and 181-216 months, according to their ages when the CT examination was conducted.

Chest CT protocol

Chest CT images were obtained using 0.5 mm x 64 detector CT scanner (Aquillon 64, Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan). All images were obtained using intravenous contrast agent and the patients were in supine position. The chest CT images were obtained with a radiation exposure range according to age, height and mass of the patients. The exposure protocol was; 80-100 kVp up to 1 years, 75 cm and 10 kg; 80-100kVp up to 5 years, 110 cm and 19 kg, 100 -120kVp up to 10 years, 140 cm and 32 kg (in general 1mAs per kg). The CT images were assessed in both pulmonary parenchyma and mediastinum windows by two radiologist with at least five years experience in pediatric radiology. CT images associated with lymphadenopathy due to lung infections, pulmonary



Figure 1a: Axial section of contrast enhanced chest CT reveals left lower paratracheal lymph node.

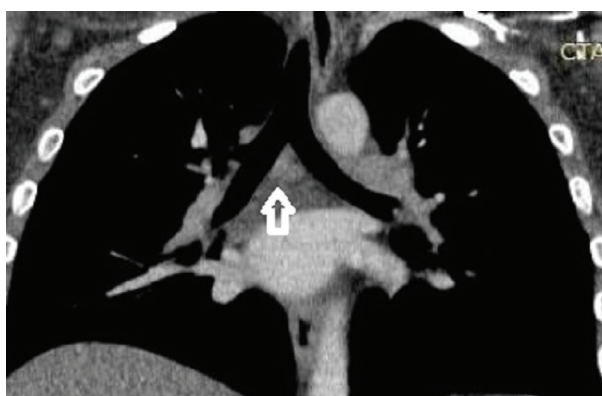


Figure 1b: Coronal section of contrast enhanced chest CT reveals subcarinal lymph node.

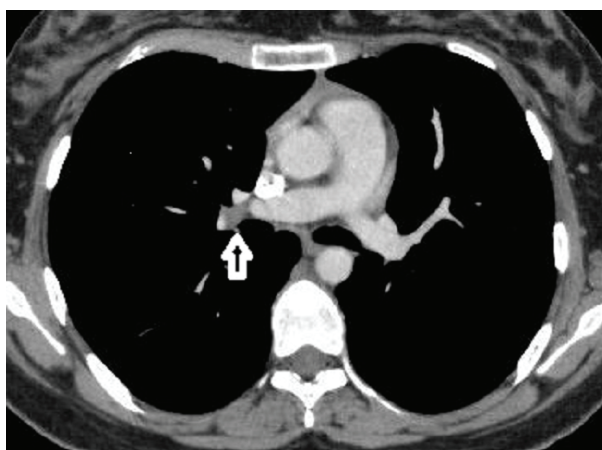


Figure 1c: Axial section of contrast enhanced chest CT reveals right tracheobronchial lymph node.

laceration or mediastinal hematoma were excluded. The mediastinal and hilar lymph node distributions were categorized as low cervical (LC), right upper paratracheal (R-UPT), left upper paratracheal (L-UPT), right (R-LPT) and left lower paratracheal (L-LPT), prevascular (PV), aortopulmonary window (APW), paraaortic (PA), subcarinal (SC), right (R-TB) and left tracheobronchial (L-TB) (Figure 1 a,b,c). LNs according to the margins of the lymphatic

stations described in American Thoracic Society Lymph Node Stations map (5). The presence of detectable LNs in each lymphatic station, and the short and long axis diameters of the largest LNs in each station were assessed on axial sections with coronal and sagittal reconstructions on a work station within the Radiology Department in İstanbul Medical Faculty.

Statistical analysis

SPSS 22 programme was used for statistical purposes. Descriptive statistics of the data were expressed as minimum, maximum, mean, standard deviation and median with interquartile range. Frequencies were expressed as percentages. Distributions of variables were tested by Kolmogorov-Smirnov test. Differences among mean diameters in each station and age group were compared with independent samples t test. Spearman correlation analysis was used in correlation analysis.

RESULTS

Sixty female (mean age: 92.7 ± 68.87 months) and ninety male patients (mean age: 98.05 ± 69.86 months) were included in this study. No significant difference among mean ages was found among genders. Mean ages were 11.53 ± 10.1 months, 39.4 ± 11.1 months, 84 ± 15.9 months, 154.9 ± 17.6 months, 190 ± 9.3 months in age groups respectively and 96 ± 69.17 months in total. Descriptive statistics of both short and long axis diameters of the largest LNs in each station were shown in Table 1 and 2. Median short axis diameter varies between 3.5mm to 5.3 mm among all participants and all lymphatic stations. Median long axis diameter varies between 6.6 mm to 9.5 mm among all participants and all lymphatic stations. Mean values of short and long axis diameters were 3.97 ± 1 mm and 7.48 ± 1.98 mm among the detected 648 LNs respectively. Mean short axis diameters were 3.36 ± 0.59 mm, 3.66 ± 0.8 mm, 3.94 ± 0.82 mm, 4.87 ± 1.34 mm, and 4.27 ± 1.13 mm in age groups respectively. Mean short axis diameters were significantly different between the age groups ($p: 0.001$). Mean long axis diameters were 6.72 ± 1.26 mm, 7.11 ± 1.07 mm, 7.76 ± 1.40 mm, 8.64 ± 2.45 mm, 8.45 ± 2.25 mm in age groups and the differences were statistically significant

Table 1: The mean ages and gender distribution of the participants in each group

Groups (months)	Age (months)	Gender	
	Mean±Standard deviation	Female	Male
1 (0-24)	11.53 ± 10.1	11	19
2 (25-60)	39.4 ± 11.1	14	16
3 (61-120)	84 ± 15.9	11	19
4 (121-180)	154.9 ± 17.6	12	18
5 (181-216)	190 ± 9.3	12	18
Total	96 ± 69	60	90

between the age groups ($p:0.001$). LN detection ratios in each station based on age groups were shown in Table 3. Commonly encountered LNs were found to be R-TB (56% in general; 83% in group 5), SC (64% in general; 80% in group 5), R-LPT (57% in general; 70% in group 1), R-UPT (49% in general; 63% in group 1) and L-TB (63% in group 5) stations. When we compare the long and short axis diameters of commonly encountered lymphatic stations, mean short axis (4.4 ± 1.26 mm) and long

axis (8.59 ± 2.1 mm) diameters of R-TB LNs were significantly greater than L-TB LNs (3.77 ± 0.8 mm and 7.42 ± 1.65 mm; $p:0.001$) (Figure 2). However, no significant difference was found among contralateral LC, UPT and LPT LNs. Mean short (4.03 ± 0.9 mm) and long axis diameters (7.94 ± 1.6 mm) of R-LPT LNs were significantly greater than mean short (3.64 ± 0.79 mm) and long axis (7.1 ± 1.49 mm) diameters of the R-UPT LNs ($p:0.004$). Both R-LPT LNs (mean short axis diameter, 4.03 ± 0.9 mm; mean long

Table 2: Descriptive statistics of the shortest diameters of the lymph nodes in each station

Short axis diameter	Min-max	Median	Mean±SD
R-LC	3.1-7.2	3.6	3.70±0.93
L-LC	3.1-6.1	3.5	3.45±0.74
R-UPT	2.8-6.5	3.6	3.64±0.80
L-UPT	3.6-8.2	3.5	3.63±1.31
PV	3.1-6.5	3.5	3.35±0.79
R-LPT	3.4-7.3	4.2	4.03±0.90
L-LPT	3.7-7.4	4.1	3.93±1.12
APW	3.2-5.1	3.6	3.59±0.79
PA	3.2-4.3	3.5	3.50±0.52
SC	3.6-8.7	5.3	4.79±1.06
R-TB	3.5-8.4	4.5	4.43±1.27
L-TB	3.2-6.4	4.1	3.77±0.84
Total	2.8-8.7	4.1	3.97±1

Min: minimum; max: maximum. R: Right, L: Left, LC: Lower Cervical, UPT: Upper Paratracheal, PV: Prevascular, LPT: Lower Paratracheal, PA: Paraaortic, APW: Aortopulmonary Window, SC:Subcarinal, TB:Tracheobronchial, SD: Standard deviation

Table 3. Descriptive statistics of the longest diameters of the lymph nodes in each station

Long axis diameter	Min-max	Median	Mean±SD
R-LC	5.4-13.1	7	7.11±1.84
L-LC	5.6-11.4	6.7	6.62±1.31
R-UPT	4.8-12.3	7.5	7.16±1.50
L-UPT	5.6-16.3	6.6	6.84±2.02
PV	5.4-12.6	7.3	6.82±1.70
R-LPT	5.1-14.4	8.5	7.94±1.61
L-LPT	5.6-13.0	7.4	7.74±2.14
APW	5.6-12.3	7.5	7.00±1.62
PA	6.5-9.4	8.3	7.42±1.00
SC	5.7-14.2	9.5	9.34±1.83
R-TB	5.5-15.0	8.6	8.60±2.10
L-TB	5.8-12.3	7.5	7.43±1.66

Min: minimum; max: maximum. R: Right, L: Left, LC: Lower Cervical, UPT: Upper Paratracheal, PV: Prevascular, LPT: Lower Paratracheal, PA: Paraaortic, APW: Aortopulmonary Window, SC:Subcarinal, TB:Tracheobronchial, SD: Standard deviation

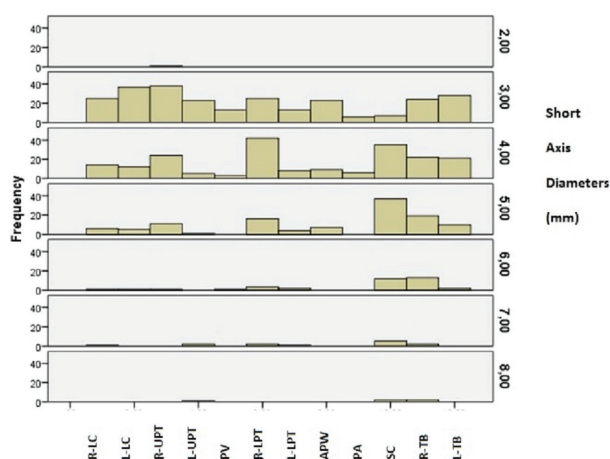


Figure 2: Histograms of the mediastinal lymph nodes; distribution of the lymph nodes by frequency and mean short axis diameters.

axis diameter, 7.94 ± 1.6 mm ($p:0.001$)) and also R-TB LNs (mean short axis diameter, 4.42 ± 1.26 ; mean long axis diameter, 8.59 ± 2.1 mm; $p:0.04$) were significantly smaller than SC LNs (mean short axis diameter, 4.78 ± 1.05 mm; mean long axis diameter, 9.30 ± 1.8 mm). Overall interquartile range for short axis diameters of LNs in children younger than 5 years, 5 to 10 years, and older than 10 years were 3.2-4.13 mm, 3.15-4.75 mm, 3.75-5.9 mm, respectively. Overall interquartile range for long axis diameters of LNs in children younger than 5 years old, 5 to 10 years and older than 10 years were 6.2-8.23 mm, 7.35-8.7 mm, 7.4-11.4 mm, respectively. Correlative results of ages and LN diameters by Spearman's correlation analysis were shown in Table 5 (Figure 3). Both short and long axis diameters of LNs located in R-LC, PV, SC, bilateral LPT and TB lymphatic stations were correlated with age ($p < 0.05$) (Table 4). Mild positive correlations were found

Table 4: Lymph node prevalence by percent in each station and age groups.

Groups (months)	R-LC	L-LC	R-UPT	L-UPT	PV	R-LPT	L-LPT	PA	APW	SC	R-TB	L-TB
1 (0-24)	23	50	63	6	4	70	23	26	0	70	66	60
2 (25-60)	23	23	50	30	3	53	20	20	0	53	46	36
3 (61-120)	30	36	50	23	6	56	16	33	6	66	43	30
4 (121-80)	23	30	46	16	3	40	10	20	23	53	43	6
5 (181-216)	46	36	36	30	6	66	30	30	10	80	83	63

Min: minimum; max: maximum. R: Right, L: Left, LC: Lower Cervical, UPT: Upper Paratracheal, PV: Prevascular, LPT: Lower Paratracheal, PA: Paraaortic, APW: Aortopulmonary Window, SC: Subcarinal, TB: Tracheobronchial

Table 5: Spearman correlation analysis of the lymph node size with age in each lymphatic station.

	Short axis diameter		Long axis diameter	
	r	p	r	p
R-LC	0.345	0.018	0.296	0.043
L-LC	0.173	0.207	0.006	0.966
R-UPT	0.266	0.021	0.128	0.270
L-UPT	0.155	0.397	0.112	0.549
PV	0.735	0.001	0.734	0.001
R-LPT	0.297	0.005	0.352	0.001
L-LPT	0.495	0.007	0.514	0.006
APW	0.435	0.006	0.185	0.259
PA	0.121	0.708	0.102	0.753
SC	0.402	0.001	0.423	0.001
R-TB	0.598	0.001	0.644	0.001
L-TB	0.697	0.001	0.602	0.001

Statistically significance levels (p) and correlation coefficients (r) were given. Bold values represents statistically significant results. R: Right, L: Left, LC: Lower Cervical, UPT: Upper Paratracheal, PV: Prevascular, LPT: Lower Paratracheal, PA: Paraaortic, APW: Aortopulmonary Window, SC: Subcarinal, TB: Tracheobronchial

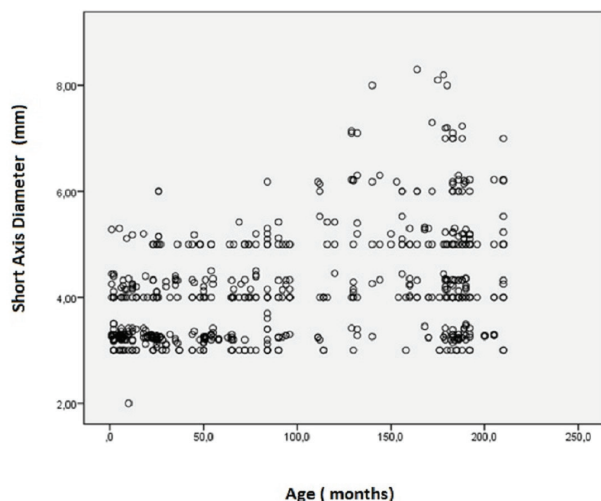


Figure 3: Scatter dot plot of the of the short axis diameters with age presenting positive correlation.

among the age groups with short axis diameters of R-LC, R-UPT, R-LPT LNs. Moderate positive correlations were found among the age groups with short axis diameters of L-LPT, APW, SC, R-TB and L-TB LNs.

DISCUSSION

Differentiation of lymphadenitis from lymphoreticular malignancies is an important diagnostic dilemma in the pediatric age group. Several studies have recently been published investigating ultrasonographic evaluation of LNs along with ultrasound based novel applications. A comparative study evaluating cervical LNs in children (6) showed that median shortest diameter, shape index and volume of the LNs were significantly higher in the lymphoma group when compared with the lymphadenitis group and the normal population. The shape index (the ratio of short axis to the long axis diameter on the longitudinal section) is a well known criteria for differentiating neoplastic processes from inflammatory and infectious disorders of LNs. Among the cases included, cut-off values for the shape index of the LNs in differentiating lymphadenitis from normal and in differentiating lymphoma from lymphadenitis were found as 55% (diagnostic accuracy: 78%) and 65% (diagnostic accuracy: 68%) respectively (6). Once a malignant lymphoproliferation begins, the shortest diameter increases more than the longest diameter and the shape of the LNs transforms to spherical from ovoid form. Therefore, the short axis diameter is worth being more focused on in cases of suspected neoplasia. On the other hand, in cases of inflammatory disorders, both long and also short axis diameters and also the number of the LNs in the lymphatic stations are expected to be increased without any architectural distortion.

Ultrasonography-based applications in many ultrasound techniques have been used to distinguish the cause of

lymphadenomegaly or to differentiate them from neoplastic processes, such as elastography (7) and microvascular imaging (6) as well as scoring systems (8,9). In a study comparing the ultrasound, roentgenogram and CT findings of mediastinum in children with tuberculous infections, there were cases of mediastinal lymphadenopathy on ultrasound evaluation in most of the patients with normal radiographic evaluation, some of them also being confirmed with CT (10). Anterior mediastinal and subcarinal regions were reported to be clearly evaluated by ultrasonography and parasternal approach by differentiating hypoechoic LNs from the hyperechoic mediastinal fat tissue (11,12). Mediastinal radioopacities seen on chest roentgenograms of children should be demonstrated with real time ultrasonography as a radiation free imaging modality providing also a biopsy guidance. Therefore, ultrasonography would be used both in determining paratracheal and aortopulmonary LNs (11) and also for follow-up. On the other hand, in contrary to superficial lymphatic stations such as cervical, axillary and inguinal lymphatic stations, all of the mediastinal lymphatic stations especially hilar regions could not be evaluated clearly by ultrasonography based applications due to pulmonary artifacts. CT and magnetic resonance imaging of the chest have considerable diagnostic value in detection of mediastinal LNs. Magnetic resonance imaging modality has several limitations in early childhood such as the need of sedation, being late and expensive to perform. However, MRI provides novel technical advantages by parallel imaging, shared echo-technique and rotating phase encoding to deal with cardiac and respiratory motion in addition to its previously known superiority as providing functional and chemical information (13). CT provides higher geometrical resolution due to thin slices but has a general limitation as radiation exposure. There was a high correlation between CT data and cadaveric studies in adults especially in right sided (14) mediastinal and hilar LNs (15). The dependence of the LN size to the location (15) and predictive value of the short axis diameter for LN volume were been reported (14). The points to be discussed are the normal size range and incidence of the mediastinal LNs for the healthy pediatric population which would be clarified with a gold standard imaging modality such as CT examination of the chest. Dimensional evaluation of the mediastinal and hilar LNs in the healthy pediatric population would provide a great deal of data in decision making. Therefore, previous chest CT data of the healthy children is invaluable in providing a normative scale for mediastinal LNs.

There has not been enough reported data concerning the normal size of mediastinal and hilar LN in children detected by CT examination. Miller et al. evaluated 213 patients aged newborn to twenty years without previous intrathoracic pathology or malignancy and reported no depicted mediastinal LNs (16). Delacourt et al. examined chest CT of ten patients without bronchopulmonary infection

within the six weeks prior to the examination. They found only right paratracheal and hilar LNs with smaller diameters. Cut-off values of LN diameters for R-PT lymphatic station were reported as 5 mm in children younger than four years of age and 7 mm in children older than 8 years of age, while those were 4mm and 6mm for hilar zones respectively (17). These studies were not satisfactory after providing thinner slices with multidetector CT devices.

Technological developments allow thin section CT images with increased contrast and geometrical resolution in addition to decreased artifacts. However, mediastinal enlargement especially in early childhood would be confusing because of the limited mediastinal fat tissue as a distinguishing endogeneous contrast. CT examinations in early ages require intravenous contrast medium injection. In terms of quality, mediastinal vessels and thymus would obscure lymphatic stations and non-enhanced CT would be false negative especially in infants and younger children. We selected chest CT examinations with intravenous contrast administration for evaluation of any solid organ laceration after trauma in order to deal with this problem. Heterogeneous enhancement (18), and 'ghost-like' ring enhancement of LNs (19) are described for specific infections such as tuberculosis lymphadenitis which could be diagnosed with contrast enhanced CT. Slice thickness is a technical parameter that is important when comparing with follow-up studies. The images we selected had been obtained with 0.5mm slice thickness that is adequate to detect all clinically significant LNs in all mediastinal stations. Previous data regarding mediastinal LN size of children on multidetector CT has been provided in recent studies with 5 mm (n:120) (20) and 0.65 mm (n: 99) (21) slice thickness. We detected at least one LN in 99.7% of the patients. Our inspection ratio was similar but slightly higher than Jong et al. (%96) (20) and significantly higher in contrast to previous studies reporting no detectable mediastinal LNs in children (16). The slightly higher incidence of our LN detection rate could be due to thinner slices. Therefore, the presence of the LNs would be assessed as normal but size and numbers have to be elaborated. The relatively lower incidence (82%) detected by the recent study, could be explained by the inhomogeneous age group and older age group (median; age range: 13.5 years; 4-18) (21). We found commonly encountered LNs in the SC (64%), R-LPT (57%), R-TB (56%), R-UPT (49%) and L-TB (39%) regions. The reported incidences were similar to the findings of Jong et al. (20) except the lower incidence of APW LNs in our study and we found a higher incidence of SC LNs than in the previous study (21) (15%). PV and paraesophageal lymphatic stations were less commonly encountered locations in our study.

It is a point of interest if the diameters of the LNs change among lymphatic station and age groups. In contrary to the thymic tissue regress by adolescent age group, the

number and diameter of the LNs may increase by age due to uninvolitional duration. A recent study revealed an increase in number of the LNs in children older than ten years relative to first decade (21). Additionally, our findings revealed a significant increase in both short and long axis dimensions by age. Interquartile range for short and long diameters of LNs of children younger than 5 years, 5 to 10 years and older than 10 years old increases respectively in correlation with these results. Short axis diameters larger than 6 mm and long axis diameter larger than 11 mm should be evaluated carefully at any age. Maximal diameters of the LNs detected in recent studies were up to 7mm in the general pediatric population (21). In correlation with this, some studies report this to be 7 mm in children up to 10 years old (20), and 10 mm in children older than 10 years old. Along with increased size and age threshold, significant positive correlation of the size with age, have been reported in our study and also in previous data (20). The largest mean diameter was found for SC lymphatic station without significant difference of means among different lymphatic stations (21). An added diagnostic value of our study in relation to the previous data is the location dependant size range with a large scale study. We documented significant difference of the mean longest and shortest diameters among SC, LPT and UPT LNs. These lymphatic stations can be arranged as SC, LPT and UPT from larger to smaller respectively. As the jugulodigastric LNs are greater than other anterior and posterior cervical LNs, the mediastinal LN size should be managed based on the site in which it is located. SC LNs have been reported as more prominent in healthy adults (22), of which the largest regress more slowly or they persist. Although, the subcarinal LNs are more likely to be obscured with cardiac siluet on chest roentgenograms, radiologists should be aware of the highest inspection ratio and also larger diameters of SC LNs to rule out any lymphadenomegaly. Lateral chest roentgenogram has been reported as superior to the posteroanterior roentgenograms (23) for detection of SC LNs. Also, the thickness of the right paratracheal line corresponding to R-UPT and R-LPT lymphatic stations on chest roentgenograms gains importance with the results of our study. Since the largest diameter of short axis dimensions of LNs were smaller than 4 mm, a paratracheal line thicker than 4 mm should be evaluated with doubt.

Mediastinal lymphadenopathy in children has been reported as a fingerprint of pulmonary tuberculosis infection (24). The only positive finding in a symptomatic patient in childhood tuberculosis may be lymphadenopathy (25) which is commonly encountered in the SC region (19). Association of lymphadenopathy with tuberculosis infection has been found stronger than community acquired bacterial pneumonia (26). In studies performed on pediatric patients with tuberculosis infection, 46% of them presented LNs larger than 1cm (24,27) which is not common in the

healthy population. The frequency of enlarged LN distribution in patients with tuberculosis was found to be in SC (90%), TB (85%) and anterior mediastinal (79%) (19) which are greater than the incidence seen in the normal pediatric population. The most common sites were reported as RPT followed by TB (25,28), PT (84.1%), SC (76.1%), pretracheal (56.8%), precarinal (54.5%), and right TB (52.3%) (18) lymphatic stations. Although the presence of the LNs supports the diagnosis of infectious disease, the maximal shortest diameter would be more effective in supporting the presence of pulmonary infection in association with lymphadenitis. Lack of size criteria in clinical practice for detected mediastinal LNs in children has been discussed (29) and we provided thresholds based on lymphatic sites and also age groups with a large scale data. The most common pathological LNs infected with tuberculosis and also commonly encountered physiological LNs in our study are seen in the R-UPT and R-LPT regions. A study comparing simultaneous radiographs and chest CT of the infected children revealed that up to 60% of the infected children presenting normal chest radiograph showed lymphadenopathy on CT (17). Therefore in suspected contact and clinical outcome, chest CT examinations would help us to achieve clear diagnosis with clear cut-off values.

Our study has some limitations. The first is that retrospective design was preferred because of the radiation exposure, therefore the included patient population was heterogeneous. Despite the exclusion criteria, we could not exclude extrapulmonary lymph node infections without significant necrosis and calcification. We could not widely achieve the immune and nutritional status of the participants.

In conclusion, an increased number of examinations and advanced technologic devices cause the LNs to be more visible. Malignant lymphoproliferative disorders and specific infections as tuberculous are higher within the first decade of a child's life. In contrast to adults, children with tuberculosis contacted in underdeveloped countries and at pre-adolescent age are at high risk of developing tuberculosis, especially as lymphadenitis form, and also this group has a higher risk of pulmonary infection. In order to treat the patient with antituberculous treatment, the status of the mediastinal LNs should be clearly examined. Any deviation of mediastinal lymph node size from normal distribution should be reported to healthcare professionals as a pathological finding. The fine boundary between prophylaxis and treatment options depends on the size of the lymph nodes. Being aware of normal size range based on age groups and based on lymphatic stations would facilitate the management and reduce redundant diagnostic interventions and excess medication.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the İstanbul Faculty of Medicine Local Ethics Committee. (No: 2015/1738).

Informed Consent: Informed consent was not received due to the retrospective nature of the study.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- E.Y., Z.B.; Data Acquisition- Z.B.; Data Analysis/Interpretation- E.Y., Z.B.; Drafting Manuscript- Z.B.; Critical Revision of Manuscript- E.Y., Z.B.; Final Approval and Accountability- E.Y., Z.B.; Technical or Material Support- E.Y., Z.B.; Supervision- E.Y., Z.B.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (No: 2015/1738).

Bilgilendirilmiş Onam: Retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.Y., Z.B.; Veri Toplama- Z.B.; Veri Analizi/Yorumlama-E.Y., Z.B., Y.Ö.İ., H.K., A.F.A.; Yazı Taslağı- Z.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- E.Y., Z.B.; Son Onay ve Sorumluluk- E.Y., Z.B.; Malzeme ve Teknik Destek- E.Y., Z.B.; Süpervizyon- E.Y., Z.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Andronikou S, Wieselthaler N. Modern imaging of tuberculosis in children: thoracic, central nervous system and abdominal tuberculosis. *Pediatr Radiol* 2004;34(11):861-75. [\[CrossRef\]](#)
2. George A, Andronikou S, Pillay T, Goussard P, Zar HJ. Intrathoracic tuberculous lymphadenopathy in children: a guide to chest radiography. *Pediatr Radiol* 2017;47(10):1277-82. [\[CrossRef\]](#)
3. Du Toit G, Swingler G, Iloni K. Observer variation in detecting lymphadenopathy on chest radiography. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(9):814-7.
4. Kelly CS, Kelly RE. Lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am* 1998;45(4): 875-88. [\[CrossRef\]](#)
5. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, Drake RL, Abbott GF, Rice TW. International association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration. *Radiographics* 2014;34(6):1680-91. [\[CrossRef\]](#)
6. Bayramoglu Z, Caliskan E, Karakas Z, Karaman S, Tugcu D, Somer A, et al. Diagnostic performances of superb microvascular imaging, shear wave elastography and shape index in pediatric lymph nodes categorization: a comparative study. *Br J Radiol* 2018;91(1087):20180129. [\[CrossRef\]](#)
7. Bhatia KS, Cho CC, Tong CS, Yuen EH, Ahuja AT. Shear wave elasticity imaging of cervical lymph nodes. *Ultrasound Med Biol* 2012;38(2):195-201. [\[CrossRef\]](#)

8. Ryu KH, Lee KH, Ryu J, Baek HJ, Kim SJ, Jung HK, et al. Cervical Lymph Node Imaging Reporting and Data System for Ultrasound of Cervical Lymphadenopathy: A Pilot Study. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206(6):1286-91. [\[CrossRef\]](#)
9. Shen H, Lv G, Ke L, Li L, Zheng C, Yang S. The Clinical Value of New Scoring System of Cervical Lymph Node. *Ultrasound Q* 2019;35(3):269-74. [\[CrossRef\]](#)
10. Bosch-Marcet J, Serres-Créixams X, Zuasnarbar-Cotro A, Codina-Puig X, Català-Puigbó M, Simon-Riazuelo JL. Comparison of ultrasound with plain radiography and CT for the detection of mediastinal lymphadenopathy in children with tuberculosis. *Pediatr Radiol* 2004;34(11):895-900. [\[CrossRef\]](#)
11. Wernecke K, Pötter R, Peters PE, Koch P. Parasternal mediastinal sonography: sensitivity in the detection of anterior mediastinal and subcarinal tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150(5):1021-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Dietrich CF, Chichakli M, Bargon J, Wehrmann T, Wiewrodt R, Buhl R, et al. Mediastinal lymph nodes demonstrated by mediastinal sonography: activity marker in patients with cystic fibrosis. *J Clin Ultrasound* 1999; 27(1): 9-14. [\[CrossRef\]](#)
13. Kapur S, Bhalla AS, Jana M. Pediatric Chest MRI: a review. *Indian J Pediatr.* 2019;86(9):842-53. [\[CrossRef\]](#)
14. Quint LE, Glazer GM, Orringer MB, Francis IR, Bookstein FL. Mediastinal lymph node detection and sizing at CT and autopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147(3):469-72. [\[CrossRef\]](#)
15. Genereux GP, Howie JL. Normal mediastinal lymph node size and number: CT and anatomic study. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142(6):1095-100. [\[CrossRef\]](#)
16. Miller FH, Fitzgerald SW, Donaldson JS. CT of the azygoesophageal recess in infants and children. *RadioGraphics* 1993;13(3):623-34. [\[CrossRef\]](#)
17. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, de Blic J, Sayeg N, Lallemand D, et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Arch Dis Child* 1993; 69(4): 430-432. [\[CrossRef\]](#)
18. Mukund A, Khurana R, Bhalla AS, Gupta AK, Kabra SK. CT patterns of nodal disease in pediatric chest tuberculosis. *World J Radiol* 2011;3(1):17-23. [\[CrossRef\]](#)
19. Andronikou S, Joseph E, Lucas S, Brachmeyer S, Du Toit G, Zar H, et al. CT scanning for the detection of tuberculous mediastinal and hilar lymphadenopathy in children. *Pediatr Radiol* 2004;34(3):232-6. [\[CrossRef\]](#)
20. Jong PA, Nieuvelstein RJA. Normal mediastinal and hilar lymph nodes in children on multi-detector row chest computed tomography. *Eur Radiol* 2012;22(2):318-21. [\[CrossRef\]](#)
21. Hochhegger B, Alves G, dos Santos Marchiori E, Irion KL. Mediastinal lymph nodes and pulmonary nodules in children: multi-detector computed tomography findings in a cohort of healthy subjects. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(1):35-37. [\[CrossRef\]](#)
22. Glazer M, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Brookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144(2):261-5. [\[CrossRef\]](#)
23. Naranje P, Bhalla AS, Sherwani P. Chest tuberculosis in children. *Indian J Pediatr* 2019; 86(5):448-58. [\[CrossRef\]](#)
24. Andronikou S, Brauer B, Galpin J, Brachmeyer S, Lucas S, Joseph E, et al. Interobserver variability in the detection of mediastinal and hilar lymph nodes on CT in children with suspected pulmonary tuberculosis. *Pediatr Radiol* 2005;35(4):425-28. [\[CrossRef\]](#)
25. Leung AN, Muller NL, Pineda PR, Fitzgerald JM. Primary TB in childhood: radiographic manifestations. *Radiology* 1992;182(1):87-91. [\[CrossRef\]](#)
26. Peng SSF, Chan PC, Chang YC, Shih TTF. Computed tomography of children with pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection. *J Formos Med Assoc* 201;110(12):744-9. [\[CrossRef\]](#)
27. Swingler GH, Toit GD, Andronikou S, Merwe L, Zar HJ. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005;90(11): 1153-6. [\[CrossRef\]](#)
28. Kim WS, Moon WK, Kim IO, Lee HJ, Im JG, Yeon KM, et al. Pulmonary tuberculosis in children: evaluation with CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(4):1005-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Andronikou S. Pathological correlation of CT-detected mediastinal lymphadenopathy in children: the lack of size threshold criteria for abnormality. *Pediatr Radiol* 2002;32(12):912. [\[CrossRef\]](#)

MIDTERM OUTCOMES OF TIBIAL TUBERCLE ANTEROMEDIALISATION (FULKERSON PROCEDURE) FOR PATELLOFEMORAL MALALIGNMENT

PATELLOFEMORAL DİZİLİM BOZUKLUĞUNDA TİBİAL TÜBERKÜL ANTEROMEDİALİZASYON (FULKERSON) CERRAHİSİNİN ORTA DÖNEM SONUÇLARI

Ömer Naci ERGİN¹ , Mehmet AŞIK¹ , Ömer Faruk TAŞER² 

¹Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, Istanbul, Turkey

²Acibadem Hospital Fulya, Department of Orthopaedics and Traumatology, Istanbul, Turkey

ORCID IDs of the authors: Ö.N.E. 0000-0001-6848-6930; M.A. 0000-0002-8810-639X; Ö.F.T. 0000-0002-5938-776X

Cite this article as: Ergin ON, Asik M, Taser OF. Midterm outcomes of tibial tubercle anteromedialisation (Fulkerson procedure) for patellofemoral malalignment. J Ist Faculty Med 2020;83(1):10-6. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0070

ABSTRACT

Objective: Patellofemoral malalignment is a known risk factor for instability, anterior knee pain, chondropathy and arthrosis. Patellofemoral malalignment with a laterally positioned tibial tubercle that results in symptoms of pain and/or instability can be effectively managed with a tibial tubercle osteotomy.

Material and Method: We present long term results of 50 knees of 45 patients with patellofemoral malalignment treated with Fulkerson osteotomy at our institution.

Results: The mean follow-up time was 116,9 months (60-204). Significant improvement was observed at all of the radiographic parameters when compared with the preoperative values of our cohort. We found that patients' postoperative quality of life increased significantly according to various pain and functional scales.

Conclusion: In conclusion, Fulkerson osteotomy is successful in the treatment of patients with lateral patellar instability and/or patellofemoral chondrosis/arthrosis owing to patellofemoral malalignment. We believe that careful patient selection is the most important factor determining the overall outcome.

Keywords: Patellofemoral malalignment, Tibial tubercle anteromedialisation, Fulkerson osteotomy

ÖZET

Amaç: Patellofemoral dizilim bozukluğu instabilite, diz önu ağrısı, kondropati ve artroz için bilinen bir risk faktörüdür. Tibial tüberkülün lateral yerleşimli olduğu, ağrı ve/veya instabilite şikayeti olan patellofemoral dizilim bozukluğu tibial tüberkül osteotomisi ile etkin bir şekilde tedavi edilebilir.

Gereç ve Yöntem: Biz çalışmamızda patellofemoral dizilim bozukluğu olup kliniğimizde Fulkerson osteotomisi yapılmış olan 45 Hastanın toplam 50 dizinin uzun dönem sonuçlarını sunmaktayız. Ortalama takip zamanı 116,9 aydır (60-204).

Bulgular: Bizim kohortumuzda tüm radyolojik parametrelerde preoperatif değerlere göre anlamlı gelişme görülmüştür. Hastalarımızın çeşitli fonksiyonel ve ağrı skorlamalarına göre yaşam kaliteleri postoperatif anlamlı olarak artmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, Fukerson osteotomisi patellofemoral dizilim bozukluğu zemininde lateral patellar instabilite ve/veya patellofemoral kondroz/artrozu olan hastalarda tedavide başarılı bir yöntemdir. Dikkatli hasta seçiminin sonucu etkileyen en önemli faktör olduğuna inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Patellofemoral dizilim bozukluğu, Tibial tüberkül anteromedializasyonu, Fulkerson osteotomisi

Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: omnaer@gmail.com

Submitted/Başvuru: 28.08.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 18.09.2019 •

Last Revision Received/Son Revizyon: 18.09.2019 • **Accepted/Kabul:** 18.09.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 08.11.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

INTRODUCTION

Patellofemoral malalignment is a known risk factor for instability, anterior knee pain, chondropathy and arthrosis (1). Although initially managed conservatively, when conservative treatment methods fail, surgical interventions are considered.

Many surgical procedures have been described for the management of patellofemoral instability and chondropathy/arthrosis including lateral release (2), medial imbrications (3), medial patellofemoral ligament (MPFL) reconstruction (4), patellofemoral arthroplasty. Chondropathy or instability in the setting of an increased tibial tubercle-trochlear groove (TT-TG) distance can be effectively managed with a tibial tubercle osteotomy. With a single oblique osteotomy and without the need of a bone graft, Fulkerson procedure (5), which not only provides the patellar stabilizing effect through medialization of Elmslie-Trillat (6), one of the most popular tibial tubercle transfer methods, but also furnishes Maquet's effect of transferring the load onto healthy proximal cartilage on the patella through anteriorization (7), has become one of the most preferred surgical methods in solving patellofemoral problems resulting from malalignment. The aim of our study is to present the mid term outcomes of our patients who underwent tibial tubercle antero-medialisation (Fulkerson osteotomy) for patellofemoral malalignment/instability.

Table 1: Patients according to their diagnoses

Diagnosis	Total number
Patellofemoral chondropathy/ arthrosis	
Post-traumatic	1
Patellofemoral malalignment	
Chronic subluxation +/- history of dislocation	13
Anterolateral compression syndrome	10
Patellofemoral instability	
Subluxation	
Tilt (+)	1
Tilt (-)	5
Dislocation	
Recurrent	11
Habitual	6
Post-traumatic	3
Total	50
	(45 patients)

MATERIAL AND METHOD

Institutional Review Board (IRB) approval was obtained for the study. Patient consents were obtained retrospectively. We evaluated 50 knees of 45 patients (13 males, 32 females) who had the diagnoses of lateral patellar instability and/or patellofemoral chondropathy/arthrosis due to patellofemoral malalignment, who did not respond to conservative treatment for at least 6 months and who were treated with Fulkerson osteotomy between March 1995 and March 2007 at our institution. Patients with open growth plates and previous knee surgery were excluded from the study. Patients' diagnoses are summarized in Table 1.

The demographic information of the patients, including age at the time of surgery as well as gender, was collected along with relevant operative data such as surgical procedures and intraoperative complications. For radiographic evaluation, patellofemoral congruence angle and lateral patellofemoral angle were measured on the Merchant axial radiographs taken at 30° knee flexion, and on the lateral radiographs taken while weight-bearing at 30° knee flexion. Modified Insall-Salvati and Caton indices were calculated. The tibial tubercle-trochlear groove (TT-TG) distances and patellar tilt angles were measured via axial computed tomography (CT) scans at 20° of knee flexion. All radiographic measurements were performed pre- and post-operatively, and the final post-operative follow up took place within a minimum of five years.

For objective evaluation, both before and after the operation, IKDC subjective knee evaluation form, HSS knee score, Oxford knee score, Knee Outcome Survey-Activities of Daily Living scale, modified Lysholm knee score, Tegner activity scale, Kujala patellofemoral scoring and Fulkerson patellofemoral scoring were applied to each patient.

Data was analyzed with SPSS (SPSS Inc. Chicago Illinois USA) 21.0 statistical software. The values of the preoperative and postoperative data were compared using the paired t-test. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Surgical technique

Our surgical indications for Fulkerson osteotomy were complaints of anterior knee pain and / or patellofemoral instability which had occurred for at least 1 year and had not responded to at least 6 months of physical therapy and rehabilitation, patellofemoral brace and 3 weeks of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs.

The patient is positioned supine on the operating table and tourniquet is applied on the upper thigh. The surgery begins with knee arthroscopy using standard portals in supine position with the knee flexed 90 degrees off the table when necessary. All three compartments of the knee are also inspected. Cartilage and menisci are exam-

ined. Cartilage changes of the patellofemoral joint, static and dynamic alignment (patellar tracking) are also examined and any pertinent findings are noted. After the arthroscopic examination, an oblique incision is made from the lateral of patella extending distally 7-8 cm to the tibial tubercle. The lateral retinaculum is evaluated and released. The patellar tendon and tibial tubercle are exposed. If patellar joint surface debridement has not been sufficiently performed before, the patella is rotated and the articular surface is examined. If needed, patellar drilling and shaving of the marginal osteophytes is performed. Later, the proximal anterior compartment muscle (tibialis anterior) is released from the tibia with sharp dissection and taken posteriorly with the aid of a periosteal elevator. The anteromedial tibial periosteum is marked distally and medially (Figure 1). Three K-wires are placed colinearly in a medial to lateral direction at the planned osteotomy angle. The angle of the osteotomy can now be visualized, and adjusted as needed. The ori-

entation of the osteotomy in the sagittal plane is towards anterior from proximal to distal at about 5-7 cm length from the tibial tubercle. The distal part of the osteotomy should be designed so that 2-3 mm bone thickness is left on the pedicle on the hinge part.

After completing the proximal parts of the osteotomy, anteromedialization of the tubercle is achieved by sliding it medially (Figure 2). At this stage, osteotomy is temporarily fixed with a k-wire and patellar movement is checked with the flexion-extension of the knee for stable fixation of the osteotomy, two or three 4.5 mm cortical screws (or one 6.5 mm spongiosis and one 4.5 mm cortical screw) are used with lag screw technique (Figure 3). After the screws are inserted, the osteotomy and screws are checked by fluoroscopy and the appropriate length screws are placed. The skin is closed with interrupted sutures. The extremity is wrapped with an elastic bandage and immobilized in a hinged brace or immobilizer.

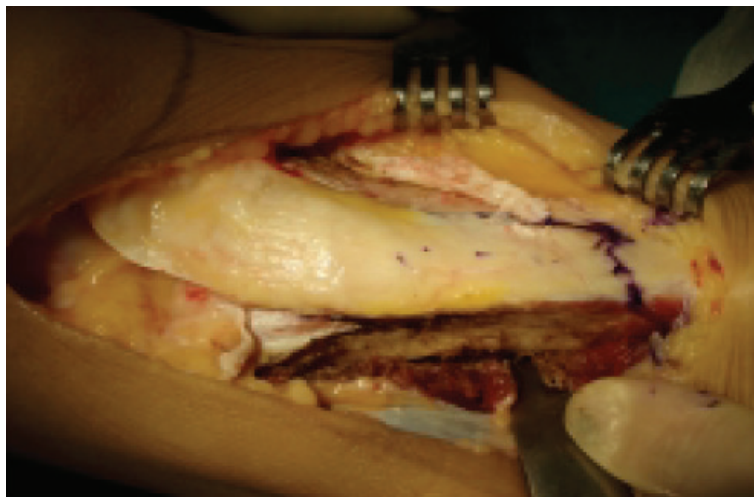


Figure 1: Exposure: Anterior compartment muscles are subperiosteally elevated with sharp dissection and the anteromedial tibial periosteum is marked medially and distally.



Figure 2: The osteotomized tubercle is anteromedialized.

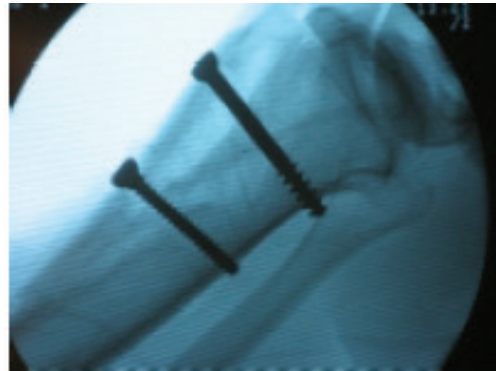


Figure 3: Final control of screw sizes with C-arm.

Postoperative protocol

After the surgery the knee is placed in a immobiliser or hinged knee brace. Exercises such as ankle pumping (dorsiflexion-plantarflexion), isometric quadriceps strengthening, and non-weightbearing walking are performed as tolerated. Passive range of motion is begun on the 2nd day and 90 degrees are achieved on the 3rd-4th days after surgery. During the 8th-12th weeks, the brace is removed and full-weightbearing is allowed. On the 3rd month after surgery, mild jogging, proprioception exercises and partial sports activities are recommended.

RESULTS

50 knees of 45 patients (13 males, 32 females) with a mean age of 31.18 (16-56) at the time of operation were evaluated. These patients had previously been diagnosed with lateral patellar instability (22 patients (49%), 4 bilateral) and/or patellofemoral chondropathy/arthrosis (23 patients (51%), 1 bilateral) due to patellofemoral malalignment and had been treated with Fulkerson osteotomy. Thirteen patients had surgery on the right knee, twenty-seven on the left, and 5 patients had bilateral procedures at different stages. The mean follow-up time was 116.9 months (60-204). All the patients had anterior knee pain preoperatively. The movie-theatre sign; which is pain due to passive 90° knee flexion of long duration, was present in 43 (97%) of 45 patients. "Fairbank's apprehension test" was recorded as positive in twenty-four of the 26 knees which had been diagnosed with patellar instability (92%) on a pre-operative physical examination. Post-operatively the same examination was repeated and was negative in 22 of these 24 patients (91.66%). As additional surgical interventions, the following treatment was administered: in 11 knees medial plication/imbrication and VMO advancement, in 15 knees conventional cartilage resurfacing procedures, in 9 knees OATS and in 7 knees patellar denervation. These are summarized in Table 2.

