



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi

MEDICAL JOURNAL OF MUĞLA SITKI KOÇMAN UNIVERSITY

İndeks / Indexing



ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- **Periferik Nöropati Tanısında Klinik Ön Tanı ve Elektrodiagnostik Tam Korelasyonu; Branşlar Arası Fark Var mı?** 119
The Correlation Between Clinical Referral Diagnosis Versus Electrodiagnostic Diagnosis for Peripheral Neuropathy; Is There Any Difference Between Different Departments?
Özlem KÖROĞLU, Bilgin ÖZTÜRK
- **The Impact Of Erythrocyte Suspension Transfusion On Clinical Outcomes In Critical Care Settings** 123
Yoğun Bakımda Eritrosit Transfüzyonunun Klinik Sonuçları Üzerine Etkisi
Gürhan TAŞKIN, Ramazan ÖCAL
- **Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Adli Tıp Polikliniğinde Rapor Düzenlenen Genç Olguların Değerlendirilmesi** 129
Evaluation of Young People of Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital Outpatient Clinic of Forensic Medicine
Ümit Ünüvar GÖÇEĞLU, Yasemin BALCI, Melike ERBAŞ, Erhan Serhat DEMİR, Gülsüm KADI
- **İnsan Midesindeki Enteroendokrin Hücrelerin Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi** 135
Histochemical and Immunohistochemical Investigation of Enteroendocrine Cells in Human Stomach
Okşan UYAR GAZEZOĞLU, Feral ÖZTÜRK, Hülya ELBE, Özgür İLHAN ÇELİK
- **The Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment on Hypoxia Inducible Factor-1 α , Inducible Nitric Oxide Synthase and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Patients with Diabetic Foot Wound** 142
Hiperbarik Oksijen Tedavisinin, Diyabetik Ayak Hastalarında Hipoksiyle İndüklenebilir Nitrik Oksit Sintaz ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Seviyeleri Üzerine Etkisi
Serkan ERGÖZEN, Şenol YILDIZ, Hakan AY, Recai OĞUR
- **İnstabil, Kompleks Distal Radius Kırıklarında Sınıflandırma Sistemlerinin Karşılaştırılması** 147
Comparison of The Effectiveness of Classification Systems with and without Traction Radiographs in Unstable, Complex Distal Radius Fractures
Murat GÜLÇEK, Sualp TURAN
- **Diz Osteoartriti Cerrahi Tedavisinde Alternatif Tedavi Yaklaşımı: Proksimal Parsiyel Fibular Rezeksiyon Yapılan Hastalarımızda Erken Dönem Sonuçlarımız** 152
Alternative Management in Surgical Treatment of Knee Osteoarthritis: Early Results of Our Patients With Proximal Partial Fibular Resection
Emre GÜLTAÇ, Hıdır TANYILDIZI, Cem Yalın KILINÇ, Nevres Hürriyet AYDOĞAN
- **Düzeltilme: İntraperitoneal PEG-4000 Uygulanmasının İnce Barsak Anastomozuna Etkileri: Deneysel Çalışma** 155
Erratum: Effects of Intraperitoneal PEG-4000 Administration on Small Bowel Anastomosis: Experimental Study
Önder ÖZCAN

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **Senkron Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Embolisi Olan Mide Kanserli Hasta: Olgu Sunumu** 156
Synchronous Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Stomach Cancer Patient: Case Report
Kağan GÖKÇE, Cihan AYDIN, Emrah DOĞAN, Serkan YAZMAN
- **Hiperammonemi Olmaksızın Valproik Asit ile İlişkili Ensefalopati Olgusu** 160
A Case of Valproic Acid-Associated Encephalopathy without Hyperammonemia
Mahmut Bilal ÇAMAN, Ayşe Özlem AKGÜN, Semai BEK, Gülnihal KUTLU
- **Secondary Scrotal Necrosis to Terlipressin Treatment in a Patient with Hepatorenal Syndrome** 163
Hepatorenal Sendromlu Bir Hastada Terlipressin Tedavisine İkincil Skrotal Nekroz
Volkan KARAKUŞ, Dilek Ersil SOYSAL

DERLEME / REVIEW

- **Bağımlılığın Patofizyolojisi** 166
Pathophysiology of Addiction
Egemen Kaya, Deniz Akpınar, Havva Akpınar

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



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi



Sahibi

Owner

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Fakültesi adına
*On Behalf of Mugla Sıtkı Kocman
University School Of Medicine*

Prof. Dr. Nevres Hürriyet AYDOĞAN
(Dekan / Dean)

Yayın Dili

Language of the Journal

Türkçe ve İngilizce / *Turkish and
English*

Yayın Türü

Type of Publication

Ulusal Hakemli Dergi / *Periodical
Publication*

Baskı

Printing

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Matbaası
*Mugla Sıtkı Kocman University
Printing Office*

**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Dergisi, yılda 3 sayı (Nisan, Ağustos,
Aralık) yayımlanır.**

*Medical Journal of Mugla Sıtkı
Kocman University is published 3
times (April, August, December) per
year.*

Editörler Kurulu

Editorial Board

Nevres Hürriyet AYDOĞAN, MD (Baş Editör, Chief Editor)

Buğra HARMANDAR, MD

Deniz AKPINAR, PhD

Serkan ERGÖZEN, MD

Burak Can DEPBOYLU, MD

Egemen KAYA, MD, PhD

Eda ÜSTÜNEL, PhD

Burcu KASAP, MD

Kürşad TOSUN, PhD

Abstracting & Indexing



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'nde yayınlanan içerikler yazar(lar)ı aittir. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, dergi editörleri, çalışanları ve yayıncı bu yazılar için mali, hukuki ve diğer yönlerden sorumluluk kabul etmemektedir.

Published content of Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University is in authors' own responsibility. Mugla Sıtkı Kocman University School of Medicine, editors, employees and the publisher do not accept any financial, legal or any other liability for the published material.

Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltma hakları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Her hakkı saklıdır.

Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the Turkish Journal of Physical medicine and Rehabilitation. Reproduction without prior written permission of part or all of and material is forbidden. All rights are reserved.

İletişim / Correspondence

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kötekli Mahallesi Marmaris Yolu
Bulvarı No:50 48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

Tel : +90 252 211 48 00

Faks / Fax : +90 252 211 13 45

e-posta / e-mail : muglatipdergisi@mu.edu.tr

İnternet Adresi / URL: <http://dergipark.gov.tr/muskutd>



Ahmet Akın SİVASLIOĞLU, Muğla
Ahmet Murat ÇAKMAK, Ankara
Aylin KARALEZLİ, Muğla
Bakiye UĞUR, Muğla
Can Naci KOCABAŞ, Muğla
Evren YAŞAR, Ankara
Fehime Esra ÖZER, Manisa
Feral ÖZTÜRK, Muğla
Gülnehal KUTLU, Muğla
Gürsoy DOĞAN, Muğla
Harun ÜÇÜNCÜ, Muğla

Yayın Kurulu / Publication Committee

Hasan HAVİTÇİOĞLU, İzmir
Haşim OLGUN, Muğla
Hayrettin ŞAHİN, Muğla
İbrahim TEKDEMİR, Ankara
İlker TAŞÇI, Ankara
İsmail Çetin ÖZTÜRK, Muğla
Levent YAMANEL, Ankara
Murat BOZKURT, Ankara
Mustafa Nazım KARALEZLİ, Muğla
Mustafa NİŞANCI, Muğla
Mustafa Özcan SOYLU, Muğla

Nurcan CENGİZ, Muğla
Okay NAZLI, Muğla
Sebahat GENÇ, Muğla
Semir ÖZDEMİR, Antalya
Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK, Muğla
Taner ERSELCAN, Muğla
Tunay KARLIDERE, Balıkesir
Ümit Başar SEMİZ, Muğla
Yasemin BALCI, Muğla
Y. Alper SÖNMEZ, Ankara
Zeki ODABAŞI, Ankara

Ahmet Akın SİVASLIOĞLU, Muğla
Ahmet Murat ÇAKMAK, Ankara
Arife ZEYBEK, Muğla
Aylin KARALEZLİ, Muğla
Bakiye UĞUR, Muğla
Birdal YILDIRIM, Muğla
Burak ÖZŞEKER, Muğla
Bülent HUDDAM, Muğla
Can Naci KOCABAŞ, Muğla
Cem ŞAHİN, Muğla
Çağrı GÖKDOĞAN, Muğla
Derya Burcu HAZER ROSBERG, Muğla
Emine Figen TARHAN, Muğla
Emine Neşe YENİÇERİ, Muğla
Esin SAKALLI ÇETİN, Muğla
Ethem ACAR, Muğla
Fatih AKIN, Muğla
Fatih Mehmet AZIK, Muğla
Fehime Esra ÖZER, Manisa
Feral ÖZTÜRK, Muğla

Danışma Kurulu / Advisory Board

Gürsoy DOĞAN, Muğla
Gülhan AKBABA, Muğla
Gülnehal KUTLU, Muğla
Harun ÜÇÜNCÜ, Muğla
Hasan DELİKTAŞ, Muğla
Haşim OLGUN, Muğla
Hayrettin ŞAHİN, Muğla
Hüseyin TARHAN, Muğla
İbrahim ALTUN, Muğla
İsmail Çetin ÖZTÜRK, Muğla
Lütfi Barlas AYDOĞAN, Adana
Mehmet ÇETİNKAYA, Muğla
Mehmet İlkay KOŞAR, Muğla
Mert KÜÇÜK, Muğla
Metin PIÇAKCIEFE, Muğla
Murat BİTEKER, Muğla
Murat POLAT, Muğla
Mustafa Nazım KARALEZLİ, Muğla
Mustafa NİŞANCI, Muğla
Mustafa Özcan SOYLU, Muğla
Müesser ÖZCAN, Muğla

Nesrin FİLİZ BAŞARAN, Muğla
Neşat ÇULLU, Muğla
Neşe ÇINAR, Muğla
Nigar YILMAZ, Muğla
Nilgün TURHAN, İstanbul
Onur ELMAS, Muğla
Okay NAZLI, Muğla
Özgür TANRIVERDİ, Muğla
Rüya DEVEER, Muğla
Sabri KÖSEOĞLU, Muğla
Sebahat GENÇ, Muğla
Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK, Muğla
Servet KAVAK, Muğla
Süleyman Cüneyt KARAKUŞ, Muğla
Taner ERSELCAN, Muğla
Tuba EDGÜNLÜ, Muğla
Ümit Başar SEMİZ, Muğla
Ümit ÜNÜVAR GÖÇEOĞLU, Muğla
Ümmühani ÖZEL TÜRKÇÜ, Muğla
Yakup KUMTEPE, Erzurum
Yasemin BALCI, Muğla



AMAÇ VE KAPSAM

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesinin süreli yayın organıdır ve Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanmaktadır. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Dergide, tıbbın her dalı ile ilgili prospektif, retrospektif ve deneysel araştırmalar, olgu sunumu, editöre mektuplar ve derlemeler yayınlanır. Yayınlanan makalelerde konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartı gözetilir. Yayın için gönderilen çalışmalar; orijinal, başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan ve daha önce basılmamış olması koşullarıyla kabul edilir.

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi; Google Akademik, Türkiye Atf Dizini, Academic Keys, ve Research Bible Index tarafından indekslenmektedir.

Dergide yayınlanacak olan yazılar <http://dergipark.gov.tr/muskutd> web sayfası üzerinden gönderilmelidir. Yazım kuralları, teknik bilgiler ve diğer gerekli formlara bu sayfadan erişilebilir. Gönderilen yazılardaki tüm içerikler yazarların sorumluluğundadır.

Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltma hakları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Her hakkı saklıdır. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'nde yayınlanan içerikler yazar(lar)a aittir. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, dergi editörleri, çalışanları ve yayıncı bu yazılar için mali, hukuki ve diğer yönlerden sorumluluk kabul etmemektedir.

AIMS AND SCOPE

Medical Journal of Muğla Sıtkı Kocman University is a periodical of Medical School of Muğla Sıtkı Kocman University and is published three times per year; in April, August, and December. The Medical Journal of Muğla Sıtkı Kocman University's publication languages are both Turkish and English.

The articles which could be prospective or retrospective on investigational studies, case reports, letter to the editor and reviews of every aspect of medicine are published. The studies should have paramount ethical and scientific standards as well as no commercial concerns. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published.

The Medical Journal of Muğla Sıtkı Kocman University is indexed by Google Scholar, Türkiye Atf Dizini, Academic Keys and Research Bible.

All manuscripts must be submitted electronically on the <http://dergipark.gov.tr/muskutd>. Instructions for authors, technical information, and other necessary forms can be accessed over this web page. Authors are responsible for all content of the manuscripts.

Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the Medical Journal of Muğla Sıtkı Kocman University without prior written permission of part or all of and material is forbidden. All rights are reserved. Published content of the journal is in authors' own responsibility. Muğla Sıtkı Kocman University School of Medicine, editors, employees and the publisher do not accept any financial, legal or any other liability for the published material.

Editörler Kurulu (Editorial Board)

Nevres Hürriyet AYDOĞAN, MD (Baş Editör, Chief Editor)
Buğra HARMANDAR, MD
Deniz AKPINAR, PhD
Serkan ERGÖZEN, MD
Burak Can DEPBOYLU, MD
Egemen KAYA, MD, PhD
Eda ÜSTÜNEL, PhD
Burcu KASAP, MD
Kürşad TOSUN, PhD

Adres / Address: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kötekli Mahallesi Marmaris Yolu Bulvarı No:50
48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

Tel: + 90 252 211 48 00 **Faks / Fax:** +90 252 211 13 45

e-posta / e-mail: muglatipdergisi@mu.edu.tr

İnternet Adresi / URL: <http://dergipark.gov.tr/muskutd>



YAZARLARA BİLGİ

<http://dergipark.gov.tr/muskutd/page/4152>

Genel Bilgiler

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesinin süreli yayın organı olup özel sayılar hariç düzenli olarak yılda üç sayı olarak yayımlanır. Tıbbın her dalı ile ilgili prospektif, retrospektif ve deneysel araştırmalar, olgu sunumu, editöre mektuplar ve derlemeler yayınlanmak için değerlendirilmektedir. Konu ile ilgili etik ve bilimsel standartlar olması ve ticari kaygıların olmaması şartı gözetilir. Yazarlar tarafından, başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan ve daha önce basılmadığı beyan edilen yazılar incelemeye alınır. Editör onayı sonrasında en az yurt içi-yurt dışı iki hakem incelemesinden geçip gerek görüldüğü takdirde istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıp hakemlerce kabul edildikten sonra yayımlanır.

Bilimsel Sorumluluk

Yazar olarak belirtilmiş tüm kişiler çalışmayı planlamalı veya gerçekleştirmeli, çalışmanın yazılmasında, gözden geçirilmesinde ve son halinin onaylanmasında rol almış olmalıdır. Kriterleri karşılayan bir metnin ortaya çıkması tüm yazarların sorumluluğudur.

Etik Sorumluluk

İnsan ile ilgili tüm çalışmalarda veya olgu sunumlarında yazılı onal alınmış olmalı ve yazı içerisinde bu belirtilmelidir. Helsinki Deklarasyonu'na (World Medical Association Declaration of Helsinki <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>) göre çalışmanın yapıldığı ve etik komite tarafından onayın alındığı da mutlaka belirtilmelidir. Hayvanlar deneyleri için laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı konusunda kurumsal veya ulusal yönergelerin takip edilmesi ve bildirmelidirler. Yazarların cümlelerinden editörler sorumlu değildir. Kabul edilen yazının tüm kullanım ve yayın hakkı derginin olur ve izinsiz olarak başka bir yerde yayınlanamaz.

Lisan

Derginin yayın dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Türkçe metinlerde Türk Dil Kurumu'na (www.tdk.gov.tr) yayınlanan Türkçe sözlük temel alınmalıdır. Gönderilmiş makalelerdeki tüm yazım ve imla hataları, anlam ve verileri değiştirmeksizin editör tarafından düzeltilebilir. Metnin kurallara uygun olarak düzenlenmesi yazarların sorumluluğundadır.

Telif Hakkı Bildirimi

Telif hakkı devrini bildirmek için kapak mektubunda 'Bu makalenin telif hakkı; çalışma,

basım için kabul edilmesi koşuluyla Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne devredilir' şeklinde belirtilmelidir. Yazarlara ücret ödenmez.

Yazı Tipleri

Derleme: Derlemeler yeni veya tartışmalı alanlara ışık tutmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlık ve tek paragraflık özetler ve anahtar kelimeler içermelidir. Dergi editörü derleme yazımı davette bulunur.

Orijinal makaleler: Orijinal makaleler temel veya klinik çalışmalar veya klinik denemelerin sonuçlarını bildirir. Makale dili Türkçe veya İngilizce fark etmeksizin Türkçe özet, İngilizce özet, giriş, gereç ve yöntemler, bulgular/sonuçlar, tartışma, teşekkür (gerekliyse), kaynaklar ve şekiller ve tablolardan oluşmalıdır.

Olgu Sunumu: Tıbbın her alanındaki önemi olan olgu sunumlarını yayımlanır. Türkçe özet, İngilizce özet, giriş, olgu, tartışma, kaynaklar ve şekiller ve tablolardan oluşmalıdır.

Editöre Mektup: Şekil veya tablo olmalı (gerekliyse) ve kaynaklar olmalıdır (makalelerden biri hakkında değerlendirme yapılan yayın olmalıdır).

Yazı Gönderimi

Tüm yazılar elektronik ortamda <http://dergipark.gov.tr/muskutd> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Yazının Hazırlanması

Yazı hazırlığı iki satır aralıklı, satır numaraları verilmiş ve Times New Roman 12 punto karakter büyüklüğünde yapılmalıdır. Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ alt köşesinden numaralandırılmalıdır. Makale sistemine yüklenen word (*.doc, *.docx) dosyasının başlık sayfasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.

Kapak Mektubu: Kapak mektubu gönderilen makalenin kategorisini, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğunu, çıkar ilişkisi bildirimini, yayın hakkı devri bildirimini ve varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kurumların adlarını mutlaka içermelidir.

Başlık sayfası: Bu sayfada çalışmanın tam Türkçe ve İngilizce ismi ve kısa başlığı olmalıdır. Katkıda bulunanların tüm yazarların isimleri, çalıştıkları kurumları ve ORCID numaraları listelenmelidir. Ücretsiz olarak bireysel ORCID numaraları <http://orcid.org> adresinden alınabilmektedir. Basım sürecinde dergi editörü ile iletişimde bulunacak olan yazışma yazarı belirtilmelidir.

Özet ve Anahtar Kelimeler: Özet 250 kelimeyi geçmemelidir. Çalışmanın amacını, yöntemi, bulgu ve sonuçları özetlemelidir. En fazla 5 anahtar kelime alfabetik sırayla verilmelidir. Kelimeler birbirlerinden virgül (,) ile ayrılmalıdır. İngilizce kelimeler Index Medicus'taki Medical Subjects Headings listesine uygun



olmalıdır www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html. Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne uygun olarak verilmelidir www.bilimterimleri.com

Giriş: Kısa ve açık olarak çalışmanın amaçlarını tartışmalı, çalışmanın neden yapıldığına dair temel bilgileri içermeli ve hangi hipotezlerin sınıandığını bildirmelidir.

Gereç ve Yöntemler: Açık ve net olarak yöntem ve gereçleri açıklanmalıdır. İlk vurgulamada kullanılan araç ve cihazların model numaraları, firma ismi ve adresi (şehir, ülke) mutlaka belirtilmelidir. Tüm ölçümler metrik birim olarak verilmeli ve ilaçların jenerik adları kullanılmalıdır.

İstatistiksel Değerlendirme: Tüm çalışma makaleleri istatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve bildirimde bulunmalıdır. p değeri yazı içinde belirtilmelidir. Kullanılan istatistik yöntem açıkça belirtilmelidir.

Sonuçlar: Sonuçlar metin, tablo ve şekiller kullanılarak sunulmalıdır. Tablo ve metinler tekrarlanmamalıdır.

Tartışma: Çalışmanın farklılıklarına ve sonuçlarına vurgu yapılmalıdır. En önemli bulgu kısa ve net bir şekilde belirtilmeli, gözlemlerin geçerliliği tartışılmalı, aynı veya benzer konulardaki yayınların ışığında bulgular yorumlanmalı ve yapılan çalışmanın olası önemi belirtilmelidir. Çalışmanın esas bulgularının kısa ve özlü bir paragrafla vurgulanması önerilir.

Teşekkür: Yazarlar araştırmaya katkıda bulunan ancak yazar olarak yer almayan kişilere teşekkür etmelidir.

Tablo, Şekil ve Grafikler: Tüm tablo, şekil, grafik ve diğer görseller ana metnin içinde geçiş sıralarına uygun şekilde, ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Kullanılan görsellerde hasta ve doktor kimlikleri içeren bilgiler ve kurum adları görülmeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Tablolar ana metin içinde kaynak listesinin sonrasında sunulmalıdır. Tablolar JPEG, TIFF veya diğer görsel formatlarda gönderilmemelidir. Mikroskopik şekillerde açıklayıcı bilgilere ek olarak, büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği de belirtilmelidir. Görseller sisteme minimum 300 DPI çözünürlükte yüklenmelidir. Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı .jpg veya .gif dosyası olarak sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik (1, 2, 3, v.b.) rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Grafiklerde kullanılan çizgiler yayın hazırlığı aşamasında yeniden boyutlandırma sırasında meydana gelecek bozulmaları engellemek amacıyla yeterli kalınlıkta olmalıdır. Tablolarda kullanılan kısaltmalar tablo altlarında tanımlanmalıdır. Tablo ve şekil başlıklarında ve

tablonun yazı içinde anılmasında Roma (I, II, III, v.b.) rakamları kullanılmamalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar metin içinde alıntılanma sırasına uygun olarak doğal sayılar kullanılarak numaralandırılmalı ve cümlelerin sonunda parantez içinde verilmelidir. Kaynaklar listesinde yazar sayısı altı veya daha az ise hepsi, daha fazla ise sadece ilk üç ismi yazılmalı ve 've ark.' ilave edilmelidir. Kaynak ve kısaltılmış dergi adları yazımları Index Medicus'a veya aşağıda verilen örneklere uygun olmalıdır. Çalışmaya yazılan kaynakların okunmuş olması ve talep edildiğinde sunulması gerekmektedir.

Dergi makaleleri için örnek

Murtaugh TJ, Wright LS, Siegel FL. Calmodulin plus cyclic AMP-dependent phosphorylation of a Mr 22,000 pituitary protein. J Biol Chem. 1985;260(29):15932-7.

Komite veya yazar grupları için örnek

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993;36:1118-20.

Kitaptan konu için örnek

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. Fundamentals of Anorectal Surgery. 1 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Kitap için örnek

Bateson M, Bouchier I. Clinical Investigation and Function, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

Kontrol Listesi

- Türkçe ve İngilizce başlık
- Türkçe ve İngilizce özet
- Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler (En fazla 5 sözcük)
- İki satır aralıklı ve satır numarası verilerek yazılmış metin (Times New Roman, 12 punto)
- Kurallara uygun hazırlanmış tablo ve şekiller
- Kurallara uygun yazılmış kaynaklar
- İmzalı "Yayın Hakkı Devir Formu" (makale yayın için kabul edildikten sonra istenmektedir)



INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

<http://dergipark.gov.tr/muskutd/page/4152>

General Information

Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University is a periodical of Medical School of Mugla Sıtkı Kocman University. The journal is published quadmonthly. The articles which could be prospective or retrospective on investigational studies, case reports, letter to the editor and reviews of every aspect of medicine are published. The studies should have paramount ethical and scientific standards as well as no commercial concerns. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. The studies that are sent to the journal provided that the study is appropriate for formal principles are evaluated by the editor and two peer reviewers. The study is published once the approvals of the reviewers have been taken. Hence, the authors should make the necessary changes in accordance with the reviewers' comments.

Scientific Responsibility

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should plan or perform the study, write the paper or review the versions, approve the final version. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criteria.

Ethical Responsibility

Manuscripts concerned with human studies must contain statements indicating that informed, written consent has been obtained, that studies have been performed according to the World Medical Association Declaration of Helsinki (<http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>) and that the procedures have been approved by a local ethics committee. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed. All Authors are responsible for the quality, accuracy, and ethics of the work. Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University takes no responsibility for the Authors' statements. The manuscripts, once accepted, become property of the journal and cannot be published elsewhere without the written permission of the Journal.

Language

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish dictionary published by Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) should be predicated on Turkish manuscripts. All spelling and grammar mistakes in the submitted

articles are corrected by the editor without changing the data presented. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules.

Copyright Statement

A copyright transfer statement indicating that the 'The copyright to this article is transferred to Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University and will be effective if and when the article is accepted for publication' should be sent in the content of cover letter. No payment is done to authors for their articles.

Article Types

Reviews: The reviews highlight or update new and/or controversial areas. Reviews should include Turkish and English titles and abstracts. Abstract should be as one paragraph, include keywords. The editor of the Journal invites author/authors for reviews.

Original articles: Original articles describe the results of basic or clinical studies or clinical trials. Original articles should follow the basic structure of an abstract, introduction, materials and methods, results, discussion, references, and tables and figures (as appropriate).

Case Reports: The Journal publishes significant case reports related to the every aspect of medicine. Case reports should follow the basic structure of an abstract, introduction, case report, discussion, references, and tables and figures (as appropriate).

Letter to the Editor: Text should include figure or table (if necessary) and references (one of them should be the commenting article). Letters are selected for their importance, relevance, and originality; not all letters submitted can be published.

Manuscript Submission

All manuscripts must be submitted electronically on the <http://dergipark.gov.tr/muskutd>

Preparation of Manuscripts

Submissions should be doubled-spaced and typed in Times New Roman 12 points with line numbers. All pages should be numbered consecutively in the bottom right-hand corner, beginning with the title page. The title page should not include the names and institutions of the authors. Manuscript must be prepared as a word file (*.doc, *.docx).

Cover letter: Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, copyright transfer statement, sources of outside funding, equipments (if so).

Title Page: On the title page, provide the complete title and a running title. List each contributor's name, institutional affiliation and ORCID number. The individual ORCID number can be obtained from <http://orcid.org>. Corresponding Author is the



contributor responsible for the manuscript and proofs. This is the person to whom all correspondence and reprints will be sent. The corresponding author is responsible for keeping the Editorial Office updated with any change in details until the paper is published.

Abstract and Keywords: The abstract must not exceed 250 words. It should summarize the aim of the study and describe the work undertaken, results and conclusions. In addition, you should list up to six keywords in alphabetical order. The words should be separated by comma (,), from each other. English key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MESH)” www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html Turkish key words should be appropriate to “Türkiye Bilim Terimleri (TBT)” www.bilimterimleri.com

Introduction: The Introduction should briefly discuss the objectives of the study and provide the background information to explain why the study was undertaken, and what hypotheses were tested.

Materials and Methods: Clearly explain the methods and the materials in detail to allow the reader to reproduce the results. Equipment and apparatus should cite the make and model number and the company name and address (town, county, and country) at first mention. Give all measurements in metric units. Use generic names of drugs.

Statistically Evaluation: All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given in the manuscripts.

Results: Results must be presented in a logic sequence with text, tables and illustrations. Tables and text should not duplicate each other.

Discussion: This section should be concise. Emphasize only the new and most important aspects of the study and their conclusions. The Discussion should include a brief statement of the principal findings, a discussion of the validity of the observations, a discussion of the findings in light of other published work dealing with the same or closely related subjects, and a statement of the possible significance of the work. Authors are encouraged to conclude with a brief paragraph that highlights the main findings of the study.

Acknowledgements: Authors must acknowledge individuals who do not qualify as Authors but who contributed to the research. Abbreviations: The abbreviation of a word or word sequence is given in the first appearance within a bracket after the word or word sequence. The abbreviation is used through the main text

Tables, Figures and Graphs: All tables, figures, graphs and other visual media must be numbered in

order of citation within the text and must not disclose the names of the patients, doctors or institutions. Tables must be placed at the end of the references section in the main document. Tables should not be submitted in JPEG, TIFF or other visual formats. In microscopic images, magnification and staining techniques must be specified in addition to figure captions. All images should be in high resolution with minimum 300 DPI. All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate .jpg or .gif files. Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text. Lines in the graphs must be in adequate thickness. Therefore, loss of details would be minimal if reduction is needed during press. Abbreviations used in tables must be defined in alphabetical order at the bottom of the tables. Roman numerals should be avoided while numbering the Tables and Figures, or while citing the tables in the text.

References: References in the text must be numbered in the order of citation and must be given with natural numbers within a bracket at the end of the sentence. List all Authors when six or fewer; when seven or more, list only the first three and add ‘et al’. Journal titles should be cited in full. The style of references and abbreviated titles of journals must follow that of Index Medicus or one of the examples illustrated below:

Format for Journal Articles:

Murtaugh TJ, Wright LS, Siegel FL. Calmodulin plus cyclic AMP-dependent phosphorylation of a Mr 22,000 pituitary protein. J Biol Chem. 1985;260(29):15932-7.

Format for Committees and Groups of Authors:

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993;36:1118-20.

Format for Chapter from a Book:

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. Fundamentals of Anorectal Surgery. 1 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Format for Books and Monographs:

Bateson M, Bouchier I. Clinical Investigation and Function, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- **Periferik Nöropati Tanısında Klinik Ön Tanı ve Elektrodiagnostik Tanı Korelasyonu; Branşlar Arası Fark Var mı?** 119
The Correlation Between Clinical Referral Diagnosis Versus Electrodiagnostic Diagnosis for Peripheral Neuropathy; Is There Any Difference Between Different Departments?
Özlem KÖROĞLU, Bilgin ÖZTÜRK
- **The Impact Of Erythrocyte Suspension Transfusion On Clinical Outcomes In Critical Care Settings** 123
Yoğun Bakımda Eritrosit Transfüzyonunun Klinik Sonlanımlar Üzerine Etkisi
Gürhan TAŞKIN, Ramazan ÖCAL
- **Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Adli Tıp Polikliniğinde Rapor Düzenlenen Genç Olguların Değerlendirilmesi** 129
Evaluation of Young People of Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital Outpatient Clinic of Forensic Medicine
Ümit Ünüvar GÖÇEOĞLU, Yasemin BALCI, Melike ERBAŞ, Erhan Serhat DEMİR, Gülsüm KADI
- **İnsan Midesindeki Enteroendokrin Hücrelerin Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi** 135
Histochemical and Immunohistochemical Investigation of Enteroendocrine Cells in Human Stomach
Okşan UYAR GAZEZOĞLU, Feral ÖZTÜRK, Hülya ELBE, Özgür İLHAN ÇELİK
- **The Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment on Hypoxia Inducible Factor-1 α , Inducible Nitric Oxide Synthase and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Patients with Diabetic Foot Wound** 142
Hiperbarik Oksijen Tedavisinin, Diyabetik Ayak Hastalarında Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör-1 α , İndüklenebilir Nitrik Oksit Sintaz ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Seviyeleri Üzerine Etkisi
Serkan ERGÖZEN, Şenol YILDIZ, Hakan AY, Recai OĞUR
- **İnstabil, Kompleks Distal Radius Kırıklarında Sınıflandırma Sistemlerinin Karşılaştırılması** 147
Comparison of The Effectiveness of Classification Systems with and without Traction Radiographs in Unstable, Complex Distal Radius Fractures
Murat GÜLÇEK, Sualp TURAN
- **Diz Osteoartriti Cerrahi Tedavisinde Alternatif Tedavi Yaklaşımı: Proksimal Parsiyel Fibular Rezeksiyon Yapılan Hastalarımızda Erken Dönem Sonuçlarımız** 152
Alternative Management in Surgical Treatment of Knee Osteoarthritis: Early Results of Our Patients With Proximal Partial Fibular Resection
Emre GÜLTAÇ, Hıdır TANYILDIZI, Cem Yalın KILINÇ, Nevres Hürriyet AYDOĞAN
- **Düzeltilme: İntraperitoneal PEG-4000 Uygulanmasının İnce Barsak Anastomozuna Etkileri: Deneysel Çalışma** 155
Erratum: Effects of Intraperitoneal PEG-4000 Administration on Small Bowel Anastomosis: Experimental Study
Önder ÖZCAN

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **Senkron Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Embolisi Olan Mide Kanserli Hasta: Olgu Sunumu** 156
Synchronous Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Stomach Cancer Patient: Case Report
Kağan GÖKÇE, Cihan AYDIN, Emrah DOĞAN, Serkan YAZMAN
- **Hiperammonemi Olmaksızın Valproik Asit ile İlişkili Ensefalopati Olgusu** 160
A Case of Valproic Acid-Associated Encephalopathy without Hyperammonemia
Mahmut Bilal ÇAMAN, Ayşe Özlem AKGÜN, Semai BEK, Gülnihal KUTLU
- **Secondary Scrotal Necrosis to Terlipressin Treatment in a Patient with Hepatorenal Syndrome** 163
Hepatorenal Sendromlu Bir Hastada Terlipressin Tedavisine İkincil Skrotal Nekroz
Volkan KARAKUŞ, Dilek Ersil SOYSAL

DERLEME / REVIEW

- **Bağımlılığın Patofizyolojisi** 166
Pathophysiology of Addiction
Egemen Kaya, Deniz Akpınar, Havva Akpınar

Periferik Nöropati Tanısında Klinik Ön Tanı ve Elektrodyagnostik Tanı Korelasyonu; Branşlar Arası Fark Var mı?

The Correlation Between Clinical Referral Diagnosis Versus Electrodiagnostic Diagnosis for Peripheral Neuropathy; Is There Any Difference Between Different Departments?

Özlem KÖROĞLU¹, Bilgin ÖZTÜRK²

¹Gülhane Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara

²Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara

Öz

Elektromiyografi (ENMG) klinik değerlendirmenin ardından şüphe duyulan nöromusküler bozukluk hakkında bilgi veren, uygun protokollerle yapıldığında hastalığın tanı ve tedavisinde yardımcı olan bir tanı yöntemidir. İyi bir klinik değerlendirme ve doğru endikasyon varlığında, daha yüksek oranda tutarlı sonuç elde edilir. Çalışmamızın amacı Nöroloji Kliniği ENMG Ünitesi'ndeki 3 yıllık elektrofizyolojik çalışma istemlerindeki ön tanı ile elektrofizyolojik tanıların uyumluluğunu saptamak ve tetkiki isteyen branşlar arasında uyumluluk açısından fark olup olmadığını tespit etmektir. Şubat 2016-Şubat 2019 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği ENMG Ünitesi'nde periferik nöropati ön tanısı ile yapılmış 400 elektrofizyolojik çalışma, ön tanı ile elektrofizyolojik tanı uyumluluğu açısından retrospektif olarak incelendi. ENMG Ünitesi'nde yapılan elektrofizyolojik çalışmaların %47.25'i normal bulundu. Klinik ön tanı ile elektrofizyolojik tanı arasında en iyi uyumluluk %55 oran ile Nöroloji Kliniği'nde idi, bu kliniği %43'lük oran ile Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) Kliniği takip etti. Çalışmamızda klinik ön tanı ile elektrofizyolojik tanının uyum oranında istem yapan klinikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu bulduk. Klinik ön tanı ile elektrofizyolojik tanının uyumlu olması hastanın ilgili uzmanlık alanları tarafından iyi klinik değerlendirilmesinin yapılabildiği elektrodyagnostik çalışmaların doğru endikasyonda istenmesine bağlıdır.

Anahtar Kelimeler: Elektromiyografi, Elektrofizyolojik Tanı, Klinik Ön Tanı, Uyumluluk

Abstract

Electromyography (ENMG) is a diagnostic method that helps to diagnose and treat the disease when it is performed with appropriate protocols following clinical evaluation, providing information about suspected neuromuscular disorder. In the presence of good clinical evaluation and correct indication, a more consistent result is obtained. The aim of our study was to determine the compatibility between the preliminary diagnosis in the request forms and the electrophysiological diagnosis in 3-year electrophysiological studies in the ENMG Unit of Neurology Department and to determine if there was any difference in terms of compatibility among the branches which request the examination. A total of 400 electrophysiological studies with preliminary diagnosis of peripheral neuropathy were assessed retrospectively between February 2016-February 2019 in ENMG Unit of Neurology Department of Gulhane Training and Research Hospital for the consistency of clinical referral diagnosis and electrophysiological diagnosis. Results of the electrophysiological studies performed in the ENMG Unit, 47.25% were normal. The best consistency of clinical referral diagnosis and electrophysiological diagnosis was in the Neurology Department with a rate of 55%. Physical Medicine Rehabilitation (PMR) Department followed it with 43%. In our study, we found that there was a statistically significant difference in the rate of compatibility of the clinical preliminary diagnosis and the electrophysiological diagnosis among clinics. Compatibility between the clinical preliminary diagnosis and electrophysiological diagnosis depends on the good clinical evaluation of the patient by the relevant fields of expertise and the demand of the electrophysiological studies in the right indication.

