

**KOCATEPE TIP DERGİSİ**

**KOCATEPE MEDICAL JOURNAL**

**Yayımlayan / Published by**

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi  
On Behalf of Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University  
Owner and Responsible Manager**

Prof.Dr. Necip BECİT  
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı  
Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University

**BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF**

Prof.Dr. Ümit DÜNDAR

**BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF**

Prof.Dr.Sefa ÇELİK  
Prof.Dr. Saliha Handan YILDIZ  
Prof.Dr.Tolga ERTEKİN  
Doç.Dr.Mehmet Nuri KONYA

**EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS**

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN  
Prof.Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN  
Doç. Dr. İbrahim KELEŞ  
Doç. Dr. Mükremin UYSAL  
Doç.Dr.Ahmet Ali TUNCER  
Doç.Dr.Çiğdem ÖZER GÖKASLAN  
Doç.Dr.Hilal YEŞİL  
Doç.Dr.Selvihan BEYSEL  
Dr. Öğr. Üyesi Serhat YILDIZHAN

**YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS**

Öğr.Grv.Hatice EKİZ  
Öğr.Grv. Melek ÖLMEZ

**BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT**

Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN TERZİ  
Dr.Öğr.Üyesi Şule ÇİLEKAR  
Dr.Öğr.Üyesi Sevda ADAR  
Dr.Öğr.Üyesi Nuran EYVAZ  
Dr.Öğr.Üyesi Fatma FIRAT  
Öğr.Grv.Dr. Çiğdem KARACA  
Öğr.Grv.Dr. Ebru KÖKEN

**TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING**

Ayşe SÜRÜÇ

**Cilt/Volume :22 Sayı/Number :1 Ocak / January 2021**

*Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months*

**KOCATEPE TIP DERGİSİ**  
**KOCATEPE MEDICAL JOURNAL**

**Yazışma adresi/Correspondence address:**

Prof.Dr. Ümit DÜNDAR  
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Zafer Sağlık Külliyesi  
Dörtyol Mah. 2078 Sok. No:3  
03200, AFYONKARAHİSAR  
Tel: 0 272 246 33 01  
0 272 246 33 03  
e-posta: [ktd@aku.edu.tr](mailto:ktd@aku.edu.tr)  
<http://kocatepetipdergisi.aku.edu.tr/>

**Yayın Sekreteri :** Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612  
e-ISSN 2149-7869

**Cilt/Volume 22 Sayı/Number 1 Ocak / January 2021**

## İÇİNDEKİLER/CONTENTS

### **ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE**

- Multiple Skleroz Hastalarında Apoe Gen Ekspresyonunun Belirlenmesi  
Suat ÇAKINA, Selma YÜCEL, Cemre Çağan POLAT.....1-5
- Nörobeğçet Sendromunda Klinik, Demografik ve Radyolojik Bulgular  
Fatma ŞİMŞEK.....6-13
- İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının İzlem Ve Tedavisi: Retrospektif Bir Çalışma  
Hatice HAMARAT, Tuncer TEMEL.....14-20
- Akciğer, Kolorektal ve Baş-Boyun Kanseri Olan Hastalarda Anksiyete, Depresyon ve İntihar Olasılığı  
Başak ÖZYILDIRIM KOÇ, Özkan GÜLER, Bengü YÜCENS .....21-28
- Nörokütanöz Sendromlar: Klinikve Nöroradyolojik Bulguların Değerlendirilmesi  
Dilek ÇAVUŞOĞLU, Çiğdem ÖZER GÖKASLAN.....29-34
- Nöropsikiyatrik Bozukluğu Olan Hastalarda Kopya Sayısı Değişikliklerinin Yeniden Değerlendirilmesi  
Ahmet Cevdet CEYLAN, Haktan Bağış ERDEM .....35-41
- Revize Etmek veya Etmemek! İşte Bütün Mesele Bu  
Ferdî DIRVAR, Sevda UZUN DIRVAR,Ömer CENGİZ, Mehmet Ali TALMAÇ, Timur YILDIRIM, Şükrü Sarper GÜRSU .....42-49
- Femur Periprotetik Kırık Tedavisinde Yeni Tasarlanmış Modüler Çivi Protez Kombinasyonu Ve U Çivili Plağın Etkinliği; Karşılaştırmalı Biyomekanik Çalışma  
Mehmet Nuri KONYA, Recep ALTIN, Gökhan MARALCAN, Feza KORKUSUZ, Teyfik DEMİR .....50-56
- Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanılı Çocuklarda Hepatit A ve B Seroprevalansı  
Muammer BÜYÜKİNAN, Muammer Yaşar KILINÇ .....57-63

➤ Afyonkarahisar İlinde Üretilen ve Tüketime Sunulan Bazı Et ve Süt Ürünlerinin Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi

Merih ŞİMŞEK .....64-69

### **OLGU YAZISI / CASE REPORTS**

➤ Diz İçi Hoffa Kökenli Ganglion Kisti Artroskopik Eksizyonu ve Debridmanı

Yıldıray GENÇ, Özgür KORKMAZ .....70-72

### **DERLEME YAZISI/ REVIEW**

➤ Mekanik Ventilatördeki Yenidoğan Bebeğin Bakımı

Coşkun Fırat ÖZKEÇECİ, Belma SAYGILI KARAGÖL .....73-79

## MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA APOE GEN EKSPRESYONUNUN BELİRLENMESİ

### DETERMINATION OF APOE GENE EXPRESSION IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Suat ÇAKINA<sup>1</sup>, Selma YÜCEL<sup>2</sup>, Cemre Çağan POLAT<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,  
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

<sup>2</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

#### ÖZ

**AMAÇ:** Apolipoprotein E (ApoE), lipoprotein parçacıklarının reseptör aracılı endositozunda ligand olarak işlev gören bir glikoproteindir. ApoE'nin Alzheimer ve multipl skleroz gibi nörojeneratif hastalıklar ile ilişkisini gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmanın amacı ApoE gen ekspresyonu ile MS arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** ApoE gen ekspresyonunun multipl skleroz hastalığı üzerinde etkisini saptamak amacıyla yaptığımız çalışmamıza 35 hasta ve 20 sağlıklı birey dahil edilmiştir. ApoE mRNA ekspresyonunun seviyesi, Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR) ile belirlendi. İstatistiksel analiz için SPSS paket programı kullanılarak, t testi, ki-kare testi, Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testi yapıldı ve p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**BULGULAR:** Sonuç olarak, ApoE gen ekspresyonunun çoklu skleroz hastalarında ve sağlıklı kişilerin gerçek zamanlı PCR teknikleri kullanılarak karşılaştırılması, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi (p =0.95).

**SONUÇ:** Çalışmamız ApoE gen ekspresyonunun MS hastalığı ile ilişkili olabileceğini desteklememektedir. ApoE'nin Multipl Skleroz hastalığında rolünü belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELE:** ApoE, Multiple sklerozis, Gen ekspresyonu

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Apolipoprotein E (ApoE) is a glycoprotein that functions as a ligand in receptor-mediated endocytosis of lipoprotein particles. There are studies showing the association of APOE with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and multiple sclerosis (MS). The aim of this study was to investigate whether there is a relationship between APOE gene expression and MS.

**MATERIAL AND METHODS:** To determine the effect of APOE gene expression on multiple sclerosis patients, we have included 35 MS patients and 20 healthy subjects into the study. The level of APOE mRNA expression was determined by real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). For statistical analysis, t-test, chi-square test, Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test were performed using SPSS package program and p <0.05 was considered as statistically significant.

**RESULTS:** As a result, the comparison of ApoE gene expression in multiple sclerosis patients and healthy people using real-time PCR technique did not show any statistical significance between the groups (p=0.95).

**CONCLUSIONS:** Our study does not support that ApoE gene expression may be related to MS. Further studies are needed to determine the role of ApoE in Multiple Sclerosis disease.

**KEYWORDS:** ApoE, Multiple sclerosis, Gene expression

**Geliş Tarihi / Received:** 15.10.2019

**Kabul Tarihi / Accepted:** 27.01.2020

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Suat ÇAKINA

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

**E-mail:** suatcakina@comu.edu.tr

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-3990-7641, 0000-0001-5139-1791, 0000-0002-7323-3169

## INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, central nervous system demyelinating disease. Previous studies have reported a significant increase in the prevalence rates of MS worldwide. Although the etiology and pathogenesis of MS are still obscure, it is demonstrated that the causes of MS are multifactorial and include genetic predisposition together with environmental factors (1, 2).

Apolipoprotein E (APOE) plays a functional role in lipid transport, immunoregulation, neuroplasticity and repair mechanisms. APOE is the highest expression in the brain and liver and is the lipoprotein that regulates the metabolism of lipids in the body (3). The apolipoprotein E (ApoE) gene localized on the chromosome 19q13 region is found in three common allelic forms: the APOE gene (Apo e2, e3, e4). The frequency of the  $\epsilon 4$  allele is approximately 10-23 % in the general population (4-6). Research on APOE polymorphisms has found Apo E genotype being involved in other neurodegenerative diseases and ApoE- $\epsilon 4$  allele carriers seem to have a worse prognosis (7). When mRNA expression level of ApoE decreases, it reduces the protective properties of ApoE in both inflammatory and immune responses. Studies have reported that APOE is a genetic risk factor for Alzheimer's disease pathology. In addition, APOE-2 has been reported to have protective properties. mRNA expression level of APOE may contribute to the risk of developing MS, but this is controversial (6, 8-10).

The aim of this study was to investigate whether there is a relationship between APOE gene expression and MS.

## MATERIAL AND METHODS

### *Study Subject*

Case-control study consisted of 55 people. The study groups included 35 MS patients (7 males and 22 females; mean age  $37.2 \pm 11.9$ ) and 20 age- and sex-matched healthy volunteers (4 males and 16 females; mean age  $38.5 \pm 14.7$ ).

All patients and controls were sex and age-matched (no difference was calculated,  $p > 0.05$ ).

Disease type was defined as relapsing-remitting (RRMS), primary progressive (PPMS) or secondary progressive (SPMS). All of patients were diagnosed according to the revised McDonald criteria.

### *Blood Sample Collection and Gene Expression Analysis*

Venous blood samples (5 ml) were collected from both control and patient groups. Total RNA was extracted from whole blood using AccuZol RNA isolation kit according to the manufacturer's instructions (Bioneer, South Korea).

Spectrophotometry showed optical density ratio from 260 nm to 280 nm (1.8–2.1) for extracted RNA confirming purity and quantity of extracted RNA in optimal range. Complementary DNA (cDNA) was synthesized with oligo (dT) primer using a reverse transcription kit (Bioneer, South Korea). APOE mRNA expression was quantified by real-time PCR using GreenStar qPCR Master Mix kit (Bioneer, South Korea). Real-time PCR amplification for APOE was performed using a total volume of 20  $\mu$ L that contained 10  $\mu$ L qPCR mix, 5  $\mu$ L of each primer, 2  $\mu$  cDNA and distillate water. The PCR conditions were as follows: 94 °C for 3 min, and then 40 cycles of 95 °C for 30 s, 60 °C for 30 s, and 72 °C for 30 s, and finally 72 °C for 5 min. The primers set were as follow: APOE, F: 5'-TGGACAAGTCTGGGATCCTT-3' (forward) and R: 5'-CATCTTCCTGCCTGTGATTG-3' (reverse); GAPDH, 5,-TGCACCACCAACTGCTTAGC-3, (forward) and 5,-GGCATGGACTGTGGTCATGAG-3,. The threshold cycle (Ct) is the intersection point. The relative gene expression of the APOE was normalized to GAPDH as the reference gene. The Delta Ct is the difference in threshold cycles between the target and reference. Delta Ct values were used for statistical analysis.

## STATISTICAL ANALYSIS

Results are presented as mean  $\pm$  SD. The normal distribution of clinical variables and gene expression data were checked using Kolmogorov-Smirnov test. Two-tailed t-test, chi-square test, Kruskal-Wallis test, and Mann-Whitney U test were used for comparison of the patients and controls by SPSS19 (SPSS, IBM Company). p-values  $< 0.05$  are taken as statistically significant.

## RESULTS

35 MS patients, including 31 RRMS, 2 SPMS and 2 PPMS subjects, were analysed for the presence of APOE and compared with 20 age- and gender-matched control group. The characteristics of all patients are presented in Table 1.

Multiple sclerosis patients showed no significant correlation between age and APOE mRNA level ( $r_s=0.31$ ,  $p=0.19$ ). Two-tailed t-test revealed no significant difference in the mRNA expression level of APOE between the male and female ( $p=0.27$ ). No relationship exists between the Apo gene expression and MS subgroups ( $p=0.07$ ). There was a decrease of APOE relative expression level in MS group when compared to the control group but there was no significant statistical difference ( $p=0.95$ ) (**Table 1**).

**Table 1:** Demographic and clinical details of study subjects

	MS (n=35)	Control (n=20)	p Value
Age (mean years $\pm$ SD)	37.2 $\pm$ 11.9	38.5 $\pm$ 14.7	0.17
Sex (n (%))			0.64
Male	7 (20.0)	4 (20.0)	
Female	28 (80.0)	16 (80.0)	
MS-Type (n (%))			
RRMS	31 (88.6)		
PPMS	2 (5.7)		
SSMS	2 (5.7)		
APOE relative expression level	0.62 $\pm$ 0.22	0.68 $\pm$ 0.25	0.95

SD: Standard Deviation; RRMS: Relapsing-remitting MS; PPMS: Primary progressive MS; SPMS: Secondary progressive MS

## ETHICS COMMITTEE

Ethical Committee of Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine has approved the experiments and informed consents were obtained from each participant before enrollment (2011-KAEK-27/2019-E.1900037101).

Patients with infection diseases or other autoimmune diseases, cardiovascular or renal disease, cancer and blood systemic disorders were excluded from study.

## DISCUSSION

In the present study, we found lower APOE gene expression in peripheral blood of MS patients compared to control subjects. Our results are in agreement with the findings reported by several studies indicating decreased plasma and APOE gene expression in MS patients (11, 12).

It is reported that some studies indicated a positive association between ApoE gene polymorphism and the risk of MS progression whereas other studies generated negative results (5, 13-17). However, the results remain controversial.

To generate robust data, a much larger sample size in each subgroup might be required.

Previous studies have reported an increased APOE expression associated with Alzheimer's disease. Regarding the role of APOE genotype in AD risk, differences in these expressions may be significant (13, 18, 19). Bekris et. al. reported no significant difference in APOE mRNA levels between brain regions of AD patients and control subjects. It has been reported to correlate with low APOE plasma levels when cognitive impairment occurs in AD (3). There are conflicting reports that APOE mRNA or APOE protein levels are increased or decreased in autopsy specimens from AD patients. (20-24).

Previous studies on serum and CSF ApoE levels in MS patients reported variable results (16, 17, 25, 26). Pirtilla et al. showed that serum or CSF ApoE levels or ApoE-index did not differ between controls and MS patients (12). In contrast, Gaillard et al. reported decreased CSF ApoE levels in patients with definite MS (11).

Our results showed that ApoE expression levels were not statistically different between the patient and control groups. The reasons for these discrepant results remain unknown. The methods and reagents employed for the measurement of ApoE were different. Other explanations for the discrepant results may be related to differences in patient populations.

## CONCLUSION

In conclusion, our data indicate that ApoE gene expression is not associated with MS. Although ApoE levels are not useful as an activity marker of MS, the role of some ApoE isoforms in the pathogenesis of MS cannot be excluded. The association between ApoE and multiple sclerosis should be examined in a larger population to clarify the role of ApoE in the degenerative form of MS.

## ACKNOWLEDGEMENT

We thank to the staff of the Neurology Unit of Çanakkale Onsekiz Mart University Research and Education Hospital for collecting blood samples from patients with MS.

## REFERENCES

1. Pinholt M, Frederiksen JL, Christiansen M. The association between apolipoprotein E and multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2006;13(6):573-80.
2. Robinson JL, Lee EB, Xie SX, Rennert L, Suh E, Bredenberg C, et al. Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. *Brain : a journal of neurology*. 2018;141(7):2181-93.
3. Bekris LM, Galloway NM, Montine TJ, Schellenberg GD, Yu C-E. APOE mRNA and protein expression in post-mortem brain are modulated by an extended haplotype structure. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(2):409-17.
4. Hays CC, Zlatar ZZ, Meloy MJ, Bondi MW, Gilbert PE, Liu TT, et al. APOE modifies the interaction of entorhinal cerebral blood flow and cortical thickness on memory function in cognitively normal older adults. *NeuroImage*. 2019;202:116162.
5. Martinez-Magana JJ, Genis-Mendoza AD, Tovilla-Zarate CA, Gonzalez-Castro TB, Juarez-Rojop IE, Hernandez-Diaz Y, et al. Association between APOE polymorphisms and lipid profile in Mexican Amerindian population. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2019:e958.
6. Santos-Ferreira C, Baptista R, Oliveira-Santos M, Costa R, Pereira Moura J, Gonçalves L. Apolipoprotein E2 Genotype Is Associated with a 2-Fold Increase in the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus: Results from a Long-Term Observational Study. *J Lipids*. 2019;2019:1698610-.
7. Li J, Luo J, Liu L, Fu H, Tang L. The genetic association between apolipoprotein E gene polymorphism and Parkinson disease: A meta-Analysis of 47 studies. *Medicine*. 2018;97(43):e12884.
8. Atageldiyeva KK, Nemr R, Echtay A, Racoubian E, Sarray S, Almawi WY. Apolipoprotein E genetic polymorphism influence the susceptibility to nephropathy in type 2 diabetes patients. *Gene*. 2019;715:144011.
9. Jairani PS, Aswathy PM, Krishnan D, Menon RN, Vergheese J, Mathuranath PS, et al. Apolipoprotein E Polymorphism and Oxidative Stress in Peripheral Blood-Derived Macrophage-Mediated Amyloid-Beta Phagocytosis in Alzheimer's Disease Patients. *Cellular and molecular neurobiology*. 2019;39(3):355-69.
10. Tang Y, Li YM, Zhang M, Chen YQ, Sun Q. epsilon3/4 genotype of the apolipoprotein E is associated with higher risk of Alzheimer's disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gene*. 2019;703:65-70.
11. Gaillard O, Gervais A, Meillet D, Delattre J, Lyon-Caen O, Schuller E. Apolipoprotein E intrathecal synthesis is decreased in multiple sclerosis patients. *Annals of clinical biochemistry*. 1996;33 ( Pt 2):148-50.
12. Pirttila T, Haanpaa M, Mehta PD, Lehtimaki T. Apolipoprotein E (APOE) phenotype and APOE concentrations in multiple sclerosis and acute herpes zoster. *Acta neurologica Scandinavica*. 2000;102(2):94-8.
13. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(15):5644-51.
14. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476(7359):214-9.
15. Schrewe L, Lill CM, Liu T, Salmen A, Gerdes LA, Guillot-Noel L, et al. Investigation of sex-specific effects of apolipoprotein E on severity of EAE and MS. *Journal of neuroinflammation*. 2015;12:234.
16. Shin S, Walz KA, Archambault AS, Sim J, Bollman BP, Koenigsnecht-Talboo J, et al. Apolipoprotein E mediation of neuro-inflammation in a murine model of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2014;271(1-2):8-17.
17. Van der Walt A, Stankovich J, Bahlo M, Taylor BV, van der Mei IAF, Foote SJ, et al. Apolipoprotein genotype does not influence MS severity, cognition, or brain atrophy. *Neurology*. 2009;73(13):1018.
18. Coon KD, Myers AJ, Craig DW, Webster JA, Pearson JV, Lince DH, et al. A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(4):613-8.
19. Yu CE, Seltman H, Peskind ER, Galloway N, Zhou PX, Rosenthal E, et al. Comprehensive analysis of APOE and selected proximate markers for late-onset Alzheimer's disease: patterns of linkage disequilibrium and disease/marker association. *Genomics*. 2007;89(6):655-65.
20. Beffert U, Cohn JS, Petit-Turcotte C, Tremblay M, Aumont N, Ramassamy C, et al. Apolipoprotein E and beta-amyloid levels in the hippocampus and frontal cortex of Alzheimer's disease subjects are disease-related and apolipoprotein E genotype dependent. *Brain research*. 1999;843(1-2):87-94.
21. Bertrand P, Poirier J, Oda T, Finch CE, Pasinetti GM. Association of apolipoprotein E genotype with brain levels of apolipoprotein E and apolipoprotein J (clusterin) in Alzheimer disease. *Brain research Molecular brain research*. 1995;33(1):174-8.
22. Lambert JC, Araria-Goumidi L, Myllykangas L, Ellis C, Wang JC, Bullido MJ, et al. Contribution of APOE promoter polymorphisms to Alzheimer's disease risk. *Neurology*. 2002;59(1):59-66.



- 23.** Matsui T, Ingelsson M, Fukumoto H, Ramasamy K, Kowa H, Frosch MP, et al. Expression of APP pathway mRNAs and proteins in Alzheimer's disease. *Brain research*. 2007;1161:116-23.
- 24.** Yamagata K, Urakami K, Ikeda K, Ji Y, Adachi Y, Arai H, et al. High expression of apolipoprotein E mRNA in the brains with sporadic Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2001;12(2):57-62.
- 25.** Sena A, Couderc R, Ferret-Sena V, Pedrosa R, Andrade ML, Araujo C, et al. Apolipoprotein E polymorphism interacts with cigarette smoking in progression of multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2009;16(7):832-7.
- 26.** Sena A, Macedo A, Ferret-Sena V, Capela C, Pedrosa R. Serum Lipoprotein Profile Is Associated With Protective Effects of Oral Contraceptive Use on Multiple Sclerosis Severity: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in neurology*. 2019;10:60.

## NÖROBEHÇET SENDROMUNDA KLİNİK, DEMOGRAFİK VE RADYOLOJİK BULGULAR

### CLINICAL, DEMOGRAPHIC AND RADIOLOGICAL FINDINGS IN NEURO-BEHÇET SYNDROME

Fatma ŞİMŞEK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

#### ÖZ

**AMAÇ:** Nöro-Behçet sendromu (NBS), Behçet Hastalığı'nın (BH) santral sinir sistemi tutulumuna bağlı ortaya çıkan, mortalite ve morbiditeyi arttıran faktörlerden biridir. Çalışmamızda bölgemizde yaşayan NBS tanılı hastaların klinik, demografik ve radyolojik verilerinin incelenmesi amaçlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamızda Ocak 2015-Ocak 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Nöroloji kliniğinde NBS tanısı ile takip edilen ve tanı kriterlerini karşılayan 14 hastanın kayıtları retrospektif olarak tarandı. Analizler SPSS 20 istatistik programı kullanılarak yapıldı.

**BULGULAR:** Hastaların yaşları 18-45 yaş aralığındaydı. Yaş ortalaması 32,07+9,06 yıl, NBS başlama yaşı 29,9+6,8 yıldı. NBS tanılı hastaların % 35,7'si (n=5) kadın, % 64,3'ü (n=9) erkekti. Hastaların en sık başvuru sebebi % 57,1 ile baş ağrısıydı. NBS tanılı hastaların manyetik rezonans görüntülemesinde % 50'sinde parankimal, % 50'sinde non-parankimal tutulum vardı. Bir hastada NBS ve multipl skleroz (MS) birlikteliği, bir hastada beyin sapında difüzyon kısıtlaması olan akut enfarkt alanı vardı. Çalışmamızda NBS'de mortalite oranımız % 7,1 (n=1) idi. Hastaların % 35,7'sinde öncesinde bilinen BH tanısı olup, % 64,3'ü (n=9) NBS tanısı ile birlikte BH tanısını almıştı. HLA-B51 sonucu dört hastada pozitif.

**SONUÇ:** NBS ve BH tanısını aynı anda alan hasta oranımız literatüre göre belirgin yüksek olup burada etkili olan faktörün düşük sosyokültürel düzey olduğu düşünüldü. Erken tanı ve tedavi NBS gelişme riskini azaltan önemli bir faktördür. Nadiren NBS ve MS birlikteliği görülebilir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Behçet hastalığı, Multipl skleroz, Santral sinir sistemi, Erken tanı

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Neuro-Behcet's Syndrome (NBS), occurs due to central nervous system involvement of Behcet's disease (BD), and it is one of the factors that increase mortality and morbidity. In this study, we aimed to investigate the clinical, demographic and radiological data of Neuro-Behcet patients living in our region.

**MATERIAL AND METHODS:** In this study, the records of 14 patients who were followed up with the diagnosis of NBS at Atatürk University Neurology Clinic between January 2015 and January 2019 were reviewed retrospectively. Analyses were made by using SPSS 20 statistical program.

**RESULTS:** The ages of patients were between 18 and 45 years. The average age was 32,07+9,06 years, and NBS onset age was 29,9+6,8 years. % 35,7 (n=5) of patients with NBS were female, and % 64,3 (n=9) of them were male. The most common reason for admission was headache with % 57,1. % 50 of the patients with NBS in magnetic resonance imaging had parenchymal, and 50% of the patients had nonparenchymal involvement. One patient had coexistence of NBS and multiple sclerosis while one patient had an acute infarct area with diffusion restriction in the brain stem. In our study, mortality rate in NBS was % 7,1 (n=1). % 35,7 of the patients had a previously known diagnosis of BS, and % 64,3 (n=9) of them had been diagnosed BD with NBS diagnosis. The result of HLA-B51 was positive in 4 patients.

**CONCLUSIONS:** The rate of patients with NBS and BD at the same time is significantly higher than the literature. It was thought that the effective factor was low sociocultural level. Early diagnosis and treatment are important factors that reduce the risk of developing NBS. Rarely coexistence of NBS and MS?.

**KEYWORDS:** Behcet disease, Multiple sclerosis, Central nervous system, Early diagnosis.

**Geliş Tarihi / Received:** 09.10.2019

**Kabul Tarihi / Accepted:** 03.02.2020

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Fatma ŞİMŞEK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

**E-mail:** klamaks@hotmail.com

**Orcid No:** 0000-0003-1662-5534

## GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) etiyojisi bilinmeyen, multisistemik, tekrarlayan ataklarla seyreden enflamatuvar bir hastalıktır. BH ilk kez Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında oral ülserler, genital ülserasyonlar ve üveit triadı olarak tanımlanmış (1). Sıklıkla üçüncü dekatta ve erkeklerde görülmektedir. BH genel olarak erkeklerde daha ağır seyretmekte olup, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu da erkeklerde daha sık görülmekte ve daha mortal seyretmektedir. Hastalığın her sistemi etkileyebilecek enflamatuvar bir perivaskülit olduğu düşünülmektedir. BH ilk tanımlandığı triad dışında; eklem, damar (özellikle ven tutulumu), akciğer, gastrointestinal sistem ve sinir sistemini de etkilemektedir (2).

Uluslararası Çalışma Grubu tarafından BH için belirlenen tanı kriterlerine göre, tanı tekrarlayan oral ülserlerin yanı sıra aşağıdaki özelliklerden ikisinin varlığına dayanmaktadır: tekrarlayan genital ülserler, göz lezyonları (ön ve arka üveit ve retinal vaskülit), cilt lezyonları (eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar ve akneiform nodüller) veya pozitif bir paterji testi (cilde iğne batırılmasından 24-48 saat sonra püstül oluşumu) (3).

BH'de mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri SSS tutulumudur. BH'de % 5-10 oranında SSS tutulumu görülmekte ve Nöro-Behçet Sendromu (NBS) olarak adlandırılmaktadır (4). Nörolojik tutulum sistemik bulguların ortaya çıkmasından ortalama 3-6 yıl sonra görülmektedir (5, 6, 7). NBS'de SSS tutulumu parankimal veya nonparankimal olabilir. Parankimal tutulumda klinik genellikle beyin sapı veya kortikospinal traktus sendromu şeklinde iken, nonparankimal tutulumda serebral venöz sinüs trombozuna (SVST) bağlı artmış intrakranial basınç şeklindedir. Nonparankimal tutulumda prognoz parankimal tutulumu göre daha iyidir.

NBS birçok hastada relaps ve remisyonla gidış gösterirken, bazı hastalarda sekonder progresif faza geçmektedir. Hastaların az bir kısmında ise başlangıçtan itibaren progresif seyir göstermektedir.

NBS'de en sık görülen semptom baş ağrısıdır.

NBS'de hastaların % 5-25'inde psikiyatrik semptomlar vardır (4). Davranış değişikliği parankimal NBS'de beyin sapı ve piramidosebellar sendromundan daha yaygındır (7).

NBS'de lezyonlar genellikle beyin sapında, bazen diensefalona yayılım göstermekte ve çok nadir periventriküler ve subkortikal ak madde de yer almaktadır (8). MS'in aksine lezyonlar periventriküler bölgede daha az görülmekte olup genellikle geniş, birleşik ve ak madde üzerine dağılmış olarak izlenir (9, 10). Akut fazda çoğu hastada tek lezyon vardır ancak kronik fazda NBS ile MS arasında ayırım yapılmasını zorlaştıran daha yaygın tutulum olduğu izlenir (11).