20 of the 26 patients who had surgery for patellofemoral joint instability had a history of lateral patellar dislocation. In the postoperative follow-up period, patellar dislocation did not recur in any patient. The remaining six patients who had a chief complaint of chronic recurrent lateral subluxation did not experience any giving way in their knees during the postoperative period.

Table 2: Additional procedures during Fulkerson osteotomy

Procedure	Number of patients
Realignment procedures*	
Medial plication/imbrication	9
VMO advancement	2
Medial retinacular release	1
Chondral procedures	
Patellar Drilling	7
Microfracture	3
Chondral shaving	4
Thermal chondroplasty	1
OATS	
Patella	7
Trochlea	2
Patellofemoral joint procedures	
Patellar denervation	7
Patellar cyst excision	1
Hoffa resection	1
Plica excision	2
Tibiofemoral joint and capsular procedures	
Partial medial meniscectomy	3
Baker cyst excision	1
Posterior capsular release	1

*Lateral retinacular release as described by Fulkerson in his original technique was performed in all cases and therefore is not included in the table

According to modified Lysholm knee score, 41 knees (84%) were rated as excellent-good, 5 knees (10%) as fair and 4 knees (8%) as poor. According to Kujala patellofemoral scoring, 35 knees (70%) were rated as excellent-very good-good, 4 knees (8%) as fair and 11 knees (22%) as poor; and according to Fulkerson patellofemoral scoring, 38 knees (76%) were rated as excellent-very good-good, 7 knees (14%) as fair and 5 knees (10%) as poor. According to Tegner activity scale, the mean activity level increased from 3.84 to 4.78 ($p < 0.001$). According to all other four knee evaluation scales, statistically significant increases were achieved in the mean values. The changes in the preoperative mean values of the radiographic parameters after the operation were as follows: congruence angle from 24.48 [(+2)-(+81)] to -1.54 [(-28)-(+47)], modified Insall-Salvati index from 2.09 (1.28-3.15) to 1.90 (1.01-2.42), Caton index from 1.20 (0.52-1.57) to 1.05 (0.25-1.70) ($p < 0.001$). All but one (97.7%) of the lateral patellofemoral angles were opening laterally after the operation.

Post-operative complications included proximal metaphyseal fracture of the tibia in one patient which required surgical treatment, arthrofibrosis of the knee in four patients, three of which were treated with arthroscopic surgery, reflex sympathetic dystrophy mild-to-moderate in severity in three patients who were then treated with NSAIDs and physical therapy, and deep vein thrombosis in one patient. The latter condition did not cause massive pulmonary thromboembolism and was treated medically. Neurovascular injury, deep surgical wound infection, compartment syndrome or nonunion of the osteotomy did not occur in any patient.

DISCUSSION

Anteromedialization of the tibial tubercle along an oblique osteotomy line for the patients with symptomatic patellofemoral malalignment and patellofemoral pain can be understood more easily when considered as an alternative to the Maquet process. Fulkerson (5) reported that this procedure is a good treatment option for patellofemoral chondropathy /arthrosis secondary to patellofemoral malalignment.

The effect of lateralized tibial tubercle on the static patellar position and patellar tracking can result in an increase in the lateral force vector of quadriceps, so Fulkerson procedure may be used successfully in the treatment of lateral patellar instability (subluxation / dislocation).

In our study, despite the improvement of postoperative radiological parameters, 4 patients who had the worst scores on pain-related assessment scales and who underwent OATS for severe cartilage damage in the same session as anteromedialization, were not satisfied postoperatively. During follow-up, patients indicated that their pain intensity decreased but 'not as much as they would like'.

Although their complaints related to instability did not continue, the absence of obvious improvement of pain levels was also in agreement with Pidorianno's study (8).

Carafino et al. (9), reported satisfactory results of the patients who had undergone surgery with Fulkerson procedure for isolated patellofemoral arthrosis at the age of 50 and further. All patients in this study had patellofemoral malalignment and they showed that satisfactory results can be achieved in patients with patellofemoral arthrosis. In our patient cohort, a minimum of 6 months of physical rehabilitation was tried before deciding operative treatment.

Three of the patients were over 50 years of age when they were operated on. One of them had severe patellofemoral pain at the 124th month follow-up, and the Kujala and Fulkerson scores were considered to be poor. The other two patients were evaluated as excellent. Our results in elderly patients is compatible with that of Carafino and Fulkerson's work (9). Our results indicate that if patellofemoral chondral surface in proximal and medial facet is healthy, Fulkerson osteotomy gets proper results for patients suffering with patellofemoral arthrosis secondary to patellofemoral malalignment or in association with patellofemoral malalignment.

Preoperative planning must include calculating the amount of anteriorization and medialization. As a general rule, medialization is prioritized in patients with true lateral patellar instability and anteriorization is prioritized in patients with pain secondary to chondropathy and arthrosis. Nevertheless, patients who have complaints due to both conditions in varying amounts comprise the majority (10). Molina et al. (11) declared in their biomechanical study that anteromedialization is necessary to reduce pressure on the patellofemoral contact area rather than isolated anteriorization or medialization. Also an anteriorization of 0.5-1 cm combined with 1 cm medialization achieves most effective and optimal results (12).

Fulkerson et al. showed 93% excellent / good subjective result after tibial tubercle anteromedialisation surgery performed in 30 knees with patellofemoral pain and moderate joint degeneration and malalignment. The ratio of excellent / good results was 83% and no worsening was noted in the results of 12 patients who were followed for more than 5 years (13).

Morshuis and Pavlov (14), published 84% good / excellent results in 25 cases of anteromedialization series at short term follow up. The amount of anteriorization was less than 10 mm, and the best the results were obtained in patients with mild joint degeneration.

Pidorianno and Weinstein (8) studied the relationship between joint degeneration pattern and the results of an-

teromedialization, proposed in theory and supported with laboratory results. They confirmed the opinion that distal and lateral lesions will give the best response to anteromedialization. Good / excellent functional results were obtained in 87% of various distal and lateral facet chondral lesions. But good / excellent functional results were achieved in only 55% of medial facet lesions. 8% poor results were recorded in common or proximal patellar lesions. The results of patients with severe central trochlear lesions were also poor. An interesting finding was that the relationship of the results with the location of the lesions was stronger than the relation with its size and the depth of the lesions.

Wang et al. (15) reported their results of Fulkerson surgery performed in 35 knees of 30 patients at the end of a 40 month (12-72) follow-up period. More recent literature also reports excellent results when the indications are correct (16,17). Patients suffering patellofemoral malalignment coexisting patellofemoral pain, arthrosis and patellar instability achieved 73% excellent-good results on the Lysholm Score. Dantas et al. (18) applied Fulkerson osteotomy for patellofemoral instability to 24 knees of 19 patients. No recurrent dislocation was observed in any of the 22 knees at the end of a mean follow-up period of 52 months (16-86). 14 of the 15 patients who had patellofemoral pain before surgery (93.3%) had no pain in the postoperative period. Average Lysholm score increased from 63.3 to 98. The Blackburn-Peel index did not change with surgery. The subjective interpretation of the patients was excellent for 19 knees and good for 5 knees. Pritsch et al. (19) reported 72.5% excellent and good results according to Lysholm and Karlsson scores of operated knees in their study, including Fulkerson osteotomy of 55 patients in 69 knees. They emphasized that male patients with a healthy patellar cartilage surface had better results.

Significant improvement was observed at all of the radiographic parameters when compared to preoperative values in 50 knees of 45 patients who underwent Fulkerson surgery for patellofemoral malalignment in our cohort. We found that patients' postoperative quality of life increased significantly according to scales which measure the daily life activities of knee related health problems, quality of life and activity level. When our results are evaluated in terms of clinical findings, there was no recurrence with patients whose main problem had been instability, movie - theatre sign disappeared in 41 patients (95.34%), and apprehension sign disappeared in 22 of these 24 patients (91.66%). These results point to our high clinical success with Fulkerson surgery in our series. A follow-up time of minimum 5 years is the major strength of our study, whereas the retrospective design and small number of patients are the major limitations.

CONCLUSION

In conclusion, Fulkerson osteotomy is successful in the treatment of patients with lateral patellar instability and/or patellofemoral chondrosis/artrosis owing to patellofemoral malalignment. We believe that careful patient selection is the most important factor determining the overall outcome.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- Ö.N.E., M.A., Ö.F.T.; Data Acquisition- Ö.N.E.; Data Analysis/Interpretation- Ö.N.E.; Drafting Manuscript- Ö.N.E., M.A., Ö.F.T.; Critical Revision of Manuscript- Ö.N.E., M.A., Ö.F.T.; Final Approval and Accountability- Ö.N.E., M.A., Ö.F.T.; Technical or Material Support- M.A., Ö.F.T.; Supervision- M.A., Ö.F.T.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- Ö.N.E., M.A., Ö.F.T.; Veri Toplama- Ö.N.E.; Veri Analizi/Yorumlama- Ö.N.E.; Yazı Taslağı- Ö.N.E., M.A., Ö.F.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Ö.N.E., M.A., Ö.F.T.; Son Onay ve Sorumluluk- Ö.N.E., M.A., Ö.F.T.; Malzeme ve Teknik Destek-M.A., Ö.F.T.; Süpervizyon- M.A., Ö.F.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Fulkerson JP. Diagnosis and treatment of patients with patellofemoral pain. *Am J Sports Med* 2002;30(3):447-56. [\[CrossRef\]](#)
2. Larson RL, Cabaud HE, Slocum DB, James SL, Keenan T, Hutchinson T. The patellar compression syndrome: surgical treatment by lateral retinacular release. *Clin Orthop Relat Res* 1978;(134):158-67. [\[CrossRef\]](#)
3. Insall J, Bullough PG, Burstein AH. Proximal" tube" realignment of the patella for chondromalacia patellae. *Clin Orthop Relat Res* 1979;(144):63-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Nomura E, Inoue M. Surgical technique and rationale for medial patellofemoral ligament reconstruction for recurrent patellar dislocation. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg* 2003;19(5):1-9. [\[CrossRef\]](#)

5. Fulkerson JP. Anteromedialization of the tibial tuberosity for patellofemoral malalignment. *Clin Orthop Relat Res* 1983;(177):176-81. [\[CrossRef\]](#)
6. Cox JS. Evaluation of the Roux-Elmslie-Trillat procedure for knee extensor realignment. *Am J Sports Med* 1982;10(5):303-10. [\[CrossRef\]](#)
7. Radin EL. The Maquet procedure--anterior displacement of the tibial tubercle. Indications, contraindications, and precautions. *Clin Orthop Relat Res* 1986;(213):241-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Pidioriano AJ, Weinstein RN, Buuck DA, Fulkerson JP. Correlation of patellar articular lesions with results from anteromedial tibial tubercle transfer. *Am J Sports Med* 1997;25(4):533-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Carofino BC, Fulkerson JP. Anteromedialization of the tibial tubercle for patellofemoral arthritis in patients > 50 years. *J Knee Surg* 2008;21(02):101-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Biedert RM. *Patellofemoral disorders: diagnosis and treatment*. John Wiley & Sons; 2005. [\[CrossRef\]](#)
11. Molina A, Ballester J, Martin C, Munoz I, Vazquez J, Torres J. Biomechanical effects of different surgical procedures on the extensor mechanism of the patellofemoral joint. *Clin Orthop Relat Res* 1995;(320):168-75. [\[CrossRef\]](#)
12. Ferguson JAB. Elevation of the insertion of the patellar ligament for patellofemoral pain. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64(5):766-71. [\[CrossRef\]](#)
13. Fulkerson JP, Becker GJ, Meaney JA, Miranda M, Folcik MA. Anteromedial tibial tubercle transfer without bone graft. *Am J Sports Med* 1990;18(5):490-7. [\[CrossRef\]](#)
14. Morshuis WJ, Pavlov PW. Anteromedialization of the tibial tuberosity in the treatment of patellofemoral pain and malalignment. *Clin Orthop Relat Res* 1990;(255):242-50. [\[CrossRef\]](#)
15. Wang C-J, Chen L-M, Chen H-H. Patellofemoral Disorders Treated by Distal Realignment. *J Orthop Surg Taiwan* 1999;16(1):61-8.
16. Karamehmetoglu M, Ozturkmen Y, Azboy I, Caniklioglu M. Fulkerson osteotomy for the treatment of chronic patellofemoral malalignment. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41(1):21-30.
17. Tjountakaris FP, Forsythe B, Bradley JP. Patellofemoral instability in athletes: treatment via modified Fulkerson osteotomy and lateral release. *Am J Sports Med*. 2010;38(5):992-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Dantas P, Nunes C, Moreira J, Amaral LB. Anteromedialisation of the tibial tubercle for patellar instability. *Int Orthop* 2005;29(6):390-1. [\[CrossRef\]](#)
19. Pritsch T, Haim A, Arbel R, Snir N, Shasha N, Dekel S. Tailored tibial tubercle transfer for patellofemoral malalignment: analysis of clinical outcomes. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2007;15(8):994-1002. [\[CrossRef\]](#)

PREGNANCY OUTCOMES OF 115 CASES WITH MATERNAL HEART DISEASE

MATERNAL KALP HASTALIĞI OLAN 115 GEBELİK OLGUSUNUN SONUÇLARI

Ayşegül ÖZEL¹ , Kübra HAMZAOĞLU¹ , Eser DURMAZ² , Rıza MADAZLI¹ 

Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine, ¹Department of Obstetrics and Gynecology, ²Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

ORCID IDs of the authors: A.Ö. 0000-0002-0283-1049; K.H. 0000-0002-7965-8301; E.D. 0000-0002-1468-0153; R.M. 0000-0002-6400-1964

Cite this article as: Ozel A, Hamzaoglu K, Durmaz E, Madazli R. Pregnancy outcomes of 115 cases with maternal heart disease. J Ist Faculty Med 2020;83(1):17-22. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0031

ABSTRACT

Objective: To evaluate the outcomes of pregnancies with maternal heart disease.

Material and Method: The results of 115 patients in our clinic between 2013 and 2018 were retrospectively analyzed. The type of heart disease and functional classification of the New York Heart Association were taken into consideration when evaluating the cases.

Results: According to the New York Heart Association classification, the distribution of patients was 67.1% for stage I, 18.2% for stage II, and 14.7% for stage III-IV. There was no maternal or perinatal mortality. The incidence of rheumatic and congenital heart diseases was 51.3% and 27.8%, respectively. Maternal morbidity was observed in 18 cases (15.6%). Mean gestational age and birth weight were significantly higher in the stage I-II functional capacity group ($p<0.001$). Maternal morbidity and admission rates to neonatal intensive care unit were significantly higher in the stage III-IV functional capacity group ($p<0.001$). There was no significant difference between stage I-II and stage III-IV groups in terms of cesarean delivery rates and fetal growth restriction ($p>0.05$).

Conclusion: It is possible to obtain satisfactory results for both mother and fetus in the majority of pregnant women with heart disease when managed with a multidisciplinary approach.

Keywords: Heart disease, pregnancy, outcome

ÖZET

Amaç: Maternal kalp hastalığı bulunan gebeliklerin sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: 2013-2018 yılları arasında bir kliniğimizdeki 115 maternal kalp hastalığı olan olgunun sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Olgular değerlendirilirken kalp hastalıklarının türü ve New York Kalp Derneği'nin fonksiyonel sınıflaması göz önünde bulundurulmuştur.

Bulgular: New York Kalp Derneği sınıflamasına göre hastaların dağılımı evre I için %67,1, evre II için %18,2, evre III-IV için ise %14,7 idi. Maternal ya da perinatal mortalite saptanmadı. Romatizmal ve konjenital kalp hastalıklarının görülme oranı sırasıyla %51,3 ve %27,8 olarak bulundu. Maternal morbidite 18 olguda (%15,6) gözlemlendi. Ortalama doğum haftası ve doğum kilosu evre I-II fonksiyonel kapasiteli grupta belirgin yüksekti ($p<0,001$). Maternal morbidite ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul oranları ise evre III-IV fonksiyonel kapasiteli grupta belirgin yüksekti ($p<0,001$). Evre I-II ve evre III-IV grupları arasında sezeryan ile doğum oranları ve fetal gelişim kısıtlılığı görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Multidisipliner bir yaklaşımla yönetildiğinde kalp hastalığı bulunan gebelerin çoğunluğunda hem anne hem fetüs için memnun edici sonuçların alınması mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Kalp hastalığı, gebelik, takip

Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: ozelaysegul@hotmail.com

Submitted/Başvuru: 03.04.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 04.09.2019 •

Last Revision Received/Son Revizyon: 26.09.2019 • **Accepted/Kabul:** 10.10.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 30.10.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

INTRODUCTION

Heart disease is a leading cause of maternal mortality, especially in the developed countries (1). The etiology of heart disease during pregnancy is valvular heart disease, congenital heart disease, cardiomyopathies and arrhythmias. Recently, the prevalence of maternal congenital and acquired heart diseases has increased during pregnancy (2-5). Maternal heart disease during labor and delivery is prone to adverse events in pregnant women and their offspring (6).

Pregnancy associated hemodynamic changes, such as increased circulating blood volume, decreased peripheral vascular resistance and, particularly increased cardiac out-put during labor, increase the maternal risk of adverse cardiovascular events (2,7). The risk of mortality and morbidity of adverse cardiovascular events depends on the type of disease with functional cardiac status of the pregnant woman (8).

In this study, we retrospectively analyzed the maternal, obstetric, and neonatal outcomes of pregnant women with various forms of heart disease admitted for delivery in our tertiary care center.

MATERIAL AND METHOD

In our clinic, hospital records of 115 pregnant women with complicated heart disease between 2013 and 2018 were analyzed retrospectively. The study was conducted in accordance with the principles outlined in the Helsinki Declaration in 2008.

Medical and antenatal data of both pregnant women and newborns were evaluated. Cardiac status of pregnant women was defined according to the New York Heart Association (NYHA) functional classification (9). Maternal age, parity, nature of the cardiac disorder, NYHA functional class and, cardiac intervention prior to pregnancy were recorded at the first antenatal visit. Pregnant patients were monitored by a team of obstetricians and cardiologists in cooperation during pregnancy. Patients with congenital heart disease (CHD) were referred to fetal echocardiographic examination. The clinicians determined the route of delivery according to the cardiac functional capacity and the obstetric indication. Antibiotic prophylaxis was applied to all patients during labor to prevent infective endocarditis. The gestational age at birth, occurrence of obstetric complications, delivery route and postnatal complications were evaluated. Perinatal outcomes such as stillbirth (intrauterine death ≥ 20 weeks gestation), fetal growth restriction (FGR; $\leq 10^{\text{th}}$ percentile), prematurity (≤ 37 weeks gestation), or neonatal death (in the first 28 days of life), birth weight and birth defects were also investigated.

Data were analyzed statistically by SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) and descriptive data were given as mean \pm SD and frequency. Chi-square and Student's t tests were used in statistical evaluation. Statistical significance was accepted at 95 % confidence level ($p \leq 0.05$).

RESULTS

Maternal baseline clinical characteristics are shown in Table 1.

Table 1: Clinical characteristics of pregnant patients with cardiac disorders

n	115
Age (mean \pm sd)	30.9 \pm 5.1
Nulliparity (n, %)	56, 48.3
Birth week (mean \pm sd)	37.5 \pm 2.9
Birth weight (gram, mean \pm sd)	2947 \pm 674.6
Cesarean delivery rate (n, %)	96, 82.8
Recurrent cesarean	37, 38.5
Maternal heart disease	18, 18.7
CPD	14, 14.5
Fetal distress	8, 8.3
Malpresentation	6, 6.2
FGR (n, %)	15, 12.9
Maternal mortality (n, %)	-
Perinatal mortality (n, %)	-
NYHA functional classification (n, %)	
I	78, 67.1
II	21, 18.2
III-IV	17, 14.7

CPD; Cephalopelvic disproportiyon
 FGR; Fetal growth restriction
 NYHA; New York Heart Association

The mean age of gestation at delivery was 37.5 \pm 2.9 and the mean birth weight was 2947 \pm 674 g. The categorization of the patients according to the NYHA functional classification were determined to be 67.1, 18.2 and 14.7% in NYHA stage I, II and III-IV, respectively. There was no perinatal and maternal mortality encountered. Table 2 presents the distribution of patients according to the NYHA staging system and types of heart disease. The percentage of heart disorders was 51.3% and 27.8% for rheumatic heart disease (RHD) and CHD, respectively. The rate of combined RHD and CHD was 12.2%. Five patients had prosthetic valves. One mitral regurgitation as-

Table 2: Distribution of the patients according to the type of cardiac disease and NYHA classification

NYHA class	n (%)	I	II	III-IV
Rheumatic heart disease	59, 51.3			
Mitral stenosis		2	-	1
Mitral regurgitation		15	2	2
Tricuspid stenosis		-	-	-
Tricuspid regurgitation		1	1	-
Aortic stenosis		1	-	2
Aortic regurgitation		2	-	-
Multivalvular lesion		18	10	2
Congenital heart disease	32, 27.8			
Atrial septal defect		5	-	3
Ventricular septal defect		7	3	-
Tetralogy of fallot		1	-	1
Ebstein anomaly		1	1	-
Mitral valve prolapse		7	1	2
CHD+RHD	14, 12.2	9	1	4
Others	10, 8.7			
Dilated cardiomyopathy		-	-	1
Hypertrophic cardiomyopathy		1	-	-
Arrhythmia		8	1	-

Table 3: The clinical features according to the NYHA classification

	I-II (n=98)	III-IV (n=17)	P
Gestational age at delivery (mean±sd)	38.1±2.5	34.1±2.9	0.000
Birth weight (gram, mean±sd)	3100.9±567.2	2148.7±600.1	0.000
Cesarean section (n, %)	80, 81.6	15, 88.2	0.507
Perinatal morbidity (n, %)			
FGR	13, 13.3	2, 11.8	0.865
NICU admission	10, 10.2	11, 64.7	0.000
Maternal morbidity (n, %)	7, 7.1	11, 64.7	0.000

FGR; Fetal growth restriction, NICU; Neonatal intensive care unit.

sociated with history of operated atrial myxoma and, one aortal regurgitation associated with myotonic dystrophy. Multivalvular lesions were the most common lesions in RHD (30/59). Mitral regurgitation was the most common isolated and concomitant valvular lesion (19/59). There were two cardiomyopathy cases and nine arrhythmia cases. One patient with arrhythmia had a pacemaker. Ventricular septal defect (VSD) was the most common congenital heart disease (10/32). There were four patients with operated atrioventricular septal defect (ASD) and

one patient with VSD operated before pregnancy. Two patients were operated before pregnancy because of tetralogy of Fallot and Epstein anomaly. Both delivered prematurely due to their poor cardiac functional capacity.

The clinical stages of the patients according to the NYHA staging system are shown in Table 3. 85.2% of them (98/115) were in the NYHA stage I-II. There was no statistically significant difference between cesarean and FGR rates between NYHA stage I-II and stage III-IV groups

Table 4: Maternal complications in pregnancies complicated with heart diseases

Patient	Type of heart disease.	NYHA class	Complication
1	Multivalvular lesion	I	ICU admission
2	Multivalvular lesion + VSD	II	ICU admission
3	Dilated cardiomyopathy	III-IV	Ventricular fibrillation
4	VSD	II	ICU admission
5	Multivalvular lesion	II	ICU admission
6	Multivalvular lesion	II	ICU admission
7	Operated Tetralogy of Fallot	III-IV	ICU admission
8	Multivalvular lesion	II	ICU admission
9	Mitral regurgitation	I	Preeclampsia
10	Operated ASD	III-IV	Ablatio placenta
11	Mitral stenosis	III-IV	ICU admission
12	Mitral valv prolapsus+	III-IV	ICU admission
13	Multivalvular lesion	III-IV	Heart failure
14	Operated ASD	III-IV	ICU admission
15	Operated PDA+Aort stenosis	III-IV	ICU admission
16	Bicuspid aorta+Aort stenosis	III-IV	ICU admission
17	Multivalvular lesion	III-IV	Heart failure
18	Multivalvular lesion	III-IV	Heart failure

($p > 0.05$). However, mean gestational age at delivery and mean birth weight were significantly higher in the NYHA I–II group ($p < 0.001$). Maternal morbidity and NICU admission rates (all related to preterm delivery) were significantly higher in the NYHA III–IV group ($p < 0.001$).

Obstetric complications in pregnancies complicated with cardiac disorders are shown in Table 4.

Maternal morbidity was observed in 18 (15.6%) patients. One patient with functional class III–IV associated with dilated cardiomyopathy developed ventricular fibrillation. Heart failure occurred in three patients with multivalvular lesion and functional class III–IV after delivery and managed with medical treatment. Twelve patients were taken to the intensive care unit for close monitoring due to heart diseases. Preeclampsia and ablatio placenta occurred in two different cases as obstetric complications. There is no maternal and perinatal mortality in our cases.

DISCUSSION

Rheumatic heart diseases constitute 51.3% of heart diseases in patients admitted to our obstetric clinic. Recently, Owens et al. (6) reported 40% of valvular heart disease in New York. This rate was 25% in European Society of Cardiology's results (10). The rate of rheumatic heart valve disease previously performed in our clinic was 87.5% (11).

This was in accordance with reports from Egypt (12), India (13), and Latin American countries (14). Early diagnosis and treatment of rheumatic diseases as a result, reduced the incidence of RHD in developing countries such as Turkey. We found that that multivalvular lesion was the most common lesion among patients with rheumatic heart disease and pregnancy. Mitral regurgitation was alone or in combination in the majority of cases close to the results of Köşüş et al. (15) and the European Society of Cardiology (10).

In developing countries, the proportion of pregnant women with CHD is increasing due to the increase in the quality of pediatric surgical techniques and neonatal care (16). We have shown that the incidence of CHD (27.8%) increasing, compared to previous data from Turkey (11). VSD was the most common pathology in our study. Aggarwal et al. (17) reported that VSD was the predominantly congenital defect followed by ASD. Fetal echocardiography should be recommended to women with CHD because of the high risk of having a baby affected by CHD (18). We found only right aortic arcus in a fetus where fetal echocardiography was performed due to maternal VSD.

Heart disease during pregnancy was associated with an increased risk of perinatal adverse outcomes (12). Cardiac

functional status of the mother entering the pregnancy is the most important factor that determines the outcome of successful pregnancy (14). 85.3% our patients were in the good functional group (NYHA classes I and II). In most other series, close rates for NYHA classes I and II have been reported (11,13,19). The mean gestational age at delivery and, the mean birth weight were significantly lower in the NYHA III-IV group. Maternal morbidity and NICU admission rates (all of associated with preterm delivery) were significantly higher in the NYHA III-IV group. Cyanosis or NYHA class III-IV were reported as predictive factors for perinatal mortality and morbidity (11,14,20). Hemodynamic compliance, placental insufficiency and cardio-active drugs (digital, diuretics, and beta blockers), such as causes, low birth weight incidence has been reported in patients with heart disease during pregnancy (13,21). All patients with cardiac disease had a slight increase in FGR compared to the normal population. However, we could not find a significant difference in FGR rates between the NYHA stage I-II and stage III-IV groups.

Cardiomyopathy is a rare condition during pregnancy, but it is difficult to manage pregnancy with left ventricular dysfunction due to the risk of adverse side effects for both the mother and the newborn (10). In our cases, one patient with dilated cardiomyopathy and 20% ejection fraction developed ventricular fibrillation during hospitalization at 34 weeks of gestation. It was administered with an internal cardioverter defibrillator and was delivered urgently with preop amiodarone.

Vaginal delivery is preferred for the patient with heart disease. Hemodynamic fluctuations associated with blood loss, risk of thromboembolism, infection and other post-operative complications which could compromise care of the pregnant with heart disease are significantly greater in cesarean delivery than vaginal delivery (22). However, in our study we found high cesarean delivery rate which mostly indicated for recurrent cesarean history compared to other reports (6,11,14). We planned cesarean delivery with maternal heart disease indication for NYHA stage III-IV because of cardiologists' recommendation and possibility of need for intensive care unit. We could not find a significant difference between the NYHA stage I-II and stage III-IV groups in cesarean rates similar to Davutoglu et al. report (23).

The main limitations of this study are retrospective design and small sample size. Large prospective series with good control populations from different countries can provide the best possible information for comparison.

CONCLUSION

As a result, although RHD is a gradually declining trend in Turkey, it is still dominant. Perinatal outcome is better in NYHA class I-II patients than in NYHA class III-IV patients.

Even though there is no maternal and perinatal mortality in our cases, pregnant patients with heart disease have high morbidity and appropriate coordination between the obstetrician and the cardiologist is necessary to advise these patients before and during pregnancy.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ethics Committee of Istanbul University Cerrahpasa Medical School (No: 04/07/2018-20840).

Informed Consent: Informed consent was not received due to the retrospective nature of the study.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.O., R.M.; Data Acquisition- K.H., E.D.; Data Analysis/ Interpretation- A.O., R.M.; Drafting Manuscript- A.O., R.M; Critical Revision of Manuscript- A.O., K.H., E.D., R.M; Final Approval and Accountability- A.O.,K.H.,E.D.; Technical or Material Support- A.O.,K.H.,E.D.; Supervision- R.M.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (No: 04/07 / 2018-20840).

Bilgilendirilmiş Onam: Retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.O., R.M.; Veri Toplama- K.H., E.D.; Veri Analizi/Yorumlama- A.O., R.M.; Yazı Taslağı- A.O., R.M.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.O., K.H., E.D., R.M.; Son Onay ve Sorumluluk- A.O., K.H., E.D.; Malzeme ve Teknik Destek- A.O., K.H.,E.D.; Süpervizyon- R.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.






REFERENCES

1. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG*. 2011;118(suppl 1):1-203. [\[CrossRef\]](#)
2. Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silverside CK. High- risk cardiac disease in pregnancy: part I. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:396-410. [\[CrossRef\]](#)
3. JCS Joint Working Group Guidelines for indication and management of pregnancy and delivery in women with heart disease (JCS 2010): digest version. *Circ J* 2012;76:240-60. [\[CrossRef\]](#)

4. Lima FV, Yang J, Xu J, Stergiopoulos K. National trends and in-hospital outcomes in pregnant women with heart disease in the United States. *Am J Cardiol* 2017;119:1694-700. [CrossRef]
5. Opotowsky AR, Siddiqi OK, Webb GD. Trends in hospitalizations for adults with congenital heart disease in the U.S. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:460-7. [CrossRef]
6. Owens A, Yang J, Nie L, Lima F, Avila C, Stergiopoulos K. Neonatal and Maternal Outcomes in Pregnant Women With Cardiac Disease *J Am Heart Assoc* 2018;7(21):e009395. [CrossRef]
7. Ruys TP, Cornette J, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and delivery in cardiac disease. *J Cardiol* 2013;61:107-12. [CrossRef]
8. Hameed A, Karralp IS, Tummula PP, Wani OR, Canetti M, Akhter MW, et al. The effects of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:893-9. [CrossRef]
9. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels, 8th ed. New York: Heart Association; 1979.
10. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, Thilen U, Webb GD, Niwa K, et al. ROPAC Investigators. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(9):657-65. [CrossRef]
11. Madazli R, Sal V, Cift T, Guralp O, Goymen A. Pregnancy outcomes in women with heart disease. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(1):29-34. [CrossRef]
12. Abdel-Hady ES, El Shamy M, El Rifai AA, Goda H, Abdel-Samad A, Moussa S, et al. Maternal and perinatal outcome of pregnancies complicated by cardiac disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:21-5. [CrossRef]
13. Bhatla N, Lal S, Behera GK, Ripplani A, Mittal S, Agarwal N, et al. Cardiac disease in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;82:153-9. [CrossRef]
14. Avila WS, Rossi EG, Ramires JA, Grinberg M, Bortolotto MR, Zugaib M, et al. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol* 2003;26:135-42. [CrossRef]
15. Köşüş A, Köşüş N, Açıkgöz N, Çapar M. Is there any difference between pregnancy with cardiac disease and normal pregnancy for maternal and fetal outcomes? *Genel Tıp Derg* 2008;18(2):55-60.
16. Thompson JL, Kuklina EV, Bateman BT, Callaghan WM, James AH, Grotegut CA. Medical and Obstetric Outcomes Among Pregnant Women With Congenital Heart Disease. *Obstet Gynecol* 2015;126(2): 346-54. [CrossRef]
17. Aggarwal N, Suri V, Kaur H, Chopra S, Rohila M, Vijayvergia R. Retrospective analysis of outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: single-centre experience from North India. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:376-81. [CrossRef]
18. Sidlik R, Sheiner E, Levy A, Wiznitzer A. Effect of maternal congenital heart defects on labor and delivery outcome: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:211-6. [CrossRef]
19. Koregol M, Mahale N, Nayak R, Bhandary A. Maternal and perinatal outcomes of pregnancies complicated by cardiac disease. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2009;10:30-4.
20. Subbaiah M, Sharma V, Kumar S, Rajeshwari S, Kothari SS, Roy KK, et al. Heart disease in pregnancy: cardiac and obstetric outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:23-7. [CrossRef]
21. Siu SC, Colman JM, Sorensen S, Smallhorn JF, Farine D, Amankwah KS, et al. Adverse Neonatal and cardiac outcomes are more common in Pregnant women with cardiac disease. *Circulation* 2002;105(18):2179-84. [CrossRef]
22. Wenstrom Katharine D. Protocol 15 Cardiac Disease. In: Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ, eds. *Protocols for High-Risk Pregnancies An Evidence-Based Approach*. 6th ed. Willey Blackwell; 2015. p. 128-139. [CrossRef]
23. Davutoglu E, Yuksel MA, Oncul M, Cebi S, Madazli R. Heart disease and pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2015;25(2):103-10. [CrossRef]

KORONER KALP HASTALARINDA CAV1 rs3807990 VARYASYONUNUN LİPİD PROFİLİNDE DİYABETİK KOŞULLARA GÖRE FARKLI ETKİLERİ

DIFFERENT EFFECTS OF CAV1 rs3807990 VARIATION ON LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE BASED ON PRESENCE OF DIABETES

Özlem KURNAZ-GÖMLEKSİZ^{1,2} , Serap İLİKAY¹ , Zehra BUĞRA³ , Oğuz ÖZTÜRK¹ , Hülya YILMAZ-AYDOĞAN¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Altınbaş Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: Ö.K.G. 0000-0001-9827-5253; S.İ. 0000-0002-3752-5930; Z.B. 0000-0002-9904-0146; O.Ö. 0000-0002-2439-9269; H.Y.A. 0000-0002-8837-6664

Cite this article as: Kurnaz-Gomleksiz O, Ilikay S, Bugra Z, Ozturk O, Yilmaz-Aydogan H. Different effects of CAV1 rs3807990 variation on lipid profile in patients with coronary heart disease based on presence of diabetes. J Ist Faculty Med 2020;83(1):23-9.

doi: 10.26650/IUITFD.2018.0023

ÖZET

Amaç: Vasküler endoteliumun antiaterojenik fonksiyonunun azalması endotel disfonksiyona sebep olmaktadır. Aterosklerotik sürecin gelişiminde önemli bir mekanizma olan endotel disfonksiyonu nitrik oksit (NO) düzeyinin azalmasıyla karakterizedir. NO miktarı, kendisini üreten eNOS enzim aktivitesinin caveolin-1 (Cav-1) tarafından inhibisyonuyla düzenlenmektedir. Çalışmamızda diyabetik ve diyabetik-olmayan koroner kalp hastalığında (KKH) CAV1 rs3807990 varyasyonunun metabolik ve lipid biyobelirteçlerin düzeylerine etkisinin ve bu şekilde diyabetik dislipidemiye olası katkısının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: CAV1 geni rs3807990 varyasyonu, 32 diyabetik ve 41 diyabetik-olmayan KKH hastasında Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmiyle değerlendirilmiştir.

Bulgular: Diyabetik-olmayan KKH grubunda T alleli yüksek total-kolesterol düzeyleriyle ilişkilidir (p=0,021). T alleli taşıyan Diyabetik-KKH hastaları CC-genotiplilere göre yüksek LDL-K (p=0,037) ve glukoz düzeylerine sahip bulundu (p=0,076). Ayrıca diyabetik-KKH hastalarında T alleli serum trigliserid düzeylerinde artışla ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Diyabetik-KKH'larda CAV1 rs3807990-T allelinin yüksek glukoz seviyeleriyle ilişkisinin trigliserid seviyelerinde de görülmesi glukoz-trigliserid metabolizması arasındaki ilişkiyle örtüşmektedir. Ayrıca T alleli her iki grupta hiperkolesterolemi ile ilişkili bulunmuştur.

ABSTRACT

Objective: A decreased antiatherogenic function of endothelium causes endothelial dysfunction characterized by decreased nitric oxide (NO) levels. NO amounts can be regulated by the inhibition of eNOS enzyme activity via caveolin-1 (Cav-1). We aimed to determine the effect of CAV1 rs3807990 on metabolic and lipid biomarker levels in diabetic and non-diabetic coronary heart disease (CHD) and to determine the possible contribution to diabetic dyslipidemia.

Material and Method: CAV1 rs3807990 was assessed by the Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment length Polymorphism in 32 diabetics and 41 non-diabetic CHD patients.

Results: T allele is associated with high total-cholesterol levels in non-diabetic CHD patients (p=0.021). T-allele carriers in diabetic CHD patients had high LDL-C (p=0.037) and glucose levels (p=0.076) compared to the CC-genotype. In addition, the T allele in diabetic-CHD patients was associated with an increase in serum triglyceride levels.

Conclusion: In diabetic-CHDs, the association of CAV1 rs3807990-T allele with high glucose and triglycerides was consistent with the relationship between glucose and triglyceride metabolism. T-allele was also found associated with hypercholesterolemia in both groups.

CAV1 rs3807990-T allele may be one of the genetic risk factors for hypercholesterolemia and may cause an increase in glucose. It may also contribute to triglyceride elevation and, consequent-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: yilmazh@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 17.10.2018 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 04.02.2019 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 06.02.2019 • **Kabul/Accepted:** 21.06.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 30.09.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

Bulgularımız CAV1 rs3807990-T allelinin KKH risk faktörlerinden hiperkolesterolemi gelişiminde etken genetik risk faktörleri arasında yer alabileceği, glukoz düzeylerindeki artışı etkileyebileceği ve bununla ilişkili olarak trigliserid yüksekliğine katkıda bulunabileceği ve sonuç olarak özellikle diyabetik hastalarda dislipidemik fenotipe katkısı olabileceğini önermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kaveolin, CAV1 geni, Dislipidemi, Diyabet, Koroner Kalp Hastalığı

ly, contribute to dyslipidemic phenotype, especially in diabetic-CHD patients.

Keywords: Caveolin, CAV1 gene, Dyslipidemia, Diabetes Mellitus, Coronary Heart Disease

GİRİŞ

Diabetes mellitus'un intensif glisemik kontrol şartlarına rağmen artmış kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Diyabet ve insülin direncinin vasküler endotelyumun antiaterojenik rolünü azaltan endotel disfonksiyona sebep olduğuna dair klinik ve deneysel kanıtlar mevcuttur. Tip 2 diyabetli hastalarda hiperglisemi gelişiminden önce hem insülin direncinin hem de endotel disfonksiyonun gözlemlendiği bildirilmiştir (1). Endotelial disfonksiyon, aterosklerotik sürecin gelişiminde rol oynayan önemli bir mekanizmadır (2). Endotel disfonksiyon gelişimine sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus (DM), obezite gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri neden olabilir (3). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların etyopatogenezinde, önemli rol oynayan endotelial fonksiyon bozukluğu NO'nun azalmasıyla karakterizedir (4). NO miktarı, kendisini üreten eNOS enzim aktivitesinin kaveolin-1 (Cav-1) tarafından inhibisyonuyla düzenlenebilmektedir (5).

Kaveolinler 21-24 k-Da büyüklüğünde integral membran protein ailesindedir (6). Kaveolin proteinleri vezikül transportu, kolesterol ve kalsiyum hemostazı ile t-tübül oluşumunda rol oynamaktadır (7,8). Kaveolin-1 (Cav-1) proteini kolesterole bağlanır ve endoplazmik retikulumdan plazma membranına kolesterol taşır (9). Aynı zamanda HDL ve çöpçü reseptör SR-B1 için ana reseptördür (10). Cav-1 proteininin son çalışmalarda LDL'nin modifiye formları ve CD36 için çöpçü reseptör görevi üstlendiği bildirilmiştir (11). Kaveolin-1 proteinleri hücre içi kolesterol homeostazında da rol oynamaktadır. Kaveolaların plazmaya salınan fazla serbest kolesterolün HDL'ler tarafından alınmasında ve kolesterol esterlerinin plazmadan alınımında da fonksiyonu bulunmaktadır (12).

İnsülin sinyalinin kontrolünde Cav-1 ve kaveola mikrodomenlerinin önemli düzenleyici işlevleri tanımlanmıştır (13). İn vitro deneylerde Cav-1'in insülin reseptör kinaz aktivitesini uyardığı gösterilmiştir. Cav-1 ve kaveolalar hem insülin reseptörüyle hemde GLUT-4'le etkileşime girerek hücre içine GLUT4-aracılı glukoz alımında ve böylelikle glukoz homeostazının düzenlenmesinde rol oynaktadır (13).

Ateroskleroz gelişimde rol alan makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde (14) cav-1 proteini bulunmaktadır. Cav-1 knockout farelerde yapılan çalışmalarda

Cav-1'in endotel hücrelerinde eNOS'u inaktive ederek ateroskleroz gelişimi lehine etki gösterirken, düz kas hücrelerinde hücre proliferasyonunu negatif yönde düzenleyerek anti-aterojenik etkili olduğu önerilmiştir (15). Cav-1 proteininin bulunduğu hücre tipine ve düzenlediği metabolik yollara bağlı olarak pozitif veya negatif olarak ateroskleroz gelişimini etkilediği düşünülmektedir (16).

22 KDa'luk bir membran proteini olan Cav-1, 7.kromozomun 7q31.1 bölgesinde bulunan 36.4 kb'lık CAV1 geninde kodlanmaktadır (17,18). CAV1 geni 2 intron bölgesi ile ayrılmış 3 ekzona sahiptir. Intronlar total CAV1 uzunluğunun %95'inden fazlasını oluşturmaktadır ve 500'den fazla tek nükleotid polimorfizmi (SNP) barındırmaktadır (17). Bunlar arasında CAV1 geni 2.intronunda yer alan rs3807990 (22285 C>T) polimorfizminin hipertansiyonla ilişkili olabileceği önerilmiştir (18).

Kaveolalar, çeşitli insan hastalıklarının patogenezinde katkıda bulunan hücreler organeller olarak artan bir ilgi görmektedir. Çok çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar, kanser, ateroskleroz ve vasküloproliferatif hastalıklar, kalp hipertrofisi ve kalp yetmezliği, dejeneratif müsküler distrofiler ve diabetes mellitusun patogenezinde kaveola ve kaveolinleri işaret etmektedir (19).

CAV1 gen varyasyonlarıyla ilgili yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (20-30). Literatürde CAV1 gen varyasyonlarının diyabetle ilişkilendirilmiş kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Cav-1'in kolesterol ve glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinden yola çıkarak diyabetik ve diyabetik olmayan koroner kalp hastalığında CAV1 geni rs3807990 varyasyonunun etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümünde takip edilen 32 diyabetik ve 41 diyabetik olmayan KKH hastası çalışmamıza dahil edilmiştir. Anjiyografik inklüzyon kriterleri arasında; ateroskleroz ve miyokardiyal infarktüs olarak tanımlı vasküler bir olay kaynaklı en az bir ana koroner damarın %50 stenozu, perkutanöz translüminal koroner anjiyoplasti ya da koroner bypass graft yer almaktadır. Bütün örnekler sigara kullanımı, ailede koroner arter hastalığı öyküsü, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi koroner risk faktörleri açısından değerlendirildi.

rilmiştir. Çalışmamız Helsinki Dünya Tıp Bildirgesine göre düzenlenmiştir ve tüm katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Genotipleme

EDTA'lı tüpe toplanan periferik kan örneklerinden High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak genomik DNA izole edilmiştir. CAV1 geni 2. itrondaki varyasyonlardan rs3807990 C>T polimorfizminin incelenmesi Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi (RFUP) teknikleri kullanılarak incelenmiştir. 243 bp'lik CAV1 rs3807990 (C>T) PZR ürününün MspI restriksiyon enzimi ile yapılan RFLP sonrasında, C alleli için 122 ve 121 bp'lik iki fragman elde edilmiştir. MspI enzimi ile kesim ürünü oluşturmayan PZR ürünleri T allelini göstermektedir. Elde edilen bant tiplerine göre üç genotip belirlenmiştir: TT (mutant genotip) (243 bp), CT (heterozigot genotip) (243, 122 ve 121 bp) ve CC (normal genotip) (122 ve 121 bp).

İstatistik analiz

İstatistiksel analizler SPSS software paket programı (versiyon 20.0 SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.) ile yapılmıştır.

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Göreli risk ve 95% güvenlik aralığı gruplar arası göreceli riski belirlemek için hesaplanmıştır. Gruplar arası kantitatif verilerin karşılaştırılması Student's t-Test ile yapılmıştır. Genotip ve allel karşılaştırmaları ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Allel frekansı gen sayma metodu ile hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışma gruplarına ait demografik özellikler Tablo 1'de verilmiştir. Diyabetik ve diyabetik olmayan koroner kalp hastaları arasında yaş, serum trigliserid, Total-kolesterol, VLDL-kolesterol (VLDL-K), LDL-Kolesterol (LDL-K), HDL-Kolesterol (HDL-K) değerleri, Vücut kitle indeksi (VKİ) ve KKH aile öyküsü gibi parametreler açısından istatistiksel anlamlılık düzeyinde bir farklılık gözlenmiştir ($p > 0,05$). Diyabetik KKH grubunda diyabetik olmayan KKH grubuyla karşılaştırıldığında, sigara kullanımı ($p < 0,001$) ve erkek cinsiyeti ($p = 0,047$) düşük iken, kan glukoz düzeyi ise daha yüksek bulunmuştur ($261,82 \pm 24,80 - 98,55 \pm 2,90$; $p < 0,001$) (Tablo 1).