Keywords: Clinical Referral Diagnosis, Consistency, Electromyography, Electrophysiological Diagnosis

Giriş

Elektromiyografi (ENMG) klinik değerlendirmenin ardından şüphe duyulan nöromusküler bozukluk hakkında bilgi veren, uygun protokollerle yapıldığında hastalığın tanı ve tedavisinde yardımcı olan bir tetkiktir. Klinik

değerlendirme ne kadar iyi yapılırsa ve tetkik ne kadar doğru endikasyonda istenirse, o kadar yüksek oranda tutarlı sonuç elde edilir ve klinik fayda artar.

Elektrofizyolojik çalışma, klinik muayenenin devamı olarak planlanması gereken ve doğru teknik ve yorum ile nöromusküler bozukluk hakkında kritik bilgiler veren ve tedaviyi yönlendirebilen bir yöntemdir. Elektrofizyolojik çalışmaların temelini sinir iletim çalışması ve iğne elektromiyografi çalışmaları oluşturur. Etkilenen sinirler, sinir lif tipleri ve altta yatan patofizyoloji hakkında bilgi elde edilebilir. Ayrıca sinire ait patolojinin demiyelinizan veya aksonal olup olmadığının ayrımı, hastalığın derecesi, ciddiyeti ve prognozu hakkında bilgi edinilebilir (1). ENMG ön boynuz hücresi, periferik sinir sistemi, nöromusküler bileşke ve kasın nörofizyolojik

ORCID No
Özlem KÖROĞLU 0000-0001-8966-8776
Bilgin ÖZTÜRK 0000-0002-8899-9925

Başvuru Tarihi / Received: 01.05.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 14.10.2019

Adres / Correspondence : Özlem KÖROĞLU
Gülhane Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara
e-posta / e-mail : drozlemkoroglu@gmail.com

durumunun değerlendirilmesinde standart bir tetkik olarak değerlendirilmektedir. Tanı, prognoz, tedavi seçimi, tedavi takibi, biyopsi gereken durumlarda biyopsi alınacak yerin belirlenmesi ve cerrahi gereken olgularda kılavuz olarak kullanılabilir (1). Dezavantajları ise işlem sırasında hastaya elektrik uyarımı verilmesi ve iğne kullanılması ile hastalar için ağırlı bir işlem olmasıdır. Ayrıca sonucu uygulayıcının kişisel deneyim ve tecrübesine bağlı olarak değişebilecek subjektif bir tetkiktir.

Bu çalışmada ENMG ünitesine periferik nöropati ön tanısı ile yönlendirilen hastalardan elde edilen elektronörofizyolojik tanılarının ön tanılar ile ne kadar uyumlu olduğunu ve istem yapan klinikler arası uyumluluk açısından fark olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği ENMG Ünitesi'nde çalışılan periferik nöropati ön tanılı istemler ve sonuçlar ön tanı ile elektronörofizyolojik tanı uyumluluğu açısından retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Gülhane Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 12.03.2019 tarih ve 19/101 kayıt numarası ile etik kurul onayı alındı.

Şubat 2016-Şubat 2019 tarihleri arasında çeşitli ön tanılarla [Karpal tünel sendromu (KTS), ulnar tuzak nöropati (UTN), tarsal tünel sendromu, radikülopati, polinöropati (PNP)] elektronörofizyolojik çalışma yapılan 400 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet olarak demografik verileri, ön tanıları, tetkikin istendiği klinik, elektronörofizyolojik tanı sonuçları ve istemler ile sonuçları değerlendirildi. Klinik ön tanı ve elektronörofizyolojik tanı uyumluluğu karşılaştırıldı.

Tüm ENMG'ler, Nöroloji Kliniği ENMG ünitesinde Medelec Synergy (Viasys, Ireland, 2008) marka ENMG cihazı kullanılarak yapılmıştı. ENMG sonuçları normal ve anormal elektrodyagnostik çalışma (TNP, radikülopati/pleksopati, PNP ve motor nöron hastalığı) olarak gruplandırıldı. Ardından bu elektrodyagnostik tanılar ön tanıyla uyumluluğuna göre sınıflandırıldı. Tetkik isteyen klinikler arasında ön tanıyla elektronörofizyolojik tanı sonuçları arası uyumluluk değerlendirildi.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 İstatistik Paket Programı kullanıldı. Hastaların yaşlarının ortalaması ve standart sapmaları hesaplandı. Elektronörofizyolojik tanı sonuçları normal ve anormal olarak ayrıldı. Klinikler arası ön tanıyla elektronörofizyolojik tanı sonuçları arası uyumluluk Chi-Square testi kullanılarak belirlendi ve yüzdeler olarak hesaplandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

İstem yapılan hastaların 149'u erkek, 251'i kadın olup ortalama yaşları 50.17 ± 16.30 (minimum:14, maksimum:86) idi. Elektronörofizyolojik çalışma istemi yapan klinikler ve sayıları sırasıyla; Nöroloji Kliniği: 161, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği: 109, FTR Kliniği: 66, Ortopedi Kliniği: 52, diğer (Göğüs Cerrahisi, Onkoloji): 12; ön tanılar: 175 KTS, 63 UTN, 91 radikülopati, 67 polinöropati, 4 motor nöron hastalığı; elektrofizyolojik tanılar: 189 normal, 112 KTS, 18 UTN, 32 radikülopati, 47 PNP, 1 motor nöron hastalığı, 1 tibial tuzak nöropati idi. ENMG laboratuvarında yapılan elektronörofizyolojik çalışmaların %47.25'i normal bulundu. Tetkik istemini yapan klinikler arasındaki farkı değerlendirdiğimizde ise; Nöroloji Kliniği'nden istenen 161 tetkikten 90 tanesinin elektronörofizyolojik tanı ile uyumlu sonuçlandığı, Ortopedi Kliniği için 52 tetkikten 22 tanesinin, FTR Kliniği için 66 tetkikten 29 tanesinin, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği için 109 tetkikten 38 tanesinin, Göğüs Cerrahisi Kliniği için ise 12 tetkikten 3 tanesinin klinik ön tanı ile elektronörofizyolojik tanının uyumlu olduğu görüldü (Tablo 1).

Klinik ön tanı ile elektronörofizyolojik tanının uyum oranının en yüksek olduğu kliniğin %55 oranı ile Nöroloji Kliniği olduğunu, bu kliniği %43'lük oran ile FTR Kliniği'nin takip ettiğini tespit ettik (Tablo 1).

Çalışmamızda klinik ön tanı ile elektronörofizyolojik tanının uyum oranı arasında istem yapan klinikler arası istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gördük (Pearson Ki-kare (df): 14.309(4)) ($p:0.006$).

ENMG alt tanıları için klinik ön tanı ENMG tanı uyumluluğunu değerlendirdiğimizde KTS için başarı yüzdesi en yüksek kliniğin Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği olduğunu (başarı yüzdesi %62) bu kliniği %61'lik oran ile FTR Kliniği'nin takip ettiğini ve bu iki kliniğin ardından %55'lik oran ile Nöroloji Kliniği'nin geldiğini tespit ettik. Ulnar tuzak nöropati tanısı için başarı yüzdesi en yüksek kliniğin %41'lik başarı oranı ile Nöroloji Kliniği olduğunu bu kliniği %27'lik oran ile Ortopedi ve Beyin Sinir Cerrahisi Kliniği'nin takip ettiğini ve bu iki kliniğin ardından %8'lik oran ile FTR Kliniği'nin geldiğini tespit ettik. Radikülopati tanısı için başarı yüzdesi en yüksek olan kliniğin %100'lük başarı oranı ile Nöroloji Kliniği olduğunu bu kliniği %40'lık oran ile Ortopedi ve FTR Kliniği'nin takip ettiğini ve bu iki kliniğin ardından %28'lik oran ile Beyin Sinir Cerrahisi Kliniği'nin geldiğini tespit ettik.

Polinöropati tanısı için ise başarı yüzdesi en yüksek kliniğin %100'lük başarı oranı ile Onkoloji, Göğüs Cerrahisi Klinikleri olduğunu bu klinikleri %57'lik oran ile Nöroloji Kliniği'nin takip ettiğini

ve bu iki kliniğin ardından %44'lük oran ile FTR Kliniği'nin geldiğini tespit ettik. Çalışma sonucumuzda Radikülopati ve Polinöropati tanıları için uyum korelasyonu yüksek iken Ulnar tuzak

nöropati için uyum korelasyonunun düşük olduğunu gördük (Tablo 2).

Tablo1. ENMG istemini yapan klinikler arasındaki ön tanı- ENMG sonucu uyum farkı

ENMG istemi yapılan Klinik	Ön tanı- ENMG sonucu uyumlu vaka sayısı	Ön tanı- ENMG sonucu uyumsuz vaka sayısı	Ön tanı- ENMG sonucu uyumuna göre başarı yüzdesi	p value
1 Nöroloji	90	71	%55	0.006*
2 FTR	29	37	%43	
3 Ortopedi	22	30	%42	
4 Beyin ve Sinir Cerrahisi	38	71	%34	
5 Diğer (Göğüs Cerrahisi, Onkoloji)	3	9	%25	

*Pearson Ki-kare (df): 14.309(4), *: p <0.05 (anlamlı)

Tablo 2. ENMG alt tanıları için klinik ön tanı ENMG tanı uyumluluğu

Tanılar	Ön tanı- ENMG sonucu uyumlu vaka sayısı	Ön tanı- ENMG sonucu uyumsuz vaka sayısı	Ön tanı- ENMG sonucu uyumuna göre başarı yüzdesi	
Nöroloji	KTS	49	39	55
	Ulnar tuzak	7	10	41
	Radikülopati	6	0	100
	Polinöropati	28	21	57
	Diğer	0	1	0
Ortopedi	KTS	17	14	54
	Ulnar tuzak	4	11	27
	Radikülopati	2	3	40
	Polinöropati	0	1	0
	Diğer	-	-	-
FTR	KTS	20	13	61
	Ulnar tuzak	1	11	8
	Radikülopati	4	6	40
	Polinöropati	4	5	44
	Diğer	0	2	0
Beyin cerrahisi	KTS	13	8	62
	Ulnar tuzak	4	11	27
	Radikülopati	19	48	28
	Polinöropati	1	4	20
	Diğer	0	1	0
Diğer	KTS	0	2	0
	Ulnar tuzak	0	4	0
	Radikülopati	0	3	0
	Polinöropati	3	0	100
	Diğer	-	-	-

Tartışma

Elektronörofizyolojik çalışmaların istenme sıklığının son yıllarda arttığı literatürde gösterilmiştir. Hastaların detaylı anamnezi alınıp fiziksel muayenesi yapılmadan ön tanıyı kesinleştirmek için ENMG'nin çeşitli branştaki hekimler tarafından giderek artan sayıda istendiği bilinmektedir (2,3). Bu durum ise ENMG laboratuvarlarında istenmeyen bir yoğunluğa, hastaların gereksiz yere uzun süre beklemesine ve hastane masraflarının artmasına yol açmaktadır (4). Elektronörofizyolojik çalışma, doğru hastada uygun değerlendirme ile istenirse ön tanı- elektronörofizyolojik tanı uyum oranı artar.

Çalışmamızda normal sonuçlanan elektronörofizyolojik çalışma oranı %47.25 olarak bulunmuştur. Literatürde normal elektronörofizyolojik çalışma sonuçlarına sıkça ve oldukça yüksek oranlarda rastlanmaktadır. Normal

elektronörofizyolojik çalışma oranları farklı çalışmalarda %16-38 arası bulunmuştur (4,5,6,7) Bu çalışmalarda, normal sonuçlar çoğunlukla yetersiz nörolojik-klinik muayene ile gereksiz ENMG istemi yapılmasına bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda bulduğumuz oran ise bu çalışma sonuçlarında bulunan normal elektronörofizyolojik çalışma sonuçlarından daha yüksektir (5,6). Sarman ve ark. yaptıkları çalışmada %50.4 oranı ile bizim çalışmamızda bulduğumuzdan daha yüksek oranda normal ENMG sonuçları bulmuşlardır. Yoğun poliklinik çalışma koşullarında gerekli zaman ayırıp uygun muayene yapılmadan gereksiz tetkiklerin istenmesinin zaman ve emek kaybına yol açtığını vurgulamışlardır (8). Biz de literatürle uyumlu olarak çalışmamızda bulduğumuz yüksek normal ENMG sonucunu ENMG isteklerinin yapılmasından önce yeterli nörolojik ve klinik muayene gerçekleştirilmemiş olmasına bağladık. Bu noktada gözden kaçırılmaması gereken bir diğer konu ise

normal elektronörofizyolojik çalışma sonuçlarının her zaman gereksiz bir istemi göstermeyebileceğidir. Hastalığın erken döneminde olması, sadece ince lifleri etkileyen bir PNP tablosu olması, fibromiyalji, miyofasial ağrı sendromu gibi nöropatik şikayetlere yol açabilecek hastalıkların etiyojisinde yer alması gibi durumlarda hastanın semptomları olsa da sinir iletim çalışması bulgu vermeyebilir (9). TNP veya PNP benzeri semptom ve yakınmalar ile başvuran hastalarda benzer şikayetlere neden olabilecek fibromiyalji, miyofasial ağrı sendromu tanısı veya ayırıcı tanısı için de elektronörofizyolojik çalışma faydalıdır. Bu gibi durumlarda normal bir elektronörofizyolojik çalışma da tanı ve ayırıcı tanıda yardımcı olur, tedaviyi yönlendirmemizi sağlar.

Literatürdeki bazı çalışmalarda ENMG sonuçları ile ENMG'yi isteyen hekimlerin pratisyen veya uzman olma durumları karşılaştırılmıştır. Mondelli ve ark. çalışmasında ön tanı- elektronörofizyolojik tanı uyumluluğunun pratisyen hekimlerde düşük olduğunu bulmuşlardır (10). Başka bir çalışmada ise pratisyen hekimlerden gelen istemlerde uyum oranı %36.5 iken istem uzmanlardan geldiğinde uyum oranının arttığı ve özellikle de nörologlar tarafından yapıldığında uyum oranını %42 ile en yüksek oranda olduğu bulunmuştur (11). Bu sonuç bizim çalışma sonucumuz ile de uyumludur. Nikolic ve ark. ise non-nöromusküler nörologist olarak tanımladıkları nörologlarda normal ENMG sonuçlarının daha sıklıkla rapor edildiğini vurgulayarak, nörologlar arasında dahi ön tanı ve elektrodiagnostik tanı arasında uyumluluk açısından farklılık olduğunu bildirmişlerdir (5). Farklı çalışmalarda da benzer olarak uzman hekimlerde ön tanı ve elektronörofizyolojik tanı arasında uyumluluğun daha fazla olduğunu gösterilmiştir (12,13). Mondelli ve ark. hatta elektronörofizyolojik çalışmanın hasta için yararlı olup olmayacağına nörofizyolojistlerin karar vermesi gerekliliğini vurgulamışlardır (13).

Bizim çalışmamızda tüm istemler uzman hekimler tarafından yapılmıştır. Çeşitli branşlar arası ön tanı ve elektronörofizyolojik tanı arasında uyumluluğun anlamlı olarak farklı olması farklı uzmanlık alanlarında periferik nöropatiler konusunda hekimlerin değişik seviyelerde bilgi ve klinik tecrübeye sahip oldukları, nörolojik ve klinik muayenelerin branşlar arası farklılık gösterdiği şeklinde açıklanabilir. Literatürde de vurgulandığı gibi yetersiz anamnez, muayene veya yanlış istemler elektronörofizyolojik çalışmaların değerini

düşürebilir, gereksiz hasta yoğunluğuna, bekleme süresinin uzamasına, zaman ve emek kaybına neden olabilir. Ayrıca bu istemlerde hasta gereksiz yere ağrı içeren bir tetkike maruz kalmış olur. Sonuçta; elektronörofizyolojik çalışmaların nörolojik muayene ile ilgili yeterli eğitim almış ilgili uzmanlık alanları tarafından, hastanın öncelikle iyi değerlendirilerek, doğru hastada doğru endikasyonda istenmesi gereklidir.

Etik Kurul Onayı: Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 12.03.2019 tarih ve 19/101 kayıt numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Kaynaklar

1. Preston DC, Shapiro BE. Approach to nerve conduction studies and electromyography. In: Preston DC, Shapiro BE (eds) Electromyography And Neuromuscular Disorders. Philadelphia: Elsevier, 2005;1-21.
2. Chemali KR, Tsao B. Electrodiagnostic testing of nerves and muscles: when, why, and how to order. Cleve Clin J Med. 2005;72(1):37-48.
3. Podnar S. Critical reappraisal of referrals to electromyography and nerve conduction studies. Eur J Neurol. 2005;12(2):150-5.
4. Karadağ YS, Golgeleyen D, Saka M, et al. Referral Diagnosis Versus Electroneurophysiological Findings-Three Years Experience from a Tertiary Hospital. Eur J General Med. 2014;11(4):244-7.
5. Nikolic A, Stevic Z, Peric S, et al. Evaluation of the adequacy of requests for electrodiagnostic examination in a tertiary referral center. Clin Neurol Neurosurg. 2016;148:130-6.
6. Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A, Vingtoft S, et al. Differences in the handling of the EMG examination at seven European laboratories. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1994;93(2):155-8.
7. Kübra Ustaömer, Banu Sarfakioğlu, Ön tanı-elektrodiagnostik tanı; ne kadar uyumlu? Namık Kemal Tıp Dergisi. 2018;6(1):1-8.
8. Hakan Sarman, Cengiz Işık, Hüsamettin Çakıcı ve ark. Periferik Nöropati Hastalarında Gereksiz EMG Kullanımı. Eur J Health Sci. 2015;1(2):63-65.
9. Preston DC, Shapiro BE. Polyneuropathy. In: Preston DC, Shapiro BE (eds) Electromyography And Neuromuscular Disorders. Philadelphia: Elsevier, 2005;387-420.
10. Mondelli M, Giacchi M, Federico A. Requests for electromyography from general practitioners and specialists: critical evaluation. Ital J Neurol Sci. 1998;19(4):195-203.
11. Cocito D, Tavella A, Ciaramitaro P, et al. A further critical evaluation of requests for electrodiagnostic examinations. Neurol Sci. 2006;26(6):419-22.
12. Di Fabio R, Castagnoli C, Madrigale A, et al. Requests for electromyography in rome: a critical evaluation. Funct Neurol. 2013;28(4):281-4.
13. Mondelli M, Aretini A, Greco G. Requests of electrodiagnostic testing: consistency and agreement of referral diagnosis. What is changed in a primary outpatient EMG lab 16 years later? Neurol Sci. 2014;35(5):669-75.

The Impact of Erythrocyte Suspension Transfusion on Clinical Outcomes in Critical Care Settings

Yoğun Bakımda Eritrosit Transfüzyonunun Klinik Sonuçları Üzerine Etkisi

Gürhan TAŞKIN¹, Ramazan ÖCAL²

¹Health Sciences University, Trabzon Kanuni Training and Research Hospital, Intensive Care Unit, Trabzon

²Health Sciences University, Gulhane Faculty of Medicine, Training and Research Hospital, Department of Hematology, Ankara

Abstract

In this study, potential risks related to erythrocyte suspension (ES) transfusion in intensive care patients and the impacts on clinical results of the transfusion are aimed to be investigated. 259 patients who were hospitalized for more than 24 hours in intensive care unit (ICU) were included in the study. Demographic findings related to the patients, APACHE II scores, length of ICU stay, overall ICU mortality, culture results, causes of anemia in patients who are applied transfusion and levels of Hemoglobin (Hgb) and Hematocrit (Hct) with Hgb and Hct levels of post-transfusion and complications related to transfusion were recorded. Of the 259 cases included in the study, 78 (30.1%) were received transfusion and the mean Hgb threshold for transfusion was 7.35±1.00 gr/dL. In the transfusion group; chronic renal failure (p=0.007) and sepsis (p=0.001) were found significantly frequent and APACHE II score was higher (p=0.001). ICU length of stay (23.84±21.89 vs. 12.70±9.68) was also significantly longer in the transfusion group (p<0.001). Nosocomial pathogen-related infections were also significantly more frequent in the transfusion group (28.2%, p=0.043). Transfusion itself had a close relationship with mortality (37.2% vs. 22.7%, p=0.016). Mortality rates were found to be significantly higher in patients with transfusion-related complications (p=0.048), concomitant malignancy (p=0.020) and nasocomial pathogen-related infections (p=0.048). In addition to ES transfusion that is life saving, patients' needs should be carefully assessed considering its potential risks. Strategy of restrictive transfusion that has lower mortality rates is one of the most attention grabbing results.

Keywords: Erythrocyte Suspension, Hemoglobin, Intensive Care, Mortality, Transfusion

Öz

Bu araştırma ile yoğun bakım hastalarında eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyona ait potansiyel riskler ve transfüzyonun klinik sonuçları üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) 24 saatten uzun süre yatarak tedavi gören 259 hasta araştırmaya dâhil edilmiştir. Bu hastalara ait demografik veriler, APACHE II skorları, yoğun bakım yatış süreleri, mortalite, kültür üreme sonuçları, transfüzyon uygulanan hastaların anemi nedenleri ve Hemoglobin (Hgb) ve Hematokrit (Hct) düzeyleri ile transfüzyon sonrası Hgb ve Hct düzeyleri ve transfüzyona ait komplikasyonlar değerlendirildi. Araştırmaya dahil edilen 259 olgudan 78 (%30.1)'ne transfüzyon yapıldığı ve ortalama transfüzyon eşik hemoglobin değerinin 7.35±1.00 gr/dL olduğu saptandı. Transfüzyon grubunda kronik böbrek yetmezliği (p=0.007), sepsis (p=0.001) anlamlı oranda sık ve APACHE II skoru daha yüksek saptandı (p=0.001). YBÜ yatış süresi de transfüzyon grubunda (23.84±21.89 karşın 9.68±12.70 gün) anlamlı derecede uzundu (p<0.001). Nazokomiyal enfeksiyonlar transfüzyon grubunda %28.2 ile anlamlı derecede daha sıkı (p=0.043). Diğer yandan transfüzyonun kendisi de mortalite (%37.2 karşın %22.7, p=0.016) ile yakın ilişkiye sahipti. Transfüzyon ile ilişkili komplikasyon izlenenlerde (p=0.048), eşlik eden malignite varlığında (p=0.020) ve nazokomiyal enfeksiyon gelişenlerde (p=0.048) mortalite oranı anlamlı düzeyde sık saptandı. ES transfüzyonunun hayat kurtarıcı olmasının yanı sıra potansiyel risklerin göz önünde bulundurularak hastaların ihtiyaçlarının titizlikle seçilmesi gerekmektedir. Kısıtlı transfüzyon stratejisinin daha düşük mortalite oranlarına sahip olması ise en dikkat çekici sonuçlarımızdan biridir.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit Süspansiyonu, Hemoglobin, Mortalite, Transfüzyon, Yoğun Bakım

Introduction

According to the World Health Organization (WHO), anemia is defined as hemoglobin (Hgb) levels <13 g/dL in men over 15 years of age, <12 g/dL in non-pregnant women over 15 years of age and 11 g/dL in pregnant women (1,2). Although anemia is usually well tolerated by stable patients, it may have negative effects on prognosis in critically ill patients. It should be kept in mind that pathophysiologic conditions revealed by anemia may not be tolerated by geriatric age group, patients

who have concomitant coronary, cerebrovascular, pulmonary diseases or cases struggling with respiratory failure. Critically ill patients who are mostly at the limit of tissue perfusion or oxygenation due to various reasons can tolerate anemia less than stable patients.

In the intensive care unit (ICU)s, the etiology of anemia has a wide range from acute or chronic blood loss to reduced production or hemolytic conditions (3). The incidence of anemia in critically ill patients has been reported in high frequency up to 95% in the first 3 days following the ICU admission (4,5). Although the causes vary, the main treatment option for rapidly increasing the hemoglobin concentration in critically ill patients with anemia is the erythrocyte suspension (ES) transfusion.

Although the ES transfusion incidence has been reduced in recent years due to the large number of studies that support the safety of restricted transfusion strategies in the critically ill patients, a significant amount of patients is still being transfused. The most known benefit of ES

Gürhan TAŞKIN
Ramazan ÖCAL

ORCID No
0000-0002-6406-9221
0000-0002-9087-4806

Başvuru Tarihi / Received: 07.12.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 16.01.2019

Adres / Correspondence : Ramazan ÖCAL
Health Sciences University, Gulhane Faculty of Medicine, Training and Research Hospital, Department of Hematology, Ankara
e-posta / e-mail : drocal@gmail.com

transfusion is the improvement of tissue perfusion by increasing oxygen delivery to the tissues (6). However; ES also contains a large number of immunomodulatory mediators that possibly may interact with immune cell function to produce immunosuppressive effects (7,8). To date, several randomized controlled trials have been reported as increased frequency of nosocomial infections with ES transfusion. In addition, ES transfusion also has some other potential risks such as transfusion-associated acute lung injury (TRALI) or transfusion-associated fluid overload (7). Uncertainty, the concerning risk/benefit profile of ES transfusion in critically ill patients maintains global controversies in this subject (9,10).

In this study, the data of the patients who were hospitalized in our ICU were analyzed retrospectively to investigate the incidence of anemia and transfusion, the effect of transfusion on ICU stay and mortality, the potential risks of transfusion and the outcomes of different transfusion thresholds.

Material and Method

The ethics committee approval (numbered 2018/36) was held from the ethics committee of the University of Health Sciences, Kanuni Education and Research Hospital. A total of 259 patients aged 18 years or more who were hospitalized for more than 24 hours in our 10-bed ICU of Training and Research Hospital between April 4th, 2017 and April 4th, 2018 were included in the study. The study was performed in accordance with the Helsinki Declaration and approved by the local ethical committee. Patient's electronic records are reviewed retrospectively. Patients' demographics (age, gender), APACHE II scores on the day of ICU admission, ICU length of stay, ICU mortality, culture results, site of infection and comorbidities (malignancy, chronic renal failure, acute infection, sepsis and neurological disorders) were recorded. Basal levels of Hgb and hematocrit (Hct) were derived from the complete blood count (CBC) closest to the ES transfusion within 24 hours prior to the transfusion and the post-transfusion levels of Hgb and Hct derived from the CBC in the following 24 hours after transfusion were noted. In addition, causes of the anemia and transfusion-related complications were recorded in patients who underwent transfusion. Transfused patients were also divided into 3 groups according to pre-transfusion Hgb levels (Group 1 = Patients with Hgb levels ≤ 7 g/dL, Group 2 = Patients with Hgb levels > 7 g/dL and < 8 g/dL, Group 3 = Patients with Hgb levels ≥ 8 g/dL). These groups were compared in terms of ICU mortality and length of ICU stay.

The statistical analysis was performed by using SPSS for macOS X version 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). APACHE-II scores, ICU length

of stay, Hgb and Hct values and age of patients were summarized by mean \pm standard deviation. Comparisons of patient groups defined based on transfusion status and mortality status were assessed by independent t test. Mann-Whitney U-test was used in the analysis of continuous variables as ICU length of stay and age which didn't have a normal distribution. Furthermore, Kruskal-Wallis test was used to assess the difference of ICU length of stay between three groups of patients defined according to pre-transfusion Hgb levels. Rates of malignancy, CRF, Acute Infection, Sepsis, Neurologic disorders, Mortality rates, and Nosocomial infection were summarized using percentages. Chi-square test or Fisher's exact test were used to assess differences of rates between the groups. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Totally 259 patients were included in the study. There were seventy-eight patients in "transfusion group" who had received ES transfusion and one hundred and eighty-one patients in "no transfusion group" who had not received ES transfusions during the ICU stay.

a. Comparison of transfusion groups:

The mean age of the transfusion and no transfusion groups were similar (75.15 \pm 15.26 and 71.29 \pm 17.81 years, respectively). Gender was also similar between these groups. Patients who received a transfusion at any time during the ICU stay had higher APACHE II scores on the day of ICU admission than those who did not (p=0.001, t-test). Chronic renal failure and sepsis were significantly more frequent in the transfusion group (p=0.007 and p=0.001, respectively, chi-square test). Nosocomial pathogen-related infections were identified in 28.2% of the transfused patients and were significantly more frequent than those not transfused (p=0.043, chi-square test). The mean length of ICU stay was significantly longer in transfusion group than non-transfused group (23.84 \pm 21.89 vs 9.68 \pm 12.70 days, respectively) (p <0.001, mann-whitney u-test). The overall ICU mortality rates were also significantly higher among transfused patients (37.2% vs 22.7%) (p=0.016, chi-square test) (Table 1).

b. Data of transfusion group:

Pre-transfusion mean hemoglobin and hematocrit levels were 7.35 \pm 1.00 gr/dL and 22.26 \pm 3.10%, while post-transfusion ones were 9.30 \pm 0.90 gr/dL and 27.92 \pm 2.75% respectively. Transfusion-related complications were identified in 3.8% of them and all of reported complications were febrile non-hemolytic reactions (Table 2).

Table 1. Clinical characteristics and outcomes of the patients according to whether or not they had received ES transfusion during their ICU stay.

	Transfusion Group n=78 (30.1%)	No Transfusion Group n=181 (69.9%)	p
Demographics			
Age, year ±SD	75.15±15.26	71.29±17.81	.115
Female, n (%)	37 (47.4)	82 (45.3)	.752
APACHE-II score, mean±SD	26.44±7.76	22.81±8.50	.001*
Comorbidities, n (%)			
Malignancy	16 (20.5)	29 (16)	.382
CRF	17 (21.8)	17 (9.4)	.007*
Acute Infection	53 (67.9)	100 (55.2)	.057
Sepsis	32 (41)	38 (21)	.001*
Neurologic disorders	20 (25.6)	56 (30.9)	.390
Nosocomial infections, n (%)	22 (28.2)	31 (17.1)	.043*
Gram (-) pathogens	18 (23.07)	27 (14.91)	
Gram (+) pathogens	4 (5.12)	4 (2.20)	
ICU LOS, day±SD	23.84±21.89	9.68±12.70	< .001*
Mortality rates, n (%)	29 (37.2)	41 (22.7)	.016*

APACHE=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CRF=Chronic Renal Failure, ICU=Intensive Care Unit, LOS=Length of stay, *= p<0.05

Table 2. Destructive data of pre/post-transfusion Hgb, Hct levels and transfusion-related complications

Pre-transfusion Hgb, gr/dL±SD	7.35 ± 1.00
Pre-transfusion Hct, %±SD	22.26 ± 3.10
Post-transfusion Hgb, gr/dL±SD	9.30 ± 0.90
Post-transfusion Hct, %±SD	27.92 ± 2.75
Transfusion-related complication, n (%)	3 (3.8)*
Post-transfusion nosocomial infection, n (%)	22 (28.2)

Hgb=Hemoglobin, Hct=Hematocrit, *= febrile non-hemolytic reactions

c. Comparison of mortality and survival groups:

Of 259 ICU patients, 189 (72.9%) were discharged from the ICU and 70 (27.1%) had mortality. There was no significant difference between the survival and mortality groups in terms of demographic data. As expected, APACHE II scores on the day of ICU admission were significantly higher in the mortality group (p <0.001, t-test). Concomitant malignancy and sepsis were significantly more frequent in the the mortality group (p<0.001 and p=0.004, respectively, chi-square test). Nosocomial pathogen-related infections were also found significantly more frequent in the mortality group (p=0.021, chi-square test). However, there was no significant difference between the groups in terms of the length of ICU stay (Table 3).

d. Comparison of survival and mortality groups in patients who received ES transfusion:

There was no significant difference between the survival and mortality groups in terms of demographic features, and pre and post-transfusion Hgb and Hct levels in transfused patients. APACHE II scores on the day of ICU admission were significantly higher in the mortality group (p=0.031, t-test). The presence of malignancy in patients who had ES transfusion was significantly more frequent in patients resulted with mortality (p=0.019, chi-square test). Nosocomial pathogen-related infections (p=0.047, chi-square test) was also significantly more frequent in patients with mortality. All patients who had transfusion related complications (all 3 of them were febrile non-hemolytic reactions) died (Table 4).

e. Comparison of mortality and length of ICU stay in transfusion groups due to pre-transfusion hemoglobin levels:

The number of patients who received transfusion when their Hgb value was 7 g/dL or lower was 19 (24.3%). The number of patients with ICU mortality in this group was 5 (26.3%) and the mean length of ICU stay was 24.57±20.62 days. The number of patients received transfusion while the Hgb value was between 7 and 8 g/dL was 43 (55.1%). Mortality was seen in 17 (39.5%) of these patients and the mean length of ICU stay was 25.32±22.62 days.

Table 3. Comparison of mortality and survival groups

	Survivors n=189 (72.9%)	Non-survivors n=70 (27.1%)	P
Demographics			
Age, year±SD	71.51±17.65	75.00±15.52	.176
Female, n (%)	89 (47.1)	30 (42.9)	.544
APACHE-II score, mean±SD	21.84±8.08	29.47±6.72	<.001*
Comorbidities, n (%)			
Malignancy	23 (12.2)	22 (31.4)	<.001*
CRF	25 (13.2)	9 (12.9)	.938
Acute infection	105 (55.6)	48 (68.6)	.059
Sepsis	42 (22.2)	28 (40)	.004*
Neurologic disorders	59 (31.2)	17 (24.3)	.277
Nosocomial infections., n (%)			
Gram (-) pathogen	29 (15.3)	16 (22.8)	
Gram (+) pathogen	3 (1.5)	5 (7.1)	
ICU LOS, day±SD	13.81±18.40	14.31±13.84	.964

APACHE=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CRF=Chronic Renal Failure, ICU=Intensive Care Unit, LOS= Lenth of stay, *p<0.05

Table 4. Comparison of survival and mortality groups in patients who received ES transfusion.

	Survivors n=49 (62.8%)	Non-survivors n=29 (37.2%)	P
Demographics			
Age, year±SD	73.61±16.53	77.75±12.69	.328
Female, n (%)	23 (46.9)	14 (48.3)	.909
APACHE-II score, mean±SD	25.12±8.51	28.68±5.73	.031*
Comorbidities, n (%)			
Malignancy	6 (12.2)	10 (34.5)	.019*
CRF	14 (28.6)	3 (10.3)	.060
Acute infection	31 (63.3)	22 (75.9)	.249
Sepsis	20 (40.8)	12 (41.4)	.961
Neurologic disorders	15 (30.6)	5 (17.2)	.191
Pre-transfusion Hgb, gr/dL±SD	7.24±1.18	7.53±0.54	.145
Pre-transfusion Hct, %±SD	21.96±3.60	22.77±1.95	.202
Post-transfusion Hgb, gr/dL±SD	9.18±0.86	9.49±0.96	.163
Post-transfusion Hct, %±SD	27.51±2.65	28.60±2.83	.101
Transfusion-related complications, n (%)	0 (0)	3 (10.3)	.048*
Nosocomial infection, n (%)			
Gram (-) pathogen	10 (20.4)	12 (41.4)	.047*
Gram (+) pathogen	0 (0)	4 (13.7)	
ICU LOS, day±SD	25.28±25.91	21.41±12.56	.623

APACHE=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CRF=Chronic Renal Failure, ICU=Intensive Care Unit, LOS= Lenth of stay, *p<0.05

The number of patients who received transfusion while the Hgb value was 8 g/dL or more was 16 (20.5%). The number of patients with mortality in this group was 7 (43.8%) and the mean length of ICU stay was 19.00±22.05 days. There was no significant difference between the 3 groups in terms of ICU mortality (p=0.507, chi-square test) and length of ICU stay (p= 0.259, kruskal wallis test) (Table 5).

Table 5. Comparison of mortality and length of ICU stay in transfusion groups for pre-transfusion hemoglobin levels.

	Mortality; rates, n (%)	ICU LOS; day±SD
Hgb ≤7 gr/dL n=19 (24.3%)	5 (26.3%)	24.57±20.62
7< Hgb <8 gr/dL n=43 (55.1%)	17 (39.5%)	25.32±22.62
Hgb ≥ 8 gr/dL n=16 (20.5%)	7 (43.8%)	19.00±22.05
p	.507	.259

Hgb=Hemoglobin, ICU=Intensive care unit, LOS=length of stay

According to our study results, presence of higher APACHE II scores on the day of ICU admission, chronic renal failure, sepsis or nosocomial pathogen-related infection have increased the rate of ES transfusions. Prolonged ICU stay also had a close relationship with ES transfusion. On the other hand, ES transfusion itself had a close relationship with ICU mortality. In univariate analysis; presence of malignancy, transfusion-related complications and nosocomial pathogen-related infections were identified as mortality risk factors in patients who received ES transfusion. On the other hand, in patients who received ES transfusion, different Hgb thresholds did not demonstrate significant difference on ICU mortality or ICU length of stay.