NBS'de tipik kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) çoğunlukla mezodiensefalik kavşakta, serebellar pedinküller ve beyin sapının diğer bölgelerinde T1'de izo-hipointens, T2'de hiperintens lezyonlar görülmektedir (4, 12). Mezodiensefalik kavşak lezyonu olan hastaların çoğunda diensefalik yapıları içeren yukarı doğru bir uzama veya pontobulber bölgeyi içeren aşağı doğru bir uzama izlenir (4, 13).

NBS ayırıcı tanısında MS, genç yaş inme, primer ve sekonder SSS vaskülit, nörosarkoidoz, SSS tüberkülozu, beyin sapı gliomu, primer SSS lenfomasi, Reiter sendromu, Cogan's sendromu, Susac sendromu gibi hastalıklar değerlendirilmelidir (14).

Bu çalışmada bölgemizdeki NBS tanılı hastaların klinik belirtilerini, bu hastalarda SSS tutulum şekli, demografik ve radyolojik bulgularını değerlendirmek amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### *Hasta Seçimi*

Ocak 2015- Ocak 2019 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğinde NBS tanısı ile takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. NBS tanı kriterlerini karşılayan 14 hastanın demografik verileri (yaş, cinsiyet), klinik, radyolojik, laboratuvar bulguları kaydedildi. MRG'leri sistemde kayıtlı olmayan, dosya verileri eksik olan ve NBS tanısı kesin olmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Vaskülit belirteçleri, paterji testi, HLA B51, MRG'de

tutulmuş şekli (parankimal ve nonparankimal), eşlik eden otoimmün hastalıkları değerlendirildi.

NBS tanısı ile takip edilen hastaların MRG görüntüleri incelendi. MRG'de aksiyel FLAIR, sagittal FLAIR, aksiyel T1, aksiyel T2, koronal T2, sagittal T1, kontrastlı T1 görüntülerinde BH'ye ait parankim tutulumu olanlar, time of flight (TOF) venografi ve kontrastlı venografi görüntüleri ile trombüs tespit edilip nonparankimal tutulumu olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm analizler SPSS 20 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler n (%) olarak ifade edildi. Sayısal veriler normal dağılım için Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Karşılaştırmalarda t testi kullanıldı, anlamlılık  $p < 0.05$  olarak belirlendi.

## ETİK KURUL

Bu çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (05/16/27.06.2019).

## BULGULAR

Hastaların yaşları 18-45 yaş aralığındaydı. Yaş ortalaması 32,07+9,06 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması 28,6+5,2, erkek hastaların yaş ortalaması 34+10,3, NBS'nin başlama yaşı 29,9+6,8 yıl olup cinsiyetler arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,3$ ). NBS tanılı hastaların % 35,7'si ( $n=5$ ) kadın, % 64,3 'ü ( $n=9$ ) erkekti. Bir hasta üniversite mezunu, bir hasta lise mezunu, 12 hasta ilköğretim mezunu ve/veya okur-yazardı.

Hastaların en sık başvuru sebebi % 57,1 ile baş ağrısıydı. Nörodefisit (parezi/pleji) görülme oranı % 35,7, psikiyatrik semptom görülme oranı % 14,2 idi. Baş ağrısı olan hastaların % 75'inde SVST şeklinde nonparankimal tutulum vardı.

Hastaların % 50'si migren benzeri, % 50'si gerilim tipi özelliğinde baş ağrısına sahipti. NBS tanılı hastaların % 50'sinde parankimal, % 50'sinde nonparankimal tutulum vardı. Kadınların % 42,9'unda ( $n=3$ ), erkeklerin % 57,1'inde ( $n=4$ )

parankimal tutulum, kadınların % 28,6'sında ( $n=2$ ), erkeklerin % 71,4'ünde ( $n=5$ ) nonparankimal tutulum vardı.

NBS tanılı hastalarımızda periventriküler ve subkortikal ak madde de lezyon görülme oranı % 21,4 ( $n=3$ )'tü. MRG'de parankimal ve nonparankimal tutulum şekli ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktu ( $p=0,10$ ).

Bir hastada NBS ve multipl skleroz (MS) birlikteliği vardı. İskemik inme bulguları ile gelen diğer bir hastada beyin sapından talamusa kadar uzanan demiyelinizan lezyon alanı ve beyin sapında arteriyel sulama alanına uyan, difüzyon kısıtlılığına neden olmuş akut enfarkt ile uyumlu görünüm izlendi. Bu hasta NBS ve BH tanısını eş zamanlı aldı. Genel durumu kötü olan hasta bir hafta içinde kaybedildi.

Çalışmamızda NBS'de mortalite oranımız % 7,1 ( $n=1$ )'di. Hastaların % 35,7'sinde öncesinde bilinen BH tanısı olup, % 64,3'ü ( $n=9$ ) NBS tanısı ile birlikte BH tanısını almıştı. Hastalarımızın klinik bulguları ve tedavide kullanılan ajanların yüzdeleri verildi (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** NBS tanılı hastaların klinik bulguları, tedavide kullanılan ajanlar

Klinik bulgular	n (%)
Oral ülser	14 (100)
Genital ülser	8 (57,1)
Üveit	3 (21,4)
Papülopüstüller döküntü	3 (21,4)
Eritema nodosum	6 (42,8)
Eklemler ağrısı (artrit)	5 (35,7)
Periferik derin venöz tromboz	1 (7,1)
Nörolojik bulgular	
Baş ağrısı	8 (57,1)
Parezi/pleji	5 (35,7)
6.kranial sinir paralizisi	2 (14,2)
Papil ödemi	6 (42,8)
Psikiyatrik bulgular	2 (14,2)
Kognitif etkilene	1 (7,1)
Paterji testi pozitifliği	6 (42,8)
Kullanılan ilaçlar	
Kolşisin	11 (78,5)
Antikoagülan	5 (35,7)
Deltakortil	7 (50)
Azotopürin	7 (50)
Siklofosfamid	1 (7,1)
İnfliksımab	1 (7,1)

Hastaların klinik, demografik ve radyolojik verileri gösterildi (**Tablo 2**). HLA-B51 sonucu dört hastada pozitif, diğer hastalara ait HLA verileri ise yoktu.

**Tablo 2:** NBS tanılı hastaların klinik, demografik ve radyolojik bulguları

Hasta	Cinsiyet	Yaş	BH tanısı olanlar ve hastalık süresi	BH semptomları	NBS semptom	NBS MRG bulgusu	Paterji testi	Tedavi
1.hasta	K	28	yok	1, 2, 4	2	1	+	koşşisin, Enoksaparin sodyum, Prednizolon
2.hasta	E	18	yok	1, 2, 7	1, 3, 5	1	-	koşşisin, Warfarin sodyum, prednizolon
3.hasta	K	31	yok	1, 2, 3	2, 4, 5	1	+	Enoksaparin sodyum, prednizolon, Azotopürin
4.hasta	K	34	yok	1, 5	3	2, 5	+	koşşisin, prednizolon, Azotopürin
5.hasta	E	42	8 yıl	1, 7	1	2	+	koşşisin, prednizolon, siklofosamid
6.hasta	E	34	yok	1, 2, 7	1, 5	1	-	koşşisin, Enoksaparin sodyum
7.hasta	E	43	10 yıl	1, 2, 7	1	2	veri yok	koşşisin, infliximab
8.hasta	E	38	yok	1, 4	3	2, 3	+	ekstisuz
9.hasta	E	41	7 yıl	1, 4, 6	2, 5	1	veri yok	koşşisin, Azotopürin, prednizolon
10.hasta	E	25	yok	1, 3, 7	2, 4, 5	1	-	Enoksaparin sodyum, Azotopürin, prednizolon
11.hasta	K	20	yok	1, 2, 5	3	1, 2	-	koşşisin, Azotopürin, prednizolon
12.hasta	K	30	1 yıl	1, 4, 7	1, 3	2	veri yok	koşşisin
13.hasta	E	20	yok	1, 4	3, 6	2	+	koşşisin, Azotopürin
14.hasta	E	45	5 yıl	1, 2, 3, 4	6	2, 4	veri yok	koşşisin, Azotopürin

BH:Behçet hastalığı, NBS:NöroBehçet sendromu, MRG:Manyetik Rezonans Görüntüleme, BH semptomları:1=oral ülser, 2=genital ülser, 3=papülopüstüller döküntü, 4=eritema nodosum, 5=üveit, 6=periferik derin venöz tromboz, 7=eklem ağrısı, NBS semptomları: 1=gerilim baş ağrısı, 2=migren baş ağrısı, 3=nörodefisit (parezi/pleji), 4=6.kranial sinir paralizisi, 5=papil ödemi, 6=psükitik semptomlar, NBS MRG bulgusu:1=sinüs ven trombozu, 2=parankimal serebral hemifer ve/veya beyin sapı T2 hiperintens lezyonlar, 3=akut enfarkt, 4=kortikal atrofi, 5=spinal kord tutulumu

## TARTIŞMA

BH etiyojisi bilinmeyen multisistemik bir vaskülitir. BH serisinde nörolojik tutulum % 3,2 ile % 49 arasında değişmektedir ve baş ağrısı (en sık görülen nörolojik semptom), meningoensefalit, MS benzeri hastalık, inme, psödötümör serebri, organik konfüzyonel sendrom veya bunların bir kombinasyonu olarak ortaya çıkabilir (15).

NBS tanısıyla takip edilen hastalarımızda yaş ortalaması 32,07+9,06 yıl, NBS'nin başlama yaşı 29,9+6,8 yıl olup diğer çalışmalarla benzerdir.

Olgularımızın % 35,7'si kadın, % 64,3'ü erkek olup erkek cinsiyet hakimiyeti vardı ve bu da literatür ile uyumluuydu. NBS genellikle 25-33 yaşları arasında, BH'den ortalama 5 yıl sonra ortaya çıkmakta ve erkeklerde kadınlara göre 4 kat daha sık görülmektedir. BH'deki diğer ciddi vasküler komplikasyonlar da erkeklerde daha ağırlıklı olarak görülmektedir. Ancak NBS geliştikten sonra hastalık, hastalığın prognozu açısından cinsiyet farklılığı göstermemektedir (14). NBS % 6 oranında BH ile aynı anda veya BH tanısından önce ortaya çıkabilir (7). Çalışmamızda ise, hastaların % 64,3'ü (n=9) NBS ve BH tanısını aynı zamanda aldı, % 35,7'sinde ise daha önceden BH tanısı vardı. Sonuçlarımız literatürden farklıydı, NBS ve BH tanısını eş zamanlı olarak alan hasta oranımız literatüre göre belirgin yüksekti.

Aslında bu hastaların NBS bulguları ile geldiklerinde uzun süredir olan BH semptomlarını taşıdıkları fakat bu şikayetleri nedeni ile hastane başvurusu yapmadıkları görülmekteydi.

Hastane başvurusunun gecikmesinde düşük sosyokültürel düzeyin önemli bir etken olduğu düşünüldü. Hastalarımızın % 85,7'si ilköğretim mezunu veya okur yazardı. Bu hastaların çoğu oral aft, cilt döküntüsü, eklem ağrısı gibi şikayetlerin önemli bir rahatsızlık olmadığını düşündükleri için nörolojik şikayetler sonrasında hastane başvuruları vardı. BH'nin erken tanı ve doğru tedavisi NBS gelişme riskini azaltıcı bir faktör olduğu için hastalarımızda BH tanısının gecikmesi ve tedavi almıyor olmaları NBS gelişme riskini artırıcı bir faktör olarak değerlendirildi.

SSS tutulumu parankimal veya nonparankimal olabilir. Parankimal tutulum temel olarak beyin sapını, omuriliği ve beyin hemisferlerini etkiler.

Nonparankimal tutulum intrakranial hipertansiyon, aseptik menenjit, kraniyal nöropati, dural sinüs trombozu, arteriyel diseksiyon, oklüzyon ve anevrizma gibi serebrovasküler hastalıkları içerir (16). Nörolojik tutulumu olan BH'nin %10-20'sinde SVST görülmektedir (14). Çalışmamızda NBS tanılı hastaların % 50'sinde parankimal, % 50'sinde nonparankimal tutulum vardı ve nonparankimal tutulumu olan hastalarımızın hepsinde SVST vardı. NBS'de SVST görülme oranımız literatüre göre belirgin yüksekti. SVST olan hastaların incelenen trombofili panelleri normal olup bu yüksekliğin etnik farklılıklardan (ırk, çevresel faktörler) kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Kraniyal MRG ile görülen NBS ile ilişkili lezyonlar genellikle beyin sapı içerisinde yer alır, zaman zaman diensefalona uzanır ve daha az sıklıkla periventriküler ve subkortikal ak madde içinde bulunur (7). NBS tanılı hastalarımızda periventriküler ve subkortikal ak madde de lezyon görülme oranı % 21,4 (n=3) olup literatür ile benzer olarak diğer tutulum şekillerine göre daha düşüktü.

BH'de tekrarlayan baş ağrıları, hastaların % 82'sinde rapor edilmiştir (6, 17, 18). BH'de hastaların üçte birinde vasküler veya parankimal nörolojik tutulum nedeniyle sekonder baş ağrıları görülmektedir (17, 18, 19). Çalışmamızda

NBS tanısı alan hastaların en sık başvuru sebebi % 57,1 ile baş ağrısıydı. Baş ağrısı olan hastaların % 75'inde SVST şeklinde nonparankimal tutulum vardı ve hastaların % 50'sinde migren benzeri, % 50'sinde gerilim tipi özelliğinde baş ağrısı olup literatürdeki çalışmalarla benzerdi.

BH'de psikiyatrik reaksiyonlar anksiyete, uykusuzluk, manik / depresif dönem ve psikoza içerebilir (20). Psikiyatrik semptomu olan iki hastamız olup ikisinde de beyin sapı tutulumu ve psikoza vardı. Bu hastalardan biri klinik olarak tedaviye iyi yanıt verirken diğerinde ağır psikoza ve belirgin kognitif etkilenme izlendi.

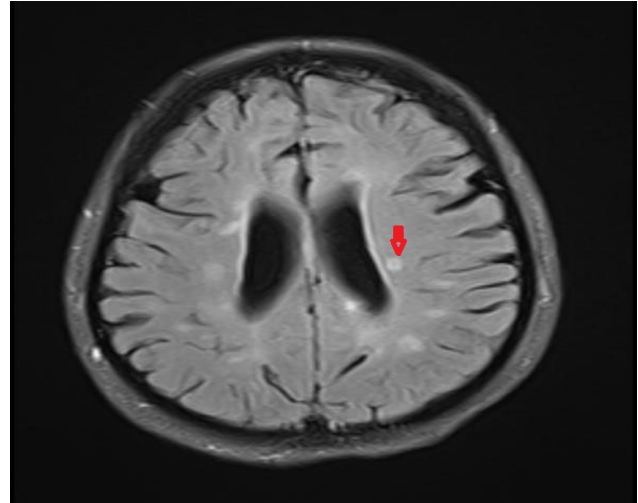
BH'nin parankimal tutulumu MS benzeri klinik ve radyolojik görünümüne neden olabilir (12).

BH'de erkek cinsiyet hakimiyeti, lezyonların beyin sapından diensefalonda ve bazal ganglionlara uzanım göstermesi (21), beyin sapı lezyonlarının daha büyük olması, polimorfonükleer hücre hakimiyetinin belirgin olduğu BOS pleositozu (12), oligoklonal bantların (OKB) görülmemesi veya nadiren görülmesi (7) ve kronik vakalarda beyin sapı atrofisi görülmesi MS'den ayırt edici özelliklerdir (21). NBS'de çoğu olguda OKB saptanmaz (6, 12). OKB saptanan hastalarda da çoğunlukla patern 3 saptanmaktadır. BH'de optik nörit görülme sıklığı, MS'e kıyasla çok düşüktür (22).

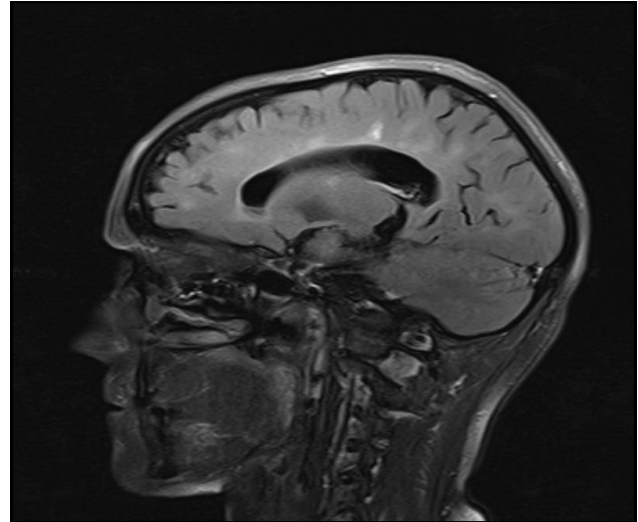
Çalışmamızda bir bayan hasta üç yıllık takip sonrasında NBS ve MS birlikteliği olarak değerlendirildi.

Relaps ve remisyonla seyir gösteren NBS'isi olan hastada kranial MRG'de derin ak madde yerleşimli FLAIR kesitte hiperintens lezyonlar ve santral ven işareti, ovoid karakterli, korpus kallozuma dik seyirli ve jukstakortikal yerleşimli plaklar, spinal kordda demiyelinizan plaklar, atak ile geldiği dönemlerde MRG'lerinde kontrast tutan plaklar izlendi (**Resim 1 2, 3, 4**).

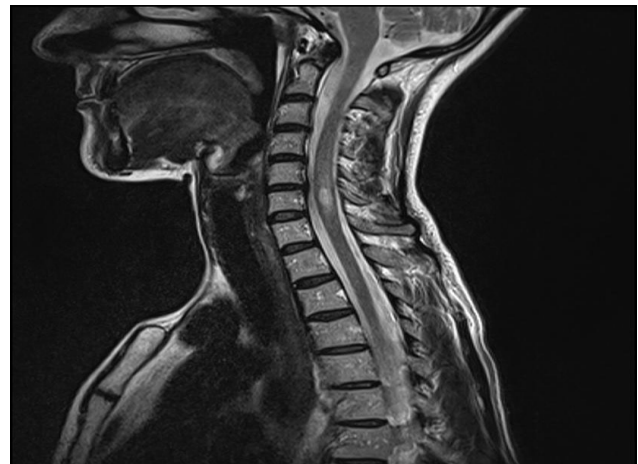
Hastanın NBS olarak takip edildiği ilk yıllardaki MRG görüntülerine bakıldığında derin ak madde yerleşimli subkortikal plaklar izleniyordu (**Resim 5**).



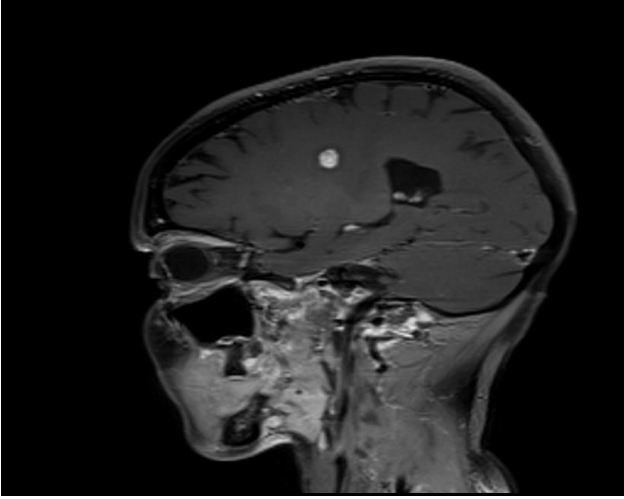
**Resim 1:** Kranial MRG'de aksiyel FLAIR kesitte derin beyaz cevher yerleşimli hiperintens plaklar, periventriküler plaklar, santral ven bulgusu (kırmızı ok) görülmektedir.



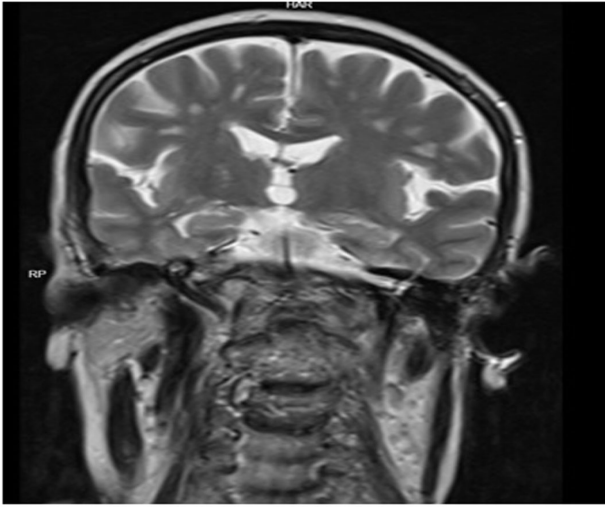
**Resim 2:** Kranial MRG'de sagittal FLAIR kesitte korpus kallozuma dik seyirli, ovoid şekilli demiyelinizan plaklar ve jukstakortikal plaklar izlenmektedir.



**Resim 3:** Servikal spinal MRG'de T2 ağırlıklı kesitte C5-C6 düzeyinde intraspinal hiperintens demiyelinizan plak izlenmektedir.



**Resim 4:** Kontrastlı kraniyal MRG'de T1 ağırlıklı sagittal kesitte homojen kontrast tutan demiyelinizan plak izlenmektedir.



**Resim 5:** Kraniyal MRG'de T2 koronal kesitte derin ak madde yerleşimli subkortikal plaklar izlenmektedir.

OKB patern 2 pozitifliği, BOS'da pleositoz olmaması, optik nörit atağı, vizüel uyarılmış potansiyel (VEP) testinde bilateral P100 latans uzaması olması (üveit atağı yokken), MRG'deki bazı lezyonların yerleşim yeri ve şekilleri MS'yi destekleyici bulgulardır.

Hasta takipte üç defa optik nörit atağı ile geldi ve bu dönemlerde aktif üveiti yokken çekilen VEP testinde P100 latansında uzama tesbit edildi. MRG, MS ve diğer santral sinir sistemini etkileyen vaskülopatilerin ayırıcı tanısında önemli bir tetkik olup, MRG'de görülen santral ven bulgusu MS hastalarında daha sıklıkla görülmekle birlikte MS'e spesifik değildir (Resim 1).

Hastanın McDonald kriterlerini karşılaması, MRG'de lezyonların MS lezyonları ile uyumlu görüntüsü olması ve mevcut klinik ile NBS ve MS birlikteliği olarak değerlendirildi.

Hastaya tedavi olarak azotiopürin başlandı ve 2,5 mg/kg/gün dozuna çıkıldı. Bu doz sonrasında hastanın bir defa atağı gözlemlendi. Randomize bir çalışmada azotiopürinin relaps-remisyonlu MS'de en az interferon beta kadar etkili olduğu ve interferon (IFN) tedavisine alternatif olabileceği gösterilmiştir (23). 85 hastanın retrospektif bir çalışmasında azotiopürine ek olarak IFN- $\beta$  kullanımının aktif MS'li hastalarda nüks aktivitesini azalttığı gösterilmiş (24). Tedavi hastanın durumuna göre klinisyen tarafından tekli veya kombinasyon şeklinde düzenlenebilir.

Parankimal tutulum, BOS da yüksek protein ve / veya pleositoz, primer veya sekonder progresif form olması, iki veya daha fazla atak olması ve steroid tedavisi sırasında relaps olmasının BH için kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuş (7).

Beyin sapı ve / veya omurilik tutulumu, erken hastalık progresyonunda NBS'li hastalar için kötü prognostik özelliklerdir (14, 25) Çalışmamızda mortalite oranımız % 7,1 (n=1) olup bu hastada beyin sapı tutulumu vardı. Beyin sapı tutulumu olan diğer bir hastada da ağır psikoz ve belirgin kognitif bozukluk vardı.

HLA B51 mevcut olan hastalarda BH riski 6 kat artmakta ve bu hastalarda hastalık genellikle daha ciddi seyretmektedir (26). Çalışmamızda 4 hastada HLA B51 pozitif olup diğer hastalara ait veri olmadığı için prognozla HLA pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirilemedi.

NBS'de tedavide akut atakta metilprednizolon intravenöz olarak verilmesi ve erken atakları engellemek için tedavinin ani değil azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Hastada kötü prognostik belirtiler varsa ya da hasta ikinci nörolojik atağını geçiriyorsa tedaviye azotiopürin, siklofosfamid, mikofenalat mofetil, metotreksat gibi immunsupresan ajanlar eklenmelidir (2, 25). SVST'de pulmoner arter anevrizması dışlandıktan sonra antikoagülanlar ve kortikosteroidlerin kullanımı önerilmektedir (2, 25, 27).

Burada dikkat edilmesi gereken durum, BH tanısı olup atakları nedeni ile siklosporin başlanmış olan hastalarda nörolojik tutulum ortaya çıkınca bu ajanın kesilmesidir. Çünkü siklosporin-A'nın nörotoksisiteye neden olduğu ya da SSS semptomlarının gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmiş ve NBS'de kullanımı önerilmemek-

tedir (28). SVST'si olan NBS'de tedavide tam bir görüş birliği yoktur. Antikoagülan ve kortikosteroid kombinasyonu öneren klinisyenlerin yanında tek başına kortikosteroidlerin yeterli olduğunu savunan klinisyenler de bulunmaktadır. Çalışmamızda SVST olan 7 hastanın % 71,4 (n=5)'ünde antikoagülan kullanılırken, % 28,6 (n=2)'sında antikoagülan kullanılmadı ve antikoagülan kullanılan hastaların çoğunda kortikosteroid ile kombine terapi uygulandı.

## SONUÇ

Hastalarımızın yaşı, cinsiyeti, klinik ve radyolojik bulguları literatür ile uyumluyken NBS ve BH tanısını aynı anda alan hasta oranımız literatüre göre belirgin yüksekti. Burada etkili olan faktörün, düşük sosyokültürel düzey nedeni ile kişilerin oral aft, cilt döküntüsü gibi semptomları önemsemeyerek hastane başvurularındaki gecikmeden kaynaklandığı düşünülüyor. BH'de tanı ne kadar erken konulup tedaviye ne kadar erken başlanırsa NBS gelişme riski buna paralel olarak azalacaktır. Otoimmün hastalıkların birliktelikleri sık görülen bir durum olup düşük bir ihtimalde olsa BH ve MS birlikteliği olabileceği, bu iki hastalığın ayırıcı tanısında kullanılabilircek tanısal bir belirteç olmadığı, bu birlikteliğin bazen tedavi değişikliği gerektirebileceği de unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Behcet H. Über residivierende, aphthöse durch ein Virus verursachtes Geschwür am Mund, am Auge und an der Genitalien. *Derm Wschr* 1937;105:1152–57.
2. Akman Demir G. Behçet hastalığında nörolojik tutulum. *Turkderm* 2009;43:61-4.
3. Wechsler FB, Davatchi F. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *The Lancet* 1990; 335(8697):1078-1080.
4. Siva A, Altintas A, Saip S. Behçet's syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004;17(3):347–57.
5. Siva A, Kantarcı O, Saip S, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001;248(2):95-103.
6. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications of Behçet's syndrome. *Brain* 1999;122(11):2183–94.
7. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999;122(11):2171–82.

8. Koçer N, Islak C, Siva A, et al. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *American Journal of Neuroradiology* 1999;20(6):1015-24.
9. Essaadouni L, Jaafari H, Abouzaid CH, Kissani N. Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet: étude de 67 patients. *Revue Neurologique*. 2010 ;166(8-9):727–33.
10. Borhani Haghghi A, Sarhadi S, Farahangiz S. MRI findings of neuro-Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2011 ;30(6):765–70.
11. Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *J neurol* 2009;256(4):513-29.
12. Borhani Haghghi A, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro-Behçet disease. A review. *Neurologist* 2005;11(2):80–9.
13. Hiwatashi A, Garber T, Moritani T, Kinoshita T, Westesson PL. Diffusion-weighted MR imaging of neuro-Behçet's disease: a case report. *Neuroradiology*. 2003;45(7):468–471.
14. Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *J neurol* 2009;256(4):513-29.
15. Cavaco S, da Silva AM, Pinto P, et al. Cognitive functioning in Behçet's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173(1):217–26.
16. Farah S, Al-Shubaili A, Montaser A. Behçet's syndrome. A report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64(3):382–384.
17. Saip S, Siva A, Altintas A, et al. Headache in Behçet's syndrome. *Headache* 2005;45:911–9.
18. Borhani Haghghi A, Aflaki E, Ketabchi L. The prevalence and characteristics of different types of headache in patients with Behçet's disease, a case-control study. *Headache* 2008;48:424–9.
19. Aykutlu E, Baykan B, Akman-Demir G, Topcular B, Ertas M. Headache in Behçet's disease. *Cephalalgia* 2006;26(2):180–6.
20. Kontogiannis V and Powell R. Behçet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76(900): 629-637.
21. Serdaroglu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998;245(4):197–205.
22. Motomura S, Tabira T, Kuroiwa Y (1980) A clinical comparative study of multiple sclerosis and neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43(3):210–213.
23. Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, et al. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. *PLoS One* 2014; 9(11):113371.