CAV1 rs3807990 C>T genotip ve allel dağılımları ve Hardy-Weinberg Eşitliği (HWE) Tablo 2'de verilmiştir. Ge-

Tablo 1: Çalışma gruplarının demografik verileri

	Diyabetik olmayan KKH (n=41)	Diyabetik KKH (n=32)
Yaş (yıl)	64,93±1,24	63,91±2,16
Cinsiyet (Kadın/Erkek) (n)	9/32*	14/18
VKİ (kg/m ²)	25,93±0,57	24,24±0,92
Total-kolesterol (mg/dl)	192,39±5,46	215,88±12,14
Trigliserid (mg/dl)	130,97±10,45	204,61±56,29
HDL-kolesterol (mg/dl)	40,42±1,10	40,26±1,83
LDL-kolesterol (mg/dl)	118,11±4,58	132,76±7,88
VLDL-kolesterol (mg/dl)	26,72±2,11	31,39±3,01
Glukoz (mg/dl)	98,55±2,90	261,82±24,80**
Sigara kullanımı (%)	82,9	25,8**
Aile koroner arter hastalığı hikayesi varlığı (%)	36	26,7

Tablodaki yaş, serum lipid, VKİ ve açlık kan glukoz değerleri Ortalama ± Standart hata (X±SE) olarak, diğer değerler % olarak verilmiştir. Gruplar arası önemlilik derecesi Student's t testi ile incelenmiştir. KKH: Koroner kalp hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, n: örnek sayısı. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$.

Tablo 2: CAV1 genotip ve allellerinin dağılımı

CAV1 rs3807990 C>T polimorfizmi	Diyabetik olmayan KKH (n=41)	Diyabetik KKH (n=32)
Genotipler		
CC	22 (53,7%)	24 (75%)
TT	4 (9,8%)	1 (3,1%)
CT	15 (36,6%)	7 (21,9%)
HWE	$p = 0,548$ ($p > 0,05$)	$p = 0,591$ ($p > 0,05$)
Alleller		
C Allel	59 (%71,95)	55 (%85,93)
T Allel	23 (%28,05)	9 (%14,06)*

Tablodaki değerler örnek sayısı ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplararası önemlilik derecesi Kikare testi ile incelenmiştir. KKH, koroner kalp hastalığı; n, örnek sayısı. *: $p = 0,061$

Tablo 3: Çalışma gruplarında CAV1 rs3807990 allel dağılımının kan glukoz ve lipid parametreleri üzerindeki etkisi

Parametre	Çalışma grupları					
	Diyabetik olmayan KKH			Diyabetik KKH		
	CAV1 rs3807990 CC genotip	CAV1 rs3807990 T allele (TT+CT)	p değeri	CAV1 rs3807990 CC genotip	CAV1 rs3807990 T allele (TT+CT)	p değeri
LDL-K mg/dl	≥200	6 (%27,3)	0,021*	10 (%41,7)	6 (%75)	0,220 (F.E)
	<200	16 (%72,7)		14 (%58,3)	2 (%25)	
Trigliserid mg/dl	≥130	5 (%22,7)	0,060	9 (%37,5)	7 (%87,1)	0,037* (F.E)
	<130	17 (%77,3)		15 (%62,5)	1 (%12,5)	
Glukoz mg/dl	≥150	6 (%27,3)	0,318	12 (%50,0)	3 (%37,5)	0,698 (F.E)
	<150	16 (%72,7)		12 (%50,0)	5 (%62,5)	
Glukoz mg/dl	≥100	5 (%22,7)	0,362	22 (%91,7)	8 (%100)	1,00 (F.E)
	<100	17 (%77,3)		2 (%9,1)	-	

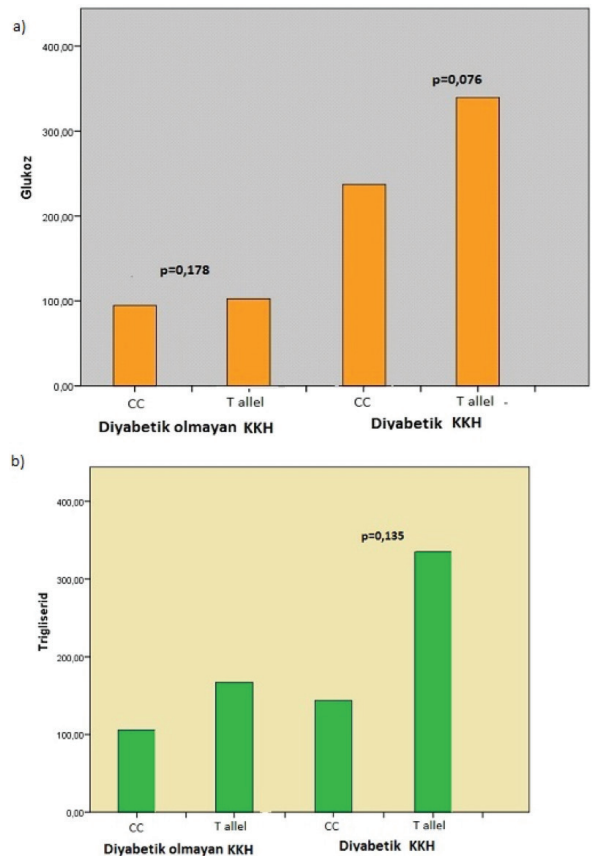
Tablodaki değerler örnek sayısı ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplararası önemlilik derecesi Kikare testi ile incelenmiştir. Total-K: total kolesterol, LDL-LDL-kolesterol, KKH: Koroner kalp hastalığı. *: p<0,05; F.E: Fisher exact's test

notip dağılımları her iki grupta da HWE ile uyumlu bulunmuştur (p>0,05). Diyabetik KKH grubunda rs3807990 genotip frekansları benzerdir (Tablo 2). Diyabetik KKH grubunda T allel frekansı düşük bulunmuştur, ancak istatistik olarak anlamlılık derecesinde değildir (p=0,06) (Tablo 2).

Diyabetik KKH grubunda T alleleline sahip olanlarda total-kolesterol düzeyleri 200 mg/dl'nin üstünde olma sıklığı yüksek (%75) olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0,220) (Tablo 3). Diyabetik olmayan KKH grubunda ise T alleli taşıyan hastalarda total-kolesterol düzeyleri anlamlı derecede 200 mg/dl'den yüksek olarak bulunmuştur (%63,2) (p=0,021) (Tablo 3). T alleli taşıyan diyabetik KKH'ların %87,1'inde (p=0,037) ve diyabetik olmayan KKH'ların %52,6'sında (p=0,06) serum LDL-K düzeyleri 130 mg/dl'den yüksek gözlenmiştir (Tablo 3). Diyabetik ve diyabetik olmayan KKH gruplarında serum glukoz ve trigliserid düzeyleri alleller açısından değerlendirildiğinde istatistiksel farklılık bulunmamasına rağmen her iki grupta da T allel taşıyanlarda yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 3). Diyabetik KKH'larda glukoz düzeyleri T alleli taşıyanlarda CC genotipli bireylere göre yüksek gözlenmiştir (T allel: 339,71±48,48 mg/dl vs. CC genotip: 237,05±27,32 mg/dl, p=0,076), diyabetik olmayan hastalarda ise önemli bir farklılık tespit edilmemiştir (T alleli: 102,64±4,38 mg/dl vs. CC: 94,73±3,72, p=0,178). Serum trigliserid düzeyleri diyabetik hastalarda T alleli taşıyanlarda (376,80±60,74) CC genotipli bireylere (156,78±13,32) göre yüksek gözlenmiştir (p=0,135) (Şekil 1).

TARTIŞMA

Diabetes mellituslu hastalarda diyabetik olmayanlara kıyasla kardiyovasküler hastalık riski 2-4 kat yüksektir. Bunun yanında, hiperglisemi de kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktördür. Önerilen ptansiyel mekanizmalardan biri, arter duvarının hiperglisemiye bağlı



Şekil 1: Diyabetik ve diyabetik olmayan KKH hastalarında CAV1 T allelinin serum a) Glukoz ve b) Trigliserid düzeylerindeki artışa etkisi.

ateroskleroza duyarlılığının arteriyel ekstraselüler matriks komponentlerinde değişikliklere neden olmasındır (31).

Dislipidemi, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve insülin di-

renci sendromunun önemli bir unsurudur (32). Diyabetik hastaların %70-97'sinde bir ya da daha fazla lipid bozuklukları bildirilmiştir (33,34). Hiperglisemi ve insülin etki mekanizmasındaki defektler dislipidemiye sebep olabilmektedir. Diyabetik hastalarda dislipidemi için farklı mekanizmalar mevcuttur. Diyabetik dislipidemi artmış VLDL'ler ve VLDL kalıntıları konsantrasyonları, yükselmiş serum trigliseridleri ve küçük yoğun LDL kolesterol partikülleri ile karakterizedir (35,36).

CAV1 geni knock-out farelerin yabanıl tiplere göre daha yüksek kan basıncı, açlık kan glukoz düzeyi, insülin ve HOMA-IR düzeyleri ve glukoz değişikliklerine karşı abartılı glisemik tepkiye sahip olduğu bildirilmiştir (22). Kaveolin-1 (Cav-1) proteininin lipid metabolizması üzerinde de etkili olabileceği birçok çalışmada doğrulanmıştır (37,38). CAV1 geni eksik farelerde plazma trigliserid seviyelerinin CAV1 geni normal fareler göre yüksek olduğu bildirilmiştir (37). Plazma LDL-kolesterol seviyesinin CAV1-/-/ApoE-/- farelerde CAV1+/+/ApoE -/- farelere göre iki kat arttığı gösterilmiştir (38).

İnsanlarda, CAV1 genindeki yaygın varyasyonlar, insülin direnci, yüksek tansiyon ve metabolik sendrom gibi metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (18,22,39,40). CAV1'deki iki ekzon varyasyonu, Güney İspanya'da yüksek tansiyon ve metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur (18). CAV1 rs926198 (intronik SNP) insülin direnci ve yüksek tansiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Aynı intronik polimorfizm, Latin ve beyaz ırktan oluşan çalışma gruplarında yapılan bir araştırmada metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve düşük HDL kolesterol ile ilişkili bulunmuş ve bu bulgular, insanlarda lipid değişiklikleriyle metabolik hastalıkla CAV1'in gen polimorfizmlerinin ilişkisini doğrulamıştır (39).

Mora-Garcia ve ark. tarafından yapılan son çalışmalardan birinde de CAV1 polimorfizmleriyle (rs926198, rs3779512, rs10270569, rs11773845, rs7804372 ve rs1049337) yüksek serum trigliserid seviyeleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (17).

Hipertansif beyaz ırkta yapılan kohort çalışmasında iki CAV1 SNP'nin (rs926198, rs3807989) minör allelleri yüksek açlık insülin düzeyleri, artmış insülin direnci (HOMA-IR) ile ilişkilendirilmiş benzer ilişki hipertansif Latin kohort çalışmasında gösterilmiştir.

CAV1 gen varyasyonlarının kansere yakınlıkla ilişkisini öne- ren çalışmalar da mevcuttur. CAV1 geni G14713A varyasyonunun Mesane kanseri risk artışı ile ilişkili olduğu, T29107A varyasyonunun koruyucu olduğu gösterilmiş ve bu iki polimorfizm açısından AA/TT haplotipinin mesane kanseri gelişimi için en riskli haplotip olabileceği ve erken teşhis için yeni yararlı bir genomik belirteç olabileceği önerilmiştir (26).

Cav-1 proteininin plazma lipoprotein metabolizmasının düzenlenmesindeki rolü çok sayıda çalışmada gösteril-

miştir (41,42). Ancak literatürde CAV1 gen varyasyonlarının kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (27,29,30). Çalışmamızda incelediğimiz CAV1 rs3807989 polimorfizmi daha önceki çalışmalarda artmış atrial fibrilasyon riski ile ilişkili bulunmuştur (30). Grilo ve ark.'nın 2006 yılında yaptıkları çalışmada da CAV1 rs3807990 mutant T allelinin yüksek sistolik kan basıncı ile ilişkisi gösterilirken, serum lipid ve lipoprotein seviyeleri ile ilişki gösterilememiştir (18).

Bizim çalışmamızda diyabetik olmayan koroner kalp hastalığı olan grupta T alleli ile yüksek total-kolesterol düzeyleri arasında bir ilişki bulunmuştur (p=0,021). Diyabetik koroner kalp hastalarında ise T alleli ile yüksek serum LDL-K düzeyleri arasında bir ilişki gözlenmiştir (p=0,037). Diyabetik KKH grubumuzda CAV1 geni rs3807990 T allelinin yüksek glukoz seviyeleri ve yüksek trigliserid düzeyleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Diyabetik-olmayan KKH'larda gözlenmezken, Diyabetik KKH'larda T allelinin yüksek glukoz seviyeleri ile ilişkisinin trigliserid seviyelerinde de görülmesi glukoz- trigliserid metabolizması arasındaki ilişkiyle örtüşmektedir. CAV1 rs3807990 T alleli ayrıca diyabetiklerde daha aşikar olmak üzere her iki grupta hiperkolesterolemi lehinde etkili bulunmuştur.

Sonuç olarak bulgularımız CAV1 rs3807990 varyasyonunun diyabetik hastalarda dislipidemik profile katkıda bulunduğuna işaret etmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda örnek sayımızın az olması en önemli limitasyonumuzdur. Sonuçlarımızı daha büyük ölçekli çalışmalarla tekrar ederek bulgularımızı güçlendirmeyi hedeflemekteyiz.

SONUÇ

Bulgularımız CAV1 rs3807990 T-allelinin koroner kalp hastalığı risk faktörlerinden biri olan hiperkolesterolemi gelişiminde etkili genetik risk faktörleri arasında yer alabileceği yönündedir. Ayrıca CAV1 rs3807990 T-allelinin glukoz düzeylerindeki artışı etkileyebileceğini, bununla ilişkili olarak trigliserid yüksekliğine katkıda bulunabileceğini ve bunlardan yola çıkarak dislipidemik fenotipe katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, bulgularımız CAV1 rs3807990 varyasyonunun diyabetik koroner kalp hastalarında aterosklerotik lipid profilini etkileyebileceğini öngörmektedir.

Etik Komite Onayı: Etik komite onayı bu çalışma için, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan onay alınmıştır (Etik Kurul karar numarası: 2011/1276-643).

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- H.Y.A.; Veri Toplama- S.İ., Z.B.; Veri Analizi/Yorumlama- H.Y.A., Ö.K.G.; Yazı Taslağı- Ö.K.G., H.Y.A., S.İ.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- O.Ö., H.Y.A., Z.B.; Son Onay ve Sorumluluk- Ö.K.G., S.İ., Z.B., O.Ö., H.Y.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje No: 37310).

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Istanbul Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study H.Y.A.; Data Acquisition- S.İ., Z.B.; Data Analysis/Interpretation- H.Y.A., Ö.K.G.; Drafting Manuscript- Ö.K.G., H.Y.A., S.İ.; Critical Revision of Manuscript- O.Ö., H.Y.A., Z.B.; Final Approval and Accountability- Ö.K.G., S.İ., Z.B., O.Ö., H.Y.A.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects Unit. (Project No: 37310).

KAYNAKLAR

- Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(6):853-76.
- Lahera V, Goicoechea M, de Vinuesa SG, Miana M, de las Heras N, Cachofeiro V, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins. *Curr Med Chem* 2007;14(2):243-8. [CrossRef]
- Düzgün N, Atilla E. Aterosklerozis ve Sistemik Otoimmün İnflamatuvar Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:508-12.
- Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: Cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1(3):183-98.
- Wang H, Wang AX, Liu Z, Chai W, Barrett EJ. The trafficking/interaction of eNOS and Caveolin-1 induced by insulin modulates endothelial nitric oxide production. *Mol Endocrinol* 2009;23(10):1613-23. [CrossRef]
- Cohen AW, Hnasko R, Schubert W, Lisanti MP. Role of caveolae and caveolins in health and disease. *Physiol Rev* 2004;84:1341-79. [CrossRef]
- Hardin CD, Valloje J. Caveolins in vascular smooth muscle: Form organizing function. *Cardiovasc Res* 2006;69:808-15. [CrossRef]
- Minetti C, Bado M, Broda P, Sotgia F, Bruno C, Galbiatti F, et al. Impairment of Caveolae Formation and T-System Disorganization in Human Muscular Dystrophy with Caveolin-3 Deficiency. *Am J Pathol* 2002;160: 265-70. [CrossRef]
- Frank PG, Woodman SE, Park DS, Lisanti MP. Caveolin, caveolae, and endothelial cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1161-8. [CrossRef]
- Hnasko R, Lisanti MP. The biology of caveolae: lessons from caveolin knockout mice and implications for human disease. *Mol Interv* 2003;3:445-64. [CrossRef]
- Sessa WC. Atheroprotection in the absence of 'caves': is it the fat, the vessels, or both? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:4-6. [CrossRef]
- Williams TM, Lisanti MP. The caveolin proteins. *Genome Biol* 2004;5(3):214. [CrossRef]
- Cohen AW, Combs TP, Scherer PE, Lisanti MP. Role of caveolin and caveolae in insulin signaling and diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E1151-60. [CrossRef]
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407(6801):233-41. [CrossRef]
- Frank PG, Lisanti MP. Caveolin-1 and caveolae in atherosclerosis: differential roles in fatty streak formation and neointimal hyperplasia. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:523-9. [CrossRef]
- Hassan GS, Jasmin JF, Schubert W, Frank PG, Lisanti MP. Caveolin-1 deficiency stimulates neointima formation during vascular injury. *Biochemistry* 2004;43:8312-21. [CrossRef]
- Mora-Garcia G, Ruiz-Diaz M, Gomez-Camargo D, Gomez-Alegria C. Frequency of common polymorphisms in Caveolin 1 (CAV1) gene in adults with high serum triglycerides from Colombian Caribbean Coast. *Colombia Médica* 2017;48(4):167-73. [CrossRef]
- Grilo A, Fernandez ML, Beltrán M, Ramirez-Lorca R, González MA, Royo JL, et al. Genetic analysis of CAV1 gene in hypertension and metabolic syndrome. *Thromb Haemost* 2006;95:696-701. [CrossRef]
- Schwencke C, Braun-Dullaeus RC, Wunderlich C, Strasser RH. Caveolae and caveolin in transmembrane signaling: Implications for human disease. *Cardiovasc Res* 2006;70:42-9. [CrossRef]
- Hamilton A, Mittal S, Barnardo MC, Fuggle SV, Friend P, Gough SC, et al. Genetic variation in caveolin-1 correlates with long-term pancreas transplant function. *Am J Transplant* 2015;15(5):1392-9. [CrossRef]
- Conde MC, Ramirez-Lorca R, Lopez-Jamar JM, Molero E, Ramirez-Armengol JA, Moreno Nogueira JA, et al. Genetic analysis of caveolin-1 and eNOS genes in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2006;16:353-9. [CrossRef]
- Pojoga LH, Underwood PC, Goodarzi MO, Williams JS, Adler GK, Jeunemaitre X, et al. Variants of the caveolin-1 gene: a translational investigation linking insulin resistance and hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):E1288-92. [CrossRef]
- Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, et al. Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Free Radic Res* 2013;47(6-7):498-506. [CrossRef]
- Fang X, Li X, Yin Z, Xia L, Quan X, Zhao Y, et al. Genetic variation at the microRNA binding site of CAV1 gene is associated with lung cancer susceptibility. *Oncotarget* 2017;8(54):92943-54. [CrossRef]
- Austin ED, Ma L, LeDuc C, Berman Rosenzweig E, Borczuk A, Phillips JA 3rd, et al. Whole Exome Sequencing to Identify a Novel Gene (Caveolin-1) Associated with Human Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5(3):336-43. [CrossRef]
- Bau DT, Chang CH, Tsai RY, Wang HC, Wang RF, Tsai CW, et al. Significant Association of Caveolin-1 Genotypes with Bladder Cancer Susceptibility in Taiwan) *Chin J Physiol* 2011;54(3):153-60. [CrossRef]

27. Chen S, Wang C, Wang X, Xu C, Wu M, Wang P, et al. Significant Association Between CAV1 Variant rs3807989 on 7p31 and Atrial Fibrillation in a Chinese Han Population. *J Am Heart Assoc* 2015;4(5):e001980. [\[CrossRef\]](#)
28. Carey RM, Schoeffel CD, Gildea JJ, Jones JE, McGrath HE, Gordon LN, et al. Salt sensitivity of blood pressure is associated with polymorphisms in the sodium-bicarbonate cotransporter. *Hypertension* 2012;60:1359-66. [\[CrossRef\]](#)
29. Chen S, Wang X, Wang J, Zhao Y, Wang D, Tan C, et al. Genomic variant in CAV1 increases susceptibility to coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2016;246:148-56. [\[CrossRef\]](#)
30. Jia W, Qi X, Li Q. Association Between Rs3807989 Polymorphism in Caveolin-1 (CAV1) Gene and Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2016;22:3961-6. [\[CrossRef\]](#)
31. Vogl-Willis CA, Edwards IJ. High glucose-induced alterations in subendothelial matrix perlecan leads to increased monocyte binding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:858-63. [\[CrossRef\]](#)
32. Betteridge DJ. Lipid control in patients with diabetes mellitus. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:278-90. [\[CrossRef\]](#)
33. Haffner SM, American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:68-71. [\[CrossRef\]](#)
34. Ergin E, Akin S, Kazan S, Erdem ME, Tekçe M, Aliustaoğlu M. Lipid Profile of Diabetic Patients: Awareness and the Rate of Treatment Success. *SCIE* 2013; 24(3):157-63. [\[CrossRef\]](#)
35. Muičević-Katanec D, Reiner Ž. Diabetic Dyslipidemia or 'Diabetes Lipidus'? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9(3):341-8. [\[CrossRef\]](#)
36. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:150-9. [\[CrossRef\]](#)
37. Razani B, Combs TP, Wang XB, Frank PG, Park DS, Russell RG, et al. Caveolin-1 deficient mice are lean, resistant to diet-induced obesity, and show hyper-triglyceridemia with adipocyte abnormalities. *J Biol Chem* 2002;277:8635-47. [\[CrossRef\]](#)
38. Frank PG, Lee H, Park DS, Tandon NN, Scherer PE, Lisanti MP. Genetic Ablation of Caveolin-1 Confers Protection Against Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:98-105. [\[CrossRef\]](#)
39. Baudrand R, Goodarzi MO, Vaidya A, Underwood PC, Williams JS, Jeunemaitre X, et al. A prevalent caveolin-1 gene variant is associated with the metabolic syndrome in Caucasians and Hispanics. *Metabolism* 2015;64(12):1674-81. [\[CrossRef\]](#)
40. Yamada Y, Ando F, Shimokata H. Association of gene polymorphisms with blood pressure and the prevalence of hypertension in community-dwelling Japanese individuals. *Int J Mol Med* 2007;19(4):675-83. [\[CrossRef\]](#)
41. Frank PG, Pavlides S, Lisanti MP. Caveolae and transcytosis in endothelial cells: Role in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009;335:41-7. [\[CrossRef\]](#)
42. Frank PG, Pavlides S, Cheung MW-C, Daumer K, Lisanti MP. Role of caveolin-1 in the regulation of lipoprotein metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;295(1):C242-8. [\[CrossRef\]](#)

DİL GELİŞİMİ GECİKMIŞ OLAN ÇOCUKLARDA EKRAM MARUZİYETİ: ÖN ÇALIŞMA SONUÇLARI

SCREEN EXPOSURE IN CHILDREN WITH LANGUAGE DELAY; RESULTS OF PILOT STUDY

Gonca KESKİNDEMİRÇİ¹ , Gülbin GÖKÇAY^{1,2} 

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: G.K. 0000-0003-1797-2802; G.G. 0000-0003-1042-0407

Cite this article as: Keskindemirci G, Gokcay G. Screen exposure in children with language delay; results of pilot study. J Ist Faculty Med 2020;83(1):30-4. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0020

ÖZET

Amaç: Çocuklarda dil gelişimi birçok faktörden etkilenebilir. Cep telefonları ve televizyon olmak üzere çeşitli elektronik iletişim araçları yolu ile ekran maruziyeti günümüzde hızla artmaktadır. Çalışmada izole dil gelişim gecikmesi olan çocuklarda ekran maruziyetini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Bilim Dalı Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğine Ocak 2018 ve Mart 2018 tarihleri arasında başvuran 18-36 aylık çocuklardan izole dil gelişim gecikmesi olanlar vaka grubunda yer aldılar. Global gelişim geriliği olan, bilinen süreğen hastalığına bağlı dil gelişimi geri olan vakalar değerlendirme dışı tutuldu. Aynı zamanda başvuran aynı yaş grubundan olup dil gelişimine sorun olmayanlar kontrol grubu oluşturuldu. Ön ve arka fonda ekran maruziyet sıklığı ve süreleri açısından gruplar karşılaştırıldı.

Bulgular: Yüzseksenyedi çocuktan dil gelişimi geciken 22 çocuğun ekran maruziyeti %81,8 olarak belirlenmiştir. Vaka grubunda arka fonda ekran maruziyeti ise %40,9, günlük ortalama maruziyet süresi 120 dakikadır. Kontrol grubunda (n=21) ise ekran maruziyeti %66,6, arka fonda ekran maruziyeti %23,8 ve günlük maruziyet süresinin ortalama değeri 60 dakika olarak saptanmıştır. Maruz kalınan süre riski vaka grubunda kontrol grubundan 1,01 kat fazla ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

Sonuç: Bulgularımıza göre ekran maruziyeti çocuklarda dil gelişimini etkileyen bir faktör olarak gözükmektedir. Bu alanda geniş ölçekte prospektif araştırmaların yapılmasına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Dil gelişimi, ekran maruziyeti, süt çocuğu, konuşmada gecikme

ABSTRACT

Objective: Many factors can affect language development. Screen exposure is increasing rapidly nowadays and the aim of this study was to investigate the effect of screen exposure on children with a delay in speech and language development.

Material and Method: Children with an isolated language delay between the ages of 18 and 36 months and who were admitted to the İstanbul University İstanbul Medical Faculty Social Pediatrics, Outpatient Clinic, between January 2018 and March 2018 were evaluated as the case group. Children with a global developmental delay or with a chronic disease were excluded. Children with normal development admitted during the same period at the same age constituted the control group. Screen exposure times in terms of foreground and background activity, and total exposure times were evaluated.

Results: In the case group (n=22) the screen exposure rate was 81.8%, background screen exposure was 40.9% and the median daily duration of exposure was 120 minutes. These figures were 66.6%, 23.8%, and 60 minutes respectively in the control group. The risk associated with duration of screen exposure in the case group was 1.01 times higher than that of the control group and the difference was found statistically significant.

Conclusion: Screen exposure appears to be an important factor in language development in children. Further prospective studies on screen exposure and language delay are needed.

Keywords: Language development, screen exposure, infant, speech delay

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: keskindemirci@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 01.03.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 20.03.2019 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 18.04.2019 • **Kabul/Accepted:** 04.09.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 08.10.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

GİRİŞ

Günlük yaşantımızda televizyon, DVD, video oyunları, mobil akıllı telefonlar, bilgisayar gibi teknolojik yenilikler önemli yer tutmakta ve kullanılmaktadır (1). Bu gelişmeler günlük yaşantımızı kolaylaştırmakta, bilgiye erişim ve farkındalık artışına sebep olmaktadır. İnsanların teknolojinin sağladığı faydalara bağımlılığı giderek artmakta ve bu durum ihtiyaçtan fazla kullanım doğurmaktadır. Öyle ki günümüzde teknolojik cihazların çeşitliliğinin artması, kolay taşınabilir olması ile mekan bağımsız kullanımlar mümkün olmaktadır. Ebeveynlerinin kullanımında teknolojik aletleri sıkça gören çocuklar gelişimlerinin doğal sonucu olarak bu ürünlere merak duymaktadır. Sonuçta günümüzde bu ürünlerin kullanımının süt çocukluğu dönemine kadar indiği görülmektedir (2).

Çocukların bilişsel, dil ve motor gelişimi ebeveyn veya bakım veren ile fiziksel ve duygusal ilişki ile gelişir (3). Günümüzde tahmin edilenden fazla hem ön hem de arka fonda ekran maruziyeti mevcuttur. Bu çalışmanın amacı 18-36 ay arası çocuklarda dil gelişim gecikmesine ekran maruziyenin etkisini incelemektir.

YÖNTEM

Bu tanımlayıcı klinik araştırma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Bilim Dalı Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğine Ocak 2018 ile Mart 2018 tarihleri arasında başvuran 18-36 aylık çocuklar arasında yürütüldü. Belirtilen tarihler arasında başvuranlar arasında izole dil gelişim gecikmesi saptanan çocukların ailelerine hem ön hem de arka fonda ekran maruziyeti durumu, varsa süresi soruldu. Aynı tarihler arasında başvuran aynı yaş diliminde olan, sağlıklı, gelişimi yaşına uygun olan çocuklar arasından kontrol grubu oluşturuldu. Bu gruptaki çocukların ailelerine de ekran maruziyeti konusundaki aynı sorular yöneltildi.

Çalışmanın yürütüldüğü birime genel olarak aynı fakültenin doğum kliniğinde miadında dünyaya gelen bebeklerin izlemi yapılmakta ve başvuran aileler sosyo-ekonomik özellikler açısından orta ve orta-alt sınıftan olmaktadır. Birimde her çocuk için özel bir sağlık dosyası bulunmaktadır. Bu dosyada ziyaretler sırasında saptanan bulgular, çocuğun gelişimine, öz ve soygeçmişine, beslenmesine ilişkin bilgiler, uygulanan aşılardan yer almaktadır.

Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğinde; doğumdan başlayarak düzenli olarak Sağlık Bakanlığı Çocuk İzlem Programı'na, çocuğa, ailesine, büyüme gelişme basamakları ve aşılama programına uygun izlem planı oluşturulmaktadır. İzlem sıklığı her çocuğa göre değişebilmekle beraber ilk 6 ayda ayda bir; ikinci 6 ayda 2-3 ayda bir; 12-18 ay arası 3 ayda bir; 18-36 ay arası 6 ayda bir olarak gerçekleştirilmektedir. Çocuk sağlığı izleminde; büyüme ve gelişmeyi değerlendirme, riskli durumları ve sorunları belirleme, hastalıkların

tanı ve tedavisi, hastalıklardan korunma, taramaları gerçekleştirme, aşılama, çocuk gelişimi konusunda aileleri bilgilendirme ve onlara kılavuzluk etme uygulanmaktadır. Çocukların yaşa uygun gelişimleri, bilim dalımızda geliştirilip 9., 15. ve 24. aylarda uygulanan "Sosyal İletişim Alan Tarama Testi" nin yanı sıra yaşa uygun gelişim basamaklarına ulaşip ulaşmadığına bakılarak değerlendirilmektedir. Ayrıca 18. ve 24. aylarda "Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT) uygulanmaktadır (4-7). Araştırmanın yürütüldüğü birimde izlemlerde ailelere 24 aydan önce çocukları için ekran maruziyetinden kaçınmaları ve doğumdan 6 ay sonra kitap okumaları gerektiği vurgulanmaktadır. Her izlemden aileden ayrıntılı bilgi alınmakta ve bir hekim tarafından çocuğun tüm gelişimi gözlenmekte ve değerlendirilmektedir. Dil gelişiminde gecikme olanların ailelerine çocuk gelişimi uzmanı tarafından ekran maruziyeti konusunda sorular sorulmakta ve önerilerde bulunulmakta, ayrıntılı KBB muayenesi için yönlendirmek yapılmakta ve işitme testi tekrarlanmaktadır.

Tanımlamalar

Araştırmada ekran maruziyeti, Tomopoulos ve arkadaşları tarafından da belirtildiği gibi çocuğun uyanmasından gece uyumasına kadar tüm elektronik medya ürünlerine maruz kalıp kalmaması (TV, video oyunları, DVD gibi) olarak tanımlandı (8). Ön fonda ekran maruziyeti olarak çocuğun açıkça iştirak etmesi, arka fonda ekran (TV) maruziyeti ise genellikle çocuk odaklı olmaması veya çocuğun o anda başka bir etkinlikte bulunduğu sırada fazla dikkat etmediği açık TV olması olarak tanımlandı (9). Araştırmamızda ekran maruziyet süresini 24 saatte çocuğun ekran karşısında geçirdiği toplam dakika olarak verildi.

İzole (Primer) dil gelişim gecikmesi, çocukların anlama, bilişsel, işitme, duygusal ilişkiler ve ifade becerilerinin normal ancak dil gelişiminin yaşından geri olması olarak tanımlandı (10,11).

Çalışma protokolü İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel yöntem

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interkuartil range) yanı sıra normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir

BULGULAR

Araştırmanın yürütüldüğü sürede 18-36 ay yaş diliminde Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğine toplam 187 çocuk başvurdu. Toplam 22 çocukta izole dil gelişim geriliği saptan-

Tablo 1: Gruplar arası ekran maruziyetinin değerlendirilmesi

	Kontrol grubu		Vaka grubu		p	OR (%95 GA)
Cinsiyet						
Erkek	12	%57,14	15	%68,18	0,454+	1,67
Kız	9	%42,86	7	%31,82		(0,46-5,58)
Ekran maruziyeti						
Yok	7	%33,33	4	%18,18	0,255+	2,25
Var	14	%66,67	18	%81,82		0,54-9,25
Arka fonda ekran maruziyeti						
Yok	16	%76,19	13	%59,09	0,232+	2,21
Var	5	%23,81	9	%40,91		0,59-8,25
Maruz kalınan süre (dk)						
Ort±SS	73,93±66,68		182,78±172,69			1,01
Median (IQR)	60 (56,25-60)		120 (60-225)		0,005*	0,99-1,05

*Mann Whitney U Testi , +Ki Kare testi, SS: Standart sapma

di. Bu çocuklar vaka grubunda yer aldılar. Tüm gelişimi yaşına uygun olan 21 sağlıklı çocuk kontrol grubunda değerlendirildi.

Vaka ve kontrol gruplarında cinsiyet açısından istatistiksel fark bulunmadı. Vaka grubunda ekran maruziyeti sıklığı %81,8 olarak bulundu. Ayrıca bu çocuklarda %40,9 oranında televizyon izlemenin yanında arka fonda da TV'ye maruz kalma öyküsü mevcuttu. Kontrol grubunda ekran maruziyeti %66,6, arka fonda TV kaynaklı ekran maruziyeti %23,8 idi. Vaka grubunda ekran maruziyeti ve arka fonda ekran maruziyeti ile dil gelişim gecikmesi riski kontrol grubuna göre sırayla 2,25 ve 2,21 kat riskli bulunmasına ve oranlar vaka grubunda yüksek olmasına karşın fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 1).

Günlük ekran maruziyet süresi ortalama değeri vaka grubunda 120 dakika, kontrol grubunda ise 60 dakika olarak belirlendi. Maruz kalınan süre vaka grubunda kontrol grubuna göre 1,01 kat fazla bulundu (Tablo 1). Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Bu tanımlayıcı klinik çalışmada 18-36 aylık çocuklar arasında izole dil gelişim gecikmiş olanlarda ekran maruziyet süresinin yüksek olduğu saptanmıştır. Duch ve arkadaşlarının çalışmasında annenin televizyon izleme zamanı, ev içi bilişsel uyarıların çocuklarda konuşmada etkili olduğu ve annenin ekran ile geçirdiği zaman arttıkça çocuklarının da ekran maruziyeti arttığı belirtilmiştir (1). Duch ve ark'ının 119 süt çocuğu ile yaptıkları başka çalışmada çocukların ekran maruziyet süresinin ortalama 3,29 saat olduğu ve televizyon karşısında 2 saatten fazla zaman geçirenlerde düşük iletişim skoru saptandığı bildirilmiştir

(12). Çalışmamızda ise vaka grubunda maruziyet süresi ortalama değeri 120 dakika, kontrol grubunda ortalama değeri 60 dakika olarak bulunmuştur. Dil gelişimi yaşına uygun olmayan vakalarda ekran maruziyet süresinin fazla olması Duch ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu bulunmuştur. Arka planda TV programlarının gürültüsü ve görsel uyarımı, çocuklar için dikkat dağıtıcı olabildiği belirtilmektedir (13). McLaughin'in çalışmasında arka fonda ekran maruziyetinin zararlı olmadığına aileler tarafından inanıldığı ve bu ailelerde çocukların arka fonda ekrana yüksek oranda maruz kaldığı bulunmuştur (10). Oysa arka fonda ekran maruziyetinin de dil gelişiminde olumsuz etkisi olduğu bildirilmektedir (9).

Aile danışmanlığı dil gelişim gecikmesinde oldukça önemlidir. Amerikan Pediatri Akademisi (APA) önerilerine göre, 2 yaş altı medya kullanımından kaçınılmalı, ebeveynler kendilerine aile medya planı oluşturmalıdırlar (14,15). Evde ekransız bölge ve sürelerin oluşturulması, yatak odalarında şarj noktalarının olmaması, çocukların yeterince uykularını alıp, egzersiz yapmalarını sağlamak diğer önerilen uygulamalardır (16). APA ayrıca, dijital medyayı 18-24 aylık çocuğa tanıtmak isteyen ebeveynlerin, çocuğun gördüğünü anlayabileceği, yüksek kaliteli programlar seçip birlikte izlemelerini önermektedir. İki-5 yaş arası ekran izlenecekse kaliteli programlarla günde 1 saatle sınırlandırılması önerilmektedir (17).

Erken çocukluk dönemi, hatta hamilelikten 3 yaşa kadar olan dönem, gelişim açısından oldukça önemlidir. İlk aylardan itibaren başlayarak gülme, dokunma, konuşma, hikaye anlatma, kitap okuma, oyun oynamak çocuk beyninde güçlü bir sinir ağı oluşturmaktadır (18,19). Dünya Sağlık Örgütü'nün "Kapsayıcı Bakım (Nurturing Care)"

olarak tanımladığı politikalar, programlar ve sunulan hizmetleri kapsayan yaklaşımda toplumların ve bakım verenlerin çocukların sağlıklı beslenmelerini ve onları tehditlerden korumalarını vurgulamaktadır. Yine bu yapıda özellikle küçük çocuklarda erken öğrenme, duyarlı ve duygusal olarak destekleyici etkileşimlere fırsat verilmesi önemsenmektedir (20).

Medya uygun bir şekilde kullanıldığında, günlük yaşama katkı sağlayabilir (21). Aksi takdirde medya yüz yüze etkileşim, aile ile geçirilen zaman, açık havada oyun, egzersiz, uyku gibi birçok önemli etkinliğin yerini alabilir ve çocuğun özellikle dil gelişimini olumsuz etkileyebilir.

Bulgularımız bir ön çalışmaya dayanmaktadır. Bu nedenle çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Vaka ve kontrol sayısı azdır. Çocukların dil gelişimleri ve ekran maruziyetleri aile bildirimlerine dayalıdır ve bu alanda daha somut ölçütlerin kullanılması gerekmektedir. Ayrıca ekran maruziyetini azaltmaya yönelik ailelere hangi önerilerinde bulunulması gerektiği de ayrıntılı belirlenmelidir. Böyle bir araştırmada çocukların izlemleri de önemli olacaktır.

Araştırmamız kısıtlılıklarına karşın ekran maruziyetinin dil gelişim gecikmesi üzerine etkisi konusunda önemli ön bulgular sunmaktadır. Vaka ve kontrol grupları arasında ekran maruziyeti ve arka ekran maruziyetinde anlamlılık olmamasına rağmen dil gelişim gecikmesi açısından riskli olduğu görüldü. Bulgularımız, bu önemli konuda sosyokültürel, sosyaekonomik faktörlerin de dahil edildiği çok değişkenli analizlerin yapıldığı çok merkezli geniş kapsamlı izlem çalışmalarına gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

Teşekkür: Çalışmamıza katkılarından dolayı Çocuk Gelişim Uzmanı Melike Mete'ye ve ailelere teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- G.K., G.G.; Veri Toplama- G.K.; Veri Analizi/Yorumlama- G.K., G.G.; Yazı Taslağı- G.K., G.G.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- G.K., G.G.; Son Onay ve Sorumluluk- G.K., G.G.; Malzeme ve Teknik Destek- G.K., G.G.; Süpervizyon- G.K., G.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Acknowledgement: We would like to thank Melike Mete (Child Development Specialist) and the families for their contribution to our study.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Istanbul Faculty of Medicine Ethics Committee.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study G.K., G.G.; Data Acquisition- G.K.; Data Analysis/Interpretation- G.K., G.G.; Drafting Manuscript- G.K., G.G.; Critical Revision of Manuscript- G.K., G.G.; Final Approval and Accountability- G.K., G.G.; Technical or Material Support- G.K., G.G.; Supervision- G.K., G.G.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Duch H, Fisher EM, Ensari İ, Harrington A. Screen time use in children under 3 years old: a systemic review of corralates. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2013;10:102. [CrossRef]
2. Zimmerman FJ, Christakis DA, Meltzoff AN. Television and DVD/video viewing in children younger than 2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:473-9. [CrossRef]
3. Çullas İlarıslan NE, Ulukol B, Akılcı Medya Kullanımı. Gökçay G. ve Beyazova U, editors. İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi. İstanbul, 2017.p. 219-33.
4. Susan Feigelman. The Frist Year. Kleigman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson Textbook of Pediatrics.. Elsevier Inc,Philadelphia. 20 th Edition, 2016. pp:65-70.
5. Susan Feigelman The Second Year. Kleigman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson Textbook of Pediatrics. Elsevier Inc,Philadelphia. 20 th Edition, 2016. pp:70-6.
6. Sertgil NK, Özen DŞ, Gökçay EG. The Social-Communication Area Developmental Screening Test for infants and young children. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2015;58:87-95.
7. Kara B, Mukaddes NM, Altınkaya I, Güntepe D, Gökçay G, Özmen M. Using the Modified Checklist for Autism in toddlers in a well-child clinic in Turkey: Adapting the screening method based on culture and setting. *Autism* 2015;18:331-8. [CrossRef]
8. Tomopoulos DS, Dreyer BP, Berkule S, Fierman AH, MD, Brockmeyer C, Mendelsohn AL Infant Media Exposure and Toddler Development. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:1105-11. [CrossRef]
9. Thompson DA, Tschann JM. Factors contributing to background television exposure in low-income Mexican American preschoolers. *Matern Child Health J* 2016;20:1835-41. [CrossRef]
10. McLaughlin MR. Speech and Language Delay in Children. *Am Fam Physician* 2011;83:1183-8.
11. İnce T, Aydın A. Dil Gelişiminin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi. Gökçay G, Beyazova U, İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi. İstanbul, 2017. p.137-54.
12. Duch H, Fisher EM, Ensari İ, Font M, Harrington A, Taromino C, Yip J, Rodriguez C. Association of Screen Time Use and Language Development in Hispanic Toddlers: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. *Clin Pediatr* 2013;52:857-65. [CrossRef]

13. Schmidt ME, Pempek TA, Kirkorian HL, Lund AF, Anderson DR. The effect of background television on the toy play behaviour of very young children. *Child Dev* 2008;79(4):1137-51. [CrossRef]
14. AAP. Council on Communication and Media Media and Young Minds. *Pediatrics* 2016;138(5):e20162591. [CrossRef]
15. AAP. Council on Communications and Media. Virtual Violence. *Pediatrics* 2016;138(1):e2016298. [CrossRef]
16. AAP. Policy Statement media use by children younger than 2 Years. *Pediatrics* 2011;128:1040-5. [CrossRef]
17. AAP. Announces new recommendations for children's media use. 21.10.2016 Available from: URL: <https://www.aap.org/en-us/about-the-aap/aap-press-room/pages/american-academy-of-pediatrics-announces-new-recommendations-for-childrens-media-use.aspx>. Son Erişim 17.2.2019
18. Radesky JS, Peacock-Chambers E, Zuckerman B, Silverstein M. Use of mobile technology to calm upset children: Associations with social-emotional development. *JAMA Pediatr* 2016;170:397-9. [CrossRef]
19. Macias MM, Twyman KA. Speech and Language Development and Disorders. In: Voigt RG, Macias MM, Myers SM. *Developmental and Behavioral Pediatrics*. United States of America. 2011.p.201-21.
20. World Health Organization. Nurturing Care for Early Childhood Development. A framework for helping children survive and thrive to transform health and human potential. 2018. Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272603/9789241514064-eng.pdf>
21. Davies SC, Atherton F, Calderwood C, McBride M. United Kingdom Chief Medical Officers' commentary on 'Screen-based activities and children and young people's mental health and psychosocial wellbeing: a systematic map of reviews'. Department of Health and Social Care (2019). Available from: URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/777026/UK_CMO_commentary_on_screentime_and_social_media_map_of_reviews.pdf

KAROTİS ENDARTEREKTOMİ OPERASYONU GEÇİREN HASTALARDA ALT EKSTREMİTE PERİFERİK ARTER HASTALIĞI SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

DETERMINATION OF LOWER EXTREMITY PERIPHERAL ARTERY DISEASE IN PATIENTS UNDERGOING CAROTID ENDARTERECTOMY

Mehmet Akif ÖNALAN^{1,3} , Şirazlan BAŞELİYEV^{1,4} , Metin Onur BEYAZ^{1,5} , Didem Melis ÖZTAŞ^{1,6} , Yılmaz ÖNAL^{2,7} , Murat UĞURLUCAN^{1,5} , Emin TİRELİ¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, ¹Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, ²Radyoloji Anabilim Dalı İstanbul, Türkiye

³Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁷Fatih Sultan Mehmet Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: M.A.Ö. 0000-0002-0664-2878; Ş.B. 0000-0002-2022-9430; M.O.B. 0000-0001-9338-8152; D.M.Ö. 0000-0003-4108-6405; Y.Ö. 0000-0001-7703-141X; M.U. 0000-0001-6643-9364; E.T. 0000-0002-9394-4048

Cite this article as: Onalan MA, Bahseliyev S, Beyaz MO, Oztas DM, Onal Y, Ugurlucan M, Tireli E. Determination of lower extremity peripheral artery disease in patients undergoing carotid endarterectomy. J Ist Faculty Med 2020;83(1):35-41.

doi: 10.26650/IUITFD.2018.0028

ÖZET

Amaç: Aterosklerotik damar hastalığı sistemik bir hastalıktır. Bizim çalışmamızdaki amacımız karotis endarterektomi (KEA) operasyonu geçiren hastalardaki alt ekstremitte periferik arter hastalığı (PAH) sıklığını belirlemek ve risk faktörlerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi'nde Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından Ocak 2011- Ocak 2015 yılları arasında karotis endarterektomi operasyonu geçiren 65 hasta bu çalışmaya alınmıştır. Karotis endarterektomi operasyonu geçiren hastalar öykü, fizik muayene, ayak bileği kol indeksi ve alt ekstremitte dupleks ultrasonografi sonuçları bir bütün halinde değerlendirilerek hastalarda periferik arter hastalığı olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Hastaların %72,3'ü (n=47) erkek, %27,7'si (n=18) kadın olmak üzere toplam 65 hasta bu çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaşları 48 ile 88 arasında değişmekte olup ortalama 66,26±8,84 yıldır. Çalışmamız sonucunda karotis endarterektomi operasyonu geçiren hastalarda 65 yaş üstü olmanın (ODDS oranı (OR) 4,65 , %95 CI:1,61-13,4), erkek cinsiyetin (OR 6,75 , %95 CI:1,71-26,50) sigara içmenin (OR 10,50 , %95 CI: 2,15-51,13), aile öyküsünün (OR 0,23 , %95 CI: 0,06-0,80), kronik böbrek yetmezliği varlığının

ABSTRACT

Objective: Atherosclerotic vascular disease is a systemic pathology. The aim of our study was to determine the frequency of lower extremity peripheral artery disease (PAD) in patients who underwent carotid endarterectomy (CEA) and to identify risk factors.