Discussion

We believe that this study presents an important information about transfusion practice in a 3rd level ICU in our country. In previous studies, the incidence of ES transfusion was reported between 26-44% in critically ill patients (5,9,11,12). In our study, the incidence of ES transfusion was 30.1% in parallel with the current literature. Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) study by Hebert et al. (13) has been a milestone for transfusion strategy in critically ill patients. They reported no significant difference between the restrictive (Hgb thresholds <7 g/dL for transfusion and Hgb level is maintained at 7-9 g/dL) and liberal transfusion strategy groups (Hgb thresholds <10 g/dL for transfusion and Hgb level is maintained at 10-12 g/dL) in terms of 30-day mortality. Similarly, there was no significant difference in terms of ICU mortality and length of ICU stay between Hgb threshold groups in our study. In the same study,

they reported lower mortality rates in less severe ICU patients (patients with a lower APACHE II scores) with restrictive transfusion strategy (13). In line with this data, the overall ICU mortality was significantly higher in the transfusion group in our study (37.2% vs 22.7%). However, it was also indicated that the transfusion group had a significantly higher APACHE II scores on admission to the ICU. This result also interpreted as worse critically ill patients may have need for more transfusions. However, a study by Leal-Noval et al. (14) has revealed that mortality was higher in the transfusion group regardless of APACHE II score which carried out on groups with similar age, diagnosis, Hgb values, APACHE II and SOFA scores. The patients included in our study had a higher mean APACHE II scores (23.90±8.43), age (72.41±17.28 years) and also accompanying more comorbidities than included those studies. In 2004, Corwin et al. (12) reported an independent relationship between the amount of transfused ES and the ICU and hospital length of stay and mortality. Similarly, in our study, ICU length of stay was found to be significantly higher in the group who received ES transfusion.

In the previous studies, Corwin et al. (12) reported the Hgb threshold level for ES transfusion as 8.6 g/dL, while Vincent et al. (5) reported as 8.4 g/dL in the 2002 'European ABC study'. However, both of these studies were conducted at the beginning of 2000's and due to restricted transfusion efforts today, Hgb threshold levels for transfusion were started to be lowered. Therefore; one of latest transfusion studies which was performed by Vincent et al. (9), including a total of 9553 patients in 730 ICUs from 84 countries, revealed that the Hgb threshold level for transfusion was 7.6±2.1 g/dL on the day of ICU admission and 7.9±1.6 g/dL in other ICU days. Additionally, Surial et al. (15) reported the median Hgb trigger for transfusion as 7.3 g/dL in the medical patients. In accordance with these data, we found mean Hgb threshold for transfusion 7.35±1.00 g/dL in our study which mostly including medical ICU patients. Another noteworthy finding of our study is that mortality rate increases as the threshold Hgb level increases for ES transfusion. Although a remarkable increase in mortality rates was observed in these groups, no statistical significance was found. We believe that this is probably due to the limited number of patients in these groups.

Another important finding of this study was the significant increase in the frequency of nosocomial pathogen-related infections in the transfusion group. One of the most important reasons for this result which have been shown in many randomized controlled studies to date, is that the length of ICU stay of the patients receiving transfusion is longer than those without transfusion. Another possible reason is the potential immunomodulation risk of

transfusion. It is known that leucoreduced implementations for ES reduces the risk of nosocomial infections (16). However, mechanisms that mediate immunomodulation in allogeneic transfusion are still not fully elucidated and it is thought that immunomodulation may not be solely of leukocyte origin. In a previous study, which included 10 centers and 5158 cardiac surgery patients from the US and Canada, a 29% increase in the risk of major infection was reported with each unit ES transfusion (17). Similarly, in the TRACS study by Hajjar et al. (18) a 20% increase in the risk of infection with each unit of ES transfusion was reported in cardiac surgery patients. A meta-analysis by Rohde et al. (7), revealed that the restricted transfusion strategy was associated with a reduction in the risk of health care-associated infection in hospitalized patients compared to the liberal strategy. In a recent study by Dupuis et al. (19) which included septic patients, reported an increase in the rate of ICU-associated infection with ES transfusion. Our results, which are consistent with all these data, support the knowledge about the increased risk of nosocomial pathogen-related infections in transfused patients.

In this study, it has been pointed that the patients should be carefully selected for ES transfusion considering its effects on the prognosis and mortality or its potential risks of nosocomial infections as well as being life-saving in the patients with the proper indication. This study has the inherent limitation as a retrospective study as there may be other factors undocumented that may contribute to transfusion. We believe that the results will be improved by larger prospective studies.

Ethics Committee Approval: The ethics committee approval (numbered 2018/36) was held from the ethics committee of the University of Health Sciences, Kanuni Education and Research Hospital.

References

1. FAO, WHO. World declaration and plan of action for nutrition: International Conference on Nutrition, Rome, December, 1992.
2. United Nations Children's Fund, United Nations University, World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. WHO, Geneva, 2001.
3. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(10):CD002042.
4. Nguyen BV, Bota DP, Melot C, Vincent JL. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2003;31(2):406-10.
5. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA.* 2002;288(12):1499-507.
6. Sakr Y, Vincent JL. Should red cell transfusion be individualized? Yes. *Intensive Care Med.* 2015;41(11):1973-6.
7. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;311(13):1317-26.
8. Remy KE, Hall MW, Cholette J, et al. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion.* 2018;58(3):804-15.
9. Vincent JL, Jaschinski U, Wittebole X, et al. Worldwide audit of blood transfusion practice in critically ill patients. *Crit Care.* 2018;22(1):102.
10. Docherty AB, Walsh TS. Anemia and blood transfusion in the critically ill patient with cardiovascular disease. *Critical Care.* 2017;21:61.
11. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. *Anesthesiology.* 2008;108(1):31-9.
12. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Crit Care Med.* 2004;32(1):39-52.
13. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340(6):409-17.
14. Leal-Noval SR, Muñoz-Gómez M, Jiménez-Sánchez M, et al. Red blood cell transfusion in non-bleeding critically ill patients with moderate anemia: is there a benefit? *Intensive Care Med.* 2013;39(3):445-53.
15. Surial B, Burkhart A, Terliesner N, Morgenthaler M, Baè chli E. Adherence to transfusion guidelines: are we prepared for the Smarter Medicine or Choosing Wisely initiative? *Swiss Med Wkly.* 2015;145:1-8.
16. Lannan KL, Sahler J, Spinelli SL, Phipps RP, Blumberg N. Transfusion immunomodulation—the case for leukoreduced and (perhaps) washed transfusions. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;50(1):61-8.
17. Horvath KA, Acker MA, Chang H, et al. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(6):2194-201.
18. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(14):1559-67.
19. Dupuis C, Garroute-Orgeas M, Bailly S, et al. Effect of Transfusion on Mortality and Other Adverse Events Among Critically Ill Septic Patients: An Observational Study Using a Marginal Structural Cox Model. *Crit Care Med.* 2017;45(12):1972-80.

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Adli Tıp Polikliniğinde Rapor Düzenlenen Genç Olguların Değerlendirilmesi

Evaluation of Young People of Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital Outpatient Clinic of Forensic Medicine

Ümit ÜNÜVAR GÖÇEOĞLU¹, Yasemin BALCI¹, Melike ERBAŞ²,
Erhan Serhat DEMİR³, Gülsüm KADI¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Muğla

²Muğla Adli Tıp Şube Müdürlüğü

³Bitlis Adli Tıp Şube Müdürlüğü

Öz

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim-Araştırma Hastanesi Adli Tıp Polikliniğine yansıyan gençlik yaş grubundaki adli olguların değerlendirilmesiyle; bölgesel özelliklerin ortaya konması ve öneriler geliştirmek amaçlanmıştır. Haziran 2014 – Aralık 2016 tarihleri arasında adli raporu düzenlenen 3147 olgu arasında, 15-24 yaş grubunda olan 901 (%28.6) olgunun raporları geriye dönük değerlendirildi. Olguların %71.3'ü erkek, %28.7'si kadın, %40.7'si 15-19 yaş aralığında, %59.3'ü 20-24 yaş aralığındaydı. En sık rapor düzenleme nedeni; travmaya maruz kalma (%82.9) ve zehirlenmeydi (%10.8). Travmaya maruz kalanlarda neden; en sık etkili eylem (%54.5) ve trafik kazalarıydı (%34.7). Etkili eylem nedeniyle yaralananların 24'ü eş şiddeti, bunların 22'si kadın ve üçü 15-19 yaş aralığındaydı. Cinsel istismara maruz kalma oranı %2.8'di. 93 zehirlenme olgusunun 58'i intihar amacıyla toksik madde almıştı. Kaza orijinli yaralanmalar 15-19 yaş aralığında, kaza dışı yaralanmalar 20-24 yaş aralığında daha fazlaydı. Olguların %69.6'sı il merkezinden gönderilmişti, bunu sırasıyla Yatağan, Köyceğiz, Ula ilçeleri izlemekteydi. Olguların %66.8'i Emniyet Müdürlüğü, %13.8'i Jandarma Komutanlığı karakollarından yönlendirilmişti. Olguların %93.7'inde en az bir farklı rapor vardı, %79.2'si ayaktan muayene/televizyonla izlenirken, %20.8'inde hastane yatışı bulunmaktaydı. 20-24 yaş aralığında adli olaylara karışma oranı erkeklerde kadınlardan daha fazla, intihar amaçlı zehirlenmeler kadınlarda ve 15-19 yaş aralığında daha fazla, cinsel suçta maruz kalma kadınlarda ve 15-19 yaş aralığında daha fazladır. Erkek gençlerin daha riskli davranış gösterdiği, 15-19 yaş grubu kadınların şiddete daha açık oldukları sonucuna varılmıştır. Gençlerin ergenlik/gençlik dönemi hakkında bilgilendirilmeleri için ulusal/bölgesel eğitim programları geliştirilmelidir.

Abstract

The objective was to evaluate the young cases of Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital Outpatient Clinic of Forensic Medicine, to reveal regional features and to make suggestions by evaluating these cases. We retrospectively evaluated the medico-legal reports of 901 (%28.6) cases belonging to the age group of 15-24 years; out of 3147 cases that we prepared between June 2014 and December 2016. The 40.7% of cases belongs to the age group of 15-19 years, 59.3% of cases belongs to the age group of 20-24 years; 71.3% was man, 28.7% was woman. The leading causes of reports were exposure to trauma (82.9%) and intoxication (10.8%). Among the trauma exposure cases the leading cause was a battery (54.5%) and traffic accidents (34.7%). There were 24 spousal physical cases of abuse, 22 of them were women and 3 of them were at the age group of 15-19 years. Sexual abuse ratio was 2.8%. There were 93 intoxication cases, 58 of them were a suicidal attempt. Accidental trauma was frequent at the age group of 15-19 years and non-accidental trauma frequency was higher at the age group of 20-24 years. The 69.6% of the cases was from the city center and this was followed by Yatağan, Köyceğiz, Ula districts accordingly. The 66.8% of cases was sent by provincial security directorate, 13.8% by gendarmerie stations. There was at least one other type of record for 93.7% cases, 79.2% was outpatients, 20.8% was having hospitalizations. In the age group of 20-24 years the ratio of involvement in a judicial event for men was higher than women, intoxication due to a suicidal attempt was more frequent among women and the age group of 15-19 years. Involvement in a sexual crime as a victim was more frequent among women and also the age group of 15-19 years. It was concluded that among young men show riskier behaviors and women in the age group of 15-19 years are more vulnerable to violence. Educational programs should be developed to inform youths about adolescence and young people.

Keywords: Forensic Medicine, Medico-legal Report, Trauma, Youth

Anahtar Kelimeler: Adli Rapor, Adli Tıp, Gençlik, Travma

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 15-24 yaş grubu 'genç' olarak tanımlanmaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık yarıya yakınının 25 yaşın altında olduğu ve

büyük çoğunluğunun gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı bildirilmektedir (1). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre de Türkiye'de her 4 kişiden biri gençlik yaş gurubundandır (2). Birçok etken gençlerin toplum içinde iyilik hallerini etkiler; bedensel ve ruhsal değişimler, tüm değişimlere uyum sağlayabilme kapasitesi, duygusal/cinsel dürtülerle baş edebilme gibi etkenler yaşadıkları ortama göre farklılıklar gösterebilir. Çocuk ve gençlerin sağlık halinin iyiliği ve ölüm oranlarının düşüklüğü, genel popülasyonun sağlığı, refahı ve güvenliği için iyi bir göstergedir (3). Çocuk ve gençlerin suç davranışı toplumsal sorun olarak kabul edilir. Bununla birlikte dünyada ve ülkemizde hem çocukların hem de gençlerin adli olgulara karışma sayısı giderek artmaktadır (1,4).

	ORCID No
Ümit Ünüvar GÖÇEOĞLU	0000-0003-1646-7492
Yasemin BALCI	0000-0002-5995-9924
Melike ERBAŞ	0000-0002-6879-8165
Erhan Serhat DEMİR	0000-0001-9995-7213
Gülsüm KADI	0000-0003-3763-1407

Başvuru Tarihi / Received: 13.08.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 27.09.2018

Adres / Correspondence : Ümit ÜNÜVAR GÖÇEOĞLU
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp
Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : umitunuvar@mu.edu.tr

Her türlü dış etkenle kişilerin beden ve ruh sağlığının bozulması ya da ölümüne neden olan durum “adli olay” ve etkilenen kişi de “adli olgu” olarak kabul edilir. Kaza ya da kasten olan yaralanmalar ya da ölümler, zehirlenmeler, intihar ve intihar girişimleri, ani-şüpheli-beklenmedik ölümler adli nitelikte olaylardır. Adli rapor; adli makamlarca hekimlerden bilirkişilik talep edilerek; adli olaya karışan kişinin tıbbi durumunun tespit edilmesi ve sorulan soruların yanıtlanmasını içerecek şekilde düzenlenecek tıbbi bir belgedir (5). Diğer olgularda olduğu gibi gençlik yaş grubundaki olgular da bir adli olaya karıştıklarında, adli/ruhsal muayeneleri ve rapor düzenlenmesi amacıyla adli tıp hizmeti sunan merkezlere yönlendirilmektedir.

Ülkemizde adli tıp hizmetleri; Adalet Bakanlığı'na bağlı Adli Tıp Kurumu ve çevre teşkilatında yer alan Grup Başkanlıkları ve Şube Müdürlükleri ile Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastanelerde Adli Tıp Polikliniği ve üniversitelerin Adli Tıp Anabilim Dalları ile Adli Tıp Enstitüleri tarafından yürütülmektedir (5,6). Muğla'da ise adli tıp hizmetleri Muğla Adli Tıp Şube Müdürlüğü ve Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Adli Tıp Polikliniğinde verilmektedir. Adli olgulara ilk müdahale genellikle acil servislerde yapılmaktadır. Acil servislerde tüm bulguların ve olay özetinin kayıt altına alınması; daha sonra resmi makamlarca rapor talep edildiğinde adli raporun hazırlanabilmesi için gereklidir. Ülkemizde acil birimlerde adli olguların büyük çoğunluğu adli tıp uzmanları dışındaki hekimler tarafından değerlendirilmektedir, bu da sıklıkla yanlışlık ve eksikliklere neden olabilmekte, yargılama sürecini uzatıp olumsuz etkileyebilmektedir (5).

Bu çalışmada adli tıp polikliniğine son 2.5 yıl içerisinde adli birimlerce gönderilerek; muayene edilmesi ve hakkında rapor düzenlenmesi istenilen adli olgular arasında gençlik yaş grubundaki olgular değerlendirilmiştir. Olguların demografik verilerine ulaşmak, adli başvuru sebebi, sıklığı ve bölgesel özellikleri ortaya koymak amaçlanmıştır. Muğla ilinde gençlik yaş grubundaki adli olguların dağılımının belirlenmesiyle önleyici ve geliştirici çalışmalar açısından öneriler geliştirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 01 Haziran 2014 - 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Adli Tıp Polikliniğine başvuran toplam 3147 olgu arasında, 15-24 yaş grubunda olan 901 olgunun raporları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmanın kapsamı 15-24 yaş aralığında doğrudan adli tıp polikliniğine adli makamlarca gönderilen, muayenesi yapılan ve adli raporu düzenlenen olgulardan oluşuyordu. Olguların adli raporlarında kayıtlı bilgiler; yaş, cinsiyet, geldiği yer, olayın gerçekleştiği mevsim-ay, gönderen makam, olay türü, zehirlenme ve cinsel

saldırı yönünden irdelendi ve veriler literatür ile karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme için olgular 15-19 ve 20-24 yaş aralığı olmak üzere iki ayrı yaş grubunda incelendi. Yine travma türleri kaza ve kaza dışı olarak iki grupta toplandı; etkili eylem, kesici delici alet yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları ‘kaza dışı yaralanmalar’ olarak gruplandırıldı; trafik kazaları, iş kazaları, düşmeler, hayvan saldırısı ve elektrik çarpmaları kaza nedenli yaralanmalar olarak gruplandırıldı. İstatistiksel analizler için IBM Statistics Ver. 22.00 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. Veri analizinde, yüzde, oran, ortalama ve standart sapma değerlerinin verildiği tanımlayıcı istatistikler kullanıldı, karşılaştırmalı analizlerde ki-kare değerleri verildi. İstatistiksel kararlarda $p < 0.05$ anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

Bulgular

İki buçuk yıllık periyotta adli tıp polikliniğinde 3147 olguya rapor düzenlenmiş olup, bunlardan 901 olgunun (%28.6) 15-24 yaş grubunda olduğu görüldü. Bu yaş grubu olguların 642'si (%71.3) erkek, 259'u (%28.7) kadındı. Olgular iki farklı yaş aralığında değerlendirildi: 15-19 yaş aralığında 367 (%40.7) olgu bulunmaktaydı ve bunların %53.3'i erkekti. 20-24 yaş aralığında olan 534 (%59.3) olgunun %61.7'si erkek olgulardan oluşmaktaydı. Bu aralıkta erkek olguların sayısının fazlalığı dikkat çekiciydi (Tablo 1).

Tablo 1. Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Yaş Grubu	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
15-19	246	38.3	121	46.7	367	40.7
20-24	396	61.7	138	53.3	534	59.3
Toplam	642	100.0	259	100.0	901	100.0

Ki-kare: 5.394; df: 1; p=0.020

Olguların muayene edilmesi ve rapor düzenlenmesi amacıyla gönderildikleri ilçelerin dağılımı Tablo 2'de verilmektedir. Olguların büyük çoğunluğu %69.6 oranı ile Muğla il merkezinden gönderilmiş, bunu sırasıyla Yatağan, Köyceğiz, Ula ilçeleri izlemiştir.

Muayeneye yönlendiren adli makamların dağılımına bakıldığında; olguların %66.8'i Emniyet Müdürlüğü, %13.8'i Jandarma Komutanlığı tarafından yönlendirildiği görüldü (Tablo 3). Olguların muayene ve rapor düzenlenmesini talep eden adli birimlerin dağılımını vermektedir.

Rapor düzenlenen ay ve mevsimsel dağılıma bakıldığında Kasım ve Aralık aylarında daha fazla rapor düzenlendiği görüldü (Tablo 4), mevsimsel dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 5).

Gönderilen olguların %93,7'sinde Adli Tıp Polikliniğine gelmeden önce düzenlenmiş en az bir raporu daha bulunmaktaydı. Olguların %79,2'si ayaktan muayene/televizyon edilirken, %20,8'inde hastane yatışı olduğu görüldü.

Tablo 2. Olguların rapor düzenlenmesi amacıyla gönderildikleri ilçelerin dağılımı

Geldiği Yer	n	%
Merkez	627	69.6
Yatağan	72	8.0
Köyceğiz	45	5.0
Ula	32	3.6
Marmaris	24	2.7
Bodrum	24	2.7
Ortaca	21	2.3
Kavaklıdere	10	1.1
Milas	10	1.1
Dalaman	11	1.2
Fethiye	11	1.2
Diğer Yer	7	0.8
Datça	6	0.7
Seydikemer	1	0.1
Toplam	901	100.0

Tablo 3. Olguları gönderen adli birimlerin dağılımı

Rapor talep eden birim	n	%
Emniyet Müdürlüğü	602	66.8
Jandarma Komutanlığı	124	13.8
Yargı Birimleri	148	16.4
Cezaevi Müdürlüğü	25	2.8
Diğer	2	0.2
Toplam	901	100.0

Tablo 4. Olguların rapor düzenlenen aylara göre dağılımı

Aylar	n	%
Ocak	62	6.9
Şubat	60	6.7
Mart	75	8.3
Nisan	54	6.0
Mayıs	78	8.7
Haziran	76	8.4
Temmuz	75	8.3
Ağustos	62	6.9
Eylül	68	7.5
Ekim	79	8.8
Kasım	110	12.2
Aralık	102	11.3
Toplam	901	100.0

Tablo 5. Olguların rapor düzenlenen mevsimlere göre dağılımı

Mevsimler	n	%
İlkbahar	207	23.0
Yaz	213	23.5
Sonbahar	257	28.5
Kış	224	25.0
Toplam	901	100.0

Rapor düzenlenmesine neden olan olay türleri açısından en büyük grubu %82,9 oranı ile travmaya maruz kalma oluştururken bunu %10,8 oranı ile zehirlenme olguları izlemekteydi. Cinsel istismara maruz kalma nedeniyle rapor düzenlenme oranı %2,8 bulundu. Tablo 6. olguların cinsiyetine göre

olay türünün dağılımını vermektedir. Erkek olguların kadın olgulardan daha fazla travmaya maruz kaldığı, cinsel istismarın da kadın olgularda çok daha fazla olduğu görülmektedir. Tablo 7 ise yaş gruplarına göre olay türünün dağılımını vermektedir. 20-24 yaş aralığının daha fazla travmaya maruz kaldığı, 15-19 yaş aralığının ise cinsel istismara daha fazla maruz kaldığı görüldü.

Tablo 6. Olguların cinsiyetine göre rapor düzenlenmesine neden olan olay türlerinin dağılımı

Rapora konu olay türü	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Travmaya maruz kalma	589	91.6	158	61.1	747	82.9
Zehirlenme	29	4.5	64	24.7	93	10.3
Cinsel istismara maruz kalma	6	0.9	19	7.3	25	2.8
Adli psikiyatrik olgular	5	0.8	6	2.3	11	1.2
Diğer olgular	13	2.0	12	4.6	25	2.8
Toplam	642	00.0	259	100.0	901	100.0

Ki-kare:129.29; df: 4; p=.000

Tablo 7. Olguların yaş gruplarına göre olay türlerinin dağılımı

Rapora konu olay türü	15-19 yaş		20-24 yaş		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Travmaya maruz kalma	294	80.1	453	84.8	747	82.9
Zehirlenme	36	9.8	57	10.7	93	10.3
Cinsel istismara maruz kalma	17	4.6	8	1.5	25	2.8
Adli psikiyatrik olgular	9	2.5	2	0.4	11	1.2
Diğer olgular	11	3.0	12	2.6	25	2.8
Toplam	642	100.0	259	100.0	901	100.0

Travmaya neden olan olaylar; etkili eylem, trafik kazası, iş kazası, kesici delici alet yaralanması, ateşli silah yaralanması, düşmeler, hayvan saldırıları ve elektrik çarpmaları şeklinde sıralanmıştı. Travma olguları içinde en büyük grubu, halk arasında darp edilme olarak adlandırılan etkili eylem olguları oluşturmaktaydı (%54,5), bunu %34,7 oranı ile trafik kazaları izledi. Etkili eylem nedeniyle yaralananların 24'ü eş şiddeti, bunların 22'si kadın ve üçü 15-19 yaş aralığındaydı. Cinsel istismara maruz kalma oranı %2,8'di. Kaza orijinli yaralanmalar 15-19 yaş aralığında daha fazla iken kaza dışı yaralanmalar 20-24 yaş aralığında daha fazlaydı (p=.000, Ki-kare t-testi) (Tablo 8).

Tablo 8. Travmaya maruz kalan olgularda travmaya neden olan olay türünün yaş gruplarına göre dağılımı

Travma olay türü	15-19 yaş		20-24 yaş		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Etkili eylem	144	49.0	253	58.0	407	54.5
Trafik kazası	127	43.2	132	29.1	259	34.7
İş kazası	12	4.1	21	4.6	33	4.4
Kesici-delici aletle yaralanma	4	1.4	18	4.0	22	2.9
Ateşli silahla yaralanma	3	1.0	10	2.2	13	1.7
Düşme	1	0.3	7	1.5	8	1.1
Diğer*	3	1.0	2	0.4	5	0.7
Toplam	294	100.0	453	100.0	747	100.0

* Hayvan saldırısı n:2, elektrik çarpması n:1, Ki-kare:12.239, P=.000

Tablo 9 travmaya maruz kalan olgularda travmaya neden olan olay türünün cinsiyete göre dağılımını vermektedir.

Tablo 9. Travmaya maruz kalan olgularda travmaya neden olan olay türünün cinsiyete göre dağılımı

Travma olay türü	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Etkili eylem	307	52.1	100	63.3	407	54.5
Trafik kazası	211	35.8	48	30.4	259	34.7
İş kazası	28	4.8	5	3.2	33	4.4
Kesici-delici aletle yaralanma	22	3.7	0	0.0	22	2.9
Ateşli silahla yaralanma	11	1.9	2	1.3	13	1.7
Düşme	6	1.0	2	1.3	8	1.1
Diğer*	4	0.6	1	0.6	5	0.7
Toplam	589	100.0	158	100.0	747	100.0

* Hayvan saldırısı n:2, elektrik çarpması n:1, Ki-kare:2.407, P=0.121

93 zehirlenme olgusunun 58'i intihar amacıyla antidepresan, antibiyotik ve analjezik özellikli ulaşılabilirliği kolay değişik ilaçlar almıştı. Tablo 10 zehirlenme nedeniyle rapor düzenlenen olguların cinsiyete göre dağılımını, Tablo 11 ise yaş gruplarına göre dağılımını vermektedir. Kadın ve erkeklerde (Ki-kare:5.522, P=0.019) ve yaş gruplarında (Ki-kare:3.995, P=0.046) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Tablo 10. Zehirlenme nedeniyle rapor düzenlenen olgularda; zehirlenme nedeninin cinsiyetine göre dağılımı

Zehirlenme nedeni	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İntihar girişimi	13	44.8	45	70.3	58	62.4
Kazaen	16	55.2	19	29.7	35	37.6
Toplam	29	100.0	64	100.0	93	100.0

Ki-kare:5.522, P=0.019

Tablo 11. Zehirlenme nedeniyle rapor düzenlenen olgularda; zehirlenme nedeninin yaş gruplarına göre dağılımı

Zehirlenme nedeni	15-19 yaş		20-24 yaş		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İntihar girişimi	27	75.0	31	54.4	58	62.4
Kazaen	9	25.0	26	45.7	35	37.6
Toplam	36	100.0	57	100.0	93	100.0

Ki-kare:3.995, P=0.046

Tartışma

Muğla'da Üniversite Adli Tıp Polikliniğinde 2.5 yıllık periyotta toplam 3147 olguya rapor düzenlenmiştir. Olguların %28.6'sını (n:901) 15-24 yaş grubu genç olgular oluşturmaktadır. Genç olguların 642'si (%71.3) erkek, 259'u (%28.7) kadın olup, erkek/kadın oranı 2.47 ile benzer çalışmalarla uyumludur (5-10). Yaş gruplarına göre dağılıma bakıldığında da bölgesel olarak gençlik yaş grubunda 20-24 yaş aralığında adli olaylara karışma oranı erkeklerde kadınlardan daha fazla bulunmuştur (Tablo 1). Bu yaş aralığında kaza dışı yaralanmalar dikkat çekicidir. 15-19 yaş grubu kadınların ise

şiddete daha açık oldukları görülmüştür. Genç erkeklerin risk alma ve şiddet eğilimlerinin fazla olduğu, özellikle 15-19 yaş aralığındaki genç kadınların da şiddete daha açık oldukları dikkat çekicidir.

Olguların %66.8'i Emniyet Müdürlüğüne, %13.8'i Jandarma Komutanlığına bağlı karakollardan yönlendirilmiştir ve % 80'i kolluk aracılığı ile getirilmiştir (Tablo 3). Bu da büyük çoğunluğunun adli süreç yaşadığını göstermektedir. İlimizde mevcut Muğla Adli Tıp Şube Müdürlüğü UYAP sistemi ile çalıştığı için ancak mahkemeler ve Cumhuriyet Savcılıkları tarafından gönderilen olgulara hizmet verebilirken, üniversite Adli Tıp Polikliniği ek olarak; savcılık adına çalışan Emniyet Müdürlükleri, Polis ve Jandarma Karakol Komutanlıkları gibi makamlardan yapılan taleplere de hizmet verilebilmektedir. Adli Tıp Şube Müdürlüklerine başvuran adli olguları değerlendiren çalışmalarda Cumhuriyet Savcılıklarından ve mahkemelerden gönderilen olguların daha fazla olduğu vurgulanmıştır (7,8). Sivas'ta Cumhuriyet Üniversitesine başvuran adli olguların değerlendirildiği çalışmada ise yine en fazla olgunun Cumhuriyet Savcılıkları ve savcılık adına çalışan Polis Merkez Amirlikleri ve Jandarma Komutanlıklarından gönderildiği bildirilmiştir (5). Sonuçlar bizim çalışma sonuçları ile uyumludur.

Olguların gönderildiği yerler Muğla merkez (%69.6) ve merkeze en yakın ilçeler olan Yatağan, Köyceğiz ve Ula ilçeleri olmuştur (Tablo 2). Bunda merkeze olan yakınlığın ve ulaşım kolaylığının rolü olduğu düşünülmektedir. Adli olguların değerlendirildiği diğer çalışmalarda benzer şekilde adli olguların en fazla il merkezlerinden gönderildiği bildirilmiştir (5-9).

En fazla rapor Sonbahar mevsiminde ve Kasım-Aralık aylarında düzenlenmiştir (Tablo 4-5). Erzurum'da yapılan bir çalışmada ay bazında Kasım ayında, mevsimsel olarak da bahar aylarında olgu sayısının fazlalığı ve mevsimsel olarak hormonal değişikliklerin rol oynayabileceği bildirilmiştir (8). Manisa'da yapılan çalışmada ise ilkbahar ve yaz aylarında yoğunluk olduğu gösterilmiştir (6). Bu yoğunluk bölgesel farklılıklar içerebilmektedir.

Rapor düzenlenmesine neden olan olay türleri açısından en büyük grubu %82.9 oranı ile travmaya maruz kalma oluşturmuş, bunu %10.8 oranı ile zehirlenme olguları izlemiş, %2.8 oranında cinsel istismara maruz kalma nedenli rapor düzenlendiği görülmüştür (Tablo 6). 20-24 yaş aralığı ve erkeklerin travmaya daha fazla maruz kaldığı, 15-19 yaş aralığı ve kadınların ise cinsel istismara daha fazla maruz kaldığı önemli sonuçlarımızdandır. Sivas'ta (5) yapılan çalışmada adli olguların %1.4'ünün cinsel saldırı olgusu olduğu, Aydın'da (9) bu oranın %3.7, Erzurum'da (8) %1.2 olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda tespit edilen oran benzer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Cinsel saldırı oranının ilimizde ve diğer illerde yapılan

çalışmalarda diğer olay türlerine göre görece az olmasının nedeni cinsel saldırı sıklığının azlığı şeklinde yorumlanmamalıdır; bunun nedeni cinsel saldırı olaylarının çok az bir kısmının yargıya ve hastanelere yansıyor olması ile açıklanabilir (11,12). Çalışmamızda 24 olgunun eş şiddetine maruz kalarak başvurduğu görülmüştür. Bunların 22'si kadın ve üçü de 15-19 yaş aralığındadır. Cinsel istismara maruz kalma oranı her ne kadar gençlik yaş grubunda düşük bulunsun da (%2.8), maruz kalan olguların çoğunluğunun kadın ve 15-19 yaş grubunda olması, yine eş şiddetine maruz kalanların çoğunluğunun kadın ve 15-19 yaş grubunda olması dikkat çekicidir. Bu sonuç 15-19 yaş grubunda erken yaşta evlendirilmiş kadınların şiddete daha açık olduklarını düşündürmektedir.

Travmaya neden olan olay türleri Tablo 8'de sıralanmıştır (etkili eylem, trafik kazası, iş kazası, kesici delici alet yaralanması, ateşli silah yaralanması, düşmeler, hayvan saldırıları ve elektrik çarpmaları). Travma olguları içinde en büyük grubu, halk arasında darp edilme olarak adlandırılan etkili eylem (%54.5) ve trafik kazaları (%34.7) oluşturmaktadır. Trafik kazaları, iş kazaları, düşmeler, hayvan saldırıları ve elektrik çarpmaları; kaza orijinli yaralanmalar olarak gruplandırılmış, etkili eylem, kesici delici alet yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları ise kaza dışı yaralanmalar olarak gruplandırılmıştır. Kaza orijinli yaralanmaların 15-19 yaş aralığında daha fazla olduğu, buna rağmen kaza dışı yaralanmaların ise 20-24 yaş aralığında daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 8-9). Etkili eylem ve trafik kazaları benzer çalışmalarda da en sık olay türü olarak bildirilmiştir (5-10). Güven ve arkadaşlarının (5) çalışmasında olay türlerinde %30.8 ile trafik kazaları ilk sırada, etkili eylem nedeniyle yaralanmalar %26.4 oranıyla ikinci sırada bildirilirken, Türkmen ve arkadaşlarının (10) çalışmasında bu oran %2.2, Yavuz ve arkadaşlarının (13) çalışmasında ise %9 olarak bildirilmiştir. Erzurum'da yapılan bir çalışmada ise etkili eylem %72 oranıyla ilk sırayı alırken ikinci sırada %12.1 oranıyla kesici delici alet yaraları ve %8.7 oranıyla trafik kazaları yer almıştır. Manisa'da yapılan çalışmada ise yaralama eylemleri %42.4 ile ilk sırada, trafik kazaları %38.4 ile ikinci sırada bildirilmiştir (6). Çalışmamızda etkili eylem ve trafik kazaları nedeniyle yaralanmaların ilk sıralarda yer almasında; bölgenin turizm potansiyelinin yüksek olması, mevsimsel olarak nüfus ve trafik yoğunluğunun yükselmesi gibi nedenler olduğu söylenebilir. Bir başka faktör de gençlerin riskli davranışları daha fazla gösterebilmesi ve beraberinde alkol gibi sürüş güvenliğini etkileyen ve riskli davranış potansiyelini arttıran maddelerin kullanımı sayılabilir. İlimizde yapılan otopsi olgularında etil alkol düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada künt/penetran travmalı olguların alkollü olma oranının % 37 olduğu ve diğer gruplara göre

anlamli derecede daha fazla olduğu bildirilmiştir (14).

Çalışmamızda travma nedeni sonrasında zehirlenme olguları (%10.3) ikinci sıklıkta rapor talep edilen olgular olmuştur. Bu oran benzer çalışmalar ile minimal farklılıklar göstermiştir. Sivas'ta (5) yapılan çalışmada bu oran %12.3, Edirne'de (15) yapılan çalışmada %12.1, Bursa'da (10) yapılan çalışmada %9.8 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki 93 zehirlenme olgusunun 58'i intihar girişimi amacıyla çeşitli medikal ilaçlar alan (sıklıkla antidepresan, antibiyotik ve analjezik olgulardır (Tablo 10-11)). İntihar girişimi amacıyla olan zehirlenmeler kadınlarda ve 15-19 yaş aralığında daha fazla tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Sonuç

Çalışmamızın en çarpıcı sonuçları; 20-24 yaş aralığında adli olaylara karışma oranının erkeklerde daha fazla olması, intihar amaçlı zehirlenmelerin kadınlarda ve 15-19 yaş aralığında daha fazla olması, cinsel suça maruz kalmanın kadınlarda ve 15-19 yaş aralığında daha fazla olması şeklinde sıralanabilir. Sonuç olarak travma olgularında erkeklerin, zehirlenme ve cinsel suç olgularında kadınların oranı istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur.

Gençlik yaş grubu adli olguların çoğunluğunda etkili eylem ve trafik kazası sonucu meydana gelen yaralanmaların önenebilir olması anlamlıdır. Adli olaylarda bölgesel profillerin belirlenmesinin gerekli düzenlemeler açısından önemli veriler oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Ülke bazında gençlerin haklarını korumak ve kaliteli bir eğitim alabilmelerini sağlamak, hem gençlerin gelişimi hem de toplumun gelişimi için büyük öneme sahiptir. Bu bağlamda ülke çapında ve bölgesel olarak şiddet konulu, şiddet eğilimleri ile baş edebilme ve cinsellik konularında toplumsal farkındalık geliştirme programları yapılandırılmalıdır. Eğitim müfredatında cinsellik ve şiddet ile baş etme konularının yer bulması sağlanmalıdır. Ergenlik/gençlik dönemi hakkında gençlerin ve toplumun bilgilendirilmeleri için bölgesel eğitim programları geliştirilmeli, ergen/gençlik yaş grubuna danışmanlık verebilecek şekilde sosyal hizmet kurumlarında düzenlemeler yapılmalı, sağlık çalışanlarının da farkındalığı artırılmalıdır. Gençler için güvenli bir çevre oluşturulması, koruyucu ve geliştirici eğitim politikalarının geliştirilmesinde eğitimin yanı sıra yasal düzenlemelerin de gerekli olduğu ve adli olayların azalmasını sağlayacağı görülmektedir.