- 24.** Ticha V, Kalincik T, Havrdova E. Interferon- $\beta$  or azathioprine as add-on therapies in patients with active multiple sclerosis. *Neurol Res* 2012;34(10):923–930.
- 25.** Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009;8(2):192-204.
- 26.** Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behcet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(3):148–55.
- 27.** Bank I, Weart C. Dural sinus thrombosis in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1984;27:816–8.
- 28.** Akman-Demir G, Saip S, Siva A. Behcet's disease. *Current Treatment Options in Neurology*, 2011;13:290-310.

# İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARININ İZLEM VE TEDAVİSİ: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

## FOLLOW-UP AND TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: A RETROSPECTIVE STUDY

Hatice HAMARAT<sup>1</sup>, Tuncer TEMEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Yunusemre Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Gastroenteroloji Kliniği

### ÖZ

**AMAÇ:** 1990–2009 yılları arasında İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanısı alan hastaların sosyo-demografik, klinik özellikleri ile teşhis ve tedavilerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** 1990–2009 yılları arasında Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde İBH tanısı alan 237 hastanın dosya kayıtları incelenerek yapılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, endoskopi ve histopatoloji bulguları, hastalarda gelişen lokal ve sistemik komplikasyonlar, uygulanan tedavi tipleri ve cerrahi tedavi nedenleri incelenmiş ve karşılaştırılmıştır.

**BULGULAR:** 1990 ile 2009 yılları arasında 144 Ülseratif Kolit, 73 Crohn Hastalığı ve 20 İndetermine Kolit hastası takip edildi. Ülseratif Kolit'li hastaların teşhis anındaki tanı yaşı ortalaması 37 yıl idi. Hastaların %28,7'sinde sol kolon tutulumu, %25,2'inde pankolit ve %21 proktit tablosu mevcuttu ( $p<0.01$ ). Sistemik komplikasyon olarak bir hastada eritema nodosum, üç hastada sakroileit, üç hastada primer sklerozan kolanjit, bir hastada da malign dönüşüm görüldü. Crohn hastalığı tespit edilen hastaların yaş ortalaması 35 yıl idi. Hastaların %34'ünde kolon, %64,2'sinde ince barsak tutulumu saptandı. Sistemik komplikasyon olarak dört hastada üveit, beş hastada sakroileit görüldü. 222 hasta 5-aminosalisilat (5-ASA) bileşiği tedavisi alıyordu. Immünsupresif tedavi alan 6 hasta saptandı. 159 hasta monotedavi (5-ASA), 19 hasta kombine tedavi alıyordu.

**SONUÇ:** Hastalığın klinik seyrinin ve klinik tablosunun belirlenmesi, uygulanacak tıbbi ve cerrahi tedavileri ve farklı subgrup hastaların takip stratejilerini saptamak için önemlidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this retrospective study was to investigate the socio-demographic and clinical characteristics as well as the diagnosis and treatment of patients with Inflammatory Bowel Disease between 1990 and 2009.

**MATERIAL AND METHODS:** Between 1990 and 2009, the records of 237 patients diagnosed with Inflammatory Bowel Disease in the Gastroenterology Clinic of Faculty of Medicine were examined. The age, sex, smoking history, endoscopy and histopathology findings of the patients, local and systemic complications developed in the patients, types of treatment applied and reasons for surgical treatment were examined.

**RESULTS:** Between 1990 and 2009, 144 Ulcerative Colit, 73 Crohn Disease and 20 Indeterminate Colit patients were followed. The mean age of diagnosis, at the time of diagnosis of Ulcerative Colit patients was 37 years. 28.7% patients had left colon involvement, 25.2% patients had pancolitis, and 21% patients had proctitis ( $p<0.01$ ). Erythema nodosum in one patient, sacroiliitis in 3 patients, primary sclerosing cholangitis in 3 patients, and malign transformation in one patient were determined as systemic complications. The mean age was 35 years in patients with Crohn Disease. Involvement of colon and small intestine was determined in %34 and %64,2 patients, respectively. Uveitis in 4 patients, sacroiliitis in 5 patients were determined as systemic complications. 222 patients were treated with 5-ASA. Immunosuppressive treatment was given to 6 patients. 159 patients were given mono treatment (5-ASA) while 19 patients were given combine treatment.

**CONCLUSIONS:** Understanding of the prognosis and clinical course are important for determining medical and surgical treatment and follow up strategies for different subgroups of the patient.

**KEYWORDS:** Inflammatory bowel disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease

**Geliş Tarihi / Received:** 31.07.2019

**Kabul Tarihi / Accepted:** 14.02.2020

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Hatice HAMARAT

Eskişehir Yunusemre Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

**E-mail:** hklncal@hotmail.com

**Orcid No:** 0000-0001-8694-5686, 0000-0002-4525-2936

## INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic inflammatory diseases that manifest involvement in various regions and layers of the gastrointestinal tract and are accompanied with remission and inflammations. Ulcerative Colitis (UC), Crohn's Disease (CD) and indeterminate colitis, which are between the first two, are among inflammatory bowel diseases. Causes like genetic and environmental factors and the immune response of the host organism are responsible for the etiology of inflammatory bowel diseases.

Disease activity of IBD is determined based on clinical, endoscopic, histopathological and laboratory findings. Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) is positive in 40-70% of Crohn's Disease, 5-15% of Ulcerative colitis, and Peri-Anti neutrophil cytoplasmic antibody (P-ANCA) is positive 40-80% of Ulcerative colitis and 2-20% of Crohn's Disease. These two serologic markers are used together for the differential diagnosis of UC and CD in IBD patients (1).

Inflammatory bowel diseases can be primarily characterized by bowel involvement as well as accompanied by symptoms in other organ systems. There are extraintestinal findings in 21-36% of IBD cases (2).

The purposes of IBD treatment are to provide symptomatic recovery, to reduce inflammation, to restore the nutrition of the patient, and to ensure remission and continuance. Anatomic localization of the disease, disease activity and disease duration, tolerability of the patient, response of the disease to previous treatments must be taken into consideration in the planning process of IBD treatment.

The aim of this study is to evaluate the epidemiological characteristics, possible etiological factors; clinical, laboratory, endoscopic characteristics during diagnosis, activation, and remission periods; serological markers, extraintestinal findings and complications that are important for differential diagnosis of UC and CD, and treatment types with a retrospective investigation on patients who are followed-up in our clinic with inflammatory bowel disease diagnosis.

## MATERIAL AND METHODS

Medical files of 237 cases, who were followed-up for inflammatory bowel disease diagnosis in Faculty of Medicine Gastroenterology clinic between 1990 and 2009, were retrospectively evaluated.

Patients followed-up with inflammatory bowel disease diagnosis were separated into three groups as Ulcerative Colitis, Crohn's Disease and Indeterminate Colitis. Epidemiological factors of age, sex and etiological factors were investigated. The number of new cases in 5-years period between 1990 and 2009, the admission complaint of the patient, histological diagnosis of the disease and intestinal involvement locations were determined. Colonoscopic activity at the time of diagnosis was specified as acute, subacute or chronic depending on the macroscopic appearance in colonoscopy. In terms of colonoscopy, acute Ulcerative Colitis was defined with typically red, fragile and granular mucosa bleeding upon palpation; chronic Ulcerative Colitis was defined with mucosa having erythema, vascular pattern loss and friability, and subacute Ulcerative Colitis was defined with milder endoscopic findings than acute ulcerative colitis. For Crohn's Disease, in terms of colonoscopy, the acute phase was defined with skipping areas where normal mucosa is observed sporadically, presence of aphthous ulcers or larger ulcers called serpiginous ulcers, which are formed by the combination of aphthous ulcers, presence of large and linear deep ulcers, fissures between deep linear ulcers, submucosal edema and cobblestone appearance of the mucosa caused by the damages; and the chronic phase was defined with the presence of fibrous tissue and stricture. Clinical disease activity was determined for UC patients based in Truelove-Witts criteria according to the clinical and biochemical data at the time of diagnosis.

Patients were categorized into three groups: severe, moderate, and mild (3). Crohn's Disease patients were scored based on the eight criteria of CDAI (Crohn's Disease Activity Index) (4).

Extraintestinal findings, presence of ANCA and ASCA in patients were investigated. It was aimed to investigate the treatments received by

the patients, their surgery frequencies, and reasons.

SPSS 13.0 software was used for statistical analysis. Data was represented as mean  $\pm$  standard deviation.  $P < 0.05$  was considered as statistically significant. The difference between groups was evaluated with Pearson's Chi-square Test, Kruskal-Wallis Chi-square Test, T-Test and Mann-Whitney U Test, Two Proportion Z Test.

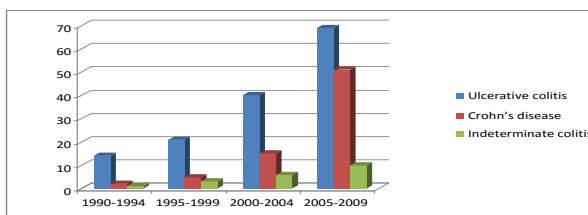
### ETHICS COMMITTEE

Ethics committee approval of the Eskişehir Clinical Trials Ethics Committee was obtained with 30.06.2009 dated and PR-09-06-30-12 numbered resolution.

### RESULTS

For 237 patients diagnosed with IBD between 1990 and 2009, 60.8% of them (n=144) had Ulcerative Colitis, 30.8% of them (n=73) had Crohn's Disease and 8.4% of them (n=20) had Indeterminate Colitis. For patients diagnosed with Crohn's Disease, 56.2% was male and 43.8% was female and the mean age for the diagnosis was 35 years; 51.4% of the patients with Ulcerative Colitis were male and 48.6% was female and the mean age for the diagnosis was 37 years; 45% of the patients with Indeterminate Colitis were male and 55% was female and the mean age for the diagnosis was 41 years ( $p > 0.05$ ).

The number of new cases for the 5-year period was found to be increased ( $p > 0.05$ ) (**Figure 1**).



**Figure 1:** Number of new cases in IBD patients for 5-year periods

There was no significant difference in terms of diagnosis age and diseases related to smoking patients ( $p > 0.05$ ). In terms of chronic diseases, Diabetes Mellitus (7.6%) and cardiac diseases were frequent in UC patients and Behcet's Disease (6.8%) was more frequent in CD patients.

Among patients who had admitted to the clinic with bloody diarrhea, 135 (93.7%) of them had Ulcerative Colitis, 10 (13.7%) had Crohn's Disease and 17 (85%) had Indeterminate Colitis. Among patients who had admitted to the clinic only with diarrhea, 4 (2.8%) of them had UC, 39 (53.5%) had Crohn's Disease and 3 (15%) had Indeterminate Colitis. Five of the patients (3.5%) who had admitted with abdominal pain and weight loss gain had Ulcerative Colitis, twenty-four of them (32.8%) had Crohn's Disease ( $p < 0.01$ ). Admission complaints of IBD patients based on intestinal involvement locations were determined to be bloody diarrhea in cases of colon involvement, and only diarrhea and/or abdominal pain and weight loss in cases of ileocecal region and terminal ileum involvement ( $p < 0.01$ ).

In endoscopic findings during the diagnosis of IBD patients, CD and IC had granular mucosa appearance (26.9% and 26.3%) ( $p > 0.05$ ), and vascular pattern was decreased in UC and IC (63.4% and 73.7%) and normal in CD (59.7%) ( $p < 0.01$ ). Although fragility was not frequent in CD (75.4%), frequency of bleeding upon palpation was higher in UC and IC (81.3% and 70%, respectively) ( $p < 0.01$ ), mucosal damage in CD was either mild or severe, and severe mucosal damage was more frequent in UC and IC patients, 74.5% and 75%, respectively. Ulcer was more frequent in UC and IC patients, 68.8% and 75%, than CD patients ( $p < 0.01$ ), and presence of narrowness was more frequent in CD ( $p > 0.05$ ). In comparison to other groups, UC patients were determined to have statistically significant different acute phase and/or activation in colonoscopy at the time of diagnosis ( $p < 0.01$ ) (**Table 1.1**).

**Table 1.1:** Colonoscopic activity at diagnosis

	N	%	N	%	N	%	N
Acut	121	85,2	39	54,3	16	80	176
Subacut/Chronic	23	14,8	34	45,7	4	20	61
Total	144	60,8	73	30,8	20	8,4	237

$\chi^2=24,113$  Sd=2  $p < 0.001$

The Clinical Disease activity of UC patients at the time of diagnosis were mild in 15.3%, moderate in 51.4% and severe in 33.3%; all CD pa-

tients were determined to have active disease ( $p < 0.01$ ). P-ANCA was measured for 51 of all IBD patients and ASCA was measured for 50 patients. P-ANCA was positive most frequently in UC and IC patients, 70% and 30%, and it was negative in CD. ASCA positive measurements were most frequent in CD patients (66.7%) ( $p < 0.01$ ). Colon involvement was observed frequently in P-ANCA positive patients, whereas ASCA positive patients had higher colon involvement and ileocecal region and/or terminal ileum involvement in addition to colon.

There were 53 IBD patients who had extraintestinal findings. Extraintestinal findings were found in 18.9% of UC patients, 30.1% of CD patients and 20% of IC patients ( $p > 0.05$ ) (**Table 1.2**).

**Table 1.2** : Distribution of extraintestinal findings.

	Ulcerative colitis N=27	Crohn disease N=22	Indeterminate colitis N=4	Total N=53
Peripheral arthropathy (PA)	13	8	1	22
Anterior Oveitis	0	3	1	4
Aphthous stomatitis (AS)	2	2	0	4
primary sclerosing cholangitis (PSK)	2	2	0	4
Episcleritis, HLAB27(-) Sacroileitis	0	2	0	2
PA, AS	4	2	0	6
Episcleritis, HLAB27(-) Sacroileitis, PSK	1	0	0	1
PA, AS HLAB27(-) Sacroileitis	2	1	1	4
PA, Erythema Nodosum	1	0	0	1
PA, HLAB27(+) Sacroileitis	0	1	0	1
Anterior Oveitis, HLAB27(+) Sacroileitis	0	1	0	1
Gallstone	2	1	0	3

Twenty-eight of IBD patients had developed complications. The most common complications during all follow-up periods were fistula and abscess (**Table 1.3**).

**Table 1.3** : Complications in patients according to follow-up periods

	Perforation n %	Shortness n %	Fistula, Abscess n %	Malignancy n %	Toxic Megacolon n %
0-5 years n=16	1 6,25	4 25	10 62,5	0 0,0	1 6,25
>5 years n=12	1 8,3	0 0,0	9 75	1 8,3	1 8,3
Total n=28	2	4	19	1	2

5-ASA oral and 5-ASA enema treatment were the most frequent modes of therapy during the follow-up periods and the number of patients receiving 5-ASA oral treatment was statistically significantly higher than the number of patients receiving other treatments ( $p < 0.01$ ). Immunosuppressive treatment was given to 6 patients (4 UC, 2 CD). 159 patients with mono treatment (5-ASA), 19 patients (16 patients Azathioprine + 5-ASA, 3 patients Infliximab + 5-ASA) were given combine treatment.

During the follow-up period, 16 out of 186 patients were determined to have received surgery. Mechanical ileus, massive bleeding and toxic megacolon were the reasons of surgery.

## DISCUSSION

In recent years, the incidence of Inflammatory Bowel Disease has increased due to increased diagnostic possibilities. The increase was consistent with the literature findings and UC patients ( $n=144$ ) were more than CD patients ( $n=73$ ) (5).

Identification of risk factors of IBD will shed light to new advancements in prevention of disease activation and treatment. In our study, we evaluated smoking among these risk factors in our patients. The risk of ulcerative colitis development is higher in smokers than non-smokers. Quitting smoking provokes ulcerative colitis development. On the other hand, incidence of smoking is higher in Crohn's Disease than in general population. Smoking addicts exhibit a more severe course, higher immunosuppressive treatment need and faster post-surgical recurrence for Crohn's Disease (6). In our study, disease onset age for smoking UC patients was higher.

IBD symptoms can vary depending on the involvement location in the gastrointestinal system.

While patients admitted with bloody diarrhea complaint had dominant colon involvement, patients with terminal ileum and cecal involvement had abdominal pain, diarrhea and weight loss complaints. IBD must be considered for the differential diagnosis of patients with bloody diarrhea.

Lower gastrointestinal endoscopy in IBD is of crucial importance in terms of disease activity, condition of inflammatory lesions, whether bleeding or strictures developed, and to determine dysplasia or malign changes. In our study, statistically significant differences were determined in endoscopic findings of UC and CD patients at the time of diagnosis ( $p < 0.001$ ); however, endoscopic findings of UC and IC patients were similar (3,4).

Serological markers are reported in various rates around the world depending on ethnic and environmental factors. In a study conducted by Kılıç et al. (7) on Turkish population showed 65% p-ANCA prevalence for Ulcerative colitis. ASCA prevalence in CD patients was determined to be 63.9%. As this value is higher than the previous reports, they considered that this situation might be a result of geographical difference. In our study, similar to the literature, positive p-ANCA was determined in 70% of UC patients ( $p < 0.01$ ) and positive ASCA was determined in 66.7% of CD patients. While colon involvement was higher in p-ANCA positive and negative patients, we determined that colon and small intestine involvement in ASCA positive patients was more frequent. In addition to using these tests for diagnosis and differential diagnosis, we believe that they can also be used for screening test purposes for patients with gastrointestinal symptoms.

Extraintestinal findings occur in 21-36% of IBD patients (2). In our study, extraintestinal findings were found in 18.9% of UC patients, 30.1% of CD patients and 20% of IC patients (Table 1.2).

In the literature, peripheral arthropathy was reported to be more frequent in CD; in our study, we found that peripheral arthropathy was higher in CD, however, there was no significant difference between UC ( $p > 0.05$ ). Consistent with the literature, we found skin symptoms together with peripheral arthropathy (erythema nodosum and aphthosis stomatitis). Similar with the literature, we found sacroiliitis in 2.5% of IBD patients and 83.3% of them were CD patients.

While HLA-B27 negative Sacroiliitis patients had episcleritis association, HLA-B27 positive

patients had anterior uveitis association. As per our interpretation, in IBD, especially when CD patients diagnosed with sacroiliitis, they should also be examined in terms of eye findings.

Maintenance of remission and controlling the active disease in IBD are very important for the management of potential intestinal complications. Effective management of complications will enable the patients to have quality life in terms of health and decrease morbidity and mortality. Strictures are a common complication of CD. In our study, we observed strictures in 5.4% of CD and in none of the intestinal obstruction UC patients. Fistula and abscess were found in 4.4% of UC patients and 22.8% of CD patients.

In our study, malignity was found in 1 UC patient (0.8%) who had been under follow-up for over 5 years. We believe that colorectal cancer frequency can be reduced through regular endoscopy and biopsy, determination of dysplasia and early surgical treatment of cases that are not responsive to medical treatment.

The purpose of IBD treatment is to provide symptomatic recovery, to reduce inflammation, to restore the nutrition of the patient, and to ensure remission and continuance. Today, many new and alternative treatment models are being studied for IBD, however, glucocorticoids and amino salicylates are the most important elements of medical treatment practice and they are used both for establishing and maintaining remission (8). In a study conducted by Jiang et al (9) in 2006, they found 88% 5-ASA/Sulfasalazine, 43% steroid and 3% surgical treatment in UC patients and 73% 5-ASA/Sulfasalazine, 35% steroid and 27% surgical treatment use in CD. In our study, 94-70% of the patients received 5-ASA oral treatment. During the follow-up 36.7%-51.4% of UC patients with left colon involvement and/or rectosigmoid involvement used 5-ASA supp., and Corticosteroid treatment varied between 22.2% and 24.2% among all groups.

Studies on new treatments are ongoing because of lack of complete success of conventional treatments used in IBD and due to the resistance of some patients against treatment or frequ-

ent recurrence. The goal of treatment is to control symptoms, prevent progression and prevent bowel damage (clinical and endoscopic remission). Today, IBD is considered to be a progressive disease that causes intestinal damage and disability. Therefore, it is imperative to start the individualized treatment quickly in the early stages to prevent irreversible complications, reduce hospitalization and surgery rates and achieve better results (12).

In cases where remission maintenance cannot be established with 5-ASA, immunosuppressive agents or anti-TNF agents are used to establish remission for patients' refractory against steroid or when complications occur [10]. In recent years, there are an increased number of studies on biological treatment options, especially for Crohn's Disease, based on the role of immune system in etiopathogenesis of IBD. During the course of the disease, it has been shown to be superior to conventional treatment in terms of early immunosuppressants and / or biological therapy, better mucosal healing in patients diagnosed with IBD, induction of steroid-free remission and hospitalization (13-15).

In Crohn's Disease patients, successful results have been obtained by using TNF- $\alpha$  blocker (Talidomid) and TNF- $\alpha$  monoclonal antibodies (Infliximab) (10). In our study, patients receiving Infliximab and 5-ASA were found in the group of patients who had been followed up for more than 5 years. When the optimal medical treatment of IBD is considered, individualization of the treatment according to the specific needs of each patient is the most crucial part. Although chronic, new advancements in medicine and mutual efforts of doctors and patients will render IBD more tolerable.

While the primary treatment of inflammatory bowel diseases is medical, surgery can be the primary choice for certain patients. Ulcerative colitis is differentiated from Crohn's Disease especially with its possibility to be completely cured with surgical treatment. It would be more accurate to consider surgery at an earlier stage especially for younger patients due to the frequent hospitalization during the expected

lifetime, low quality of life expectation and malignity risks. As UC has only rectum and colon involvement, proctocolectomy can be curative.

Indications of colectomy in UC are medically uncontrolled conditions such as malignity (or dysplasia), massive hemorrhage, perforation, toxic megacolon and fulminant colitis. Anti-TNF antibodies and immunosuppressive options should be used in Crohn's Disease and surgical treatment should be reserved for complicated cases where such medication is ineffective or cannot be used. Surgical treatment in CD is not curative. Indications of surgical treatment in CD are intestinal obstruction, internal fistula or abscess, perianal disease, toxic megacolon, severe disease unresponsive to medical treatment, malignity (or dysplasia) and growth retardation (11). In our study, we observed an increased operation frequency as follow-up period extended (15.5% in patients followed-up for more than 5 years). Small intestine resection due to intestinal obstruction was the most frequent reason for surgery; other reasons were unresponsiveness to medical treatment, massive bleeding, toxic megacolon and total or hemicolectomy due to malignity.

#### **ACKNOWLEDGEMENT**

I would like to thank my dear advisor, Professor Doctor Tülay SARIÇAM, who passed away.

#### **CONCLUSIONS**

In conclusion, IBD is a chronic disease with different clinical manifestation. Understanding the prognosis and clinical course of the disease are necessary for determining medical and surgical treatment and follow up strategies for different subgroups of patients.

#### **REFERENCES**

1. Wakefield AJ, Sawyer AM, Hudson M. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991;36(8):1147-1150.
2. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31: 307-27.
3. S.C. Truelove, L.J. Witts, Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial, *Br Med J*, 2 (1955), pp. 1041-1048.

4. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW et al. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1979;77:829-42.
5. Russel MG. Changes in the incidence inflammatory of bowel disease: What does it mean? *Eur J Intern Med* 2000; 11: 191–6.
6. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(8):855-62.
7. Z.Mesut Yalın K, Bilge T, Selime A, Levent F, Semra A, Erkan P, Aysel Ü. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel diseases. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15 (4): 238–242.
8. Gaginella, T.S. and R.E. Walsh, Sulfasalazine. Multiplicity of action. *Dig Dis Sci*,1992. 37(6): p. 801-12.
9. Jiang L et al. Retrospective Survey of 452 Patients With Inflammatory Bowel Disease in Wuhan City, Central China. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:212–217.
10. Haens GD, Baert F, Asshe V, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: An open randomized trial. *Lancet*. 2008;371(23):660–667.
11. Sachar DB: Indications for surgery in inflammatory bowel disease: a gastroenterologist's opinion. In: Kirsner JB, ed. *Inflammatory Bowel Disease*. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 611–615, 2000.
12. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;152:351-1.
13. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *The Lancet* 2008;371:660-7.
14. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-1201.
15. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris G, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease—a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:734-46.



# AKCİĞER, KOLOREKTAL VE BAŞ-BOYUN KANSERİ OLAN HASTALARDA ANKSİYETE, DEPRESYON VE İNTİHAR OLASILIĞI

## ANXIETY, DEPRESSION AND SUICIDE POSSIBILITY IN PATIENTS WITH LUNG, COLORECTAL AND HEAD-NECK CANCER

Başak ÖZYILDIRIM KOÇ<sup>1</sup>, Özkan GÜLER<sup>2</sup>, Bengü YÜCENS<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Van Eğitim Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

### ÖZ

**AMAÇ:** Anksiyete ve depresyon kanser hastalarında yaygın olan psikiyatrik belirtilerdir. Hem anksiyete bozuklukları ve depresyonda hem de kronik hastalıklarda intihar riski arttığından kanser hastalarında intihar olasılığının artacağı öngörülebilmektedir. Bu çalışmada farklı kanser türleri ayrı ayrı ele alınarak akciğer, kolorektal ve baş-boyun kanserli hastalarda klinik özelliklerin, anksiyete ve depresyon prevalansının, intihar olasılığının değerlendirilmesi ayrıca bu psikolojik faktörlerin farklı kanser türlerinin birbiriyle ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Kesitsel tasarımda planlanan bu çalışmaya onkoloji bölümünde yatarak veya ayaktan tedavi görmekte olan 82 akciğer, 99 kolorektal, 79 baş-boyun kanseri olan hasta grubu ve 98 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Tüm katılımcılara psikiyatri doktoru tarafından sosyodemografik veri formu, hastalarda ağrı ve yorgunluk gibi klinik semptomları, kanser evresi ve psikiyatrik tedavi öyküsünü değerlendiren klinisyen tarafından oluşturulan bir anket formu, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) ve İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) uygulandı.

**BULGULAR:** Kanser hastalarında anksiyete belirtileri prevalansının % 29.2, depresyon belirtileri prevalansının ise % 52.7 olduğu saptandı. HADÖ anksiyete ve depresyon alt ölçekleri ve İÖÖ ortalama puanları kanser hastalarında sağlıklı kontrollerden istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Baş-boyun kanserli hastaların depresyon, anksiyete ve intihar olasılığı düzeylerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu; akciğer kanserli hastaların sadece depresyon düzeylerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Ek olarak, kanser hastalarında kadın cinsiyet, yorgunluk ve ağrı deneyimlerinin anksiyete ve depresyon sıklığını artıran faktörler olduğu; ileri evre hastalığın yalnızca depresyon sıklığını, psikiyatrik tedavi öyküsünün de yalnızca anksiyete sıklığını etkilediği saptandı.

**SONUÇ:** Farklı kanser türlerinde anksiyete, depresyon ve intihar gibi psikolojik faktörler değişkenlik göstermektedir. Farklı belirtiler farklı tedavi yöntemleri gerektireceğinden kanser hastalarında psikiyatrik belirtilerin de kanser tipine göre farklılık gösterebileceği akıldan tutulmalıdır. Bu belirtilerden şüphelenildiğinde psikiyatri konsültasyonu ile sağlanacak tanı ve tedavi süreci hastaların kemoterapi veya radyoterapi sürecine uyumunu ve yaşam kalitelerini artıracaktır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Anksiyete, Depresyon, İntihar, Kanser, Psiko-onkoloji

**Geliş Tarihi / Received:** 21.10.2019

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.02.2020

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr.Öğr.Üyesi Bengü YÜCENS  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

**E-mail:** dr.bengubaz@yahoo.com

**Orcid No (Sirasıyla):** 0000-0002-2605-984X, 0000-0002-4626-6547, 0000-0002-4721-7288

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Anxiety and depression are common psychiatric symptoms, and an increased risk of suicide is also seen in cancer patients. It was aimed to evaluate clinical features, anxiety and depression prevalence, and suicide probability in patients with lung, colorectal and head-neck cancer, also to compare these psychological factors with those with a healthy control group.

**MATERIAL AND METHODS:** The patients with 82 lung cancer, 99 colorectal cancer and 79 head-neck cancer and a control group of 98 healthy individuals were included in the study. Sociodemographic data form, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Suicide Probability Scale (SPS) were administered to all the participants.

**RESULTS:** The prevalence of anxiety symptoms was 29.2% and depression was 52.7% in cancer patients. HADS anxiety and depression subscales and SPS mean scores were higher in cancer patients than healthy controls. The patients with head-neck cancer were more anxious, more depressed, and suicidal than the healthy controls. The patients with lung cancer were only more depressed than the healthy controls. Additionally, it was found that female gender, fatigue, and pain experience in cancer patients were seen as factors that increased the frequency of anxiety and depression; advanced stage disease was only related to the frequency of depression, and a history of psychiatric treatment affected only the frequency of anxiety.