Material and Method: The study included 65 patients who underwent carotid endarterectomy in Istanbul Medical Faculty, Department of Cardiovascular Surgery between January 2011 and January 2015. The medical history, physical examination, ankle brachial index and lower extremity duplex ultrasonography results were evaluated and the patients were examined for peripheral artery disease.

Results: Among 65 patients, 47 of them were male and 18 of them were female. The patients' ages ranged from 48 to 88 years, with an average of 66.26±8.84 years. In our study, being above the age of 65 (ODDS ratio (OR) 4.65, 95% CI: 1.61-13.4), male gender (OR 6.75, 95% CI: 1.71-26.50), smoking (OR 10.50, 95% CI: 2.15-51.13), the family history (OR 0.23, 95% CI: 0.06-0.80), the presence of chronic renal failure (OR 0.41, 95% CI: 0.30-0.56) were found to increase peripheral artery disease in patients

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: mehmetakifonalan@icloud.com

Başvuru/Submitted: 20.11.2018 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 29.01.2019 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 31.01.2019 • **Kabul/Accepted:** 15.02.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 03.12.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

(OR 0,41, %95 CI: 0,30-0,56) periferik arter hastalığını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı tespit edildi. HDL düzeyleri düşük olgularda da periferik arter hastalığı sıklığında artış gözlemlendi. Çalışmamızda karotis endarterektomi operasyonu geçiren 65 hastadan 30'unda (%46,2) periferik arter hastalığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Karotis endarterektomi operasyonu geçiren hastalarda aterosklerozun sistemik tutulumu nedeniyle alt ekstremitte periferik arter hastalığı olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve hastalar bu şekilde değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Karotis endarterektomi, Periferik arter hastalığı

who underwent carotid endarterectomy statistically significant. In cases with low HDL levels, the frequency of peripheral artery disease was found increased. In our study, peripheral artery disease was detected in 30 (46.2%) of 65 patients who underwent carotid endarterectomy operation.

Conclusion: Due to systemic involvement of atherosclerosis, lower extremity peripheral artery disease should be considered in patients who underwent carotid endarterectomy operation, and patients should be evaluated accordingly.

Keywords: Atherosclerosis, Carotid endarterectomy, Peripheral artery disease

GİRİŞ

Ateroskleroz vücudun farklı bölgelerindeki damarlarda lezyonlar oluşturarak değişik hastalıklara neden olur (1). Koroner arter hastalığı (KAH), karotis arter hastalığı, periferik arter hastalığının altındaki en sık sebep aterosklerozdur (2).

Erken tanı birçok hastalıkta olduğu gibi PAH'da da çok önemlidir. Asemptomatik hastalar kliniğe geç başvurmakta ve bu durum hastalığın progresyonunu olumsuz etkilemektedir. Semptomatik şekilde kliniğe başvuran hastalarda KAH ile serebrovasküler olay (SVO) sıklığı ve mortalite artmaktadır. Bu yüzden bir arteriyel yatağın tıkaçıcı aterosklerotik hastalıktan etkilendiği tespit edilirse, mutlaka diğer arteriyel yataklar da gözden geçirilmelidir. Özellikle periferik arter tutulumu olan hastaların serebrovasküler yatakları incelenmelidir (3,4). Aynı şekilde karotis arter stenozu bulunan hastalar da PAH yönünden incelenmelidir.

Bu çalışmada karotis endarterektomi operasyonu geçiren hastalarda periferik arter hastalığının sıklığı ve risk faktörleri araştırılmıştır. Bu sayede sistemik aterosklerozun etkisi göz önünde bulundurulmuş alt ekstremitte periferik arter hastalığı bulunan hastaların erken tanısı ve tedavisi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2011 ile Ocak 2015 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda karotis endarterektomi operasyonu yapılan, operasyon sonrası düzenli olarak poliklinik kontrollerine gelen 65 hasta rızaları alınarak dahil edilmiştir. Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik komitesince değerlendirilmiş ve onaylanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalardaki alt ekstremitte periferik arter hastalığı (PAH) tanısı; öykü, fizik muayene, ayak bileği kol basınç indeksi (ABKİ), alt ekstremitte arteriyel dupleks ultrasonografi sonuçları ve alt ekstremitte arteriyel hastalığa yönelik geçirilmiş girişim öykülerinin bir arada değerlendirilmesiyle konulmuştur.

Gönüllü her hasta için öncelikle yaş, cinsiyet, boy, kilo verileri kaydedildi. Hastaların beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı, operasyon öncesinde nörolojik semptom varlığı, varsa bilateral KEA operasyonu öyküsü, sigara ve alkol kullanımı öyküsü, varsa geçirilen kardiyovasküler girişimler, periferik arter hastalığı açısından aile öyküsü sorgulandı. Hastaların operasyon öncesi yapılan radyolojik görüntüleme sonuçlarından (karotis doppler USG, bilgisayarlı tomografi anjiyografi, manyetik rezonans anjiyografi, konvansiyonel anjiyografi gibi) preoperatif karotis arter stenoz oranları kaydedildi.

Hastaların hastaneye yatıştan sonraki dönemdeki kreatinin (mg/dl), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), total kolesterol (mg/dl), trigliserit (mg/dl), CRP (mg/L), protein S (%), protein C (%) değerleri kaydedildi.

Her iki alt ekstremitte için bulunan ABKİ değerleri ayrı ayrı kaydedildi. Ancak hastaya PAH tanısı koyarken düşük olan ekstremitte değeri alındı. Yapılan benzer çalışmalar ve mevcut kılavuzlar göz önüne alınarak 0,9'un altındaki ABKİ değeri PAH lehine yorumlandı.

ABKİ 1,4 ve üzerinde hesaplanmışsa bir teknik hata veya Mönckebach medial kalsinozisi olabileceği düşünüldü. Bu gibi durumlarda oluşabilecek yanlış sonuçlardan kaçınmak için PAH tanısını koyarken tüm hastalarımızın bilateral alt ekstremitte doppler ultrasonografi sonuçları da çalışmamıza dahil edildi. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olgular, Siemens Logic-9, Toshiba Nemio ve ATL 3500 Doppler USG cihazları ile 10 MHz veya 12 MHz'lik probalar kullanılarak; gri skala, renkli doppler ultrasonografi ve gerekirse power doppler ultrasonografi ile longitudinal ve transvers planlarda incelendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan,

Tablo 1: Demografik özellikler ve risk faktörlerine ilişkin dağılımlar

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	47	72,3
Kadın	18	27,7
Yaş (yıl)		
< 65 yaş	30	46,2
≥ 65 yaş	35	53,8
< 80 yaş	61	93,8
≥ 80 yaş	4	6,2
Periferik arter hastalığı		
Yok	35	53,8
Var	30	46,2
Sigara içme		
Yok	17	26,2
Var	48	73,8
Alkol kullanımı		
Yok	46	70,8
Var	19	29,2
DM		
Yok	38	58,5
Var	27	41,5
Hipertansiyon		
Yok	18	22,7
Var	47	72,3
BKİ (kg/m²)		
Zayıf (18,5 – 24,9)	22	33,8
Hafif şişman (25,0 – 29,9)	27	41,5
Şişman (≥30)	16	24,6
Aile öyküsü		
Yok	47	72,3
Var	18	27,7

Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact test ve Yates' Continuity Correction test (Yates' düzeltilmeli Ki-kare) kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan 65 hastanın %72,3'ü (n=47) erkek, %27,7'si (n=18) kadın olup ortalama yaşları $66,26 \pm 8,84$ (range 48-88) yılı. Hastaların %46,2'si (n=30) <65 yaş iken, %53,8'i (n=35) ise 65 yaş ve üzeriydi, %53,8'inde (n=35) PAH yoktu, %46,2'sinde (n=30) PAH saptandı.

Hastaların %26,2'si (n=17) sigara içmemekteydi, %73,8'i (n=48) ise sigara kullanmaktaydı. Hastaların sigara tüketimi 10 ile 135 paket/yıl arasında olup; ortalama kullanım $48,91 \pm 30,27$ paket/yıl olarak hesaplandı. Olguların %29,2'si (n=19) alkol kullanmaktaydı. Diabetes mellitus hastaların %41,5'inde (n=27) vardı. Hastaların %72,3'ünde (n=47) hipertansiyon mevcuttu. Hastaların vücut kitle indeksi ölçümleri 21,4 ile 39 (kg/m²) arasında değişmekte olup ortalama $27,44 \pm 4,37$ kg/m²ydi. Vücut kitle indeksi ölçümlerine göre; %33,8'i (n=22) zayıf iken, %41,5'i (n=27) hafif şişman, %24,6'sı (n=16) ise şişman idi. Hastaların %27,7'sinde (n=18) aile öyküsü vardı.

Alt ekstremitte ABKİ ölçümleri ise 0,4 ile 1,70 arasında değişmekte olup ortalama $0,91 \pm 0,38$ 'di. Alt ekstremitte doppler ultrasonografi sonucuna göre hastaların %46,2'sinde (n=30) anlamlı hemodinamik değişiklik yapan arteriyel segment görülmekteydi.

Preoperatif karotis arter stenozu oranları hastaların %16,9'unda (n=11) %50 -69 arası, %83,1'inde (n=54) %70 ve üzerinde idi. Karotis endarterektomi operasyonu geçiren hastalar preoperatif nörolojik semptomatoloji açısından incelendiğinde, %15,4'ü (n=10) asemptomatik iken, %84,6'sı (n=55) semptomatiktir. Hastaların %15,4'ünde (n=10) bilateral KEA operasyon öyküsü mevcuttu. Geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü hastaların %18,5'inde (n=12) vardı. Bu olguların %8,3'ünde (n=1) aort kapak replasmanı, %91,7'sinde (n=11) koroner arter baypas operasyonu yapılmıştı. Periferik arter hastalığı varlığına göre hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

65 yaş ve üzeri olgularda PAH görülme sıklığı, 65 yaş altı olgulardan 4,65 kat fazla (OR 4,65 , %95 CI:1,61-13,44) idi. Erkek cinsiyette periferik arter hastalık görülme sıklığı, kadın olgulardan 6,75 kat fazla olarak tespit edildi (OR 6,75, %95 CI:1,71-26,50), (Tablo 3).

Karotis endarterektomi operasyonu geçiren hastaların sigara içme oranları arasında PAH sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,002$; $p < 0,01$). Sigara kullanan olgularda alt ekstremitte periferik arter hastalık görülme sıklığı, kullanmayanlardan 10,5 kat fazlaydı (OR 10,5 , %95 CI:2,15-51,13).

Aterosklerotik hastalıklar açısından aile öyküsü bulunan olgularda periferik arter hastalığı görülme sıklığı 0,23 kat fazla saptandı (OR 0,231 , %95 CI:0,066-0,806) ($p=0,034$; $p < 0,05$).

Tablo 2: Periferik arter hastalığına göre demografik özelliklerin ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	Periferik arter hastalığı		p
	Yok (n=35)	Var (n=30)	
Yaş (yıl)			
<65 yaş	22 (62,9)	8 (26,7)	^a 0,008**
≥65 yaş	13 (37,1)	22 (73,3)	
Yaş (yıl)			
<80 yaş	34 (97,1)	27 (90,0)	^d 0,328
≥ 80 yaş	1 (2,9)	3 (10,0)	
Cinsiyet n (%)			
Erkek	20 (57,1)	27 (90,0)	^a 0,008**
Kadın	15 (42,9)	3 (10,0)	
BKI (kg/m²)			
Ort±SS	28,32±4,99	26,44±3,35	^b 0,263
Min-Max (Medyan)	22,1-39,0 (26,1)	21,4-36 (25,9)	
BKI (kg/m²)			
Zayıf	10 (28,6)	12 (40,0)	^c 0,351
Hafif şişman	14 (40,0)	13 (43,3)	
şişman	11 (31,4)	5 (16,7)	
Sigara n (%)			
Kullanmıyor	15 (42,9)	2 (6,7)	^a 0,002**
Kullanıyor	20 (57,1)	28 (93,3)	
Alkol kullanımı n (%)			
Yok	27 (77,1)	19 (63,3)	^a 0,344
Var	8 (22,9)	11 (36,7)	
Diabetes Mellitus n (%)			
Yok	20 (57,1)	18 (60,0)	^a 1,000
Var	15 (42,9)	12 (40,0)	
Hipertansiyon n (%)			
Yok	12 (34,3)	6 (20,0)	^a 0,315
Var	23 (65,7)	24 (80,0)	
Aile öyküsü n (%)			
Yok	21 (60,0)	26 (86,7)	^a 0,034*
Var	14 (40,0)	4 (13,3)	

^aYates Continuity Correction Test, ^bMann-Whitney U Test, ^cPearson Ki Kare Test, ^dFisher's Exact Test, SS: Standart sapma
*p<0,01, **p<0,05

Hastalarda KBY varlığı ile PAH sıklığı arasındaki ilişki irdelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,017; p<0,05). KBY'si bulunan olgularda PAH görülme sıklığı, 0,41 kat fazlaydı (OR oranı 0,41 , %95 CI:0,30-0,56).

Hastaların preoperatif karotis arter darlık düzeyleri, preoperatif nörolojik semptom varlığı, bilateral KEA öyküsü, geçi-

rilmiş kardiyak cerrahi öyküsü ile PAH sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05), (Tablo 4).

Hastalarda total kolesterol, LDL, trigliserit düzeyleri, total kolesterol/HDL ve LDL/HDL oranları ile PAH sıklığı arasındaki ilişki irdelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05). Olguların HDL düzeyleri

Tablo 3: Periferik arter hastalığına göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi

	Periferik arter hastalığı		P
	Yok (n=35)	Var (n=30)	
ABKİ			
Ort±SS	1-1,4 (1,1)	0,4-1,7 (0,8)	^b 0,001**
Min-Max (Medyan)	1,13±0,12	0,82±0,29	
Alt ekstremitte DUS sonucuna göre Periferik arter hastalığı n (%)			
Yok	35 (100)	0 (0)	
Var	0 (0)	30 (100)	
Preoperatif karotis darlık oranı n (%)			
%50-69	7 (20,0)	4 (13,3)	^a 0,702
≥%70	28 (80,0)	26 (86,7)	
Preoperatif nörolojik semptomatoloji n (%)			
Asemptomatik	3 (8,6)	7 (23,3)	^c 0,167
Semptomatik	32 (91,4)	23 (76,7)	
Bilateral KEA n (%)			
Hayır	28 (80,0)	27 (90,0)	^c 0,319
Evet	7 (20,0)	3 (10,0)	
Geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü n (%)			
Yok	31 (88,6)	22 (73,3)	^a 0,208
Var	4 (11,4)	8 (26,7)	
KBY n (%)			
Yok	35 (100)	25 (83,3)	^c 0,017**
Var	0 (0)	5 (16,7)	

^aYates Continuity Correction Test, ^bMann-Whitney U Test, ^cFisher's Exact Test, SS: Standart sapma
^{*}p<0,01, ^{*}p<0,05

arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p=0,094; p>0,05); PAH görülen olgularda HDL düzeylerinin daha düşük saptandığı gözlemlendi.

TARTIŞMA

Aterosklerotik damar hastalığı sistemik bir hastalıktır. Periferik ve serebral arterler %10-30 oranında eş zamanlı olarak aterosklerozdan etkilenmektedir (5). Bizim çalışmamızda da, karotis endarterektomi operasyonu geçiren 65 hastanın 30'unda alt ekstremitte periferik arter hastalığı saptanmıştır.

Savji ve arkadaşları Birleşik Devletlerde yaklaşık 3,6 milyon hastada periferik arter hastalığı (ABI<0,9), karotis arter stenozu (>%50 darlık) ve abdominal aort anevrizmasının (AAA) (>3cm) yaşla ilişkisini araştırmışlar ve ilerleyen yaşla birlikte PAH, karotis arter stenozu ve AAA sıklığında dramatik bir artış olduğunu tespit etmişlerdir (6). Özellikle 80 yaş üstü hastaların %20-30'undan fazlasında en az bir arteriyel bölgede hastalık gözlemlendiği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda yaşları 65 yaş ve üzeri olan olgularda alt

ekstremitte periferik arter hastalığı görülme sıklığı, 65 yaş altı olgulardan 4,65 kat fazla bulunmuştur. Çalışmamızda 80 yaş üzeri sadece 4 hasta bulunması nedeniyle 80 yaş üzeri ve altındaki hastalarda PAH sıklığı açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır.

Alt ekstremitte PAH sıklığı yaş ile birlikte hızla artmaktadır. Framingham Çalışması'nda erkek cinsiyette aralıklı klodiyak görülmeye sıklığının 35-45 yaş arası erkeklerde binde 0,4'den, 65 yaş ve üstü erkeklerde binde 6'ya yükseldiği tespit edilmiştir (7).

Liang ve arkadaşlarının 1499 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, erkek cinsiyette karotis arter darlığı görülme oranı kadınlara göre daha yüksek bulunmuş ve bu durumun kadınlardaki cinsiyet hormonlarının aterosklerotik gelişim üzerine antiinflamatuvar etkisi nedeniyle olabileceği belirtilmiştir (8). Çalışmamızdaki olguların yaşları 48 ile 88 arasında değişmekte olup ortalama 66,26±8,84 yıldır. Olguların %72,3'ü (n=47) erkek, %27,7'si (n=18) kadındı.

Tablo 4: Periferik arter hastalığına göre biyokimyasal özelliklerin değerlendirilmesi

	Periferik arter hastalığı		P
	Yok (n=35)	Var (n=30)	
Total kolesterol n (%)			
Normal	23 (66,7)	22 (74,1)	^b 0,734
Yüksek (>200)	12 (33,3)	8 (25,9)	
LDL n (%)			
Normal	23 (66,7)	21 (70,4)	^b 0,978
Yüksek (>130)	12 (33,3)	9 (29,6)	
HDL n (%)			
Normal	19 (54,5)	10 (29,6)	^b 0,094
Düşük (<40)	16 (45,5)	20 (70,4)	
Trigliserit n (%)			
Normal	20 (57,6)	13 (40,7)	^b 0,299
Yüksek (>150)	15 (42,4)	17 (59,3)	
T.Kolesterol/HDL			
Min-Max (Medyan)	2,3-15,3 (4,1)	2,4-12,3 (5,6)	^c 0,199
Ort±SS	5,12±2,56	5,65±2,29	
LDL/HDL			
Min-Max (Medyan)	0,9-14,7 (2,6)	1,2-8,8 (3,5)	^c 0,169
Ort±SS	3,38±2,46	3,69±1,78	

^bYates Continuity Correction Test, ^cFisher's Exact Test, ^dMann-Whitney U Test, SS: Standart sapma
*p<0,01, *p<0,05

Erkek olgularda periferik arter hastalığı görülme oranı, kadın olgulardan 6,75 kat fazla bulunmuştur. Bu durum literatür ile uyumludur.

Sigara, HT ve DM ateroskleroza yol açarak PAH için risk faktörlerini oluştururlar (9). Çalışmamızdaki hastaların %96,9'unda bu risk faktörlerinden en az biri mevcuttu.

Criqui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetin ve sigara içmenin PAH ile kuvvetli ilişkisi olduğu bulunmuştur (10). Fowkes ve arkadaşları ömür boyu sigara içmenin PAH ile güçlü ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda karotis endarterektomi operasyonu geçiren ve sigara kullanan hastalarda periferik arter sıklığı, sigara kullanmayanlardan 10,5 kat fazla bulunmuştur.

Sutton ve arkadaşları izole sistolik hipertansiyonlu yaşlı hastalarda PAH sıklığını yüksek bulmuşlar ve karotis arter hastalığı bulunan hastaların bir çoğunda PAH olduğunu saptamışlardır (12). Bu durumun genel ateroskleroz yükünü yansıttığını belirtmektedirler. Bizim çalışmamızdaki olguların %72,4'ünde HT bulunmaktadır. Ancak HT varlığı alt ekstremitelerde PAH sıklığı açısından anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun kontrol grubu olarak değerlendirebileceğimiz KEA operasyonu geçirmiş ancak alt ekstremitelerde PAH

saptanmayan hasta grubunda da yüksek oranda HT hastası olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Vicente ve arkadaşları 213'ü diyabetik olan 1360 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada diyabetik hastalardaki düşük ABKİ prevalansını %11,3, diyabetik olmayan hastalarda ise %4,3 olarak bulmuşlardır (13). Bizim çalışmamızda olguların %41,5'inde diabetes mellitus bulunmaktaydı. Çalışmamızda KEA operasyonu geçiren hastalarda DM ile PAH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuç literatür ile uyumsuzdur. Bu durumun diyabetik hasta sayısının azlığı, diyabetik olmayan olguların diğer risk faktörlerini de barındırmaları ve izole olarak DM varlığının sağlıklı değerlendirilememesi ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Wassel ve arkadaşları 2404 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada PAH aile öyküsünün, PAH prevalansı ve şiddeti ile güçlü ilişkili olduğunu tespit etmiştir (14). Bu durumun genetik faktörlerin etkisi kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda KEA operasyonu geçiren hastalarda aile öyküsü bulunan olgularda periferik arter hastalığı görülme sıklığı, görülmeyenlerden 0,23 kat fazla saptanmıştır.

Joachim H. Ix ve arkadaşları yaşlı, sağlıklı ve hiç sigara içmemiş hastalarda yüksek beden kitle indeksinin PAH pre-

velansı ve insidansı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (15). Yaş ilerledikçe normal kiloyu korumanın PAH ve ilişkili mortaliteleri azaltması beklenmektedir. Bizim çalışmamızda hastalarımız 3 gruba ayrılarak BKİ sonuçlarına göre zayıf-hafif şişman-şişman olarak değerlendirilmişlerdir. Ancak KEA operasyonu geçiren hastaların BKİ ölçümleri arasında alt ekstremitte periferik arter hastalığı sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonucun hastaların tüm diğer risk faktörlerinden arındırılarak izole olarak BKİ sonuçları açısından sağlıklı değerlendirilememesi ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Aizawa ve arkadaşları intermittan klodikasyonu olan periferik arter hastalarında serebral infarktüs, beyaz cevher lezyonu ve intrakranial arter stenozu sıklığının arttığını ve bu hasta grubunda kronik böbrek yetmezliğinin daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir (16). Bizim çalışmamızda, KEA operasyonu geçiren ve KBY'si bulunan olgularda, alt ekstremitte periferik arter hastalığı görülme sıklığı 0,41 kat fazla bulunmuştur ve bu sonuç literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda bazı kısıtlayıcı durumlar mevcuttur. Bunlar tek merkezli, retrospektif ve sınırlı sayıda hasta ile yapılmış olmasıdır. Ancak merkezimize baş vuran hastaların homojen özellikler göstermemeleri bu kısıtlayıcı faktörlerin göz ardı edilebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak PAH, sistemik aterosklerozun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu nedenle aterosklerotik karotis arter stenozu ile birlikteliği kaçınılmazdır. Çalışmamızda karotis endarterektomi operasyonu geçiren hastalarda alt ekstremitte periferik arter hastalığı sıklığı %46,2 olarak tespit edildi. Karotis endarterektomi operasyonu geçirecek hastalar bu bulgular gözetilerek, diğer aterosklerotik hastalıklar da göz önünde bulundurularak incelenmelidir. Bu sayede morbidite ve mortaliteleri yönünden olumlu sonuçlar elde edilebilir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- M.A.Ö., M.U., E.T.; Veri Toplama- M.A.Ö., Ş.B., M.O.B., D.M.Ö., Y.Ö.; Veri Analizi/Yorumlama- M.A.Ö., Y.Ö., D.M.Ö., M.U.; Yazı Taslağı- M.A.Ö., M.U., E.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.A.Ö., Ş.B., M.O.B., D.M.Ö., M.U., E.T.; Son Onay ve Sorumluluk- M.A.Ö., Ş.B., M.O.B., D.M.Ö., Y.Ö., M.U., E.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study M.A.Ö., M.U., E.T.; Data Acquisition- M.A.Ö., Ş.B., M.O.B., D.M.Ö., Y.Ö.; Data Analysis/Interpretation- M.A.Ö., Y.Ö., D.M.Ö., M.U.; Drafting Manuscript- M.A.Ö., M.U., E.T.; Critical Revision of Manuscript- M.A.Ö., Ş.B., M.O.B., D.M.Ö., M.U., E.T.; Final Approval and Accountability- M.A.Ö., Ş.B., M.O.B., D.M.Ö., Y.Ö., M.U., E.T.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Tanrıverdi B, Tetik ŞS. Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. Marmara Pharm J 2017;21:1-9. [CrossRef]
2. Rutherford's Vascular Surgery. Eight edition. Volume 1. Elsevier Saunders Philadelphia 2014;66.
3. Gaylis H. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. JAMA 2002;287(3):313.
4. Balkanay OO, Ömeroğlu SN. [Approach to peripheral arterial disease in the elderly]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2017;45(Suppl 5):96-101.
5. Hirsch AT, Crigui MH, Treat-Jacobson D. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 2001;286(11):1317-24. [CrossRef]
6. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association Between Advanced Age and Vascular Disease in Different Arterial Territories A Population Database of Over 3.6 Million Subjects. J Am Coll Cardiol 2013;61:1736-43. [CrossRef]
7. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC). Periferik damar hastalıkları tanı tedavi kılavuzu 2011;10-65.
8. Liang Y, Yan Z, Sun B, Cai C, Jiang H, Song A, et al. Cardiovascular Risk Factor Profiles for Peripheral Artery Disease and Carotid Atherosclerosis among Chinese Older People: A Population-Based Study. PLoS ONE 9(1): e85927. [CrossRef]
9. Kumar V, Abbas A, Aster J (çeviri: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U). Robbins temel patoloji. Dokuzuncu baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 2013;335-44.
10. Criqui MH. Peripheral arterial disease-epidemiological aspects. Vasc Med 2001; 6:3-7. [CrossRef]
11. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. Am J Epidemiol 1992;135:331-40. [CrossRef]
12. Sutton KC, Wolfson SK, Kuller LH. Carotid and Lower Extremity Arterial Disease in Elderly Adults With Isolated Systolic Hypertension. Stroke 1987;18:817-22. [CrossRef]
13. Vicente I, Lahoz C, Taboada M, Laguna F, García-Iglesias F, Mostaza Prieto JM. Ankle-brachial index in patients with diabetes mellitus: prevalence and risk factors. Rev Clin Esp 2006;206(5):225-9. [CrossRef]
14. Wassel CL, Looma R, Ix JH, Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH. J Am Coll Cardiol 2011;58:1386-92. [CrossRef]
15. Ix JH, Biggs ML, Kizer JR, Mukamal KJ, Djousse L, Ziemann SJ, et al. Association of Body Mass Index With Peripheral Arterial Disease in Older Adults. Am J Epidemiol 2011;174(9):1036-43. [CrossRef]
16. Aizawa H, Azuma N, Katayama T, Hasebe N, Inaba M, Sasajima T, et al. Serebrovascular Disease and Intracranial Artery Stenosis in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease. J. stroke cerebrovasc dis. 2012;21(8):825-31. [CrossRef]

L5-S1 FAR LATERAL DİSK HERNİASYONLU HASTALAR İÇİN İNTERTRANSVERS FASYA AÇILMADAN MEDİAN İNSIZYON İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN LATERAL MİKROŞİRÜRJİKAL YAKLAŞIM: 12 HASTANIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

LATERAL MICROSURGICAL APPROACH PERFORMED WITH MEDIAN INCISION WITHOUT OPENING INTERTRANSVERSE FASCIA FOR PATIENTS WITH L5-S1 FAR LATERAL DISC HERNIATION: A RETROSPECTIVE EVALUATION OF 12 PATIENTS

Halil CAN^{1,2} , Cengiz GÖMLEKSİZ³ 

¹Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Medicine Hospital, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Silivri Devlet Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: H.C. 0000-0002-5699-4089; C.G. 0000-0003-4789-5633

Cite this article as: Can H, Gomleksiz C. Lateral interpedicular approach with minimal superior articular process removal in L5-S1 farlateral disc herniations: retrospective evaluation of 12 patients. J Ist Faculty Med 2020;83(1):42-8. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0056

ÖZET

Amaç: L5-S1 far lateral lumbar disk herniasyonları (FLLDH) nadir görülen disk patolojileridir. FLLDH'nda disk materyali pedikülün lateralindedir. Bu çalışmanın amacı; lateral interpediküler mikroşirürjikal yaklaşımla opere edilen L5-S1 FLLDH'lu 12 hastanın retrospektif olarak değerlendirilip güncel literatür eşliğinde tartışılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza L5-S1 far lateral alana ve foramene uzanım gösteren, radikülopatiye neden olan ekstrüde veya sekestre disk herniasyonları dahil edilmiştir. Orta hat cilt insizyonu ile torakolomber fasyanın orta hattın açılması, paravertebral adalelerin subperiostal sıyrılarak pars lateralinde exiting kökün açığa konulması, far lateral kompartımanda sekestre veya ekstrüde disk fragmanlarının alınması hedeflenmiştir.

Bulgular: Ameliyat öncesi VAS değeri 9,25±0,75'lerden 0,76±0,75 değerlerine geriledi. Ameliyat öncesi ve sonrası VAS skor ortalamaları birbirinden anlamlı derecede farklıydı (p=0,0001). MacNab sınıflamasına göre 6 ay sonraki postoperatif sonuçlar; 5 hasta mükemmel (%41,7), 6 hasta iyi (%50) ve 1 hasta orta derecede memnun (%8,3) şeklindeydi.

Sonuç: İntertransvers fasya açılmadan median insizyon ile yapılan lateral interpediküler mikroşirürjikal yaklaşım, L5-S1 FLLDH'nın cerrahi tedavisi için uygulanabilirliği kolay, operasyon süresi kısa, komplikasyon oranı düşük, güvenli minimal invazif bir yöntemdir.

ABSTRACT

Objective: HL5-S1 far lateral lumbar disc herniations (FLLDH) are extremely rare disc pathologies and herniated disc is located on the lateral side of the pedicle. The aim of this study is to evaluate 12 patients suffering from L5-S1 FLLDH who were operated on using/via the lateral interpedicular microsurgical approach and to discuss in the context of the current literature.

Material and Method: 12 patients (5 male and 7 females) with L5-S1 FLLDH participated/participated in this study. All patients were operated on between the year 2015 and 2017 at the same medical center using the lateral interpedicular microsurgical approach. After the midline skin incision, thoracolumbar fascia was opened at the side of the herniation, a subperiosteal dissection of paravertebral muscles was carried out and Taylor retractors were placed. Subsequently, minimal amounts of bone were removed from the facet joints and pars interarticularis, the exiting nerve root was explored at the lateral of the pars interarticularis and a microsurgical removal of herniation was performed.

Results: The mean visual analog scores (VAS) decreased from 9.25±0.75 to 0.76±0.75 postoperatively and the difference between the preoperative and postoperative VAS scores was statistically significant (p=0.0001). 6 months after surgery 5 patients were graded as excellent (41.7%), 6 patients were good (50%) and 1 patient was fair (8.3%) according to the MacNab classification.

Conclusion: The lateral interpedicular microsurgical approach

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: halilcandr1971@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 25.07.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 18.09.2019 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 23.09.2019 • **Kabul/Accepted:** 24.10.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 13.11.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

Anahtar Kelimeler: L5-S1 far lateral, Lateral mikroşirürjikal yaklaşım, Lomber disk herniasyonu

with median incision without opening intertransverse fascia is a safe, easy and minimally invasive technique for the surgical treatment of L5-S1 FLLDH.

Keywords: L5-S1 far lateral, Microsurgical approach, Lumbar disc herniation, Minimally invasive

GİRİŞ

FLLDH'nın, tüm lomber disk herniasyonlarının yaklaşık %7-12'si kadar olduğu bildirilmiştir (5,10,19). L5-S1 far lateral disk herniasyonları da oldukça nadirdir, tüm disk herniasyonlarının %2-4'ü kadardır (1,2). MacNab ilk olarak 1971'de (3), L4-5 seviyesindeki başarısız bir eksplorasyondan sonra, bir extraforaminal L5-S1 disk herniasyonu tarafından L5 kök kompresyonuna yol açan 2 vaka tarif etmiştir.

Far lateral bölge anatomik olarak; anteriorunda disk mesafesi, medialinde superior artiküler fasetin kenarı, posteriorunda faset eklemin kendisinin bulunduğu, superior ve inferior pediküllerin lateralindeki alan olarak tanımlanır (4,5). FLLDH doğrudan dorsal kök ganglionunu komprese eder ve bu yüzden klasik posterolateral disk herniasyonları ile kıyaslandığında ciddi klinik semptomlara ve yüksek nörolojik defisit ihtimaline sahiptir (6). FLLDH'nda transforaminal endoskopik disektomi iyi bir minimal invaziv cerrahi seçenek olmasına karşın, L5-S1 FLLDH'da bu cerrahi yöntemin uygulanmasında yüksek yerleşimli iliak kanat sebebi ile bazen anatomik zorluklar yaşanabilir.

Lumbosakral bileşkenin anatomik özellikleri L5-S1 FLLDH'na yaklaşım için önemli güçlükler oluşturur. L5-S1 seviyesindeki FLLDH'a ulaşım lumbosakral bileşkenin benzersiz özelliklerinden dolayı üst lomber seviyedekilerden önemli farklılıklar içerir (2,6). Bu bölgede faset eklemlerin koronal olarak yerleşimi, geniş pediküller, kaudal transvers çukurlardan inferior artiküler prosesin üst kenarına olan uzaklığın kısa olması ve daha da önemlisi belirgin iliak çıkıntı gerekli kas mobilizasyonunu ve subperiostal disseksiyonu oldukça güçleştirir (7). Ayrıca L5 transvers çukurluğu ve sakral ala arasındaki kısa mesafe, L5 lamineparsın interartikülerinin daha geniş olması ve lateralde iliak kemiğin bulunması ameliyat koridorunun çok dar olmasına yol açar.

Bu çalışmamızdaki amaç; L5-S1 FLLDH'nın cerrahi tedavisi için intertransvers fasya açılmadan median insizyon ile uyguladığımız lateral mikroşirürjikal yaklaşımın anatomik sınırlarını ve izlediğimiz yolu sunarak, kabin üçgeninde L5 exiting kök ve dorsal kök ganglionunun cerrahinin ilk safhalarında ortaya konulmasıyla bu cerrahi girişimi daha güvenli hale getirmektir.

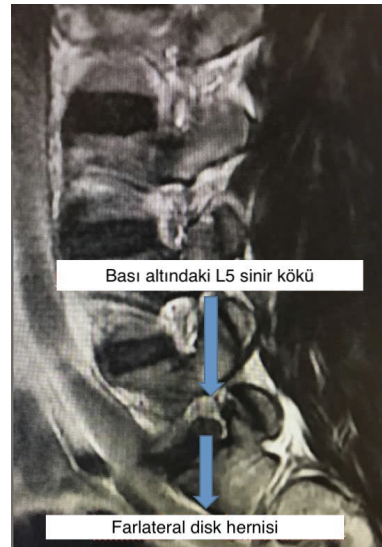
GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi

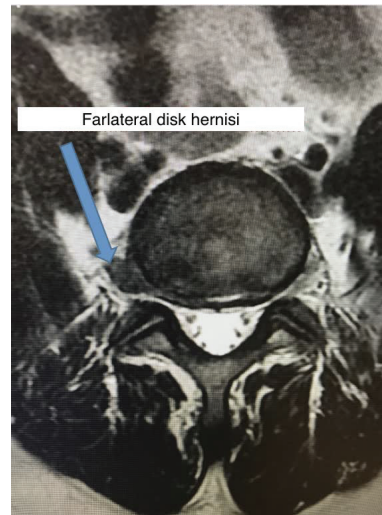
Bu çalışmamızda, 2015-2017 yılları arasında lateral interpediküler mikroşirürjikal yaklaşım ile opere ettiğimiz L5-S1 FLLDH'lu 12 olgu retrospektif olarak analiz edilmiştir. Bu

çalışma tek merkezde Helsinki Deklarasyonu Prensipleri baz alınarak etik kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir ve hastalardan bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Radyolojik görüntüleme yöntemleriyle teyit edilen L5-S1 FLLDH'lu olguların nörolojik muayeneleri yapılarak dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalar opere edilmiştir (Resim 1-a ve Resim 1-b).



Resim 1a: Sağ L5-S1 farlateral disk hernili bir hastanın sagittal T2 imajı.



Resim 1b: Sağ L5-S1 farlateral disk hernili bir hastanın aksiyal T2 imajı.

Dahil edilme kriterleri:

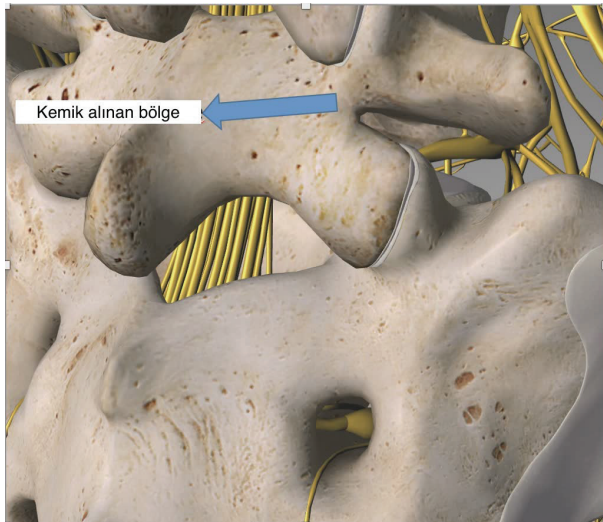
- En az 1 ay süren şiddetli bacak ağrısı (bel ağrılı ve/veya bel ağrısız)
- Radyolojik olarak tespit edilen L5-S1 far lateral ve foraminal ekstrüde veya sekestre lomber disk hernisi
- Nörolojik muayenede laseque (SLR) pozitifliği
- Motor defisit
- Sensoriel defisit

Dahil edilme kriterlerini sağlayan tüm hastalar lateral interpediküler mikroşürüjikal yöntemle opere edildi.

Ağrı, operasyon öncesi ve sonrası görsel ağrı skalası (Vizüel Analog Skala-VAS) kullanılarak değerlendirildi. Hastaların pre-op ve post-op dönemde günlük hayattaki aktivitelerinde kısıtlılık ve yeniden işe başlamaya ilgili olarak fiziksel kapasitelerini değerlendirmek için Oswestry Disability Index (ODI) kullanıldı (20). Cerrahi sonrası hastaların tatmin durumları MacNab sınıflandırmasına göre mükemmel (ağrı yok), iyi (hafif ağrı), orta (orta derecede ağrı) ve kötü (değişmemiş ya da daha şiddetli ağrı) şeklinde sınıflandırıldı.

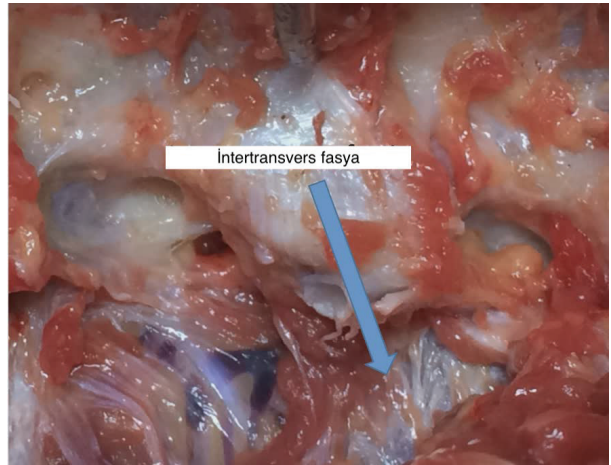
Cerrahi teknik

Hastalar steril operasyon odasında gerekli monitörizasyonları, intravenöz bağlantıları sağlandıktan sonra genel veya spinal anestezi altında prone pozisyonlandılar. Skopi altında seviye tespiti, steril boyama ve örtüm işlemini takiben ilgili seviyeye yaklaşık 3-4 cm'lik orta hat cilt insizyonu ile girildi. Paravertebral adele fasyası orta hattan açıldı ve paravertebral adeleler künt disseksiyonla dissekte edildi. Üst ve alt faset bileşkeyi ortaya koymak için iki adet Taylor ekartörü yerleştirildi. Mikroskop altında L4-5 faset bileşkesi, L5-S1 faset bileşkesi ve L5 pars interartikularisi ortaya konuldu. İlk önce pars interartikularisin lateral sınırı elektrikli drill ile drillendi (Resim 2). Sonrasında parsın inferior kısmından

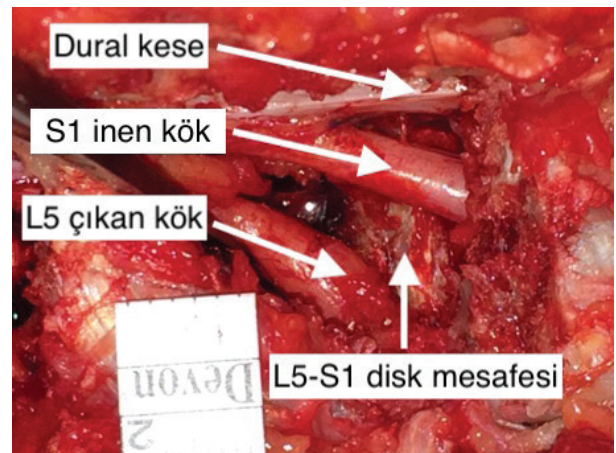


Resim 2: Anatomik bir kesitte kemik rezeksiyon alanını gösteren canlandırma.

mediale doğru kerrison ronjeurla minimal kemik rezeksiyonu yapıldı, pars interartikularisin süperioruna, pars ve L4-5 faset bileşkesinin inferioruna doğru gidildi. Üst vertebranın inferior artiküler projesinin inferior kısmında minimal kemik rezeksiyonuyla L5 pedikülünün medialinden çıkan aynı seviyedeki L5 exiting kök operasyonun erken safhasında ortaya konuldu. Exiting kök çıkış seviyesinde künt bir sinir hook'u ile palpe edildi. Daha sonra inferior vertebranın superior artiküler çıkıntı ve pars interartikularis bileşkesinde yapılan minimal kemik rezeksiyonuyla exiting kökün tamamen ortaya konulması sağlandı. Bu esnada faset lateralleri ve transvers çıkıntılarının görülmesine gerek kalmadı, intertransvers kas ve intertransvers fasya açılmadı (Resim 3). Bazı vakalarda L5-S1 exiting kökün medialine geçilerek venler bipolar ile koagüle edildi. Künt bir sinir hook'u ile kranyale doğru sekestre olmuş disk fragmanları palpe edilerek alındı. Posterior longitudinal ligaman insize edildi, L5-S1 intervertebral disk mesafesindeki far lateral ve foraminal disk fragmanları alındı (Resim 4). L5-S1 disk mesafesine girilen



Resim 3: İntertransvers fasyayı gösteren kadavra disseksiyonu.