Etik Kurul Onayı: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 21.09.2018 Tarih ve 139 Sayı ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Preventing youth violence: an overview of the evidence. 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181008/1/9789241509251_eng.pdf?ua=1&ua=1&ua=1. Erişim tarihi: 02.08.2018.
2. TÜİK 2015 raporu; tarih: 15.05.2016, Sayı 21517. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21517>, Erişim tarihi: 02.08.18.
3. Ekman R, Svanström L, Langberg B. Temporal trends, gender, and geographic distributions in child and youth injury rates in Sweden. *Injury Prevention*. 2005;11:29-32.
4. Ayaz M, Ayaz AB, Soylu N. Çocuk ve Ergen adli olgularda ruhsal değerlendirme. *Klin Psik*. 2012;15:33-40.
5. Güven FMK, Bütün C, Yücel Beyaztaş F, Eren ŞH, Korkmaz İ. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp fakültesi hastanesine başvuran adli olguların değerlendirilmesi. *ADÜ Tıp Fak Derg*. 2009;10(3):23-8.
6. Uluçay T, Ziver A, Zeyfeoğlu Y, Yavuz S, Aşirdizer M. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Polikliniği'ne başvuran olguların değerlendirilmesi. *Adli Tıp Derg*. 2006;20(2):22-9.
7. Karaaslan B, Boz H. Samsun Adli Tıp Şube Müdürlüğünde muayene edilen ve rapor düzenlenen çocuk olguların değerlendirilmesi. *Adli Tıp Derg*. 2012;27(1):36-43.
8. Ketenci HÇ, Kır MZ, Başbulut AZ, Beyhun NE. Erzurum Adli Tıp Şube Müdürlüğü'ne müracaat eden olguların değerlendirilmesi. *Adli Tıp Derg*. 2012;27(2):87-93.
9. Aksu H, Karakoç Demirkaya S, Gürbüz Özgür B, Gün B. Aydın ilinde bir yıldaki çocuk ve eren adli olguların değerlendirilmesi. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2013;14:369-77.
10. Türkmen N, Akgöz S, Çoltu A, Ergin N. Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi Acil Servisine Başvuran Adli Olguların Değerlendirilmesi. *Uludağ Üni Tıp Fak Derg*. 2006;31(1):25-9.
11. World Health Organization (WHO). Guidelines for medico-legal care for victims sexual violence, Geneva, 2003.
12. Balcı Y, Erbaş M, Işık Ş, Karbeyaz K. Muğlaadli Tıp Şube Müdürlüğü'ne Başvuran Cinsel Saldırı Olgularının Değerlendirilmesi. *Adli Tıp Bült*. 2014;19(2):87-95.
13. Yavuz MF, Yavuz MS. Adli rapor standardizasyonu ve adli raporlarda görülen eksiklikler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2006;2(50):28-32.
14. Kadı G, Çekiç EG, Erbaş M, Balcı Y. Otopsi yapılan olgularda etil alkol düzeyinin değerlendirilmesi. *Muğla Sıtkı Koçman Üni Tıp Derg*. 2016;3(3):1-4.
15. Altun G, Azmak D, Yılmaz A, Yılmaz G. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran adli olguların özellikleri. *Adli Tıp Blt*. 1997;2(2):62-6.

İnsan Midesindeki Enteroendokrin Hücrelerin Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi

Histochemical and Immunohistochemical Investigation of Enteroendocrine Cells in Human Stomach

Okşan UYAR GAZEZOĞLU¹, Feral ÖZTÜRK², Hülya ELBE², Özgür İLHAN ÇELİK³

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Muğla
²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla
³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Bu çalışma; sağlıklı insan antral mukozasında bulunan enteroendokrin hücrelerden olan, gastrin ve somatostatin hormonlarını salgılayan G ve D hücrelerinin yerleşim, morfoloji ve sıklıklarının immünohistokimyasal teknikler kullanılarak gösterilmesi amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmada materyal olarak, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Birimi arşivlerindeki, 2016 yılında 30 hastadan alınmış mide biyopsi örneklerinden patolojik olmayan antrum bölgesine ait doku blokları seçilmiştir. Bloklardan elde edilen kesitlere Hematoksilen Eozin, PAS, antigastrin ve antisomatostatin immünoboyaları uygulanmıştır. Bu kesitler ışık mikroskopunda incelenmiştir. Çalışmamızda somatostatin immünreaktivitesi gösteren hücreler bezlerin boyun ve bazal bölgelerinde daha yoğun iken, gastrin immünreaktivitesi gösteren hücreler bezlerin boyun kısımlarında daha yoğun olarak gözlemlendi. Hücreler (+) ile (+++) arasında değişen yoğunlukta immünreaktivite gösterdi. Gastrin immünreaktivitesi gösteren hücreler çoğunlukla piramidal şekilli idi. Bu hücrelerin büyük kısmının kapalı tip enteroendokrin hücre olduğu, az bir kısmının ise lümeneye ulaşan açık tip olduğu görüldü. Somatostatin immünreaktivitesi gösteren hücreler ise yuvarlak, eliptik veya piramidal değişik şekillerde izlendi. Bu hücreler de açık tip veya kapalı tip enteroendokrin hücreler olarak gözlemlendi. Gastrin ve somatostatin hormonlarına ait hücre yapısındaki ve sayılarındaki göreceli değişiklikler ve bunların salgıları genellikle sindirim sisteminin normal işlevlerini etkilemekte, hatta klinik belirtilere neden olmaktadır. Sağlıklı hücrelere ait yerleşim ve dağılımların belirlenmesinin, hastalık durumlarındaki yapısal değişikliklerle karşılaştırılıp hastalık ve hücreler arası ilişkilerin ortaya konulmasında kaynak olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Enteroendokrin Hücreler, Gastrin, İmmünohistokimyasal Boyama, Mide, Somatostatin

Abstract

The aim of this study is to investigate the location, morphology and the frequency of the enteroendocrine cells named as G and D cells, which secrete gastrin and somatostatin hormones consequently, in healthy human antral mucosa samples using immunohistochemical techniques. Tissue blocks of antral mucosa specimens of 30 patients that were evaluated as histopathologically normal in 2016 are obtained from Muğla Sıtkı Kocman University Training and Research Hospital Pathology Unit Archive. Hematoxylin-Eosin, PAS, antigastrin and antisomatostatin immunoassays are applied to the sections and the sections examined under light microscope. In this study, while somatostatin immunoreactivity showing cells were observed as more frequent in neck and base of the glands, gastrin immunoreactivity presenting cells located in neck of glands were found more frequently. The cells demonstrated the immunoreactivity in density that changes between (+) and (+++). The cells indicating gastrin immunoreactivity were mostly in the shape of pyramid. Majority of these cells were found as closed type of enteroendocrine cell and the rest was the open type that was in contact with the lumen. Cells showing somatostatin immunoreactivity were observed in round, elliptical or pyramidal shapes. These cells were also observed as open type or closed type enteroendocrine cells. Relative changes in structure and numbers of the cell of gastrin and somatostatin hormones usually affect the normal function of the digestive system and even cause clinical symptoms. We suggest determination of location and distribution related to the healthy cells to be compared with structural changes in disease situations and to be a resource of revealing the intercellular relationship.

Keywords: Enteroendocrine Cells, Gastrin, Immunohistochemical Staining, Somatostatin, Stomach

Giriş

Mide, insan beslenmesinde önemli rolü olan sindirim sistemine ait bir organdır. Mide salgı, motor ve humoral işlevlere sahiptir. Bu faaliyetler ayrı ve farklı olmayıp, normal sindirim sürecini başlatmak için gerekli olan birbiriyle ilişkili fonksiyonları temsil eder. Mide birkaç özel salgı ürününe sahiptir.

	ORCID No
Okşan UYAR GAZEZOĞLU	0000-0002-4367-2670
Feral ÖZTÜRK	0000-0003-1207-5213
Hülya ELBE	0000-0001-7283-2461
Özgür İLHAN ÇELİK	0000-0002-3549-822X

Başvuru Tarihi / Received: 03.01.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 19.08.2019

Adres / Correspondence : Okşan UYAR GAZEZOĞLU
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, Muğla
e-posta / e-mail : oksanuyar48@hotmail.com

Midenin en önemli salgısı olan mide asidine ek olarak, pepsinojen, mukus, bikarbonat (HCO₃⁻) da salgıları arasındadır. Ağızda tükürük enzimleri aracılığıyla başlatılan besin sindirimide bu salgılar ile devam eder. Bu salgıların bazıları sindirim işlevine ek olarak mideyi hasarlanmaya karşı korur. Midenin gıdaların özefagustan alımını, gastrik sekresyonlarla karışmasını ve parçacık boyutunun azaltılmasını ve kısmen sindirilmiş kimusun duodenum içine girmesini düzenleyen birkaç önemli motor fonksiyonu da vardır (1).

Midenin pilor/antrumundaki bezlerde mukus hücreleri ile enteroendokrin hücreler bulunurken az sayıda da esas hücre ve pariyetal hücre bulunur. Sindirim sisteminde bulunan enteroendokrin hücrelerin salgısı peptid yapısında hormon ya da hormon benzeri maddeler olup komşuluk ya da kan dolaşımı yoluyla hedef hücrelerin fonksiyonlarını düzenlerler. Enteroendokrin hücrelerin yerleşimleri

ve dağılımları, hem mide bölümleri hem de bez tabakaları arasında farklılıklar göstermekle birlikte antrumda daha sık gözlenmektedir (2).

Enteroendokrin hücreler, gastrik bezlerin her bölgesinde bulunabilirler ancak en sık taban bölgesinde bulunurlar. Küçük, oval ya da piramidal şekilli hücrelerdir (3). Enteroendokrin hücrelerde az miktarda golgi kompleksi ve az gelişmiş GER ve bol serbest ribozom bulunur. Hücrenin granülleri bazale yakın yerleşmiştir ve salgısını bağ dokusuna doğru boşaltır (4). Çekirdeği bazale yakın yerleşmiştir. Enteroendokrin hücrelerden olan, mide antrum mukozasında yerleşik gastrin ve somatostatin salgılayan G ve D hücreleri sindirim mekanizmasında oldukça önemlidir. Mide bölümleri arasında bu hücrelerin yerleşimleri de farklılıklar göstermektedir.

Sindirim kanalı mukozasında 2 farklı tip enteroendokrin hücre tanımlanmıştır. Bazal laminaya oturan ve lümeneye ulaşmayan hücreler 'enteroendokrin kapalı hücreler' olarak adlandırılır. Bunlar enteroendokrin hücrelerin büyük kısmını oluşturur. Bazıları ise bezin lümenine uzanan mikrovilluslu ince sitoplazmik uzantılara sahiptir, bu hücrelere de 'enteroendokrin açık hücreler' adı verilir. Açık hücreler primer kemoreseptör olarak görev alır. Bu hücrelerin bez lümenine bakan serbest yüzeylerinde, tat tomurcuklarında bulunan tat reseptörlerine benzer reseptörlere sahip oldukları ve bu reseptörlerle bez lümeninin içeriğini örnekleyip, elde edilen bilgiye dayanarak hormonlarını salgıladıkları kabul edilmektedir. Bu reseptörler, G protein-bağlı reseptörlerin T1R ve T2R ailesine aittir. Kapalı hücrelerin salgılaması nöral ve parakrin mekanizmalar ile olmaktadır (5).

Gastrin gıda alımı sırasında asit sekresyonunun ana uyarandır. Gastrik antrumun G hücreleri tarafından üretilir, daha az sayıda incebarsak proksimali, kolon ve pankreasta da bulunur (6). G hücreleri pek çok gastrin granülü içeren geniş tabanlı ve mukozaya uzanan dar baş kısımlarıyla konik şekildedirler. Apikal uçlarında mikrovillusları mevcuttur. Midede gıda sonrası oluşan değişikliklere verilen yanıtlar mikrovilluslar üzerindeki reseptörler aracılığıyla olur. G hücreleri ve diğer gastrik mukoza endokrin hücreleri noradrenalin ve serotonin ile ilgili aminleri içerirler, bu nedenle APUD hücreler olarak da adlandırılırlar (7).

Yüksek dozlarda gastrinin çeşitli etkileri vardır. Ancak temel fizyolojik etkileri mide asidi ile pepsinin salgılanması ve mide, ince ve kalın barsak duvarlarının mukozasının büyümesini uyarmaktır (trofik etki). Gastrin aynı zamanda özefagogastrik sfinkterin de kasılmasına neden olmaktadır (7).

Total vücut somatostatininin %65'i barsaklardan, yaklaşık %5 kadarı da pankreasdan salgılanır (8). Somatostatin antrumda yüksek konsantrasyonda bulunur. Somatostatin D hücrelerinde sentezlenir. İnsan ve diğer memeli

türlerinde somatostatin üreten hücreler; orta derece dansite özelliğinde homojen bir çekirdeğe sahip, yuvarlak ve büyük (200-400 nm) membranla sarılı granüller içerirler. Mide somatostatin hücreleri yakın ilişkili oldukları hedef hücreleri olan pariyetal, ECL ve gastrin hücreleriyle direkt sitoplazmik uzantıları ile ya da indirekt lokal dolaşıma katılarak etki ederler (9). Antrumdan salınan somatostatin G hücrelerinden gastrin salınımını engelleyerek inhibe eder.

Bu çalışmada; sağlıklı insan antral mukozasında mevcut enteroendokrin hücrelerden olan, gastrin ve somatostatin hormonlarını salgılayan G ve D hücrelerinin yerleşim, morfoloji ve sıklıklarının histolojik boyama yöntemlerinden olan immünohistokimyasal teknikler kullanılarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada materyal olarak Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Birimi arşivlerindeki, 2016 yılında 30 hastadan alınmış mide biyopsi örneklerinden patolojik olmayan antrum bölgesine ait doku blokları seçilmiştir. İmmünohistokimyasal boyamada kontrol grubu olarak Bouin solusyonunda tespit edilmiş fare duodenum ve pankreas doku blokları kullanılmıştır. Boyanacak kesitlere Avidin Biotin Peroksidaz (ABC) yöntemi uygulanmıştır.

Deparafinize edilerek suya indirilen kesitlere kullanılacak antikora göre önerilen antijen retrieval uygulaması için sitrat buffer (pH=6) distile su ile karıştırılarak hazırlandı. Bu solusyon içine alınan lamlar mikrodalga fırında 800 watt ısıda 10 dakika, ardından 400 watt ısıda 10 dakika bekletilerek oda ısısında 20 dakika soğumaya bırakıldı. Phosphate Buffer Saline (PBS) ile 5 dakika yıkama yapıldı. SensiTek HRP Anti-Polyvalent (AEC) Ready to Use (Scytek Laboratories, AEN080-IFU) boyama kitinde bulunan % 3' lük Hidrojen peroksit bloktan her kesite 1 damla damlatılıp nemli ortam kabında 10 dakika bekletildi. Kesitler PBS ile 2 kez yıkandı. Kullanıma hazır Scytek kit içinde bulunan süper bloktan damlatılıp nemli ortam kabında 5 dakika bekletildi. PBS ile lamlar tek tek yıkandı. Antigastrin ve Antisomatostatin için kullanılacak olan primer antikolar (poliklonal rabbit antihuman gastrin 20 µl, poliklonal mouse antihuman somatostatin 40 µl) firma önerisine göre dilüe edilerek kesitlere damlatıldı. Bouin solusyonunda fikse edilmiş 2 pankreas kesitinden 1 tanesine primer antikor yerine dilüent damlatıldı. Kapalı nemli ortamda 2 saat bekletildi (Primer antikor dilüsyonları; Gastrin: 1/100, Bioss, USA / Somatostatin:1/100, eBioscience, Inc.). 4 kez PBS ile yıkama yapıldı. Kesitlere primer antikor ile uyumlu biyotinlenmiş sekonder antikor damlatıldı, nemli ortam kabında oda ısısında 15 dakika bekletildi. 4 kez PBS ile yıkama yapıldı. HRP damlatılarak 20 dakika

bekletildi. 4 kez PBS ile lamlara tek tek yıkama yapıldı. AEC kromojenden substrata 2 damla damlatılarak kromojen hazırlandı, kesitler üzerine birer damla damlatılarak dokuların kırmızı renk alması gözlemlendi. Kabın içine alınan PBS solusyonu ile lamlar yıkandı. Distile su ile yıkama yapıldı. Harris hematoxilenle 1 dakika tutularak çekirdek boyaması yapıldı. Akan çeşme suyunda yıkama yapıldı. Distile suya alındı. Kapama mediumu damlatılıp lamel ile kesitler kapatıldı (10).

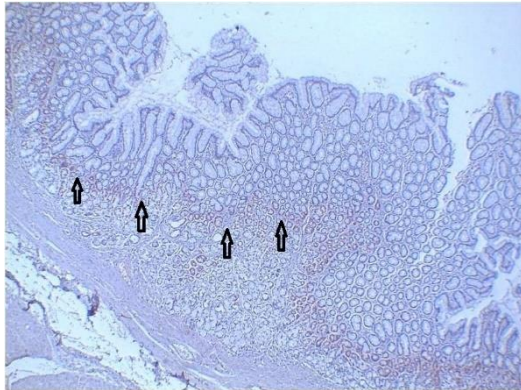
Boyanan lamlar Leica ICC 50 HD mikroskop ve Leica Application Suite (LAS EZ) görüntüleme sistemi ile incelendi ve fotoğrafları çekildi.

Motic Images Plus 2.0 ML görüntüleme sistemi ile immünohistokimyasal olarak boyanmış G ve D hücreleri 100x (10x lens 10x mercek) büyütme ile her biri 0.5 mm² olan 4 alanda sayılarak ortalamaları hesaplandı.

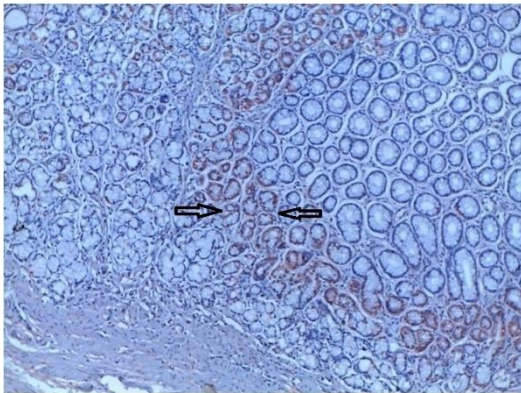
Bulgular

Antigastrin İmmünohistokimyasal Boyama Bulguları:

İmmünohistokimyasal antigastrin boyama ile pozitif boyanan hücrelerin mide antrum bezlerinin boyun bölgelerinde yoğunlaştığı gözlemlendi (Şekil 1 ve 2).

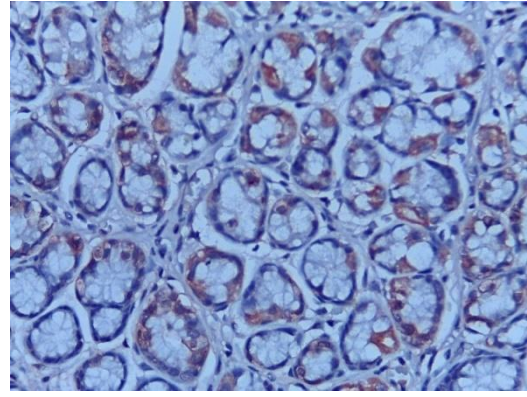


Şekil 1. Mide, lamina propria tabakası içerisinde bulunan gastrik bezlerin orta kısımlarında (boyun bölgesi) izlenen antigastrin immünreaktivitesi (oklar), (Büyütme x40)



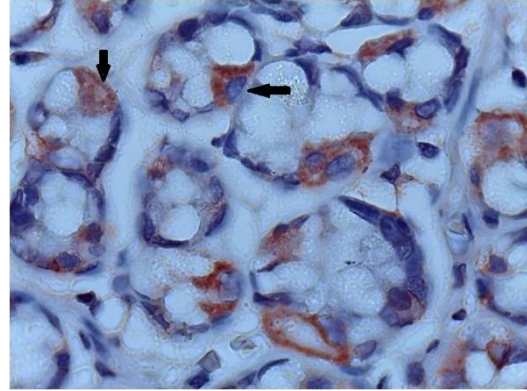
Şekil 2. Antigastrin immünreaktivitesi (kırmızı renkli) (Büyütme x100)

Gastrin ifadesi değişik derecelerde izlendi. Hücrelerde (+) ile (+++) arasında değişen derecelerde boyanma görüldü (Şekil 3).



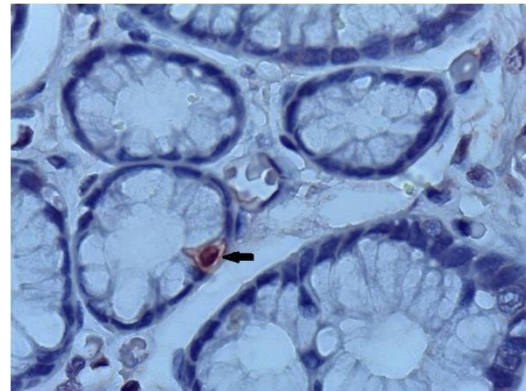
Şekil 3. Mide bezi boyun bölgesi, değişen derecelerde antigastrin immünreaktivitesi (kırmızı renkli hücreler, (Büyütme x400)

Antigastrin pozitif boyanan hücreler büyük büyütmelemlerde incelendiğinde bazı hücrelerde granüllerin bütün sitoplazmaya dağıldığı bazı hücrelerde hücrelerin bazal bölgelerinde toplandığı gözlemlendi (Şekil 2, 3 ve 4).

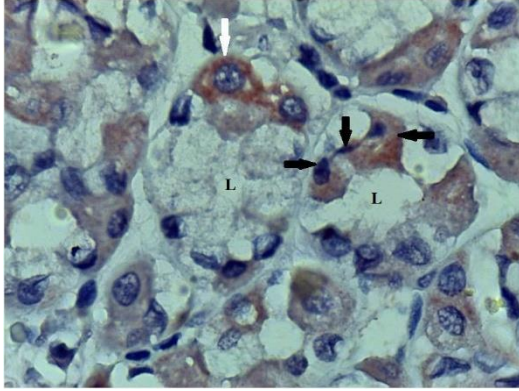


Şekil 4. Antigastrin immünreaktif endokrin hücre ve granüler yapısı (Büyütme x1000)

Hücrelerin büyük kısmı özellikle bezlerin bazalinde yerleşmiş olanlar kapalı tip enteroendokrin hücre görünümünde izlenirken bazı hücrelerin ise lümeneye ulaştığı gözlemlendi (Şekil 5 ve 6). Hücrelerin çoğu kapalı tipteydi ve bir lümen bağlantısı yoktu.

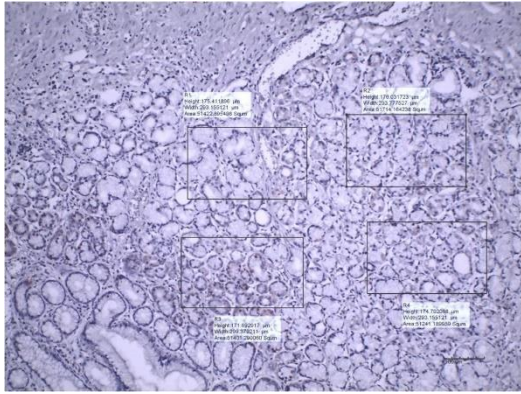


Şekil 5. Mide, antigastrin immünreaktivitesi gösteren lümeneye açılan açık tip enteroendokrin hücre (ok) (Büyütme x1000)



Şekil 6. Mide, antigastrin immünreaktivitesi gözlenen lümen (L) açılan açık tip (siyah oklar) lümen ulaşmayan kapalı tip (beyaz ok) hücreler (Büyütme x1000)

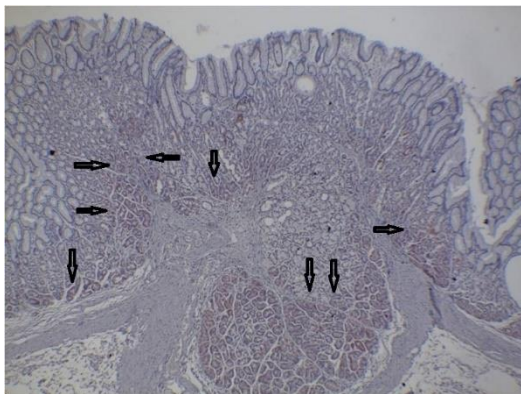
Işık mikroskobu ile immünhistokimyasal olarak tespit edilen G hücreleri, 100x (10x lens 10x mercek) büyütme ile her biri 0.5 mm² olan 4 alanda sayıldı ve ortalaması alındı. Buna göre gastrin G hücrelerinin 0.5 mm² deki ortalama değeri 21.6±15.9 olarak tespit edildi (Şekil 7).



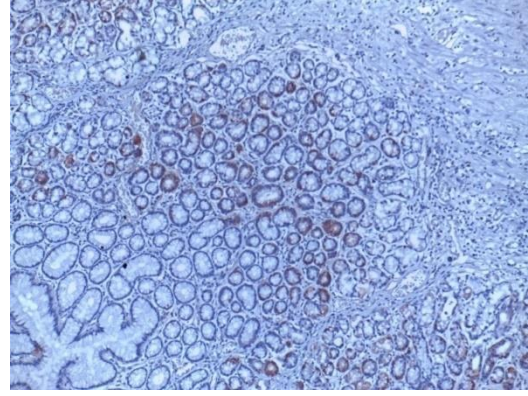
Şekil 7. G hücrelerinin dört bölgede her biri 0.5 mm² de hesaplanan ortalama sayıları

Antisomatostatin İmmünhistokimyasal Boyama Bulguları:

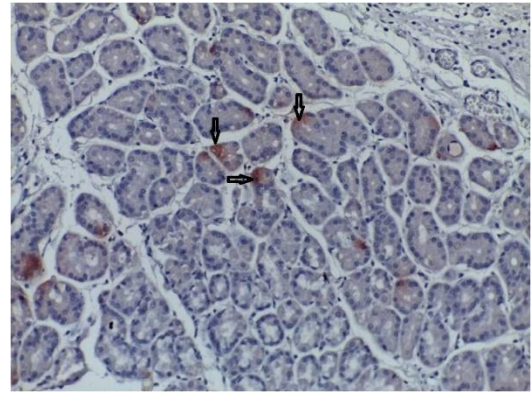
Antisomatostatin pozitif hücreler bez epiteli arasına dağılmış olup kuvvetli boyanma gösterdiler. Boyanan hücreler bezlerin boyun ve taban bölgelerinde izlendi (Şekil 8, 9 ve 10).



Şekil 8. Bezlerin boyun ve taban kısmına yayılmış somatostatin immünreaktif hücreler (Büyütme x40)

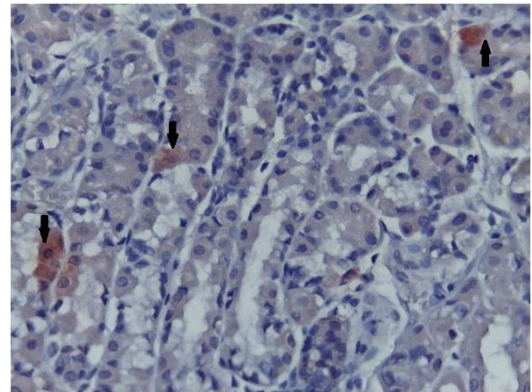


Şekil 9. Antisomatostatin immünreaktivitesi gösteren kırmızı renkli boyanmış D hücreleri (Büyütme x100)



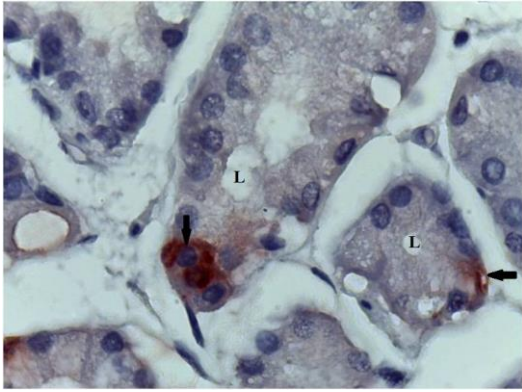
Şekil 10. Bezler arasında boyanmış seyrek D hücreleri (oklar), somatostatin immünreaktivitesi (Büyütme x200)

İmmünreaktif D hücrelerin yuvarlak, eliptik ya da piramidal değişik şekillerde olduğu izlendi (Şekil 11).

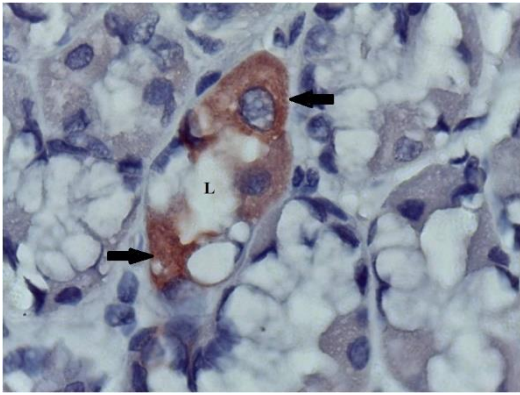


Şekil 11. Yuvarlak çekirdekli D hücreleri (ok) (Büyütme x400)

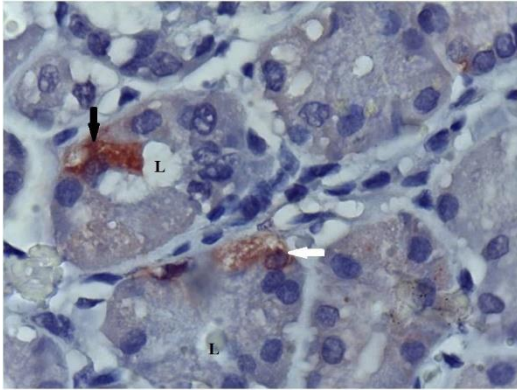
Bu hücrelerin bir kısmının açık tip, bir kısmının ise kapalı tipte olduğu izlendi (Şekil 12,13 ve 14).



Şekil 12. Kapalı tip, yuvarlak merkezi çekirdekli, lümen (L) ulaşmayan enteroendokrin D hücreleri (ok) (Büyütme x1000)

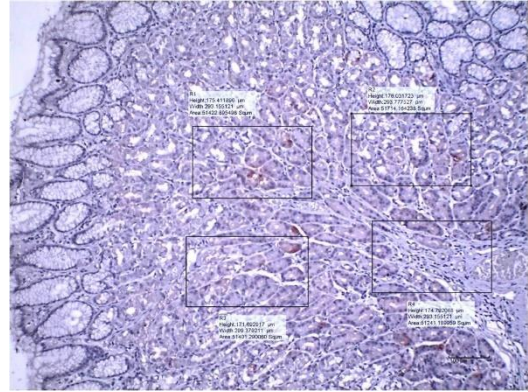


Şekil 13. Açık tip, eliptik çekirdekli, lümen (L) açılan D hücreleri(ok) (Büyütme x1000)



Şekil 14. Açık tip (siyah ok) ve kapalı tip (beyaz ok) enteroendokrin D hücreleri (Büyütme x1000)

Işık mikroskobu ile immünohistokimyasal olarak tespit edilen D hücrelerinin sayısı 100x (10x lens 10x mercek) büyütme ile her biri 0.5 mm² olan 4 alanda immünopozitif hücrelerin sayımı yapılarak ortalaması alındı. Buna göre somatostatin D hücrelerinin ortalama değeri 10.68±9.07 olarak tespit edildi (Şekil 15).



Şekil 15. D hücrelerinin dört bölgede her biri 0.5 mm² de hesaplanan ortalama sayısı

Tartışma

İlk tanımlanan peptit olan gastrin, G hücreleri olarak adlandırılan spesifik endokrin tip hücrelerde lokalize bulunmuştur (11). Bazı hormon ve nörotransmitterler gastrin salınımını artırırken somatostatin gibi bazıları gastrin salınımını inhibe etmektedir (12). Gastrin ve diğer endokrin hücrelerle ilgili pekçok fizyolojik hayvan çalışmaları bildirilmiştir (11,13). Ancak insan gastrik mukozasındaki endokrin hücre yerleşimine odaklanan az sayıda çalışma bulunmaktadır (14-17).

Bu çalışmada sağlıklı insan antral mukozasında yerleşmiş gastrin ve somatostatin immünreaktif hücrelerin sıklığını ve dağılımını belirlemeye çalıştık. 2012 yılında Kasacka ve ark.'nın (18) yapmış oldukları çalışmada; G ve D hücrelerini mukoza epitelindeki prizmatik hücreler arasında dağılmış olarak göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada pilorik mukozanın alt yarısında-bazalinde somatostatin salgılayan D hücrelerini, mukozanın orta 1/3'ünde gastrin salgılayan G hücrelerini tespit etmiş ve sağlıklı insan pilorik mukozasında G hücre sayısını D hücre sayısından daha fazla bulmuşlardır. Bizim çalışmamızdaki dağılım paterni Kasacka ve ark.'nın (18) çalışmasına benzerdir. Çalışmamızda somatostatin immünreaktivitesi gösteren hücreler bezlerin bazal bölgesinde daha yoğun iken, gastrin immünreaktivitesi gösteren hücreler bezlerin orta kısımlarında daha yoğun olarak gözlenmiştir. Bir diğer benzer sonuçta somatostatin salgılayan D hücre sayısının G hücre sayısından daha az bulunması olmuştur.

Kasacka ve ark.'nın (18) çalışmasında G hücrelerinin büyük bir kısmı kapalı tip hücre olup lümen ile ilişkisi bulunmamaktadır. Bazı hücrelerin ise lümeneye ulaştığını gözlemişlerdir. Çalışmamızda tespit edilen endokrin hücrelerde ise, hücrelerin büyük kısmı özellikle bezlerin bazalinde yerleşmiş olanlar kapalı tip enteroendokrin hücre görünümünde izlenirken bazı hücrelerin ise lümeneye ulaştığı gözlenmiştir. Hücrelerin çoğu kapalı tipte olup, bir lümen bağlantısının olmadığı, lümen

ulaşanlarının ise geniş tabanları ve mukozaya uzanan dar baş kısımlarıyla konik şekilde olduğu izlenmiştir.

Kasacka ve ark.'nın (16) çalışmasında antisomatostatin immünreaktif hücreler uzun ince uzantılara sahip olup daha az sayıda tespit edilmiştir. Bu hücreleri daha farklı şekillerde (piramidal, elonge, düzensiz) saptamışlardır. Apikal sitoplazmik uzantıları mide lümenine uzanırken bazal uzantıları bazal membrana ya da yakın komşuluktaki epitelyal hücrelere uzanmaktadır. Tzaneva'nın (16) çalışmasında somatostatin immünreaktif hücrelere güçlü boyanma göstermiş olup bazıları orta derecede boyanmış olarak gözlenmiştir. Başlıca subnükleer nadiren supranükleer boyanma tespit edilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde tespit edilen somatostatin immünreaktif hücreler bez epiteli arasına dağılmış olup kuvvetli somatostatin boyanması gösterdiler. Antisomatostatin immünboyama ile saptanan hücreler bezlerin boyun ve taban bölgelerinde yuvarlak, eliptik ya da piramidal değişik şekillerde izlenmiştir. Çekirdekleri hücre gövdesinin orta bölümünde ve yuvarlak bir yapı göstermekte olup bir kısmının açık tip, bir kısmının ise kapalı tipte olduğu izlenmiştir.

Kasacka ve ark.'nın (18) çalışmasına kadar sağlıklı insan sindirim sistemi içerisindeki endokrin hücre sayısına ait onların yaptığı büyüklükte başka bir çalışma yapılmamıştır. Kasacka ve ark. 0.785 mm² alanda ortalama 83.6 G hücresi bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise 0.5 mm² alanda 21.6 G hücresi tespit edilmiştir. Kasacka ve ark.'nın çalışmasında 0.785 mm² alanda bulunan D hücrelerinin ortalama değeri 31.8 iken bizim çalışmamızda bulunan D hücrelerinin ortalama değeri 10.68 olarak bulunmuştur. Bu farklılık çalışmalara alınan deneklerin geniş bir evrende yer almasından ve boyama yöntemlerinin standart olmamasından kaynaklanmış olabilir.

Öte yandan Tzaneva M.A.'nın (16), 2003'te yapmış olduğu çalışmada G hücreleri antral bezin üst yarısında bulunmuştur. Antisomatostatin pozitif hücreler tüm mukoza boyunca düzgün yerleşmiş ve bu hücreler özellikle antral bezin üst-ortasında dağılmışlardır. Buradaki D hücrelerinin yerleşimine ait bulgular hem Kasacka ve ark.'nın hemde bizim yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçlarından farklıdır. Bu farklılık da farklı antiserumlar, farklı boyama yöntemi ve farklı örneklemeden kaynaklanmış olabilir.

El-Salhy ve ark.'nın yapmış olduğu irritabl barsak sendromlu hastalarla ilgili bir çalışmada hastalar üç gruba ayrılıp kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hasta grubun hepsinde gastrin G hücre yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermiştir (19).