**CONCLUSIONS:** Psychological factors varies in different types of cancer. The cancer patients should be evaluated in terms of psychiatric problems by the clinicians to determine the level of anxiety, depression, and suicidality.

**KEYWORDS:** Anxiety, Depression, Cancer, Psycho-Oncology, Suicide

## INTRODUCTION

Although many cancer types can currently recover completely with early diagnosis or life-long treatments thanks to developments in technology and medical facilities, cancer still entails a burden beyond the risk involved. While the treatment of an acutely developing disease may produce a positive or negative significant outcome, the result is often less pronounced in the treatment of a chronic developing disease, such as cancer. Therefore, cancer patients have a high rate of psychiatric comorbidity. Psychosocial complications are mostly adjustment disorders, depression, anxiety, decreased life satisfaction or loss of self-confidence (1).

Anxiety disorders are common mental disorders in cancer patients, with reported prevalence of 10% - 30% (2). In the diagnosis and treatment process, anxiety has been reported to increase other psychological symptoms such as depression, to have a negative effect on the life quality of cancer patients and to worsen compliance to treatment (3). In patients with cancer, depression is seen in a wide spectrum ranging from isolated depressive symptoms to major depressive disorder (4). Major depression is an important psychiatric disorder that has to be taken into consideration, as it affects the quality of life, self-care, and compliance with treatment, severity of cancer, progression and response to treatment (5). Atesci et al. (6) studied 150 cancer patients undergoing inpatient treatment and reported that 28.7% of patients had a DSM-IV axis I diagnosis, 14% had a depressive mood, and 11.3% had a major depressive disorder. A study of different types of cancer reported that oropharyngeal cancer (22-57%), pancreatic cancer (33-50%), breast cancer (1.5-46%) and lung cancer (11-44%) had a stronger relationship with depression, and lower rates of depression were reported in patients with other cancers such as colon cancer (13-25%), gynecological cancers (12-13%) and lymphoma (8-19%) (7). An increased risk of suicide is also seen in people diagnosed with cancer compared to healthy groups.

Cancer patients prefer this to a death that is unrelenting and painful and perceive suicide as a more peaceful form of death. High levels of ho-

pelessness and additional critical events increasing the level of stress are factors that increase the risk of suicide with depression (8). Thoughts of suicide in cancer patients are associated with psychological factors such as hopelessness, lack of social support, socio-demographic factors as unemployment, low income, living alone, advanced age and female gender in addition to medical factors as delayed diagnosis of disease, childhood tumor, and cancer type (8,9).

The risk of suicide is higher in the presence of psychiatric disorders such as anxiety and depression (10). In addition, early diagnosis, cranial radiotherapy, impaired memory and cognitive functions, physical impairment, alcohol use, a history of attempted suicide, and advanced age (especially > 60 years) have been reported to be suicide-related factors in the first year following a cancer diagnosis (11,12). In a study conducted on 18,604,308 people diagnosed with cancer in the United States, it was determined that the highest suicide rates were seen in males (80 - 84 years) (22%), and suicide at the rate of 52.3% was reported in the elderly of both genders with lung, head-neck and stomach cancer (13).

In studies on anxiety, depression and suicide in cancer patients, the publications investigating the differences between the types of cancer are not sufficient. The hypothesis of this study was that the prevalence of anxiety, depression symptoms and suicide probability was higher in cancer patients than in healthy individuals and these psychological factors differ according to the clinical conditions and types of cancer. It was aimed to evaluate anxiety and depression prevalence, suicide probability and some clinical features in patients with lung, colorectal and head-neck cancer, and to compare these psychological factors with those with a healthy control group.

## MATERIAL AND METHODS

The study included a total of 260 patients (82 lung cancer, 99 colorectal cancer, 79 head-neck cancer) who agree to answer surveys by having signed voluntary consent forms and were hospitalized or treated as outpatients in the Department of Medical Oncology, and a control group formed of 98 healthy individuals. Socio-

demographic data form, The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Suicide Probability Scale (SPS) were administered to all the participants.

Patients who were diagnosed lung, colorectal or head-neck cancer; are over age 18 and volunteer to participate in the study; have no physical (hearing, speech impairment) or mental disability (psychotic disorder, mental retardation, etc.) that might affect the application of scales and participation in sessions were included in the study. The healthy control group consisted of individuals over 18 years of age with no history of psychiatric disease, and no history of cancer in the patient and their first-degree relatives.

## MEASURES

### *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*

This is a self-reported scale developed to measure the severity of anxiety and depression in patients with physical disease. The validity and reliability study of the Turkish version was performed by Aydemir et al. (14) and Cronbach alfa coefficient for anxiety and depression subscales was found respectively, 0.85 and 0.77. The scale includes 14 items in two subscales of Anxiety (HAD-A) and Depression (HAD-D). The cut-off point was defined as 10 for the HAD-A subscale, and 7 for the HAD-D subscale.

### *Suicide Probability Scale (SPS)*

This scale evaluates the risk of suicide in adolescents and adults and includes 36 items with responses on a 4-point Likert-type scale. High scores on the scale indicate a high probability of suicide. Turkish validity and reliability study was conducted by Atli et al. (15).

## ETHICS COMMITTEE

The study protocol received an institutional review board approval (approval code 2014/15 and date 09.09.2014) from Selcuk University Faculty of Medicine and that all participants provided informed consent in the format required by the relevant board.

## STATISTICAL ANALYSIS

Data obtained in the study were analyzed using PASW/SPSS 16.0 software. Sociodemographic

characteristics were stated as mean  $\pm$  standard deviation, minimum and maximum values for continuous variables, and as number and percentage for categorical variables. The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the conformity to normal distribution of continuous variables belonging to two independent groups. The Mann-Whitney U test was applied in the comparisons of mean values of continuous variables in two independent groups, and the Kruskal-Wallis test for more than two groups.

Spearman correlation analysis was applied to determine correlations of continuous variables and the Chi-square test was used for categorical variables in two independent groups and more than two groups. In all analyses, a value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

The study included 141 (54.2%) males and 119 (45.8%) females with a mean age of  $55.7 \pm 11.6$  years. The control group was formed of 98 healthy individuals comprising 51 (52%) males and 47 (48%) females with a mean age of  $56.31 \pm 11.34$  years.

Early-stage disease was diagnosed in 41.9% ( $n = 109$ ) of the patients and advanced stage in 58.1% ( $n = 151$ ), 92.3% of the patients ( $n = 240$ ) were aware of the diagnosis. Fatigue was determined in 61.5% ( $n=160$ ) of the patients, pain during the previous month in 56.5% ( $n = 147$ ), a history of psychiatric treatment in 16.9% ( $n = 44$ ), and a family history of psychiatric disorder in 13.4% ( $n = 35$ ). The diagnoses were lung cancer in 32% ( $n = 82$ ), colorectal cancer in 38% ( $n = 99$ ) and head-neck cancer in 30% ( $n = 79$ ) of the patients. The mean age of the patients with lung cancer was  $56.88 \pm 9.98$  years, colorectal cancer was  $56.38 \pm 11.43$  years and head-neck cancer was  $53.20 \pm 13.60$  years.

The percentage of patients with HAD-A  $> 10$  was 29.2% in the patient group and 11.2% in the healthy control group, and the difference between the groups was statistically significant ( $p < 0.001$ ,  $X^2 = 12.54$ ). The percentage of patients with HAD-D  $> 7$  was 52.7% in the patient group, and 24.5% in the healthy group and the difference between the groups was statistical-

ly significant ( $p < 0.001$ ,  $X^2 = 22.87$ ). A significant difference was found between the patient group and the control group in terms of HAD-A, HAD-D and SPS mean scores. The comparison of HAD-A, HAD-D and SPS mean scores between patient and control groups are shown in **(Table 1)**.

**Table 1:** Comparisons of the mean scores of anxiety, depression and suicide probability in the cancer patient group and the control group

	Patient group (n=260)	Control group (n=98)	p*	Z
HAD-A (mean ± SD)	7.37 ± 5.15	5.65 ± 3.71	0.012	-2.515
HAD-D (mean ± SD)	8.11 ± 5.04	5.66 ± 3.62	< 0.001	-4.269
SPS (mean ± SD)	65.37 ± 15.26	61.19 ± 14.02	0.018	-2.375

\*Mann-Whitney U test

HAD-A: Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety subscale HAD-D: Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression subscale, SD: Standard Deviation, SPS: Suicide Probability Scale

In the cancer patients, anxiety symptoms were determined more frequent in females (37%) than in males (22.7%) ( $p = 0.014$ ,  $X^2 = 6.361$ ), in those with fatigue complaints (38.1%) than in those without fatigue (15%) ( $p < 0.001$ ,  $X^2 = 15.568$ ), in those having pain in the previous month (39.5%) than in those not having pain (15.9%) ( $p < 0.001$ ,  $X^2 = 17.094$ ), and in those with a history of psychiatric treatment (43.2%) than in those who had never received treatment (26.4%) ( $p = 0.030$ ,  $X^2 = 4.983$ ). Early/advanced stage ( $p = 0.214$ ,  $X^2 = 1.805$ ), diagnosis knowledge/lack of knowledge ( $p = 0.448$ ,  $X^2 = 0.892$ ), and a family history of psychiatric disorder ( $p = 0.402$ ,  $X^2 = 2.267$ ) were not determined to have any significant effect on the frequency of anxiety symptoms.

Depressive symptoms in the cancer patients were determined to be more frequent in females (64.7%) than in males (42.6%) ( $p < 0.001$ ,  $X^2 = 12.705$ ), in those with fatigue complaints (65%) than in those without fatigue (33.3%) ( $p < 0.001$ ,  $X^2 = 24.614$ ), in patients with advanced disease (60.9%) than in those in the early stage (41.3%) ( $p = 0.002$ ,  $X^2 = 9.798$ ), and in those having pain in the previous month (66.7%) than in those not having pain (34.5%) ( $p < 0.001$ ,  $X^2 = 26.497$ ). A family history of psychiatric disorder ( $p = 0.858$ ,  $X^2 = 0.041$ ), a history of psychiatric treatment ( $p = 0.068$ ,  $X^2 = 6.361$ ), and knowledge of the diagnosis ( $p = 0.254$ ,  $X^2 = 1.400$ ) were not found to have a significant effect on the frequency of depressive symptoms.

A significant positive correlation was determined between HAD-A mean scores and HAD-D mean scores ( $r = 0.65$ ,  $p < 0.001$ ), and SPS mean scores ( $r = 0.54$ ,  $p < 0.001$ ), also between HAD-D and SPS mean scores ( $r = 0.51$ ,  $p < 0.001$ ).

HAD-A, HAD-D and SPS mean scores according to the type of cancer and the statistical differences between these scores and those of the control group are shown in **(Table 2)**.

**Table 2:** Comparisons of mean scores of anxiety, depression and suicide probability in the different types of cancer patients and control groups

	Lung Ca (n=82)	Liver Ca (n=99)	Head-Neck Ca (n=79)	Control (n=98)	p*
HAD-A (mean ± SD)	7.45 ± 4.94	6.66 ± 4.80	8.18 ± 5.70	5.65 ± 3.71	0.025 <sup>†</sup>
HAD-D (mean ± SD)	8.43 ± 4.90	7.60 ± 5.00	8.42 ± 5.24	5.66 ± 3.62	< 0.001 <sup>†</sup>
SPS (mean ± SD)	65.61 ± 14.40	62.41 ± 13.42	68.82 ± 17.56	61.19 ± 14.02	0.012 <sup>‡</sup>

\*Kruskal-Wallis test

<sup>†</sup>Mann-Whitney U test; (Head and Neck ca x Control,  $p = 0.005$ )

<sup>‡</sup>Mann-Whitney U test; (Lung ca x Control,  $p < 0.001$ ; Head and Neck ca x Control,  $p < 0.001$ )

<sup>§</sup>Mann-Whitney U test; (Head and Neck ca x Control,  $p = 0.004$ )

HAD-A: Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety subscale HAD-D: Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression subscale, SPS: Suicide Probability Scale, SD: Standard Deviation.

## DISCUSSION

The results of this study showed that the prevalence of anxiety symptoms was 29.2% and depression symptoms was 52.7% in patients with lung, colorectal and head-neck cancer which were higher than those of the healthy control group in terms of the hypothesis, also the probability of suicide was higher in cancer patients. In addition, female gender, fatigue, and pain experience in cancer patients were seen to be factors that increased the frequency of anxiety and depression; advanced stage disease was only related to the frequency of depression, and a history of psychiatric treatment only affected the frequency of anxiety. In line with the second hypothesis of the study, that cancer type would have an effect on anxiety, depression and suicide probability levels, the study results demonstrated that patients with head-neck cancer were more anxious, more depressed, and suicidal, and patients with lung cancer were more depressed than the healthy control group. The only result that was not compatible with the hypothesis was that these psychological factors in patients with colorectal cancer did not differ from those of the healthy individuals.

Anxiety disorders in patients with cancer have been less studied than depression but are

thought to be relatively common. Similarly, in a study using HADS, anxiety was found in 44%, and depression symptoms were found in 37% of 216 cancer patients (16). The prevalence of anxiety and depression in cancer patients is also associated with some sociodemographic and clinical features. The current study found that anxiety and depression were significantly higher in female cancer patients than in male patients as in the previous studies (17). The difference between genders can be explained by the fact that women's biological structures, spiritual characteristics, coping styles, and sociocultural positions cause them to be more susceptible to anxiety and depression. Since the stage of cancer disease has an effect on life expectancy, it can be predicted that it can differentiate the symptoms of anxiety and depression. Despite the most frequent is adjustment disorder in patients with advanced cancer, depressive disorder is another common condition (18). Montezari et al. (19) found that the stage of cancer was an impact on the depressive symptoms of patients, so the patients with advanced stage cancer had more depressive symptoms than patients with early-stage cancer. Mystakidou (20) reported prevalence rates of 24.2% anxiety and 25.8% depression in advanced stage cancer patients. In the current study, the frequency of depression was higher in patients with advanced stage cancer compared to patients with early-stage cancer and the frequency of anxiety was similar. The decrease in hope associated with depression in the advanced stage and the deterioration of the general medical condition may lead to an increase in the frequency of depression and may not affect the frequency of anxiety.

In a study investigating the relationship between knowing the diagnosis and the level of anxiety in patients with lung cancer, the level of state anxiety was found to be significantly higher in the participants who knew the diagnosis of cancer, while the level of trait anxiety was found to be significantly lower (21). In another study investigating the relationship between anxiety and depression levels with knowing the diagnosis in gastrointestinal cancer patients, anxiety and depression levels were found to be higher in the patients who knew the diagnosis

(22), however, Ozer et al. (23) found no significant difference in the severity of depressive symptoms between those cancer patients who knew the diagnosis and did not know. Patients well informed are less exposed to psychological problems and able to adapt better, a positive result caused by the informing treatment team may have emerged in this study as well.

Fatigue is one of the major symptoms reported by cancer patients with a prevalence of approximately 80% in some types of tumors (24) and a significant relationship between fatigue and anxiety and depression has been reported in cancer patients (25). Romito et al. (26) reported that there was a significant relationship between depression, anxiety, and hemoglobin levels with fatigue, and the association between fatigue and anxiety-depression was more prominent than hemoglobin levels. Additionally, pain is known to be one of the most important factors affecting the quality of life in patients with cancer and decreases life satisfaction and increases psychiatric comorbidity.

Yalvac & Sahiner (27) found that anxiety symptoms were approximately 2.5 times higher in the group suffering from pain. As in the results of this study, it can be thought that fatigue and pain may cause an anhedonic mood by causing a decrease in social activities and may trigger concurrent anxiety symptoms. The history of psychiatric treatment and family history of psychiatric disorder are the predictors of many psychiatric disorders. In the present study, anxiety symptoms were more frequent than those who had not been treated in the past, but depressive symptoms were similar. Psychological morbidity risk was found to be higher after the initial treatment of breast cancer in patients with a history of psychiatric treatment (28).

There are many studies showing that the prevalence of anxiety and depression varies according to the type of cancer. The prevalence of anxiety and depression in patients with head-neck cancer has been reported to vary between 22-57% (29,30). Treatment of head-neck cancers requires a multidisciplinary approach, and many patients are exposed to intensive treatment combinations such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy. Therapeutic toxi-

city can often cause severe physical, functional, and psychosocial side-effects. The disease itself and treatments often cause changes in appearance, which affect the patient's perception of body image (31). In addition, head-neck cancer can affect vital functions such as eating, breathing, and speaking. Similar clinical manifestations cause fear of exclusion and communication in social and personal relationships of the patients, resulting in dissatisfaction with life (32).

In a study conducted on 14 different types of cancer patients, the prevalence of psychological disorders was found to be the highest in patients with lung cancer at the rate of 43.4% (33).

Besides Linden et al. revealed that anxiety and depression are more common in patients with lung cancer (17). Also in patients with colorectal cancer, stoma opening poses both physical and psychological threats (34). Karadag (35) reported that stoma, causing leakage and odor, entailing the patient to stay away from other people, due to the fear of being able to feel safe socially, and lack of confidence could result in social isolation. In a study investigating the prevalence of mixed anxiety and depression symptoms according to cancer types, mixed anxiety/depression symptoms were observed in patients with stomach, pancreas, head-neck and lung cancer and this rate was lower in colon cancer (36).

Similar to these findings in literature, patients with head-neck cancer the current study experienced psychosocial problems more severely and these results were thought to be related to the disruption of body image and impaired life quality and social relations by causing difficulties in meeting basic vital needs. A higher level of anxiety and similar levels of depression and suicide probability in patients with lung cancer which was found in the current study may be due to the association of dyspnea symptoms with anxiety in these patients.

Suicidal thoughts are a serious problem in cancer patients and are usually seen in the presence of major depression (37). Depression and anxiety have also been reported to increase suicidal behaviour (9). Kim & Lee (38) reported a history of suicide attempts in 16.4% of patients and suicidal thoughts in 47.3% of the patients

in a study of 138 patients. Likewise, in the current study, suicide probability was higher in cancer patients and associated with higher levels of anxiety and depression. In studies investigating the relationship between cancer types and suicide, suicide probability has been found to be higher in prostate, lung, pancreatic and head-neck cancers (39). Similar to the literature, in the current study suicide probability was higher in patients with head-neck cancer, but similar in lung and colorectal cancer types. Since suicide probability is associated with anxiety and depression levels, suicide probability is higher in patients with head and neck cancer, where both anxiety and depression are more severe however, the probability of suicide is not higher in patients with colorectal cancer.

Limitations of this study can be considered to be the use of self-reported scales to evaluate depression/anxiety symptoms and no structured clinical interview. However, psychiatric interview was done to exclude psychotic disorders and mental retardation. The second limitation of the study was that fatigue and pain were evaluated with questions and answers as existent/nonexistent instead of valid scales. The third limitation of the study was that nonparametric tests were used because normal distribution was not provided. Since nonparametric tests were used, the mediating effect of depression in the probability of suicide could not be analyzed. Since the probability of suicide was evaluated with scale and the study was conducted in cross-sectional design, the cause-effect relationship related to suicide cannot be established. Another limitation of this study was the failure to consider the response to cancer treatment and the effects of chemotherapeutics on depression/anxiety symptoms. Despite these limitations, the high number of participants, especially in Turkey, where few studies exist on psychopathology according to the type of cancer, is a positive feature of the study.

Given the fact that having a chronic and disabling disease is associated with poor mental health, the study has important implications in understanding the psychological needs of patients with cancer. Following the findings of the present study, clinicians would recognize the

psychological factors and physical symptoms and thus contribute to patients' coping or recovery process.

In conclusion, it can be recommended that cancer patients should be evaluated in terms of psychiatric problems by the clinician, with periodic application of valid and reliable scales to determine the level of anxiety and depression, and the risk of suicide, not only in cases where the picture is aggravated or treatment is refused, but also in patients at advanced stages, with pain, fatigue symptoms and past psychiatric treatment, so that those at risk can be identified and referred to the Psychiatry Department.

Thus, even with a very short interview, high-risk patients can be identified, psychosocial adaptations can be provided by psychiatrists or mental health nurses and their compliance to treatment can be increased.

## REFERENCES

1. Ulutin HC. Psychologic problems in the cancer patient. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2006; 9 (1): 39-41.
2. Roy-Byrne PP, Davidson KW, Kessler RC, Asmundson GJG, Goodwin RD, et al. Anxiety disorders and comorbid medical illness. *General Hospital Psychiatry* 2008; 30 (3): 208-25.
3. Seven M, Akyuz A, Sever N, Dincer S. Studying the Physical and Psychological Symptoms of Patients With Cancer. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2013; 12 (3): 219.
4. Nelson CJ, Cho C, Berk AR, Holland J, Roth AJ. Are gold standard depression measures appropriate for use in geriatric cancer patients? A systematic evaluation of self-report depression instruments used with geriatric, cancer, and geriatric cancer samples. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28 (2): 348-56.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2019; 69 (1): 7-34.
6. Atesci FC, Oguzhanoglu NK, Baltalarli B, Karadag F, Ozdel O, Karagoz N. Psychiatric disorders in cancer patients and associated factors. *Turkish Journal of Psychiatry* 2003; 14 (2): 145-52.
7. Massie MJ. Prevalence of Depression in Patients With Cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2004; (32): 57-71.
8. Polidoro Lima M, Osório FL. Indicators of psychiatric disorders in different oncology specialties: a prevalence study. *Journal of Oncology* 2014; 350262.
9. Diaz-Frutos D, Baca-Garcia E, Mahillo-Fernandez I, Garcia-Foncillas J, Lopez-Castroman J. Suicide ideation among oncologic patients in a Spanish ward. *Psychology & Health & Medicine* 2016; 21 (3): 261-71.
10. Yousaf U, Christensen M-L, Engholm G, Storm HH. Suicides among Danish cancer patients 1971-1999. *British Journal of Cancer* 2005; 92 (6): 995-1000.
11. Dormer NRC, McCaul KA, Kristjanson LJ. Risk of suicide in cancer patients in Western Australia, 1981-2002. *The Medical Journal of Australia* 2008; 188 (3): 140-3.
12. Tsirigotis K, Gruszczynski W, Tsirigotis M. Gender differentiation in methods of suicide attempts. *Medical Science Monitor* 2011; 17 (8): PH65-70.
13. Misono S, Weiss NS, Fann JR, Redman M, Yueh B. Incidence of Suicide in Persons With Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26 (29): 4731-8.
14. Aydemir O, Guvenir T, Kuey L, Kultur S. Validity and Reliability of Turkish Version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Turkish Journal of Psychiatry* 1997; 8 (4): 280-7.
15. Atli Z, Eskin M, Dereboy C. The Validity and the Reliability of Suicide Probability Scale (SPS) in Clinical Sample. *J Clin Psy*. 2009;(12):111-24.
16. Delgado-Guay M, Parsons HA, Li Z, Palmer JL, Brueira E. Symptom distress in advanced cancer patients with anxiety and depression in the palliative care setting. *Support Care Cancer*. 2009; 17 (5): 573-9.
17. Linden W, Vodermaier A, MacKenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *Journal of Affective Disorders* 2012; 141 (2-3): 343-51.
18. Wilson KG, Chochinov HM, Graham Skirko M, Allard P, Chary S, et al. Depression and Anxiety Disorders in Palliative Cancer Care. *Journal of Pain and Symptom Management* 2007; 33 (2): 118-29.
19. Montazeri A, Harirchi I, Vahdani M, Khaleghi F, Jarvandi S, Ebrahimi M, et al. Anxiety and depression in Iranian breast cancer patients before and after diagnosis. *European Journal of Cancer Care* 2000; 9 (3): 151-7.
20. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Katsouda E, Galanos A, Vlahos L. Assessment of Anxiety and Depression in Advanced Cancer Patients and their Relationship with Quality of Life. *Quality of Life Research* 2005; 14 (8): 1825-33.
21. Esmé H, Sezer M, Güler O. Akciğer Kanseri Hastalarda Tanıyı Bilme ile Anksiyete Düzeyi Arasındaki İlişki. *Solunum*. 2006; 8 (4): 163-7.
22. Tavoli A, Mohagheghi MA, Montazeri A, Roshan R, Tavoli Z, Omidvari S. Anxiety and depression in patients with gastrointestinal cancer: does knowledge of cancer diagnosis matter? *BMC Gastroenterology* 2007; 7 (1): 28.

- 23.** Özer H, Çayköylü A, Kırpınar I. Kanserli hastalarda tanıyı bilmenin depresif belirtilere etkisi. *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi* 1997; 29(3): 491-4.
- 24.** Theobald DE. Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients. *Clinical Cornerstone* 2004; 6 Suppl 1: 15-21.
- 25.** Brown LF, Kroenke K. Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics*. 2009; 50 (5): 440-7.
- 26.** Romito F, Montanaro R, Corvasce C, Di Bisceglie M, Mattioli V. Is cancer-related fatigue more strongly correlated to haematological or to psychological factors in cancer patients? *Supportive Care in Cancer*. 2008; 16 (8): 943-6.
- 27.** Yalvaç HD, Şahiner İV. Kanserde Yorgunluk ve Ağrı. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri - Özel Konular* 2014; 7 (4): 39-43.
- 28.** Maunsell E, Brisson J, Deschênes L. Psychological distress after initial treatment of breast cancer. Assessment of potential risk factors. *Cancer* 1992; 70 (1): 120-5.
- 29.** Duffy SA, Ronis DL, Valenstein M, Fowler KE, Lambert MT, Bishop C, et al. Depressive Symptoms, Smoking, Drinking, and Quality of Life Among Head and Neck Cancer Patients. *Psychosomatics* 2007; 48 (2): 142-8.
- 30.** Lang H, France E, Williams B, Humphris G, Wells M. The psychological experience of living with head and neck cancer: a systematic review and meta-synthesis. *Psycho-oncology* 2013; 22 (12): 2648-63.
- 31.** Katz MR, Irish JC, Devins GM, Rodin GM, Gullane PJ. Psychosocial adjustment in head and neck cancer: The impact of disfigurement, gender and social support. *Head & Neck* 2003; 25 (2): 103-12.
- 32.** Van Cann EM, Dom M, Koole R, Merckx MAW, Stoeliga PJW. Health related quality of life after mandibular resection for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 2005; 41 (7): 687-93.
- 33.** Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psycho-oncology* 2001; 10 (1): 19-28.
- 34.** Simmons KL, Smith JA, Bobb K-A, Liles LLM. Adjustment to colostomy: stoma acceptance, stoma care self-efficacy and interpersonal relationships. *Journal of Advanced Nursing* 2007; 60 (6): 627-35.
- 35.** Karadag A, Menten BB, Uner A, Irkorucu O, Ayaz S, et al. Impact of stomatherapy on quality of life in patients with permanent colostomies or ileostomies. *International Journal of Colorectal Disease* 2003; 18 (3): 234-8.
- 36.** Brintzenhofe-Szoc KM, Levin TT, Li Y, Kissane DW, Zabora JR. Mixed Anxiety/Depression Symptoms in a Large Cancer Cohort: Prevalence by Cancer Type. *Psychosomatics* 2009; 50 (4): 383-91.
- 37.** Ell K, Sanchez K, Vourlekis B, Lee P-J, Dwight-Johnson M, Lagomasino I, et al. Depression, Correlates of Depression, and Receipt of Depression Care Among Low-Income Women With Breast or Gynecologic Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (13): 3052-60.
- 38.** Kim YJ, Lee KJ. Relationship of Social Support and Meaning of Life to Suicidal Thoughts in Cancer Patients. *Journal of Korean Academy of Nursing* 2010; 40 (4): 524.
- 39.** Anguiano L, Mayer DK, Piven ML, Rosenstein D. A Literature Review of Suicide in Cancer Patients. *Cancer Nursing* 2012; 35 (4): E14-26.



# NÖROKÜTANÖZ SENDROMLAR: KLİNİK VE NÖRORADYOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

## NEURO CUTANEOUS SYNDROMES: EVALUATION OF CLINICAL AND NEURORADIOLOGICAL FINDINGS

Dilek ÇAVUŞOĞLU<sup>1</sup>, Çiğdem ÖZER GÖKASLAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

### ÖZ

**AMAÇ:** Nörofibromatoz tip I (NF1), Tuberoskleroz kompleksi (TSC) ve Sturge-Weber sendromu (SWS) en sık görülen nörokütanöz sendromlar arasında yer almaktadır. Bu çalışma ile NF1, TSC ve SWS tanısı alan hastaların klinik ve nöroradyolojik bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Kliniğimizde Aralık 2017 ile Mayıs 2019 arasında NF1, TSC ve SWS tanılı 15 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik ve nöroradyolojik bulguları ayrıntılı olarak değerlendirildi.