Resim 4: L5 çıkan kök, S1 inen kök, dural kese ve L5-S1 disk mesafesini gösteren kadavra disseksiyonu.

olgularda bazen disk mesafesini ortaya koymak için sakral aladan minimal kemik rezeksiyonu yapılması gerekli oldu (Video). Diskektomi yapılan hastalar hemostaz sağlandıktan sonra kapatılarak ekstübe edildi. 1 saat kadar uyanma odasındaki takibinin ardından servise alınarak aynı gün mobilize edildiler ve ertesi gün taburcu edildiler. Hastalar pre-op ve post-op VAS ve ODI skalalarıyla, post op MacNab kriterleriyle değerlendirildiler.

BULGULAR

Çalışmamıza retrospektif olarak taranmış L5-S1 FLLDH'lu 12 olgu dahil edilmiştir. Bu hastaların tamamı L5-S1 seviyesindeki far lateral veya foraminal lomber disk hernileri sebebiyle ameliyat edilmişlerdir. Bu hastaların yaş ortalaması 52,08±11,21 yıldır, 5 erkek (%41,7) ve 7 kadın (%58,3) hasta mevcuttu.

Operasyon öncesi semptom süresi ortalama 4,2 haftaydı. Laseque bulgusu pozitifliği hastaların %83,3'ünde mevcuttu. Hastaların %75'inde motor defisit mevcuttu. Hastaların %16,6'sında sadece motor defisit bulundu, %58,3'ünde laseque bulgusu pozitifliği ve motor defisit bir aradaydı. Hastaların ve %83,3'ünde sensorial defisit mevcuttu.

Pre op MR görüntülerinde, hastaların %66,6'sında sadece far lateral, %33,3'ünde far lateral ve foraminal disk herniasyonu mevcuttu. Hastaların %58,3'üne sekestrektomi, %41,6'sı na sekestrektomi ve diskektomi yapıldı. Hastaların ortalama operasyon süresi 46,58±10,71 dakikaydı.

Hiçbir hastada sinir kökü yaralanması, beyin omurilik sıvısı (BOS) fistülü, operasyon lojunda hematoma gibi komplikasyonlar gelişmedi.

Hastaların 6 aylık takipleri sonrasında ameliyat öncesi VAS değeri 9,25±0,75'lerden 0,76±0,75 değerlerine geriledi. Ameliyat öncesi ve sonrası VAS skor ortalamaları birbirinden anlamlı derecede farklıydı (p=0,0001). Ameliyat öncesi 77,83±3,76 olan ODI değerleri, ameliyat sonrası altıncı ayda 15,51±3,63 değerlerine geriledi. Ameliyat öncesi ve sonrası ODI değerlerinin ortalaması birbirinden anlamlı derecede farklıydı (p=0,0001). MacNab sınıflamasına göre 6 ay sonraki postoperatif sonuçlar; 5 hasta mükemmel (%41,7), 6 hasta iyi (%50) ve 1 hasta orta derecede memnun (%8,3) şeklinde bulundu. Sadece 1 hastada ameliyat öncesi var olan sensoriel dizestezi artma oldu ve 1 ay içinde medikal tedaviyle kontrol altına alındı.

TARTIŞMA

1974'de Abdullah ve ark. fasetin medialinde oluşan tipik paramedian disk herniasyonlarından ayırt edilen, lateral olarak fasetin lateralinde veya altında oluşan FLLDH'nın klinik karakteristiklerini ilk kez tarif etmişlerdir (1).

L5-S1 FLLDH oldukça nadirdir; tüm disk herniasyonlarının

%2-4'ü kadardır (1,2). Klinik özellikler ve ağrı, duyarlı yapılar olan sinir kökü ve spinal ganglionun doğrudan baskı altında kalmasıyla ortaya çıkar (8). Far lateral disk herniasyonuna yaklaşım; aşırı fasetektomi, yetersiz dekompresyon ve sinir hasarlanması ihtimallerinden dolayı, daha sık görülen posterolateral veya santral disk herniasyonlarından çok daha zordur (9-11).

L5-S1 seviyesinde far lateral bölge çeşitli benzersiz anatomik özelliklere sahiptir. Pedikülün daha geniş olması, faset kompleksinin geniş ve koronal olarak yerleşmesi, L5 transvers çıkıntı ile sakral ala arasındaki dar aralık, L5 sinirinin seyrettiği lumbosakral tünelin dar olmasına yol açar (6,12,13).

L5-S1 far lateral bölgeye ulaşım diğer lomber seviyelerin aksine daha zordur (14,15). Foley ve ark. far lateral disk herniasyonlu 11 hastada deneyimlerini sunmuşlar, fakat lumbosakral bileşkede hasta bildirmemişlerdir. Hastaların hepsi L3-4 ve L4-5 seviyelerinden ameliyat edilmiştir (16). Cervellini ve ark. mikroendoskopik diskektomi uyguladıkları 17 hastalık bir seri sunmuşlar, fakat anatomik güçlüklerden dolayı bu tekniğin L5-S1 seviyesinde mümkün olmadığını belirtmişlerdir (17). Greiner-Perth ve ark. mikroendoskopik teknikle opere edilen 15 FLLDH'lu hasta bildirmişler, fakat yalnızca bunların birinde L5-S1 seviyesinde operasyon yapmışlar ve bu hastada ortada derecede memnuniyet bildirmişlerdir (18). Tun ve ark. L3-4 ve L4-5 FLLDH'lu 16 hastaya uyguladıkları uzun median insizyon ile ekstraforaminal yaklaşımın, median ve paramedian insizyon ile yapılabileceğini belirtmişlerdir. Bu yaklaşımda transvers çıkıntıları ortaya koymuşlar ve intertransvers fasyayı eksize etmişlerdir. İliak kanadın L5-S1 seviyesinde lateralden yaklaşımı engellemesi nedeniyle paramedian ekstraforaminal yaklaşımın bu mesafede uygulanmasının zor olduğunu bildirmişlerdir (19).

Son zamanlarda FLLDH; orta hat insizyonu ile far lateral intertransvers yaklaşım, lateral ve paramedian transmusküler yaklaşımlar, ipsilateral ve kontralateral bir tubuler retractor kullanarak mikrodiskektomi ile minimal invazif teknikler (21) ve perkütan posterolateral transforaminal endoskopik cerrahi ile tedavi edilebilmektedir (22). Müller ve ark. L5-S1 seviyesindeki FLLDH'na ulaşabilmek için faset eklemi lateralinde, sakrumda bir kemik pencerenin açıldığı paramedian tanjansiyel yaklaşımı tanımlamışlardır (23). Kotil ve ark. 14 hastayı minimal invazif intermusküler yaklaşımla opere etmişler ve bunların 13'ünde L5 kökünün yeterli şekilde dekomprese olduğunu belirtmişlerdir (2). Reulen ve ark. intertransvers ameliyat koridorunun rijit kemik sınırlarını tariflemişler ve bu kemik sınırların lomber bölgede kaudale gidildikçe daha daraldığını belirtmişlerdir (10). Bu daralmanın sebebinin; L5 pars interartikülarinin diğer bölgelere göre nispeten daha geniş olması, kaudal transvers çıkıntı ile inferior artiküler prosesin üst kenarı arasındaki mesafenin daha kısa olması ve promi-

nent aksesuar yapıların bu bölgede daha sıklıkla görülmesi olarak belirtmişlerdir.

Bu çalışmada L5-S1 FLLDH'lu hastalar için orta hat insizyonu ile uygulanan lateral interpediküler mikroşürüjikal teknikte; diğer üst seviye lomber far lateral bölgelere göre ameliyat sahasında daha fazla kemik bulunduğu gözlemlendi. Fakat ameliyatın başlangıç aşamasında üst seviyelere göre L5 exiting kökü ortaya koyarken üst faset bileşkenin infero medialinden alınan kemik miktarının daha az olduğu ve yine üst lomber seviyelerle kıyaslandığında ameliyatın daha erken aşamasında exiting kökün ortaya konulduğu gözlemlendi.

Subperiostal disseksiyon ile orta hat insizyonu omurga cerrahlarının en alışık oldukları yöntemdir, fakat hareket segmentinin destabilizasyonundan dolayı postoperatif bel ağrısına yol açabilen önemli miktarda faset rezeksiyonunu gerektirir (16,24). Wiltse ve Spencer tarafından tarif edilen paramedian yaklaşım, daha az kemik rezeksiyonu ile kasların sıyrılmasını gerektirir ve nöral foramene daha doğrudan yaklaşım sağlar (25). Fakat bu yöntem birçok omurga cerrahının aşına olduğu bir yöntem değildir. Bazı cerrahlar nöral foramene hem lateral hem de medial ulaşımına izin verdiği için bir kombine yaklaşım önerirler (9,26). Kombine yaklaşım için anatomide yeterli görünüş elde etmek için, post operatif ağrı artışına ve paraspinel kasların disfonksiyonuna yol açabilen paraspinel kasların aşırı sıyrılması ve mobilizasyonu gerekir (27).

Lee ve ark. L5 sinirinin ekstraforaminal dekompresyonu için uyguladıkları minimal invaziv far lateral yaklaşımdan sonra, dizestezi gelişimini en önemli postoperatif hasta şikâyeti olarak bildirmişlerdir (15). Bu yaklaşımda postoperatif dizestezi insidensi %5 ile %30 arasında değişmektedir. Dizestezinin sebebi ispatlanmamasına rağmen, dorsal kök ganglionunun manipülasyonu, koter kullanımından dolayı termal hasarlanma, hatta dorsal gangliondan dorsal ramusun kopması sebebiyle olabilir (28). Lee ve ark. sundukları seride postoperatif dizestezi insidensini %28,8 olarak bildirmişlerdir ve hastaların büyük çoğunluğunda 1 ay içerisinde gerilediğini belirtmişlerdir (15).

O'Hara, posterior ramusun erken tanınmasının ve ekstraforaminal bölgenin güvenli disseksiyonunun, postoperatif ciddi sensorial dizestezi riskini azalttığını belirtmiştir (28). Bu çalışmada uygulanan lateral interpediküler mikroşürüjikal yaklaşımda, operasyonun erken safhasında L5 exiting kökün ortaya konulmasının, postoperatif sensorial dizestezi riskini azalttığı düşünülmektedir. Yalnızca 1 hastada ameliyat öncesi var olan sensorial dizestezide artış oldu ve 1 ay içinde medikal tedaviyle kontrol altına alındı.

L5-S1 seviyesinde L5 exiting sinirin ekstraforaminal kompresyonunu rahatlatmak için çeşitli yazarlar tarafından minimal invaziv yaklaşımlar tarif edilmiştir. Schlesinger ve ark. kadavrada yaptıkları L1-S1 arası çalışmada extreme

lateral disk hernileri için lateral mikroşürüjikal tekniği tariflemişler ve sıklıkla intertransvers kasın açılması gerektiğini bildirmişlerdir (29). Epstein, tarif ettiği "muscle splitting approach" tekniğinde, intertransvers fasyanın açıldığını belirtmiştir (4). Tessitore de "microsurgical transmuscular approach" tekniğinde intertransvers kasın kesilerek açıldığını belirtmiştir (5). Pirris ve ark. lumbosakral bileşkedeki far lateral disk herniasyonları için bir ameliyat mikroskopu ve bir tübüler retraktör sistemi kullanarak uyguladıkları minimal invaziv yaklaşımda intertransvers kasın açıldığını belirtmişlerdir (14). Bu çalışmada tarif edilen yöntemde orta hat insizyonu ile uygulanan lateral mikroşürüjikal yaklaşımda intertransvers fasyanın açılmasına gerek kalmamakta, fasetlerin laterali ve transvers çıkıntılarının ortaya konulmasına ihtiyaç duyulmamaktadır. Ameliyatın erken safhasında L5 exiting sinir, üstteki L5 pedikül medialinden çıktığı lokalizasyonda ortaya konulduğu için, exiting sinirin aşırı manipülasyonuna ve yaralanmasına bağlı komplikasyon gelişmediği düşünülmektedir. L5-S1 farlateral disk herniasyonları diğer üst seviye lomber farlateral disk herniasyonları ile kıyaslandığında, üst vertebranın superior artiküler proçesinin inferior kısmında yapılan daha az minimal kemik rezeksiyonuyla exiting sinirin (L5) ameliyatın daha erken safhasında ortaya konulabildiği görülmüştür.

Epstein ve ark. far lateral disk herniasyonları için farklı cerrahi prosedürleri kıyasladıkları takiplerinde, lateral yaklaşım kullanarak daha iyi sonuçlar elde etmişlerdir (4). Ryang ve ark. lateral yaklaşım ile %95 iyi ve mükemmel sonuçlar elde etmelerine rağmen, medial yaklaşımla ameliyat ettiklerinin %57'sinde olumlu sonuçlar elde ettiklerini belirtmişlerdir (30). Kotil ve ark. L5-S1 far lateral disk herniasyonlu 14 hastada uyguladıkları minimal invaziv intermusküler yaklaşımda MacNab kriterlerine göre %92 mükemmel ve iyi sonuçlar, %8 de kötü sonuçlar bildirmişlerdir (2). Lee ve ark. 52 hastada L5 sinirinin ekstraforaminal dekompresyonu için uyguladıkları minimal invaziv far lateral yaklaşım için MacNab kriterlerine göre %71,2 mükemmel ve %25 iyi sonuçlar bildirmişlerdir (15). Güncel çalışmada L5-S1 far lateral disk herniasyonlu 12 hasta için intertransvers fasyayı açmadan median insizyon ile uygulanan lateral mikroşürüjikal yaklaşımda MacNab sınıflamasına göre %91,7 mükemmel ve iyi (5 hasta mükemmel (%41,7), 6 hasta iyi (%50)) sonuçlar elde edilmiştir.

Minimal invaziv spinal yaklaşımların amacı, yeterli nöral dekompresyona izin veren önemli anatomik yapıların uygun olarak görülmesini sağlayarak postoperatif ağrı ve iyileşme zamanını azaltmaktır (17).

Omurga cerrahlarının alışkın oldukları median insizyon ile gerçekleştirilen lateral mikroşürüjikal yaklaşımla L5-S1 foraminal ve far lateral alana ulaşmak mümkündür. İnstabilliteye yol açmayan minimal kemik rezeksiyonuyla herniye olmuş disk materyaline ulaşılabilir, komprese olan L5 exiting kök ve dorsal root ganglionu ortaya konulabilir. Aşırı

kemik alımının olduğu medial yaklaşımlara göre minimal kemik rezeksiyonu yapıldığı için instabilite riski minimaldir. İntertransvers fasyanın açılmasına ihtiyaç duyulmadığından, fasetlerin laterali ve transvers çukuntuların ortaya konulmasına gerek olmadığından kas retraksiyonu minimaldir, operasyon süresi oldukça kısadır ve operasyon sahasındaki kanama minimaldir. Lateral ve medial yaklaşımların kıyaslandığı çalışmalarda lateral yaklaşımların daha iyi sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (9). Buna rağmen lateral yaklaşımlarda anatomik landmarkların ve izlenen yolun iyi bilinmemesinden dolayı medial yaklaşımlar daha fazla tercih edilmektedir. Yeterli deneyim ve kadavralarda yapılan anatomik çalışmalarla extraforaminal bölge anatomisinin iyi anlaşılmasıyla lateral yaklaşımların daha fazla uygulanması sağlanabilir.

SONUÇ

L5-S1 far lateral disk herniasyonlarının cerrahi tedavisi için intertransvers fasya açılmadan median insizyon ile gerçekleştirilen lateral interpediküler mikroşirürjikal yaklaşım; migre olmuş veya olmamış disk herniasyonuna direk ulaşım sağlar, faset eklem ve pars interartikularisin fonksiyonel anatomisinin korunmasını sağlar, faset laterallerinin ve transvers proseslerin ortaya konulmasına gerek olmadığından aşırı kas retraksiyonunu önler ve en önemlisi de exiting kökün ameliyatın erken safhasında tanınmasını sağlayarak nörolojik hasar riskinden kaçınmayı sağlar. Sonuç olarak, median insizyon ile gerçekleştirilen lateral mikroşirürjikal yaklaşım L5-S1 FLLDH'nın cerrahi tedavisi için komplikasyon oranı son derece düşük, güvenli ve minimal invaziv bir yöntemdir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- H.C.; Veri Toplama- H.C., C.G.; Veri Analizi/Yorumlama- C.G.; Yazı Taslağı- H.C.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- C.G.; Son Onay ve Sorumluluk- H.C., C.G.; Malzeme ve Teknik Destek- H.C., C.G.; Süpervizyon- H.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- H.C.; Data Acquisition- H.C., C.G.; Data Analysis/Interpretation- C.G.; Drafting Manuscript- H.C.; Critical Revision of Manuscript- C.G.; Final Approval and Accountability- H.C., C.G.; Technical or Material Support- H.C., C.G.; Supervision- H.C.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Abdullah A, Ditto III EW, Byrd EB, Williams R. Extreme-lateral lumbar disc herniations: clinical syndrome and special problems of diagnosis. *Journal of Neurosurgery* 1974;41:229-34. [CrossRef]
2. Kotil K, Akcetin M, Bilge T. A minimally invasive transmuscular approach to far-lateral L5-S1 level disc herniations: a prospective study. *J Spinal Disord Tech* 2007;20:132-8. [CrossRef]
3. MacNab I. Negative disc exploration: an analysis of the cause of nerve root involvement in sixty-eight patients. *J Bone Jt Surg (Am)* 1971;53:891-3. [CrossRef]
4. Epstein NE. Foraminal and far lateral lumbar disc herniations: surgical alternatives and outcome measures. *Spinal Cord* 2002;40:491-500. [CrossRef]
5. Tessitore E, de Tribolet N. Far-lateral lumbar disc herniation: the microsurgical transmuscular approach. *Neurosurgery* 2004;54:939-42. [CrossRef]
6. O'Toole JE, Eichholz KM, Fessler RG. Minimally invasive far lateral microendoscopic discectomy for extraforaminal disc herniation at the lumbosacral junction: cadaveric dissection and technical case report. *Spine J* 2007;7:414-21. [CrossRef]
7. Hafer TR, O'Brien M, Dryer JW, Nucci R, Zipnick R, and Leone DJ. The role of the lumbar facet joints in spinal stability: identification of alternative paths of loading. *Spine* 1994;19: 2667-71. [CrossRef]
8. Marquardt G, Bruder M, Theuss S, Setzer M, Seifert V. Ultralong-term outcome of surgically treated far-lateral, extraforaminal lumbar disc herniations: a single-center series. *Eur Spine J* 2012;21:660-5. [CrossRef]
9. Epstein NE. Evaluation of varied surgical approaches used in the management of 170 far-lateral lumbar disc herniations: indications and results. *J Neurosurg* 1995;83:648-56. [CrossRef]
10. Reulen HJ, Müller A, Ebeling U. Microsurgical anatomy of the lateral approach to extraforaminal lumbar disc herniations. *Neurosurgery* 1996;39:345-51. [CrossRef]
11. Melvill RL, Baxter BL. The intertransverse approach to extraforaminal disc protrusion in the lumbar spine. *Spine* 1994;19:2707-14. [CrossRef]
12. Jang JS, An SH, Lee SH. Clinical analysis of extraforaminal entrapment of L5 in the lumbosacral spine. *J Korean Neurosurg Soc* 2004;36:383-7.
13. Nathan H, Weizenbluth M, Halperin N. The lumbosacral ligament (LSL), with special emphasis on the "lumbosacral tunnel" and the entrapment of the 5th lumbar nerve. *Int Orthop* 1982;6:197-202. [CrossRef]
14. Pirris SM, Dhall S, Mummaneni PV, and Kanter AS. Minimally invasive approach to extraforaminal disc herniations at the lumbosacral junction using an operating microscope: case series and review of the literature. *Neurosurgical Focus* 2008;25(2):E10. [CrossRef]

15. Lee S, Kang JH, SriKantha U, Jang IT, and Oh SH. Extraforaminal compression of the L-5 nerve root at the lumbosacral junction: clinical analysis, decompression technique, and outcome. *J Neurosurg Spine* 2014;20:371-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Foley KT, Smith MM, Rampersaud YR. Microendoscopic approach to far-lateral lumbar disc herniation. *Neurosurg Focus* 1999;7(5):E5. [\[CrossRef\]](#)
17. Cervellini P, De Luca GP, Mazzetto M, Colombo F. Microendoscopic-discectomy (MED) for far lateral disc herniation in the lumbar spine. Technical note. *Acta Neurochir Suppl* 2005;92:99-10. [\[CrossRef\]](#)
18. Greiner-Perth R, Böhm H, Allam Y. A new technique for the treatment of lumbar far lateral disc herniation: technical note and preliminary results. *Eur Spine J* 2003;12(3):320-4.
19. Tun K, Cemil B, Göker T, Eylen O, Korkmaz M, Kaptanoğlu E. Uzak Lateral Disk Hernilerinde Ekstraforaminal Yaklaşım. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2010;20(3):111-6.
20. Fairbanks JE, Couper JC, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy* 1980; 66:271-3.
21. Yeom JS, Kim KH, Hong SW, Park KW, Chang BS, Lee CK, Buchowski JM. A minimally invasive technique for L5-S1 intraforaminal disc herniations: microdiscectomy with a tubular retractor via a contralateral approach. *J Neurosurg Spine* 2008;8(2):193-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Yeung AT, Tsou PM. Posterolateral endoscopic excision for lumbar disc herniation: Surgical technique, outcome, and complications in 307 consecutive cases. *Spine (Phila Pa 1976)* 200;27(7):722-31. [\[CrossRef\]](#)
23. Müller A, Reulen HJ. A paramedian tangential approach to lumbosacral extraforaminal disc herniations. *Neurosurgery*. 1998;43(4):854-61. [\[CrossRef\]](#)
24. Kambin P, O'Brien E, Zhou L, Schaffer JL. Arthroscopic microdiscectomy and selective fragmentectomy. *Clin Orthop Relat Res* 1998;(347):150-67. [\[CrossRef\]](#)
25. Wiltse LL, Spencer CW. New uses and refinements of the paraspinal approach to the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1988;13(6):696-706. [\[CrossRef\]](#)
26. Kunogi J, Hasue M. Diagnosis and operative treatment of intraforaminal and extraforaminal nerve root compression. *Spine (Phila Pa 1976)* 1991;16(11):1312-20. [\[CrossRef\]](#)
27. Macnab I, Cuthbert H, Godfrey CM. The Incidence of Denervation of the Sacrospinales Muscles Following Spinal Surgery. *Spine* 1977;2(4):294-8. [\[CrossRef\]](#)
28. O'Hara LJ, Marshall RW. Far lateral lumbar disc herniation. The key to the intertransverse approach. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:943-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Schlesinger SM, Fankhauser H, de Tribolet N. Microsurgical anatomy and operative technique for extreme lateral lumbar disc herniations. *Acta Neurochir (Wien)* 1992;118:117-29. [\[CrossRef\]](#)
30. Ryang YM, Rohde I, Ince A, Oertel MF, Gilsbach JM, Rohde V. Lateral transmuscular or combined interlaminar/paraisthmic approach to lateral lumbar disc herniation? A comparative clinical series of 48 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:971-6. [\[CrossRef\]](#)

MİDE KANSERİ HASTALARINDA PERİFERİK KAN SAYIMI İLE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIPHERAL BLOOD COUNT AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Muhammed OKUYUCU¹ , İdris YÜCEL² 

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

ORCID IDs of the authors: M.O. 0000-0002-6026-2024; İ.Y. 0000-0001-5498-3290

Cite this article as: Okuyucu M, Yucel I. The relationship between peripheral blood count and prognosis in patients with gastric cancer. J Ist Faculty Med 2020;83(1):49-54. doi: 10.26650/IUITFD.2018.0014

ÖZET

Amaç: Birçok kanserde olduğu gibi mide kanserinde de hastalığın seyrini tanı anında öngörmek tedavi stratejisini belirlemede önemli yer tutmaktadır. Son yıllarda tam kan sayımı parametreleriyle kanserler arasında prognoz açısından ilişki olabileceği konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda hastaların tanı anındaki nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve eritrosit dağılım aralığı (RDW) değerlerinin sağkalım ile olan ilişkisini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde Ocak 2006 ile Eylül 2014 tarihleri arasında yeni tanı almış, tedavi ve takipleri merkezimizde yapılan mide kanseri hastaları dahil edildi. Çalışmaya 201 hasta alınmış olup, evre 1-2-3 olanlar Grup A (n=122) ve evre 4 olanlar Grup B (n=79) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar ile NLR, PLR ve RDW arasındaki sağ kalım ilişkisi yaşam analizi ile değerlendirildi. Bu parametreler için ROC analizi kullanılarak cut-off değerleri bulundu.

Bulgular: Çalışmada bahsedilen parametreler ile mide kanseri hastalarının sağkalımları arasındaki ilişki incelendiğinde; NLR'nin artmasıyla yaşam sürelerinin anlamlı ölçüde kısaldığı ve dolayısıyla prognoz daha kötü olduğu istatistiksel olarak gösterildi ($p<0,05$). PLR ve RDW ile hastaların sağkalımları arasında anlamlı ilişki yoktu.

Sonuç: Mide kanserinde tanı anındaki NLR ile prognoz ve sağkalım arasında istatistiksel olarak ilişki olup, bu oran arttıkça sağkalım oranları azalmakta ve prognoz daha kötü olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, eritrosit dağılım aralığı

ABSTRACT

Objective: Like in many types of cancer, predicting the course of the illness at the moment of diagnosis has an important place in determining the treatment strategy. Recently, there have been a great number of studies which indicate that there may be a relationship between total blood count parameters and cancers in terms of prognosis. In our study, we assessed the relationship between survival and the patients' neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), thrombocyte-lymphocyte ratio (PLR) and red blood distribution width (RDW) values at the moment of diagnosis.

Material and Method: Patients (n=201) of gastric cancer who were recently diagnosed at Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Medical Oncology clinic between the dates January 2006 and September 2014 and who were treated and followed up at our center were included in the study. They were divided into two groups as Group A (n=122) consisting of stage 1-2-3 patients and Group B (n=79) consisting of stage 4 patients. The relationship of survival between NLR, PLR and RDW and the groups was assessed with life analysis. For these parameters, cut-off values were found by using ROC analysis.

Results: When the relationship between the parameters and the survival of the patients with gastric cancer was examined, it was statistically shown that with the increase in NLR, longevity significantly decreased and thus prognosis became worse ($p<0.05$). No significant relationship was found between PLR and RDW and the patients' survival.

Conclusion: There is a statistical relationship between NLR at the moment of diagnosis in gastric cancer and prognosis and survival. Rates of survival decrease as this rate increases and the prognosis becomes worse.

Keywords: Gastric cancer, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, red cell distribution width

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: muhammedokuyucu55@gmail.com

Başvuru/Submitted: 09.10.2018 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 13.05.2019 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 14.05.2019 • **Kabul/Accepted:** 31.07.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 18.09.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

GİRİŞ

Mide kanseri tüm kanserlerin %6,8'i olup; akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanserlerinden sonra 5. sıklıkta görül-
mekte ve önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte-
dir. Erkeklerde kadınlardan 2 kat daha fazla görülmele
birlikte her iki cinsiyette 3. sıklıkta ölüm sebebidir (1).

Kanserin gelişmesi ve ilerlemesinde kanser hücrelerine ve-
rilen inflamatuvar cevap kritik ve temel süreçtir (2). Kanseler
muhtemelen inflamatuvar hücreler ve bunlardan salgılanan
kemokinler ve sitokinlerle inflamasyon alanlarında ortaya
çıkılmaktadır. İnflamasyonun ve diğer nedenlerin etkilediği
bazı tam kan sayımı parametrelerindeki değişiklikler kanser
prognozu ve sağkalımı tahmin etmede kullanılabilir (3).

Son yıllarda tam kan sayımı parametreleriyle kanserler
arasında prognoz açısından ilişki olabileceği konusunda
birçok çalışma yapılmıştır (4,5). Mide kanseri bu çalışma
alanlarından bir tanesi olup kötü prognozlu ve sağkalım
oranlarının düşük olması nedeniyle önem arz etmektedir.
Bu bilgiler ışığında çalışmamızda mide kanserli hastaların
tanı anındaki tam kan sayımı parametrelerinden NLR, PLR
ve RDW ile prognoz ve sağkalım arasındaki ilişkinin araş-
tırılması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Onkoloji kliniğinde Ocak 2006 ile Eylül 2014 tarihleri ara-
sında yeni tanı almış, tedavi ve takipleri merkezimizde ya-
pılan mide kanseri hastaları dahil edildi. Bu hastaların dos-
yaları retrospektif olarak incelendi. Dosya bilgileri belirgin
eksik olan, tanı anında tam kan sayımı olmayan ve takipten
çıkan hastalar dışında tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların dosyalarından cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları,
tam kan sayımı değerleri ve evreleri değerlendirildi. Her
hastanın progresyonsuz sağkalım ve ortalama sağ kalım
süreleri hesaplandı. Çalışma protokolü Ondokuz Mayıs
Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylandı.

İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi, SPSS versiyon
15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sağ kalım hızları Kap-
lan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Sağ kalımın tek değiş-
kenli analizlerle incelenmesi için log rank testi, değişken-
ler arasındaki farklılıkların belirlenmesinde Ki-kare testi,
çok değişkenli analizde Cox regresyon analizi kullanıldı.
Kullanılan tam kan sayımı değerlerinin ve evrenin sağka-
lım üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelendi.
Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. P değeri
<0,05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.
NLR, PLR ve RDW değerleri için ROC curve analizi kulla-
nılarak bir cut-off değer belirlendi. Bunun içinde hastalar,
evre I-II-III olanlar Grup A (n=122) ve evre IV olanlar Grup
B (n=79) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza tedavi ve takipleri merkezimizde yapılan 201
mide kanseri hastası dahil edildi. Primer sonlanım nokta-
sı; ölen hastalar için ölüm tarihi, diğer hastalar için de son
takip tarihi olan 1 Ocak 2015 tarihi olarak tanımlandı.

Hastaların 66'sı kadın (%33), 135'i erkek (%67)'ti. Ortala-
ma yaş 57,8 (SS±11,04) olup hastaların yaşları 24 ile 83
arasında değişmekteydi. Kadınların ve erkeklerin yaş or-
talaması 59,7 ve 56,9'du. Hastaların tanı anındaki evre-
leri incelendiğinde hastaların çoğu evre IV'tü ve evre IV

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

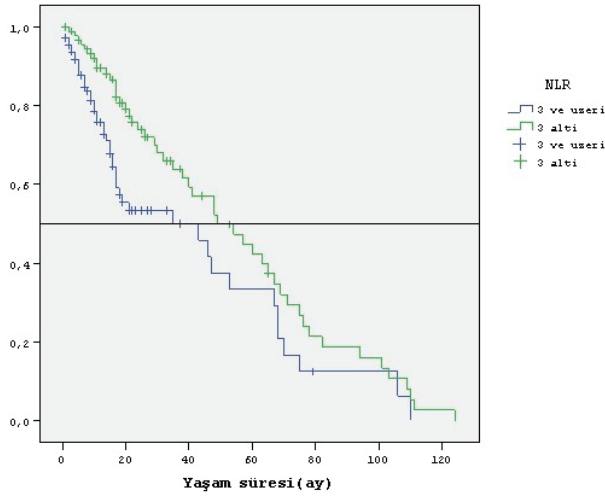
n	201
Kadın/Erkek (n, %)	66(33)/135(67)
Ortalama yaş±Standart sapma (sınırlar)	57,8±11,04(24-83)
Evre	
I (n, %)	8, %4
II (n, %)	46, %23
III (n, %)	68, %34
IV (n, %)	79, %39

Tablo 2: Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı parametrelerinin ortalamaları

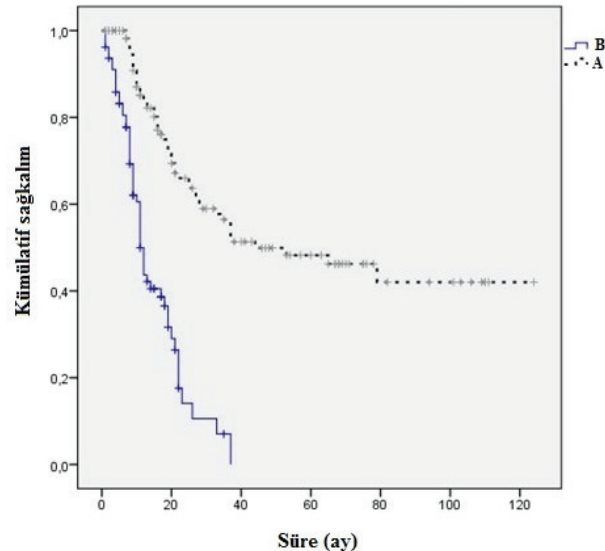
	Ort±SS	Birim
Hemoglobin	11,5±2,2	g/dL
RDW	16,9±8	%
Nötrofil	5,7±3,1	bin/uL
Lenfosit	1,8±0,8	bin/uL
Trombosit	336±121	bin/uL
MPV	7,8±1,1	fL
PDW	32,8±18,3	%

RDW: eritrosit dağılım hacmi, MPV: ortalama trombosit hacmi, PDW: trombosit dağılım hacmi, SS: Standart sapma

olan hastaların sayısı 79'du (Tablo 1). Kadınların ortalama yaşam süresi 43 ay, erkeklerin ortalama yaşam süresi ise 49 ay idi ve cinsiyetin yaşam süresi ile olan ilişkisi anlamlı değildi ($p=0,13$). Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı değerlerinin ortalamaları incelendiğinde hemoglobin ortalamasının düşük, RDW ortalamasının ise yüksek olduğu görüldü. Bakılan diğer tam kan sayımı parametrelerinin ortalamaları normal sınırlar içinde idi (Tablo 2). Grup A'nın ortalama yaşam süresi 67 ay, Grup B'nin ortalama yaşam süresi 14 ay idi ($p<0,001$) (Şekil 1). Benzer şekilde Grup A'nın progresyonsuz sağkalım süresi (PFS=progression free survival) 61 ay, Grup B'nin ise 7 aydı ($p<0,001$). Hasta-



Şekil 1: Grup A ve Grup B'nin ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması.



Şekil 2: NLR 3 ve üzeri ile 3'ün altında olanların yaşam süresi.

larda nötrofil-lenfosit (NLR), trombosit-lenfosit (PLR) oranlarının ve RDW değerlerinin sağkalıma etkisi incelendi.

NLR için %64,5 sensitivite, %52,4 spesifite ile cut-off değeri 3 olarak hesaplandı (Şekil 2). Bu değer kullanılarak tüm hastalar cut-off değeri 3 ve üzeri olanlar ve 3'ün altında olanlar olarak ayrıldılar. Cut-off değeri 3 ve üzeri olanların ortalama yaşam süreleri 42 ay idi. Cut-off değeri 3'ün altında olanların ortalama yaşam süreleri 54 ay idi. Her iki grubun yaşam süreleri karşılaştırıldığında anlamlı olarak bulundu ($p=0,01$).

PLR içinde %62 sensitivite, %51,6 spesifite ile cut-off değeri 184 olarak hesaplandı. Bu değer kullanılarak tüm hastalar cut-off değeri 184 ve üzeri olanlar ile 184'ün altında olanlar olarak ayrıldılar. Cut-off değeri 184 ve üzeri olanların ortalama yaşam süreleri 43 ay idi. Cut-off değeri 184'ün altında olanların ortalama yaşam süreleri 52 ay idi. Her iki grubun yaşam süreleri karşılaştırıldığında $p=0,06$ olarak bulundu ve anlamlı değildi.

Aynı şekilde RDW içinde %71 sensitivite, %67,9 spesifite ile cut-off değeri 14 olarak hesaplandı. Bu değer kullanılarak tüm hastalar cut-off değeri 14 ve üzeri olanlar ile 14'ün altında olanlar olarak ayrıldılar. Cut-off değeri 14 ve üzeri olanların ortalama yaşam süreleri 41 ay idi. Cut-off değeri 14'ün altında olanların ortalama yaşam süreleri 41 ay idi. Her iki grubun yaşam süreleri karşılaştırıldığında anlamlı değildi ($p=0,35$).

TARTIŞMA

Son dönemde yapılan birçok çalışmada, çalışmamızdaki parametreler ile çeşitli kanser türleri ve kanser hastalarının sağkalımları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Kanser gelişmesi ve ilerlemesinde inflamasyon kritik ve temel süredir (2). Ayrıca kanser hücrelerine verilen inflamatuvar cevap kanser progresyonuyla ilişkilidir. İnflamatuvar reaksiyon, tümörden zarar görmüş dokuların yenilenmesinde ve tümör mikroçevresinde kritik öneme sahiptir. İnflamatuvar hücreler; hücre proliferasyonu, angiogenez, invazyon, migrasyon ve metastazdan sorumludur. Dolayısıyla inflamasyon kanser gelişiminde ve progresyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır (3). Ayrıca, tümör oluşumu ve gelişimi üzerinde anti-inflamatuvar ilaçların etkileri yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Örneğin, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) profilaktik uygulaması %40-50 oranında kolon kanseri insidansını azaltabilir ve NSAİİ aynı önleyici etkileri akciğer kanseri, özefagus kanseri ve mide kanserlerinde de ortaya çıkarabilir (6,7). Çeşitli kanser türlerinde tedavi öncesi artmış NLR kötü prognostik faktör olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu kanserler arasında gastrointestinal, yumuşak doku sarkomu, nazofaringeal, akciğer kanserleri vardır (8). Yüksek NLR ile kötü prognoz ilişkisi tam olarak anlaşılacak kadar değil bu konuyla ilgili birkaç açıklama yapılmaktadır. Bunlardan biri; dolaşımdaki nötrofillerin, nötrofillerden

salınan sitokinlerin ve anjiyogenik faktörlerin artmasıdır. Bu sitokinler ve anjiyogenik faktörler arasında TNF (tümör nekrozis faktör), IL-1 (interlökin-1), IL-6 ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktör) bulunmaktadır. Bu sitokinler anjiyogenezi stimüle etmekte ve tümör hücrelerinin büyümesine ve metastaz yapmasına neden olmaktadır (9). Bu konuyla ilgili bir diğer açıklamaysa dolaşımdaki lenfositlerin ve lenfosit kökenli tümör karşıtı medyatörlerin azalmasıdır. Çünkü kanser progresyonunu durdurmada lenfosit cevabı önemli faktörlerden bir tanesidir. Bazı çalışmalar göstermiştir ki periferik kandaki lenfosit sayısının düşük olması kanser hastaları için kötü prognoz göstergesidir (10,11). Bruckner ve arkadaşlarının tedavi öncesi metastatik mide kanserli hastalarda yaptığı çalışmada nötrofil sayısının $<6000/\text{mm}^3$ ve lenfosit sayısının $>1500/\text{mm}^3$ olmasının iyi prognoz belirteci olduğu gösterilmiştir (12). Dolayısıyla tanı anında yüksek NLR değeri olan hastaların maligniteye cevapları azalmakta ve malignite daha erken progrese olmaktadır (13,14). Yasemin Kemal ve arkadaşlarının 81 akciğer kanseri hastasında yaptığı bir diğer çalışmada NLR'nin tedavi öncesi kullanılabilir bir biyomarkır olduğu gösterilmiştir (15). NLR değeri için kabul görmüş net bir cut-off değeri olmamakla birlikte birçok çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi cut-off değeri 3 olarak belirlenmiştir (16,17). Çalışmamızda NLR ile hastaların yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk. NLR'nin artması ile hastaların yaşam sürelerinin kıaldığını gözlemledik.

Trombositler kanser progresyonu üzerine etkilerini daha çok inflamatuvar olayın gelişimini başlatarak ve kolaylaştırarak sağlamaktadır. Trombositler tümör gelişimini salınladığı birçok sitokinlerle desteklemektedir. Bunlardan bir tanesi VEGF'dir. Dolaşımdaki trombosit sayısı ile VEGF seviyesi direkt paralellik göstermektedir (18). Ayrıca IL-6 inflamasyon durumunda serum konsantrasyonu artan önemli sitokinlerden bir tanesidir. Kolon ve prostat kanserinde olduğu gibi inflamasyona bağlı olarak mide kanserinde de serum konsantrasyonu yüksek bulunmuştur (19). Bazı klinik araştırmalar göstermektedir ki; mide kanserinde tümörün progresyonunda IL-6'nın önemli bir rolü vardır. IL-6'nın çeşitli sinyal yolları üzerinden karsinogenezisi ve metastazı uyardığı iyi bilinmektedir (20). Kemik iliğindeki öncül hücrelerin farklılaşmasını ve çoğalmasını uyaran IL-6, ilk olarak megakaryosit öncüllerini özel reseptörler kullanarak direkt olarak etkilemektedir. Bu durum trombositlerin aktivasyonuna, çoğalmasına ve kümeleşmesine neden olmaktadır (21). Folman ve arkadaşlarına göre trombositlerin iki güçlü uyarıcısı olan trombopoetin ve IL-6 trombosit sayısının ve ürünlerinin artmasına neden olmaktadır (22). Bu da bize kanserlere genellikle trombositlerin neden eşlik ettiğini açıklamaktadır.

Kanserli hastalarda NLR ve PLR değerlerinden hangisinin daha iyi prognostik gösterge olabileceği üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Kim ve arkadaşlarının 2494 mide

kanseri hastasında yaptığı çalışmada yüksek NLR ve PLR önemli ölçüde kötü prognozla ilişkiliydi. Yine aynı çalışmada NLR'nin genel sağkalımı için bağımsız bir prognostik faktörü olduğu görüldü. Fakat PLR için aynı durum söz konusu değildi (23). Jiang ve arkadaşlarının 850 mide kanseri hastasında yaptığı bir diğer çalışmada ise; NLR ve PLR değerlerinin ileri evre olmayan mide kanserinde prognostik faktör olduğunu yaşam analizi sonuçları gösterdi. NLR için ek olarak ileri evre mide kanserinde dahi genel sağkalımı öngörmede önemli bir prognostik faktör olduğu görüldü. Böylelikle NLR ve PLR değerlerinin her ikisinin kullanılabilirliği fakat NLR değerinin PLR değerinden daha iyi olduğu sonucuna varıldı. Tümörün inflamatuvar aktivitelere nötrofillerin trombositlerden daha hassas bir şekilde cevap vermesi bu durumun en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (24). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da NLR değeri anlamlı, PLR değeri ise anlamsızdı.

RDW oksidatif stres, demir eksikliği anemisi, CRP ve IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri ile paralel olarak artar. Son zamanlarda sayısı daha az olmakla birlikte solid tümörlerde de inflamasyon ve demir eksikliğine bağlı olarak yüksek olabileceği düşünülerek çalışmalar yapılmaktadır. Serden Ay ve arkadaşlarının kolon kanserinde erken teşhisin RDW ile mümkün olup olmadığını araştırmış olup kolon kanseri hastalarının RDW değerinin, kolon polipli hastalarinkine göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü (25). Yine Yasemin Kemal ve arkadaşlarının postmenopozal kanamayla baş vurup endometrium kanseri tanısı almış olan hastalarda yaptığı çalışmada, kanser tanısı almış olan grubun diğer gruba göre RDW değerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü (26). Çalışmamızda RDW değerinin evre IV ve diğer evreler arasında karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Fakat yaşam süreleri ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir sonuca varılamadı.

Çalışmamız sadece kendi kliniğimizin verileri üzerinden derlenmesi, mide kanseri alt gruplandırmalarını yapacak kadar vaka olmaması, sedimantasyon, CRP, interlökin gibi inflamatuvar belirteçlerin irdelenememesi çalışmamızın sınırlamalarıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak NLR ile mide kanserinde, prognoz ve sağkalım açısından anlamlı bir ilişki vardı. İnflamatuvar süreçte PLR ve RDW değerlerinden daha fazla etkilenmesi NLR değerini ön plana çıkarmaktadır. Yinede bu konuyla ilgili daha geniş serilerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- M.O, İ.Y.; Veri Toplama- M.O, İ.Y.; Veri Analizi/Yorumlama- M.O, İ.Y.; Yazı Taslağı- M.O.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.O, İ.Y.; Son Onay ve Sorumluluk- M.O, İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee.

Informed Consent: Informed consent was not received due to the retrospective nature of the study.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- M.O, İ.Y.; Data Acquisition- M.O, İ.Y.; Data Analysis/Interpretation- M.O, İ.Y.; Drafting Manuscript- M.O.; Critical Revision of Manuscript- M.O, İ.Y.; Final Approval and Accountability- M.O, İ.Y.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.









KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86. [CrossRef]
2. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357(9255):539-545. [CrossRef]
3. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(3):287-91. [CrossRef]
4. An X, Ding PR, Li YH, Wang FH, Shi YX, Wang ZQ, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers* 2010;15(6):516-22. [CrossRef]
5. Cihan YB, Ozturk A, Mutlu H. Relationship between prognosis and neutrophil: lymphocyte and platelet: lymphocyte ratios in patients with malignant pleural mesotheliomas. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(5):2061-7. [CrossRef]
6. Baron JA, Sandler RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention. *Annu Rev Med* 2000;51(1):511-23. [CrossRef]
7. García-Rodríguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12(1):88-93. [CrossRef]
8. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010; 6(1):149-63. [CrossRef]
9. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58(1):15-23. [CrossRef]
10. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, Stites D, Spiegel D. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10(3):195-9. [CrossRef]
11. Fumagalli LA, Vinke J, Hoff W, Ypma E, Brivio F, Nespola A. Lymphocyte counts independently predict overall survival in advanced cancer patients: a biomarker for IL-2 immunotherapy. *J Immunother* 2003;26(5):394-402. [CrossRef]
12. Bruckner HW, Lavin PT, Plaxe SC, Storch JA, Livstone EM. Absolute granulocyte, lymphocyte, and monocyte counts: useful determinants of prognosis for patients with metastatic cancer of the stomach. *JAMA* 1982;247(7):1004-6. [CrossRef]
13. Di Carlo E, Forni G, Musiani P. Neutrophils in the antitumoral immune response. *Chem Immunol Allergy* 2003;83:182-203. [CrossRef]
14. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12.3:223-6. [CrossRef]
15. Kemal Y, Yucel I, Ekiz K, Demirag G, Yilmaz B, Teker F, et al. Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(6):2651-4. [CrossRef]
16. Lee S, Oh SY, Kim SH, Lee JH, Kim MC, Kim KH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer* 2013;13(1):350. [CrossRef]
17. Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH, Song KY. The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4363-70. [CrossRef]
18. Benoy I, Salgado R, Colpaert C, Weytjens R, Vermeulen PB, Dirix LY. Serum interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and VEGF platelet load in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2002;2(4):311-5. [CrossRef]
19. Shariat SF, Andrews B, Kattan MW, Kim J, Wheeler TM, Slawin KM. Plasma levels of interleukin-6 and its soluble receptor are associated with prostate cancer progression and metastasis. *Urology* 2001;58(6):1008-15. [CrossRef]
20. Wu CW, Wang SR, Chao MF, Wu TC, Lui WY, P'eng FK, et al. Serum interleukin-6 levels reflect disease status of gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996;91(7):1417-22.
21. Hsu HC, Lee YM, Tsai WH, Jiang ML, Ho CH, Ho CK, et al. Circulating levels of thrombopoietin and inflammatory cytokines in patients with acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome. *Oncology* 2002;63(1):64-9. [CrossRef]
22. Folman CC, Ooms M, Kuenen B, de Jong SM, Vet RJ, de Haas M, et al. The role of thrombopoietin in post-operative thrombocytosis. *Br J Haematol* 2001;114(1):126-33. [CrossRef]
23. Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH, Song KY. The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4363-4370. [CrossRef]

24. Jiang N, Deng JY, Liu Y, Ke B, Liu HG, Liang H. The role of preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in patients after radical resection for gastric cancer. *Biomarkers* 2014;19(6):444-51. [\[CrossRef\]](#)
25. Ay S, Eryilmaz MA, Aksoy N, Okus A, Unlu Y, Sevinc B. Is early detection of colon cancer possible with red blood cell distribution width? *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;16(2):753-756. [\[CrossRef\]](#)
26. Kemal Y, Demirag G, Baş B, Önem S, Teker F, Yücel İ. The value of red blood cell distribution width in endometrial cancer. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(5), 823-7. [\[CrossRef\]](#)

TRANSPLANT RENAL ARTER STENOZU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

TRANSPLANT RENAL ARTERY STENOSIS: SINGLE CENTER EXPERIENCE

Ali Burak HARAS¹ , Serap YADİGAR¹ , Pınar ÖZDEMİR¹ , Çağlar Özer AYDIN¹ , Ergün PARMAKSIZ¹ ,
Meral MEŞE¹ , Serkan Feyyaz YALIN¹ , Zerrin BİCİK BAHÇEBAŞI¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: A.B.H. 0000-0001-8779-5421; S.Y. 0000-0002-3156-4883; P.Ö. 0000-0002-8456-713X; Ç.Ö.A. 0000-0003-1218-7506; E.P. 0000-0002-9009-376X; M.M. 0000-0002-6104-2058; S.F.Y. 0000-0002-8146-6966; Z.B.B. 0000-0003-4740-2333

Cite this article as: Haras AB, Yadigar S, Ozdemir P, Aydin CO, Parmaksiz E, Mese M, Yalin SF, Bicik-Bahcebası Z. Transplant renal artery stenosis: single center experience. J Ist Faculty Med 2020;83(1):55-9. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0032

ÖZET

Amaç: Transplant renal arter stenozu (TRAS) ve posttransplant arterial hipertansiyon allograft disfonksiyon ve greft kaybının tedavi edilebilir bir nedenidir. TRAS gelişiminde risk faktörleri arasında donör yaşı, uzun süreli gecikmiş greft fonksiyonu, soğuk iskemik süresi, eşzamanlı CMV enfeksiyonu varlığı ve cerrahi teknik vardır. Perkütan translüminal Anjioplasti (PTA) %60-90 vakada renal perfüzyonu sağlar. Bu çalışmamızda, kliniğimizdeki 6 TRAS vakasının özelliklerini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde, 2017 yılında böbrek nakli yapılan hastalar tıbbi kayıtlardan inceledik. TRAS gelişen hastaların yaş, cinsiyet, nakil sırasındaki diğer bulguları ve demografik özellikleri kaydedildi.

Bulgular: Yirmi altı vakanın altısında TRAS saptandı. İliak arter darlığı varlığı ile birlikte renal arter stenozu olan 2 hastada CMV PCR pozitifliği saptandı. Hastalara PTA ve stent implantasyonu uygulandı. Takiplerde antihipertansif tedavi ihtiyacı azaldı.

Sonuç: TRAS, böbrek nakli sonrasında allograft disfonksiyonun nedenlerinden biridir. Sonuç olarak allograft disfonksiyonda akıldaki tutulmalıdır. Diğer risk faktörlerine ek olarak, cerrahi teknik de TRAS gelişiminde önemli bir rol oynar. Greft fonksiyonu erken girişimle korunabilir.

Anahtar Kelimeler: Allograft disfonksiyonu, hipertansiyon, transplant renal arter stenozu

ABSTRACT

Objective: Transplant renal artery stenosis (TRAS) and post-transplant arterial hypertension is a treatable cause of allograft dysfunction and graft loss. The risk factors for the development of TRAS include: donor age, prolonged and delayed graft function, cold ischemia time, concomitant CMV infection and surgical technique. Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) has proven successful in treating TRAS in 60-90% of cases by providing renal reperfusion. In this study, we evaluated six TRAS cases in our clinic.

Material and Method: We evaluated patients retrospectively from medical records who underwent transplantation in 2017. We recorded the age, gender, creatinine, other findings during transplantation, and the demographic features of transplant patients with TRAS.

Results: TRAS was reported in 6 of 26 cases. The presence of iliac artery stenosis associated with renal artery stenosis was seen in two patients with CMV PCR (+). Patients underwent PTA and stent implantation. The need for antihypertensive treatment of the patients lessened during follow-up.

Conclusion: TRAS is one of the reasons for allograft dysfunction after kidney transplantation. For this reason it should be kept in mind when determining the cause of the allograft dysfunction. In addition to other risk factors, surgical technique plays an important role in the development of TRAS. Graft function can be preserved with early intervention.

Keywords: Allograft dysfunction, hypertension, transplant renal artery stenosis

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: serkanfyalin@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 05.04.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 29.05.2019 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 29.05.2019 • **Kabul/Accepted:** 21.06.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 26.08.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

GİRİŞ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği hastalarına diyaliz tedavilerine göre daha yüksek hayat kalitesi ve daha uzun yaşam sağlar (1). Cerrahi tekniklerin ilerlemesi ile ilerleyen yıllarla birlikte peroperatif komplikasyonlarda belirgin azalma olmuştur (2).

Günümüzde renal transplantasyonla ilişkili vasküler komplikasyonların %75 ini transplant renal arter stenozu (TRAS) oluşturur (3). TRAS ve transplant sonrası arteriyel hipertansiyon; allograft disfonksiyonu ve greft kaybının tedavi edilebilir bir nedenidir. TRAS, böbrek naklinden sonra genellikle 3 ay ila 2 yıl arasında görülür (4). Görülme sıklığı farklı serilerde %1 ila %23 arasında değişmektedir (5). TRAS gelişimi ile ilgili risk faktörlerinde vericide renal arter ateroskleroza, alıcıda iliak arter stenozu, donör yaşı, uzun süreli gecikmiş greft fonksiyonu, soğuk iskemi zamanı, kalsinörün toksisitesi, eşlik eden CMV enfeksiyonu ve cerrahi teknik rapor edilmiştir (5,6). Stenoz genellikle cerrahi travma ve postoperatif stenozla bağlı olarak anastomoz bölgesinde görülebilir. Ayrıca alıcıda proksimalde renal arter aterosklerozuna bağlı ve vericide immünolojik veya mekanik faktörlerle ilişkili distal renal arterinde oluşabilir.

Doppler USG görüntülemesinde renal arter pik sistolik akım hızının 200cm/s daha yüksek olması, renal arter resistif indeksinin 0,5'den daha yüksek olması, stenotik bölge ve prestenotik bölgenin akım gradyentinin 2:1'den yüksek olması ile tanı konur. Kesin tanı anjiyografi ile konur (7).

Perkütan Transluminal Anjiyoplasti (PTA) vakaların %60-90 arasında böbrek reperfüzyonu sağlayarak tedavide başarı sağlamaktadır. Stent implantasyonuna genellikle anjiyoplastiden sonra %30'dan fazla residüel stenoz olursa ihtiyaç duyulmaktadır (8).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz Nefroloji Polikliniğinde 2017 yılında böbrek nakli yapılan ve takip edilen vakalar retrospektif olarak incelendi. TRAS saptanan vakaların yaşı, cinsiyet, bazal kreatinin ve tedavi sonrası kreatinin, ek hastalıkları ve

alışkanlıkları gibi demografik özellikleri, transplantasyon verileri ve TRAS ilişkili bulguları kaydedildi.

Böbrek nakli yapıma tarihi ile TRAS tanısına kadar geçen süre ve böbrek fonksiyonları, tanı sırasında ölçülen kan basıncı değerleri kaydedildi. Kan basıncı yüksek saptanan hastalara renal doppler USG görüntüleme yapıldı. Şüpheli bulguları olup glomerül filtrasyon hızı (GFH) 30ml/dk'nın üstünde olan hastalara MR anjiyografi yapıldı. MR anjiyografi ile stenoz saptanan TRAS tanılı hastalara PTA ile stent takıldı. İşlem sonrasında kan basıncı kontrolü yapılarak kan basıncı değerleri kaydedildi.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, verileri 16,0 versiyon SPSS software (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Değişkenler ortalama standart sapma olarak tanımlandı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (min-maks) olarak tanımlandı.

BULGULAR

2017 yılında böbrek nakli yapılan vakaların retrospektif olarak izleminde toplam 26 vakanın (11 kadavra, 15 canlı) 6'sında TRAS saptandı.

Hastaların ortalama yaşı 47±13,2, kadavra/canlı nakil oranı 3/3, kadın sayısı 2 idi. Hastaların başvuru bulgusu hipertansiyon olup, ortalama kan basıncı değerleri Sistolik 160±8,9mmHg, Diyastolik 100±4mm Hg idi.

Tüm hastalara indüksiyon tedavisinde ATG, idame tedavisinde Prednizolon+Mikofenolat Mofetil+Takrolimus verilmmişti. Kadaverik donörlerde soğuk iskemi zamanı median 244 dk (150-312) idi.

İki hastada (Vaka 2 ve 6) CMV-PCR pozitifliği. Üç hasta Tip 1 DM, 1 Hasta Tip 2 DM, 1 hasta Hipertansiyon tanısı ve bir hasta ise etyolojisi bilinmeyen son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle böbrek nakli yapılan hastaydı. Olayın gelişme süresi nakilden sonra ortalama 105,6±68,8 gündü. Sadece bir hasta preemtif nakil olup, nakilden önce 4 hasta HD, 1 hasta CAPD tedavisi altındaydı.

Tablo 1: Demografik veriler

	Yaş	Cinsiyet	Hipertansiyon mm/hg	Ek hastalıkları	Bazal kreatinin	Tedavi sonrası kreatinin	Sigara
Vaka 1	58	Erkek	150/100	HT, KAH	1,47	0,7	Var
Vaka 2	48	Erkek	160/100	KAH, DM	2,24	0,7	Yok
Vaka 3	25	Kadın	170/90	HT, DM	2,41	0,8	Var
Vaka 4	39	Kadın	170/100	HT, DM	2,55	0,9	Yok
Vaka 5	55	Erkek	150/100	HT, DM	2,74	1,6	Var
Vaka 6	59	Erkek	160/100	HT	3,01	0,9	Yok

KAH: Koroner arter hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus

Tablo 2: Böbrek nakli ile ilişkili bulgular.

	Nakil türü	Öncesindeki RRT	HLA uyumu	Olayın gelişme süresi	Soğuk iskemi zamanı	SDBH etyolojisi	İdame tedavisi
Vaka 1	Kadavra	10 Yıl HD	4/6	124. gün	312 dk	Unknown	DC+MMF+Tacrolimus
Vaka 2	Kadavra	13 Yıl CAPD	2/6	221. gün	186 dk	Tip 1 DM	DC+MMF+Tacrolimus
Vaka 3	Kadavra	2 Yıl HD	0/6	112. gün	235 dk	HT	DC+MMF+Tacrolimus
Vaka 4	Canlı	4 Ay HD	3/6	107. gün	-	Tip 1 DM	DC+MMF+Tacrolimus
Vaka 5	Canlı	5 Ay HD	1/6	35. gün	-	Tip 1 DM	DC+MMF+Tacrolimus
Vaka 6	Canlı	Preemptif	0/6	37. gün	-	Tip 2 DM	DC+MMF+Tacrolimus

RRT: Renal Replasman Tedavisi, HD: Hemodiyaliz, CAPD: Sürekli Ambulatuvar Periton Diyalizi, SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı
DC: Deltacortril, MMF: Mikofenolat Mofetil

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de, son dönem böbrek yetmezliği tedavileri ve böbrek nakline ilişkin veriler Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tüm vakalar böbrek nakli sonrasında gelişen hipertansiyon ve akut allograft disfonksiyonu ile başvurdu. Renal Doppler USG incelemesi şüpheli olan vakalarda transplant renal arter ve iliak artere yönelik MR anjiyografi yapıldı. Stenoz saptanan vakalara PTA yapılarak stent takıldı.

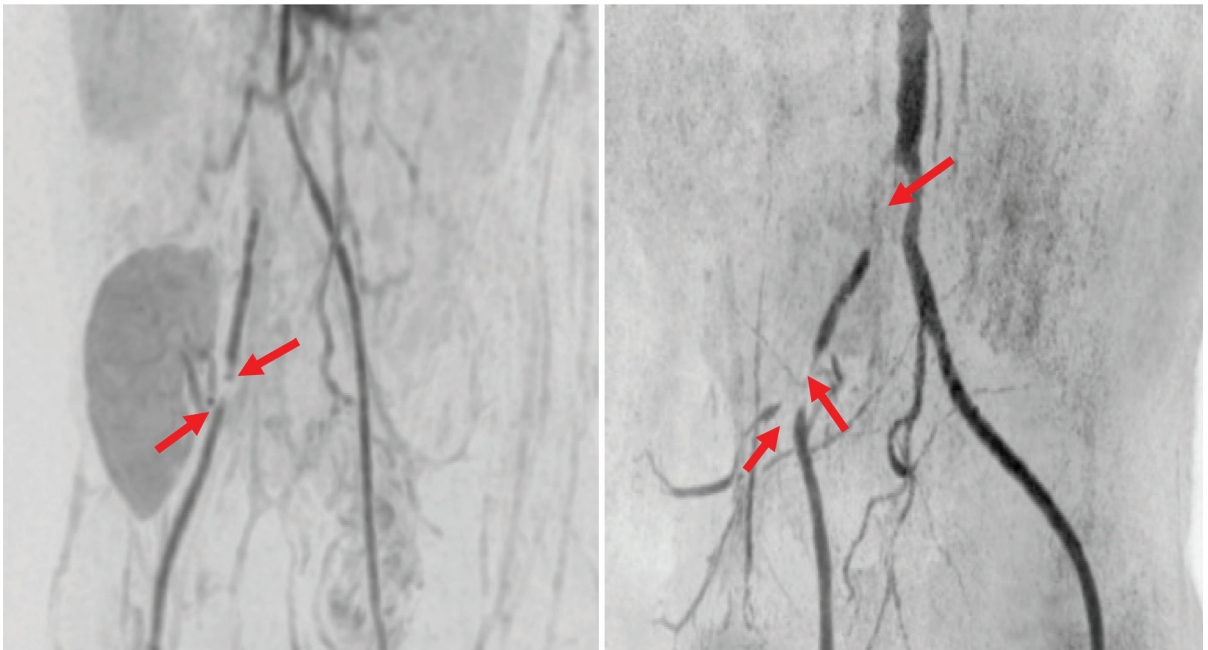
İki hastada MR anjiyografide transplant renal arter ile eş zamanlı iliak arterlerde de stenoz görülerek işlem sırasında iliak arterlere de stent takıldı. (Vaka 2 ve 6) (Resim 1a, 1b)

Bir hastanın 2 seans hemodiyaliz ihtiyacı oldu. Hastalara stent işlemi sonrası klopidogrel ve aspirin başlandı.

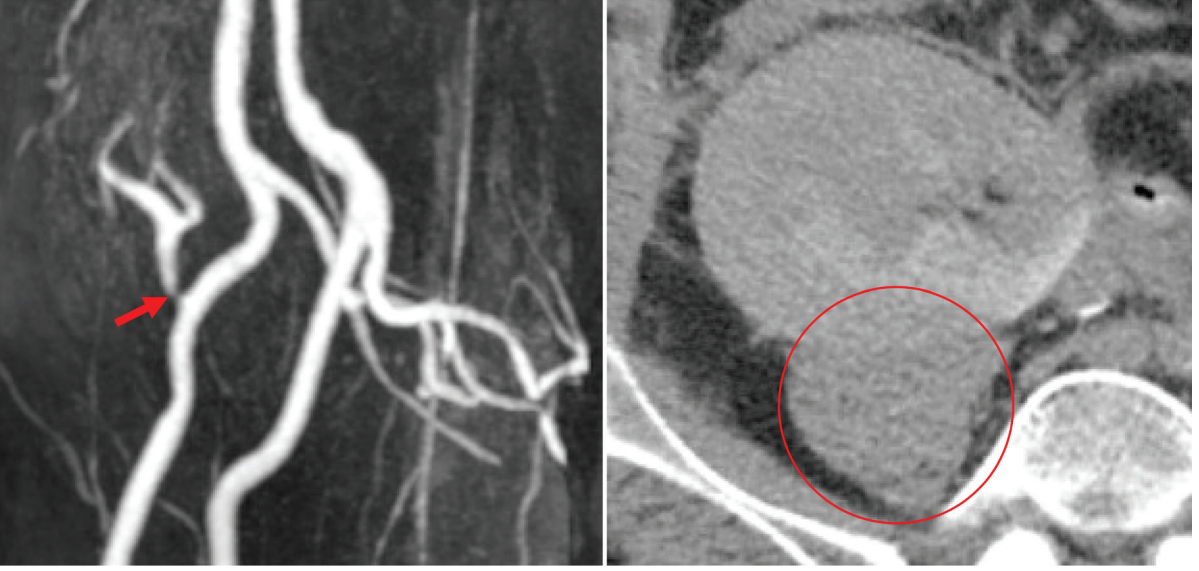
Takiplerinde hastaların antihipertansif ihtiyacı azaldı. İşlem sonrası hastaların kan basıncı değerleri sistolik $112\pm 7,5$ mmHg; diastolik $77\pm 11,4$ mmHg idi. Hastalar halen ayaktan takip polikliniğinde izlenmektedir.

TARTIŞMA

Literatürde izlenen çalışmalarda böbrek nakli sonrasında renal arter stenozu gelişme sıklığı %1 ile %23 arasında değişmektedir (5). Çeşitli çalışmalarda izlenen bu farklılığın sebebi hastalardaki diyabet mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, ve sigara gibi ek risk faktörlerinin değişkenliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hastanemiz organ nakli biriminde bir yıl içinde yapılan 26 böbrek nakli olgusunun 6’sında TRAS saptandı. TRAS oranını literatür bulgularına göre üst sınırdaki %23 olarak bulduk. TRAS oranının üst sınır



Resim 1a, 1b: Vaka 2 ve 6: İliak Arter ve Transplant Renal Arter Stenozu Birlikteliği.



Resim 2a, 2b: Vaka 5: Transplant Renal Arter Stenozu ve İşlem Sonrası Gelişen Page Böbrek.

sıklıkta olmasının nedeni hastaların tümünde ateroskleroz eğilim yaratacak diyabet ve hipertansiyon gibi ek hastalıkların ve sigara alışkanlığının olması ile ilişkilendirildi.

TRAS'lı hastaların demografik özellikleri ve renal transplantasyon özellikleri literatürle uyumlu idi. 58 kontrol böbrek nakilli hastaya karşılık TRAS'lı 29 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada gecikmiş greft fonksiyonu ve CMV pozitifliğinin artmış TRAS riski ile ilişkili olduğu saptandı (6). Bizim hastalarımızdan 2'sinde CMV pozitifliği vardı. Renal arter stenozuna eşlik eden iliak arter stenozu varlığı CMV PCR (+) olan iki hastada görüldü. İmmüsuprese hastalarda bilinen risk faktörlerine ilave olarak gelişecek CMV enfeksiyonu olayın şiddetini ve dağılımını artıran bir faktör olabilir.

TRAS tanısında MR ve CT görüntüleme ile tanı koyma sıklığı giderek artmaktadır. Bu çalışmada yer alan hastaların tanısı da MR anjiyo görüntüleme yöntemi ile yapılmıştır.

TRAS nedeniyle yapılan PTA sonrası anevrizma, diseksiyon kanama gibi komplikasyonlar görülebilir. Literatürde, PTA sonrası postoperatif komplikasyonları içeren 26 çalışmanın incelendiği bir meta analizde TRAS sonrası genel komplikasyon oranı %9 bulunmuştur (8). Bu komplikasyonların çoğunluğu ek müdahale gerektirmeyen spontan gerileyen komplikasyonlardır. Hastalarımızdan birinde (Vaka 5) PTA işlemi sonrasında Page böbrek (böbrek kapsül altına olan kanama ile oluşan mekanik baskı sonucunda gelişen hipertansiyon) görüldü. Takiplerde bu olayın kendiliğinden düzeldiği görüldü (Resim 2a, 2b).

TRAS, böbrek naklinden sonra gelişen allograft disfonksiyonunda akut humoral rejeksiyon ve enfeksiyonlar ile birlikte ilk akla gelen sebeplerden biridir. Diğer risk faktör-

leri ile birlikte cerrahi teknik gelişiminde önemli rol oynar. Erken tanı ve tedavi ile greft fonksiyonu korunabilmektedir (9). Hipertansiyon ve bozulmuş greft fonksiyonu ile başvuran hastalarda böbrek naklinden önce uzun dönem hemodiyalize girenler, diyabet mellitus tanısı olanlar ve ateroskleroz için yüksek risk taşıyan hastalarda iliak arter stenozu da akla getirilmelidir ve bu hastaların iliak arter görüntülemeleri de yapılmalıdır.

Vakalarımızın ikisinde CMV pozitifliği ile birlikte iliak arter stenozu da görüldü. Bu durum CMV pozitif hastalarda stenoz riski artışı nedeniyle daha ayrıntılı incelemeyi gerektirebilir. Ayrıca bu grupta yer alan hastalara nakil öncesi değerlendirmelerinde de iliak arter görüntülemelerinin de yapılması yararlı olabilir.

Etik Komite Onayı: Retrospektif çalışma olduğundan etik komite onayı alınmamıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.B.H., S.F.Y., Z.B.B., M.M.; Veri Toplama- S.F.Y., Ç.Ö.A.; Veri Analizi/Yorumlama- E.P.; Yazı Taslağı- A.B.H., P.Ö., Ç.Ö.A., S.Y.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.F.Y., Z.B.B., E.P., M.M.; Son Onay ve Sorumluluk- A.B.H., S.Y., P.Ö., Ç.Ö.A., E.P., M.M., S.F.Y., Z.B.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was not received due to the retrospective nature of the study.

Informed Consent: Informed consent was not received due to the retrospective nature of the study.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study A.B.H., S.F.Y., Z.B.B., M.M.; Data Acquisition- S.F.Y., Ç.Ö.A.; Data Analysis/Interpretation- E.P.; Drafting Manuscript- A.B.H., P.Ö., Ç.Ö.A., S.Y.; Critical Revision of Manuscript- S.F.Y., Z.B.B., E.P., M.M.; Final Approval and Accountability- A.B.H., S.Y., P.Ö., Ç.Ö.A., E.P., M.M., S.F.Y., Z.B.B.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994;331(6):365-76. [\[CrossRef\]](#)
2. Haberal M, Boyvat F, Akdur A, Kırnay M, Özçelik Ü, Yarıbuğ Karakayalı F. Surgical complications after kidney transplantation. *Exp Clin Transplant* 2016;14(6):587-95.
3. Agüera Fernández LG, Zudaire JJ, Isa WA, Sánchez de la Muela PL, Rosell D, de Castro F, et al. Vascular complications in 237 recipients of renal transplant from cadaver. *Actas Urol Esp* 1992;16(4):292-5.
4. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenti P. Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):134-41. [\[CrossRef\]](#)
5. Audard V, Matignon M, Hemery F, Snaoudj R, Desgranges P, Anglade MC, et al. Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Transplant* 2006;6(1):95-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Pouria S, State OI, Wong W, Hendry BM. CMV infection is associated with transplant renal artery stenosis. *QJM*. 1998;91(3):185-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenti P. Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):134-41. [\[CrossRef\]](#)
8. Humar A, Matas AJ. Surgical complications after kidney transplantation. *Semin Dial* 2005;18(6):505-10. [\[CrossRef\]](#)
9. Chen W, Kayler LK, Zand MS, Muttana R, Chernyak V, DeBoccardo GO. Transplant renal artery stenosis: clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Clin Kidney J* 2015;8(1):71-8. [\[CrossRef\]](#)

ACIL SERVİS PERSONELİNE GÖRE ŞİDDETİN NEDENLERİ

ACCORDING TO THE EMERGENCY ROOM STAFF THE REASONS FOR VIOLENCE

İshak AYDEMİR¹ , Rabia ÜÇLÜ² , Ahmet AYDOĞAN³ 

¹Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sosyal Hizmet Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi Dekanlığı, İstanbul, Türkiye

³Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: İ.A. 0000-0001-8910-9413; R.Ü. 0000-0003-2374-5809; A.A. 0000-0002-1934-8694

Cite this article as: Aydemir I, Guclu R, Aydogan A. According to the emergency room staff the reasons for violence. J Ist Faculty Med 2020;83(1):60-8. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0018

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada acil serviste çalışan sağlık personelinin uğradığı şiddet türleri ve şiddetin nedenleri ele alınmıştır. Temel amaç, şiddetin nedenleri ve türlerini ortaya koymak ve bu konuda alınması gereken koruyucu ve önleyici tedbirler konusunda farkındalığı arttırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma betimsel tarama modelini esas alan bir çalışmadır. Bu araştırmanın çalışma grubu, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığına bağlı hastanenin acil servisinde çalışan tüm sağlık personeli (Doktor, hemşire, acil tıp teknisyenleri, gibi sağlık hizmetleri sınıfı, idari hizmetler olan güvenlik, bilgi işlem gibi)'nden oluşmaktadır. Acil serviste çalışan 121 sağlık personeli çalışmaya katılmayı kabul etmiştir.

Bulgular: Araştırmada elde edilen sonuçlara göre, sağlık personeline şiddet uygulayanlar sıralamasında %64 oran ile hasta yakınları ilk sırada, %33,3 oran ile hastalar ikinci sırada yer almıştır. Acil serviste şiddet en fazla 24:00-08:00 saatleri arasındaki vardiyada (%40) uygulanmakta, personelin %52,1 daha önce şiddete maruz kalmış, kaldıkları şiddet türü sıralamasında %52 ile sözel şiddet ilk sırada, fiziksel şiddet ikinci sırada, duygusal şiddet üçüncü sırada ve son sırada ise cinsel taciz yer almaktadır.

Sonuç: Acil servis personeline göre, acil servislerde şiddetin ortaya çıkmasında en etkili nedenler; hastaların sabırsız olması, hasta ve sağlık çalışanları arasında etkili iletişim kurulamaması, bekleme sürelerinin uzun olması ve personel sayısının eksiliği en önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Şiddet, acil servis, sağlıkta şiddet, sağlık personeli

ABSTRACT

Objective: The main purpose of this study is to show the reasons for violence and the types of violence against health staff who work in emergency rooms and to raise awareness of protective and preventive precaution to be taken in this regard.

Material and Method: This research is based on a descriptive survey model. The study group for this study consists of all health personnel working in the emergency room department of the hospital of Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty (doctors, nurses, emergency medicine technicians, security services, administrative services etc.). 121 medical staff working in the emergency department consented to participate in the study.

Results: According to the results obtained in the study, 64% of the patients' relatives in the first place who commit violence towards health personnel, the rate of 33.3% with patients took the second place. Violence in the emergency department is mostly committed in shifts between 00:00-08:00 am. (40%), 52.1% of staff have been subjected to violence in the past, verbal violence is the most common with a rate of 52%, the second place was by physical violence and emotional violence took third place and sexual harassment was the fourth most common form of violence reported.

Conclusion: The most common reasons for the emergence of violence in emergency rooms, according to emergency room personnel; impatient patients, communication problem between patients and health workers, long waiting times and lack of workers are the most important factors.

Keywords: Violence, emergency room, health violence, medical staff

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ishak72@gmail.com

Başvuru/Submitted: 04.03.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 16.05.2019 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 20.06.2019 • **Kabul/Accepted:** 21.06.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 26.08.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

GİRİŞ

Şiddet, kendine, bir başkasına, topluma yönelik olarak ölüm, yaralama, ruhsal zedelenmeye yol açabilecek şekilde fiziksel zorlama, güç kullanımı ya da tehdidinin amaçlı olarak uygulanmasıdır (1). Sağlık hasta ve yakınlarından ya da herhangi bir bireyden gelen, sağlık çalışanı açısından risk teşkil eden, fiziksel saldırı, sözel saldırı ve cinsel saldırıdan oluşmaktadır (2).

İnsanlığın var oluşuyla birlikte farklı şekillerde ve düzeylerde ortaya çıkan şiddet olgusu, günümüzde gerek bireysel ya da toplumsal düzeyde sık karşılaştığımız bir toplumsal sorundur. Dünyada her yıl 1,6 milyon insan şiddet nedeniyle yaşamını yitirirken, 16 milyon insan şiddetin sonucu olarak hastaneye başvurmaktadır (3). Araştırmalara göre, her yıl sağlık çalışanlarının şiddete uğrama riski artmaktadır. Şiddet sadece sağlık çalışanlarına zarar vermekle kalmamakta aynı zamanda kuruma, tedavi hizmeti bekleyen hastalara da zarar verebilmektedir (4).

Toplumda yaygınlaşma eğilimi gösteren şiddet sağlık sektörünü de ciddi biçimde etkilemektedir (5). Alınan tüm önlem ve önerilere rağmen sağlık alanında çalışan sağlık personellerine yönelik şiddet olaylarının her geçen gün katlanarak artması ve ölümlerle sonuçlanacak kadar ciddi boyutlara varması sağlık çalışanlarını büyük risk altında bırakmaktadır (6). Bu risk durumunu azaltmak ve sağlık personelinin güvenli ve motivasyonu yüksek ortamlarda çalışmalarını sağlamak amacıyla Sağlık Bakanlığı'nın uygulamaya koyduğu "Beyaz Kod" tüm ülkemizde 2012 yılından beri uygulanmaya devam etmektedir (7).

Sağlık sektöründe şiddet, sağlık çalışanları için iş yerleri riskli, tehlikeli birer ortama dönüştürmektedir (8). Sağlık çalışanları hastalara hizmet verdikleri herhangi bir süre içerisinde çalışanlara yönelik saldırgan davranışlar, sözel tehdit, cinsel taciz gibi şiddet türlerine maruz kalmaktadırlar. Sağlık çalışanlarına yönelik şiddeti, sağlık çalışanlarının görev yerinde hasta, hasta yakınları, diğer sağlık çalışanları veya üçüncü şahıslarla arasında gerçekleşmekte olup taraflar açısından risk teşkil eden sözel tehdit, fiziksel ve cinsel saldırıdan oluşan bir durumdur (9). Ankara Tabip Odası tarafından hazırlanan raporda, sağlık çalışanlarına yönelik şiddetin nedenleri arasında toplumsal şiddet ortamı, acil servislere yaşanan eksiklikler, hasta veya yakınlarının eğitimi ve ekonomik sorunları gösterilmiştir (10). Acil servise gelen durumu kritik hastaların bakımında ve hasta yakınlarıyla iletişimde bazı zorlukların bulunması faktörlerinin de etkisiyle daha da artan iş stresi sonucu, çalışanlar arasında ya da çalışanlarla hasta yakınları arasında şiddet olayların gerçekleşmesi yüksek olasılıklı bir duruma dönüştürmekte ve bu nedenle acil servisler şiddet olayları açısından ilk sırada bulunmaktadır (11).

Telaş ve stres içinde olan hasta yakınlarının varlığı, hasta bakım hizmetlerinde zaman kısıtlaması, kalabalıktan do-

layı herkesin hizmetten yeterince faydalanamaması, her bireyin sağlık hizmetlerinin sunumunda kendine öncelik tanınması gerektiğini düşünmesi gibi faktörlerin de etkisiyle acil servis, poliklinikler ve bekleme salonlarında sağlık personelinin tartışma, küfürleşme gibi sözel şiddete maruz kaldıkları belirlenmiştir (12).

Yazılı ve görsel basında yer alan haberlere baktığımızda şiddete maruz kalan sağlık çalışanlarının sayısının fazla olduğu, şiddet olgusunun sağlık sektörünün her alanında yaşandığı görülmektedir. Sağlık sektöründe şiddet olgusunun varlığının devam ettiğinin kanıtlanması, özellikle acil servis personelinin gözüyle bu durumun değerlendirilmesi ve bu konudaki görüşleri merak edilmiştir. Bu durum bizi sağlık çalışanlarının karşılaştıkları şiddet olayları ile ilgili bu çalışmayı yapmaya yöneltmiştir. Bu nedenle, bu çalışmada acil serviste çalışan sağlık personelinin uğradığı şiddet türleri ve şiddetin nedenleri ele alınmıştır. Temel amaç, şiddetin nedenleri ve türlerini ortaya koymak ve bu konuda alınması gereken koruyucu ve önleyici tedbirler konusunda farkındalığı arttırmaktır. Bu çalışmanın sonuçları, acil servislere sağlık çalışanlarına yönelik şiddet ve nedenlerinin şiddete maruz kalan veya kalma ihtimali olan bireylerin gözüyle ortaya koyacak olması ve bu doğrultuda yetkili birimler tarafından alınması gereken koruyucu ve önleyici proaktif tedbir ve uygulamalara da ışık tutacağı düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Evren ve örneklem

Araştırmanın çalışma evreni İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı'na bağlı hastanenin acil servisinde çalışan yaklaşık 150 personel (Doktor, hemşire, acil tıp teknisyenleri, gibi sağlık hizmetleri sınıfı, idari hizmetler olan güvenlik, bilgi işlem gibi)'den oluşmaktadır. Bu çalışmada acil serviste çalışan tüm personel ulaşılması hedeflendiği için örnekleme yapılmamıştır. Acil serviste çalışan bütün personel ile görüşme yapılmış ve 121 kişi gönüllülük esasına dayalı olarak çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Dahil olma kriterleri: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığına bağlı hastanenin acil servisinde çalışıyor olmak, çalışmaya katılmayı kabul etmektir. Acil servislere ağırlıklı olarak en fazla orana sahip meslek grubu doktor ve hemşirelerdir. Bunların dışındaki diğer personelin sayısı düşüktür. Bu nedenle bu çalışmada, acil serviste çalışan personelin dağılım oranları eşit olmadığından meslek değişikliği dikkate alınmamıştır.

Araştırmanın tipi

Bu çalışma, araştırmanın amacı doğrultusunda betimsel tarama modelini esas almaktadır. Tarama modelleri geçmişte veya halen var olan bir durumu var olduğu şekliyle betimlemeyi amaçlayan araştırma yaklaşımlarıdır. Araştırmaya konu olan olay, durum, birey veya nesne kendi koşulları içerisinde ve olduğu gibi tanımlanmaya çalışılır.

Onları herhangi bir şekilde değiştirme, etkileme çabası gösterilmez. Bilinmek istenen şey vardır ve oradadır. Önemli olan onu uygun bir biçimde gözleyip belirleyebilmektir (13).

Araştırmanın veri toplama aracı

Araştırmanın amacı doğrultusunda gerekli literatür taraması yapılarak konu ile ilgili daha önce yapılan bilimsel çalışmalar esas alınarak anket formu oluşturulmuştur. Anket formu, iki bölümden ve toplamda 34 sorudan oluşmaktadır. Birinci bölümde sağlık çalışanlarını tanıttıcı bilgiler, ikinci bölümde şiddete ilişkin görüşlerinin sorgulandığı sorular yer almaktadır.

Verilerin toplanması

Araştırmanın verilerinin toplanması sürecinde araştırmacılar tarafından katılımcılarla yüzyüze görüşme yapılmaya çalışılmış ve görüşülen kişilere araştırmanın amacı açıklandıktan sonra bilgilendirilmiş onayları alınmış ve daha sonra anket formu doldurmaları sağlanmıştır. Gece vardiyasında çalışan personel için birim sorumlularına anketler bırakılmış ve daha sonra doldurulan anketler birim sorumlusundan teslim alınmıştır. Araştırmada, acil serviste çalışan bütün personelin çalışmaya katılmamış olması, bazı personel ile yüzyüze görüşme olanağının bulunmaması araştırmanın sınırlılıkları olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, bu çalışmanın bir hastanenin acil servisinde yapılması da diğer bir sınırlılık olarak kabul edilmiştir.

Verilerin analizi

Toplanan veriler SPSS 21 programında oluşturulan veri tabanına işlenmiş ve bu kapsamda elde edilen verilerin analizleri yapılmış ve bulgular sayı, yüzde, ortalamalar, çapraz tablolar şeklinde düzenlenmiştir.

Sınırlılıklar

Araştırmanın tek bir hastanenin acil servis personeli ile yapılması araştırmanın bir sınırlılığı olarak düşünülmektedir. Araştırmanın bu sınırlılığı dikkate alındığında benzer araştırmaların yapılarak daha büyük evrenlerle çalışılması durumunda sonuçların daha kapsayıcı olacağı varsayılmaktadır.

BULGULAR

Çalışmaya katılmayı kabul eden sağlık personelinin tanıttıcı sosyo-demografik özellikler Tablo 1'de yer almaktadır. Buna göre, katılımcıların %68'i erkek, %31'i kadın; %41,3'ü evli, %48,8'i bekar ve %9,9'u boşanmış; %13,2'si doktor, %17,4'ü hemşire ve %69,4'ü ise diğer sağlık personeli (laborant, ATT, güvenlik ve diğer idari personel); minimum yaş 19, maksimum 55 ve ortalama 33,37 yaş; %86'sı vardiya ve %14'ü ise gündüz normal mesaiye devam etmekte; %73,6'sı vardiya sonrası izin kullanabilmekte, %26,4'ü ise izin kullanamamakta; %31,4'ü 4 yıl ve üzeri acil serviste çalışmakta, %27,3'ü 2-3 yıl arası, %14,9'u 0-1 yıl arası, %14'ü 2-3 yıl arası ve %12,4'ü ise 1-2 yıl arasında acil serviste çalışma süresine sahiptir (Tablo 1).

Tablo 1. Acil servis personelinin sosyo-demografik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	83	68
Kadın	38	31
Toplam	121	100
Medeni durum		
Evli	50	41,3
Bekar	59	48,8
Boşanmış	12	9,9
Meslek		
Doktor	16	13,2
Hemşire	21	17,4
Diğer personel	84	69,4
Toplam	121	100,0
Acil serviste çalışma şekli		
Vardiya	104	86,0
Gündüz mesaisi	17	14,0
Toplam	121	100,0
Yaş		
Ortalama		31,37
Minimum		19
Maksimum		55
Acil serviste çalışma yılı		
0-1 Yıl arası	18	14,9
1-2 Yıl arası	15	12,4
2-3 Yıl arası	33	27,3
3-4 Yıl arası	17	14,0
4 Yıl ve üstü	38	31,4
Toplam	121	100,0

Acil serviste çalışan personelin %86'sı vardiya yöntemi ile çalışmakta, %72,7'si vardiya sonrası izin kullanabilmekte, acil servise günlük ortalama 100-200 arasında hasta başvurusu olmakta, acil serviste sürekli güvenlik görevlisi görev yapmakta, güvenlik görevlilerinin çoğunluğu acil servis girişinde görev yapmakta ve acil serviste metal dektör kullanılmamaktadır (Tablo 2).

Acil servis personelinin %52,1 daha önce şiddete maruz kalmış, kaldıkları şiddet türü sıralamasında %52 ile sözel şiddet ilk sırada, fiziksel şiddet ikinci sırada, duygusal şiddet üçüncü sırada ve son sırada ise cinsel taciz yer almaktadır. Maruz kalınan fiziksel şiddet türü sıralamasında

Tablo 2. Acil servis personelinin çalışma koşulları

	n	%
Acil serviste çalışma şekli		
Vardiya	104	86
Gündüz mesaisi	17	14
Toplam	121	100,0
Vardiya sonrası izin kullanabilme		
Evet	88	72,7
Hayır	33	27,3
Toplam	121	100,0
Günlük ortalama muayene sayısı		
0-100 hasta	28	23,1
101-200 hasta	49	40,5
201-300 hasta	28	23,1
300+ hasta	16	13,2
Toplam	121	100,0
Acil serviste güvenlik görevlisi bulunma durumu		
Evet	116	95,9
Hayır	5	4,1
Toplam	121	100,0
Güvenlik görevlilerinin bulunma yeri		
Bekleme salonunda	24	19,8
Hasta bakım alanında	12	9,9
Triaj alanında	26	21,5
Giriş kapısında	59	48,8
Toplam	121	100,0
Polis noktasının buldukları noktaya yakın mı		
Evet	68	56,2
Hayır	53	43,8
Toplam	121	100,0
Acil servis girişinde metal dedektör kullanılma durumu		
Evet	7	5,8
Hayır	97	80,2
Bilmiyorum	17	14,0
Toplam	121	100,0

%37,3 ile itme ilk sırada, onu takiben yumruklama, tokat atma, tekmeleme, eşya fırlatma, kesici, delici alet kullanma ve son sırada ise ısırma yer almıştır (Tablo 3).

Sağlık personeline şiddet uygulayanlar sıralamasında %64 oran ile hasta yakınları ilk sırada, %33 oran ile hastalar ikinci sırada yer almıştır. Acil serviste personele şiddet en çok 24:00-08:00 saatleri arasındaki vardiyada (%40)

uygulanmaktadır. Acil servis personelinin %48,8'i son 12 ayda sözlü olarak tehdit edildiği ve bunun büyük çoğunluğunun (%78,5) 1-4 defa arasındaki sayıda gerçekleştiği belirlenmiştir. Ayrıca, şiddete uğrayan personelin %36,4'ü uğradıkları şiddet sonrasında istifa etmeyi düşündüğü belirtilmiştir. Acil servis personelinin %52,9'u çalışma süresi boyunca stres, çatışma yönetimi ve iletişim gibi konularda almış ve %47,1'i ise bu konularda eğitim almamıştır. Ayrıca, acil servis personeline göre, şu anki işyerinde şiddete uğrama kaygı düzeylerinin yüksek (5 puan üzerinde ortalama 3 saptanmıştır) olduğu da görülmektedir (Tablo 3).

Sağlık çalışanlarına göre şiddete maruz kalma nedenleri sıralamasında ilk sırada hasta ve yakınlarının sabırsız olması (%20,9), ikinci sırada sağlık personeli ile hasta/hasta yakınlarının iletişim problemlerinin yaşanması (%15,8), üçüncü sırada bekleme sürelerinin uzun olması (%9,6), dördüncü sırada personel sayısının yetersiz olması (%9,1), beşinci sırada güvenlik önlemlerinin yetersiz olması ve personelin fazla çalışma saatleri olması nedeniyle hastaya yeterli düzeyde ilgilenememesi (%8,0), altıncı sırada sağlık personelinin ilgisiz olması (%7,8), yedinci sırada hasta/hasta yakınlarının yeterli bilgi alamaması (%7,5), sekizinci sırada hasta sayısının fazla olması (%7,2) ve son sırada basında iletilen yanlış mesajlar (%6,1) yer almaktadır (Tablo 4).