Fonksiyonel dispepsili hastalarda yapılan bir çalışmada ise kontrol grubu fonksiyonel dispepsisi olup gastrik boşalma zamanı gecikmiş hastalar ve fonksiyoneldispepsisi olup gastrik boşalma zamanı

normal olan hastalarla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada gastrik antrumdaki G hücreleri ağırlıklı olarak alttaki 2/3 mukoza ve nadiren üst 1/3 mukozada görülmüştür. G hücreleri yuvarlak, elips, üçgen ya da düzensiz şekillerde gözlenmiş olup D hücreleri ağırlıklı olarak alt 1/3 mukoza ve nadiren üst 2/3 mukozada gözlenmiştir. D hücre görünümleri de G hücrelerine benzer saptanmıştır. Bu dağılım bizim yaptığımız çalışmadaki normal birey gastrik mukoza G ve D hücre dağılımı ile paralel sonuçlanmıştır (20).

Sonuç olarak, bu çalışmada, midede bulunan enteroendokrin hücrelerden olan, gastrin ve somatostatin salgılayan G ve D hücreleri, immünohistokimyasal teknikler kullanılarak ışık mikroskopik düzeyde incelenmiştir.

İmmünohistokimyasal teknikler kullanılarak gastrin ve somatostatin salgılayan G ve D hücreleri saptanmıştır. Bu yöntemle tespit edilen hücreler örnekler arasında farklı yoğunluklarda gözlenmiştir. Gastrin antikoru ile saptanmış hücrelerin genellikle bez epitelinin orta 1/3'lük kısmında yoğunlaştığı sayılarının da somatostatin salgılayan hücrelerin sayısına oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Somatostatin salgılayan D hücreleri antisomatostatin antikoru kullanılarak gösterilmiştir. Bu hücre yapısının da farklı örneklerde farklı yoğunlukta olmasının yanında, lamina propria bulunan bez yapısına ait daha sıklıkla bazal 2/3'lük kısmında yoğun olduğu gözlenmiştir. Somatostatin salgılayan hücre sayısı ise gastrin salgılayan hücre sayısına oranla daha az sayıda bulunmuştur.

Gastrin ve somatostatin hormonlarına ait hücre yapısındaki ve sayılarındaki göreceli değişiklikler ve bunların salgıları genellikle sindirim sisteminin normal işlevlerini etkiler, hatta klinik belirtilere neden olur. Sağlıklı hücrelere ait yerleşim ve dağılımlar hastalık durumlarındaki yapısal değişikliklerle karşılaştırılıp hastalık ve hücreler arası ilişki gelecek çalışmalarda hastalığın patofizyolojisini anlamada bizlere yardımcı olacaktır. Farklı genetik özelliklere sahip toplumlarda hatta kadın ve erkek arasındaki farkları görebilmek için bu gruplardan oluşmuş yeni çalışmalar gerekli olacaktır. Böylelikle gastrointestinal sisteme ait özellikle mideye ait hastalıkların patofizyolojine katkıda bulunulabilir.

Bu çalışmadan elde edilen antrumda bulunan G ve D hücrelerine ait immünohistokimyasal özellikleri ve dağılımları ile ilgili bulguların ileride yapılacak olan histomorfolojik ve fizyolojik çalışmalara kaynak olabileceği düşünülmüştür.

Etik Kurul Onayı: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan 02.07.2015 Tarih ve 98 Sayı ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Eşrefoğlu M. Özel Histoloji. İstanbul Tıp Kitapevi. 2016.
2. William KO, Nahrney PC. Netter Temel Histoloji. Öncü Basımevi (Güneş tıp kitapçevleri). 2009.
3. Fawcett DW. A Textbook of Histology.1994;599-615.12a ed. London:Chapman Hall.
4. Çetin H. Sıçan Sindirim Kanalının Onkogenezi ve Gastrin Hücreleri Doktora Tezi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.1997.
5. Ross MH, Pawlina W. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. 2014;574-86.
6. Shulkes A., Baldwin G. Biology and pathology of non-amidated gastrins. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2001;234:123-8.
7. Şimşek H. Gastroenteroloji, Midenin Sekretuar Fonksiyonları. Hekimler Yayın Birliği.1993.
8. Patel YC, Wheatly TM, Ning C. Multiple Forms of immunoreactive somatostatin: comparison of distribution in neural and non-neural tissues and portal plasma of the rat. Endocrinol.1981;109:1943-9.
9. Asakawa A, Inui A, Kaga T. Ghrelin is an appetite stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin.Gastroenterology. 2001;120:337-45.
10. Culling CFA, Allison RT, Barr WT. Cellular Pathology Techniques. London:4th edit. 1985;475-7.
11. Timurkaan S, Timurkaan N, Ozkan E, Girgin M. Immunohistochemical distribution of somatostatin, glucagon and gastrin in the gastric fundus of the citellus (*Spermophilus xanthopyrmnus*). J Anim Vet Sci Adv. 2009;8:2210-4.
12. Waldum HL,Sandvik AK, Brenna E,Peterson H, Gastrin-Histamine sequence in the regulation of gastric acid. Secretion Gut.1991;32: 698-701.
13. Vinik AL, Gagarella TS, O'Dorisio TM, Shapiro B,Wagner L. The distribution and characterization of somatostatin-like immunoreactivity in epithelial cells,submucosa and muscle of the rat stomach and intestine. Endocrinol. 1981;109:1921-6.
14. Liu Y, Vosmaer GD, Tytgat GN, Xiao SD, Ten Kate FJ. Gastrin (G) cells and somatostatin (d) cells in patient with dyspeptic symptoms:Helicobacter pylori associated and non-associated gastritis. J Clin Path 2005;58:927-31.
15. Tzaneva MA. Effects of duodenogastric reflux on gastric cells, somatostatin cells and serotonin cells in human antral gastric mucosa. Path Res Prac.2004;200:431-8.
16. Tzaneva MA. Ultrastructural immunohistochemical localization of gastrin, somatostatin and serotonin in endocrine cells of human antral gastric mucosa. Acta Histo. 2003;105:191-201.
17. Xie XZ, Zhao ZG, Qi DS, Wang ZM. Assay of gastrin and somatostatin in gastric antrum tissues of children with chronic gastritis and duodenal ulcer. W J Gastro. 2006;12:2288-90.
18. Kasacka I, Lebkowski W, Janiuk I, Lapinska J, Lewandowska A. Immunohistochemical identification and localisation of gastrin and somatostatin in endocrine cells of human pyloric gastric mucosa. Fol Morph. 2012;71:39-44.
19. El-Salhy M, Gilja OH, Hatlebakk JG, Hausken T. Stomach antral endocrine cells in patients with irritable bowel syndrome. Inter J Mol Med. 2014;34:967-74.
20. Rong-He M,Song Y, Zhi F. Gastrointestinal hormone abnormalities and g and d cells in functional dyspepsia patients with gastric dysmotility. W J Gastro. 2005;11(3):443-6.

The Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment on Hypoxia Inducible Factor-1 α , Inducible Nitric Oxide Synthase and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Patients with Diabetic Foot Wound

Hiperbarik Oksijen Tedavisinin, Diyabetik Ayak Yarası Olan Hastalarda Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör-1 α , İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Seviyeleri Üzerine Etkisi

Serkan ERGÖZEN¹, Hakan AY²

¹Muğla Sıtkı Koçman University School of Medicine, Underwater and Hyperbaric Medicine Department, Muğla
²Anadolu Hyperbaric Oxygen Treatment Center, İstanbul

Abstract

A number of studies have proved that hyperbaric oxygen therapy (HBOT) contributes to wound healing by improving hypoxic wound site. However, the mechanisms, by which the enhanced oxygen in the wound site contributes to wound healing, still remain to be elucidated. This study aimed to investigate the effects of the HBOT on hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), inducible nitric oxide synthase (iNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels that we consider influential on diabetic foot healing. 20 patients were included in the study with diabetic foot wounds of Wagner classification grade 2-3 and 4. Tissue samples from the patients' wounds were taken before the first HBOT session and after the 10th session by curettage and stored at -82 °C. Upon collection of all samples, expressions of the stated parameters were examined through polymerase chain reaction (PCR) study. The results revealed that the increase in HIF1- α has a meaningful correlation with the increase in iNOS and VEGF (p<0.05). VEGF, iNOS and HIF1- α levels in patients who underwent major or minor amputations went up; while all parameters in patients who recovered indicated decline which is statistically non-significant. According to these data, we concluded that HBOT inhibited prolonged hypoxic stimulus and decreased both the levels of the mentioned parameters and the negative effects of prolonged and intense expressions of them on wound healing.

Keywords: Diabetic Foot, Hyperbaric Oxygen, Hypoxia Inducible Factor, Wound Healing

Öz

Hiperbarik oksijen tedavisinin (HBOT) hipoksik yara ortamını düzelterek yara iyileşmesine katkıda bulunduğu birçok çalışmayla kanıtlanmıştır. Ancak yara bölgesinde arttırılan oksijenin hangi mekanizmalarla yara iyileşmesine katkıda bulunduğu halen aydınlatılmaya çalışılan bir konudur. Bu çalışma diyabetik ayak iyileşmesinde etkisi olduğunu düşündüğümüz hipoksiyle indüklenebilir faktör-1 α (HIF-1 α), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri üzerine HBOT' nin etkilerini araştırmayı amaçlamıştır. Çalışmaya Wagner sınıflaması evre 2-3 ve 4 diyabetik ayak yaralı olan 20 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaralarından küretajla ilk HBOT seansı öncesi ve 10. seans sonrası doku örnekleri alınmış ve -82 °C' de saklanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra, bahsedilen parametrelerin ekspresyonları polimeraz zincir reaksiyonu çalışmasıyla değerlendirilmiştir. Sonuçlar HIF1- α ' daki artışın, iNOS ve VEGF' deki artışla anlamlı korelasyonu olduğunu göstermiştir (p<0.05). Majör ve minor amputasyona giden hastalarda VEGF, iNOS ve HIF1- α seviyeleri artarken iyileşen hastalarda tüm parametreler düşüş göstermiştir, ki bu farklar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Bu verilere göre HBOT' nin uzamış hipoksik stimulusu inhibe ettiği ve bahsedilen parametrelerin seviyeleri ile bunların uzamış ve yoğun ekspresyonlarının yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkilerini azalttığı sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Ayak, Hiperbarik Oksijen, Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör, Yara İyileşmesi

Introduction

Diabetic foot is a serious chronic complication of diabetes mellitus. It is estimated that approximately every 30 seconds one extremity is amputated because of diabetic foot and this information shows us how dramatic a diabetic foot is. The risk for a diabetic patient to have a diabetic foot wound is %15 in his/her lifetime (1). Diabetic foot treatment needs

intensive effort and gives economical burden to social security systems.

HBOT is a treatment modality which is effectively used in several diseases including diabetic foot wounds. It is applied in a specially constructed pressure chamber and patient breathes oxygen periodically from a mask, hood, endotracheal tube or chamber environment (if the chamber is pressurized by oxygen) while chamber pressure is higher than 1 atmosphere.

Several mediators which affect wound healing and produced in the hypoxic environment of wound are the scope of many studies. HIF-1 α , VEGF and iNOS are attracted attention for this reason.

HBOT corrects tissue oxygenation thus it activates or deactivates many mediators at the cellular level. So it is very important to clarify physiologic basis of HBOT to better understand its action.

Serkan ERGÖZEN ORCID No
0000-0003-1171-3703
Hakan AY 0000-0003-1325-9970

Başvuru Tarihi / Received: 14.08.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 18.09.2018

Adres / Correspondence : Serkan ERGÖZEN
Muğla Sıtkı Koçman University School of Medicine, Underwater
and Hyperbaric Medicine Department, Muğla
e-posta / e-mail : serkanergozen@mu.edu.tr

HIF-1 is the main transcription factor which regulates more than one hundred genes under hypoxic conditions (2). The genes which HIF-1 regulates are responsible for oxygen homeostasis and glucose-energy metabolism (3). Its deficient or excessive amount impairs the wound healing.

Nitric oxide (NO) takes part of vasodilatation, angiogenesis, inflammation and different kinds of immune responses. iNOS causes high amounts of NO synthesis in some pathologic conditions. iNOS deficiency is related to delayed wound healing and also its over production causes cytotoxicity. High VEGF levels result in leaky vessels which also impairs wound healing.

Material and Method

Patient Selection: The study group was selected among the patients who applied to our Hyperbaric Medicine Department between October 2008 – July 2009 with diabetic foot wound. All patients were classified according to Wagner Ulcer Classification (Table 1). Wagner grade 2, 3 and 4 patients were included in the study while the other grades were excluded.

Table 1. Wagner ulcer classification

Grade	Lesion
0	No ulcer; but may have deformity, hyperkeratosis or cellulitis
1	Partial or full thickness superficial ulcer
2	Deep ulcer without abscess or osteomyelitis (extending to ligament, tendon, joint capsule, or deep fascia)
3	Deep ulcer with abscess or osteomyelitis
4	Localized gangrene of forefoot, toe or heel
5	Gangrene of the entire foot

All Wagner grade 2, 3 and 4 patients were also examined for systemic hypoxic conditions such as chronic obstructive lung disease, severe congestive heart failure, end-stage renal failure and severe anemia with Hb<9 gr/dl and excluded from the study if they had one or more of these conditions.

Patients were examined for the HBOT suitability beforehand. Exact and relative contraindicative conditions (except mild upper respiratory tract infections and fever below 38.5°C) were also excluded from the study.

Finally, total of 20 patients with Wagner grade 2, 3 and 4 diabetic foot were included in the study.

A written consent, which was approved by Ethics Committee (11.11.2008/123), was signed by each patient.

Sampling: After purifying the wound from debris with physiologic saline solution, tissue sample was taken from the wound-dermis border by curettage. Samples were stored in sterile eppendorf tubes at -82°C until the laboratory studies were performed. These procedures were done before the first and after the tenth HBOT session.

HBOT Procedure: A multiplace chamber was used (Hipertech-Zyron12/Turkey) and 120 minute-treatment sessions were applied to the patients at 2.5 ATA (atmosphere absolute) daily (5 days of week). This 120 minute-treatment session consisted of 20 minute-compression phase with air, three 25 minute-oxygen periods via mask and two 5 minute-air breaks between these oxygen periods and 15 minute-decompression phase. So the patients breathed O₂ total of 75 minutes during a session.

PCR Analysis: 30 mg tissue sample for each patient and RNA isolation kit (eZNA, Total RNA Mini Kit, Omega Bio-tek, USA) were used for RNA isolation. During RNA isolation the standart procedure provided by the manufacturer was followed. The primers used for the study were Eurofins MWG Operon, Germany (Table 2).

Table 2. Primers used in the study

	Forward (5' - 3')	Reverse (5' - 3')
HIF-1 α	CTAGCCGGAGGAAGAAGAACTATGAAC	CCCACACTGAGGTTGGTTACTGT
VEGF	ACTGCCATCCAATCGAGACC	GATGGCTGAAGATGTACTIONGATCT
iNOS	TCAAATCTCGGCAGAATCTACAAA	CAGGAGAGTTCACCAGGATG

Following RNA isolation, dNTP, primer, Reverse Transcriptase (RT) and RT buffer solution were added to 10 μ L isolated RNA for each sample. This mixture was processed at 37°C for 1 hour and at 95°C for 5 minutes to synthesize cDNA.

cDNA samples were processed by using Syber green (Brilliant II Syber Green, Agilent Technologies, USA) at Mx3005P (Stratagene, USA) Real Time PCR equipment.

Results were evaluated by measuring the fluorescence values which the samples took and by calculating percentage ratios.

Statistical Analysis: Statistical analysis was done by using SPSS 16.0. Results were given as mean \pm standart deviation and percentage. For statistical comparison among independent groups, non-parametric Wilcoxon test was used. P<0.05 was accepted as statistically significant.

Results

16 patients (80%) were male and 4 (20%) were female. Average age 63.1 (\pm 7.1) years; diabetes duration 15.5 (\pm 6.6) years; fasting glucose level 197.7 (\pm 49.18) mg/dl; HbA1c 9.06 (\pm 2.0) %; BMI 27.89 (\pm 3.46); sedimentation 57.9 (\pm 37.24) mm/h; CRP 38.8 (\pm 50.5) mg/l; Hb 12.3 (\pm 1.95) gr/dl; Hct 37.34 (\pm 6.53) %; WBC 9880 (\pm 4409) /mm³. 8 patients experienced (40%) minor or major amputation and 12 patients recovered (60%).

Mean PCR values are given for before the first and after the tenth HBOT session, respectively: HIF1- α 5502.85 (\pm 2314.11), 5023.35 (\pm 1337.00);

iNOS 5479.95 (± 1580.30), 5448.40 (± 1467.29);
VEGF 6026.30 (± 1838.08), 5949.30 (± 2313.13)
(Fig.1).

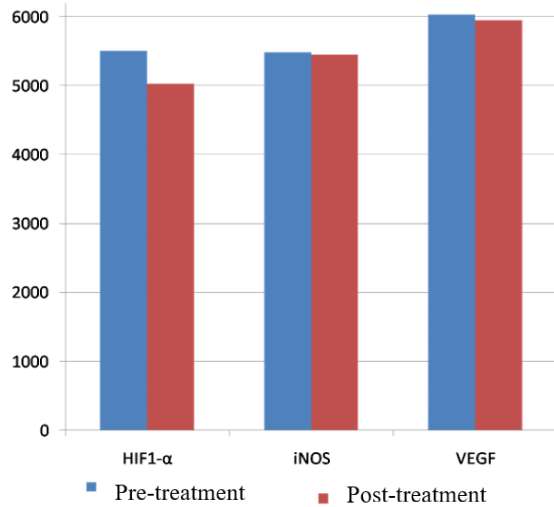


Figure 1. Average values of the parameters (Pre and Post-treatment)

The increase in HIF1- α has a meaningful correlation with the increase in iNOS and VEGF ($p < 0.05$). VEGF, iNOS and HIF1- α levels in patients who underwent major or minor amputations went up; while all parameters in patients who recovered indicated a decline which is statistically non-significant. PCR analysis of the mentioned parameters are shown at Fig. 2 (HIF1- α), 3 (iNOS) and 4 (VEGF).

Discussion

Zhang Q et al. (4) studied the effects of HBOT on an ischemic wound model on rats and reported that HBOT showed its beneficial effects by means of HIF-1 α downregulation. This study also reported that this downregulation caused decrement of cell apoptosis and wound inflammation.

Halterman et al. (5) showed that high and prolonged HIF-1 α levels changed the adaptive form of HIF-1 (HIF-1 α + HIF-1 β) into the pathologic form of HIF-1 (HIF-1 α + p53) which caused apoptotic cell death on a cerebral ischemia-hypotension model. The severity and the duration of hypoxia states whether the HIF-1 becomes adaptive or pathologic form (6).

In experimental global ischemia and subarachnoid hemorrhage models, HBOT was shown to decrease HIF-1 α and most genes controlled by it. Thus the apoptotic cell death decreased. Theoretically, HBOT can decrease the pathologic form of HIF-1 α (HIF-1 α + p53) by means of its hyperoxic effect in hypoxic tissues (6).

In this study, we found decreased levels of HIF-1 α expression in patients whose wounds recovered and increased levels of HIF-1 α expression in patients who underwent amputation. It is well known that

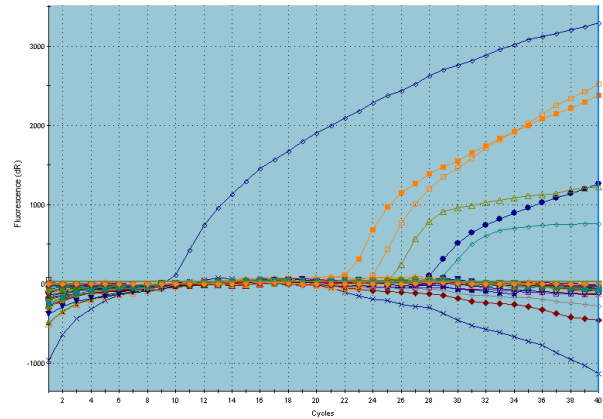


Figure 2. PCR Analysis for HIF1- α

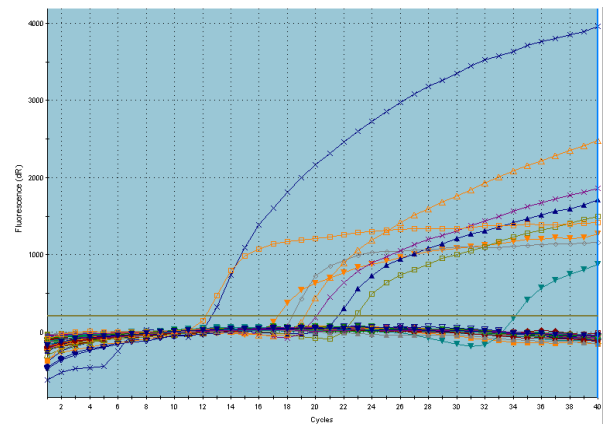


Figure 3. PCR Analysis for iNOS

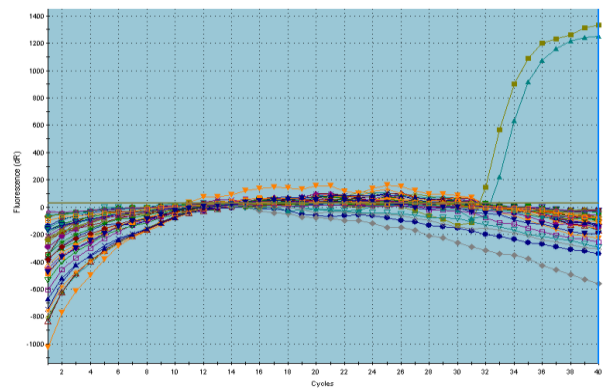


Figure 4. PCR Analysis for VEGF

most diabetic patients have ischemia and hypoxia due to peripheral arterial disease. HBOT seems to decrease HIF-1 α levels by its hyperoxic effect and prevents cell apoptosis in diabetic foot wounds as mentioned by Zhang Q et al. (4) in an ischemic wound model. Further studies should include tissue oxygen tension measurements to show the correlation between normalisation of tissue oxygenation and HIF-1 α levels.

Hypoxia increases iNOS expressions via HIF dependent pathway (7). Activation of HIF due to hypoxia leads to expression of some genes which decreases oxygen demand and also provides oxygen supply. One of these mentioned genes is iNOS (8,9). Our findings support the correlation between HIF and iNOS.

Thomas et al. (10) showed that when NO synthesis was below a critical level in diabetic foot wound, the wound failed to heal. In hypoxic and inflammatory conditions NO levels are majorly in control of iNOS. Hypoxic and inflammatory nature of diabetic foot induces iNOS and leads to NO production (11). Jude et al. (12) reported higher iNOS protein levels and enzymatic activity in diabetic patients' skin than non diabetics'. And it was reported that iNOS deficient mice showed delayed wound healing and after adenoviral transfer of iNOS gene, healing rate became normal levels (13). If NOS activity is blocked, collagen synthesis and wound healing are impaired (14,15). Delayed wound healing accompanies to decreased NO (16,17).

Cross et al. (18) showed prolonged high NO levels, produced by iNOS, were proinflammatory and destructive. NO shows its cytotoxic effects via peroxynitrite (19).

When these studies are evaluated, it is clear that both low and high NO levels impair wound healing. Our study showed low iNOS levels in patients who healed and high iNOS levels in patients who underwent amputation. This result shows us when HBOT manages to normalize the oxygenation of diabetic foot wound, iNOS activity and NO levels decrease to optimal levels. So the cytotoxic effects of high NO concentrations are blocked and wound healing can occur.

One of the most important steps of wound healing is angiogenesis which is induced by VEGF. VEGF production is mainly stimulated by hypoxia. Theoretically, it can be said that hyperoxia induced by HBOT suppresses VEGF, but some studies report the opposite (20).

Some in vitro studies showed that hyperoxia led to upregulation of PDGF receptors and some oxidants (like hydrogen peroxide) increased VEGF production in endothelial cells and keratinocytes. In addition to these, it was also reported that macrophages and endothelial cells exposed to hyperoxia upregulated IL-8, TGF- β and VEGF mRNA (20).

Hypoxic periods between HBOT sessions are believed to increase VEGF protein levels in wound fluid and oxidants were reported to increase VEGF levels in macrophages. It is also believed that the high pO₂ levels cause oxidant production from leukocytes and this process leads to VEGF production.

Shenberger et al. (21) reported the decrease of VEGF mRNA levels in lungs due to hyperoxia. Zhang Q et al. (4) showed a peak in VEGF expression in an ischemic wound model on rats at the 7th day but the HBOT group showed significant decrease.

In a recently published article by Zhang M et al. (22) reported decreased HIF-1 α and VEGF expressions in patients' keloid tissue who had HBOT

compared to non-HBOT keloid group and declared differences between HBOT and non-HBOT groups were statistically significant. They explained this decrease by an increase of oxygen in keloid tissue due to HBOT. Correspondingly, Lu et al. (23) applied HBOT to mice with glioma and showed statistically significant decrement of HIF-1 α and VEGF expression in tumor tissues compared to non-HBOT control group. They stated that HBOT enhanced pO₂ in tumor tissues and caused low expression of HIF-1 α and VEGF.

Our study showed that the VEGF expression decreased with HBOT in patients who healed and increased in patients who underwent amputation. So it can be said that when the wound bed is oxygenated well enough with HBOT, excessive VEGF expression becomes limited.

Conclusions:

Our research showed that HBOT decreased HIF-1 α , iNOS and VEGF levels in diabetic foot wounds which recovered. We concluded that HBOT inhibits prolonged hypoxic stimulus and decreases both the levels of the mentioned parameters and the negative effects of prolonged and intense expressions of these on wound healing even if the differences between pre and post-treatment are not statistically significant. However small size of the study group and early sampling at the tenth session might have affected our results.

Ethics Committee Approval: Gülhane Military Medical Academy Ethics Committee Permission was obtained with the letter dated 11.11.2008 and numbered 123.

References

1. Palumbo PJ, Melton LJI. Peripheral vascular disease and diabetes. In National Diabetes Data Group (ed): Diabetes In America (NIH publ. no. 495-1468). 1995; 401-8. 2nd ed. Washington, DC, US. Government Printing Office.
2. Semenza GL. Perspectives on oxygen sensing. Cell. 1999;98(3):281-4.
3. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 and the molecular physiology of oxygen homeostasis. J Lab Clin Med. 1998;131(3):207-14.
4. Zhang Q, Chang Q, Cox RA, Gong X, Gould LJ. Hyperbaric oxygen attenuates apoptosis and decreases inflammation in an ischemic wound model. J Invest Dermatol. 2008;128(8):2102-12.
5. Halterman MW, Federoff HJ. HIF-1 α and p53 promote hypoxia-induced delayed neuronal death in models of CNS ischemia. Exp Neurol. 1999;159(1):65-72.
6. Calvert JW, Cahil J, Yamaguchi-Okada M, Zhang JH. Oxygen treatment after experimental hypoxia-ischemia in neonatal rats alters the expression of HIF-1 α and its downstream target genes. J Appl Physiol (1985). 2006;101(3):853-65.
7. Palmer LA, Semenza GL, Stoler MH, Johns RA. Hypoxia induces type II NOS gene expression in pulmonary artery endothelial cells via HIF-1. Am J Physiol. 1998;274(2 Pt 1):L212-9.
8. McCormick CC, Li WP, Calero M. Oxygen tension limits nitric oxide synthesis by activated macrophages. Biochem J. 2000;350(Pt 3):709-16.

9. Wiesener MS, Maxwell PH. HIF and oxygen sensing; as important to life as the air we breathe?. *Ann Med*. 2003;35(3):183-90.
10. Kang TS, Gorti GK, Quan SY, Ho M, Koch RJ. Effect of hyperbaric oxygen on the growth factor profile of fibroblasts. *Arch Facial Plast Surg*. 2004;6(1):31-5.
11. Gajendrareddy PK, Sen CK, Horan MP, Marucha, PT. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates stress-impaired dermal wound healing. *Brain Behav and Immun*. 2005;19(3): 217-22.
12. Jude EB, Boulton AJ, Ferguson MW, Appleton I. The role of nitric oxide synthase isoforms and arginase in the pathogenesis of diabetic foot ulcers: possible modulatory effects by transforming growth factor beta 1. *Diabetologia*. 1999;42(6):748-57.
13. Yamasaki K, Edington HD, McClosky C et al. Reversal of impaired wound repair in iNOS-deficient mice by topical adenoviral-mediated iNOS gene transfer. *J Clin Invest*. 1998;101(5): 967-71.
14. Schäffer MR, Tantry U, Thornton FJ, Barbul A. Inhibition of nitric oxide synthesis in wounds: pharmacology and effect on accumulation of collagen in wounds in mice. *Eur J Surg*. 1999;165(3):262-7.
15. Schäffer MR, Efron PA, Thornton FJ, Klingel K, Gross SS, Barbul A. Nitric oxide, an autocrine regulator of wound fibroblast synthetic function. *J Immunol*. 1997;158(5):2375-81.
16. Schäffer MR, Tantry U, Efron PA, Ahrendt GM, Wasserkrug HL, Barbul A. Diabetes-impaired wound healing and reduced wound nitric oxide synthesis: a possible pathophysiologic correlation. *Surgery*. 1997;121(5):513-9.
17. Schäffer MR, Tantry U, Ahrendt GM, Wasserkrug HL, Barbul A. Acute protein-calorie malnutrition impairs wound healing: a possible role of decreased wound nitric oxide synthesis. *J Am Coll Surg*. 1997;184(1):37-43.
18. Cross RK, Wilson KT. Nitric oxide in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(3):179-89.
19. Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol*. 2003;38(5):421-30.
20. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg*. 2000;135(11):1293-7.
21. Shenberger JS, Zhang L, Powell RJ, Barchowsky A. Hyperoxia enhances VEGF release from A549 cells via post-transcriptional processes. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(5):844-52.
22. Zhang M, Liu S, Guan E et al. Hyperbaric oxygen therapy can ameliorate the EMT phenomenon in keloid tissue. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(29):e11529.
23. Lu Z, Ma J, Liu B et al. Hyperbaric oxygen therapy sensitizes nimustine treatment for glioma in mice. *Cancer Med*. 2016; 5(11):3147-55.

İnstabil, Kompleks Distal Radius Kırıklarında Traksiyon Altında Ve Traksiyonsuz Grafilerde Sınıflandırma Sistemlerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması

Comparison of The Effectiveness of Classification Systems with and without Traction Radiographs in Unstable, Complex Distal Radius Fractures

Murat GÜLÇEK¹, Sualp TURAN¹

¹Ankara Şehir Hastanesi Ortopedi Kliniği, Ankara

Öz

Bu çalışmanın amacı distal radius kırıklarını konvansiyonel grafiler ile daha doğru ve etkin olarak tanımlamak ve sınıflandırmaktır. Bu amaçla 21 distal radius kırığı olan hastaya (yaş ortalaması: 38.4 (18-73) iki yönlü el bileği grafisi ve redüksiyon grafisi ile birlikte traksiyon grafisi çektilirdi. Kırıklar traksiyon grafisi kullanılarak ve kullanılmadan sınıflandırıldı. Sonuçlar bilgisayarlı tomografi kullanılarak yapılan sınıflandırma ile karşılaştırıldı. Kırık sınıflandırılması için Frykman, Melone ve Fernandez sınıflaması kullanıldı. Traksiyon grafilerinin kullanılmadığı sadece geliş, alçılı grafi ve BT görüntülerinin değerlendirildiği birinci sınıflandırmada; Melone sınıflama sistemi hastaların %66.6'sını, Frykman sınıflama sistemi hastaların %90.4'ünü ve Fernandez sınıflama sistemi hastaların %100'ünü sınıflayabilmiştir. Geliş traksiyon ve alçılı grafilerinin değerlendirilmeye alınması ile yapılan ikinci sınıflandırmada Melone sınıflama sistemi hastaların %71.4'ini, Frykman sınıflama sistemi hastaların %95.2'sini ve Fernandez sınıflama sistemi hastaların %100 sınıflayabilmiştir. Traksiyon grafisinin elde edilmesi sonucunda Melone ve Frykman sınıflama sistemi %4.8 oranında daha fazla sayıda hastanın sınıflamasının yapılabilmesini sağlamıştır. Ayrıca üç hastada ek yumuşak doku yaralanmasının tespitini sağlamıştır. Distal radius kırıklarının radyolojik olarak değerlendirilmesinde traksiyon grafisi yumuşak dokunun daha iyi değerlendirilmesini ve hastaların kırıkları ile ilgili daha detaylı bilgiler edinmemizi sağlar.

Abstract

The aim of this study is to identify and classify distal radius fractures more accurately and effectively with conventional radiographs. For this purpose, 21 patients (mean age: 38.4 (18-73)) underwent traction radiographs with two-way wrist and reduction radiographs. Fractures were classified with and without traction radiography. The results were compared with the classification using computed tomography. Frykman, Melone and Fernandez classifications were used for fracture classification. In the first classification where traction radiographs were not used, only arrival, reduction and CT images were evaluated. The Melone classification system was able to classify 66.6% of patients, the Frykman classification system to 90.4%, and the Fernandez classification system to 100% of patients. In the second classification made by evaluation of traction radiographs with other x-rays; Melone classification system was able to classify 71.4% of patients, 95.2% of Frykman classification system and 100% of Fernandez classification system. As a result of traction radiography, Melone and Frykman classification system enabled 4.8% more patients to be classified. It also provided additional soft tissue injury in three patients. In radiological evaluation of distal radius fractures, traction radiography provides better evaluation of soft tissue and provides detailed information about fractures of patients.

Anahtar Kelimeler: Kırık, Radius, Sınıflama Sistemi

Keywords: Classification System, Fracture, Radius

Giriş

Distal radius kırıkları toplumda sık görülen yaralanma türlerinden birisidir ve üst ekstremitenin en sık kırığıdır (1).

Distal radius kırıklarının sınıflandırılması için Fernandez, Melone, Frykman, Mayo, AO/ OTA, Fragman spesifik sınıflama, Kolon sınıflaması gibi pek çok sınıflandırma sistemi önerilmiştir (2-7).

Kırıkların doğru ve etkin olarak sınıflandırılması tedavi seçimi ve prognoz belirlenmesini sağlar. Bu kırıkların tedavisinin planlanması ve prognozu

hakkında bilgi veren ve üzerinde fikir birliğine ulaşılmış, altın standart olarak kabul edilen sınıflandırma sistemi mevcut değildir (8).

Distal radius kırıkları acil servislerde standart olarak kullanılan iki yönlü el bileği grafisi ile değerlendirilmektedir. Kırık kemiklerin süperpozisyonu, bölgenin kompleks yapısı, kemik fragmanlarının görece küçük olması ve röntgen ışınlarının doz ayarlanmasındaki problemler nedeni ile kırık hatlarının her hastada tam olarak tanımlanması mümkün olmamaktadır. Bu durumlarda BT, 3D-BT, MRI gibi daha ileri görüntüleme araçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada distal radius yaralanmalarında; kırık hatlarının daha iyi görülmesi ve sınıflamanın daha etkin yapılabilmesi ve ek yumuşak doku yaralanmasının varlığının tespiti amacıyla rutin grafilere ek olarak 'traksiyon grafisi' çektilirdi. Kırıkların sınıflandırılmasında bu grafinin etkinliği araştırıldı.

Amacımız; distal radius kırıklarını tanımlamak için kullanılan rutin konvansiyonel grafiler ile

	ORCID No
Murat GÜLÇEK	0000-0002-1060-9456
Sualp TURAN	0000-0003-4952-4107
Başvuru Tarihi / Received:	07.08.2019
Kabul Tarihi / Accepted :	20.12.2019
Adres / Correspondence :	Murat GÜLÇEK Ankara Şehir Hastanesi Ortopedi Kliniği, Ankara
e-posta / e-mail :	smgulcek1995@yahoo.com

birlikte traksiyon grafisinin kullanılmasının sınıflama çalışması üzerinde etkisinin olup olmadığını saptamaktır.

Hipotezimiz; distal radius kırıklarının sınıflandırırken traksiyon grafisinin kullanımı ile sınıflama sisteminin daha fazla oranda hastayı sınıflayacağıdır.

Gereç ve Yöntem

Hasta popülasyonumuzu cerrahi tedavi uyguladığımız 20 hastanın 21 el bileği oluşturmaktadır.

Yaş ortalaması 38.4 (18-73) yıldır. Hastaların 17'si erkek 4 tanesi kadındı. Erkek cinsiyetin yaş ortalaması 34.6 yıl, kadın cinsiyetin yaş ortalaması 43.6 yıldır.

On iki hasta trafik kazası sonucu, altı hasta yüksekten düşme ve üç hasta da basit düşme sonucu yaralanmıştı. İki hastada tip 1 açık kırık mevcuttu. Kırık, on üç hastada sağ tarafta, 8 hastada sol tarafta tespit edildi. On beş hastada yaralanma dominant ekstremitede saptandı.