**BULGULAR:** Dokuz gün ile 13,83 yaş arasında (5 kız ve 10 erkek) değişen 9 NF1, 5 TSC ve 1 SWS tanısı alan 15 hasta belirlendi. Tüm NF1 hastalarında café au lait lekeleri vardı. Bir olguda (% 11.1) Lisch nodülü, bir olguda (% 11.1) optik gliom, bir olguda (% 11.1) epilepsi, iki olguda (% 22.2) makrosefali, iki olguda (% 22.2) hidrosefali ve yedi olguda aile öyküsü (% 77,7) saptandı. Tüm TSC hastalarında hipomelanotik maküller ve epilepsi vardı. Üç hastada (% 60) kardiyak rbdomyom, bir hastada (% 20) anjiyomyolipom ve bir hastada (% 20) polikistik böbrek mevcuttu. SWS tanılı olguda fasiyal anjiyom, glokom ve epilepsi saptandı. NF1 tanılı hastalarda 6 olguda (% 66.6) UBO (bilinmeyen parlak cisim), 2 olguda (% 22.2) hidrosefali, bir olguda (% 11.1) subependimal nodül ve bir olguda (% 11.1) optik gliom gösterildi. Tüm TSC hastalarının beyin manyetik rezonans görüntülemesinde kortikal / subkortikal tüberler ve iki hastada subependymal nodül saptandı. SWS tanılı hastanın kraniyal bilgisayarlı tomografisinde kortikal ve parankimal atrofi ve kalsifikasyon gösterildi.

**SONUÇ:** Nörokütanöz sendromların klinik ve nöroradyolojik bulguları tanı açısından yol gösterici olup, ayrıntılı inceleme ve nöroradyolojik bakış açısı tanı ve takipte kolaylık sağlayacaktır.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Nörokütanöz sendrom, Nörofibromatoz tip I, Tuberoskleroz kompleksi, Sturge-Weber sendromu, Nöroradyolojik bulgular

**OBJECTIVE:** Neurofibromatosis type I (NF1), Tuberous sclerosis complex (TSC) and Sturge-Weber syndrome (SWS) are the most common neurocutaneous syndromes. The purpose of this study is to evaluate the clinical and neuroradiological manifestations of patients diagnosed with NF1, TSC, and SWS.

**MATERIAL AND METHODS:** In our clinic, records of 15 patients with NF1, TSC, and SWS were retrospectively reviewed between December 2017 and May 2019. Clinical and neuroradiological manifestations of patients were detailed.

**RESULTS:** 15 patients consisting of 9 NF1, 5 TSC, and 1 SWS were determined between the ages of 9 days and 13,83 years (5 females and 10 males). All NF1 patients had café-au-lait spots. One (11.1%) with lisch nodules, one (11.1%) with optic glioma, one (11.1%) with epilepsy, two (22.2%) with macrocephaly, two (22.2%) with hydrocephalus, one (11.1%) with optic glioma and seven (77.7%) with family history were established. All TSC patients had hypomelanotic macules and epilepsy. It was indicated cardiac rhabdomyoma in 3 (60%) patients, angiomyolipoma in one (20%) patient and polycystic kidney in one (20%) patient. The patient with SWS was showed available of facial angioma, glaucoma, and epilepsy. It was pointed UBOs (unknown bright objects) with 6 (66.6%) patients, 2 (22.2%) patients with hydrocephalus, one (11.1%) patient with subependymal nodule and one (11.1%) patient with optic glioma in NF1 patients. Brain magnetic resonance imaging of all TSC patients showed cortical/subcortical tubers and two patients with subependymal nodules. Cortical and parenchymal atrophy and calcification were presented in cranial computed tomography of the patient with SWS.

**CONCLUSIONS:** Clinical and neuroradiological manifestations of neurocutaneous syndrome are guidance for diagnosis so that detailed examination and neuroradiological perspective on neurocutaneous diseases will provide convenience in diagnosis and follow-up.

**KEYWORDS:** Neurocutaneous syndrome, Neurofibromatosis type I, Tuberous sclerosis complex, Sturge-Weber syndrome, Neuroradiological findings

### ABSTRACT

**Geliş Tarihi / Received:** 01.01.2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 28.02.2020

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr.Öğr.Üyesi Dilek ÇAVUŞOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

**E-mail:** dilekcavusoglu83@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0003-4924-5300, 0000-0001-5345-1735

## INTRODUCTION

The neurocutaneous syndromes are a group of disorders that involve abnormalities of the central nervous system, in addition to characteristic skin lesions. Neurofibromatosis type I (NF1), Tuberous sclerosis complex (TSC) and Sturge-Weber syndrome (SWS) are among the most common neurocutaneous syndromes (1). Neurofibromatosis type 1 (NF1) is the most common autosomal dominant neurocutaneous syndrome. The disease is caused by mutations in the NF1 gene and the incidence at birth is reported to be approximately 1: 3000 (2).

Tuberous sclerosis complex (TSC) is an autosomal-dominant genetic disorder that involved multisystem hamartomas. TSC1 and TSC2 genes have been identified that are mutated or deleted in children with TSC (1). Sturge-Weber syndrome (SWS) is a sporadic developmental disorder with variable intracranial involvement by facial cutaneous capillary malformation (port wine stain), leptomeningeal angiomatosis, and glaucoma (1, 3).

In this study, it was aimed to discuss the clinical and neuroradiological findings of NF1, TSC, and SWS in our cohort.

## MATERIAL AND METHODS

In this study, 15 patients who were followed up regularly in the Pediatric Neurology Outpatient Clinic of Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital between December 2017 and May 2019 with the diagnosis of NF1, TSC, and SWS were included. NF-1 was diagnosed according to the criteria defined by National Institute of Health (4). TSC was diagnosed according to the diagnostic criteria determined by the International Tuberculosis Complex Consensus Group (5) (**Figure 1**).

The study was approved by demographic data, clinical manifestations, neuroimaging features (brain MRI, cranial CT), electroencephalography (EEG) findings, and treatment were evaluated retrospectively.

### Diagnostic Criteria for NF1

- Six or more café-au-lait macules more than 5 mm in greatest
- Diameter in prepubertal children, and more than 15 mm in diameter in postpubertal children
- Two or more neurofibromas of any type or one plexiform Neuroma
- Freckling in the axillary or inguinal regions
- Optic pathway glioma
- Two or more Lisch nodules (iris hamartomas)
- A distinctive osseous lesion, such as sphenoid dysplasia or thinning of long bone cortex, with or without pseudarthrosis
- Diagnosis of NF1 in a first-degree relative (parent, sibling, or offspring) according to foregoing criteria

### Diagnostic Criteria for TSC

#### MAJOR FEATURES

- Hypomelanotic macules (≥3, at least 5-mm diameter) greatest
- Angiofibromas (≥3) or fibrous cephalic plaque
- Ungual fibromas (≥2)
- Shagreen patch
- Multiple retinal hamartomas
- Cortical dysplasias\*
- Subependymal nodules
- Subependymal giant cell astrocytoma
- Cardiac rhabdomyoma
- Lymphangioma/lymphomatosis (LAM)†
- Angiomyolipomas (≥2)†

#### MINOR FEATURES

- "Confetti" skin lesions
- Dental enamel pits (>3)
- Intraoral fibromas (≥2)
- Retinal achromic patch
- Multiple renal cysts
- Nonrenal hamartomas

#### DIAGNOSTIC CERTAINTY CRITERIA

##### Definite TSC

- 2 major features or
- 1 major feature + 2 or more minor features
- Identification of a known pathogenic mutation in TSC1 or TSC2

##### Probable TSC

- 1 major feature or
- 2 or more minor features

\*Includes tubers and cerebral white matter radial migration lines.

†A combination of the two major clinical features (LAM and angiomyolipomas) without other features does not meet criteria for a definite diagnosis.

**Figure 1:** Diagnostic criteria of NF1 and TSC.

## ETHICS COMMITTEE

Afyonkarahisar University of Health Sciences (02.08.2019, 2011-KAEK-2).

## STATISTICAL ANALYSIS

SPSS for Windows version 21.0 statistical package program was used to evaluate the data. In descriptive statistics, variability criterion was given as mean ± standard error.

## RESULTS

A total of 15 children with NF1, TSC, and SWS were identified between the ages of 9 days and 13.83 years (median=7.58 standard deviation (SD)=4.49), including 5 females and 10 males. The diagnosis of the patients consisted of 9 NF1, 5 TSC, and 1 SWS. The follow-up period of patients varies between 3-17 months.

All the NF1 patients had café-au-lait spots. Lisch nodules in one (11.1%) case, optic glioma in one (11.1%) case, epilepsy in one (11.1%) case, macrocephaly in two (22.2%) cases, hydrocephalus in two (22.2%) cases, and family history in seven (77.7%) cases were observed. There was one patient, who had optic glioma, which was diagnosed with abnormal visual evoked poten-

tial (VEP) and findings of MRI. She was treated with chemotherapy (cisplatin/etoposide) (**Table 1**).

**Table 1:** Demographic and clinical manifestations of the patients

Patient No	Diagnosis	Age (year)/gender	Family history	Clinical manifestations	MR/CT	EEG	Treatment	Other findings
1	NF-1	13/F		CALM	UBO			
2	NF-1	3.08/F		CALM	UBO			
3	NF-1	11/M	+	CALM + MC	Hydrocephalus+SEN			
4	NF-1	4.5/M	+	CALM + MC	UBO			
5	NF-1	13.33/F		CALM+Lisch nodules	TV Hydrocephalus+			Abnormal VEP
6	NF-1	5.41/F		CALM+optic glioma+E	UBO	N	OCZ+Cis+epo	
7	NF-1	4.5/M	+	CALM	N			
8	NF-1	9.58/M	+	CALM	UBO			
9	NF-1	8.16/F	+	CALM	UBO			
10	TSC	1/M		HMM+ CRM+E	CoT	N	PB	
11	TSC	13.8/M		HMM+E	CoT+SCoT+SEN	N	CBZ	
12	TSC	7.58/M		HMM+CRM+E	CoT+SEN	N	VALP	
13	TSC	8.25/M		HMM+E	CoT+SCoT	N	CBZ	AML
14	TSC	0.027/M	+	HMM+CRM+E	CoT+SCoT	Modified hypersarrhythmia	Prednisolone	Polycystic kidney
15	SWS	2.66/M		Facial angioma+E	Cortical and parenchymal atrophy + calcification	Disorganized background activity	CBZ+LEV	

MR: Magnetic resonance imaging, CT: Computed tomography, EEG: electroencephalogram, NF-1: Neurofibromatosis type 1, TSC: tuberous sclerosis complex, SWS: Sturge-Weber syndrome, M: Male, F: Female, CALM: café-au-lait macules, MC: Macrocephaly, HMM: Hypomelanotic macules, CRM: Cardiac rhabdomyoma, E: Epilepsy, UBO: unknown bright object, SEN: Subependymal nodules, TV: Intraventricular, N: Normal, CoT: cortical tuber, SCoT: subcortical tuber, OCZ: Ovarian cyst, Cis+epo: Cisplatin+ Etoposide, PB: Phenobarbital, CBZ: Carbamazepine, VALP: Valproic acid, LEV: Levetiracetam, VEP: Visual Evoked Potentials, AML: Angiomyolipoma.

All 5 TSC patients had hypomelanotic macules and epilepsy with monotherapy (phenobarbital, valproate, carbamazepine, prednisolone).

Cardiac rhabdomyoma in 3 (60%) patients, angiomyolipoma in one (20%) patient and polycystic kidney in one (20%) patient were detected.

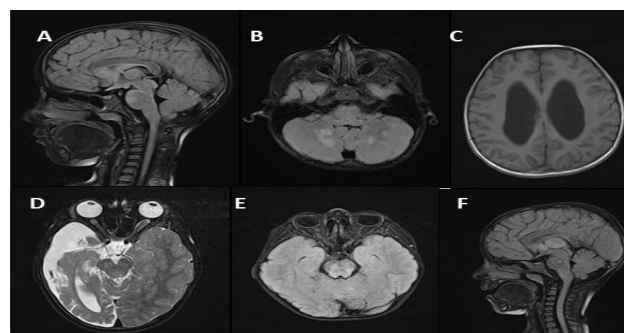
Angiomyolipoma in the bilateral renal region was detected in the size of 12 \* 14 mm (patient 13, Table 1). Only one patient had family history.

Moreover, only one patient had pathological EEG as modified hypersarrhythmia.

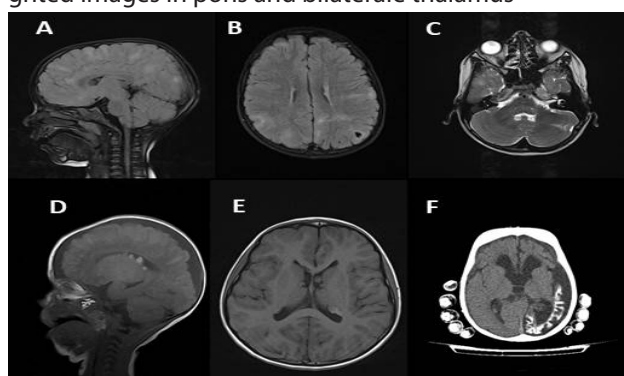
The last patient with SWS had facial angioma, glaucoma, and epilepsy. His EEG indicated disorganized background activity. Additionally, the epilepsy treatment consisted of carbamazepine and levetiracetam.

All brain MRI was abnormal except one (11.1%) in patient with NF1. Six of them (66.6%) had UBOs (unknown bright objects), two (22.2%) had hydrocephalus, one (11.1%) had subependymal nodules and one (11.1%) had optic glioma (**Figure 2**).

Brain MRI of all TSC patients demonstrated cortical/subcortical tubers. Two patients with subependymal nodules were indicated in TSC patients. The patient with SWS had cortical and parenchymal atrophy and calcification in his CT (**Figure 3**).



**Figür 2 :** A, B, E. UBOs are seen on Flair weighted images in pons, midbrain and genu of corpus callosum and cerebellar hemispheres C. Axial T1 image indicates hydrocephalus. D. Axial T2 demonstrates left optic glioma with slightly thickened, irregular borders, showing minimal signal increase and tortiosity and also right temporooccipital prominent atrophy. F. UBOs are shown on flair weighted images in pons and bilaterale thalamus



**Figür 3 :** A. Sagittal and axial flair and T2 images demonstrate multiple cortical and subcortical tubers in bilateral cerebral hemispheres. B. Axial flair image shows radial migration line in the left cerebral hemisphere. C. Axial T2 image indicates a hyperintense lesion in the left cerebellar hemisphere with associated mild retraction abnormality. D, E. Sagittal and axial flair and T1 images show multiple subependymal nodules. F. Computer tomography image of the SWS patient demonstrates left temporooccipitale cortical and parenchymal atrophy and calcification.

## DISCUSSION

Café-au-lait spots are one of the diagnostic criteria of NF-1 and were present in all patients with NF1 in our cohort (6). Lisch nodules exist from the age of 2 years and present nearly 50% throughout childhood (7). Only one patient (11.1%) with NF1 had lisch nodules in our study. Ophthalmologic examination of the patient who had lisch nodules was normal except abnormal VEP (Patient 5, Table 1). Optic pathway gliomas are discovered in 15%-21% of patients with NF1 and are characteristically benign, low-grade gliomas that mostly consist

in early childhood (8). Optic gliomas are seen in each part of the optic pathway. They cause thickening of optic nerve and chiasm. Treatment (surgery / chemotherapy / radiotherapy) is not recommended unless symptomatic (9-11). Chemotherapy has become the preferred treatment for optic gliomas in NF1 (8). In this study, we reported one patient with optic glioma. The MRI showed left optic glioma with slightly thickened, irregular borders, showing the minimal signal increase and tortuosity. Macrocephaly is a common finding in patients with NF-1 (12).

The incidence of macrocephaly is reported in 8%-40% of patients with NF1 (13). Macrocephaly in the absence of hydrocephalus occurs in 50% of patients with NF1 (14). We determined two patients (22.2 %) with macrocephaly and one of them was without hydrocephalus. Records of head circumference measurements in NF1 patients are extremely substantial for detecting macrocephaly. The incidence of seizures in patients with NF1 is reported to be 3.8-7% (11, 15).

In this study, one of NF1 patients (11.1%) had epilepsy (patient 6). It was described as focal aware of somatosensory seizures. The interictal EEG was normal. Thereby, it was classified as focal epilepsy. Moreover, the high incidence may explain due to a small number of patients with NF1.

In literature, 81-95% of patients diagnosed with TSC were found to have one of the characteristic skin lesions (16). Although all TSC patients had hypomelanotic macules, the newborn patient did not exhibit any skin lesions at admission in the current study. During follow-up, hypomelanotic macules appeared in the newborn.

Moreover, the patient presented with hypotonia in the newborn period. The diagnosis of TSC was based on cortical/subcortical tubers in MRI and cardiac rhabdomyoma in the patient. Then, he displayed polycystic kidney and infantile spasms over time (patient 14, Table 1). Cardiac rhabdomyoma typically develops in the intra-uterine period and is usually asymptomatic or may present in the neonatal period and infancy.

Furthermore, all cardiac rhabdomyoma, even symptomatic, regress spontaneously. (17). We determined 3 (60%) patients with cardiac rhab-

domyoma in TSC cases. Renal involvement is the most common reason for morbidity and mortality in TSC. Angiomyolipoma is found approximately 80% of patients with TSC and can be improved in childhood and adulthood (14).

In this study, one patient (20%) showed angiomyolipoma in TSC patients. Polycystic kidney disease presents in 3%-5% of patients with TSC. Additionally, it is reported that the polycystic kidney disease gene is contiguous to the TSC2-tuberin gene on chromosome 16 (14). We reported one patient (20%) with a polycystic kidney. Unfortunately, the patient did not have any genetic tests. Epilepsy is the most common symptom in TSC and shows up to 80% to 90% of patients with TSC. Moreover, seizures mostly onset in childhood especially during the first year of life. Nearly one-third of the seizures are infantile spasms. Almost all seizure types can be observed in patients with TSC except 'pure' absence (14). The seizures of all TSC patients except the newborn case classified as unclassified seizure onset. During follow-up, the newborn patient developed infantile spasms. Other patients were seizure-free for at least two years. The treatment consisted of phenobarbital, carbamazepine, or valproate.

The location and extent of leptomeningeal angioma determine neurological findings. The frequency of seizures occurs in 75-90 % of patients with SWS. The seizures may be refractory to the medical treatment because of cortical dysgenesis and cortical irritability due to regional hypoxia, ischemia, and gliosis associated with leptomeningeal angioma (14). The seizures of our patient were under control with carbamazepine and levetiracetam.

The incidence of hydrocephalus in patients with NF1 has been predicted to be 1-13%. Roth et al reported hydrocephalus in NF1 had been caused mostly by obstructive etiologies (8). We showed hydrocephalus in two patients (22.2%) with NF1. T2 high-signal intensity abnormalities (unknown bright objects (UBOs)) typically are seen within the basal ganglia, thalamus and internal capsule, cerebellum, and brainstem in MRI (9, 10). Moreover, UBOs have been called hamartomas, heterotopias, or areas of altered myelin (10). UBOs are mostly seen in late chil-

hood and adolescence and tend to regress in older ages. The lesions are thought to be associated with excessive myelination and gliosis.

Moreover, some authors suggest that UBOs may be diagnostic. We found UBOs (unknown bright objects) in the brainstem, corpus callosum, cerebellum and thalamus of 6 (66.6%) patients with NF1.

Neuroradiological findings of TSC involve white matter lesions, subependymal nodules, cortical tubers, and subependymal giant cell astrocytomas. Radial migration lines like linear abnormalities are the most frequent neuroimaging lesion indicated in TSC. They spread across the cerebral white matter. Additionally, radial migration lines display gliosis and heterotopic glia (18, 19). We observed radial migration lines in MRI of TSC patients. The imaging manifestations of tubers alter with the age. Tubers present hyperintense on T1 sequences and hypointense on T2 sequences in the neonatal period. They appear isointense on T1 and hyperintense on T2 in MRI with the advancement of age-associated with myelination. Moreover, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence is also used to assign tubers (1, 14). In the current study, we pointed on multiple cortical/subcortical tubers. Cerebellar lesions are pointed in 24–44% of patients with TSC (20). Cerebellar tubers are frequently described wedge-shaped, nodular or display folia distortion. Most of them indicate retraction abnormalities of the cerebellum (1, 20). Additionally, similar lesions were seen in children with TSC in this study. Subependymal nodules appear throughout the walls of the lateral ventricles. They are usually found along with the head of the caudate nucleus and best recognized on T1-weighted images (21). On the other hand, subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) are generally established adjacent to the foramen of Monro. They are separated from subependymal nodules by their size (greater than 1 cm) (22). In the current study, it was shown only subependymal nodules.

The pathology of SWS is suggested that vascular endothelial dysgenesis, cortical venous capillary hypogenesis due to dysregulation of endothelin, and likely small vessel thromboses related to vascular dysplasia (23). Although

MRI demonstrates thickened cortex, decreased folds, and white matter changes, cranial CT displays more distinctive calcification. Gadolinium enhancement may show pial angioma so that early diagnosis exists at SWS before calcification (14). Moreover, we pointed on the characteristic calcification on cranial CT.

Current consensus guidelines do not recommend screening MRI unless there is a clinical requirement in NF1. On the other hand, neuroimaging screening is recommended every year until age 20 due to the development of subependymal nodules into SEGAs in TSC (1, 14).

This current study has some limitations. First, our study population was small. Second, the nature of the study was retrospective.

In conclusion, recognizing signs and symptoms of neurocutaneous diseases is extremely substantial in diagnosis. Identification of the neuroradiological findings with neurocutaneous syndromes contributes to the diagnosis and follow-up. Early diagnosis and regular follow-up can decrease the rate of morbidity/mortality in neurocutaneous diseases.

## REFERENCES

1. Vézina G. Neuroimaging of phakomatoses: overview and advances. *Pediatr Radiol*. 2015; 45: S433-42.
2. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol* 2005;141:71-4.
3. Pinto AL, Chen L, Friedman R, et al. Sturge-Weber Syndrome: Brain Magnetic Resonance Imaging and Neuropathology Findings. *Pediatr Neurol*. 2016;58:25-30.
4. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45:575-8.
5. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-54.
6. Bernier A, Larbrisseau A, Perreault S. Café-au-lait Macules and Neurofibromatosis Type 1: A Review of the Literature. *Pediatr Neurol* 2016;60:24-9.e1.
7. Abdolrahimzadeh S, Plateroti AM, Recupero SM. An Update on the Ophthalmologic Features in the Phakomatoses. *J Ophthalmol*. 2016;2016:3043026. doi: 10.1155/2016/3043026.

- 8.** Roth J, Ber R, Constantini S. Neurofibromatosis Type 1-Related Hydrocephalus: Treatment Options and Considerations. *World Neurosurg.* 2019; 128: e664-e668.
- 9.** Bulduk EB, Börcek AÖ. Neurocutaneous Syndromes-Phacomatoses. *Türk Nöroşir Derg* 2017;27:131-36.
- 10.** Mentzel HJ, Seidel J, Fitzek C, et al. Pediatric brain MRI in neurofibromatosis type I. *Eur Radiol.* 2005;15: 814-22.
- 11.** Van Es S, North KN, McHugh K, et al. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *Pediatr Radiol* 1996;26:478-87.
- 12.** Köse G, Özaydın E, Hasançebi B, et al. Neurofibromatosis Type-1: Clinical Evaluation of 44 Patients. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;17:89-95.
- 13.** Carman KB, Yazar C, Ekici A. Nörofibromatozis Tip 1: 49 Olgunun Değerlendirilmesi. *Haydarpaşa Numune Med J* 2017;57:157-160.
- 14.** KF Swaiman. Swaiman's Pediatric Neurology. In: Elizabeth A. Thiele and Bruce R. Korf. Phacomatoses and Allied Conditions. Sixth Edition, Elsevier, 2018: 380-90.
- 15.** Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, et al. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2003;18:338-42.
- 16.** Yates JR, Maclean C, Higgins JN, et al. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011; 96: 1020-5.
- 17.** Erol I, Savas T, Sekerci S, et al. Tuberous sclerosis complex; a single center experience. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50:51-60.
- 18.** Van Eeghen AM, Ortiz-Terán L, Johnson J, et al. The neuroanatomical phenotype of tuberous sclerosis complex: focus on radial migration lines. *Neuroradiology* 2013; 55:1007-14.
- 19.** Pinto Gama HP, da Rocha AJ, Braga FT et al. Comparative analysis of MR sequences to detect structural brain lesions in tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol* 2006; 36:119-25.
- 20.** Vaughn J, Hagiwara M, Katz J et al. MRI characterization and longitudinal study of focal cerebellar lesions in a young tuberous sclerosis cohort. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34:655-9.
- 21.** Roth J, Roach ES, Bartels U et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49:439-44.
- 22.** Pinto Gama HP, da Rocha AJ, Braga FT et al. Comparative analysis of MR sequences to detect structural brain lesions in tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol* 2006; 36:119-25.
- 23.** Shirley MD, Tang H, Gallione CJ et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med* 2013; 368:1971-9.

# NÖROPSİKİYATRİK BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİKLERİNİN YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

## RE-EVALUATION OF COPY NUMBER VARIATIONS IN NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

Ahmet Cevdet CEYLAN<sup>1</sup>, Haktan Bağış ERDEM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

<sup>2</sup>Dr. Abdurahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

### ÖZ

**AMAÇ:** İnsan genomunda bulunan 50 bazdan büyük değişikliklere 'Kopya Sayısı Değişiklikleri' (Copy Number Variations-CNV) adı verilmektedir. CNV'leri saptamak için rutinde mikrodizin (microarray) yöntemi kullanılmaktadır. Mikrodizin yöntemi zihinsel yetersizliğin, otizm spektrum bozukluğunun, çoklu doğumsal anomalilerin nedeninin saptanmasında ilk basamak testi olarak önerilmektedir. Çalışmanın amacı mikrodizin analizi ile saptanan değişikliklerin farklı filtreler ile değerlendirilip sonuçların karşılaştırılmasıdır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamız Sağlık Bakanlığı, Ankara Merkez Genetik Laboratuvarı bünyesinde farklı nöro-psi-kiyatrik bozukluk endikasyonlarla Affymetrix Cytoscan Optima çipleri ile mikrodizin yapılmış 500 hasta verisinin retrospektif değerlendirilmesi ile yapılmıştır. 500 hastanın verileri standart analiz yöntemi ile ve daha yüksek duyarlılıkta analiz yapabilmek için 5 marker ve 1 kilobaz büyüklükteki değişiklikler incelenmiştir ve sonuçlar karşılaştırılmıştır.

**BULGULAR:** Standart analiz metodunda CNV saptanan 249 hastadan toplamda 313 CNV (%1.25) bulunmuş, daha yüksek çözünürlüklü analizde 362 hastadan 939 (%2.6) CNV tespit edilmiştir. Standart analizde 53 CNV saptanırken, yeni analiz metodunda 56 CNV saptanmıştır. Klinik anlamı bilinmeyen olarak sınıflanan CNV sayısı Standart yöntemde 105 iken, önerdiğimiz yeni analiz metodunda 318 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamız sırasında toplum frekansı %1'den büyük olan 12 CNV tespit edilmiştir.

**SONUÇ:** Sonuç olarak yeni yöntem testin tanı verme yüzdesini 10.7'den 11.3'e çıkarmış olmakla birlikte, klinik anlamı bilinmeyen ve olası yanlış pozitif sonuçları arttırmaktadır. Bu da analizi daha yüksek duyarlılıkla yapmakla birlikte, hem analiz süresini hem de testteki artefakt olarak adlandırılacak diğer sonuçların artmasına neden olmuştur. Ayrıca çalışmamızda Türk toplumunda göreceli olarak sık görülen 12 adet CNV bildirilmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Mikrodizin analizi, Kopya sayısı değişiklikleri, Nöropsikiyatrik bozukluk

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Chromosome segment variations involving more than 50 bases are called Copy Number Variations (CNV). Chromosomal microarray method is used to detect CNVs in a routine practice. Chromosomal microarray analysis (CMA) is a first-tier test in the evaluation of individuals with intellectual disability and developmental delay with the diagnostic yield ranging from 5 to 20% varying based on population examined. The International Standard for the Consortium of Cytogenomic Array recommended CMA as a first-stage cytogenetic diagnostic test for patients with CA and ID / GDD. This study aimed to compare the standard and new high resolution analyze methods.

**MATERIAL AND METHODS:** Our study was carried out with retrospective evaluation of 500 patients with CMA with different indications with Affymetrix Cytoscan Optima chips in Ankara Atatürk Research and Education Hospital.

**RESULTS:** In the standard analysis method, 313 CNVs was detected at 298 patients. New analyze method detected 939 CNVs at 362 patients. Standard analysis method could not detect 3 pathogenic CNVs which were below 100-Kb. While in the standard analysis, 56 pathogenic CNVs was found in the new analysis method. The number of CNVs classified as unknown clinically was 105 in the standard method and 318 in the new analysis method. In addition, 12 CNVs with a frequency of more than 1% were detected in our study.

**CONCLUSIONS:** Although the new method has increased the diagnostic percentage of the test from 10.7 to 11.3, it increases the clinical significance and increases the false positive results. This has led to a higher sensitivity of the analysis, but has led to an increase in both the duration of the analysis and other results that can be called artifacts in the test. In addition, 10 CNVs which are relatively common in Turkish population have been reported in our study.