Çalışmaya dahil olan acil servis personeline göre, şiddet uygulayan saldırganlar için yapılan işlemler sıralamasında ilk sırada %23,2 oran ile saldırganın polise ihbar edilmesi, %22,2'si hiçbir şey yapılmadığını, %17,2'si saldırganla sözlü uyarı yapıldığını, %14,1'i saldırganla dava açıldığını, %13,1'i saldırganın tıbbi tedavisinin kesintiye uğradığını ve %10,1 oran ile saldırganla ne tür muamelenin yapıldığını hatırlamadığını beyan etmiştir (Tablo 5).

Sağlık çalışanlarının şiddet sonrası verdikleri tepkiler sıralamasında %18,6 ile bir üst yöneticiye bildirdim ilk sırada yer alırken, onu takiben %12,8 yapmaması konusunda saldırganı uyardım, %9,6'sı fiziksel olarak kendini savundum, %8,5 ile hiçbir şey yapmadığını, diğerleri ise durumu iş arkadaşları, ailesi ile paylaştığını ve en düşük düzeyde ise güvenlik görevlilerine haber verdiğini belirtmiştir. Yasal takip başlatma oranı düşük çıkmıştır. Oysa Beyaz Kod uygulamasına göre yasal işlem başlatılması gerekir (Tablo 5).

TARTIŞMA

Acil servislerde hasta yoğunluğunun fazla olması, başvuran hastaların sağlık durumlarının daha kötü ve ölümcül olması, hem hastaların hem de yakınlarının konfüze olmasına, dürtüsel davranmasına neden olmakta ve bu durum acil servisleri şiddet açısından daha hassas bir konuma getirmektedir. Aktaş ve Aydemir (2018)'in yaptıkları çalışmada, sağlık çalışanlarının %37,4'ü acil serviste şiddete

Tablo 3. Acil servis personelinin çalışma koşulları ve şiddete ilişkin görüşleri

Daha önce herhangi bir şiddet türüne maruz kalma durumu	n	%	Sağlık personeline şiddet uygulayanlar	n	%
Evet	63	52,1	Hasta	40	33,0
Hayır	58	47,9	Hasta yakını	76	64,0
Toplam	121	100,0	Diğer	5	3,0
			Toplam	121	100,0
Şiddetin uygulandığı vardiya saatleri	n	%	Maruz kalınan şiddet türü	n	%
08:00-16:00 Arası	33	27	Fiziksel şiddet	32	26,4
16:00-24:00 Arası	28	23	Duygusal şiddet	24	19,8
24:00-08:00 Arası	48	40	Sözel şiddet	63	52,0
Hatırlamıyorum	12	10	Cinsel şiddet (Cinsel taciz)	2	1,8
Toplam	121	100,0	Toplam	121	100,0
Maruz kalınan fiziksel şiddet türü	n	%	Son 12 ayda, işyerinizde sözlü olarak tehdit/istismar edildiniz mi?	n	%
İtme	45	37,3	Evet	59	48,8
Yumruklama	16	13,2	Hayır	62	51,2
Tokat atma	15	12,3	Toplam	121	100,0
Tekmeleme	19	15,7	Son 12 ayda, ne kadar sıklıkta sözlü olarak tehdit/istismar edildiniz?	n	%
Eşya fırlatma	18	14,8	1-4 defa	95	78,5
Kesici, delici alet kullanma	5	4,3	5-9 defa	11	9,1
Isırma	3	2,4	10-14 defa	12	9,9
Toplam	121	100,0	15 +	3	2,5
			Toplam	121	100,0
Şiddet nedeniyle istifa etmeyi düşündüğünüz oldu mu?	n	%	Çalışma süreniz boyunca stres, çatışma yönetimi, iletişim konularında eğitim aldınız mı?	n	%
Evet	44	36,4	Evet	64	52,9
Hayır	77	63,6	Hayır	57	47,1
Toplam	121	100,0	Toplam	121	100,0
Şiddet nedeniyle kendi bölümünüzden istifa eden meslektaşınız oldu mu?	n	%	Şu anki işyerinizde şiddete uğrama kaygınız/endişeniz ne kadardır? 1 = hiç değilim; 5 = çok kaygılıyım	n	%
Evet	51	42,1	Ortalama	3,2	
Hayır	70	57,9			
Toplam	121	100,0			

Tablo 4. Sağlık çalışanlarına göre şiddete maruz kalmalarının temel nedenleri

Şiddet nedenleri	n	%
Hasta ve yakınlarının sabırsız olması	78	20,9
Sağlık personeli ile hasta/hasta yakınının iletişim eksikliği	59	15,8
Bekleme sürelerinin uzun olması	36	9,6
Personel sayısının yetersiz olması	34	9,1
Güvenlik önlemlerinin yetersiz olması	30	8,0
Personelin fazla çalışma saatleri olması nedeniyle hastayla yeteri kadar ilgilenememesi	30	8,0
Sağlık personelin ilgisiz olması	29	7,8
Hasta/hasta yakınının yeterli bilgi alamaması	28	7,5
Hasta sayısının fazla olması	27	7,2
Basında iletilen yanlış mesajlar	23	6,1
Toplam	374	100,0

Not: Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Tablo 5. Şiddete yönelik yapılan işlemler

Sağlık personeline yönelik olarak şiddet uygulayan saldırgan için yapılan müdahale	n	%
Polise ihbar edildi	23	23,2
Hiçbir şey yapılmadı	22	22,2
Sözlü uyarı yapıldı	17	17,2
Saldırgana dava açıldı	14	14,1
Bakımı kesintiye uğradı	13	13,1
Bilmiyorum	10	10,1
Toplam	121	100,0
Sağlık çalışanlarının uğradıkları şiddet sonrası verdikleri tepkiler (Bu soruda birden fazla seçenek işaretlenmiştir).		
Bir üst yöneticiye bildirdim	35	18,6
Yapmamasını söyledim	24	12,8
Kendimi fiziksel olarak savundum	18	9,6
Hiçbir şey yapmadım	16	8,5
Sendikadan yardım aldım	13	6,9
Bir iş arkadaşşıma bildirdim	12	6,4
Arkadaşlarıma/aileme bildirdim	12	6,4
Meslek birliğinden yardım aldım	11	5,9
Hiç olmamış gibi davrandım	10	5,3
Olay/kaza formu doldurdum	10	5,3
Yasal takibata geçtim	8	4,3
Tazminat talebinde bulundum	8	4,3
Danışmanlık yardımı talep ettim	7	3,7
Güvenli görevlilerine haber verdim	4	2,1
Toplam	188	100,0

uğramaktadır (7). Türkmenoğlu ve Sümer (2017) yaptıkları çalışmaya göre son bir yıl içerisinde herhangi bir şiddete maruz kalma oranı acil servis çalışanlarında %70,67 olduğu ortaya çıkmıştır (5).

İşyerinde görülen toplam şiddetin yaklaşık %25'i sağlık sektöründe görülmektedir. Sözel şiddet gibi bazı şiddet türlerine, sağlık çalışanlarının yarısından fazlası maruz kalmaktadır. (14). Sağlık kurumunda çalışmanın diğer iş yerlerine göre şiddete uğrama yönünden 16 kat daha risklidir (15). Yapılan bir çalışmaya göre, en sık maruz kalınan şiddet türü %73,72 ile sözel şiddettir (5). Bu çalışmaya katılan acil servis personelinin yarısından fazlası daha önce şiddete maruz kalmış, kaldıkları şiddet türü sıralamasında sözel şiddet (%43,7) ilk sırada, fiziksel şiddet ikinci sırada, duygusal şiddet üçüncü sırada ve son sırada ise cinsel taciz yer almaktadır. Yapılan çalışmalar ve gerekse bu çalışmanın sonuçları da benzerlik göstermektedir. Sağlık personeline yönelik olarak en fazla sözel şiddet uygulanmaktadır.

Bu çalışmaya katılan acil personelinin yarısından fazlası daha önce herhangi bir şiddet türüne maruz kalmıştır.

Yapılan çalışmalara göre, sağlık personelinin %95,51'i sağlık sektöründe çalıştıkları süre boyunca herhangi bir zamanda en az bir şiddet türüne (5), acil kliniğinde çalışanların %83,6'ü son beş yıl içerisinde şiddete maruz kalmış (16) ve diğer bir çalışmaya göre ise acil servis personelinin %83,3'ü iş yaşamı boyunca şiddete maruz kalmıştır (17). Dolayısıyla gerek yapılan bu çalışma ve gerekse yapılan diğer benzer çalışmaların sonuçlarına göre, acil servis personelinin büyük çoğunluğu bir şekilde şiddete maruz kalmakta olduğunu göstermektedir. Bu durum acil servis personelinin şiddet açısından risk altında olduğunu ortaya koymaktadır. Riskli ortamlar çalışanların motivasyonunu azaltır, anksiyete ve stres düzeyini artırır ve aynı zamanda tedirgin olmalarını neden olduğundan verimli ve etkin çalışmalarına da engel olur. Bu bakımdan acil servislerin güvenli çalışma ortamları haline getirilmesi gerekir.

Acil servisler, acil müdahale gerektiren vakaların, yaralanmaların, riski yüksek hastaların kısacası hayat ile ölüm arasındaki çizginin yüksek gerilimle yaşandığı yerlerdir. Bu nedenle hem acil çalışanları hem hasta ve hasta sahipleri için stresli mekânlar olup, endişeli hasta ve yakınları tet-

kik ve konsültasyonlar nedeni ile tedavinin uzamasını geç müdahale olarak algılamalarına neden olabilir. Bundan dolayı sağlık çalışanı sorumlu tutulabilir ve hasta yakını saldırganlaşma eğilimi gösterebilmektedir (18).

Ülkemizde yapılan araştırmalara göre hastalar kadar hasta yakınlarının da sağlık çalışanlarına şiddet uyguladığını ortaya koymaktadır (19,20). Yapılan çalışmalara göre, en fazla hasta yakınlarının şiddeti uyguladığı (7), sağlık çalışanlarına en sık şiddet uygulayan kişiler sıralamasında başta hasta yakınları ve ikinci sırada hasta ve hasta yakınlarının (birlikte) olduğu (5) ve yine aynı şekilde diğer bir çalışmaya göre de acil servis personeline şiddeti en fazla hasta yakınları (%58,5) uygulamıştır (21). Benzer diğer çalışmaya göre, acil servis çalışanlarına şiddet uygulayanların %60,8'i hasta yakını, %25,5'i hem hasta hem de hasta yakını ve %13,7'si ise hastanın kendisi tarafından şiddet uygulanmıştır (16). En son yaşadıkları şiddet olayında hekimlerin %74,4'ü hasta yakınları, %38,9'u hastalardan şiddet gördüğünü belirtmiştir (22). Bu çalışmanın sonuçlarına göre de acil servis personeline şiddet uygulayanlar sıralamasında hasta yakınları ilk sırada ve hastalar ise ikinci sırada yer almıştır. Gerek bu çalışmanın ve gerekse ülkemizde yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına göre de sağlık personeline en fazla hasta yakınları tarafından şiddet uygulandığı görülmektedir. Hasta yakınlarının bu kadar şiddet uygulamasının önlenmesine yönelik önleyici tedbirlerin alınması gerekir. Hasta yakınlarının sağlık personeline şiddete uygulayacak kadar yakın mesafeye girmesini önleyici fiziksel ve teknik önlemler alınması gerekir.

Acil serviste şiddet en fazla 24:00–08:00 saatleri arasındaki vardiyada uygulanmaktadır. Atik (2013)'in yaptığı çalışmaya göre, acil kliniğinde çalışanların %41,2'si gece nöbeti, %43,1'i hem gündüz hem de gece nöbeti ve %15,7'si gündüz esnasında şiddete uğramıştır (16). Şiddetin özellikle gece vardiyasında olması, bu saatler gecenin ilerleyen saatleri olması, uyku hormonlarının aktive olması, hasta yoğunluğunun artması, fiziksel yorgunluğun artması gibi nedenler hasta yakınları ve hastaların tolerans düzeylerini olumsuz etkilenmesine neden olduğu ve bu durumlarda daha sabırsız davranmalarına ve şiddet uygulama eğilimlerinin artmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Acil serviste personele yönelik olarak uygulanan şiddet türü açısından çalışanı itme ilk sırada, onu takiben tokat atma, ısırma, tekmeleme, yumruklama, eşya fırlatma, silah, kesici ve delici alet kullanma veya bunlarla tehdit etme şeklinde fiziksel şiddet gerçekleşmiştir. Bu şiddet türlerinin tamamı fiziksel şiddet unsurlarını içermektedir. Fiziksel şiddet geçici veya kalıcı şekilde iz bırakabilmekte, travmatize edebilmekte ve en önemlisi çalışanı ortopedik olarak da işlevsiz kılabilir. Buna yönelik önlemlerin alınması gerekir. Örneğin, hasta yakınlarının sağlık personelinin çok yakınına sokulmasını

engelleyecek fiziksel düzenlemelerin yapılması şeklinde olabilir.

Acil serviste çalışan ve şiddete maruz kalan personelin üçte biri istifa etmeyi düşündüğünü belirtmiştir. Kanada'da yapılan bir çalışmada acil serviste şiddete maruz kalanların %38'inin sağlık alanı dışında başka bir işe geçmeyi istedikleri, yaklaşık %18'inin acil serviste çalışmak istemedikleri, bir kısmının da işlerinden ayrıldıkları belirtilmiştir (23). Dolayısıyla şiddet olgusu nedeniyle sağlık çalışanlarının işten ayrılması veya işyeri değiştirme gibi düşüncelere sahip olmalarına neden olduğu söylenebilir.

Acil servis personeline göre, şiddet uygulayan saldırganlar için yapılan işlemler sıralamasında ilk sırada saldırganın polise ihbar edilmesi, hiçbir işlem yapılmaması, saldırganın sözlü uyarı yapılması, saldırganın dava açılması şeklinde işlemlerin yapıldığını belirtmişlerdir. Yani şiddet uygulayanların yaklaşık üçte birine yasal işlem (polise ihbar etme ve yasal dava açma) yapıldığını göstermektedir. Diğer üçte ikisine ise herhangi bir işlem yapılmamıştır. Yapılan bir çalışmaya göre, şiddete uğrayan acil servis çalışanlarının %60'ı herhangi bir şikâyette bulunmadıklarını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada bunun nedeni sorgulanmış ve katılımcıların %67'si "sonuç alacağıma inanmadım" seçeneğini işaretlemiştir. (16).

Yapılan çalışmalar sağlık alanında şiddetin çok sık olduğu ancak az bildirildiğidir (24). Sağlık çalışanlarının şiddet sonrası verdikleri tepkiler sıralamasında durumu bir üst yöneticiye bildirme ilk sırada yer alırken onu takiben saldırganı uyarma, fiziksel olarak kendini savunma, durumu iş arkadaşları, ailesi ile paylaşma ve en düşük düzeyde ise güvenlik görevlilerine haber verme şeklinde olmuştur. Yasal takip başlatma oranı düşük çıkmıştır. Oysa Beyaz Kod uygulamasına göre yasal işlem başlatılması gerekir. Adli sürecin uzun sürmesi, yorucu ve yıpratıcı olması (zihinsel ve ruhsal açıdan), şiddet uygulayan fail ile tekrar karşılaşmamak ve şiddetin kurum dışına taşma kaygısı gibi nedenlerden dolayı durumu yetkili mercilere bildirmek istemedikleri düşünülmektedir.

Acil servis personelinin yarısı çalışma süresi boyunca stres, çatışma yönetimi ve iletişim gibi konularda eğitim almış ve diğer yarısı ise eğitim almamıştır. Ayrıca, acil servis personeline göre şu anki işyerinde şiddete uğramaya ilişkin kaygı düzeylerinin yüksek (5 puan üzerinde ortalama 3 saptanmıştır) olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla, acil servis personelinin çalışma saatleri içerisinde şiddete uğrama kaygılarının devam ettiği söylenebilir. Bu kaygıyı gidermeye yönelik önleyici ve koruyucu tedbirlerin kurum yönetimi tarafından alınması gerekir.

Acil servis personeline göre, acil servislerde şiddetin ortaya çıkmasında etkili olan faktörler açısından hasta ve yakınlarının sabırsız olması, hasta ve sağlık çalışanları arasında yaşanan iletişim sorunları (etkili iletişim becerilerinin

kullanılmaması) bekleme sürelerinin uzun olması ve personel sayısının eksiliği en önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Acil servisin doğası gereği, acil müdahale durumlarında etkili iletişim kurulması önündeki en önemli faktörlerden birisi olarak düşünülebilir. Bekleme süresinin uzun olması, etkili iletişim kurulamaması ve personelin yetersizliği nedeniyle sürecin uzaması ve bilgi eksikliğinin hastaların sabırsız davranmasına ve dolayısıyla tartışmalara girerek sonucu şiddete varan sürecin başlatmasında önemli faktörler olduğu düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmaya göre, acil servislerde şiddete maruz kalan hemşirelere şiddetin neden kaynakladığına ilişkin düşünceleri sorulduğunda, %39,1'i hastaların ve yakınlarının eğitim düzeylerinin düşük olmasını, %43'ü ise yardımcı personel kısıtlılığını şiddet nedeni olarak belirtmişlerdir. Bu bulgulara ek olarak hemşirelerin %33,6'sı işyerinde meydana gelen şiddetin hemşire ofisinde %30,4'ü bekleme salonunda ve %28,1'i gece vardiyasında daha sıklıkla 24:00–08:00 saatleri arasında gerçekleştiğini belirtmişlerdir (25).

Acil servislerde şiddetin yüksek olması, acil servislerde hastaların bekletilmesinin hastanın hayatına mal olacağı inansından dolayı hasta ve hasta yakınlarının normalden çok daha fazla gerilmelerine, ayrıca tetkik ve konsültasyonlar nedeni ile tedavinin geciktiriliyor gibi algılanmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (26).

Sürecin uzaması, bilgi alamama, etkili iletişim kurulamaması, personel eksiliği vb. diğer nedenler hastaların sabırsızlanarak şiddet uygulama dürtülerini tetikleyebileceği düşünülmektedir. Şiddetin ortaya çıkmasını sadece birkaç faktöre dayandırmak yetersiz olur. Çoklu faktörlerin bir araya gelmesi ile ve birbirlerini tetiklemesi ile şiddetin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak, sürecin uzaması, bilgi yetersizliği veya etkili iletişim kurulamaması şiddetin uygulanmasını haklı göstermez. Ayrıca, bu nedenlerin acil serviste çalışan personel tarafından belirtilmesi önemlidir. Bu durumlar dikkate alınarak acil servislerde önlemler alınması halinde şiddetin önemli bir oranda azalacağı düşünülmektedir. Acil servislerde hasta yakınlarının yaşadıkları stres ve kaygıyı azaltmak için yeterli düzeyde bilgilendirilmeleri gerekir. Kaygı düzeyi belirsizlikle birlikte artmaktadır. Dolayısıyla belirsizlikler azaldıkça stres ve kaygı düzeyi de azalır.

Etkili güvenlik personeli eğitimleri, görevli kişilerle 24 saat acil içi güvenlik sağlanması, güvenli kapılar, güvenlik kamera sistemlerinin etkin kullanılması gerekir (27) ve acil servislerin hasta yakınlarının giremeyeceği şekilde planlanması yapılmalıdır (17). Ayrıca, Beyaz Kod'un daha etkin kullanılması, polis noktasının acil servis içinde yer alması gibi tedbirler şiddeti önlemede caydırıcı etki yaratabilir.

Kayhan Tetik ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan çalışmaya katılan hasta ve yakınlarının "sağlık sektöründe şim-

diye kadar herhangi bir sağlık personeline şiddet uygulamayı düşündünüz mü?" sorusuna %30,4'ü "Evet şiddet uygulamayı düşündüm" diye yanıtlamış ve "Şiddet uygulamayı düşündüğünüz yer neresiydi?" sorusuna %10,7'si tarafından acil servis ve hastane poliklinikleri cevabı verilmiştir. Dolayısıyla gerek bu çalışmanın ve gerekse diğer çalışmaların sonuçları da paralellik göstererek sağlık sektöründe uygulanan şiddetin üçte biri acil servislerde gerçekleştiği görülmektedir.

Özetle, bu çalışmanın sonuçları Türkiye'de sağlık çalışanlarına karşı (özellikle acil servis personeline yönelik) şiddetin halen varlığını hissettirdiğinin önemli bir kanıtı olarak karşımıza çıkmaktadır. Acil servis personeline göre, acil servislerde şiddetin ortaya çıkmasında en etkili nedenler; hasta ve yakınlarının sabırsız olması, hasta ve sağlık çalışanları arasında etkili iletişim kurulamaması, bekleme sürelerinin uzun olması ve personel sayısının eksiliği en önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Şiddeti önlemede bu faktörlerin dikkate alınması ve bu yönde düzenlemelerin yapılması önemlidir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Bahçeşehir Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- İ.A., R.G., A.A.; Veri Toplama- İ.A., R.G., A.A.; Veri Analizi/Yorumlama- İ.A., R.G., A.A.; Yazı Taslağı- İ.A., R.G., A.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- İ.A., R.G., A.A.; Son Onay ve Sorumluluk- İ.A., R.G., A.A.; Süpervizyon- İ.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Bahcesehir University Clinical Research Ethics Committee.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study İ.A., R.G., A.A.; Data Acquisition- İ.A., R.G., A.A.; Data Analysis/Interpretation- İ.A., R.G., A.A.; Drafting Manuscript- İ.A., R.G., A.A.; Critical Revision of Manuscript- İ.A., R.G., A.A.; Final Approval and Accountability- İ.A., R.G., A.A.; Supervision- İ.A.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. WHO (World Health Organization), Violence and health, task force on violence and health. Cenevre. WHO. 1998.
2. Saines CJ. Violence and aggression in A&E: recommendations for action. *Accident and Emergency Nursing* 1999;7(1):8-12. [CrossRef]
3. Kocadağ S, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'ndeki sağlık çalışanlarında iş yeri şiddeti ve ilişkili etmenler. [Uzmanlık Tezi] Ankara: Ankara Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı 2009.
4. Yılmaz M. Sağlık bakım kalitesinin bir ölçütü: hasta memnuniyeti. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi* 2001; 5(2):69-74.
5. Türkmenoğlu B, Sümer HE. Sivas il merkezi sağlık çalışanlarında şiddete maruziyet sıklığı. *Ankara Med J* 2017;(4):216-25. DOI: 1017098/amj.364161
6. Ünder YE. Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet olgusu. *Sağlık Hukuku Mahkemeleri* 2. İstanbul Barosu Yayınları, 2012;(10):265-76.
7. Aktaş, E, Aydemir İ. Şiddete maruz kalan sağlık çalışanlarının beyaz kod uygulamasına ilişkin görüşlerinin belirlenmesi. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi* 2018;3(1):32-47. [CrossRef]
8. Sağlık ve Sosyal Hizmet Çalışanları Sendikası: Sağlık çalışanları şiddet araştırması. Ankara: Sağlık-Sen Yayınları; <http://www.sagliksen.org.tr/cdn/uploads/gallery/pdf/fbda8576fd0d6d6de70f52f76b914672.pdf>, Erişim tarihi: 03.02.2019.
9. Türkiye Büyük Millet Meclisi (TBMM). Sağlık çalışanlarına yönelik artan şiddet olaylarının araştırılarak alınması gereken önlemlerin belirlenmesi amacıyla kurulan meclis araştırması komisyonu raporu. Sıra Sayısı: 454. Ankara: TBMM; 2013:391.
10. Ankara Tabip Odası, Hekimlere ve sağlık çalışanlarına yönelik hazırlanan şiddet raporu 2010-2011. http://static.ato.org.tr/fs/4f50993567cde95526000000/mucize_rapor.pdf, 9 Ocak 2019'de erişildi.
11. Pehlivan M. Hastanelerde çalışanlara yönelik şiddet ve önlenmesi [Yüksek Lisans Tezi] İstanbul. Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Yönetimi Anabilim Dalı Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi Bilim Dalı 2015.
12. Kahrıman İ. Hemşirelerin sözel ve fiziksel şiddete maruz kalma durumlarının belirlenmesi. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi* 2014;5(2):78.
13. Karasar N. Bilimsel araştırma yöntemi. Nobel Akademik Yayıncılık; 21. Baskı. İstanbul, 2015.
14. Çöl S. İş yerinde psikolojik şiddet: hastane çalışanları üzerine bir araştırma. *Çalışma ve Toplum* 2008;4:107-30.
15. Elliott PP. Violence in health care. What nurse managers need to know. *Nurs Manage* 1997;28:38-41.
16. Atik D. Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet olgusunun bir devlet hastanesi örneğinde incelenmesi. *NWSA-Medical Sciences* 2013;8(2):1-15. [CrossRef]
17. Çatel M. Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet olgusunun bir üniversite hastanesi ölçeğinde incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi] İstanbul. Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Yönetimi Anabilim Dalı Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi Bilim Dalı 2015.
18. Ayrancı Ü, Yenilmez Ç, Günay Y, Kaptanoğlu C. Çeşitli sağlık kurumlarında ve sağlık meslek gruplarında şiddete uğrama sıklığı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2002;3:147-54.
19. Ayrancı U, Yenilmez C, Balcı Y, Kaptanoğlu C. Identification of violence in Turkish health care settings. *J Interpers Violence* 2006;21:276-96. [CrossRef]
20. Dalphond D, Gessner M, Giblin E, Hijazzi K, Love C. Violence against emergency nurses. *Journal of Emerg Nurs* 2000;26:105.
21. Adaş EB, Elbek O, Bakır K. Hekimlere yönelik şiddet ve hekimlerin şiddet algısı", Gaziantep-Kilis Tabip Odası Şiddet Raporu I, 2008. <http://www.ttb.org.tr/siddet/images/file/gaziantepsiddet.pdf>
22. Karaca BK, Aydın B, Turla A, Dündar C. Samsun'da hekimlerin meslekleri nedeniyle yaşadıkları şiddetin özellikleri ve şiddeti önleme stratejileri konusundaki düşünceleri. *Adli Tıp Bülteni*, 2015;20(2):76-82. [CrossRef]
23. Fernandes C, Bouthillette F, Raboud JM, Bullock L, Moore CF, Christenson JM et al. Violence in the emergency department: a survey of health care workers. *CMAJ* 1999;16:161-70.
24. Annagür B. Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet: risk faktörleri, etkileri, değerlendirilmesi ve önlenmesi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar - Current Approaches in Psychiatry* 2010;2(2):161-73.
25. Bahar A, Şahin Ş, Akkaya Z, Alkayış M. Acil serviste çalışan hemşirelerin şiddete maruz kalma durumu ve iş doyumuna etkili olan faktörlerin incelenmesi. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi (Journal of Psychiatric Nursing)* 2015;6(2):57-64.
26. Kayhan Tetik B, Gözükarı Bağ H, Gültekin A, Savaş S, Sharifi Z, Akha Sahil S. Sağlık personeline yönelik şiddet nedenlerinin ve şiddet uygulamayı düşünen bireylerin sosyodemografik özelliklerinin değerlendirmesi. *Jour Turk Fam Phy* 2018;09(1):2-8. [CrossRef]
27. Khun W. Violence in the emergency department: managing aggressive patient in a high-stress environment. *Postgrad Med* 1999;105:143-8. [CrossRef]

SOAPY TASTE OF BREAST MILK: A CASE REPORT

ANNE SÜTÜNDE SABUNUMSU TAT: OLGU SUNUMU

Nalan KARABAYIR¹ 

¹Istanbul Medipol University, Medical Faculty, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey

ORCID IDs of the authors: N.K. 0000-0002-8003-1952

Cite this article as: Karabayir N. Soapy taste of breast milk: a case report. J Ist Faculty Med 2020;83(1):69-70.
doi: 10.26650/IUITFD.2018.0012

ABSTRACT

It is known that refusing to breastfeed is a situation which can occur for many reasons. Some studies have reported that the soapy taste of frozen milk causes refusal to breastfeed in infants. Higher levels of lipase in breast milk can cause a soapy taste after having been stored. This study focuses on a 4 months old boy who refused breast milk for a week. He was born with his twin at 31 weeks and his birthweight was 2130 grams. The weight of the baby, who was only fed with breast milk, was 6200 grams. There were no pathological findings during the physical examination and no changes in the environment or the daily routine of his family. His mother was nursing his twin sibling in the NICU and our patient was fed frozen-thawed milk. The mother noticed that her frozen-thawed milk had a soapy taste. The lipase activity in frozen breast milk was found to be 2345 U/l. The mother was advised to mix freshly expressed breast milk with the stored milk. It was discovered that the baby did not reject the breast milk. The soapy taste in breast milk should be considered when babies are intolerant to the frozen milk of mothers. More research is needed to determine the etiology of the soapy taste in breast milk which is especially associated with higher lipase activity.

Keywords: Breastmilk, frozen milk, lipase, soapy taste

ÖZET

Anne sütü reddinin birçok nedeni olduğu bilinmektedir. Dondurucuda saklanan anne sütlerinde ortaya çıkan sabunumsu tadın bebeklerde emzirmeyi redde neden olduğu idirilmiştir. Anne sütündeki yüksek lipaz aktivitesinin bekletilmiş sütte bu duruma neden olabileceği ileri sürülmektedir. 4 aylık erkek bebeğin son bir haftadır anne sütünü reddettiği öğrenildi. İkiz eşi olarak 31 haftalık, 2130 gr doğan bebek yalnız anne sütü ile beslenmekte olup, fizik muayenede özellik saptanmadı. Annenin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan ikiz kardeşini emzirdiği, bu bebeğin ise dondurulmuş sütle beslendiği öğrenildi. Anne, dondurulmuş çözölmüş sütünün tadının sabunumsu olduğunu ifade etti. Dondurulmuş anne sütündeki lipaz düzeyi 2345 U / l olarak saptandı. Anneye dondurulmuş sütü ile sağılmış anne sütünü karıştırarak vermesi önerildi. Bu şekilde bebeğin anne sütünü reddetmediği öğrenildi. Dondurulmuş sütün reddi durumlarında anne sütünün tadının değişikliği akla gelmelidir. Yüksek lipaz aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülen bu durumun etiyolojisini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, dondurulmuş süt, lipaz, sabunumsu tat

INTRODUCTION

It is known that refusing to breastfeed is a situation which occurs for many reasons. Higher lipase activity in breast milk can cause a soapy taste after having been stored. It is claimed that some babies do not accept a soapy taste in breast milk (1).

CASE REPORT

A 4 months old boy refused breast milk for a period of

a week. He was born with his twin at 31 weeks and his birthweight was 2130 grams. At the time of this study he had received only breast milk and his weight was 6240 grams. There were no pathological findings during the physical examination and no changes in the environment or the daily routine of his family. However, it was learned that while the mother was nursing his twin sibling in the NICU the baby in this study was fed frozen-thawed milk. His mother informed us that he had refused the stored milk and that as a result of the stored milk he had vomit-

Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: nalankarabayir@hotmail.com

Submitted/Başvuru: 01.09.2018 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 31.07.2019 •

Last Revision Received/Son Revizyon: 01.08.2019 • **Accepted/Kabul:** 24.09.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 31.10.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

ed. The mother noticed that her frozen-thawed milk had a soapy taste. The lipase level in frozen breast milk was found to be 2345 U/l. The mother was advised to mix freshly expressed breast milk with the stored milk. The baby could easily consume this mixture of milk.

DISCUSSION

Refrigerated and frozen human milk may have an odor different from fresh milk due to lipase-mediated triglyceride breakdown, releasing fatty acids. The odor is likely to come from oxidation of these fatty acids (2-4) Although lipoprotein lipase in human milk is not significantly affected by freezing and thawing, a high level of lipase in some frozen breast milk is reported to cause a soapy taste (1). But, in a study by Lawrence, average lipase levels in sour milk samples were 793 ± 405 U/L compared to the normal milk samples of 1848 ± 440 U/L (5). In our patient, the lipase level in frozen milk was measured as 2345 U/L.

.Although soapy tasting milk is not harmful for babies, some babies do not want to drink frozen milk as in our case. Some methods have been reported to solve this problem. Newly expressed milk can be stored by heating the milk to a scald to inactivate the lipase and stop the process of fat digestion. Scald the milk as soon as possible after expression. Bile salt-stimulated lipase can also be destroyed by heating the milk at 62.5°C for one minute or at 72°C for up to 15 seconds (1). A study demonstrated that freezing human milk at -80°C leads to less change in smell as compared to conventional freezing at -19°C (3). Heating milk to above 40°C to deactivate lipase is not advised because this may destroy many of the immunologically active factors in human milk (6).

CONCLUSION

The soapy taste in breast milk should be taken into account when babies are reluctant to accept the frozen milk of mothers. Further research is needed to determine and eliminate the etiology of the soapy taste that has been suggested to be associated with lipase levels in breast milk.

Acknowledgement: I would like to thank to Elvan Zafer for editing.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- N.K.; Data Acquisition- N.K.; Data Analysis/Interpretation- N.K.; Drafting Manuscript- N.K.; Critical Revision of Manuscript- N.K.; Final Approval and Accountability- N.K.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Teşekkür: Düzenleme için Elvan Zafer'e teşekkür ederim.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- N.K.; Veri Toplama- N.K.; Veri Analizi/Yorumlama- N.K.; Yazı Taslağı- N.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.K.; Son Onay ve Sorumluluk- N.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Lawrence RA, Lawrence RM. (2016). Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession (8th ed). Philadelphia, PA: Elsevier Mosby.
2. Neville MC, Waxman LJ, Jensen D, Eckel RH. Lipoprotein lipase in human milk: compartmentalization and effect of fasting, insulin, and glucose. *J Lipid Res* 1991;32:251-7.
3. Spitzer J, Klos K, Buettner A. Monitoring aroma changes during human milk storage at +4C by sensory and quantification experiments. *Clin Nutr* 2013;32:1036-42. [\[CrossRef\]](#)
4. Sandgruber S, Much D, Amann-Gassner U, et al. Sensory and molecular characterisation of the protective effect of storage at -80C on the odour profiles of human milk. *Food Chem* 2012;130:236-42. [\[CrossRef\]](#)
5. Lawrence R, Veazie P, Zhang V, Dozier A. Sour milk: Is lipase the culprit? *ABM Congress 2015, USA*, abstract book page 2.
6. Eglash A, Simon L. *ABM Clinical Protocol #8: Human Milk Storage Information for Home Use for Full-Term Infants*, Revised 2017. *Breastfeed Med* 2017;12:390-5. [\[CrossRef\]](#)

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEMELLİ FONKSİYONEL BAĞLANTISALLIK YÖNTEMLERİ

MAGNETIC RESONANCE IMAGING BASED FUNCTIONAL CONNECTIVITY METHODS

Emre HARI¹ , Ulaş AY¹ , Hüden NEŞE² , Ali BAYRAM¹ , Tamer DEMİRALP³ 

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, Kandilli, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı, Nörogörüntüleme Birimi, Çapa, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: E.H. 0000-0002-8329-5507; U.A. 0000-0001-7896-3681; H.N. 0000-0001-7646-2875; A.B. 0000-0002-6588-3479; T.D. 0000-0002-6803-734X

Cite this article as: Hari E, Ay U, Nese H, Bayram A, Demiralp T. Magnetic resonance imaging based functional connectivity methods. J Ist Faculty Med 2020;83(1):71-80. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0072

ÖZET

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) verilerine dayanan fonksiyonel bağlantısallık analizleri beyin araştırmalarında önemli bir yer kazanmıştır. Özellikle dinlenim durumunda beynin büyük ölçekli nörokognitif ağlarının ortaya koyulabilmesi ve bunların hastalıklardaki değişimlerinin gösterilebilmesi bu araştırma yöntemine olan ilgiyi artırmıştır. Öte yandan, genel hatlarıyla birbirine benzer olsa da detayda farklılaşan sonuçlar üreten alternatif fonksiyonel bağlantısallık hesaplama yaklaşımları mevcuttur. Fonksiyonel nörogörüntülemenin etkin kullanımı için bu farklı yaklaşımların, ele alınan problem ve incelenen popülasyona bağlı olarak beynin büyük ölçekli ağlarının yapısal örüntülerini ve işlevlerini ortaya koymaktaki güçlü ve zayıf yönlerinin anlaşılması gereklidir. Bu çerçevede, hipotez testi için literatürden kaynaklı anatomik ilgi alanlarının seçimine dayanan tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analizi daha güçlü bir yaklaşımken, keşifçi araştırmalarda tümüyle veri güdümlü olan bağımsız bileşen analizi (BBA) tüm beyin verisini tarafsız değerlendirme olanağı sunmaktadır. Yöntemler arasındaki diğer önemli ayrım, grup analizleri için incelenen beyinlerin anatomik olarak ortak bir şablon üzerinde karşılaştırılması veya anatomik tanımlamaların her beynin kendi mekânsal koordinatlarında gerçekleştirilmesidir. Beyinde büyük ölçekli deformasyonlara yol açan patolojilerde ikinci yolun seçimi başarımı büyük ölçüde artırırken, büyük ölçekli sağlıklı katılımcı veri kümelerinden normatif sonuçlar çıkartmak için ilk yaklaşım daha avantajlı olabilir. Son olarak, bireysel koordinatlar da kortekse ilişkin anatomik tanımlamaların gerçekleştirilmesinde hacim veya yüze dayalı yaklaşımlar da fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarının sonuçlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Bu derlemede, fonksiyonel bağlantısallık hesaplama yaklaşımları bu üç perspektiften ele alınarak karşılaştırılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel nörogörüntüleme, fonksiyonel bağlantısallık, entrensek bağlantısallık ağları, tohum temelli korelasyon analizi, bağımsız bileşen analizi, kortikal parselasyon

ABSTRACT

Functional connectivity analyses based on functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) data have gained an important place in brain research. There are alternative functional connectivity estimation approaches, which, despite the similarity of the overall results, produce significant differences in their details. For effective use of the functional connectivity metrics, the strengths and weaknesses of various approaches need to be well understood. While the seed-based functional connectivity analyses based on the selection of those anatomic regions of interest derived from the literature represent a stronger approach for hypothesis testing, the independent component analysis (ICA) as a data-driven approach provides an unbiased evaluation possibility for exploratory data analysis. Another difference between the methods is related to group analyses in terms of registering individual brains to a common template or implementing anatomical definitions on the spatial coordinates of individual brains. While the latter increases the success in studies on pathologies that lead to large-scale brain deformations, the former may be advantageous for deriving normative results from large data sets. Lastly, volume vs surface-based approaches for the definition of cortical anatomy in the individual space also significantly affect the results of functional connectivity analyses. In this review, functional connectivity estimation methods will be compared by evaluating them using these three perspectives.

Keywords: Functional neuroimaging, functional connectivity, intrinsic connectivity networks, seed-based correlation analysis, independent component analysis, cortical parcellation

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: demiralp@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 05.09.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 14.10.2019 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 15.10.2019 • **Kabul/Accepted:** 21.10.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 24.10.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

GİRİŞ

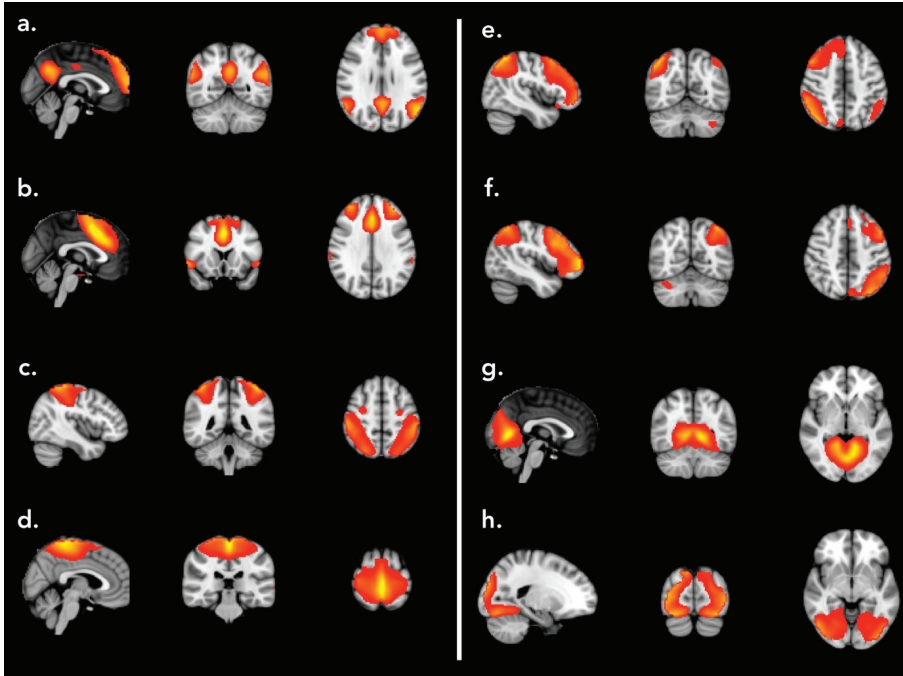
Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ölçümleri, MRG'de kan oksijenlenme seviyesine bağlı (İng.: blood oxygen level dependent, BOLD) görüntüler üreten gradyan eko-eko planar görüntüleme (İng: gradient echo-echo planar imaging, GE-EPI) sekansı ile yapılır. Nöral aktivite tarafından tetiklenen yerel kan akımındaki artış yoluyla yükselen kan oksijenlenme seviyesi, ardışık olarak ölçülen fonksiyonel MR görüntülerinin oluşturduğu zaman serilerindeki sinyal artışı ile tespit edilir ki bu yöntemle nöral aktivitenin dolaylı ve ikincil bir ölçümü yapılmış olur (1).

BOLD sinyalinde %1 ila %3 arası değişime neden olan ve 5-6 sn. gecikmeli ortaya çıkan dış uyaran kaynaklı hemodinamik yanıtı ek olarak, dış uyardan bağımsız entrensek yavaş salınımlar (0,01 – 0,1 Hz) da izlenebilmektedir (2). Son yıllarda yapılan çalışmalar bu salınımların nöral aktivite kaynaklı olduğu yönünde bulgular sunmuş (3) ve dinlenme durumu fonksiyonel MR çekimlerinde farklı anatomik bölgelere ait yavaş BOLD salınımlarının birbirleriyle benzer zamansal örüntüler içerdiği saptanmıştır. Kan akımının birlikte artıp azalmasının ilgili alanların birbiriyle işlevsel olarak etkileştiğine işaret edebileceğinden yola çıkılarak beyin bölgeleri arasında fonksiyonel bağlantısallık (İng.: functional connectivity) kavramı ortaya çıkmış, Pearson korelasyon katsayıları kullanılarak BOLD zaman serileri arasında yüksek benzerlik saptanan beyin bölgeleri dinlenme durumu ağları (DDA) veya entrensek bağlantısallık

ağları (İng.: Intrinsic Connectivity Network, ICN) olarak isimlendirilmiştir (4-6).

Bu çerçevede elde edilen mekânsal örüntülerin, spesifik duysal, motor veya kognitif işlevlerle ilişkili olduğunu bildiğimiz kortikal alanları ve subkortikal yapıları bütünsellik içinde gösteriyor olması, dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları olarak da adlandırılan bu nörogörüntüleme modalitesinin hızla yaygınlaşmasına yol açmıştır. Bunun yanında, daha uzun zamandır kullanılan ve katılımcının beyinde spesifik bir duysal uyarmı veya kognitif görev sırasında aktiflenen alanları gösteren göreve dayalı fMRG (İng.: task-based fMRI) ölçümlerinden farklı olarak, dinlenme durumu fMRG'si ölçümlerinin (İng.: resting-state fMRI) spesifik uyaran sunum veya yanıt sistemleri gerektirmeksizin standart bir klinik MRG düzeneği ile ölçülebilmesi ve elde edilen sonuçların katılımcının göreve yönelttiği dikkat veya motivasyonu gibi değişkenlerden etkilenmeyen daha stabil verilere dayanması klinik kullanılabilirlik açısından bu yaklaşıma ilginin artmasına neden olmuştur. ICN'lerin birey içinde yinelenebilirliğinin yüksek olduğu farklı yöntemler ve veri setleri ile gösterilmiştir (2,7,8).

İlginç olan bir nokta, ICN'lerin bazılarının bir duysal veya kognitif işlevle ilgili merkezi bir yapının çevresini saran komşu alanlar şeklinde bloklar oluşturmasına karşın, diğer ICN'lerin ise beyin çok farklı bölgelerindeki ayrı alanların fonksiyonel bağlantısallığını ortaya koymasındır.



Şekil 1: a-h. Dinlenme durumu entrensek bağlantısallık ağları: (a) olağan durum ağı, (b) dikkat çekerlik ağı, (c) dorsal dikkat ağı, (d) somato-motor ağı, (e) sol yürütücü kontrol ağı, (f) sağ yürütücü kontrol ağı, (g) görsel ağ - medial bileşen, (h) görsel ağ - lateral bileşen.

ICN'ler temel olarak duysal ve motor ağlar ile kognitif ağlar olmak üzere iki başlık altında incelenebilir (Şekil 1). Duysal ve motor ağlara görsel ağ, işitsel ağ ve somato-motor ağ örnek verilebilirken, başlıca kognitif ağlar ise olağan durum ağı, dikkat çekerlik ağı, dorsal dikkat ağı ve yürütücü kontrol ağından oluşmaktadır.