Travmanın şiddetine göre el bileği kırığı ile birlikte; hepsi farklı hastalarda olmak üzere femur çok parçalı kırığı, kafa travması, akromioklavikuler çıkık, humerus üst uç kırığı, iliak kanat kırığı, tibia kırığı ve ulna diafiz kırığı saptandı.

Ortalama takip süresi 12 (6-25) aydır. Bu çalışma; Ankara Numune Eğitim ve araştırma hastanesi 1. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde yapılmıştır. Veriler retrospektif olarak incelendi.

Radyolojik değerlendirme: Acil serviste hastaların sistemik ve üst ekstremitenin klinik muayenelerinin ardından radyolojik görüntülemeler yapıldı.

Geliş grafisi: Fizik muayene ile distal radius kırığından şüphelenilen hastada redüksiyondan önce iki yönlü el bileği grafisi; "geliş filmi" çekirildi. Geliş filminde parçalanmanın şekli, deplasmanın derecesi, karpal kemik kırıkları, distal radioulnar eklem çıkıkları, interkarpal ve radiokarpal instabiliteler değerlendirildi (Resim 1).

Traksiyon grafisi: Kırığa yönelik yapılan redüksiyon manevrasından sonra, hastanın eli ile dirseğinden zıt yönlerde longitudinal traksiyon uygulandı ve bu manuel işlem sırasında nötral pozisyonda iki yönlü el bileği grafisi "traksiyon grafisi" çekirildi. Redüksiyon manevrasından sonra traksiyon grafisi tüm hastalara çekirildi ve tüm hastalar alçı-atel tespitine alındı (Resim 2).

Alçılı grafi: Redükte edilen kırıklar alçı-atel tespitine alındı. İki yönlü el bileği grafisi ile değerlendirildi. Elde edilen redüksiyonda kayıp olup olmadığı araştırıldı (Resim 3).

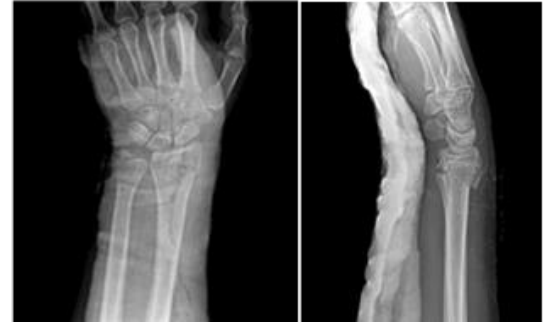
Bilgisayarlı tomografi: Kapalı redüksiyon ve alçı-atel tespitinden sonra distal radius kırıkları bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirildi (Resim 4).



Resim 1. Geliş grafisi (29 yaş, kadın hasta, sol)

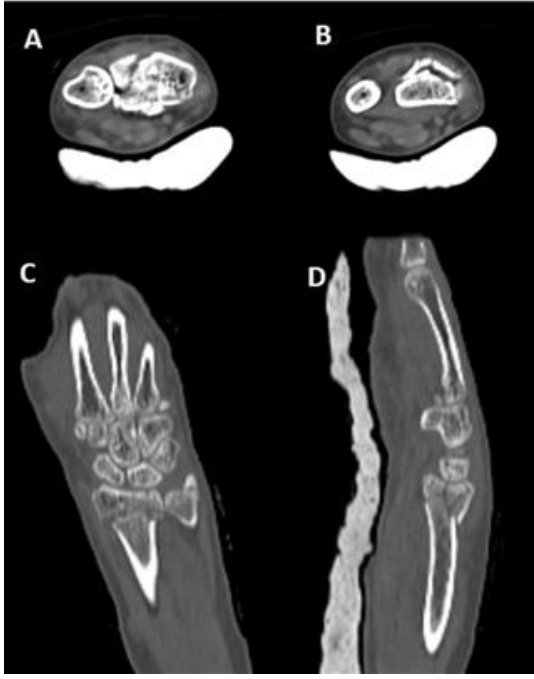


Resim 2. Traksiyon grafisi



Resim 3. Alçılı grafi (AP ve L görüntü)

Sınıflandırma Sistemlerinin Karşılaştırılması: Hastaların grafileri aynı araştırmacı tarafından on beş gün ara ile iki kere sınıflandırıldı. Birinci değerlendirmede sınıflandırma için: geliş grafisi ve alçılı grafi kullanıldı ve sonuçlar BT ile yapılan sınıflama ile karşılaştırıldı. İki sınıflama arasında uyumsuzluk olması sınıflandıramama olarak değerlendirildi.



Resim 4. Bilgisayarlı Tomografi Kesitleri A: Aksiyel Kesit (Distal), B: Aksiyel Kesit (Proksimal), C: Koronal kesit, D: Sagittal kesit

15 gün sonra yapılan ikinci değerlendirilmede geliş ve alçılı grafiye ek olarak sınıflandırma için traksiyon grafisi de kullanıldı ve sonuçlar BT üzerinden yapılan sınıflandırma ile karşılaştırıldı. İki sınıflama arasında uyumsuzluk olması sınıflandırmama olarak değerlendirildi.

Eklemde 2 mm ve üzeri gap veya basamak olması, açık kırık, metafizde parçalanma, volar ve dorsal Barton kırığı, distal radius kırığı ile beraber olan interkarpal ve distalradioulnar eklem instabilitesi varlığı ve multiple travma hastalarına cerrahi tedavi uygulandı.

Cerrahi girişimler aksiller blok ya da genel anestezi altında uygulandı. Cerrahi yaklaşımın tipine deplasman ve metafizeal parçalanmanın yerine göre karar verildi. Volar yönlü deplasman ve volar metafizde parçalanma olan kırıklarda volar yaklaşım, dorsal kortekste parçalanma olan hastalarda dorsal yaklaşım kullanıldı (4, 9, 10). Altı hastaya volar, 1 hastaya dorsal ve kompleks kırıklarda 3 hastaya volar ve dorsal yaklaşımlar birlikte kullanıldı.

Hastaların klinik değerlendirilmesi amacıyla Green ve O'Brain modifiye klinik derecelendirme sistemi ve radyolojik değerlendirme amacıyla Sarmiento'nun radyolojik derecelendirme skalası kullanıldı (Tablo 1) (11, 12).

Sonuçlar

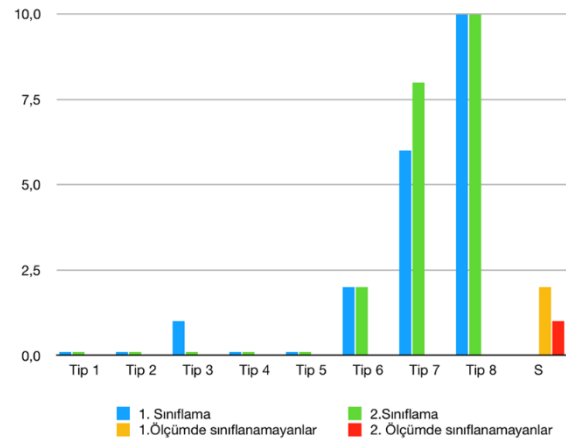
Traksiyon grafilerinin kullanılmadığı sadece geliş, alçılı grafilerin kullanıldığı birinci sınıflandırmada; Melone sınıflama sistemi hastaların % 66.6'sını, Frykman sınıflama sistemi hastaların %

90.4'ünü ve Fernandez sınıflama sistemi hastaların %100'ünü sınıflayabilmiştir.

Geliş, traksiyon ve alçılı grafilerin kullanıldığı ikinci sınıflandırmada Melone sınıflama sistemi hastaların %71.4'ini, Frykman sınıflama sistemi hastaların %95.2'sini ve Fernandez sınıflama sistemi hastaların %100 sınıflayabilmiştir.

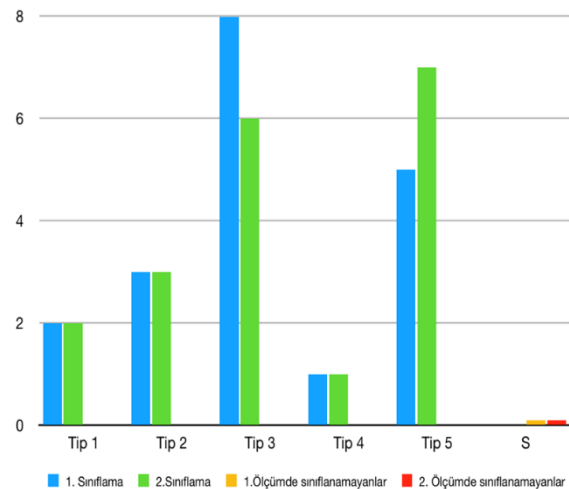
Kırıkların sınıflandırma sistemlerine göre dağılımları araştırıldı. İkinci ölçüm sonuçlarına göre: en sık görülen kırık tipleri; Fernandez tip 3 (%40), Melone tip 2A (%30) ve Frykman Tip 8 (%50) olarak tespit edildi (Şekil 1-3).

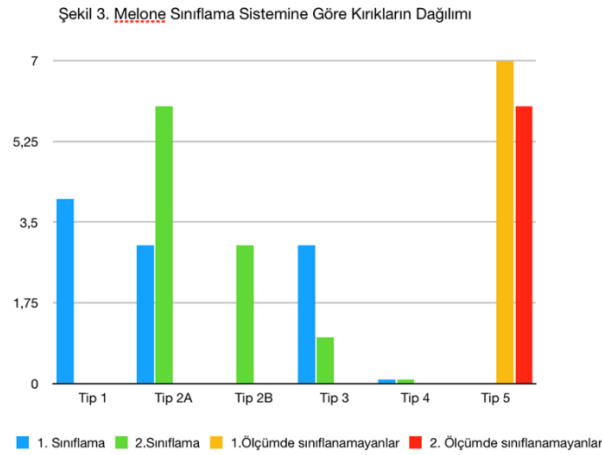
Şekil 1. Frykman Sınıflama Sistemine Göre Hastaların Dağılımı



Ameliyattan önce ortalama radial tilt 13 derece iken ameliyattan sonra 21 derece olarak tespit edildi. Hastaların radial stiloid kısalığı 3.8 mm iken bu değer ameliyattan sonra ortalama 0.7 mm ye düşmüştür. Eklem seviyelerine göre ortalama 3.1 mm radial uzunlukta artma tespit edildi.

Şekil-2. Fernandez Sınıflama Sistemine Göre Kırıkların Dağılımı





Geliş grafilinde skafolunat disosiasyon saptanmayan üç hastanın traksiyon grafilinde Gilula hatlarında 2 mm den daha fazla kırılma ve skafolunat deplasman tespit edildi. Bu üç hastaya skafolunat instabilite tanısı konulup cerrahi müdahale yapıldı.

İki el bileği kırığı plak-vida ile, 16 el bileği kırığı ekstenal fiksator ile ve 2 el bileği kırığı perkütan telleme ve sirküler alçı ile tespit edildi.

İstatistik Parametrik verilerin incelenmesi için Wilcoxon Signed Ranks Test testi kullanıldı. $P < 0.5$ değeri istatistiksel anlamlılık için belirlendi. Ölçümler arasında, Fernandez, Frykman ve Melone değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p > 0.05$). Traksiyon grafisinin elde edilmesi sonucunda Melone ve Frykman sınıflama sistemi % 4.8 oranında daha fazla sayıda hastanın sınıflamasının yapılabilmesini sağlamıştır. Ayrıca üç hastada ek yumuşak doku yaralanmasının tespitini sağlamıştır.

Tartışma

İnstabil, kompleks distal radius kırıklarının sınıflandırılma çalışmalarında üzerinde fikir birliğine ulaşılmış bir sınıflandırma sistemi yoktur. İdeal sınıflama sistemi öncelikle tüm kırıkları sınıflandırabilmelidir. Kırıkların daha iyi görüntülenmesi amacıyla rutin grafilere ek olarak hastalara 'traksiyon' grafisi çektirdik. Traksiyon grafisi normal grafilere göre yaralanma hakkında ek bilgiler sağlar. Bu ek grafinin varlığında Fernandez sınıflama sistemi, Melone ve Frykman sınıflama sistemine göre daha fazla sayıda hastayı sınıflayabilmiştir. Traksiyon grafileri ile distal radius kırığı ile birlikte görülebilen yumuşak doku hasarı saptanabilir.

İdeal sınıflandırma sistemi; oluş mekanizmasını açıklayabilmeli, kırıkların tamamını sınıflayabilmeli, tedavi önerisi sunmalı, prognoz hakkında bilgi verebilmeli, tekrarlanabilir olmalı, ek yumuşak doku hasarını öngörebilmeli, gözlemci içi ve gözlemciler arası yeniden üretilebilirlik derecesine sahip olmalıdır. Literatürde tanı amacıyla

bilgisayarlı tomografi kullanılsa bile altın standart olarak kullanılacak sınıflama sistemi Colles'in yaptığı ilk sınıflamadan (1970) günümüze değin tanımlanamamıştır (8).

Bu amaçla pek çok sınıflandırma sistemi önerilmiş olup biz çalışmamızda Frykman, Melone ve Fernandez sınıflandırma sistemlerinin etkinliğini karşılaştırdık.

Hastanın radyolojik incelenmesi için geliş grafisi ve traksiyon grafisi ve alçılı grafi çektirildi. 'Geliş grafisi' hasta acil servise başvurduğu sırada kırık şüphesiyle çekilen ilk grafidir. Daha sonra kırık saptanan hastalara redüksiyon manevrası uygulanarak kırık redüksiyonu ve ekstremiteninde diziliminin anatomik olması sağlanmıştır. Elde edilen redüksiyon ve dizilim önkola uygulanan traksiyon devam ederken radyolojik olarak tespit edildi. Elde edilen görüntü 'traksiyon grafisi' olarak adlandırıldı. Kırık grafisinin traksiyon altında alınmasının amacı kırığı deplase edebilecek kas güçlerinin etkisini ortadan kaldırmaktır. Kırık atel ile tespit edildikten sonra kırığın stabilitesinin değerlendirilmesi amacıyla 'alçılı grafi' çektirildi.

Traksiyon grafisinin faydaları: Traksiyon grafisi tanının konmasında ve tedavinin planlanmasında kullanılabilir, çünkü geliş filmi kırık fragmanlarının üst üste binmesi sonucu meydana gelen görüntü kayıpları traksiyon filmiyle önlenir. Böylece kırık parçaları hakkında daha ayrıntılı bilgi edinilebilir. Deplasman nedeni ile ölçülemeyen radial ve volar inklinasyon açıları, radial kısıklık, eklemde basamaklaşma ve gapler ile dorsal kortekste oluşan aşırı parçalanma tespit edilebilir. Traksiyon altında çekilen el bileği 2 yönlü grafisi ligaman yaralanmalarını ve avülsiyon kırıklarını göstermede faydalıdır. Rutin grafilerde saptanmayan skafolunat eklem instabiliteleri el bileğine uygulanan traksiyon ile karpal kemik sıralarının dizilim bozuklukları olarak tespit edilebilir. Farkedilmeyen skafolunat disosiyasyonlar kötü klinik sonuç nedeni olabilir (13).

Traksiyon grafisi ile ligamentotaksisin kırık redüksiyonuna etkisi araştırılabilir. Bizim serimizde traksiyon grafisi sonucunda Melone ve Frykman sınıflama sistemi ile sınıflandırılabilen hasta sayısı %9.6 oranında artmıştır.

Günümüzde kullanılan sınıflandırma sistemlerinin çoğu kırıkları anatomik detayları ile sınıflamaya çalışır. Kırığa neden olan kuvvet değişiklikleri, yaralanma anındaki elin pozisyonundaki sapmalar ve kemiğin anatomik yapısının her bireyde farklı olması kırıkların birbirlerine benzememesine neden olur. El bileği grafilerine bağlı kalarak yapılan sınıflandırmalar ligamentöz hasarları tanımlayamamaktadır. Ancak kırıklar oluş mekanizması dikkate alınarak sınıflandırılırsa kırığa eşlik edebilecek yumuşak doku yaralanmaları tahmin edilebilir. Fernandez sınıflama sistemi bu özelliği ile diğer sınıflandırma sistemlerinden ayrılır (14).

Frykman sınıflandırma sistemi kırığın oluş mekanizması ve deplasman miktarını belirtmez. Artiküler yüzey tutulumunun yaygınlığını göstermesine rağmen, yaralanmanın şiddetini göstermez.

Melone sınıflama sistemi eklem içi kırık şekilleri ve muhtemel deplasman yönlerinin tanımlanması esasına dayanır. Hastaların %30'u Melone sınıflama sistemi ile sınıflandırılmamıştır. Melone sınıflama sistemi ancak internal fiksasyona karar verildiğinde kullanılabilir.

Biz Fernandez sınıflama sisteminin diğer sistemlere göre avantajlı olduğunu düşünüyoruz. Bu sistem beş ana başlıktan oluşmaktadır ve kullanılması ve ortopedistler arası iletişimi sağlaması daha kolaydır. Biyomekanik temelli olması nedeni ile bütün kırıklar için uygulanabilir. Bizim çalışmamızda da traksiyon grafisinin kullanıldığı ya da kullanılmadığı sınıflamaların hepsinde kırıkların hepsini sınıflandırabilen tek yöntem Fernandez sınıflama sistemi oldu.

Sonuç olarak, distal radius kırıklarının radyolojik olarak değerlendirilmesinde traksiyon grafisi yumuşak dokunun daha iyi değerlendirilmesini ve hastaların kırıkları ile ilgili daha detaylı bilgiler edinmemizi sağlar.

Kaynaklar

1. Imrie M, Yao J. Distal radius fractures: A Historical perspective. In: Slutsky DJ, Osterman AL, editors. Fractures and Injuries of the Distal Radius and Carpus. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2009:3-10.
2. Frykman, G. Fracture of the distal radius including sequelae-shoulder-hand-finger syndrome, disturbance in the distal radio-ulnar joint and impairment of nerve function. A clinical and experimental study. Acta Orthop Scand. 1967;108:3-6.
3. Melone CP, Jr. Articular fractures of the distal radius. Orthop Clin North Am. 1984;15(2):217-36.
4. Fernandez DL. Fractures of the distal radius: operative treatment. Instr Course Lect. 1993;42:73-88.
5. Rikli DA, Regazzoni P. Fractures of the distal end of the radius treated by internal fixation and early function. A preliminary report of 20 cases. J Bone Joint Surg Br. 1996;78(4):588-92.
6. Leslie BM, Medoff RJ. Fracture specific fixation of distal radius fractures. Tech Orthop. 2000;15:336-52.
7. Marsh JL, Slongo TF, Agel J, et al. Fracture and dislocation classification compendium-2007: Orthopaedic Trauma Association classification, database and outcomes committee. J Orthop Trauma. 2007;21(10): 1-133.
8. Kleinlugtenbelt YV, Groen SR, Ham SJ, et al. Classification systems for distal radius fractures. Acta Orthop. 2017;88(6):681-7.
9. Axelrod T, Paley D. Limited open reduction of the lunate facet in comminuted fractures of the distal radius. J Hand Surg Am. 1988;13(3):372-7.
10. Tiumble TE. Factors affecting functional outcome of displaced intra-articular distal radial fractures. J Hand Surg. 1994; 19(2):325-40.
11. Sarmiento A, Berry N, Sinclair W. Colles' fractures. Functional bracing in supination. J Bone Joint Surg Am. 1975; 57(3):311-7.
12. Cooney WP, Linscheid RL. Complications of Colles' fractures. J Bone Joint Surg (Am). 1980;62:613-61.
13. Bickerstaff DR, Bell MJ. Carpal malalignment in Colles' fractures. J Hand Surg Br. 1989;14(2):155-60.
14. Gülçek M. İnstabil, Kompleks Distal Radius Kırıklarında Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırılması ve Dinamik eksternal fiksator ile tedavi sonuçlarımız. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Türkiye,1997.

Diz Osteoartriti Cerrahi Tedavisinde Alternatif Tedavi Yaklaşımı: Proksimal Parsiyel Fibular Rezeksiyon Yapılan Hastalarımızda Erken Dönem Sonuçlarımız

Alternative Management in Surgical Treatment of Knee Osteoarthritis: Early Results of Our Patients With Proximal Partial Fibular Resection

Emre GÜLTAÇ¹, Hıdır TANYILDIZI¹,
Cem Yalın KILINÇ¹, Nevres Hürriyet AYDOĞAN¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Diz osteoartriti (OA), eklem ağrısı, sertlik ve deformitenin eşlik ettiği kronik, progresif bir dejeneratif hastalıktır. Diz osteoartriti 60 yaşından büyük popülasyonun %30'unda görülme sıklığı olan yaygın bir eklem hastalığıdır. Diz osteoartriti olan hastalarda cerrahi tedavi seçeneği olarak yüksek tibial osteotomi, unikompartmantal veya total diz protezi uygulanabilmektedir. Günümüzde yeni bir teknik olarak, yüksek tibial osteotomi ve total diz protezine oranla daha kolay ve daha az invaziv bir cerrahi tedavi yöntemi olan proksimal parsiyel fibular rezeksiyon gündeme gelmiştir. Çalışmamızdaki amacımız; proksimal parsiyel fibular rezeksiyon (PPFR) hastalarının preoperatif ve postoperatif 6. aydaki bacak uzunluk grafisi üzerinden hesaplanan femorotibial açı değişimini ve lateral kompartman yükseklik değişimini değerlendirmek, diz skorlarını VAS (Vizüel Analog Skor) ve WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) karşılaştırmak ve yöntemin etkinliğini göstermektir. Ocak 2017 ile Aralık 2017 arasında opere edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. PPFR uygulanan 18 hasta (7 hasta erkek, 11 hasta kadın) çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama takip süresi 8.2 ay (6-11 ay) olarak belirlendi. Ortalama yaş 66.2 (56-72 yaş) idi. PPFR yapılan hastalarda postoperatif dönemde, diz eklem ağrısında azalma, varus diziliminde düzelme gözlenmiştir. Klinik ve radyolojik parametrelerde; preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında postoperatif değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak; PPFR, varus osteoartritindeki dizde ağrıyı önemli ölçüde azaltabileceği, diz eklemine radyografik görünümünü iyileştireceği, total diz artroplastisine olan ihtiyacı geciktirebileceği, postoperatif dönemde rehabilitasyonu kolaylaştırabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Artroplasti, Osteoartrit, Proksimal Fibular Osteotomi, Proksimal Parsiyel Fibular Rezeksiyon

Abstract

Knee osteoarthritis (OA) is a chronic, progressive degenerative disease with accompanying joint pain, stiffness, and deformity. Knee OA is a common joint disease, with an incidence of 30% of the population older than 60 years. In patients with knee OA, high tibial osteotomy, unicompartmental or total knee prosthesis may be used as a surgical treatment option. As a new technique, proximal partial fibular resection, which is an easier and less invasive surgical method than high tibial osteotomy and total knee prosthesis, has been introduced. The aim of this study is to evaluate the femorotibial angle change and lateral compartment height change calculated on the leg length graph in the preoperative and postoperative 6th month of patients with proximal partial fibular resection (PPFR), to compare the knee scores (VAS (Visual Analog Score) and WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)) and to show the effectiveness of the method. Patients operated between January 2017 and December 2017 were retrospectively screened. Eighteen patients (7 male, 11 female) who underwent PPFR were included in the study. The mean follow-up period was 8.2 months (6-11 months). The mean age was 66.2 (56-72 years). Postoperative PPFR patients showed decreased knee joint pain and improved varus alignment. According to clinical and radiological parameters, postoperative changes were statistically significant when compared with preoperative values. As a result, we believe that PPFR can significantly reduce knee pain in varus osteoarthritis, improve the radiographic appearance of the knee joint, delay the need for total knee arthroplasty, and facilitate rehabilitation in the postoperative period.

Keywords: Arthroplasty, Osteoarthritis, Proximal Fibular Osteotomy, Proximal Partial Fibular Resection

Giriş

Diz osteoartriti (OA), eklem ağrısı, sertlik ve deformiteye eşlik eden kronik, progresif bir dejeneratif hastalıktır (1). Diz osteoartriti 60 yaşından büyük popülasyonun %30'unda görülme

sıklığı olan yaygın bir eklem hastalığıdır (2). Ayakta basarak çekilen antero-posterior (AP) radyografilerde, daralmış medial eklem aralığı ile karakterize varus deformitesi, diz osteoartriti olan hastaların %74 ünde görülür (3).

Medial kompartman artrozu olan hastalarda cerrahi tedavi seçeneği olarak yüksek tibial osteotomi, unikompartmantal veya total diz protezi uygulanabilmektedir. Bu yöntemler genellikle hastanın yaşına, medial artrozun derecesine, lateral kompartmanda artroz olup olmadığına ve cerrahin tecrübesine göre belirlenmektedir. Yüksek tibial osteotomi teknik olarak zorlu bir işlem olup, nörovasküler yaralanma, iyatrojenik kırık ve kaynamama gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Total diz artroplastisi alt ekstremite dizilimini düzeltebilir, ağrıyı hafifletebilir ve fonksiyonu belirgin şekilde iyileştirebilir. Bununla

	ORCID No
Emre GÜLTAÇ	0000-0003-1943-2199
Hıdır TANYILDIZI	0000-0002-7498-7296
Cem Yalın KILINÇ	0000-0003-2568-0500
Nevres Hürriyet AYDOĞAN	0000-0002-1837-2676

Başvuru Tarihi / Received: 12.12.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 24.12.2019

Adres / Correspondence : Emre GÜLTAÇ
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : emregultac@yahoo.com

birlikte, daha genç, aktif hastalar veya orta derecede osteoartriti olan hastalar için, tercih edilen tedavi olamayabilmektedir.

Son zamanlarda, diz osteoartritinin cerrahi tedavisinde proksimal fibular osteotomi (PFO) minimal invaziv başka bir cerrahi tedavi olarak önerilmektedir. Bu prosedür, uzak doğu ülkelerinde (Çin ve Hindistan) diğer yerlerden çok daha popüler hale gelmiştir. Günümüzde bu yöntem teknik olarak yüksek tibial osteotomi ve total diz protezine oranla daha kolay ve daha az invaziv bir cerrahi tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Amacımız kliniğimizde uyguladığımız proksimal parsiyel fibular rezeksiyon (PPFR) hastalarının preoperatif ve postoperatif 6. aydaki bacak uzunluk grafisi üzerinden hesaplanan femorotibial açı değişimini ve lateral kompartman yükseklik değişimini değerlendirmek, diz skorlarını VAS (Vizüel Analog Skor) ve WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) karşılaştırmak ve yöntemin etkinliğini göstermektir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2017 ile Aralık 2017 arasında opere edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. PPFR uygulanan 18 hasta (7 hasta erkek, 11 hasta kadın) çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama takip süresi 8.2 ay (6-11 ay) olarak belirlendi. Ortalama yaş 66.2 (56-72 yaş) idi. Çalışmaya dahil edilme kriteri 55 yaş üstü medial kompartmanda cerrahi gerektiren artroz bulguları olması, bilgilendirilmiş onam formunu kendileri okuyarak dolduran hastalar olarak belirlendi. Travmaya sekonder osteoartrit ve inflamatuvar artriti olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar; rejyonel anestezi altında, supin pozisyonda opere edildi. Opere edilecek diz altına steril rulo konularak diz 40 derece fleksiyona getirildi. Fibula başı palpe edilerek steril kalemle çizildi. Hastanın boyuna göre fibula proksimal ucunun yaklaşık olarak 6-10 cm altından posterolateral insizyonla girildi. Peroneal sinir bulunarak korundu. Motorlu testere kullanılarak proksimal fibulaya yaklaşık 1-1.5 cm kemik rezeksiyonu uygulandı. Postoperatif dönemde hastalara mobilizasyon kısıtlaması uygulanmadı. İzometrik ve eklem hareket açıklığını artırıcı egzersizlere hemen başlandı.

Hastaların preoperatif ve postoperatif ayakta basarak çekilen alt ekstremitte uzunluk grafisinde femorotibial açı (femoral shaft anatomik aks ile tibia shaft anatomik aks arası açı) ve lateral kompartmanda femur kondil ile tibia plato arasında en fazla açıklık olan mesafe ölçüldü. Hastaların preoperatif ve post operatif 6. ay VAS, WOMAC skorları değerlendirildi.

İstatistiksel analizler, Windows için SPSS 19.0 istatistik yazılımı (IBM, Armonk, New York)

kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, iki değişkenli değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Femorotibial açı ve lateral eklem boşluğu verilerini analiz etmek için paired t-testi uygulandı. VAS ve WOMAC verilerini analiz etmek için parametrik olmayan test (Wilcoxon Signed Rank Test) uygulandı. 0,05'ten küçük P değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya 11 kadın, 7 erkek hasta dahil edildi. Hastaların ortalama takip süresi 8.2 ay (6-11 ay), ortalama yaş 66.2 (56-72 yaş) idi. Çalışmadaki bütün hastalarda medial OA olduğu görüldü. Valgus deformasyonları ve travma sonrası, enfeksiyon sonrası ve inflamatuvar artriti diz OA hastaları çalışmaya alınmadı. Opere edilen sadece bir hastada postoperatif muhtemel süperfişiyal peroneal sinir arazi ile uyumlu semptomlar mevcuttu. Hastanın tarif ettiği ayak dorsalindeki uyuşma semptomları postoperatif 3. ayda düzeldi. Başka herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Hastalar preoperatif ve postoperatif 6. ay radyolojik ve fizik muayene olarak değerlendirildi. Hastalar ayakta basarak çekilen x-ray ile değerlendirildi. X-ray'de femorotibial açı ve lateral yükseklik değişimi değerlendirildi. VAS ve WOMAC skoru 6.ay kontrolünde değerlendirildi. Sonuçlar kaydedildi.

Çalışmaya alınan 18 hastada preoperatif femorotibial açı ortalama 181.4°, postoperatif dönemde 177.6° olarak ölçüldü (p<0.05). Lateral eklem açıklığı preoperatif dönemde ortalama 10.7 mm iken postoperatif dönemde 6.8 mm olarak ölçüldü (p<0.05).

Hastalarda VAS skoru preoperatif dönemde ortalama 6.7 (4-9 arası) iken, postoperatif ortalama 3.2 (0-5 arası) idi (p<0.05). WOMAC skoru preoperatif dönemde 52.91 iken, postoperatif ortalama 25.76 idi (p<0.05).

PPFR yöntemi postoperatif dönemde ağrıyı azaltması, dizilimi düzeltmesi, klinik ve radyolojik sonuçlar açısından; preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak sonuçlar anlamlı bulunmuştur.

Tartışma

Biyomekanik olarak diz osteoartriti, biyolojik direnç ile mekanik stres arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Varus deformitesi diz osteoartriti olan hastaların %74'ünde görülür (3). Osteotomi sonrası ağrı azalmasının altında yatan belirsiz nedenlere rağmen, diz diziliminin düzeltilmesi nedeniyle olduğunu varsayılmaktadır (4). Fibular osteotomi 2000'lerin başlarında tesadüfen, medial diz artriti olan mahkumlarda, isyanlarda sıkça rastlanan proksimal fibular kırıklardan sonra semptomlarda rahatlama olmasıyla tanımlandı.

Literatür taramasında, 2015-2018 yılları arasında PFO ile ilgili yapılan çalışmaların hepsinin İngilizce ve sadece Çinli yazarlardan tarafından yayınlandığını tespit ettik. PFO ile ilgili ilk çalışma Yang ve ark. tarafından 2015'te yayınlanan 2 yıldan fazla takip süresinin ardından 110 hastada radyografik ve fonksiyonel sonuçlarda iyileşme gösterilen çalışmadır (5). Wang ve ark. tarafından 2017'de yapılan çalışmada PFO'dan sonra 47 hastada iyileşmiş fonksiyonel skorlar ve ağrıda azalma bildirilmiş ve radyografik ölçümlerde medial eklem aralığında bir miktar artış ve alt ekstremitte uyumunun düzeltildiğini gösterilmiştir (4).

Fibula kemiği çoğunlukla vücut ağırlığının %6.4'ünü alan ve ağırlıklı olarak bacak ve ayağın çeşitli kasları için bağlantı bölgesi olarak görev yapan ağırlık taşımayan bir kemiktir (6). Fibula'nın lateral tibial kondile desteği bazı araştırmacılar tarafından son zamanlarda vurgulanmıştır. Kai Lu ve ark. tarafından yapılan çalışmada diz medial kompartman basınçlarının PFO'dan sonra %21.57 oranında azaldığını kadavra çalışmasıyla gösterilmiştir (7).

Çalışmamızdaki ana fikir; medial kısmın sadece bir korteks desteğine karşın dizin lateral tarafın üç korteks desteğinin (bir tibia + iki fibula) olmasıdır. Fibular osteotomi yaparak, lateral fibular desteği zayıflatmak ve varus deformitesini azaltmak amaçlanmaktadır. Her ne kadar literatürde osteotomi terimi kullanılsa da, yapılan işlem parsiyel bir rezeksiyondur. "Proksimal fibular osteotomi" yerine, "proksimal parsiyel fibular rezeksiyon" teriminin kullanılmasının daha doğru olacağı kanaatindeyiz.

Osteoartritin mevcut cerrahi tedavi seçeneklerinden yüksek tibial osteotomi, unikompartmantal ve total diz protezine göre PPFR'nin birtakım avantajları vardır. Cerrahi tekniği basit ve öğrenim eğrisi kısadır. Daha az invaziv olup, daha küçük insizyon gerektirir. Kaynama beklentisi olmayıp, implant gerektirmediğinden cerrahi maliyet düşüktür. Postoperatif daha erken mobilizasyona olanak sağlar. Komplikasyon oranı daha düşüktür (8). Peroneal sinir diseksiyonu iyi yapılmalıdır.

Çalışmamızda, hastanemizde yapılan proksimal parsiyel fibular rezeksiyon (PPFR) hastalarını

inceledik. Preoperatif ve postoperatif radyolojik ve fonksiyonel değişimleri gözlemledik. Radyolojik olarak bakılan femorotibial açı ve lateral yükseklikteki azalmalar anlamlıydı. VAS ve WOMAC skorlarında postoperatif önemli derecede iyileşme gözlemlendi. Özellikle opere edilen hastalarda postoperatif 1. haftada görülen ağrı azalması dikkat çekiciydi.

Sonuç olarak; PPFR, varus osteoartritindeki dizde ağrıyı önemli ölçüde azaltabileceği, diz eklemine radyografik görünümünü iyileştireceği, total diz artroplastisine olan ihtiyacı geciktirebileceği, postoperatif dönemde rehabilitasyonu kolaylaştırabileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızın limitasyonları arasında postoperatif uzun dönem takip sonuçlarımızın olmaması ve hasta sayısının sınırlı olması sayılabilir. Çalışmamızda kısa dönem etkinlik değerlendirilebilmiştir. Uzun dönem etkinliğin de ortaya konabilmesi için, daha uzun takip sürelerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Focht BC. Move to improve: how knee osteo- arthritis patients can use exercise to enhance quality of life. ACSM's Health Fit J. 2012;16:24-8.
2. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly: The Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis Rheum. 1987;30(8):914-8.
3. Shiozaki H, Koga Y, Omori G, Yamamoto G, Takahashi HE. Epidemiology of osteoarthritis of the knee in a rural Japanese population. Knee. 1999;6(3):183-8.
4. Wang X, Wei L, Lv Z, et al. Proximal fibular osteotomy: a new surgery for pain relief and improvement of joint function in patients with knee osteoarthritis. J Int Med Res. 2017;45(1):282-9.
5. Yang ZY, Chen W, Li CX, et al. Medial compartment decompression by fibular osteotomy to treat medial compartment knee osteoarthritis: a pilot study. Orthopedics. 2015;38(12):e1110-4.
6. Takebe K, Nakagawa AK, Minami HI, Kanazawa HI, Hirohata KA. Role of the fibula in weight-bearing. Clin Orthop Relat Res. 1984;184(1):289-92.
7. Lu ZK, Huang C, Wang F, et al. Combination of proximal fibulectomy with arthroscopic partial meniscectomy for medial compartment osteoarthritis accompanied by medial meniscal tear. J Clin Diagn Res. 2018;12(1):1-3.
8. Vaish A, Kumar Kathirya Y, Vaishya R. A Critical Review of Proximal Fibular Osteotomy for Knee Osteoarthritis. Arch Bone Jt Surg. 2019;7(5): 453-62.

Düzeltilme: İntraperitoneal PEG-4000 Uygulanmasının İnce Barsak Anastomozuna Etkileri: Deneysel Çalışma

Erratum: Effects of Intraperitoneal PEG-4000 Administration on Small Bowel Anastomosis: Experimental Study

Önder ÖZCAN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Muğla

Düzeltilme Metni:

Dergimizde 2018 yılı, cilt 5, sayı 3, sayfa:16–23 olarak yayınlanan, “İntraperitoneal PEG-4000 Uygulanmasının İnce Barsak Anastomozuna Etkileri: Deneysel Çalışma” isimli yayının orijinal versiyonunda, teşekkür yazısı eklenmemiştir.