**KEYWORDS:** Microarray analysis, Copy number variations, Neuropsychiatric disorders

**Geliş Tarihi / Received:** 02.01.2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 24.02.2020

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm.Dr.Ahmet Cevdet CEYLAN

Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

**E-mail:** acceylan@yahoo.com

**Orcid No (Sırasıyla):**0000-0003-4938-3420, 0000-0002-4391-1387

## GİRİŞ

İnsan genomunda bulunan 3 milyar nükleotid farklı büyüklükte değişiklikler göstermektedir.

Tek nükleotid değişikliklerine, tek nükleotid polimorfizmi (Single nükleotid polimorfizm-SNP) adı verilirken; 2-50 nükleotid büyüklüğündeki değişikliklere "indel" adı verilir. Referans DNA'ya göre kromozom bölümlerinin 50 bazdan büyük değişikliklerine ise kopya sayısı değişikliği (Copy Number Variations-CNV) adı verilmektedir (1).

İlk tanımlandığında 1000 baz büyüklüğündeki değişikliklere CNV adı verilirken, teknolojinin gelişmesiyle tanınabilir alan küçülmüş ve 50 bazdan büyük değişiklikler olarak literatürde yer almıştır. CNV tanımı hastalıkla ilişkisi hakkında bilgi vermez, değişiklik olduğunu bildirmektedir (2).

CNV'leri saptamak için farklı yöntemler kullanılmaktadır. Genom boyunca yer alan değişiklikler ise mikrodizin (microarray) yöntemi ve yeni nesil dizileme yöntemi ile saptanabilir. Klinik kullanımda tüm genomdaki değişiklikleri saptamak için mikrodizin yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır. Mikrodizinin tarihsel gelişiminde farklı yöntemler kullanılmış olsa da günümüzde karşılaştırmalı genomik propların ya da SNP proplarının hibridizasyonu tabanlı mikrodizin yöntemleri kullanılmaktadır. Yeni nesil dizileme yöntemleriyle de CNV'ler saptanabilir. CNV'leri tüm genom dizileme yöntemi başarı ile saptarken, tüm ekzom dizileme yöntemi ile saptayabilmek için ek yazılımlara ihtiyaç duyulmaktadır (3). Ancak rutin kullanımda CNV'leri saptamak için mikrodizin yöntemleri kullanılmaktadır (4). Mikrodizin yöntemi zihinsel yetersizliğin, otizm spektrum bozukluğunun, çoklu doğumsal anomalilerin nedeninin saptanmasında ilk basamak testi olarak önerilmektedir (4). Yapılan çalışmalarda sadece zihinsel yetersizlikle araştırılan hastalarda %5-17; sadece otizm spektrum bozukluğu (OSB) ile başvuranlarda %2.3-3.2; dirençli epilepsi ile başvuranlarda %2-6 oranında tanı konduğu bildirilmiştir (5). Sağlıklı toplum çalışmalarında 500 kilobazdan büyük varyantların toplumun %5-10'unda, 1 megabazdan büyük varyantların toplumun %1-2'sinde görüldüğü gösterilmiştir (6).

Sağlıklı bir insanda da 50 bazdan büyük 100'den fazla CNV olması, bir hastada bulunan değişikliklerin klinikle ilişkilendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle hastalarda ve sağlıklı bireylerde bulunan CNV'lerin bildirildiği çeşitli veritabanları oluşturulmuştur. Sağlıklı toplum çalışmalarının toplandığı veritabanlarının başında Database of Genomic Variants (DGV) gelmektedir. Bu veritabanı ile normal toplumda sık görülen, fenotipe etki etmeyen 'benign' CNV'lere ulaşılması mümkün olmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ankara İl Sağlık Müdürlüğü, Merkez Genetik Laboratuvarı bünyesinde herhangi bir yaşta 146 tekrarlayan epilepsi ve nöromotor gelişim geriliği, 119 zihinsel yetersizlik, 45 otizm spektrum bozukluğu (OSB), 62 OSB ve zihinsel yetersizlik, 128 çoklu anomali ve zihinsel yetersizlik, gibi farklı endikasyonlarla Affimetrix® Cytoscan Optima çipleri ile mikrodizin yapılmış 500 hasta verisinin Chromosome Analysis Suite (ChAS) 3.1 Thermo Fisher Scientific® programı yardımıyla retrospektif değerlendirilmesi ile yapılmıştır. 500 hastadan aşağıdaki sınıflamaya göre patojenik ve olası patojenik olarak değerlendirilen değişiklikler çıkarılmış, kalan CNV'ler büyüklük, lokalizasyon, LogRD2, değeri gibi verilerin incelenmesiyle yapılmıştır.

Analiz sırasında 1. analizde standart analiz metodu (minimum prop sayısı 25 ve minimum büyüklük 100 kilobaz) kullanıldı. 2. analizde minimum prop sayısı 5 ve minimum büyüklük 1 kilobaz olarak filtreleme değiştirilerek yine ChAS 3.1 programında analiz edildi. İki yöntem arasındaki kopya sayısı değişiklikleri ve etkileri karşılaştırıldı.

### Mikrodizin Verilerin Sınıflandırılması

Mikrodizin verileri genel olarak 3 ayrı sınıfta değerlendirilmektedir (7). Her sınıf da literatür desteğine göre 3 alt sınıfta değerlendirilmelidir.

Sınıflar arası değişiklik literatürün ve veri tabanlarının güncellenmesine göre aile segregasyonunun öğrenilmesine göre değişiklik gösterebilir.

Bu yüzden özellikle klinik önemi bilinmeyen değişikliklerin 1-2 yıl sonra tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.



**1) Patolojik değişiklikler:** Hastanın fenotipini açıkladığı düşünölen, literatür desteği olan değişikliklerdir. Bu gruptaki CNV'ler genellikle de novo olarak görölmekle birlikte parenteral kalıtım da gözlenebilir. 3 alt kısımda sınıflandırılabilir:

**a) 5 megabazdan büyük değişiklikler:** Bu grup değişiklikler kromozom analizi ile de görölebilen, çok sayıda gen içeren, içerdęi bölgedeki daha küçük delesyonları veya duplikasyonları kesin fenotiple ilişkilendirilmiş olan değişikliklerdir. Benzer fenotiple hastalar bildirilmiş olsa da gen içeriği fazla ve farklı olduğu için bu değişikliklerde farklı fenotipik özellikler görölemeyebilir. Doğrulama ve aile segregasyonu gerekmez. 4p delesyon sendromu, 1p36 delesyon sendromu gibi sendromlar bu gruba örnektir.

**b) 5 megabazdan küçük patolojik değişiklikler:** Bu grup değişiklikler literatürde tanımlanmış delesyon ve duplikasyonları içerir. Veri tabanlarında ilk gruptaki kadar çok olmasa da çok sayıda hasta bildirilmiştir. Sağlıklı toplum veri tabanlarında bu bölge değişikliği yoktur ya da çok az sayıdadır (değişken ekspresivite nedeniyle hafif fenotip gösterirler). Bu grup değişikliklerin başka bir yöntemle doğrulanması ve aile segregasyonunun araştırılması gereklidir. Bu değişiklikler patolojik olarak raporlanırken literatür desteği özellikle belirtilmelidir. 15q13.3 delesyonu, 16p11.2 delesyonu, 22q11.2 duplikasyonu bu gruba örnektir.

**c) Olası patojenik değişiklikler:** CNV'nin içerdęi genler bakımından önemli olabilecek ancak az sayıda literatür desteğinin olduğu değişikliklerdir. Sağlıklı toplum veri tabanında az sayıda bu bölgeyi kapsayan değişiklik bildirilmiştir. Tek nokta değişikliklerinin hastalıkla ilişkisi fonksiyon kaybı ile açıklanmış genlerdeki delesyonlar bu grupta sınıflandırılabilir. Ayrıca bilinen bazı delesyon sendromlarının duplikasyonları nörogelişimsel hastalıklar için risk faktörü olarak bildirildiği için bu grupta değerlendirilebilir. 15q13.3 duplikasyonu ya da nörogelişimsel fonksiyonu olan gen delesyonları bu gruba örnektir.

**2) Klinik anlamı bilinmeyen değişiklikler:** Literatür desteği yeterli olmayan, ancak veri tabanlarında az sayıda sağlıklı ve hasta verisi bildirilmiş durumlardır. Ayrıca de novo olmayan ve gen içermeyen değişiklikler bu grupta değerlendirilebilir. Veri tabanları ile kıyaslama ve gen içeriklerine göre 3 kısımda değerlendirilebilir:

**a) Klinik anlamı bilinmeyen/olası patojenik değişiklikler:** Benzer fenotipte az sayıda birey bildirildiği ya da içerdęi genler önemli olabilecek değişiklikler bu grupta değerlendirilebilir. Bu değişiklikler zaman içinde patojenik ya da benign olarak diğer sınıflara kayabilir.

**b) Klinik anlamı bilinmeyen değişiklikler:** Gen içermeyen ve sağlıklı veritabanında bildirilmemiş değişiklikler bu grupta değerlendirilebilir. Bu grup değişiklikler başka bir yöntemle doğrulanmalı ve aile segregasyonu değerlendirilmelidir.

**c) Klinik anlamı bilinmeyen/olası benign değişiklikler:** Sağlıklı toplum veri tabanlarında bu CNV'yi kapsayan az sayıda birey bildirildiğinde bu grupta değerlendirilebilir. Klinikle ilişkisi olmadığı düşünölen ancak emin olunamayan değişikliklerin sınıflandığı gruptur.

**3) Benign değişiklikler:** İçerdęi genlerin fonksiyonu ve sağlıklı toplum veri tabanlarında sık göröldüğü için fenotiple ilişkilendirilmeyen değişikliklerdir(8). Genellikle anne veya babadan kalıtılırlar. Bazı benign CNV'ler coğrafik bölgelere özgü olması nedeniyle yerel veri tabanlarında uluslararası veri tabanlarından daha sık görölebilir. Benign CNV'ler veritabanlarında görölme sıklığına göre sınıflandırılabilceği gibi bu sınıflandırmanın pratikte yararı çok fazla değildir. Ancak bir veri tabanındaki değişikliğin anlamlı kabul edilmesi için ikiden fazla bağımsız çalışmada farklı bireylerde saptanmış olması gereklidir(8).

Benign CNV'ler hasta veri tabanlarında da bildirilmiş olabilir. Çünkü hasta verisi saklayan veri tabanlarındaki bütün değişiklikler fenotiple ilişkili değildir. Fenotipik bulguları olan bireylerin genotiple ilişkilendirilmeksizin saklanması, aynı hastada patojenik bir değişiklikle birlikte bulunan benign CNV'ler de bildirildiği için karışıklığa

neden olabilir. Sağlıklı toplum veri tabanlarında çok sayıda görülen bir CNV'nin hasta veri tabanlarında az sayıda hastada da bildirilmiş olması olağan olarak değerlendirilmelidir.

### ETİK KURUL

Çalışmaya katılmadan önce aydınlatılmış onam her bir hastadan ya da velisinden alındı. Etik kurul izni 2019-08/387 karar numarası ile Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı.

### BULGULAR

500 hastanın verileri retrospektif olarak tekrar analiz edildiğinde standart analiz metodunda CNV saptanan 249 hastadan toplamda 313 CNV (hasta başı ortalama 1.25) bulundu (Tablo 1).

5 hastanın datası kalite skorları geçemediği için çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 246 hastada ise herhangi bir değişiklik saptanmadı. Daha yüksek duyarlıklı yeni analizde ise 362 hastada toplam 939 (hasta başı ortalama 2.6) CNV tespit edilmiştir. Yine 5 hasta kalite standardına ulaşmadığı için çalışma dışı bırakılmış ve 133 hastada ise herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Standart ve yeni analizde 3 megabazdan büyük 36 CNV saptandı; bunlardan 3 tanesinin Y kromozomu üzerinde yer aldığı görüldü ve 33 CNV patojenik olarak sınıflandırıldı. Standart analizde 1 megabaz ve 3 megabaz arası CNV sayısı 66 iken yeni analizde 119 CNV saptandı, 1-3 megabaz arası CNV'lerin 20 tanesi ise patojenik olarak sınıflandırdı. Toplamda 1 megabazdan büyük 53 CNV patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Standart ve yeni analiz metodu arasında fark bulunmamaktadır.

Yeni analiz metodunda 3 hastada saptanan 1 megabazdan küçük delesyon patojenik olarak yorumlandı. Bu değişiklikler standart analiz metodunda saptanamamıştır. Toplamda standart analizde 53 (%10.7) patojenik CNV saptanırken, yeni analiz metodunda 56 (%11.3) patojenik CNV saptanmıştır (Tablo 1). Klinik anlamı bilinmeyen olarak sınıflanan CNV sayısı standart yöntemde 105 iken, yeni analiz metodunda 318 olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 1:** Standart analiz metodunda ve daha duyarlı olan yeni analiz metodunda saptanan CNV'lerin karşılaştırılması

	Standart (25 Marker ve 200 kb)	Yeni (5 Marker ve 1 kb)
CNV Saptanan hasta sayısı	249	362
Toplam CNV sayısı	313	939
3 Mb'dan büyük CNV sayısı	36	36
1 Mb- 3 Mb arası CNV sayısı	66	119
1 Mb'dan küçük CNV sayısı	211	784
Patojenik CNV sayısı	53	56
Klinik Anlamı Bilinmeyen CNV sayısı	105	318

Ayrıca çalışmamız sırasında sıklık yüzdesi %1'den büyük olan 12 CNV tespit edilmiştir (Tablo 2). Bu CNV'lerin hastalıkla ilişkilendirilmedi ancak Türk toplumuna ait sık CNV'ler olduğu için not edildi. Bening CNV olarak sınıflandırıldı.

**Tablo 2:** Frekansı %1'den büyük olan CNV'ler

Bölge	Gen Listesi
arr[hg19]20q13.33(62,032,670-62,230,974)x1	KCNQ2, EEF1A2, PDPDF, PTK6, SRMS, C20orf195, HELZ2, GMEB2
arr[hg19]Xp22.12(19,302,807-19,523,203)x3	PDHA1, MAP3K15
arr[hg19]Xq21.32(91,811,409-92,412,507)x2	PCDH11X
arr[hg19]11p15.5(942,343-1,493,609)x1	AP2A2, MUC6, MUC2, MUC5B, TOLLIP, TOLLIP-AS1, BRSK2, MOB2
arr[hg19]Yq11.23(26,489,963-27,811,878)x0	TTY17B, TTTY17C, TTTY17A, TTTY4C, TTTY4B, TTTY4A, BPY2B, BPY2, BPY2C, DAZA, DAZ3, DAZ2, GOLGA2P2Y, GOLGA2P3Y, CSPG4P1Y, CDY1B, CDY1
arr[hg19]1p36.33(849,466-1,335,011)x1	LOC100130417, SAMD11, NDC2L, KLHL17, PLEKHN1, C1orf170, HES4, ISG15, AGRN, RNF223, C1orf159, LOC254059, MIR200B, MIR200A, MIR429, TLL1D, TNFRSF1R, TNFRSF4, SDF4, B3GALT6, FAM132A, MIBE2J, SCNN1D, ACAP3, PUSL1, CPSE3L, GLTPD1, TAS1R3, DVL1, MXRAB, AURKAIP1, CCNL2, LOC148413
arr[hg19]16p11.2(32,554,225-33,730,563)x1	TP53TG3B, TP53TG3, TP53TG3C, SLC6A10P, LOC390705, RNU6-76P
arr[hg19]1q21.2(148,001,264-149,660,970)x1	NBPF8 (613998), NBPF14 (614003), NBPF15 (610414), NBPF16 (614005), PP1AL4E (608608), NBPF23 (612970), FCGR1C (601503)
arr[hg19]5q31.1(130,754,309-130,923,128)x1	RAPGF6
arr[hg19]6p22.3(19,914,178-20,144,790)x1	MB0AT1
arr[hg19]17q25.3(79,042,974-79,261,809)x1	BA1AP2, AATK, MIR657, MIR3065, MIR338, MIR1250, AATK-AS1, AZ11, ENT1D2, C17orf89, SLC38A10
arr[hg19]19p13.3(260,911-633,755)x3	PPAP2C, MIER2, TH8C, C2CD4C, SHC2, ODF3L2, MADCAM1, TPGS1, CDC34, GZMM, BSG, HCN2, POLRMT

### TARTIŞMA

İnsan genomu boyunca farklı büyüklüklerde değişimler olmaktadır. 50 bazdan büyük genomik değişikliklere 'Kopya Sayısı Değişiklikleri' (CNV) adı verilmektedir. CNV'ler farklı endikasyonlarla kullanılmaktadır (4). En sık kullanım amacı ise büyüme geriliği, bilişsel yetersizlik, otizm ve epilepsi gibi nörolojik hastalıklardır. Bu hastalıkların etiyolojisini aydınlatmak için birinci basamak tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Hastalığa göre farklı oranlarda tanı yüzdesi bildirilmiştir. Örneğin epilepsi tanısı olanlarda %5-10, otizm tanısı olanlarda %3-7; çoklu doğumsal anomali olanlarda %10-20 oranında tanı koyulmaktadır (9). Farklı nöro-psikiyatrik bozukluk tanısı almış hasta grubu kohortundan 495 hasta üzerinde yapılan analizde 56 (%11.3) hastada patojenik CNV saptanmıştır. Bu oran literatürde belirtilen oranlara uyumludur.

Daha önce Türkiye’de yapılan 3 ayrı çalışmada ise %11-19 arasında oranlar bulunmuştur (9, 10). Bu oranların değişkenliğinde birkaç kriter ön plana çıkmaktadır. İlk etkileyen değişken seçilen hastaların endikasyonlarıdır. Seçilen anomalilere göre tanı yüzdeleri belirtilmiştir (**Tablo 3**).

**Tablo 3:** Klinik durumlara göre mikrodizin analizi ile tanı yüzdeleri

Tanı	Yeni analiz metodu ile tanı yüzdesi	Literatürde mikrodizin tanı yüzdesi	Referans
Zihinsel yetersizlik	%9.6 (11/114)	%7.8	(11)
Otizm spektrum bozukluğu (OSB)	%6.6 (3/45)	%5	(12)
Tekrarlayan epilepsi ve nöromotor gelişim geriliği	%9.5 (14/146)	%10.9	(13)
OSB ve Zihinsel yetersizlik	(%14.5) 9/62	%12.7	(13)
Çoklu anomali ve Zihinsel yetersizlik	%14.8 (19/128)	%10-20	(14)
Şizofreni	%0 (0/8)	%5	(15)

Saptanan CNV’lerin oranı etkileyen 2. değişken mikrodizin analizinde kullanılan çiplerdir. Yüksek çözünürlüklü çipler çok daha küçük değişiklikleri gösterebileceği gibi daha düşük çözünürlüklü çipler daha büyük genomik değişiklikleri gösterecektir (16).

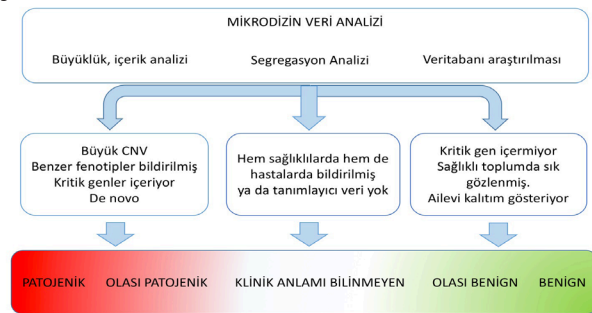
Bu çalışmanın amaçlarından biri düşük çözünürlüklü çiplerden daha çok verim alabilmektir.

Bu nedenle data analizi yaparken filtreleme kriterlerini değiştirerek daha az sayıda probu daha etkili kullanabilmeyi hedefledik. Standart filtreleme kriterler dışında daha küçük ve az sayıda probu değerlendirmeye aldık. Standart analiz kriterleri en az 200 kilobazlık büyüklük olması ya da 25 prob olması iken çalışmamızda en az 1 kilobazdan büyük veya 5 prop içeren tüm değişiklikler sıralanmıştır. Çalışmadaki sonuçlar tablo 1’de özetlenmiştir. Filtreleme kriteri azaldıkça kalite skorunu geçen 495 örnekten elde edilen toplam CNV sayısı 313’ten 939’a çıktı, örnek başına ortalama CNV sayısının ise 1.2’den 3.2’ye çıktığı görüldü. Bu sonuç filtreleme ile çok sayıda CNV’nin kriterler altında kalıp, gözden kaçırılmasına neden olduğunu göstermiştir. Yüksek çözünürlüklü çipler kullanıldığında birim alandaki prop sayısı artacağı için daha çok CNV’yi saptamasını açıklamaktadır. Ancak birim alanda daha az prop olması, testin güvenilirliğini olası yanlış pozitif sonuçları arttırmaktadır.

Bu nedenle yıllar içinde daha yüksek prop içeren daha yüksek çözünürlüklü çipler üretilmiştir. Analiz kriterleri değiştirildiğinde en az 1 CNV içeren hasta sayısı 249’dan 362’ye yükselmiştir.

Önceki analiz metodunda hastaların yaklaşık yarısında hiç CNV saptanmamış olması dikkat çekmektedir. Sağlıklı toplum çalışmalarında 500 kilobazdan büyük değişikliklerin toplumun yüzde 5-10’da yer aldığı gösterildiği göz önüne alındığında daha düşük çözünürlüklü çiplerle yapılan çalışmada hiç CNV saptanmamış olması açıklanabilir (1). Yeni nesil dizileme yöntemi ile yapılan tüm genom dizileme çalışmalarında ise 50 baz büyüklüğünde her bireyde 50’den fazla sayıda CNV saptandığı bildirilmektedir (17). Bu veriler yüksek çözünürlüklü yöntemlerin kullanılmasının önemini göstermektedir. Çalışmada kullanılan yeni analiz metodunda daha düşük filtreleme kullanılarak 113 bireydeki CNV saptanmıştır. Bazı bireylerde filtreleme kriterleri değişse de hala hiç CNV olmadığı dikkat çekmiştir.

Kopya sayısı değişikliklerinin araştırılmasının amacı bu genomik değişimlerin insan fenotipe etkisini ortaya çıkarmaktır (18). Bu nedenle saptanan CNV’ler etkilerine göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma sonucunda patojenik, benign ya da klinik anlamı bilinmeyen olarak adlandırılmaktadır (5). Çalışmamızda saptanan CNV’ler gereç ve yöntem bölümünde bildirilen şekilde sınıflandırılmıştır. Değerlendirme sırasında büyüklük ve içerik analizi, gerekiyorsa önceki ve sonraki kuşaklarda bulunup bulunmaması ve CNV’lerin diğer çalışmalardaki etkisinin toplandığı DGV ve ClinVar gibi veri tabanlarında bulunup bulunmaması dikkate alınmaktadır (**Şekil 1**).



**Şekil 1:** Mikrodizin analizi değerlendirme basamakları

Yapılan analiz sonrasında patojenik olarak yorumlanan CNV sayısı 53’ten 56’ya çıkmıştır.

Standart analiz metodu ile az sayıda patojenik CNV’nin saptanamayacağını ortaya koymaktadır. Klinik anlamı bilinmeyen CNV sayısı ise 105’ten 318’e çıkmıştır. CNV’lerin boyutları kü-

çüldükçe klinik anlamının bilinmeme ihtimalinin arttığını göstermektedir. Yeni filtreleme metodunda daha küçük CNV'ler saptanmakta ancak bunların çoğunun fenotipe etkisi bilinmemektedir.

Çalışmada ayrıca toplum frekansı %1'den fazla olan CNV'lere de yer verilmiştir (Tablo 2). Bu CNV'ler Özyılmaz ve arkadaşlarının yayınıyla ortak alanlar içermektedir (19) ve aynı çip kullanıldığı için artefak olmadığı dışlanamaz.

Ancak Türk popülasyonunda bulunan benign CNV'lerin saptanmış ve listelenmiş olması Şekil 1'de gösterildiği gibi değerlendirme sırasında önemli kriterlerden biridir (7). Bu değişiklikler daha önceden nokta değişiklikleri hastalıkla ilişkilendirilmiş genlerde de olabilir, ancak bu CNV'ler hastaların fenotipine etkisi olmadığı düşünülmüştür (20).

## SONUÇ

Yeni filtreleme yöntemi ile testin tanı verme yüzdesini 10.7'den 11.3'e çıkarmış olmakla birlikte, klinik anlamı bilinmeyen ve olası yanlış pozitif sonuçları arttırmaktadır. Bu da analizi daha yüksek duyarlılıkla yapmakla birlikte, hem analiz süresini hem de testteki artefak olarak adlandırılabilir diğer sonuçların artmasına neden olmuştur.

Mikrodizin analizi, tanısı konulamamış zihinsel yetersizlik, OSB, çoklu doğumsal anomalili hastalarda ilk istenmesi gereken tetkik olarak literatürde ve kılavuzlarda yer almaktadır (4).

Tetkik planlanmadan önce testin sınırlılıkları ve özellikle klinik anlamı bilinmeyen değişiklik ile karşılaşılabileceği genetik danışma eşliğinde anlatılmalıdır. Veri analizi yaparken hastanın fenotipi, öyküsü, özgeçmişi ve soygeçmişi ile birleştirilerek ve güncel veri tabanları ve literatürden yararlanılarak yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet.* 2015 Mar;16(3):172-83.
2. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST, Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance C. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med.* 2011 Jul;13(7):680-5.

3. Tan R, Wang Y, Kleinstejn SE, Liu Y, Zhu X, Guo H, et al. An evaluation of copy number variation detection tools from whole-exome sequencing data. *Human mutation.* 2014 Jul;35(7):899-907.
4. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biasecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010 May 14;86(5):749-64.
5. Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, Shaw-Smith C, Higgins JP, Burton H. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. *Genet Med.* 2009 Mar;11(3):139-46.
6. Robert Nussbaum RM, Huntington Willard. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*, 8th Edition: Elsevier; 2015.
7. Srebniak MI, Diderich KE, Govaerts LC, Joosten M, Rie-dijk S, Galjaard RJ, et al. Types of array findings detectable in cytogenetic diagnosis: a proposal for a generic classification. *European journal of human genetics : EJHG.* 2014 Jul;22(7):856-8.
8. Riggs ER, Church DM, Hanson K, Horner VL, Kaminsky EB, Kuhn RM, et al. Towards an evidence-based process for the clinical interpretation of copy number variation. *Clinical genetics.* 2012 May;81(5):403-12.
9. Ceylan AC, Citli S, Erdem HB, Sahin I, Acar Arslan E, Erdogan M. Importance and usage of chromosomal microarray analysis in diagnosing intellectual disability, global developmental delay, and autism; and discovering new loci for these disorders. *Mol Cytogenet.* 2018;11:54.
10. Utine GE, Haliloglu G, Volkan-Salanci B, Cetinkaya A, Kiper PO, Alanay Y, et al. Etiological yield of SNP microarrays in idiopathic intellectual disability. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014 May;18(3):327-37.
11. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2011 Oct 25;77(17):1629-35.
12. Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Current opinion in genetics & development.* 2012 Jun;22(3):229-37.
13. Nicholl J, Waters W, Mulley JC, Suwalski S, Brown S, Hull Y, et al. Cognitive deficit and autism spectrum disorders: prospective diagnosis by array CGH. *Pathology.* 2014 Jan;46(1):41-5.
14. Devinsky O, Asato M, Camfield P, Geller E, Kanner AM, Keller S, et al. Delivery of epilepsy care to adults with intellectual and developmental disabilities. *Neurology.* 2015 Oct 27;85(17):1512-21.

- 15.** Baker K, Costain G, Fung WL, Bassett AS. Chromosomal microarray analysis-a routine clinical genetic test for patients with schizophrenia. *The lancet Psychiatry*. 2014 Oct;1(5):329-31.
- 16.** Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J, Nieuwint A, Polstra A, Poddighe P, et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. *Eur J Med Genet*. 2009 Jul-Aug;52(4):161-9.
- 17.** Hehir-Kwa JY, Pfundt R, Veltman JA. Exome sequencing and whole genome sequencing for the detection of copy number variation. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015;15(8):1023-32.
- 18.** Stankiewicz P, Lupski JR. Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu Rev Med*. 2010;61:437-55.
- 19.** Ozyilmaz B, Kirbiyik O, Koc A, Ozdemir TR, Kaya OO, Guvenc MS, et al. Experiences in microarray-based evaluation of developmental disabilities and congenital anomalies. *Clin Genet*. 2017 Oct;92(4):372-9.
- 20.** Bahsi T, Unal A, Bakir A, Percin EF. The 3rd W522X mutation in EIF2AK3 gene from Turkey: a new patient with wolcott-rallison syndrome. *Genet Couns*. 2016;27(3):411-8.