Görsel ağ, medial ve lateral bileşenden meydana gelir. Medial görsel ağ, primer görme korteksinin yer aldığı kal-karin sulkusun ve talamusun lateral genikulat çekirdeğinin yanı sıra lingual girusun ekstrasriat bölgelerinde yer alan görsel alanları ve prekuneusun inferior bölümünü kapsar. Oksipitotemporal kavşağa doğru lateral olarak uzanan yapılar ise lateral görsel ağı oluşturur. Lateral görsel ağın görsel-mekânsal dikkat çalışmalarında aktive olduğu sap-tanmıştır (2). İşitsel ağ ise sağ ve sol primer işitme kor-teksti, Heschl girusu, planum polare ve temporale, lateral süperior temporal girus ve posterior insular korteksten oluşur (2,9). Son olarak, somato-motor ağ, Sylvian fissürün üst bölgesinden interhemisferik fissürün medial duvarına uzanan presantral ve postsantral girusları ve suplemer motor alanı (SMA) içerir. Bu bağlantısallık örüntüsü iki elin de kullanılmasını gerektiren motor görevlerde görülen aktivasyona çok benzemektedir (2).

Kognitif ICN'ler arasında Olağan Durum Ağı (İng.: De-fault Mode Network, DMN), üzerinde en çok çalışılmış ağıdır. Çekim sırasında katılımcıya bir görev verildiğinde DMN'ye dahil olan bölgelerin aktivitelerini istirahat du-rumuna göre azalttıkları bildirilmiştir. DMN dışındaki di-ğer ICN'ler ise genellikle görev sırasında bağlantısallığını ya da aktivitesini arttıran ağlardır (8). DMN'ye dahil olan başlıca beyin bölgeleri, posterior singulat korteks, preku-neus, medial prefrontal korteks, inferior parietal ve late-ral temporal kortektir (10). Diğer bir kognitif ICN olan dikkat çekerlik ağı (İng.: Salience Network, SN), başlıca orbitofrontal korteks, dorsal anterior singulat korteks ve anterior insular korteksten oluşmakta, SMA ve paralimbik yapılar da uzanmaktadır. Bu ağın, kişinin dikkati emosyo-nel değerliği yüksek olaylara çekildiğinde aktiflendiği ve sempatik aktiviteyi düzenlemekle ilişkili olduğu düşünül-mektedir (11). Diğer bir ICN olan dorsal dikkat ağı (İng.: Dorsal Attention Network, DAN), frontal göz alanı ve int-raparietal sulkustan oluşmaktadır. Bu ağın dikkatin aktif olarak belirli bir odağa yönlendirilmesi için gerekli olan süreçler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (12). Posterior parietal korteks ve lateral prefrontal korteksten oluşan yü-rütücü kontrol ağı (İng.: Executive Control Network, ECN) ise çalışma belleği, dikkat ve karar verme gibi yürütücü işlevler sırasında bağlantısallığını arttırmaktadır (13).

Yukarıda belirtilen kognitif ICN'lerin çeşitli subkortikal bileşenleri de mevcuttur. DMN'nin kortikal bileşenlerinin yanı sıra subkortikal bir bileşeni olarak hipokampal for-masyon tanımlanmıştır (14). SN'nin ise kortikal bileşen-lerine ek olarak mediodorsal talamus, hipotalamus ve

süperior kollikulustan oluşan subkortikal bileşenleri de bildirilmiştir (15). DAN'ın subkortikal bileşenini ise insula oluşturmaktadır (16). Son olarak, ECN'nin subkortikal bi-leşenleri ise bilateral kaudat çekirdek ve anterior talamus-tan oluşmaktadır (17).

Literatürde, yürütücü kontrol ağı yerine, fronto-pariye-tal ağ (İng.: Fronto-parietal network, FPN) ve merkezi yürütücü ağ (İng.: Central-Executive Network, CEN) ve dikkat çekerlik ağı yerine de singulo-operküler ağ (İng.: Cingulo-Opercular Network, CON kavramları da kullanil-maktadır. Kognitif ICN'lerin birbirleriyle olan etkileşim-lerini inceleyen çalışmalarda dikkat çekerlik ve yürütücü kontrol ağının, olağan durum ağı ile ters korele olduğu ortaya konmuştur (18). Yani, dinlenim durumunda DMN bağlantısallığı arttığında SN ve ECN bağlantısallıkları düşmektedir. CON ve ECN ilişkisini inceleyen çalışma-larda ise ECN'nin bilişsel kontrolü başlatmak ve kontrolü ayarlamak üzere görev alırken CON'un ise kontrolün de-vamlılığında önemli bir rolü olduğu ortaya çıkmıştır (19).

KLİNİK VE ARAŞTIRMA ETKİLERİ

Beynin entrensek fonksiyonel bağlantısallık mimarisinin ICN'ler yoluyla değerlendirilmesi, karmaşık bilgi işleme süreçlerinin altında yatan nöral süreçleri aydınlatarak çe-şitli nöropsikiyatrik hastalıkların tanı ve takibine yönelik biyobelirteç oluşturma potansiyeline sahip hızla gelişen bir araştırma alanıdır. Klinik uygulamalar için dinlenim durumu fMRG'si kullanımının altında yatan birçok moti-vasyon vardır. Özellikle kognitif bozulmanın değerlendirilmesinde, çeşitli kognitif görevlerin gerçekleştirilmesi sı-rasında yapılan ölçümlere göre dinlenim durumu fMRG'si ölçümleri bazı güçlü avantajlara sahiptir: i) görev temelli yaklaşımda olduğu gibi uyaran sunumu ve yanıt kaydı gibi karmaşık bir kurulum gerektirmez, ii) görev olmaması se-bebiyle hem katılımcılar hem de araştırmacılar için zaman ve çaba açısından daha efektiftir, iii) görev performan-sından etkilenmediğinden verilerin yorumlanması görev temelli fMRG'den daha basittir; çünkü hastanın temel patolojik süreçleri dışında görev performansını etkileyen birçok faktör fMRG sinyallerini de etkiler ve bu da görev temelli fMRG'nin sonuçlarının komorbid veya non-spe-sifik süreçlerden etkilenmesine yol açar, iv) son olarak günümüzde gittikçe ağırlık kazanan görüş kognitif bozul-mayla seyreden nöropsikiyatrik hastalıkların altında yatan süreçlerin spesifik beyin bölgelerindeki bozulmalardan çok nörokognitif ağların dinamikleriyle ilintili olduğudur. Bu çerçevede de birçok nöropsikiyatrik bozukluğun altın-da yatan patofizyolojik süreçlerin aydınlatılmasında fonk-siyonel bağlantısallık temelinde değerlendirilen ICN'ler-de gözlenen değişimler önem kazanmaktadır (20).

Dinlenim durumu fMRG'si, hastalık gruplarının kendi için-de ve sağlıklı kontrollerle kıyaslanmasına olanak sağla-maktadır. Özellikle son 15 yılda birçok nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalık ICN'ler açısından araştırılmış ve hasta-

lıklara özgü biyo-belirteçler bulunmaya çalışılmıştır. Erken çalışmalardan birinde Alzheimer hastalığının erken evrelerinde bile DMN'nin kendi içindeki fonksiyonel bağlantısallığının sağlıklı kontrollere göre azaldığı bildirilmiş (21) hatta klinik belirtileri olmayan ve amiloid birikimi olan bireylerin (Preklinik Alzheimer Hastalığı) ve amiloid birikimi olmayan ancak apolipoprotein E ϵ 4 (APOE4) taşıyıcısı olan bireylerde de sağlıklı kontrollere göre DMN'nin bağlantısallığında düşüş olduğu tespit edilmiştir (22,23). ICN'ler ile klinik biyo-belirteç oluşturulması, ölçüm yönteminin girişimsel olmaması ve kolaylığı nedeniyle hastalığın tanısında, ilerlemesinin izlenmesinde, sınıflandırılmasında ve tedavinin etkisini görmeye klinik önem arz etmektedir (24).

FONKSİYONEL BAĞLANTISALLIK HESAPLAMALARINDA TEMEL YAKLAŞIMLAR

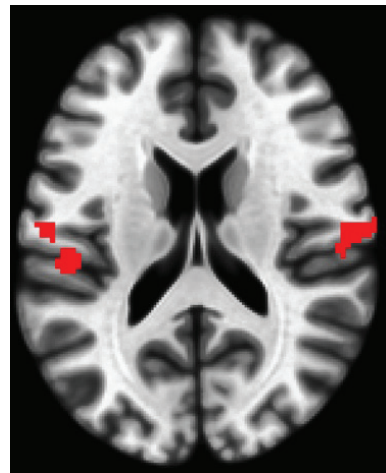
Giriş bölümünde de belirtildiği gibi, fMRG verilerinden yola çıkarak beyindeki fonksiyonel bağlantısallıkların belirlenmesindeki temel mantık, birbiriyle etkileşen beyin bölgelerinin BOLD salınımları arasında zamansal uyuma dayanmaktadır. Zaman serileri arasındaki bu uyumun belirlenmesinde farklı yaklaşımlara başvurulmuş, bunlar arasından iki tanesi gittikçe ağırlık kazanmıştır. Her iki yaklaşımın da öncesinde verilerin ardışık ölçümler sırasında oluşabilecek kafa hareketlerinin etkisinden arındırılması gereklidir. Ön işleme olarak tanımlanan bu adımda, çeşitli otomatik görüntü işleme algoritmaları kullanılarak her bir katılımcının ardışık imgelerinin birbirine çakıştırılması gerçekleştirilir. Bu süreçte, ardışık imgeler arasındaki mekânsal sapmalar nicelleştirilerek, gerçekleştirilen ölçümün güvenilirliği test edilir ve kritik değerin üzerinde sapma gösteren ölçümleri sansürlemek veya analiz dışı bırakmak mümkün olur. Ancak, özellikle fonksiyonel bağlantısallık analizlerinde kafa hareketleri dışında çeşitli kaynaklardan eklenen gürültülerden de kurtulabilmek büyük önem taşır. Bu nöral aktivite dışı kaynaklardan gelen gürültüleri saptamakta özellikle serebrospinal sıvı ve ak madde bölgelerinden ölçülen BOLD sinyal bileşenleri kullanılır. Sinaptik aktivitenin bulunmadığı bu geniş alanların ortak BOLD sinyali tüm voksellerin sinyallerinden çıkartılarak beyin gri maddesinin spesifik BOLD salınımları gürültüden arındırılmış olur. Son olarak sinyali fonksiyonel çekim sırasında oluşan, fizyolojik ve MR cihazı kaynaklı nöral olmayan gürültülerden arındırmak ve entrensek yavaş salınımları ortaya çıkartmak için 0,01 – 0,1 Hz aralığında bant-geçiren filtre (İng.: band-pass filter) uygulanmaktadır (1).

Tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analizi

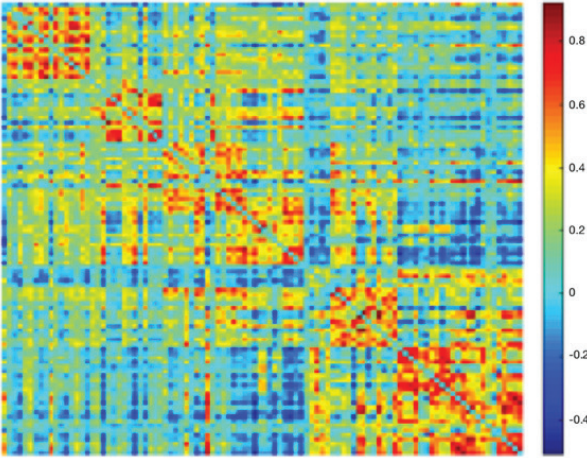
Tohum temelli bağlantısallık analizi, dinlenme durumu ağlarının tanımlandığı ilk makalede (7) esas alınan yaklaşımdır. Bu analiz, tohum olarak adlandırılan bir anatomik ilgi alanının (İng.: region of interest, ROI) BOLD zaman serisi ile diğer tüm hacim birimlerinin (vokseller) veya diğer seçilmiş tohum alanlarının zaman serileri arasındaki korelasyonların hesaplanmasına dayanmaktadır (1,25).

Söz konusu tohumun seçimi incelenen sağlıklı veya patolojik süreçten etkilendiği varsayılan anatomik alanlara dayandığı için, bu yaklaşımda mevcut literatür bilgilerine dayanan bir hipotez veya hipotez seti esas alınmaktadır. Bu nedenle tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analizinin hipoteze dayalı bir yaklaşım olduğunu vurgulamak gerekir. Tipik tohum seçimi ustalıklı seçilmiş tek bir voksel, geometrik (örn: küresel) voksel kümeleri, bir atlasla tanımlanan bir beyin parseli veya önceden yapılmış göreve dayalı fMRG çalışmalarındaki bulgulara dayanan bir beyin bölgesi olabilir (26). Tohum temelli bağlantısallık analizleri için standardize edilmiş çeşitli açık kaynaklı yazılımlar bulunmakta, bunların arasında MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, MA, ABD) (<https://www.mathworks.com/>) ortamında geliştirilmiş olan Statistical Parametric Mapping (SPM) (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) yazılımını temel alan Functional Connectivity Toolbox (CONN) (<https://web.conn-toolbox.org/>) yazılımı öne çıkmaktadır (27).

Her bir tohum tek bir vokselde oluşabileceği gibi, çoğu zaman çok sayıda vokselin oluşturduğu kümelere meydana gelir ve tohumu temsil eden sinyal genellikle bu voksellerin ortalama BOLD serisidir. Yaygın olarak kullanılan yöntemde, her bir tohuma özgü BOLD sinyalinin diğer tohumların veya diğer tüm beyin voksellerinin BOLD sinyalleriyle arasındaki Pearson korelasyon katsayıları hesaplanır ve bu katsayıların katılımcı grubu üzerindeki tutarlılığı istatistiksel olarak test edilir ve anlamlılık sınırını aşan tohum veya voksellerin seçilen tohum ile fonksiyonel olarak bağlantılı olduğu sonucuna varılır. Grup analizi yapmadan önce korelasyon analizinden gelen ve ± 1 aralığında olan Fisher r değerlerinin standart z değerlerine dönüştürülmesi önemlidir (1). Bunun sonucunda, i) tohumdan voksele fonksiyonel bağlantısallık analizinde Şekil 2'deki gibi bir beyin haritası elde edilirken, ii) tohumdan tohuma fonksiyonel bağlantısallık analizinde ise Şekil 3'teki gibi bir bağlantısallık matrisi ortaya çıkar.



Şekil 2: Tohumdan voksele fonksiyonel bağlantısallık haritası.



Şekil 3: Tohumdan tohuma fonksiyonel bağlantısallık hesaplamalarında elde edilen korelasyon matrisi.

Bu aşamadan sonra, çeşitli katılımcı veya hastalık grupları veya deneysel koşullar arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değişimleri çeşitli hipotez testleriyle istatistiksel olarak araştırılabilir.

Bağımsız bileşen analizi

Fonksiyonel bağlantısallık analizlerinde çokça kullanılan diğer bir yöntem ise bağımsız bileşen analizidir (BBA, İng.: Independent Component Analysis, ICA). BBA, çoklu değişkenli veri kümelerini istatistiksel olarak birbirinden bağımsız bileşenler türünden ifade etmek için kullanılan bir ayrıştırma (dekompozisyon) yöntemidir (2). BBA verinin içinde birbirinden bağımsız bileşenleri ararken hipotez kurgulamak gerekmez; bu nedenle veri güdümlü (İng.: data driven) ve keşifçi bir yöntemdir (28). BBA iki boyutlu bir matrisi bir boyutlu birbirinden maksimum bağımsızlaşan bileşenlere ayrıştırır. Bu, bileşenler arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı anlamına gelir. Diğer bir ayrıştırma yöntemi olan temel bileşen analizi (TBA, İng.: Principal Component Analysis, PCA) ise birbiriyle ortogonal olan yani istatistiksel olarak korelasyon göstermeyen bileşenleri ayrıştırmak için kullanılan bir yöntemdir (1). fMRG verilerinin analizinde, TBA yöntemi verilerin boyutsallığını azaltmak ve verileri daha iyi açıklayan toplam bileşen sayısını öngörmek için BBA ayrıştırmasının bir parçası olarak kullanılabilir.

BBA, çoklu değişkenli dinlenme durumu fMRG verilerini bileşenlere ayrıştırmak için de kullanılmaktadır (29). BOLD sinyalinin bağımsız bileşenlerine ayrıştırmak için her bir vokselin BOLD sinyali ayrı bir değişken olarak analiz edilmez, bunun yerine tüm vokselardan gelen veri birlikte ele alınır. Dört boyutlu (3 mekânsal + zaman) fMRG verisinde her 3 boyutlu beyin imgesi bir mekânsal vektöre dönüştürülerek, iki boyutlu mekân-zaman matrisi elde edilir. Dinlenme durumu fMRG verisine bu boyutların birini temel alan, yani mekânsal veya zamansal BBA uygulanabilir.

Daha yaygın kabul gören yaklaşım mekânsal BBA yaklaşımıdır (30). BBA'nın güvenilir sonuçlar verebilmesi için yüksek istatistiksel yinelenebilirliğe ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sebeple fMRG verileri zaman noktalarına kıyasla çok daha fazla mekân noktası (voksel) barındırdığı için mekânsal BBA daha fazla kabul görmüştür. Dolayısıyla, mekân-zaman matrisi belirlediğimiz sayıda birbirinden maksimum derecede bağımsız mekânsal örüntü ve bu örüntülere ait zaman serisinden oluşan bileşenlere ayrıştırılır (1). Böylelikle mekân-zaman matrisi mekân-bileşen matrisine dönüşür. Özetle, her bir bileşen her bir vokselde farklı seviyede temsil edilen bir zaman serisidir. Yukarıda belirttiğimiz çerçevede bu özellik, her bir bağımsız bileşenin kendi içinde mutlak bir zamansal uyum içinde olduğu anlamına gelmektedir. Bu çerçevede, yöntemin önemli bir özelliği de, elde edilen bileşenlerin bir kısmının da, tüm ön işleme aşamalarına rağmen veri içinde kalmış gürültüleri modellemesidir. Bu bağlamda BBA, entrensek beyin ağlarını ayrıştırdığı gibi gürültü bileşenlerinin saptanması ve temizlenmesinde de kullanılabilir (31). BBA doğrusal bir model olduğu için bu yöntem ile ayrıştırılan tüm bileşenler bir araya getirildiğinde orijinal veri kümesi yeniden yaratılır.

Grup düzeyinde BBA için tüm katılımcıların ön işlemde geçirilmiş (hareket artefaktlarından arındırılmış ve filtre uygulanmış) dinlenme durumu BOLD verisi girdi olarak tanımlanır. Grup düzeyindeki bileşenlerin çıkartılması için tüm katılımcıların verisi birleştirilir; bu nedenle katılımcıların fMRG verileri standart bir mekâna taşınır (29,32). Sonrasında ise tüm katılımcıların birleşiminden oluşan veri kümesi BBA tarafından grup bileşenlerine ayrıştırılır. Dinlenme durumu fMRG'si için BBA yaygın olarak MATLAB ortamında çalışan GIFT (<http://trendscenter.org/software/gift/>) (Group ICA of fMRI Toolbox) yazılımı (33) veya FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>) yazılımında bulunan MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) paketi kullanılarak gerçekleştirilir. MELODIC yazılımıyla ayrıca BBA'yı tek tek katılımcı verileri üzerinde, kişiye özgü mekânda uygulamak da mümkündür (34).

FONKSİYONEL BAĞLANTISALLIK HESAPLAMALARINDA İLĞİ ALANI TESPİT YÖNTEMLERİ

Standart mekânda ilgi alanı tespiti

Serebral korteksin girus ve sulkuslardan oluşan mimari yapısı kişiler arasında oldukça farklılık göstermektedir. Bu nedenle, bir olası yaklaşım grup düzeyindeki fMRG çalışmalarında tüm katılımcıları standart ve ortak bir mekâna taşımaktır. Standart mekân, beyindeki bölgeleri tanımlamak için kullanılan ortak bir koordinat sistemidir (1,35). Bu bağlamda ilk geliştirilen standart koordinat sistemi 1967 yılında derin beyin cerrahilerine yardımcı olması amacıyla geliştirilen Talairach sistemidir. 1990'lara gelindiğinde Talairach sistemine alternatif olarak MNI (Montreal Neuro-

logical Institute) koordinat sistemi geliştirilmiştir. Bu iki sistemin koordinatları çeşitli dönüşüm algoritmaları ile birbirleri arasında dönüştürülebilmekte (36) ve araştırma sonuçları raporlanırken ortak dilin korunması sağlanmaktadır. Günümüzde, araştırmalarda sıklıkla kullanılan mekânsal standart ise MNI sistemidir. MNI şablonları arasında tekil imgelerin yanı sıra 152 sağlıklı katılımcıdan elde edilen MR görüntülerinin ortalamasından oluşan MNI152 şablonu da bulunmaktadır. Bu ortalama beyin şablonundaki her nokta üç boyutlu bir koordinata karşılık gelir ve bu kodlama sayesinde araştırmalar arasında ortak bir dille konuşma ve sonuçları karşılaştırma olanağı bulunur (11). Araştırmalarda toplanan MR görüntüleri bu şablonlarla karşılaştırılarak her katılımcının beyninin ortak bir koordinat sisteminde ele alınması sağlanır. Standardize şablonlar üzerinde, beyni farklı özellikleri açısından kortikal parsellere ve subkortikal segmentlere bölen birçok beyin atlası bulunmaktadır.

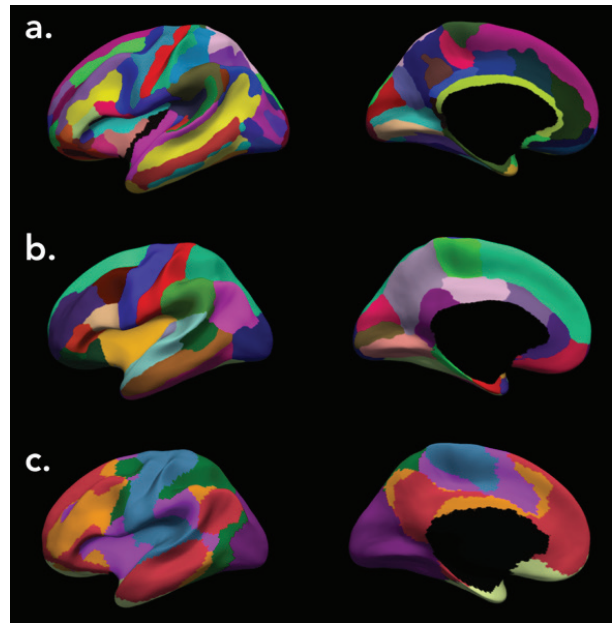
Ancak herhangi bir kişinin beyin morfolojisi standart şablondan oldukça farklıdır. Bu sebeple her katılımcının MR görüntüsünün standart şablonla karşılaştırılması aşamasında birtakım işlemler gerçekleştirilmektedir. Öncelikle katılımcıların anatomik ve fonksiyonel görüntülerinin üst üste karşılaştırılması için bağdaştırma işlemi yapılır. Bu işlemin ardından yüksek mekânsal çözünürlüğe sahip anatomik MR görüntüsü kullanılarak kişinin beyin morfolojisi standart şablonunla karşılaştırılır. Bu süreçte kullanılan dönüşüm matrisi fonksiyonel veri üzerine uygulandığında fMRG verisi de standart atlasın koordinat sistemine aktarılmış olur.

Çakıştırma sürecinde yaygın olarak doğrusal dönüşümler kullanılmasına karşın, doğrusal olmayan dönüşümler de mümkündür (37). Her iki durumda da bireyler arası farkların doğuracağı hataları en aza indirmek için ayrıca bir mekânsal yumuşatma aşamasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca mekânsal yumuşatma işlemi fMRG'de sinyal gürültü oranının artırılması için de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun sonucunda, özellikle ak madde, gri madde ve serebrospinal sıvı segmentlerinin sınırlarındaki voksellerde belirsizlik ve kısmi hacim etkileri ortaya çıkmaktadır. Buna alternatif olarak herhangi bir standart atlasın seçilen ilgi alanının katılımcıya özgü mekâna taşınması da mümkündür. Bu yöntem ile orijinal görüntü bozulmadan korunurken, atlas temelli analiz kolaylığı korunur ve çakıştırma daha az yanlışlık gösterir (38).

Ortak koordinat sisteminde buluşturulan görüntülerde ilgi alanı seçimi için atlasla bulunan kortikal ya da subkortikal bölgeler seçilerek analizler kolaylıkla yapılabilir. Fonksiyonel bağlantısallık hesaplamasında kullanılması düşünülen ilgi alanı ya da alanlarına özgü spesifik atlaslar da seçilebilir. Örneğin yalnızca kortikal parselasyon yapan (39), sadece subkortikal segmentasyon yapan (40) ya da daha da özelleşip yalnızca talamik parselasyon (41) yapan atlaslar kullanılabilir.

Kişiyeye özgü mekânda ilgi alanı tespiti

fMRG analizlerinde yaygın olarak yukarıda belirtildiği gibi bütün katılımcıların beyin görüntüleri standart bir mekâna taşınarak önceden belirlenmiş olan atlaslardan ilgi alanları seçilir. Kişiyeye özgü mekândaki analizlerde ise her bir katılımcı için parselasyon ve segmentasyon işlemleri ayrı ayrı gerçekleştirilir. Bu yaklaşım özellikle yoğun beyin deformasyonları ve belirgin yapısal değişiklikleri olan hasta gruplarında tercih edilmektedir (42). Bunun sebebi bu gibi hasta gruplarında kişilerin beyinlerini standart bir mekâna taşırken kortikal ve subkortikal yapıların güvenilir bir şekilde temsil edilememesidir. Kişiyeye özgü mekânda yapılan analizler ise hasta gruplarında daha güvenilir ilgi alanları belirlemeye imkân verir.



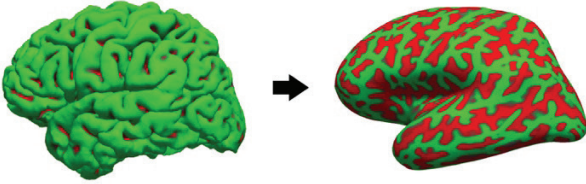
Şekil 4: a-c. FreeSurfer programında bulunan (a) Destrieux, (b) Desikan ve (c) Yeo atlasları.

Kişiyeye özgü mekânda parselasyon ve segmentasyon işlemleri günümüzde yaygın olarak FreeSurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) programı ile gerçekleştirilir (43,44). FreeSurfer her katılımcı için kişiyeye özgü olarak subkortikal segmentasyon ve içinde yer alan Destrieux (Şekil 4a) ve Desikan atlaslarını (Şekil 4b) kullanarak kortikal parselasyon işlemleri gerçekleştirmektedir (39,45). Ayrıca FreeSurfer programı büyük örneklem grupları kullanılarak oluşturulan diğer atlasları da (Şekil 4c) kullanarak parselasyon işlemi gerçekleştirmeye imkân tanır (46).

FONKSİYONEL BAĞLANTISALLIK HESAPLAMALARINDA YÜZEY VEYA HACİM TEMELLİ İLGI ALANI KULLANIMI

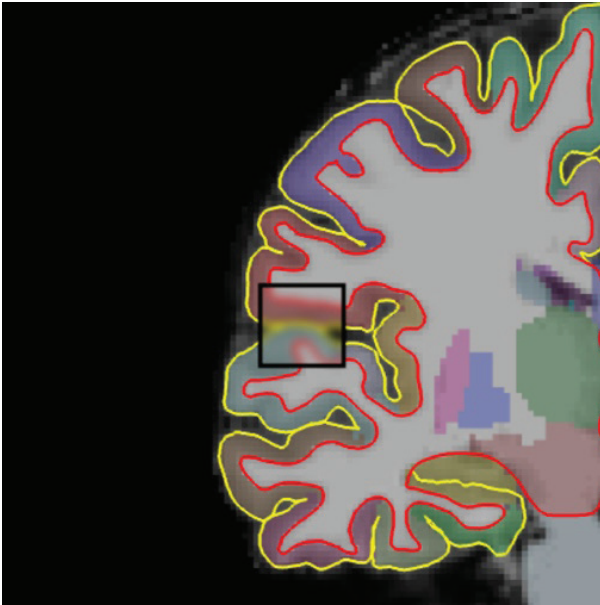
fMRG ile ölçülen beyin aktiviteleri gri madde yapıları ile sınırlıdır; dolayısıyla çoğu hacim temelli veri analizinde

çözüm kümesini sınırlamak için gri madde maskesi kullanılır. Hacim temelli analizlere alternatif olarak serebral korteksin yüzeyine yayılmış gri madde alanlarının üçgenlerden oluşan yüzey örgüsü ile ifade edilmesi de mümkündür. Yüzey örgüsünün kullanılmasının avantajları iki ana başlık altında değerlendirilebilir: i) korteksin girus ve sulkus örüntüsünün çakıştırma başarımını artıran bir faktör olarak kullanılması ve ii) yüzey komşuluğunun hacimsel komşuluğa göre yumuşatma işleminde gerçeğe daha yakın sonuçlar üretmesi.



Şekil 5: Serebral korteksin kıvrımlı yapısı ve şişirilmiş şekli.

Bu iki maddeyi açıklamak gerekirse, birincisi serebral korteksin kıvrımlı bir yapıya sahip olduğu için korteksin şişirilerek (İng.: inflation) yüzey örgüsü ile tanımlanması sulkus ve girus yapılarının daha iyi temsili sağlamaktadır (Şekil 5). Korteks yüzeyindeki kıvrımlı yapı bireyler arası yüksek değişim gösterdiği için (47) yüzey örgüsü kişisel korteks coğrafyasını daha iyi tanımlamakta ve ortak bir mekâna taşıma gerekliliği dahi duyulmadan kesin anatomik tanımlamalara yardımcı olmaktadır. Buna ek olarak, ortak şablonların kullanıldığı analizlerde de yüzey temelli çakıştırma işlemlerinin hacim temelli çakıştırmalara göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir (48).



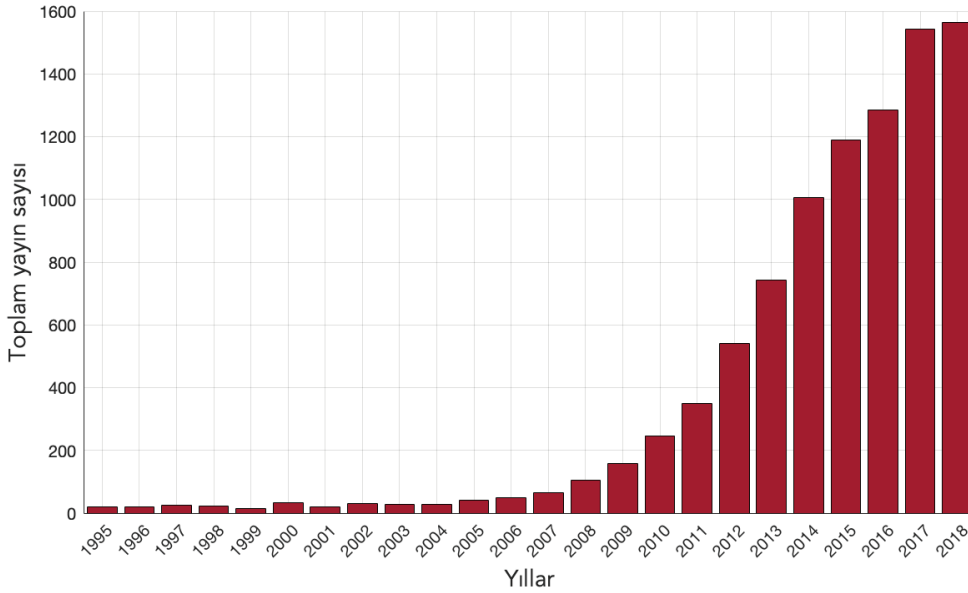
Şekil 6: Hacim temelli yaklaşımda üç boyutlu mekânsal yumuşatma nedeniyle farklı kortikal alanlardan gelen sinyallerin birbiriyle karışması.

İkinci olarak, mekânsal yumuşatma işlemi yüzey temelli analizlerde hacim temellilere göre daha az mahsur yaratmaktadır. Hacimsel hesaplamalarda fonksiyonel ölçüm noktaları olarak vokseller kullanılırken, yüzeyel hesaplamalarda örgü yüzlerinin köşe noktaları kullanılmaktadır. Hacim temelli yaklaşımda gri madde dışı yapıları kısmi olarak içeren voksellerin yumuşatma aşamasına katılması sınırlardaki voksellerde yanlış sonuçlara yol açmakta ve aslında uzak olmasına karşın kıvrımlı yapı nedeniyle birbirine yaklaşan gri madde bölgelerinin sinyalleri yumuşatma işlemi sonucunda birbirine karışmaktadır (Şekil 6). Yüzey temelli yaklaşım bu iki problemin de önüne geçmektedir.

SONUÇ

Nöropsikiyatrik hastalıklar açısından farklılaşan ICN'lerin klinikteki kullanımının yaygınlaşması için daha fazla ve benzer sonuçlar içeren araştırmaların artması önem teşkil etmektedir. ICN'lerin sayısı ve fonksiyonları üzerine tam olarak bir fikir birliği sağlanamamış olmasına rağmen birden fazla ağ ile birlikte çalışabilen alanların varlığı düşünülürken beynin belirli sayıda ICN'ye bölünmesi yerine hiyerarşik bir yaklaşımla alt alanların da tanımlanabildiği bir bölütleme yaklaşımının daha etkin olacağı açıktır.

Yukarıda bahsedilen bağlantısallık hesaplama yöntemlerinden tohum temelli bağlantısallık analizinin en önemli avantajı, spesifik bir soruya, yani seçilen bir bölgenin tüm beyin ile olan bağlantısallık örüntüsüne ve bu örüntünün denekler arasında nasıl değişebileceğine cevap verebilme başarısıdır. Bu nedenle veri güdümlü olmaktan çok hipoteze dayalı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Örneğin Alzheimer demansı ve frontotemporal demans- ta hipokampusun bağlantısallık değişimlerini karşılaştırmalı olarak incelemek istiyorsak tohum temelli analiz iyi bir yöntemdir. Ancak bu analiz için seçilen tohumla ve tohumun mekânsal tanımıyla sınırlı olması da bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Yukarıdaki örnekten devam edecek olursak, bu iki demans türünde incelemiş olduğumuz hipokampusun bağlantısallık değişimlerine ek olarak, başka iki bölge arasındaki bağlantısallık değişimini gözden kaçırabiliriz. Ayrıca belirlenecek tohumun mekânsal yerleşiminin çok iyi seçilmesi gerekmektedir. Çünkü tohumun küçük farklılıkla bile yanlış bir bölgeye yerleştirilmesi bulguları çok farklılaştırabilir (1,25). BBA ise, çok değişkenli veri setlerinde kullanılabilirliği ve veri güdümlü ve keşifçi bir yöntem olduğu için klinikte çeşitli hastalardaki nörofizyolojik değişimlerin araştırılması için kullanılan yaygın yöntemlerden birisi olarak kabul görmektedir. Ayrıca BBA, veri setindeki artık güdümlünün de başarıyla ayrıştırılmasına imkân sağlamaktadır. BBA ayrıştırmasında bileşen adedi ortaya çıkarılacak olan ağlar için önemli bir faktördür. Birçok karmaşık sistemin birbirinden güvenilir şekilde ayrıştırılabilmesi için tek bir optimal bileşen adedinin bulunmadığını unutmamak gerekir. Bileşen



Şekil 7: 1995-2018 yılları arasında PubMed’de “resting state functional connectivity” anahtar kelimesiyle arama sonucunda çıkan yayınların yıllara göre dağılımı.

adedini arttırmak çeşitli temel ağların alt sistemlere bölünmesine neden olurken bileşen adedinin düşük olması ise çeşitli ağların ayrıştırılmamasına neden olabilir. Bu yüzden doğru bileşen adedinin belirlenmesi bu yöntem için oldukça önemlidir (29,30).

fMRG verilerinin standart mekânda işlenmesi özellikle grup analizi yaparken araştırmacılara büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Çünkü bütün katılımcıların MR görüntüleri ortak bir şablon üzerine yerleştirilmekte bu da evrensel bir dilde yorum yapabilmeyi sağlamaktadır. Ancak görüntüleri üzerine uygulanan doğrusal ya da doğrusal olmayan dönüşümler bireysel anatomik özellikleri ortadan kaldırdığından, özellikle nörodejeneratif hastalık gruplarında standart mekân kullanımında oldukça titiz olunmalıdır. Hastaya özgü bazı anatomik değişiklikler standart mekâna taşıma işlemi sırasında gözden kaçabilir ve bu da beraberinde yanlış ya da eksik sonuçlara gitmeye yol açabilir. Kişiyi özgü mekânda yapılan parselasyon ve segmentasyon işlemi ise, özellikle klinikte yoğun beyin deformasyonu olan hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda kişilerin kortikal parsellerinin ve subkortikal segmentlerinin ayrıştırılmasında daha güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Çünkü kişilerin beyinleri bir şablona çakıştırılmadan, kişiye özgü mekânda analiz edilir. Bu yöntem her ne kadar güvenilir sonuçlar verse de kişiye özgü olarak ayrı ayrı yapıldığı için analizler uzun saatler almaktadır.

Dinlenme durumu fMRG’sinin rutin olarak klinikte kullanımında çeşitli analiz yöntemlerinde, farklı hastalık durumlarını tespit etmedeki etkinliklerinin hem hastalık gruplarında hem de özellikle tek bir bireyde tanı koydurucu

olabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Dinlenme durumu fMRG’sinin klinikte kullanımı şimdilik sınırlı olsa da beyin tümörü ve epilepsi cerrahisi gibi uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır ve birçok potansiyel klinik uygulama alanı halen araştırılmaktadır (49).

Yaygın olarak erişilebilir oluşu, girişimsel olmaması ve görüntülerin mekânsal çözünürlüğünün yüksek olması sebebiyle, dinlenme durumu fMRG çalışmalarının gün geçtikçe arttığı görülmektedir (Şekil 7). Analiz tekniklerinin gelişmeye devam etmesi, klinikte uygulanabilirliğin artmaya başlaması ve patofizyolojik süreçlerin aydınlatılmasındaki başarısı göz önünde bulundurulduğunda dinlenme durumu fMRG çalışmalarının nörobilim ve nöropsikiyatri alanlarında önemli açılımlar vadettiği görülmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.B., T.D., E.H., U.A.; Yazı Taslağı- A.B., T.D., E.H., U.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- T.D.; Son Onay ve Sorumluluk- A.B., T.D., E.H., U.A.; Süpervizyon- T.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminin 42362 numaralı projesi kapsamında desteklenmiştir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.B., T.D., E.H., U.A.; Drafting Manuscript- A.B., T.D., E.H., U.A.; Critical

Revision of Manuscript- T.D.; Final Approval and Accountability- A.B., T.D., E.H., U.A.; Supervision- T.D.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects Coordination Unit Project 42362.

KAYNAKLAR

1. Bijsterbosch J, Smith SM, Beckmann C. Introduction to Resting State fMRI Functional Connectivity. Oxford University Press, 2017.
2. Beckmann CF, Deluca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 2005;360(1457):1001-13. [\[CrossRef\]](#)
3. Leopold DA, Maier A. Ongoing physiological processes in the cerebral cortex. *Neuroimage* 2012;62(4):2190-200. [\[CrossRef\]](#)
4. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(1):253-8. [\[CrossRef\]](#)
5. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(9):700-11. [\[CrossRef\]](#)
6. Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(2):676-82. [\[CrossRef\]](#)
7. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34(4):537-41. [\[CrossRef\]](#)
8. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(37):13848-53. [\[CrossRef\]](#)
9. Schmidt SA, Akrofi K, Carpenter-thompson JR, Husain FT. Default mode, dorsal attention and auditory resting state networks exhibit differential functional connectivity in tinnitus and hearing loss. *PLoS ONE* 2013;8(10):e76488. [\[CrossRef\]](#)
10. Fransson P, Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage* 2008;42(3):1178-84. [\[CrossRef\]](#)
11. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 2004;7(2):189-95. [\[CrossRef\]](#)
12. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(3):201-15. [\[CrossRef\]](#)
13. Menon V, Adelman NE, White CD, Glover GH, Reiss AL. Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum Brain Mapp* 2001;12(3):131-43. [\[CrossRef\]](#)
14. Andrews-hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron* 2010;65(4):550-62. [\[CrossRef\]](#)
15. Toga AW, Clark KA, Thompson PM, Shattuck DW, Van horn JD. Mapping the human connectome. *Neurosurgery* 2012;71(1):1-5. [\[CrossRef\]](#)
16. Vossel S, Geng JJ, Fink GR. Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *Neuroscientist* 2014;20(2):150-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Androulakis XM, Krebs KA, Jenkins C, et al. Central Executive and Default Mode Network Intranet work Functional Connectivity Patterns in Chronic Migraine. *J Neurol Disord* 2018;6(5):393. [\[CrossRef\]](#)
18. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007;27(9):2349-56. [\[CrossRef\]](#)
19. Dosenbach NU, Fair DA, Cohen AL, Schlaggar BL, Petersen SE. A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 2008;12(3):99-105. [\[CrossRef\]](#)
20. Takamura T, Hanakawa T. Clinical utility of resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging for mood and cognitive disorders. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124(7):821-39. [\[CrossRef\]](#)
21. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(13):4637-42. [\[CrossRef\]](#)
22. Sheline YI, Morris JC, Snyder AZ, et al. APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF Aβ42. *J Neurosci* 2010;30(50):17035-40. [\[CrossRef\]](#)
23. Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry* 2010;67(6):584-7. [\[CrossRef\]](#)
24. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, et al. Erratum: Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 2017;23(2):264. [\[CrossRef\]](#)
25. Smitha KA, Akhil raja K, Arun KM, Rajesh PG, Thomas B, Kapilamoorthy TR, et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J* 2017;30(4):305-17. [\[CrossRef\]](#)
26. Poldrack RA. Region of interest analysis for fMRI. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2007;2(1):67-70. [\[CrossRef\]](#)
27. Whitfield-gabrieli S, Nieto-castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2012;2(3):125-41. [\[CrossRef\]](#)
28. Bajic D, Craig MM, Mongerson CRL, Borsook D, Becerra L. Identifying Rodent Resting-State Brain Networks with Independent Component Analysis. *Front Neurosci* 2017;11:685. [\[CrossRef\]](#)
29. Ribeiro de paula D, Ziegler E, Abeyasinghe PM, Das TK, Cavaliere C, Aiello M, et al. A method for independent component graph analysis of resting-state fMRI. *Brain Behav* 2017;7(3):e00626. [\[CrossRef\]](#)
30. Calhoun VD, Adali T, Stevens MC, Kiehl KA, Pekar JJ. Semi-blind ICA of fMRI: A method for utilizing hypothesis-derived time courses in a spatial ICA analysis. *Neuroimage* 2005;25(2):527-38. [\[CrossRef\]](#)
31. Griffanti L, Douaud G, Bijsterbosch J, Evangelisti S, Alfaro-Almagro F, Glasser MF, et al. Hand classification of fMRI ICA noise components. *Neuroimage* 2017;154:188-205. [\[CrossRef\]](#)
32. Erhardt EB, Rachakonda S, Bedrick EJ, Allen EA, Adali T, Calhoun VD. Comparison of multi-subject ICA methods for analysis of fMRI data. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(12):2075-95. [\[CrossRef\]](#)
33. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 2001;14(3):140-51. [\[CrossRef\]](#)

34. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage* 2009;45(1 Suppl):S173-86. [\[CrossRef\]](#)
35. Ferrarini L, Palm WM, Olofsen H, van der Landen R, van Buchem MA, Reiber JH, et al. Ventricular shape biomarkers for Alzheimer's disease in clinical MR images. *Magn Reson Med* 2008;59(2):260-7. [\[CrossRef\]](#)
36. Laird AR, Robinson JL, Mcmillan KM, et al. Comparison of the disparity between Talairach and MNI coordinates in functional neuroimaging data: validation of the Lancaster transform. *Neuroimage* 2010;51(2):677-83. [\[CrossRef\]](#)
37. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* 2001;5(2):143-56. [\[CrossRef\]](#)
38. Aribisala BS, He J, Blamire AM. Comparative study of standard space and real space analysis of quantitative MR brain data. *J Magn Reson Imaging* 2011;33(6):1503-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*. 2010;53(1):1-15. [\[CrossRef\]](#)
40. Pauli WM, Nili AN, Tyszka JM. A high-resolution probabilistic in vivo atlas of human subcortical brain nuclei. *Sci Data* 2018;5:180063. [\[CrossRef\]](#)
41. Iglesias JE, Insausti R, Lerma-usabiaga G, et al. A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology. *Neuroimage* 2018;183:314-26. [\[CrossRef\]](#)
42. Huang H, Lu J, Wu J, Ding Z, Chen S, Duan L, et al. Tumor Tissue Detection using Blood-Oxygen-Level-Dependent Functional MRI based on Independent Component Analysis. *Sci Rep* 2018;8(1):1223. [\[CrossRef\]](#)
43. Fischl B, Van der kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2004;14(1):11-22. [\[CrossRef\]](#)
44. Fischl B. *FreeSurfer*. *Neuroimage* 2012;62(2):774-81. [\[CrossRef\]](#)
45. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006;31(3):968-80. [\[CrossRef\]](#)
46. Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011;106(3):1125-65. [\[CrossRef\]](#)
47. Colclough GL, Smith SM, Nichols TE, Winkler AM, Sotiropoulos SN, Glasser MF, et al. The heritability of multi-modal connectivity in human brain activity. *Elife* 2017;6:e20178. [\[CrossRef\]](#)
48. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 1999;9(2):195-207. [\[CrossRef\]](#)
49. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(10):1866-72. [\[CrossRef\]](#)