Teşekkür yazısı şu şekildedir:

“Çalışmaya destek veren tez danışmanı Atatürk Üniversitesi Tıp fakültesi Genel Cerrahi Öğretim Üyesi Prof. Dr. S Selçuk Atamanalp’e, Labaratuvar desteği sağlayan Atatürk Üniveristesi Tıp fakültesi patoloji ve biyokimya anabilim dallarında çalışan kıymetli hocalarıma ve personeline, deney hayvanı temininde yardımcı olan Erzurum Veteriner Araştırma Enstitüsüne ve çalışanlarına katkılarından dolayı teşekkür ederim.”

Önder ÖZCAN ORCID No
0000-0001-8252-3339

Başvuru Tarihi / Received: 13.08.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 27.09.2018

Adres / Correspondence : Önder ÖZCAN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi
Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : onderozcan@mu.edu.tr

Senkron Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Embolisi Olan Mide Kanserli Hasta: Olgu Sunumu

Synchronous Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Stomach Cancer Patient: Case Report

Kağan GÖKÇE¹, Cihan AYDIN¹, Emrah DOĞAN², Serkan YAZMAN³

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Muğla

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Muğla

Öz

Venöz tromboemboli (VTE), derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE)'den oluşur. VTE'nin genel popülasyonda yıllık görülme oranı her 100.000'de 117'dir. VTE önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Kanserle ilişkili gelişen VTE'nin görülme insidansı daha fazladır ve sonuçları daha dramatiktir. Mide kanseri en sık görülen ve ölüme yol açan altıncı kanser tipidir. Mide kanserinin en sık görülen histolojik subtipi adenokarsinomdur. Mide kanseri, pankreas ve akciğer kanserinden sonra kansere bağlı tromboemboli riski en yüksek olan üçüncü kanser tipidir. Kansere bağlı gelişen VTE'de esas tedavi düşük molekül ağırlıklı heparindir (DMAH). Bu vaka takdiminin amacı; DMAH tedavisi altında ameliyat edilen, 76 yaşında, senkron venöz trombozu ve pulmoner embolisi olan mide kanserli erkek hastayı sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Derin Ven Trombozu, Mide Kanseri, Pulmoner Emboli

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) consists of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). The annual incidence of VTE in the general population is 117 per 100000. VTE is an important cause of morbidity and mortality. The incidence of cancer-associated VTE is higher and the results are more dramatic. Stomach cancer is the sixth most common type of cancer that causes death. The most common histological subtype of stomach cancer is adenocarcinoma. Stomach cancer is the third type of cancer that has the highest risk of cancer related thromboembolism after pancreatic and lung cancer. The main treatment in cancer related VTE is low molecular weight heparin (LMWH). The aim of this case report is to present a 76 years old male patient with stomach cancer, synchronous venous thrombosis and pulmonary embolism, who underwent surgery under LMWH treatment.

Keywords: Deep Venous Thrombosis, Pulmonary Embolism, Stomach Cancer

Giriş

Kanser hastaları venöz tromboemboli (VTE) açısından 4.1-6.5 kat artmış risk oranına sahiptirler. Bu hasta grubunda VTE'in yıllık görülme insidansı yaklaşık olarak 200'de 1'dir. Kanser hastaları, kanser olmayan hastalarla karşılaştırıldığında VTE açısından daha yüksek rekürrens oranına sahiptirler ve antikoagülan tedavinin başarısızlık oranı kanser hastalarında daha yüksektir. VTE geçiren kanser hastaları daha kötü prognoz gösterirler ve kanser olmayan VTE hastaları ile kıyaslandıklarında üç kat artmış mortaliteye sahiptirler. Kanser kendi başına koagülabileteyi artırıcı bir etkidir. Kanser hastalarında VTE, kanserin kendi progresyonundan sonra başta gelen bağımsız ikinci ölüm nedenidir (1). Kanser tiplerine göre VTE görülme oranları değişkenlik gösterir; en yüksek oran 98/1000 ile pankreas kanserindedir, ikinci sırada 44/1000 ile akciğer kanseri, üçüncü sırada ise 37/1000 ile mide

kanseri gelir. Mide kanserinin en sık görülen histolojik alt grubu adenokarsinomdur. Mide kanseri dünyada ölüme yol açan 3. kanser tipidir. Mide kanserinin küratif tedavisi cerrahidir. Kanamaya ya da obstrüksiyona yol açan mide kanserlerinde cerrahi kaçınılmazdır (2). VTE riski hormonoterapi ve kemoterapi gören kanser hastalarında önemli ölçüde artmaktadır (3). Kanserli hastaların %4'ü ile %20'si en azından bir kez VTE ile karşılaşır (4). Venöz tromboza en sık yol açan distal derin venlerdir. Her 10 derin ven trombozu (DVT) vakasından 1 tanesi pulmoner emboli (PE)'ye sebep olmaktadır (5). DVT ve PE tanılarında alt ekstremite renkli doppler ultrasonografi, yüksek sensitivitesiyle (%97-100) D-Dimer ölçümü ve anjio toraks bilgisayarlı tomografi standart tanı yöntemleridir (6).

Olgu

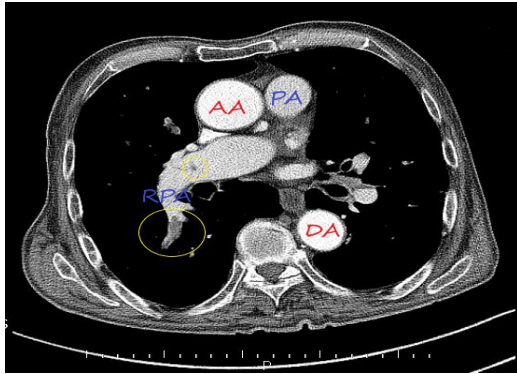
76 yaşında erkek hasta yutma güçlüğü nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hasta son 1 ayda yaklaşık 10 kilo kaybetmişti ve kaşektik görünümdeydi. Sistemik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Daha öncesinde DVT öyküsü vardı. Proflaktik olarak enoksaparin sodyum 40 mg (4000 anti-Xa IU) 2x1 tedavisi başlandı. Yapılan intravenöz kontrastlı tüm batin ve toraks bilgisayarlı tomografilerinde özofagogastrik bileşkede; mide kardiya kesiminde 35 mm kalınlığında kitlesel lezyon saptandı. Perigastrik lenf nodları metastaz açısından şüpheli uyandırıcı görünümdeydi. Batin içi

	ORCID No
Kağan GÖKÇE	0000-0003-4712-0512
Cihan AYDIN	0000-0001-9606-4428
Emrah DOĞAN	0000-0002-9446-2294
Serkan YAZMAN	0000-0002-6035-1123

Başvuru Tarihi / Received: 01.10.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 31.10.2018

Adres / Correspondence : Kağan GÖKÇE
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği, Muğla
e-posta / e-mail : kngk@hotmai.com

ve akciğerlerde solid organ metastazı düşünülmedi. Hastaya yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde, özofagogastrik bileşkede tümör olduğu ve tümörün gastroskopun mideye geçişine izin vermediği görüldü. Bileşke zorlanarak geçildi, retrofleksiyonda mukozaya normal görünümdeydi. Mukozaya altından derin çoklu biyopsiler yapıldı. Ameliyat öncesi hazırlık aşamasında total paranteral nutrisyon verildi ve hastanın yutma gücünün şikâyetinin giderek arttığı gözlemlendi. Sol bacağına ağrı ve şişlik tespit edilen hastaya alt ekstremitelerde renkli doppler ultrasonografi tetkiki yapıldı. Sol popliteal ven ve dallarında hiperekojen trombüse ait görünüm izlenmekteydi. Popliteal ven kompresyon augmentasyon cevapları kaybolmuştu. Sol femoral ven akımları hiyatus adduktoryus superior kesiminde izlenmekte olup distalde trombüs popliteal ven ana çıkışına kadar vizualizeydi. Solunum sıkıntısı tarfileyen ve D-dimer değeri 8382 ng/dl olan hasta için pulmoner emboli ön tanısı ile toraks anjiyo bilgisayarlı tomografi tetkiki yapıldı. Sağ pulmoner arterde sağ interlobar pulmoner arter dalında ve sağ ana pulmoner arterde trombüs ile uyumlu hipodens dolun defektleri izlenmekteydi. DVT da mevcut olan hastada radyolojik bulgular pulmoner emboli lehineydi (Resim 1).



Resim 1. Büyük ve Küçük Sarı Halka: Emboli alanları, AA: Asendan Aorta, DA: Desendan Aorta, PA: Pulmoner Arter, RPA: Sağ Pulmoner Arter

Enoksaparin sodyum 60 mg (6000 anti-Xa IU) 2x1 tedavisi başlandı. Biyopsi sonucu taşıdığı hücreli adenokarsinom olarak raporlandı. Adenokarsinom tanısının submukozal derin biyopsilerle konmuş olması dikkat çekiciydi. Hastanın tükrüğünü yutamayacak derecedeki obstrüksiyonu gözönünde bulundurularak, hasta düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi altında ameliyat edildi. Transdiyafragmatik distal özofajektomi, total gastrektomi ve D2 lenf nodu diseksiyonu uygulandı. R-Y özofagojejunostomi ile rekonstrüksiyon yapıldı. Ameliyat sonrası 12. saatte enoksaparin sodyum 60 mg (6000 anti-Xa IU) 2x1 tedavisine yeniden başlandı. Patoloji raporunda cerrahi sınırların negatif olduğu gözlemlendi. Tümör serozaya invazyeydi ve diseke edilen 15 lenf nodundan 8 tanesinde metastaz olduğu görüldü. Yoğun bakım ve servis takiplerinin ardından komplikasyon gelişmeyen hasta, mevcut DMAH

tedavisi ile kemoterapi planlanarak taburcu edildi. Hasta ameliyat sonrası ikinci ayında DMAH tedavisi altında kemoterapi almaktadır.

Tartışma

Kanser hücrelerinin varlığı hiperkoagülabilité durumunu indüklemektedir. Kanser ilişkili trombozun patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Kanserde hiperkoagülabilité durumu kanser hücreleri, konak hücreleri ve koagülasyon sistemini de içeren birbiri ile ilişkili kompleks mekanizmaları içerir. Yakın zamanda trombosit, lökosit düzeyleri de dahil olmak üzere, doku faktörü (DF) gibi tespit edilen yeni moleküler risk faktörlerinin kanser hastalarında trombozla yüksek düzeyde ilişkili olduğu tespit edilmiştir. DF, enflamatuar sitokinler ve trombositler patofizyolojide anahtar rol oynarlar. Tümör hücreleri çeşitli mekanizmalar yoluyla koagülasyonu aktive ederler. Bu mekanizmalar; prokoagülan ve fibrinolitik üretimi, proenflamatuar ve proanjiojenik sitokinlerin salınımı sonucu oluşan proagregan aktiviteler, konak vasküler ve kan hücrelerinin adezyon molekülleri ile direkt interaksyondur. Çoğu tümör prokoagülan bir molekül olan DF'nün anormal yüksek seviyelerde ekspresyonu sonucu koagülasyonu aktive eder. Vasküler hücrelerde DF; enflamatuar sitokinler ve bakteriyel lipopolisakkaritler tarafından indüksiyon olmadığı sürece normalde eksprese edilmez. Tümör hücrelerinde DF temel olarak eksprese edilir. Kanserli hastalarda ekstrinsik yolun temel aktivasyonu gözlenir. Kakkar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada DF, Faktör VIIa, Faktör XIIa, trombin-antitrombin kompleksi ve protrombin fragment plazma seviyelerinin kanser hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. DF ve Faktör VIIa seviyelerinin her ikisinin de anlamlı olarak daha yüksek olması ekstrinsik yolun güçlü olarak aktive olduğunu ortaya koymaktadır. Faktör XIIa seviyelerinin hafifçe yüksek olması kanserli hastalarda intrinsik yolun hiperkoagülabilité durumunda çok önemli etkisinin olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte Hoffman ve arkadaşlarının çalışmasında Faktör V, VIII, IX ve XI'in koagülasyon aktivasyonunda yüksek seviyelerde izlendiği bildirilmiştir (7-9). Tromboemboli komplikasyonlarının gelişimi hasta karakteristiklerine, tümör özelliklerine, tedavi modalitelerine bağlıdır. Hasta için karakteristik özellikler ileri yaş, kadın cinsiyet, yüksek D-dimer seviyeleri, siyah etnik köken, C-reaktif protein ve soluble P-selektin (sP-selektin), $350 \times 10^6/L$ üzerinde platelet sayımı, $11 \times 10^6/L$ üzerinde lökosit sayımı, protrombin mutasyonlar, faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin 20210A'dır. Tümörün bulunduğu anatomik konum, tümör histolojisi, evresi ve kanserin durumu tümör ilişkili faktörleri

oluşturur. Tedavi ilişkili sebepler ise kemoterapötik, hormonoterapik, antianjiyotik ve eritropoet uyarıcı ajanlardır. Cerrahi ve santral venöz kateter gibi mekanik hadiseler de diğer tedavi ilişkili nedenleri oluşturur (10). Mide ve özofagus kanserli hastalarda tedavi öncesi dönemde VTE geliştiğinde hastaların ortalama sağkalım sürelerinin ciddi derecede düştüğü görülmüştür. Neoadjuvan kemoterapi ve ameliyat gerektiren ileri evre mide ve özofagus kanserli hastalarda VTE eşlik ediyorsa ortalama sağkalım 18 aydan 13.9 aya düşmektedir. Bununla birlikte tedavi esnasında teşhis edilen VTE’de ortalama sağkalımı azaltıcı etki gösterir. Mide ve özofagus kanseri ameliyatları yüksek komplikasyon oranlarına sahiptir. İngiltere dotalarına göre özefajektomi sonrası genel komplikasyon oranı %33 iken gastrektomi sonrası %19’dur. Solunum sıkıntılı komplikasyonlar içinde ilk sırada gelir. PE ile ilgili spesifik bir komplikasyon oranı bildirilmemiştir. Ancak senkron VTE hadiseleri gelişen mide kanserli hastalarda komplikasyon oranlarının artacağı öngörülmelidir (11). DMAH, VTE’nin profilaksisinde ve tedavisinde efektif ve güvenli bir ajan olarak önerilmektedir. DMAH büyük oranda fraksiyone olmayan heparin ve vitamin-K antagonistlerinin yerini almıştır. Onkoloji hastaları oral antikoagülan olarak vitamin-K antagonistleri kullandıklarında kanser olmayan hastalara göre daha yüksek oranda rekürrense ve antikoagülan bağımlı hemoraji riskine sahiptirler. DMAH günde tek doz uygulanabilmesi, uygulanan dozun hastane yatışı gerektirmemesi ve laboratuvar takibi gerektirmemesi gibi nedenlerle daha çok tercih edilir. Bununla birlikte DMAH’in heparin tarafından indüklenen trombositopeni yapma olasılığı daha düşüktür. Kanserli hastalarda oluşan tromboz tedavisinde warfarin temelli tedavinin yerini DMAH almıştır (12). İnför Vena Cava (İVC) filtreleri VTE gelişen hastalarda kullanım alanına sahiptir. 400 hasta ile yapılan bir prospektif randomize çalışmada VCI filtrelerinin PE riskini önemli ölçüde düşürdüğü görülmüştür. Filtre uygulanmayan grupta PE %15.1 iken filtre uygulanan grupta bu oran %6.2’ye düşmüştür. İVC filtreleri takılırken oluşabilecek komplikasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Filtre takılırken hematoma, filtrenin takıldığı alanda DVT, pnömotoraks, filtrenin migrasyonu, kaval oklüzyon gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir. İVC filtreleri PE oranını düşürürler ancak mortal PE gelişim oranına ve genel sağkalıma etkileri filtre takılmayan grupta aynıdır (11,13). DVT tanılı hastalarda İVC filtresi kullanımının DMAH tedavisine herhangi bir üstünlüğü saptanmamıştır. Hatta bazı çalışmalarda rekürren DVT oluşumunun filtre kullanımında arttığı görülmüştür. Kanser hastalarında da rekürren DVT’den korunmada İVC filtrelerinin net bir faydası bulunmamaktadır (14). İVC filtresi kullanılırken çalışılan merkezin bu konudaki deneyim ve tecrübesi önem arz eder. Biz vakamızda

özellikle solunum ve diğer komplikasyon oranları oldukça yüksek olan distal özofajektomi, total gastrektomi ve D2 diseksiyon operasyonlarını uyguladık. DVT ve PE profilaksi ve tedavisinde DMAH tedavisi kullandık. Ameliyat sonrası dönemde olgumuzda, uygun tedavi altında herhangi bir komplikasyon yaşanmadı.

Sonuç olarak, kanser hastalarında artmış tromboemboli riski kanserin kendi progresyonundan sonra ikinci ölüm nedenidir. Mide kanserinde tromboemboli riski pankreas ve akciğer kanserinin ardından üçüncü sıradadır. Mide kanseri hastaları için ameliyatlı ya da ameliyatsız tedavi modalitelerinde yüksek tromboemboli riski gözönünde bulundurulmalıdır. Mide kanseri hastalarının yönetiminde tromboz profilaksisi ve tedavisi önem arz etmektedir. Ameliyat öncesi dönemde derin ven trombozu ve pulmoner emboli tabloları gelişmiş olan mide kanserli hastaların uygun dozda DMAH tedavisi ile ameliyat edilebilecekleri kanaatindeyiz.

Hasta Onamı: Hasta onamı 20.07.2018 tarihinde alınmıştır.

Kaynaklar

1. Wu C, Lee AY. Novel or Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and the Treatment of Cancer-Associated Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(2):237-43.
2. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer-a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1404-13.
3. Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, Shpilberg O, Sulkes A, Gafter-Gvili A. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies-systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica.* 2014;53(9):1230-7.
4. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. Implementing Thrombosis Guidelines in Cancer Patients: A Review. *Rambam Maimonides Med J.* 2014;5(4):0041.
5. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119(1):132-75.
6. Wada T, Fujiwara H, Morita S, Fukagawa T, Katai H. Incidence of and risk factors for preoperative deep venous thrombosis in patients undergoing gastric cancer surgery. *Gastric Cancer* 2017;20(5):872-7.
7. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, Tebbutt S, Williamson RC. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet.* 1995;346(8981):1004-5.
8. Rickles FR, Brenner B. Tissue factor and cancer. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34(2):143-5.
9. Hoffman R, Haim N, Brenner B. Cancer and thrombosis revisited. *Blood Rev.* 2001;15(2):61-7.
10. Khorana AA, Liebman HA, White RH, et al. The Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *American Society of Clinical Oncology; ASCO Educational Book;* 2008;240-8.
11. Marshall-Webb M, Bright T, Price T, et al. Venous thromboembolism in patients with esophageal or gastric cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Dis Esophagus.* 2017;30(2):1-7.
12. Elyamany G, Alzahrani A.M, Bukhary E. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:129-37.

13. Martin MJ, Blair KS, Curry TK, Singh N. Vena cava filters: current concepts and controversies for the surgeon. *Curr Probl Surg.* 2010;47(7):524–618.
14. Rojas-Hernandez CM, Zapata-Copete JA, Garcia-Perdomo HA. Role of vena cava filters for the management of cancer-related venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;130:44–50.

Hiperammonemi Olmaksızın Valproik Asit ile İlişkili Ensefalopati Olgusu

A Case of Valproic Acid-Associated Encephalopathy without Hyperammonemia

Mahmut Bilal ÇAMAN¹, Ayşe Özlem AKGÜN¹, Semai BEK¹, Gülnihal KUTLU¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Valproik asit antiepileptik ajan olarak kullanılan dalılı zincirli karboksilik asit yapısında bir ajandır. Yan etkileri; bulantı, kusma, alopesi, kilo alımı, asemptomatik olarak karaciğer fonksiyon testlerinde artış, fulminan hepatit, sedasyon, ataksi, tremor, pankreatit, kardiyak aritmi, trombositopeni, hiperammonemi ve ensefalopati tablosu olarak sıralanabilir. Valproat ile ilişkili ensefalopati sıklıkla bilinç durumunda bozulma, apati, sinirlilik, konfüzyon, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile karakterize bir tablodur. Bu tabloya kan amonyak düzeyinde yükseklik sıklıkla eşlik eder. Daha nadir olarak ise hiperammonemi görülmeden ve serum valproat düzeyine bağlı olmaksızın da ensefalopati tablosu ortaya çıkabilir. Bildirmiş olduğumuz bu olguda tipik klinik bulgular; EEG kayıtları ile desteklenmiş, hastamızda serum amonyak düzeyi normal bulunmuştur ve Hiperammonemi olmaksızın Valproat Ensefalopatisi tanısına ulaşılmıştır. Sonrasında valproat tedavisinin kesilmesinin ardından görülen klinik iyileşme, yine EEG bulgularıyla da ortaya konmuş, tanı desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ensefalopati, Epilepsi, Hiperammonemi Olmayan, Valproik Asit

Abstract

Valproic acid is a branched-chain carboxylic acid construct used as an antiepileptic agent. Side effects can be listed as nausea, vomiting, alopecia, weight gain, asymptomatic increase in liver function tests, fulminant hepatitis, sedation, ataxia, tremor, pancreatitis, cardiac arrhythmia, thrombocytopenia, hyperammonemia and encephalopathy. Valproate-associated encephalopathy is often characterized by impairment in change of consciousness, apathy, irritability, confusion, and impaired liver function. This table is accompanied with a high level of ammonia in the blood. Rarely, encephalopathy may occur without hyperammonemia and irrespective of serum valproate level. Typical clinical findings in this case report were supported by EEG records and serum ammonia level was found to be normal in our patient. Valproate Encephalopathy without Hyperammonemia was diagnosed. Clinical improvement after cessation of valproate treatment was also demonstrated by EEG findings and the diagnosis was supported.

Keywords: Encephalopathy, Epilepsy, Non-hyperammonemia, Valproic Acid

Giriş

Valproik asit bir antiepileptik ajan olup plazma pik konsantrasyonuna 1-4 saat içinde ulaşır ve %90'ı plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır. Plazma yarılanma ömrü 9-18 saattir. Yan etkileri; bulantı, kusma, alopesi, kilo alımı, asemptomatik olarak karaciğer fonksiyon testlerinde artış, fulminan hepatit, sedasyon, ataksi, tremor, pankreatit, kardiyak aritmi, trombositopeni, hiperammonemi ve ensefalopati tablosudur. Valproik asit ile ilişkili ensefalopati sıklıkla bilinç durumunda bozulma, apati, sinirlilik, şaşkınlık hali, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile karakterize bir tablodur. Bu tabloya kan amonyak düzeyinde yükseklik sıklıkla eşlik eder. Daha nadir olarak hiperammonemi görülmeden ve serum valproik asit düzeyine bağlı olmaksızın da ensefalopati tablosu ortaya çıkabilir. Bildirmiş olduğumuz bu olguda

serum amonyak düşüklüğü ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluk ile birlikte seyreden tipik klinik bulguların; EEG kayıtları ile desteklenmiş olmasının, valproik asit tedavisinin kesilmesinin ardından görülen klinik iyileşmenin, yine EEG bulgularıyla ortaya konulduğunun gösterilmesi amaçlanmıştır.

Olgu

44 yaşında kadın hasta aynı kelimeleri tekrarlama, ellerinde titreme, çevresine anlamsız bir şekilde bakma, kendisine sorulan sorulara cevap verememe ve kusma şikayeti ile acil servise getirildi.

Tıbbi öyküsünde hafif derecede mental retardasyonu olan hastanın çocukluğundan bu yana olan; davranışsal duraksama sonrasında farkındalığın kaybolduğu bilateral tonik-klonik tarzda nöbetleri mevcuttu. Halen topiramet 600 mg/gün, primidon 625 mg/gün, valproik asit 500 mg/gün, sitalopram 20 mg/gün tedavisi ile yılda ortalama 2-3 nöbeti mevcuttu. Son nöbetinin 2 ay önce olduğu öğrenildi. Hastanın daha önceden zonisamid tedavisi aldığı, 2 ay önce zonisamid yerine valproik asit kullanmaya başladığı, valproik asit kullanmaya başladıktan sonra ellerinde titreme, sinirlilik, aynı sözleri tekrarlama, çeşitli kelimeler şeklinde şikayetlerinin ortaya çıktığı öğrenildi.

Fizik muayenesi nörolojik açıdan normaldi. Kas güçsüzlüğü yoktu, bilinç normaldi. Geçirilmiş eski

	ORCID No
Mahmut Bilal ÇAMAN	0000-0001-7956-5677
Ayşe Özlem AKGÜN	0000-0001-8328-3701
Semai BEK	0000-0003-4913-976X
Gülnihal KUTLU	0000-0002-9325-4151

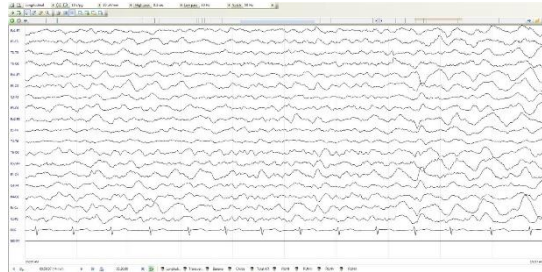
Başvuru Tarihi / Received: 22.02.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 05.03.2019

Adres / Correspondence : Mahmut Bilal ÇAMAN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : mbilalcaman@gmail.com

nöbete bağlı sağ omuzda kırık sebebiyle hafif düzeyde hareket kısıtlılığı saptandı.

Laboratuvar testlerinde HGB:13,9 g/dL, WBC: 4.54 x 10³/µL, PLT:167000 x 10³/µL idi. Böbrek fonksiyon testleri normaldi. Karaciğer fonksiyon testleri yüksekti. ALT: 18 U/L, AST:16 U/L, LDH:226 U/L, GGT: 78 U/L, ALP: 154 U/L, Direk Bil: 0.11 mg/dl, Total Bil: 0.29 mg/dl. CRP: 11.4 mg/L idi. LDL: 135.2 mg/dl, Kolesterol: 207 mg/dl idi. Folik asit: 2.4 ng/mL, Vitamin B12: 230.2 pg/mL idi. Serum valproik asit düzeyi: 52.8 ug/ml idi. (Normal değerler: 50-100 ug/ml) Beyin tomografisi normaldi.

Hastanın yatışının birinci gününde EEG kaydı (Şekil 1) alındı. Belirgin bir epileptojenik odağı işaret etmekten ziyade toksik/metabolik nedenleri düşündüren düşük amplitüdü jeneralize delta aktivitesi saptandı. Bu EEG kaydı ile hastada valproat ensefalopatisi düşünüldü ve valproik asit tedavisi kesildi. Arter kanında amonyak düzeyi 68.2 idi (Normal değerler:18.7-86.9).



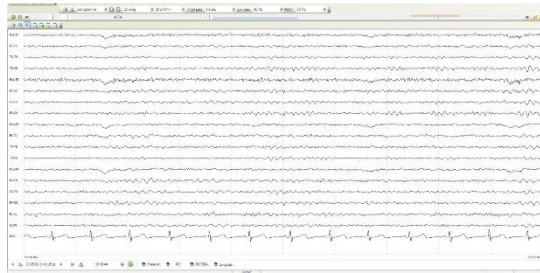
Şekil 1. Hastanın yatışının birinci gününde alınan EEG kaydı

Üçüncü gün alınan kontrol EEG kaydında (Şekil 2) zemin ritminde minimal düzelme olmakla birlikte jeneralize yavaş aktivitenin devam ettiği görüldü.



Şekil 2. Hastadan üçüncü gün alınan kontrol EEG kaydı

Yedinci gün görülen kontrol EEG (Şekil 3) kaydı ise normaldi.



Şekil 3. Hastadan yedinci gün alınan kontrol EEG kaydı

Hiperammonemi olmaksızın valproik asit ile ilişkili ensefalopati tanısı düşünülen hastanın valproik asit tedavisi durdurulduktan sonra başvurusunda mevcut olan sinirlilik, ellerinde titreme, aynı sözleri tekrarlama şeklinde ataklar ile seyreden şikayetinin de gerilediği görüldü.

Takiplerinde lakoamid başlanarak 2x150 mg/gün'e titre edilen hastada son 6 aydır tam nöbet kontrolü sağlanmıştır.

Tartışma

Valproik asit antiepileptik ajan olarak kullanılan dallı zincirli karboksilik asit yapısında bir ajandır. Oral alımını takiben plazma pik konsantrasyonuna 1-4 saat içinde ulaşılır ve %90'ı plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır. Enterik kaplı olarak alınması plazma pik konsantrasyonuna ulaşma süresini uzatır. Plazma yarılanma ömrü 9-18 saattir ve bu süre kombine ajanlarla alınması halinde kısalmır (1). Valproik asitin büyük kısmı karaciğer enzimleri tarafından elimine edilir (1,2). Yan etkileri; bulantı, kusma, alopesi, kilo alımı, asemptomatik olarak karaciğer fonksiyon testlerinde artış, fulminan hepatit, sedasyon, ataksi, tremor, pankreatit, kardiyak aritmi, trombositopeni, hiperammonemi ve ensefalopati tablosu olarak sıralanabilir.

Valproik asit ile ilişkili ensefalopati sıklıkla bilinç durumunda bozulma, apati, sinirlilik, şaşkınlık hali, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile karakterize bir tablodur. Bu tabloya kan amonyak düzeyinde yükseklik sıklıkla eşlik eder. Yapılan bir çalışmada valproik asit tedavisi alan hastaların %51.2'sinin yüksek kan amonyak düzeyi ile birlikte asemptomatik bir kliniğe sahip oldukları gösterilmiştir (3,4). Daha nadir olarak ise hiperammonemi görülmeden ve serum valproik asit düzeyine bağlı olmaksızın da ensefalopati tablosu ortaya çıkabilir. Sıklıkla valproik asit tedavisi başlanmasını ya da doz arttırımını takiben ortaya çıksa da yıllarca aynı dozda valproik asit tedavisi alan hastalarda da bu tablo gözlemlenir. Bu durum sıklıkla tedaviye eklenen yeni bir ilacın valproik asit metabolizmasını olumsuz yönde etkilemesi sonucu gelişir. Valproik asit ile ilişkili ensefalopati gelişmesinde etkili mekanizmalar olarak; mitokondriyal yağ asidi beta oksidasyonunun inhibe edilmesi, bazal ganglia içindeki GABA yıkımının inhibisyonu ve üre döngüsü üzerine etkileri suçlanmıştır. Bunun yanında karnitin düzeyinde valproik asit ile indüklenen bir azalma ve hücreler arası ortamda artan glutamat konsantrasyonu sonrasında gelişen serebral ödem suçlanan mekanizmalardır (5,4,2). Valproik asit tedavisinin durdurulması ile hemen hemen tüm vakalarda düzelmeye bildirilmiştir (1).

Bizim olgumuz ile benzerlik gösteren bir olgu; topiramet tedavisi almakta iken üzerine eklenen valproik asit sonrasında ensefalopati kliniği ile sunulan olguda bu kombinasyon tedavisi

ensefalopati gelişimi için suçlanmıştır (2). Yapılan birçok çalışmada topiramate ve valproik asit kombine tedavisinin tek başına valproik asit tedavisine göre ensefalopati gelişme olasılığını artırdığı gösterilmiştir. Yine yapılan bir çalışma kombinasyon tedavisinin; sadece valproik asit kullanan hastalardaki %0.13 olan ensefalopati gelişme riskini dört kat artırdığını göstermiştir (6,7). Bazı yazarlar valproik asit ve topiramatin benzer bir mekanizma ile kan amonyak düzeyini yükselttiğini ve ensefalopatiye sebep olduğunu iddia etmekte ise de ensefalopati tablosu serumda amonyak düzeyi yükselmeden de görülebilir (4,8,9). Bu durumda bu iki ilacın kombine kullanıldığı ve serum amonyak seviyesinin normal olduğu durumlarda da ensefalopati tablosu ile karşılaşılabilirliği akıldan çıkarılmamalıdır. Bizim sunmuş olduğumuz olguda da valproik asit ve topiramatin kombine kullanımı ve gelişen ensefalopati tablosu arasındaki ilişki Naranjo Advers İlaç Reaksiyon Olasılık Skalası'na göre değerlendirildiğinde 8 puan almış ve muhtemel ilaç yan etkisi olarak sınıflandırılmıştır (10).

Tedavide valproik asit tedavisinin durdurulmasının yanı sıra karnitin, laktuloz veya neomisin desteği ya da protein kısıtlamasının farklı mekanizmalarla klinik üzerine olumlu etkisinin olduğu iddia edilmiştir (3,11).

Sonuç olarak, bildirmiş olduğumuz bu olguda serum amonyak düşüklüğü ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluk ile birlikte seyreden tipik klinik bulgular; EEG kayıtları ile desteklenmiş ve hastamızda Hiperammonemi Olmaksızın Valproik Asit Ensefalopatisi tanısına ulaşılmıştır. Sonrasında valproik asit tedavisinin kesilmesinin ardından görülen klinik iyileşme, yine EEG bulgularıyla da ortaya konmuş, tanı desteklenmiştir. Bu olgunun

sunulmasındaki diğer özellik ise hastanın klinik iyileşmesi ile birlikte elektrografik iyileşmesinin de dökümanite edilmiş olmasıdır.

Hasta Onamı: Hasta onamı 03.12.2017 tarihinde alınmıştır.

Kaynaklar

1. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate. *Cns Drugs*. 2002;16(10):695-714.
2. Blackford MG, Do ST, Enlow TC, Reed MD. Valproic acid and topiramate induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with normal serum carnitine. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2013;18(2):128-36.
3. Twilla JD, Pierce AS. Hyperammonemic encephalopathy due to valproic acid and topiramate interaction. *Case Rep Psychiatry*. 2014;2014:410403.
4. Moore K, Dixit D, Wagner M. Topiramate-related hyperammonemia. *J Pharm Technol*. 2016;32(1):34-6.
5. Sin O, Batterink J. Encephalopathy induced by combination therapy with valproic acid and topiramate: challenging the utility of serum ammonia measurement. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(1):54-6.
6. Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, Netzel P, Frye MA. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34(3):290-8.
7. Raja M, Azzoni A. Valproate-induced hyperammonemia. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(6):631-3.
8. Hamer HM, Knake S, Schomburg U, Rosenow F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. *Neurology*. 2000;54(1):230-2.
9. Deutsch SI, Burket JA, Rosse RB. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy and normal liver functions: possible synergism with topiramate. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(6):350-2.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
11. Shapira Y, Gutman A. Muscle carnitine deficiency in patients using valproic acid. *J Pediatr*. 1991;118(4 pt 1):646-9.

Secondary Scrotal Necrosis to Terlipressin Treatment in a Patient with Hepatorenal Syndrome

Hepatorenal Sendromlu Bir Hastada Terlipressin Tedavisine İkincil Skrotal Nekroz

Volkan KARAKUŞ¹, Dilek Ersil SOYSAL²

¹Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital, Department of Hematology, Muğla
²Izmir University of Economics, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Izmir

Abstract

Hepatorenal syndrome is a reversible acute renal impairment that occurs in patients with advanced liver cirrhosis or fulminant hepatic failure. Terlipressin is a synthetic long-acting analogue of vasopressin that is used in the treatment of hepatorenal syndrome. Ischemic adverse events of the treatment with terlipressin have been reported. We present a rare complication of terlipressin usage, ischemic skin necrosis of the scrotum, in a patient with advanced liver cirrhosis and hepatorenal syndrome.

Keywords: Glypressin, Hepatorenal Syndrome, Liver Cirrhosis, Vascular

Öz

Hepatorenal sendrom, ilerlemiş karaciğer sirozu veya fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkan, tersinir bir akut böbrek yetmezliğidir. Terlipressin, hepatorenal sendromun tedavisinde kullanılan sentetik uzun süre etkili bir vazopressin analogudur. Terlipressin ile tedavinin iskemik advers olayları bildirilmiştir. Karaciğer sirozu ve hepatorenal sendromlu bir hastada terlipressin kullanımının nadir görülen bir komplikasyonunu, skrotumun iskemik cilt nekrozunu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Glipressin, Hepatorenal Sendrom, Karaciğer Sirozu, Vasküler

Introduction

Hepatorenal syndrome (HRS) is a reversible acute renal impairment that occurs in patients with advanced liver cirrhosis or fulminant hepatic failure. The main treatment of HRS is liver transplantation. Vasoactive agent terlipressin is an arginine vasopressin analogue, which may be used in HRS and acute variceal bleeding. Terlipressin decreases portal venous pressure by inhibiting vasodilation of splanchnic vascular area that holds an important place at the pathogenesis of HRS (1,2). The reversal of renal function and increased urine output of the patients who used terlipressin has been reported in the literature (1-6).

Terlipressin may cause some common adverse effects such as arrhythmia, electrolyte imbalances, abdominal cramps, chest pain, nausea, headache, bradycardia, myocardial infarction, paleness, acral cyanosis, and diarrhoea (3).

Herein, we present a rare adverse effect of terlipressin in a patient with liver cirrhosis who developed ischemic skin necrosis of the scrotum after administration of intravenous terlipressin to treat HRS.