## REVİZE ETMEK VEYA ETMEMEK! İŞTE BÜTÜN MESELE BU

### TO REVISE OR NOT TO REVISE! THAT IS THE QUESTION

Ferdi DIRVAR<sup>1</sup>, Sevda UZUN DIRVAR<sup>1</sup>, Ömer CENGİZ<sup>2</sup>, Mehmet Ali TALMAÇ<sup>3</sup>,  
Timur YILDIRIM<sup>1</sup>, Şükrü Sarper GÜRSU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Metin Sabancı Baltalimanı  
Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği  
<sup>2</sup>Muş Şifa Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü  
<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

#### ÖZ

**AMAÇ:** Bir kamu hastanesinin ortopedi ve travmatoloji kliniğinde kalça revizyon artroplastisi ameliyatı yapılan hastaların yatarak tedavi gördüğü süreçte, kurumca katlanılan maliyetlerinin araştırılması ve fatura edilen miktar ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** 01.01.2016 ile 30.09.2017 tarihleri arasında bir kamu hastanesinde total kalça revizyon artroplastisi ameliyatı yapılan 60 hastanın demografik bilgileri ve revizyon nedenleri tespit edilmiştir. Hastalar septik ve aseptik olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastaların, yatarak tedavi gördüğü sürece katlanılan tıbbi sarf, ilaç/serum, tedavi, ameliyat, anestezi, görüntüleme, laboratuvar, kan ve kan ürünleri, yemek, refakatçi maliyetleri, cihaz amortisman giderleri, konsültasyon, kontrol muayenesi, ameliyat öncesi hasta hazırlık aşaması, ziyaret ve diğer maliyetleri her bir hasta için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

**BULGULAR:** Bir hastanın toplam maliyeti ortalama 21.956,00 ₺ iken fatura tutarı ortalama 17.220,00 ₺ tespit edilmiş olup arada 4.736,00 ₺ fark bulunmaktadır. Bu fark septik gruptaki hastalarda 9.876,00 ₺, aseptik gruptaki hastalarda 2.534,00 ₺ olarak tespit edilmiştir. SGK'nın kuruma yaptığı fatura ödemesi, revizyon kalça artroplastisi maliyetinin% 78,4'ünü kapsıyor. Septik grupta yatış süresi, tıbbi sarf, ilaç, tedavi, ameliyat, anestezi, laboratuvar, görüntüleme, kan merkezi, konsültasyon, ziyaret, yemek maliyeti, toplam maliyet ve fatura tutarı aseptik gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksek bulunmuştur.

**SONUÇ:** Kamu hastanesinin mali sürdürülebilirliğinin sağlanması için SGK tarafından düzenlemelerin yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca, revizyon cerrahisinde medikal ve teknik protokolleri takip edilmesi maliyetin azalmasına yardımcı olabilir.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Hastane maliyetleri, Revizyon, Artroplastisi, Kalça, Maliyet analizi

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to investigate the costs covered by the hospital during the inpatient treatment process of the patients who underwent hip revision arthroplasty surgery in orthopedics and traumatology clinics of a public hospital and compare with the invoiced amount.

**MATERIAL AND METHODS:** The demographic information and revision reasons of 60 patients who underwent total hip revision arthroplasty operation in a public hospital between 01.01.2016 and 30.09.2017 were determined through Hospital Information Management System records. The patients were categorized under two groups including septic and aseptic. For each patient, the costs of medical consumables, medicine/serum, medical treatment, surgery, anesthesia, imaging services, laboratory procedures, blood and blood products, meal and companion costs, device depreciation expenses, consultation, control examination, preoperative patient preparation stage, surgery, visit and other costs were calculated separately during the inpatient treatment.

**RESULTS:** The total cost of an average patient was 21,956.00 ₺, while the average amount of invoice was 17,220.00 ₺, with a difference of 4,736.00 ₺. This difference was found to be 9,876.00 ₺ in the septic group and 2,534.00 ₺ in the aseptic group. The bill payment made by the Social Security Institution (SGK) to the institution covers 78.4% of the cost of revision hip arthroplasty. In the septic group, the duration of hospital stay, medical expenditure, medication, treatment, surgery, anesthesia, laboratory, imaging, blood center, consultation, visit, meal cost, total cost and invoice amount were found to be significantly higher than the aseptic group ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** Regulations by the Social Security Institution are needed to ensure the fiscal sustainability of public hospitals. In addition, following the medical and technical treatment protocols in revision surgery can help reduce the costs.

**KEYWORDS:** Hospital costs, Revision, Arthroplasty, Hip, Cost analysis

**Geliş Tarihi / Received:** 01.01.2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.03.2020

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Op.Dr.Ferdi DIRVAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

**E-mail:** ferdidirvar@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0003-1789-3637, 0000-0001-7943-7472, 0000-0003-1743-4828,  
0000-0001-7734-6438, 0000-0003-0291-7632, 0000-0003-1770-6969

## INTRODUCTION

More than 1 million arthroplasties are done every year worldwide, and this number is projected to double within the next two decades (1).

The Nationwide Inpatient Sample (United States) surveys of hospital discharge records projected the demand for primary total hip arthroplasty to increase by 174%, from 208,600 in 2005 to 572,000 by 2030. Total hip arthroplasty revisions were projected to grow from 40,800 in 2005 to 96,700 in 2030 (an increase of 137%) (2). Revision total hip arthroplasty requires significantly more work and risk on the part of the surgeon, high postoperative complication rate and significantly more hospital resources (3).

For an economical operation and sustainability of a hospital, the costs of complex cases requiring higher budgets should cover the variable costs per patient, which enables to cover the hospital's total fixed costs by the income from other more common procedures (4).

Calculation of the costs of the services in hospitals is a very difficult tough and sore issue, because overhead costs are common in hospitals, and the diversity of health services provided and the complexity of service units causes some difficulties in cost estimations.

Public hospitals delivered most of their services free of charge, and there is often no direct relationship between the income from service provision and the cost of services. It is only possible to determine whether a hospital gains or losses from an operation by identifying the expenses in a real or real-like way. Diagnostic and treatment methods of health services financed by the Social Security Institution (SGK) in our country are indicated in the Health Practice Notifications (SUT) and the annexes lists and SUT scores are determined comparably in line with the opinions of experts according to the difficulty of the procedures (5, 6).

In this study, it is aimed to investigate the costs covered by the hospital during the inpatient treatment process of the patients who underwent hip revision arthroplasty surgery in orthopedics and traumatology clinics of a public hospital and compare with the invoiced amount.

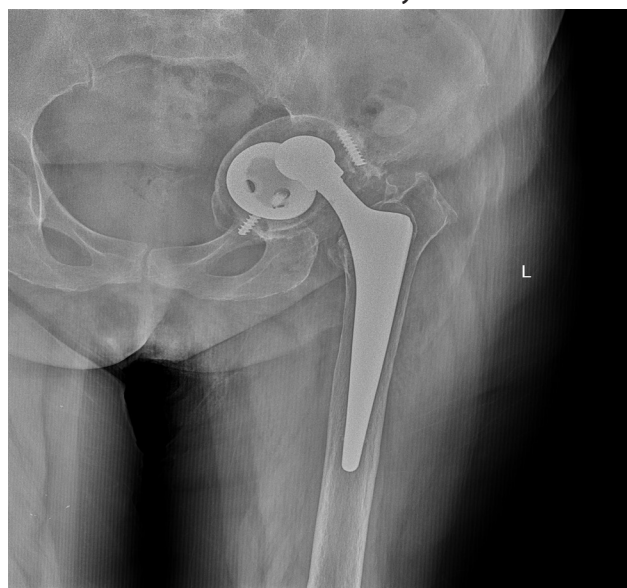
## MATERIALS AND METHODS

Demographic information and revision reasons of 60 patients who underwent total hip revision arthroplasty operation in a public hospital between January 01, 2016 and September 30, 2017, were determined through Hospital Information Management System (HBYS) records.

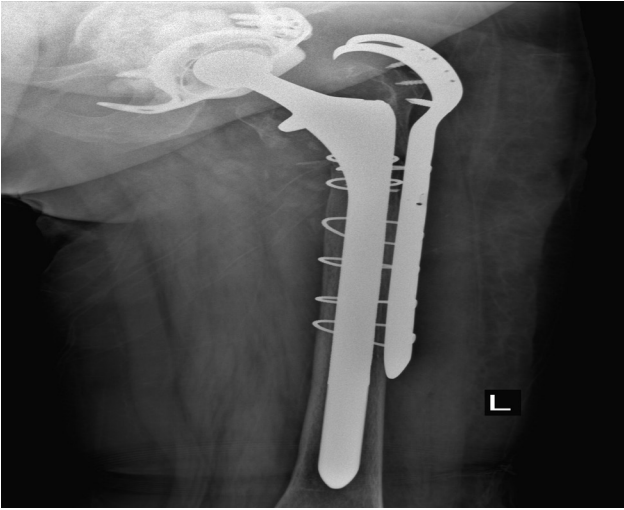
All total revision procedures due to infection, component loosening, and instability were included in the study. The patients were categorized into two groups as septic and aseptic.

The treatment costs of patients in public hospitals in Turkey were maintained according to the lists in the SUT and the annexes in the appendix announced by the SGK. In these lists, a code has been determined for each surgical procedure and the amount to be paid to the institution is indicated by the codes. The physician enters the code of each surgical procedure applied to the patient. The data of the patients for whom the code for the total hip revision arthroplasty was used were included in the study but those for whom partial revision arthroplasty code was used were excluded from the study (**Figure 1a, Figure 1b**).

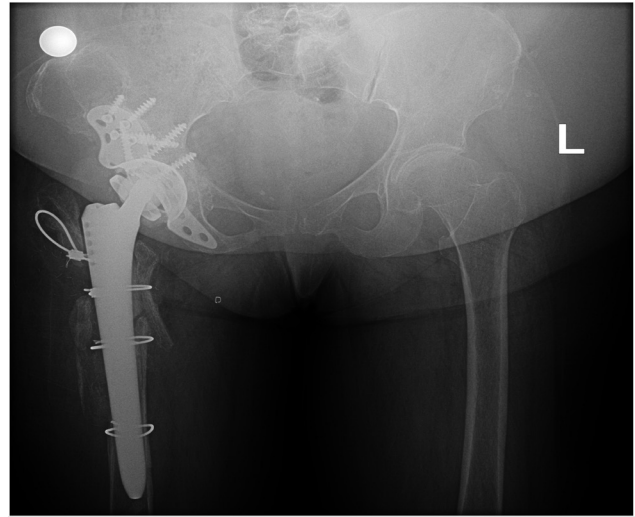
Two-stage revision arthroplasty operations in patients with septic origin were included in the study (**Figure 2a, Figure 2b, Figure 2c**). The duration and cost of hospitalization for each stage were added to the data set for each patient and included in the study.



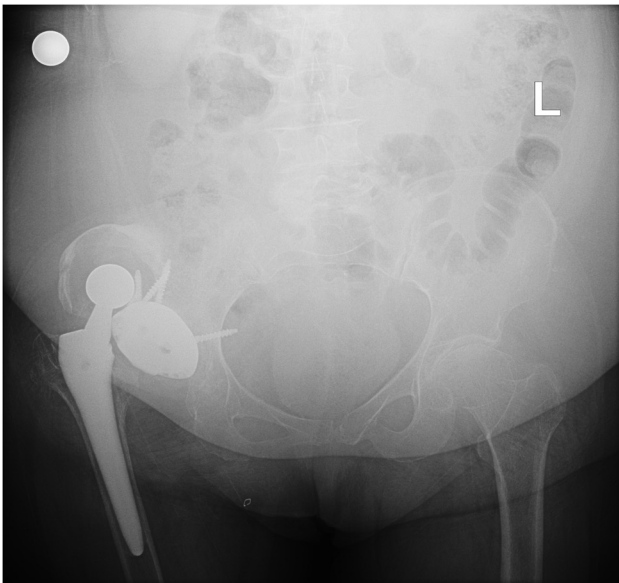
**Figure 1a:** Left hip AP radiography of 67-year-old patient with left hip total hip arthroplasty aseptic loosening.



**Figure 1b:** Postoperative left hip AP radiography of patient revision total hip arthroplasty operation with acetabular allograft, Burch Schneider ring, cemented polietilen acetabular cup, revision type femoral stem, metalhead, trochanteric grip plate and Dall-Miles cable.



**Figure 2c:** Postoperative pelvis AP radiography after second stage revision total hip arthroplasty operation with acetabular allograft, Burch Schneider ring, cemented constraint polietilen acetabular cup, revision type femoral stem, ceramic head, and Dall-Miles cable.



**Figure 2a:** Pelvis AP radiography of 65-year-old patient with right total hip arthroplasty septic loosening, and chronic luxation.



**Figure 2b:** Postoperative pelvis AP radiography after debridement and spacer implantation.

For each patient, the costs of medical consumables (femoral revision stem, acetabular cup, screw, glove, suture, etc.), medicine/serum costs, medical treatment costs (injection, transfusion, arterial catheterization, wound debridement, enema, vascular access, etc.), costs of surgery and anesthesia procedures (revision hip arthroplasty, joint debridement, implant removal, spacer application, anesthesia, epidural block, etc.), expenses of imaging services (direct graph, length graph, MR, CT, reporting, etc.), costs of laboratory procedures (biochemistry, microbiology, etc.), expenses of blood and blood products (erythrocyte suspension, FFP, etc.), patient meal and companion costs, device depreciation expenses, consultation, control examination, preoperative patient preparation stage, surgery, visit and other costs were calculated separately during the inpatient treatment, and the expenses of each patient covered by the hospital were determined after calculating the sum of all the above-mentioned costs.

While making these calculations, after the amounts of all the goods and services covered for each patient during inpatient treatment were determined through HBYS, the average purchasing unit prices of the goods and services used for these patients from the hospital purchasing unit, the goods and services procurement contracts, the point multiples determined by the laboratory and imaging service procurements, the billings paid to the Red Crescent



Blood Center, the main scores and coefficients (0,593) to be paid for the processes in the SUT annex lists, data of the salary trust department, warehouse records, data from other related units and the expense determination tables in the cost analysis studies published by the Ministry of Health were used (6).

Under the applicable legislation, the invoices according to the SUT and annex lists have been determined for each patient from the hospital records. The total costs covered, and the SGK bill amounts were compared to determine the difference.

In 2016-2017, when the study was conducted, the average exchange rates were 1US Dolar -3.02 ₺, 1 Euro-3.34 ₺ for 2016, 1 Dolar- 3.65 ₺ and 1 Euro-4.12 ₺ for 2017.

### ETHICS COMMITTEE

Approval was obtained from the Metin Sabancı Baltalimanı Bone Diseases Training and Research Hospital Ethics Committee and numbered, Institutional review board approval (IRB No: 16.10.2017-16)

### STATISTICAL ANALYSIS

Mean, standard deviation, median lowest, highest, frequency and ratio values were used in the descriptive statistics of the data. The distribution of the variables was measured by the Kolmogorov Simirnov test. Mann-Whitney u test was used in the analysis of quantitative independent data, a chi-square test was used in the analysis of qualitative independent data. SPSS 22.0 program (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) was used to analyze the datas.

### RESULTS

Of the 60 patients, 40 were female and 20 were male, with an average age of 55. The number of patients in the aseptic group was 42 and 18 in the septic group. The data of patients undergoing hip revision arthroplasty and their costs are given in (Table 1). The total cost of an average patient was 21,956.00 Turkish Liras (₺), while the average amount of invoice was 17,220.00 ₺, with a difference of 4,736.00 ₺. When comparing pa-

tients who underwent surgeries for septic and aseptic reasons, the average cost of the surgery (two-stage) for septic reasons was 32,329.00 ₺, while the invoice amount was 22,453,00 ₺, with a difference of 9,876.00 ₺. The average cost of patients who underwent surgeries for aseptic reasons was 17.511,00 ₺ while the amount of invoice was 14.977,00 ₺, with a difference of 2.534,00 ₺. The bill payment made by SGK to the institution covers 78.4% of the cost of revision hip arthroplasty, in which the invoice amount covers 69.4% of the expenses in the septic group, while the invoice amount in the aseptic revision group covers 85.4% of the cost.

**Table 1:** Descriptive statistics of the data.

	Min.-Max.	Median	Average.±s.s./n-%
Age	18,0 - 87,0	57,5	55,3 ± 15,3
Gender	Female		40 66,7%
	Male		20 33,3%
Surgery Time (min)	90,0 - 600,0	210,0	222,5 ± 90,6
Length of Stay (days)	4,0 - 235,0	17,0	30,7 ± 43,6
Medical Consumption Expenses (TL)	2253 - 29720	9025	10282 ± 5722
Drug Expenditures (TL)	0,2 - 6349,5	251,2	852,4 ± 1427,0
Treatment Expenses (TL)	130,0 - 3801,2	694,5	819,5 ± 643,3
Operation, Anesthesia Expenses (TL)	1319,0 - 8475,5	2327,6	2609,6 ± 1232,2
Laboratory Expenses (TL)	19,8 - 543,4	112,5	130,0 ± 102,8
Imaging Expenses (TL)	6,7 - 260,9	27,0	41,4 ± 43,4
Blood and Blood Product Expenses (TL)	28,8 - 6311,6	1387,6	1641,9 ± 1057,4
Consulting Expenses (TL)	24,1 - 1711,1	168,7	264,3 ± 301,3
Patient Admission Expenses (TL)	113,0 - 113,0	113,0	113,0 ± 0,0
Surgical Team Expenses (TL)	530,3 - 3535,4	1237,4	1311,0 ± 533,7
Device Depreciation Expenses (TL)	22,1 - 145,3	51,1	54,1 ± 21,9
Visit Team and Other Expenses (TL)	108,4 - 25471,7	1842,6	3322,2 ± 4727,5
Patient Meal Expenses (TL)	15,2 - 3560,3	257,6	464,3 ± 660,8
Companion Expenditures (TL)	0,0 - 548,6	13,4	49,7 ± 89,2
<b>Total Cost (TL)</b>	<b>7842 - 75620</b>	<b>17830</b>	<b>21956 ± 13563</b>
<b>Invoice Amount (TL)</b>	<b>5781 - 54984</b>	<b>15173</b>	<b>17220 ± 8645</b>

There are 26 patients under the age of 55 (cost mean=19732,33 ₺, invoice mean=15890,65 ₺). 10 out of 26 patients under the age of 55 are in the septic group (cost mean=21947,85 ₺, invoice mean=16627,42 ₺). 16 out of 26 patients under the age of 55 are in the aseptic group (cost mean=18347,6 ₺, invoice mean=15430,17 ₺). There are 34 patients over 55 years (cost mean=23656,65 ₺, invoice mean=18235,99 ₺). 8 out of 34 patients over the age of 55 are in the septic group (cost mean=23656,65 ₺, invoice mean=18235,99 ₺). 26 out of 34 patients over the age of 55 are in the aseptic group (cost mean=16995,53₺, invoice mean=14697,67 ₺).

The cost of septic group patients over the age of 55 was about 1708.15 ₺ more than the septic group patients under the age of 55 years.

The age and gender distribution of the patients in the aseptic and septic group of hip revision

arthroplasty operations did not differ significantly ( $p>0.05$ ). In the aseptic and septic group, the duration of operation did not differ significantly ( $p>0.05$ ).

In the septic group, the duration of hospital stay, medical expenditure, medication, treatment, surgery, anesthesia, laboratory, imaging, blood center, consultation, visit, meal cost, total cost and invoice amount were found to be significantly higher than the aseptic group ( $p<0.05$ ). In the aseptic and septic group, patient acceptance, operation team, device depreciation, companion expenses did not differ significantly ( $p>0.05$ ) (**Table 2**).

**Table 2:** Comparison of septic and aseptic revision hip arthroplasty data.

	Aseptic		Septic		P
	Avr.±s.s./n-%	Median	Avr.±s.s./n-%	Median	
Age	57,2 ± 15,6	60,5	50,7 ± 13,7	53,5	0,093 m
Gender	Female	33 78,6%	10 55,6%		
	Male	9 21,4%	8 44,4%		0,070 x <sup>2</sup>
Surgery Time (min)	215,7 ± 89,1	210,0	238,3 ± 94,6	240,0	0,342 m
Length of Stay (days)	16,2 ± 12,4	11,5	64,4 ± 67,2	36,0	0,000 m
Medical Consumption Expenses (TL)	9094 ± 4811	8324	13054 ± 6797	10611	0,011 m
Drug Expenditures (TL)	373,7 ± 561,6	192,9	1969,5 ± 2102,3	1110,3	0,000 m
Treatment Expenses (TL)	633,3 ± 454,0	484,6	1254,2 ± 808,4	1002,9	0,000 m
Operation, Anesthesia Expenses (TL)	2366,4 ± 941,3	2156,7	3177,2 ± 1626,6	2692,9	0,011 m
Laboratory Expenses (TL)	89,8 ± 54,1	68,4	223,8 ± 127,8	179,6	0,000 m
Imaging Expenses (TL)	27,4 ± 20,7	20,6	74,1 ± 62,2	58,5	0,000 m
Blood and Blood Product Expenses (TL)	1291,1 ± 691,3	1182,4	2460,6 ± 1309,3	2339,0	0,000 m
Consulting Expenses (TL)	150,3 ± 143,8	96,4	530,2 ± 397,8	421,8	0,000 m
Patient Admission Expenses (TL)	113,0 ± 0,0	113,0	113,0 ± 0,0	113,0	1,000 m
Surgical Team Expenses (TL)	1271,1 ± 525,0	1237,4	1404,3 ± 557,3	1414,2	0,342 m
Device Depreciation Expenses (TL)	52,5 ± 21,5	51,1	58,0 ± 22,9	58,4	0,342 m
Visit Team and Other Expenses (TL)	1754,9 ± 1341,3	1246,5	6979,1 ± 7279,9	3902,0	0,000 m
Patient Meal Expenses (TL)	245,3 ± 187,5	174,2	975,5 ± 1017,5	545,4	0,000 m
Companion Expenditures (TL)	47,5 ± 66,9	13,4	55,0 ± 129,6	0,0	0,401 m
<b>Total Cost (TL)</b>	<b>17511 ± 7160</b>	<b>16185</b>	<b>32329 ± 18764</b>	<b>24598</b>	<b>0,000 m</b>
<b>Invoice Amount (TL)</b>	<b>14977 ± 5715</b>	<b>13602</b>	<b>22453 ± 11796</b>	<b>19171</b>	<b>0,004 m</b>

m=Mann-Whitney u test/ X<sup>2</sup> Chi-square test

There is no complication developed in the period in which the patients included in the study received inpatient treatment. In addition, since the complications after discharge were not included in the study, the effects on cost were not calculated.

## DISCUSSION

The main purpose of the studies on the total cost of patients during inpatient treatment is to find possible ways to reduce the costs based on health care without compromising the quality of the health care services (8, 9). However, the cost analysis work is difficult and time-consuming. Administrative, financial, and medical data should be very reliable to establish the direct cost (10). In this study, it was determined that the payment of the patients who un-

derwent the revision hip arthroplasty during inpatient treatment based on SUT prices by the SGK was made below the cost of hospitalization. The bill payment made by SGK to the institution covers 78.4% of the cost of revision hip arthroplasty, in which the invoice amount covers 69.4% of the expenses in the septic group, while the invoice amount in the aseptic revision group covers 85.4% of the cost.

In the literature, hip revision arthroplasty cost analysis studies in other countries are examined; In France, the cost of aseptic hip revisions is 12.049 euros, the invoice amount is 14.062 euros, the repayment covers 116.7% of the cost, the cost in septic revisions is 23.757 euros, the invoice amount is 15.081 euro, and the reimbursement only covers 63.4% of the cost (11).

In Germany, hip arthroplasty cost in septic revisions is 29.322 euros, the invoice amount is 16.645 euros, and the reimbursement covers only 56.7% of the cost (12). In the UK, the cost for aseptic hip revisions is 11.897 GBP, the invoice amount is 8.152 GBP, the reimbursement covers only 68.5% of the cost, the cost for septic revisions is 21.937 GBP, the invoice amount is 8.152 GBP, and the reimbursement covers only 37.1% of the cost. (13) In a study conducted in a hospital in a small settlement in England where early rehabilitation processes were performed on the same hospitalization, the aseptic-based revision cost was 31.370 GBP, the invoice amount was 8.152 GBP, and the reimbursement only covered 25.9% of the cost (14).

High reimbursements only partially cover the higher cost of revision joint replacement (15).

As the number of patients with revision hip arthroplasty surgery is expected to increase in the future (2), we believe that SGK needs to make corrective actions such as revision of SUT prices in revision hip arthroplasty operations to ensure the sustainability of financial resources in public hospitals. In similar studies, it has been reported that septic hip revision arthroplasty is significantly more costly than aseptic hip revision arthroplasty (16, 17). In our study, the cost of inpatient treatment of septic-based revision hip arthroplasty of the patients was approximately 14,818.00 TL more for one patient with aseptic

reasons. The cost of septic group patients over the age of 55 was about 1708.15 TL more than the septic group patients under the age of 55 years. There is a danger here that specialized centers will no longer be able to bear the financial burden of septic-based revision hip arthroplasty in the future (18).

This study is significant as all costs during inpatient treatment covered by the hospital are calculated and the duration of hospitalization, medical expenditure, medicine, treatment, surgery, anesthesia, laboratory, imaging, blood center, consultation, visit, meal costs, total costs and billing costs in the septic group were found to be significantly higher than the aseptic group ( $p < 0.05$ ).

It is necessary to reduce the incidence of septic revision to reduce the financial deficit caused by septic revisions of the hospital. In this case, patient-related factors and hospital-related factors need to be addressed.

Several modifiable and non-modifiable factors are associated with the risk of revision for PJI after primary hip replacement; sex, high body-mass index (BMI), steroid use, diabetes, rheumatoid arthritis, congestive heart failure, depression, and smoking and alcohol intake also recently younger age, chronic pulmonary disease, liver disease, and dementia added as factors each associated with an increased risk of PJI. Identification of modifiable factors, the use of targeted interventions, and beneficial modulation of some of these factors could be effective in reducing the incidence of PJI (19, 20).

Patient admission for a THA should be avoided before the day of surgery, patients have an increased risk for developing PJI if their hospitalization was prolonged. Higher infection rates have been associated with low institution volume of THA procedures. It is likely that high-volume institutions strictly adhere to measures for prevention and early detection of infections. Additionally, low surgeon volume is another variable identified as a risk factor for SGK after THA (21). Studies conducted to shorten the length of hospital stay may be an appropriate attempt to reduce the cost of inpatient treatment. Although there is no difference in the clinical

follow-up of the patients, it is stated that, the length of hospitalization in hip arthroplasty in centers with higher surgical experience is shorter by half than the centers with less surgical experience (22). Increasing surgeon volume was associated with a shorter length of stay, lower costs and lower dislocation rates (23).

In the literature, the mean length of hospitalization of hip arthroplasty surgeries is reported to be shorter (24). We can explain the long duration of hospitalization in our study with the lack of adequate home care services after discharge in our country, thus the pain control and rehabilitation process of the patients in the early postoperative period are carried out in the hospitals. In addition, the reasons for the longer hospitalization period in patients undergoing septic revision hip surgery include the inclusion of two-stage revision arthroplasty operations in the study, the inclusion of the cost and duration of each step and process of hospitalization for spacer and spacer revision to the data set of each patient, the use of some of the antibiotics parenterally used in two-stage revision applications (Aztreonam, Vancomycin, Imipenem, Meropenem, Linezolid, Ertapenem, Doripenem, Sulbactam, Kolistimetat, Cefuroxime Sodium, and Daptomycin) being possible only during hospitalization according to the SUT (5), and inability to discharge the patient until antibiotic treatment is completed. PJI requiring multiple revisions or for which there is no possibility of continuing intravenous antibiotic therapy orally in the outpatient sector, which necessarily – regardless of the use of reserve anti-infectives – lead to a sizable increase in costs (18).

In the literature, it is stated that blood products and drug expenditures are significantly higher in the inpatient treatment of septic-based revision surgery and while analyzing the costs covered by the hospital in the cost analysis of septic total hip revision operations (25).

Blood-saving protocols can help to reduce the cost of allogeneic transfusion efforts to maintain preoperative Hb levels at 13 g/dL or greater is recommended for reducing postoperative transfusion (26). Pre-operative autologous blood donation, acute normovolemic haemodilution, hypotensive anesthesia, tranexamic

acid administration, epsilon-aminocaproic acid administration, subcutaneous placement of a vacuum drain, strict application of postoperative hemorrhagic management, and the administration of parenteral iron and erythropoietin (27, 28, 29). Inclusion of a fibrin sealant may significantly reduce post-operative blood transfusions and induce a faster recovery for patients undergoing complete RHA, allowing early discharge from the hospital. These advantages provide significant cost savings for both the hospital and the healthcare system (30).

The limitations of the study include the study being single-centered, the inability to evaluate the clinical results of the patients and the low number of patients.

Strengths of the study include regulation of SUT and its annexes to ensure the financial sustainability of public hospitals, and its potential to contribute to further studies towards cost reduction through a detailed description of each cost item for revision hip arthroplasty operation.