Case

A 67-year-old man presented with marked abdominal distension relevant to large volume ascites. The condition was secondary to hepatitis B virus cirrhosis and hepatocellular carcinoma. His medical history also included hypertension for the last 20 years and ischemic stroke for the last 12 years. He had cholecystectomy 20 years ago. At admission, the patient was taking zidovudine 300 mg, furosemide 40 mg, and spironolactone 100 mg once daily, and lactulose 20 ml every 12 hours. His Child-Turcotte-Pugh score was 12 (grade C) (2), and model for end-stage liver disease (MELD) score was 30 (7). He never smoked, but he was a social drinker in the past.

Laboratory test results were: hemoglobin (Hgb): 15.3 g/dL, leucocytes: 5.7 K/uL, platelets (PLT): 46 K/uL, prothrombin time (PT): 18 sec, international normalized ratio (INR) :1.6, total bilirubin:11 mg/dL, conjugated bilirubin:8.5 mg/dL, fasting glucose: 87 mg/dL, total protein: 6.6 g/dL, albumin 2.7 g/dL, creatinine: 2.75 mg/dL, sodium (Na): 139 mmol/L, and potassium (K): 3.9 mmol/L. Admission urinalysis showed the urine density: 1020, bilirubin: positive, protein, glucose, ketone and nitrite: negative, microscopic sediment: 2-3 leukocytes/mm³.

Abdominal paracentesis was performed for diagnostic and therapeutic reasons. Evaluation of the ascitic fluid sample signified transudative ascites with a serum-ascites albumin gradient (SAAG)>1.1 g/dL, and ruled out spontaneous bacterial peritonitis. Spontaneous bacterial peritonitis was excluded via the cell count and culture of the ascitic fluid. Laboratory results showed the ascitic fluid protein concentration: 0.5 g/dL, ascitic fluid albumin

Volkan KARAKUŞ ORCID No
0000-0001-9178-2850
Dilek Ersil SOYSAL 0000-0003-0515-4300

Başvuru Tarihi / Received: 04.01.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 13.05.2019

Adres / Correspondence : Volkan KARAKUŞ
Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital,
Department of Hematology, Muğla

concentration: 0.1 g/dL, white blood cell count (WBC): 120/mm³, polymorphonuclear leukocytes (PMNL): 42/mm³ and the fluid culture: negative. Ascitic drain was performed to alleviate the pain and respiratory symptoms of the patient. Based on the guidelines, 100 ml of 20% human albumin solution for every 2-3 L of drained ascitic fluid was administered concomitantly for the compensation of paracentesis.

Following the ascitic fluid drain, the bedside abdominal ultrasound showed nodular cirrhosis of a small sized liver with gross ascites and splenomegaly, and there was no evidence of renal parenchymal disease.

Dated by 22.01.2015, the endoscopic ultrasound (US) of the upper gastrointestinal tract revealed three columns of Grade 2 and 3 esophageal varices. There were no signs of acute bleeding.

From the 3rd to the 6th days of his hospital stay, the urine output of the patient declined to less than 30 ml/min and the serum creatinine level raised to 4.9 mg/dL. At that period of time, diuretics were withdrawn and 100 ml 20% human albumin was administered daily for 3 days.

The patient was consulted with the nephrology department. Despite the lack of specific diagnostic tests, diagnosis of HRS was made according to criteria defined by the International Ascites Club (6). Terlipressin by intravenous infusion was administered at a dose of 2 mg/2 h, in every 6 h. Intravenous albumin was maintained at its previous dose for the duration of therapy with terlipressin, as studies have suggested that albumin improves the beneficial effects of terlipressin on renal function (2-4,6). Both the renal and liver functions slightly improved. Within five days of concomitant treatment, a subsequent fall in serum creatinine level to 1.5 mg/dl and in serum total bilirubin level to 8 mg/dL together with an increase in the urine output were remarkable. During treatment, the patient was closely monitored for any adverse events, such as ischemic heart attack and stroke. Unfortunately, we observed ecchymotic-necrotic changes on the scrotum skin after 72 hours of terlipressin infusion (Fig 1). Doppler US was performed to evaluate the scrotal skin changes. Arterial and venous circulation in the major pelvic and scrotal arteries and veins demonstrated to be normal. There were no signs of thrombi or atherosclerotic plaques under suboptimal evaluation. Laboratory tests excluded infection. Radiological, laboratory and physical findings directed us to suspect from terlipressin-induced ischemic skin changes of the scrotum. Terlipressin dose was reduced by 50% on the 4th day of treatment and discontinued subsequently on day five. Dressings with hydrocolloid solutions together with local and systemic antibiotics had no benefit on the cutaneous lesions and the patient got worse.

Before the surgeons took a biopsy from the ecchymotic-necrotic skin lesions on the scrotum,



Figure 1. Ischemic skin necrosis of the scrotum after administration of terlipressin in a patient with hepatorenal

massive bleeding from the esophageal varices occurred. Application of endoscopic band ligation (date:04.02.2015; protocol no:19547811) and concomitant infusions of somatostatin and proton pump inhibitors could not control the bleeding. Two days later, the patient died of massive esophageal variceal bleeding.

Discussion

Terlipressin is a long-acting analogue and a prohormone of triglycyl-lysine-vasopressin (VP). Vasopressin type-1 receptors (V1 receptors) are found at smooth muscles, skin, blood vessels of splanchnic area, kidney and bladder (3-6, 8). Several studies have revealed that terlipressin is effective in controlling variceal bleeding and improves renal function in hepatorenal syndrome by decreasing renal vasoconstrictor system activity (1, 3-6, 8).

Terlipressin have multiple advantages in administration. It does not require continuous infusion or dose splitting as, the glycyl residues are cleaved from the prohormone by endothelial peptidases, allowing prolonged release of lysine-vasopressin after intravenous administration of terlipressin. This mechanism prolongs the half-life of terlipressin, enabling administration of undivided doses without the need for an infusion as with vasopressin (3,4). Terlipressin has lesser adverse effects compared to other vasopressin analogues. These adverse effects, such as arrhythmia, bradycardia, chest pain, electrolyte imbalances, abdominal cramps, nausea, diarrhea, headache, paleness, and acral cyanosis are usually mild (2,5). However, ischaemic events of the myocardium, and skin necrosis involving the extremities, scrotum, penis or abdomen are usually serious (2,4,5,9).

Terlipressin is not recommended in patients with a history of ischemic stroke as in our patient. Nonetheless, it was used in the dose as mentioned above with close monitoring. According to the literature, secondary ischemic side effects of terlipressin vary between 5% and 29% (2,4-6). These are myocardial infarction, ischemic colitis and skin necrosis (5). Ischemic skin necrosis has been reported on the extremities, abdominal skin, tongue,

scalp, breast, esophagus, and scrotum (8). Leading cause of the skin necrosis is the disturbed circulation of the skin.

In our case, scrotal skin necrosis with terlipressin was observed after 3 days of treatment and similar manifestations were reported previously in other cases (8-10).

These cases have involved the ischemic lesions of the scrotum, hips, abdominal region, trunk, and legs. Hypovolemia and concomitantly administered pressor drugs, obesity, ischemic diseases, venous insufficiency and spontaneous bacterial peritonitis were suggested to be predisposing factors of ischemic skin complications (9). Among these predisposing factors, hypovolemia at the present and the past ischemic stroke could be the possible predisposing factors in this case. Continuous intravenous infusion of terlipressin was also suggested to be one of the possible risk factors of ischemic adverse events (10). Our patient received 2 hours of terlipressin infusion at 6 hour intervals, and we could not predict if this was the possible risk factor of ischemic adverse event.

Unlike the other cases, ischemic skin necrosis stayed limited to scrotum only without affecting any other part of the body. It is considered that this case is one of the rare conditions to be reported.

In conclusion, ischemic skin necrosis is a rare side effect of terlipressin therapy. In our case, ischemic skin lesions were observed only on the scrotum. That is important in the differential diagnosis of scrotal pathologies. Although rare, ischemic skin necrosis on the scrotal region during the use of terlipressin especially in patients with hepatorenal syndrome should be kept in mind.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this case (20.01.2015).

References

1. Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art No.: CD005162. DOI: 10.1002/14651858.CD005162.pub2. Available from: http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005162/pdf_fs.html
2. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002;122:923-30.
3. Krag A, Borup T, Moller S, Bendtsen F. Efficacy and safety of terlipressin in cirrhotic patients with variceal bleeding or hepatorenal syndrome. *Adv Ther*. 2008; 25(11):1105-40.
4. Ortega R, Gines P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, non-randomized study. *Hepatology* 2002;36(4):941-8.
5. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:935-44.
6. Ginés P, Torre A, Terra C, Guevara M. Review article: pharmacological treatment of hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(3):57-62.
7. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(6):1282-9.
8. Megarbane H, Barete S, Khosrotehrani K, et al. Two observations raising questions about risk factors of cutaneous necrosis induced by terlipressin (Glypressin). *Dermatology*. 2009;218(4):334-7.
9. Vaccaro F, Giorgi A, Riggio O, De Santis A, Laviano A, Rossi-Fanelli F. Is spontaneous bacterial peritonitis an inducer of vasopressin analogue side-effects? A case report. *Dig Liver Dis*. 2003;35:503-6.
10. Oh JE, Ha JS, Cho DH, Yu GJ, Shim SG. A case of ischemic skin necrosis after glypressin therapy in liver cirrhosis. *Korean J Gastroenterol*. 2008; 51(6) :381-4.

Bağımlılığın Patofizyolojisi

Pathophysiology of Addiction

Egemen KAYA¹, Deniz AKPINAR², Havva AKPINAR³

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Muğla

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Alkol, sigara ve yasaklı maddelerin kullanımı, yol açtığı sağlık problemlerinin yanında, iş gücünde kayba ve suça eğilimde artmaya sebep olmasıyla, ortaya çıkan maddi ve manevi hasarı daha da arttırmaktadır. Bağımlılık sadece maddelere karşı oluşmamakta, kumar, internet, yeme, iş, egzersiz, alışveriş bağımlılığı gibi türlerle de günümüzde giderek çeşitliliği artmaktadır. Tedavi edilebilmesine rağmen, nükslerin sıklığı ile karakterizedir. Beyin yapıları, çevresel ve kişiye bağlı etkenler, genetik özellikler bağımlılık gelişiminde rol oynamaktadır. Kullanılan maddeler bağımlılık oluşumuna sebep olurken, ödül sistemi, karar verme, hafıza ile ilgili beyin yapılarında değişikliklere yol açmaktadır. Mezokortikolimbik sistem, ödül sisteminin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Dopamin bu sistemdeki ana nörotransmitterdir. Kumar, internet kullanımı, yeme, alışveriş gibi davranışlar da, bağımlılığa yol açan maddeler gibi ödül yolağını aktive ederek, DA salınımını arttırmaktadır. Mezokortikolimbik yolak ve bağlantılı beyin yapılarındaki bozukluklar bağımlılık oluşumunda rol oynamaktadır. Dopaminerjik mezokortikolimbik sistem dışında, başka sistem ve nörotransmitterlerin de bağımlılık gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alkol, Madde Bağımlılığı, Mezokortikolimbik Sistem, Nikotin

Abstract

The use of alcohol, tobacco and illegal drugs, apart from causing health problems, also increases the loss of labor and tendency to crime. Addiction not only occurs against substances, but also varies as gambling, internet, eating, work, exercise and shopping addiction. Although it can be treated, it is characterized by the high frequency of recurrences. Brain parts, environmental and individual factors, genetic characteristics play a major role in the development of addiction. While the substance use causes addiction, they lead to changes in the reward system, decision-making and memory related brain parts. The mesocorticolimbic system is an important part of the reward system. Dopamine is the main neurotransmitter in this system. Behaviors such as gambling, internet use, eating and shopping also increase the release of dopamine by activating the reward pathway, such as substances that cause addiction. Disorders in the mesocorticolimbic pathway and associated brain parts play a role in the formation of addiction. Apart from the dopaminergic mesocorticolimbic system, other systems and neurotransmitters are thought to be effective in the development of addiction.

Keywords: Alcohol, Drug Addiction, Mesocorticolimbic System, Nicotine

Giriş

Bağımlılık, bireyler üzerindeki fiziksel ve psikolojik tüm olumsuz etkilerine rağmen, alkol, esrar, morfin, metamfetamin, nikotin gibi maddelerin ve kimyasalların tüketilmesi için aranması ve kullanılması, kullanılmasına başlandıktan sonra kişinin alımı durdurulmada sıkıntı yaşamaması ve alımın kesilmesi durumunda yoksunluk belirtilerini gösteren disfori, anksiyete, irritabilite gibi negatif duygusal durumlara yol açması ile karakterize; genetik, nörogelişimsel ve sosyokültürel bileşenleri olan kronik bir hastalıktır. Alkol, sigara ve yasaklı maddelerin kullanımı, yol açtığı sağlık problemlerinin yanında, iş gücünde kayba ve suça eğilimde artmaya sebep olmasıyla, ortaya çıkan maddi ve manevi hasarı daha da arttırmaktadır. Bağımlılık sadece maddelere karşı

oluşmamakta, kumar, internet, yeme, iş, egzersiz, alışveriş bağımlılığı gibi türlerle de günümüzde giderek çeşitliliği artmaktadır. Tedavi edilebilmesine rağmen, nükslerin sıklığı ile karakterizedir. Beyin yapıları, çevresel ve kişiye bağlı etkenler, genetik özellikler bağımlılık gelişiminde rol oynamaktadır. (1-5)

2019 Dünya Uyuşturucu Raporu'na göre, 2017 yılında 15-64 yaş arasındaki nüfusun %5.5'i, yaklaşık 270 milyon kişi, madde kullanmıştır. Madde kullanımına bağlı ölümlerin %66'sının sebebi olan opioid kullanımı bir önceki yıla göre %56 oranında artmıştır. En ciddi sağlık sorunları, maddeyi enjekte eden kişilerde görülmektedir, yarım doz Hepatit C, yaklaşık %10'u da HIV ile yaşamaktadır. Madde kullanımına bağlı olarak görülen ölüm sayısı 585.000 ve kaybedilen sağlıklı yaşam yılı 42 milyon yıl olarak saptanmıştır. (6)

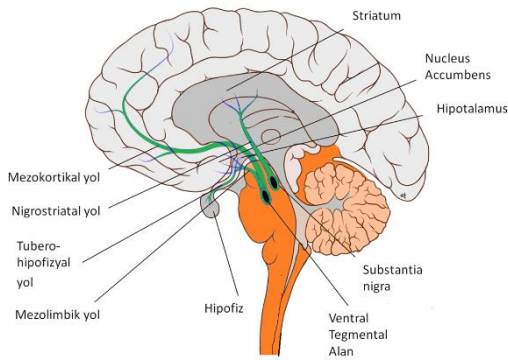
Kullanılan maddeler bağımlılık oluşumuna sebep olurken, ödül sistemi, karar verme, hafıza ve bellek ile ilgili beyin yapılarında değişikliklere yol açmaktadır. Mezokortikolimbik sistem, ödül sisteminin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Dopaminerjik yollardan bir tanesini oluşturan mezokortikolimbik yolak, mezolimbik ve mezokortikal yolların birleşimiyle meydana gelmektedir. Dopamin (DA) bu sistemdeki ana nörotransmitterdir. Mezolimbik yolak ventral tegmental alandan (VTA), ventral striatum,

	ORCID No
Egemen KAYA	0000-0003-0466-7294
Deniz AKPINAR	0000-0002-7270-2373
Havva AKPINAR	0000-0002-6309-8135

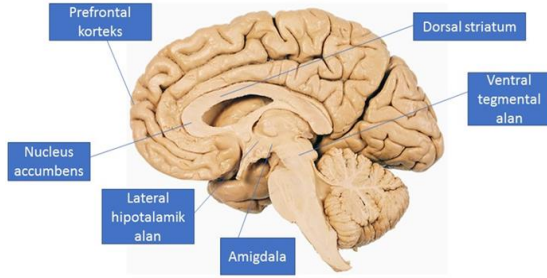
Başvuru Tarihi / Received: 26.12.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 31.12.2019

Adres / Correspondence : Egemen KAYA
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
e-posta / e-mail : egemenky@gmail.com

amigdala (AMG) ve hipokampüse uzanırken, mezokortikal yol VTA'dan, prefrontal kortekse uzanmaktadır (Şekil 1). Bağımlılığa yol açan maddeler, ventral striatumda DA salımını arttırmaktadır. Kumar, internet kullanımı, yeme, alışveriş gibi davranışlar da, bağımlılığa yol açan maddeler gibi mezolimbik yolağı aktive ederek, DA salımını arttırmaktadır. Bu şekilde, DA salımındaki artış, başarı elde etmek veya güzel bir yemek gibi doğal düzeneklere göre daha fazla miktarda olmaktadır. Mezokortikolimbik yolak ve bağlantılı beyin yapılarındaki bozukluklar bağımlılık oluşumunda rol oynamaktadır (Şekil 2). Ancak dopaminerjik mezokortikolimbik sistem dışında, başka sistem ve nörotansmitterlerin de bağımlılık gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (7–9).



Şekil 1. Dopaminerjik yollar



Şekil 2. Mezokortikolimbik sistem yapıları

Mezokortikolimbik yolak projeksiyonları VTA'dan başlamaktadır. VTA iki ana hücre popülasyonu içermektedir: VTA'daki hücrelerin yarısından fazlası dopaminerjik nöronlardır. VTA dopaminerjik nöronları nukleus accumbens (NAc), PFC ve AMG'ye projeksiyonlar göndermektedir; VTA, GABAerjik nöronlar da içermektedir. Bu nöronlar dopaminerjik nöronları inhibe etmektedir (10–12).

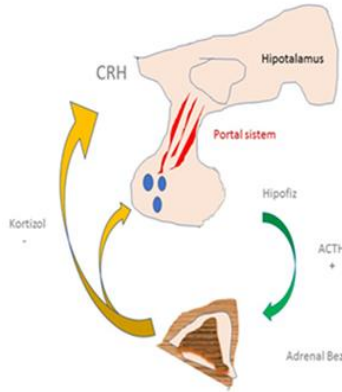
Bağımlılık oluşturan maddeler, temel olarak mezolimbik dopamin yolağını aktive etmektedir.

Intraperitoneal kokain uygulaması lokomotor aktiviteyi arttırmaktadır. Dopamin yalnız başına NAc'ye enjekte edildiğinde de, psikostimülanlara benzer şekilde, lokomotor aktiviteyi arttırmaktadır (13,14).

Mezokortikolimbik sistem dışında, bir başka dopaminerjik yol olan nigrostriatal yolak da bağımlılık gelişiminde rol oynamaktadır. Nigrostriatal yolak, orta beyindeki substansiya nigra pars kompakta ve dorsal striatum arasında uzanmaktadır. Ventral striatum, motivasyon ve pekiştirme öğrenilmesi ile ilişkili iken; dorsal striatum eylem seçimi, hedefe yönelik davranış ve alışkanlıkların ortaya çıkışı ile ilişkilendirilmiştir. Mezokortikolimbik yolakta hedef bölgelerden olan amigdala, hipokampus ve prefrontal korteks (PFC) ise kodlama ve koşullandırma süreçlerinde görev almaktadır (15–17).

Maddenin ilk kez kullanımıyla beraber herkeste bağımlılık oluşmaz. Bu durum, hem her madde için bağımlılık oluşturma potansiyelinin farklı olmasıyla hem de kişinin genetik özellikleriyle ilgilidir. Maddenin ilk kullanımıyla beraber haz ve doyum oluşmaktadır. İmpulsivite olarak adlandırılan, etkinliğin başlamasının durdurulmadığı bu dönemde, temel etkili olan beyin yapısı ventral striatumdur. Madde alımı, kumar, internet kullanımı gibi eylemlerin devam etmesi ile beraber kompulsivite olarak adlandırılan, etkinliğin sonlandırılmadığı bir dönem başlar. Kişinin amacı maddeyi ya da eylemi bulma beklentisine ve bulunamayınca oluşan yoksunluğun oluşturduğu negatif etkilerden kurtulma arayışına dönüşür. Bu dönemde temel etkili beyin yapısı dorsal striatumdur. Sonuç olarak, madde kullanımının ya da eylemin devam etmesi ile beraber, süreç kompulsif hale gelir ve temel etkili olan beyin yapısı ventral striatumdan dorsal striatuma kayar (7,18,19).

Homeostazı bozarak organizmayı tehdit eden faktörler stres oluşturmaktadır; vücudun, algılanan tehdiye karşı koymak ve homeostazı yeniden sağlamak için fizyolojik ve davranışsal yanıtı stres yanıtı olarak adlandırılır. Stres, hipotalamo-hipofizer-adrenal bez (HPA) ekseninin etkinliğini de kapsayan çeşitli fizyolojik süreçleri içermektedir. HPA eksenini, salgılanan hormonlar aracılığı ile iletişim kurmakta, üst merkez ve alt merkezler arasında geri bildirim sağlanmaktadır (Şekil 3). Stres aynı zamanda bağımlılık yapıcı maddelerin kötüye kullanımında da rol oynamaktadır. Deney hayvanlarında stres modellerinde yapılan çalışmalarda bağımlılık yapıcı maddelerin uygulanması, negatif etkileri azaltırken, pozitif etkileri arttırmaktadır. Anksiyete ve alkol bağımlılığı arasında da bir ilişki bulunmaktadır. Anksiyete bozukluğu olanlarda alkolizm gelişimi, topluma göre daha fazla oranda görülmektedir (20–23).



Şekil 3. Hipotalamo-hipofizer-adrenal bez ekseninin şematik görünümü

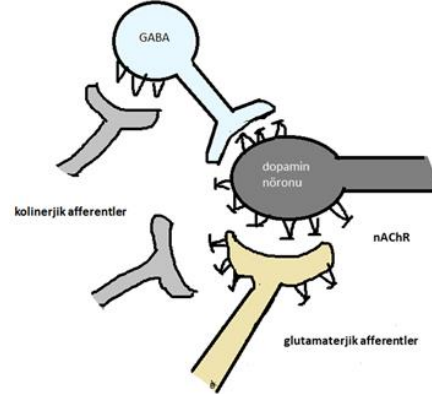
Nikotin

Nikotin bağımlılık yapıcı etkilerini beyin ödül sistemini uyarak göstermektedir. Nikotin, eroin ve kokain ile birlikte en yüksek bağımlılık yapma potansiyeline sahip maddedir. Onları barbitüratlar ve alkol izlemektedir (24).

Asetilkolin (ACh) nikotinin bağlandığı reseptörün doğal agonistidir. Kolin ve AsetilCoA'dan kolin asetil transferaz enzimi ile sentezlenmektedir. nAChR ve muskarinik AChR olmak üzere iki grup reseptöre bağlanmaktadır. Nikotin etkilerini nAChR'ye bağlanarak göstermektedir. nAChRler VTA'da ve NAc'de bol miktarda bulunmaktadır. VTA'da nAChRler dopaminerjik ve GABAerjik hücre gövdeleri üzerinde, glutamaterjik ve GABAerjik sinir sonlanmaları üzerinde bulunmaktadır (Şekil 4) (25–27). Striatumda nAChR'ler, dopaminerjik, GABAerjik ve glutamaterjik sinir sonlanmaları üzerinde bulunmaktadır (11,26–28). Nikotin bağımlılığında rol oynayan birçok beyin bölgesi bulunmaktadır. VTA'daki dopaminerjik nöronlar PFC'ye, NAc'ye, AMG'ye projekte olmaktadır (29,30). Fonksiyonel MR çalışmaları, sıçanlarda akut nikotin uygulamasının PFC, NAc, VTA, substansiya nigra ve talamus bölgelerinde aktivite artışına neden olduğunu göstermiştir (31).

Kronik olarak nikotine maruziyet, ödül sisteminde değişikliklere sebep olmaktadır. NAc'de dopamin salımını arttırmaktadır (32). İstemli olarak tüketilen nikotin, intrakranyal kendini elektriksel uyarma düzeneğinde eşik değeri düşürmektedir (33). İki ay boyunca kendine nikotin uygulama VTA'daki dopaminerjik nöronların aktivite artışına sebep olmaktadır (34). Yapılan çalışmalar, kendine nikotin uygulamanın dopamin ödül devresine etki ettiğini ve sonraki nikotin maruziyetine duyarlılığı arttırdığını ortaya koymaktadır. Diğer kötüye kullanımı olan maddeler ödül devresinde duyarlılığın azalmasına sebep olurken, nikotinin duyarlılığı arttırması nikotine özgüdür (33). 6 gün boyunca subkutan nikotin uygulanan sıçanlar, 5 gün boyunca subkutan serum fizyolojik uygulanıp 6.

gün tek doz nikotin alan grup ile karşılaştırıldığında, 6 gün boyunca nikotin alan hayvanların lokomotor aktivitesinde, NAc (35) ve PFC (36) bölgelerinde dopamin salımında anlamlı artış saptanmaktadır. Kronik nikotin uygulaması dopamin salgısını akut tek doza göre daha fazla arttırmaktadır. Dopamin salımındaki duyarlılaşma yanıtı nikotin bağımlılığında önemli bir basamaktır (37).



Şekil 4. Ventral tegmental alanda, dopaminerjik, glutamaterjik, GABAerjik, kolinerjik sistemlerin birbirleriyle ilişkileri
nikotinic asetilkolin reseptörleri (nAChR)

Alkol

Alkol serbest bir şekilde kan beyin bariyerini geçerek, hem gama-aminobütirik asit (GABA) hem de glutamat nörotransmitter sistemleri üzerinden etkilerini göstermektedir. GABA, beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. Alkol, iyonotropik GABA-A reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörü iken, metabotropik GABA-B reseptörlerini bloke ederek GABA salımını arttırmaktadır. Presinaptik metabotropik glutamat reseptörlerine etki ederek glutamat salımını inhibe eder. Alkol aynı zamanda, ödül devresinde μ opioid reseptörlerine etki ederek dopamin salımının disinhibisyonuna sebep olur (7,38,39).

Esrar

Esrar ve ana etken uyuşturucu maddesi olan Δ -9-tetrahidrokannabinol etkilerini G proteinlerine bağlı kannabinoid (CB) reseptörlerine bağlanarak, mezokortikolimbik sistemde dopamin salımını uyarak yapar. Bağımlılık yapıcı temel etkilerini CB1 reseptörleri üzerinden göstermektedir. Aynı zamanda glutamaterjik, GABAerjik ve kolinerjik nöronlar üzerinde de etki göstermektedirler (4,40).

Opioidler

Endojen opioidler μ , δ ve κ opioid reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Proopiomelanokortin (POMK), proenkefalin ve prodinorfin öncül maddelerinden elde edilen endojen opioidler nöronlarda depolanarak, nörotransmisyon sırasında mezokortikolimbik

sistemde etkili olur. Öncül proteinlerden POMK'nin parçalanmasından beta endorfin, proenkefalinden enkefalin ve prodinorfinden dinorfin elde edilir. Ekzojen opioidlerden, ağrı kesici olan kodein, morfin ve kötüye kullanımı olan eroin, μ opioid reseptörleri üzerine agonistik etki göstererek yoğun öforiye sebep olur. Kronik uygulamalarda tolerans ve bağımlılık gelişir (7,40).

Tartışma

Bağımlılık, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Bu nedenle bağımlılık süreçlerinin anlaşılması ve altında yatan mekanizmaların saptanması, tedavinin planlanması ve olası yeni tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır. Günümüzde madde bağımlılıkları yanı sıra internet, kumar, alışveriş, egzersiz gibi davranışsal bağımlılık türleri de bulunmaktadır. Bağımlılık gelişiminde temel rolü mezokortikolimbik sistem oynamakla birlikte, homeostazı düzenleyen başka sistemlerin de bağımlılık süreçlerine katıldığı bilinmektedir. Dopamin ilişkili ödül sistemi, ödül, motivasyon ve karar verme süreçlerinin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Dopaminerjik nöronların büyük bir kısmı nigrostriatal ve mezokortikolimbik yolların köken aldığı orta beyinde bulunur (1,41,42).

Bağımlılığın altında yatan mekanizmaların yenilikçi yaklaşımlar ile aydınlatılması, hem mevcut durumdaki hastaların tedavilerinin planlanmasında, hem de yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association and American Psychiatric Association DSM-5 Task Force. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 Washington, DC American Psychiatric Association, 2013.
2. Harricharan R, Abboussi O, Daniels WMU. Addiction: A dysregulation of satiety and inflammatory processes. *Prog Brain Res.* 2017;235:65-91.
3. Koob GF. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology.* 2009;56 Suppl 1:18-31.
4. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry.* Lancet Psychiatry. 2016;3(8):760-73.
5. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell.* 2015;162(4):712-25.
6. UNODC. World Drug Report 2017. United Nations Office on Drugs and Crime. 2017.
7. van den Heuvel LL. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications 4th eds. J Child Adolesc Ment Heal. 2014.
8. Pariyadath V, Gowin JL, Stein EA. Resting state functional connectivity analysis for addiction medicine: From individual loci to complex networks *Prog Brain Res.* 2016;224:155-73.
9. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;13(5):177-84.
10. Margolis EB, Toy B, Himmels P, Morales M, Fields HL. Identification of rat ventral tegmental area GABAergic neurons. *PLoS One.* 2012;7(7): e42365.
11. Pistillo F, Clementi F, Zoli M, Gotti C. Nicotinic, glutamatergic and dopaminergic synaptic transmission and plasticity in the mesocorticolimbic system: Focus on nicotine effects. *Prog Neurobiol.* 2015;124:1-27.
12. Tritsch NX, Ding JB, Sabatini BL. Dopaminergic neurons inhibit striatal output through non-canonical release of GABA. *Nature.* 2012;11;490(7419):262-6.
13. Jaworski JN, Kozel MA, Philpot KB, Kuhar MJ. Intra-accumbal injection of CART (cocaine-amphetamine regulated transcript) peptide reduces cocaine-induced locomotor activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307(3):1038-44.
14. Hubert GW, Jones DC, Moffett MC, Rogge G, Kuhar MJ. CART peptides as modulators of dopamine and psychostimulants and interactions with the mesolimbic dopaminergic system. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(1):57-62.
15. Yager LM, Garcia AF, Wunsch AM, Ferguson SM. The ins and outs of the striatum: role in drug addiction. *Neuroscience.* 2015;20;301:529-41.
16. Howard CD, Li H, Geddes CE, Jin X. Dynamic Nigrostriatal Dopamine Biases Action Selection. *Neuron.* 2017;22:93(6):1436-50.
17. Koob GF, Everitt BJ, Robbins TW. Reward, Motivation, and Addiction. In: *Fundamental Neuroscience: 4th eds.* 2013.
18. Turton S, Lingford-Hughes A. Neurobiology and principles of addiction and tolerance. *Medicine (United Kingdom).* 2016;44(12):693-6.
19. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci.* 2005;8(11):1445-9.
20. Koylu EO, Balkan B, Kuhar MJ, Pogun S. Cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) and the stress response. *Peptides.* 2006;27(8):1956-69.
21. Balkan B, Keser A, Gozen O, et al. Forced swim stress elicits region-specific changes in CART expression in the stress axis and stress regulatory brain areas. *Brain Res.* 2012;1432:56-65.
22. Sinha R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology* 2001;158(4):343-59.
23. Merikangas KR, Mehta RL, Molnar BE et al. Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: Results of the international Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Addict Behav.* 1998;23(6):893-907.
24. Department of Health. The Public Health Outcomes Framework for England, 2013-2016. *Dep Heal.* 2012;1-3.
25. Klink R, de Kerchove d'Exaerde a, Zoli M, Changeux JP. Molecular and physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors in the midbrain dopaminergic nuclei. *J Neurosci.* 2001;21(5):1452-63.
26. Champiaux N, Gotti C, Cordero-Erausquin M et al. Subunit composition of functional nicotinic receptors in dopaminergic neurons investigated with knock-out mice. *J Neurosci.* 2003;23(21):7820-9.
27. Picciotto MR, Corrigan WA. Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction: neural circuits and molecular genetics. *J Neurosci.* 2002;22(9):3338-41.
28. Wonnacott S, Kaiser S, Mogg A, Soliakov L, Jones IW. Presynaptic nicotinic receptors modulating dopamine release in the rat striatum. *Eur J Pharmacol.* 2000;393(1-3):51-8.
29. Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron.* 2008;59(1):11-34.
30. Greenbaum L, Lerer B. Differential contribution of genetic variation in multiple brain nicotinic cholinergic receptors to nicotine dependence: recent progress and emerging open questions. *Mol Psychiatry.* 2009;14(10):912-45.
31. Suarez S V, Amadon A, Giacomini E, et al. Brain activation by short-term nicotine exposure in anesthetized wild-type and beta2-nicotinic receptors knockout mice: A BOLD fMRI study. *Psychopharmacology.* 2009;202(4):599-610.
32. Benwell MEM, Balfour DJK, Birrell CE. Desensitization of the nicotine-induced mesolimbic dopamine responses during constant infusion with nicotine. *Br J Pharmacol.* 1995;114(2):454-60.

33. Kenny PJ, Markou A. Nicotine Self-Administration Acutely Activates Brain Reward Systems and Induces a Long-Lasting Increase in Reward Sensitivity. *Neuropsychopharmacology*. 2005;31(6):1203–11.
34. Caille S, Guillem K, Cador M, Manzoni O, Georges F. Voluntary nicotine consumption triggers in vivo potentiation of cortical excitatory drives to midbrain dopaminergic neurons. *J Neurosci*. 2009;29(33):10410–5.
35. Cadoni C, Di Chiara G. Differential changes in accumbens shell and core dopamine in behavioral sensitization to nicotine. *Eur J Pharmacol*. 2000;17:387(3):R23-5.
36. Nisell M, Nomikos GG, Hertel P, Panagis G, Svensson TH. Condition-independent sensitization of locomotor stimulation and mesocortical dopamine release following chronic nicotine treatment in the rat. *Synapse*. 1996;22(4):369–81.
37. Balfour DJK. The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens. *Nicotine Tob Res*. 2004;6(6):899–912.
38. Squeglia LM, Jacobus J, Tapert SF. The effect of alcohol use on human adolescent brain structures and systems. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:501-10.
39. Koob GF, Colrain IM. Alcohol use disorder and sleep disturbances: a feed-forward allostatic framework. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):141-65.
40. Uhl GR, Koob GF, Cable J. The neurobiology of addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1451(1):5-28.
41. Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*. 2007;30(5):194-202.
42. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):217–38.

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT

Makale Başlığı / Manuscript Title

Yazarları arasında olduğum makale başka bir yerde sunulmamış ve yayımlanmamıştır. Makalenin içinde yer alan yazı, şekil veya diğer malzeme üzerinde başka bir kişinin veya kuruluşun yayın hakkı bulunmamaktadır. Aşağıdaki isimleri belirtilen kişiler makalede sunulan çalışmaya katkıda bulunmuşlardır. Yazarlar bu makalenin Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi / Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University adlı dergide belirtilen isim sıralaması ile yayınlanmasını onaylamaktadırlar. Katkıda bulunan bu kişi(ler) varsa işveren(ler)i yayın hakkı dışında aşağıda belirtilen telif haklarına sahiptirler: a) Patent hakkı b) Yazar(lar)ın ileride yazacakları kitap, verecekleri konferans, ders veya sözlü sunumlarda ücretsiz olarak makalede yer alan tüm bölümleri kullanma hakkı, c) Kendi kullanım amaçları dışında kopyalayarak çoğaltma hakları olup bu kopyaları satma hakları yoktur. Ancak, çoğaltma, sergileme, başkalarına verme ve diğer dağıtım durumlarında işbu makalenin tümüyle veya kısmen bir ortamda kullanımında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne atfı yapmaları gereklidir.

The manuscript titled above is not published or presented for publication elsewhere. Text, illustrations, and any other materials included in the manuscript do not infringe upon any existing copyright or other rights of anyone. The authors whose names appear below have contributed to the work presented and unanimously approve the publication of the manuscript in Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University / Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi with the names in the order indicated below. The Contributor(s) or, if applicable the Contributor's Employer, retain(s) all proprietary rights other than copyright, such as a) patent rights; b) to use, free of charge, all parts of this article for the authors' future works in books, lectures, classroom teaching or oral presentations; c) the right to reproduce the article for their own purposes provided that the copies are not offered for sale. However, reproduction, posting, transmission or other distribution or use of the article or any material contained therein, in any medium as permitted here under, requires a citation to Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University.

Yazışmadan Sorumlu Yazar / Corresponding Author

İmza / Signature

Adı Soyadı / Full Name		
Adres / Address		
Telefon / Telephone		
e-posta / e-mail		

Adı Soyadı / Full Name

Tarih / Date

İmza / Signature

1.	Adı Soyadı / Full Name	Tarih / Date	İmza / Signature
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			

Lütfen yazarların tüm isimlerini yazınız / Please write the full names of the authors

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

muglatipdergisi@mu.edu.tr

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kötekli Mahallesi Marmaris Yolu Bulvarı No:50

48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

Tel: +90 252 211 48 00 Faks / Fax: +90 252 211 13 45