## CONCLUSION

As a result, to ensure the financial sustainability of the public hospital in the inpatient treatment process of the patients who have undergone this surgery, there is a need for arrangements by SGK such as increasing the SUT prices. In addition, following the medical and technical protocols in revision surgery can help reduce the costs.

## REFERENCES

1. Pivec R, Johnson A, Mears S, Mont M. Hip arthroplasty. *The Lancet*. 2012;380(9855):1768-77.
2. Kurtz S. Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*. 2007;89(4):780-5.
3. Barrack R. Economics of Revision Total Hip Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1995; (319):209-14.
4. Crowe J, Sculco T, Kahn B. Revision Total Hip Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;413:175-82.
5. 04.02.2018 Değişiklik Tebliği İşlenmiş Güncel 2013 SUT, [http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/merkez-teskilati/ana\\_hizmet\\_birimleri/gss\\_genel\\_mudurlugu/anasayfa\\_duyurular/degisiklik\\_tebligi\\_islenmis\\_guncel\\_sut\\_08022018](http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/merkez-teskilati/ana_hizmet_birimleri/gss_genel_mudurlugu/anasayfa_duyurular/degisiklik_tebligi_islenmis_guncel_sut_08022018) accessed 11.09.2019.

6. Sağlık Bakanlığı Finansal Analiz Daire Başkanlığı. Maliyet Analizi Çalışmalarında Gider Belirleme Tabloları, Mart 2014 (Revize Ocak-2015), <https://khgm.saglik.gov.tr/Dosyalar/5796ea7a9ecf44aa832b697631f7bc56.pdf>. accessed 11.09.2019.
7. Mut S, Ağırbaş İ. Cost Analysis in Hospitals: Implementation in a Second Line Public Hospital Providing Services in Ankara. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2017; 9(18):202-17.
8. Bradley B, Troy D, Edgar, L, Richard B, William R. Age and Laboratory Costs for Hospitalized Medical Patients. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:169-77.
9. Al- Fozan H, Dufort J, Kaplow M, Valenti D, Tulandi T. Cost analysis of myomectomy, hysterectomy, and uterine artery embolization. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(5):1401-4.
10. Yigit C, Peker S, Cankul İ, Kostik Z, Alkan M, Ozer M, et al. A study on the analysis of the average inpatient cost at GATA training hospital. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003;45(3):233-43.
11. Klouche S, Sariali E, Mamoudy P. Total hip arthroplasty revision due to infection: A cost analysis approach. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2010;96(2):124-32.
12. Haenle M, Skripitz C, Mittelmeier W, Skripitz R. Economic impact of infected total hip arthroplasty in the German diagnosis-related groups system. *Orthopäde*. 2012;41(6):467-76.
13. Vanhegan I, Malik A, Jayakumar P, Ul Islam S, Haddad F. A financial analysis of revision hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94-B(5):619-23.
14. Jones A, Williams T, Paringe V, White S. The economic impact of surgically treated peri-prosthetic hip fractures on a university teaching hospital in Wales 7.5-year study. *Injury*. 2016;47(2):428-31.
15. Weber M, Renkawitz T, Voellner F, Craiovan B, Greimel F, Worlicek M et al. Revision Surgery in Total Joint Replacement Is Cost-Intensive. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-8.
16. Haenle M, Skripitz C, Mittelmeier W, Skripitz R. Economic Impact of Infected Total Knee Arthroplasty. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:1-6.
17. Vanhegan I, Malik A, Jayakumar P, Ul Islam S, Haddad F. A financial analysis of revision hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94-B(5):619-23.
18. Kühn K. Economic Aspects. Management of Periprosthetic Joint Infection. 2018;5-24.
19. Lenguerrand E, Whitehouse M, Beswick A, Kunutsor S, Burston B, Porter M et al. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(9):1004-14.

- 20.** Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *Int Wound J.* 2016;14(3):529-36.
- 21.** Triantafyllopoulos G, Stundner O, Memtsoudis S, Poultsides L. Patient, Surgery, and Hospital Related Risk Factors for Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:1-9.
- 22.** Husted H, Otte K, Kristensen B, Ørsnes T, Kehlet H. Readmissions after fast-track hip and knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010;130(9):1185-91.
- 23.** Malik A, Jain N, Scharschmidt T, Li M, Glassman A, Khan S. Does Surgeon Volume Affect Outcomes Following Primary Total Hip Arthroplasty? A Systematic Review. *J Arthroplasty.* 2018;33(10):3329-42.
- 24.** Liidakis E, Bergeron S, Zukor D, Huk O, Epure L, Antoniou J. Perioperative Complications and Length of Stay After Revision Total Hip and Knee Arthroplasties: An Analysis of the NSQIP Database. *J Arthroplasty.* 2015;30(11):1868-71.
- 25.** Assmann G, Kasch R, Maher C, Hofer A, Barz T, Merk H et al. Comparison of Health Care Costs Between Aseptic and Two Stage Septic Hip Revision. *J Arthroplasty.* 2014;29(10):1925-31.
- 26.** Lee J, Han S. Patient Blood Management in Hip Replacement Arthroplasty. *Hip Pelvis.* 2015;27(4):201.
- 27.** Villatte G, Engels E, Erivan R, Mulliez A, Caumon N, Boisgard S et al. Effect of local anaesthetic wound infiltration on acute pain and bleeding after primary total hip arthroplasty: the EDIPO randomised controlled study. *Int Orthop.* 2016;40(11):2255-60.
- 28.** Reina N, Fennema P, Hourlier H. The impact of mild peri-operative hypothermia on the effectiveness of tranexamic acid in total hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2017;41(1):55-60.
- 29.** Sucher M, Giordani M, Figoni A, Nedopil A. Peri-operative blood-loss after total hip arthroplasty can be significantly reduced with topical application of epsilon-aminocaproic acid. *Int Orthop.* 2016;40(10):2019-23.
- 30.** Scardino M, Martorelli F, D'Amato T, Fenocchio G, Simili V, Grappiolo G et al. Use of a fibrin sealant within a blood-saving protocol in patients undergoing revision hip arthroplasty: effects on post-operative blood transfusion and healthcare-related cost analysis. *Int Orthop.* 2019;43(12):2707-14.

# FEMUR PERİPROSTETİK KIRIK TEDAVİSİNDE YENİ TASARLANMIŞ U ÇİVİLİ PLAĞIN ETKİNLİLİĞİ; KARŞILAŞTIRMALI BİYOMEKANİK ÇALIŞMA

## EFFICIENCY OF NEW DESIGNED U-NAIL PLATE FOR FEMUR PERIPROSTHETIC FRACTURE TREATMENT; COMPARATIVE BIOMECHANICAL STUDY

Mehmet Nuri KONYA<sup>1</sup>, Recep ALTIN<sup>1</sup>, Gökhan MARALCAN<sup>1</sup>, Feza KORKUSUZ<sup>2</sup>, Teyfik DEMİR<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı

<sup>3</sup>TOBB Üniversitesi Makine Mühendisliği Bölümü

### ÖZ

**AMAÇ:** Osteoporozlu kemikte korteks medulla oranı azalmasına bağlı olarak vida ile tespitite yetersizlikler meydana gelmektedir. Periprostetik kırıkların tedavisinde plak-vida uygulamalarında termal nekroz, vida başında soğuk kaynak, gevşeme ve kemikte dolaşım bozukluğu görülebilir. Bu çalışmada yeni tasarladığımız U çivili plağın serklaj sistemleri ile karşılaştırılıp, periprostetik kırık tespitinde güvenle kullanılabileceğini test etmeyi amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Testler laboratuvar koşullarda numunelerin yorulma sınırlarını belirleyerek gerçekleştirilmiştir. U çivili model, kablo serklaj sistemi ve hibrit sistem olarak 3 farklı model grubu test edilmiştir.

**BULGULAR:** Elde edilen sonuçlara göre 1. gruba yorulma direnci en düşük iken, 2. ve 3. grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Elde edilen sonuçlar U çivili plak ve serklajla kombinasyonun sadece serklaj sistemine göre daha üstün olduğu görülmüştür.

**SONUÇ:** Yeni geliştirilen U çivili plak sistemi sadece serklaj uygulanarak kırık fiksasyonundan daha etkili olduğu saptanmıştır. Periprostetik kırıklarda yeni implantın kullanımını biyomekanik olarak güvenlidir ancak uzun dönem klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELE:** Periprostetik femur kırığı, U çivisi, Plak, Vida, U çivili plak

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Due to the decrease in the rate of bone cortex medulla with osteoporosis, insufficiency in screw fixation occurs. In the treatment of periprosthetic fractures, thermal necrosis, cold welding at the head of the screw, loosening and impaired bone circulation circulatory disturbance in the bone can be seen in plate-screw applications. In this study, we aimed to test the newly designed U-studded plate against cerclage systems and use it safely in the detection of periprosthetic fractures.

**MATERIAL AND METHODS:** The tests were carried out by determining the fatigue limits of the samples in laboratory conditions. Three different model groups were tested as U-pin model, cable cerclage system and hybrid system.

**RESULTS:** According to the results obtained, while the fatigue resistance was the lowest in the 1st group, there was no significant difference between the 2nd and 3rd groups. The results obtained have shown that the combination with U-pin plate and cerclage is superior to the cerclage system alone.

**CONCLUSIONS:** The newly developed U-pin plate system was found to be more effective than fracture fixation by applying cerclage only. The use of the new implant is safe in periprosthetic fractures biomechanically whereas long term clinical studies should be necessary.

**KEYWORDS:** Periprosthetic femur fracture, U nail, plate, screw, U nail plate

**Geliş Tarihi / Received:** 09.03.2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 03.04.2020

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Doç.Dr.Mehmet Nuri KONYA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

**E-mail:** nurikonya@hotmail.com

**Orcid No (Sirasıyla):** 0000-0002-5877-8347, 0000-0001-6162-0666, 0000-0002-6127-9151, 0000-0001-9486-3541, 0000-0001-6352-8302

## GİRİŞ

Mevcut plak ve vida sistemleri kırık tedavisinde uzun süredir kullanılan implantlardır. Günümüzde uzun kemik kırıklarının cerrahi tedavisinde plak ve vida ile osteosentez yaygın olarak kullanılmaktadır. Geçmişten bugüne plak ve vida teknolojisi büyük değişiklikler göstermiştir.

Her yeni teknik avantajlar yanında dezavantajlarda getirmiş olup ideal plak ve vida tasarımına ulaşamamıştır. Konvansiyonel plakların uygulanması sırasında kırık hattında oluşturulan büyük kesiler nedeniyle kabul edilemeyen komplikasyonlar oluşturmaktadır (1). Osteoporotik hastalarda plak ve vidaların kemikten kolaylıkla sıyrıldığı vakalarda literatürde bildirilmiştir (2).

Ayrıca kırık kaynaması sonrasında implant çıkarılması sonrasında yeni kırıkların görülmesi de nadir bir durum değildir (3). Tespiti zor ve tartışmalı durumlardan biri de periprostetik kırıklardır. İntramedüller tespit yapılmış bu hastalarda yeni bir kırık gelişmesi durumunda plak vida ile fiksasyon sırasında serklaj telleri veya küçük vidalarla tek korteksi tespiti tariflenmiştir (4).

İntramedüller tespit yapılmış kemiklerde vida ile tespitite vidanın intramedüller steme teması, karşı korteksi tutamaması instabilite ve yetersizliğe yol açabilmektedir. Bu nedenle geliştirilen yeni plak U çivisi kombinasyonunun çift korteksi tutarak plak stabilitesini artıracağını düşünüyoruz. Bu çalışma ile U çivili plağın; serklaj teli ve serklaj+ U çivili plak kombinasyonunun kırık hattında olan stabilitesini değerlendirmeyi amaçladık. Yapay kemik modellerinde oluşturulacak olan protez çevresi kırıkların tespitinde; kemik dokusunda daha az hasar oluşturan, ısıya bağlı nekrozu azaltan ve uygulaması kolay, üretimi ucuz olan U çivili plak ile periprostetik kırıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan kablo serklaj sistemlerini karşılaştırarak yeni dizayn implantın güvenilirliğini araştırmak hedeflendi.

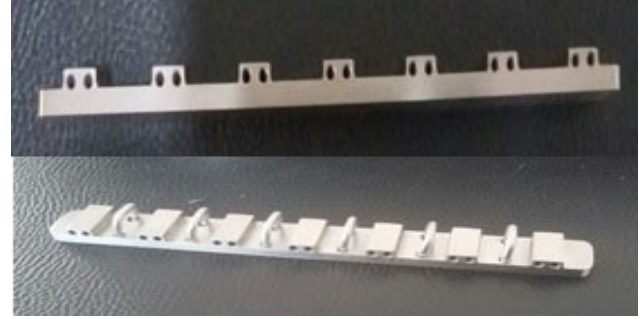
## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada yapay kemik modellerinde oluşturulacak olan protez çevresi kırıkların tespitinde; U çivili plak ile periprostetik kırıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan kablo serklaj sistemleri kul-

lanılacaktır. Özel tasarlanan düzeneğe ile aksel basma deneyi ile periprostetik kırık tedavisinin başarısı test edilecektir.

## İMLANT DİZAYNI

Bu implant ile U çivilerini vida olarak kullanmayı planladık (**Şekil 1**).



**Şekil 1:** U çivili plak yandan ve önden görünümü

Her anatomik bölge için özel olarak tasarlamayı planladığımız plakların üzerinde U ve T çivilerinin geçebileceği büyüklükte delikler olması ön hedefimizdir. Örümcek ağı tarzında tasarlanan bu deliklere istenilen açıda çivi gönderimi yapıldı. Plak ortasında kırık hattına kompresyon yapmaya izin veren özel bir tasarım oldu. U çivilerin kemiğe tespit edilmesi için piyasada kullanılan çakma aparatı (Patent no US4414967, US4415111) kullanılmadı, bu implant için özel tasarlanmış bir aparat kullanıldı. Bu aparat eş zamanlı olarak vida boyunu otomatik olarak ölçüp ve ameliyat sırasında zaman kaybını da önledi.

Yaptığımız patent incelemesinde iki farklı çivi plak kombinasyonu tarif edilse de (CN2751754Y ve CN202191351U) bu plaklar femur ve humerus üst uç kırıkları için tasarlanmıştır. Ancak bu ürünlerin klinik kullanımı ile ilgili yeterli veriye ulaşamadı.

Çalışmanın üç grubu;

1. U çivili plak üzerinden kablo, serklaj uygulanan grup
2. U çivili plak üzerinden U çivisi ve serklaj, kablo uygulanan grup (hibrid sistem)
3. U çivili plak üzerinden sadece U çivisi uygulanan grup

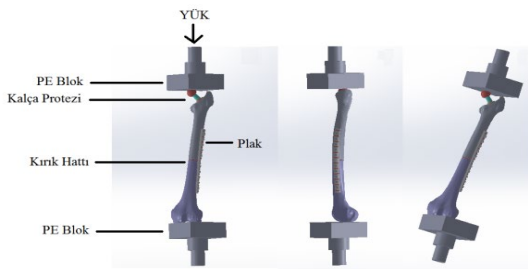
## SİSTEMİN MEKANİK OLARAK DÜZENLENMESİ

Fiksasyonu yapılan yapay kemik modellerine biyomekanik karşılaştırma için aksel basma (eğme) deneyi yapıldı.

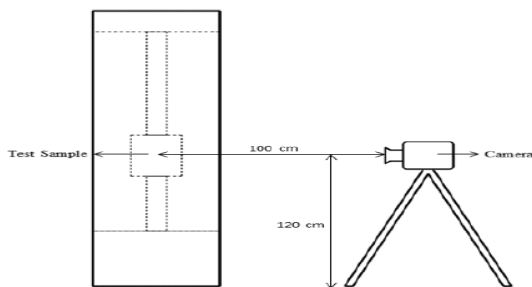
### EKSENEL BASMA (EĞME) DENEYİ

Deneylerde kullanılmak üzere proksimal ve distal aparatlar hazırlandı. Femur modellerinin sağlıklı bir şekilde deneye tabi tutulması için, yüksek yoğunluklu polietilen (Ultra High Molecular Weight Polyethylene) (UHMW-PE 1000) malzemesi kullanılarak, femurun proksimal ve distalindeki anatomik geometrilerine tamamen uygun aparatlar imal edildi. Anatomik uygunluğu sağlamak amacıyla, distaldeki aparatın içine plastik çelik macun yerleştirilerek femur modellerinden biri anatomik açıya uygun olarak macuna bastırıldı. Macunun sertleşmesiyle bütün modellerin tam bir uyumla anatomik pozisyonda aparatlara oturması sağlandı. Tespit edilen yapay kemik modellere Instron 3300 (High Wycombe, UK) basma çekme cihazı ile anlık hareket merkezinden 5 mm/dk sabit basma ilerleme ile yük uygulanarak sistemin akma mukavemeti belirlendi (**Şekil 2, 4**). Deney sırasında yük-yer değiştirme değerleri kaydedilerek, bu verilerle modellerin rijitliği hesaplandı. Uygulanan maksimum yük ve yükleme hızı ISO 7206-4 standardına belirlenmiştir.

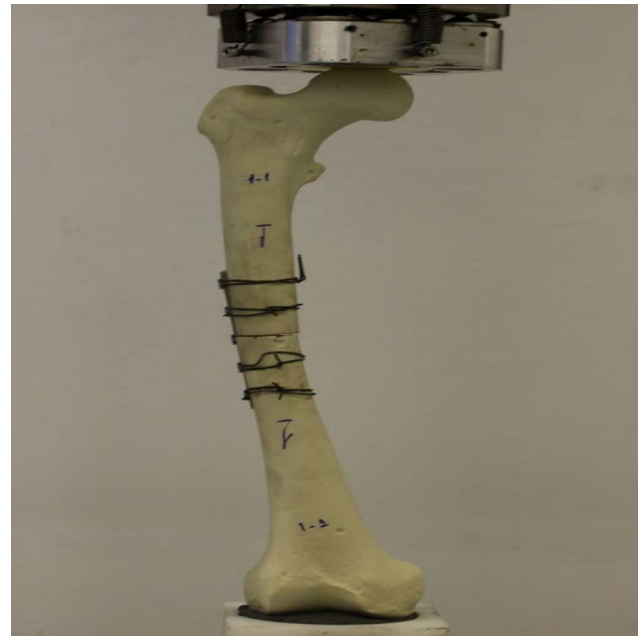
Deneyler esnasında yüksek çözünürlüklü kamera 100 cm uzaklığa yerleştirilerek, yükleme boyunca saniyede bir fotoğraf çekildi. Fotoğraflardan, kalça protezi uygulanan hastalarda görülen periprotetik kırık hattı üzerinde belirlenecek parametrelerin ölçümü yapılacak, yükleme öncesi ve yükleme sonrası kırık hattındaki ölçümler gruplar arasında karşılaştırıldı (**Şekil 3**).



**Şekil 2:** Deney düzeneği



**Şekil 3 :** Deney düzeneği ve kamera



**Şekil 4:** Deney düzeneği maket üzerinde

Bu deney metodu laboratuvara ulaştırılan numunelerin yorulma sınırının belirlenmesini amaçlandı. Deneyler laboratuvar koşullarında gerçekleştirildi. 50% Bağıl Nem ve 25°C Sıcaklıkta 3 farklı model grubu test edilmiştir. Sinuzidal yük altında 10 Hz frekansla hava ortamında deneyler gerçekleştirildi.

Grupların yük ve döngü bakımından aralarında fark olup olmadığının belirlenmesi amacıyla Kruskal-Wallis testinden yararlanıldı.

### ETİK KURUL

Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi yerel etik kurulunun 2019/12 tarih 412 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

### BULGULAR

Laboratuvarda incelenen numuneler sistemsel olarak değerlendirildi. 50.000 döngüyü başaran numuneler sağlam olarak kabul edildi. Yük dağılımları 80N'dan başlayarak kademeli olarak 200N'a kadar arttırıldı. 1. grupta 6 adet numune değerlendirildi. 1. grubun yorulma direnç sonuçları görülmektedir (**Tablo 1**). Numunelerden 4 tanesinin testi geçmiş olduğu görüldü. Maksimum yükün 120N seviyesinde kaldığı görüldü. Başarısız numunenin 150N da olduğu görüldü. 2. grupta toplam 3 numune değerlendirildi. 2. grubun yorulma direnç sonuçları görülmektedir (**Tablo 2**). Numunelerden 2 tanesi testi geçmiştir. 200N da başarısız numune olduğu görüldü. 3. grupta toplam 3 numune değerlendirildi.



**Tablo 1 :** 1. Grubun sonuçları

Numune	Yük [N]	Siklus	Durum	Test Cihazı Seri Numarası
1-1	150	9	Kırıldı	2015EM Y01
1-2	100	50.000	Sağlam	2015EM Y01
1-3	100	23	Kırıldı	2015EM Y01
1-5	80	50.000	Sağlam	2015EM Y01
1-6	100	50.000	Sağlam	2015EM Y01
1-7	120	50.000	Sağlam	2015EM Y01

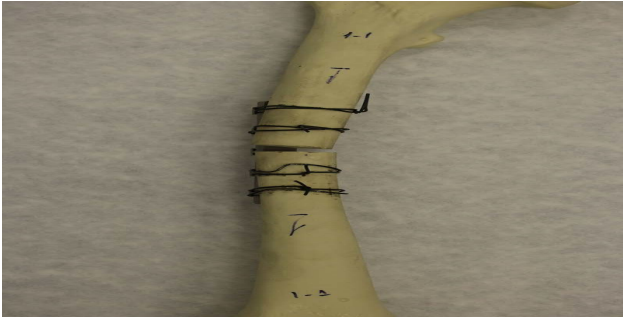
**Tablo 2 :** 2. Grubun sonuçları

Numune	Yük [N]	Siklus	Durum	Test Cihazı Seri Numarası
2-1	100	50.000	Sağlam	2015EM Y01
2-2	150	50.000	Sağlam	2015EM Y01
2-3	200	1.523	Kırıldı	2015EM Y01

2 numune testi başarılı tamamladı. 1 numune 200N da testte başarısız oldu. 3. grubun yorulma dirençleri görülmektedir (**Tablo 3**) (**Şekil 5**).

**Tablo 3 :** 3. Grubun sonuçları

Numune	Yük [N]	Siklus	Durum	Test Cihazı Seri Numarası
3-1	100	50.000	Sağlam	2015EMY 01
3-2	150	50.000	Sağlam	2015EMY 01
3-3	200	1.771	Kırıldı	2015EMY 01

**Şekil 5 :** Kırılan 1. grup örneği

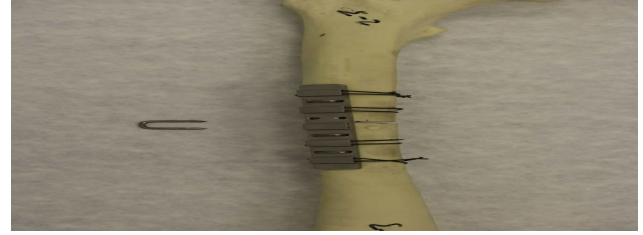
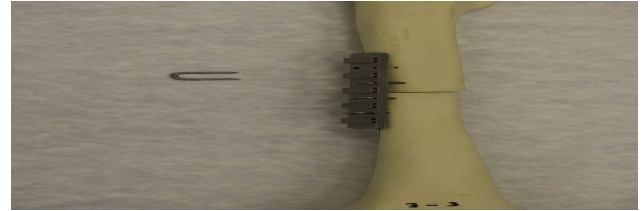
Yapılan test sonucunda her iki değişken bakımından gruplar arasında fark olmadığı belirlendi ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4**).

**Tablo 4:** Kruskal-Wallis testine göre gruplar arası yük-dönü ilişkisi

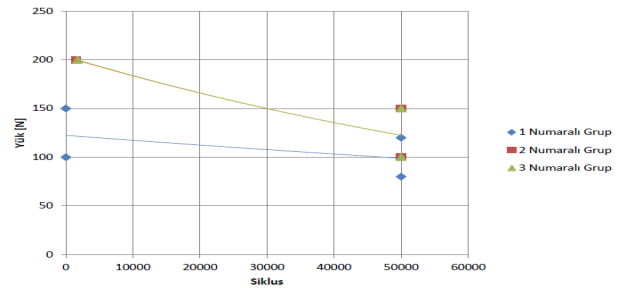
	YÜK	DÖNGÜ
Grup 1	100*(33)	50000(49981)
Grup 2	150(-)	50000(-)
Grup 3	150(-)	50000(-)
p	0,245	0,922

Not:\* Mediani göstermektedir. Parantez içindeki değerler ise çeyreklikler arası sapma değerleridir.

Elde edilen sonuçlar gözlem sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Gözlem sayısının artırılması durumunda yük açısından gruplar arasında farklılık olması beklenmektedir. Elde edilen sonuçlara göre U çivili plak üzerinden sadece serklaj uygulanan grupta yorulma direnci en düşük iken, hibrit sistem ve U çivili plak üzerinden sadece U çivisi uygulanan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (**Şekil 6, 7**).

**Şekil 6 :** Kırılan 2. grup örneği**Şekil 7 :** Kırılan 3. grup örneği

Elde edilen sonuçlar U çivili plak ve serklajla kombinasyonun sadece serklaj sistemine göre daha üstün olduğu görülmüştür (**Şekil 8**).

**Şekil 8 :** Yük döngü diagramı

## TARTIŞMA

Periprotetik kırıklar heterojen bir dizi şema ve durumu temsil eder ve ortopedi uzmanının yönetmesi için en zorlu problemlerden biridir (5).

Bu tür yaralanmaların karmaşık komorbiditeleri ve sosyal problemleri olan çok zayıf hastalarda ortaya çıkmasından dolayı, bu hastanın optimum bakımı tüm tıbbi ve rehabilitasyon ihtiyaçlarına katılabilen multidisipliner bir ekip gerektirir. Kalça kırıkları sonrası mortalite önemli bir sorundur (6). Kişinin sadece kırığını değil, ilişkili artroplastiyi, hastanın işleve dönüş beklentilerini ve buna bağlı olarak komplikasyon

riskini en aza indirecek şekilde ele almayı düşünmek gerekir (7).

Total kalça artroplastisi (TKA) stemi ile ilgili femur kırıkları için en büyük zorluk intramedüller femoral stemde stabil diyafizer fiksasyon elde etmektir. TKA'nın femoral komponenti intramedüller kanalı doldurur. Periprostetik kırıklarda plak-vida fiksasyonu intramedüller kanal protez ile doldu olduğundan zordur. TKA'nın stemleri çimentolu veya çimentosuz olabilir ve her biri sabitleme için farklı zorluklar sunar (8). Total diz artroplastisi (TDA) yakınlarında distal femur kırığı için, TDA'nın femoral komponenti, mevcut kemik hacmini azaltarak metafizin bir kısmını dolduran bir sapa (posterior stabilize edilmişse) sahip olabilir. Bu da vida fiksasyonunu zorlaştırır (7).

Kırık fiksasyonu kilitleme plakları, kilitlemesiz plaklar veya her ikisini de kendinde bulunduran hibrit plaklara yanı sıra serklaj kablo uygulanması ile kullanılabilen kablo plaklarıyla, tek başına veya plağa ek olarak kullanılabilen destek greftleriyle gerçekleşir (9).

Optimal periprostetik kırık fiksasyon yöntemi tanımlanmamıştır. Dennis ve ark. beş kırık tespiti yönteminin fiksasyon stabilitesini değerlendirmek için biyomekanik bir model kullanmışlardır. 30 yapay femurda simüle edilerek periprostetik kırıklar oluşturuldu ve kablolar, unicortikal vidalar, bikortikal vidalar veya kablolarla kortikal allogreft grafilerinin çeşitli kombinasyonları ile sabitlendi. Test edildiğinde, proksimal unikortikal vidalı (kablolu veya kablosuz) ve distal bikortikal vidalı yapılar aksenal kompresyon, lateral eğilme ve burulma yüklemesinde, incelenen diğer fiksasyon çalışmalarından anlamlı ölçüde daha stabildi (10). Benzer şekilde Zdero ve ark. sementli steme sahip sentetik bir femurda dört sabitleme kombinasyonunu inceledikleri çalışmada: proksimal unikortikal ve distal bikortikal vidalara sahip bir kilitleme plağı; iki kablo ve proximal iki kilitli unikortikal vida ve distalde kilitli bikortikal vida ile bir kilitleme plağı; iki kablo ve iki proksimal unikortikal vida ve kilitli bikortikal distal vida ile kilitli olmayan plak; ve son olarak bir anterior kortikal strut grefti incelendi.

Son yapı olan (kilitlenmeyen plakla kablolar ve unikortikal proksimal vidalar, distal bikortikal vidalar ve anterior kortikal greft kombinasyonu aksenal kompresyon lateral bükme ve torsiyona en iyi dayanıklılık gösterdiği belirtildi. İki kilitleme plakası yapısı, tüm deney modellerinde en zayıf olanıydı ve lateral bükülmeye direnmede en kötü performansı gösterdi (11). Moazen ve ark. periprostetik kırıklar için fiksasyon sabitleme yöntemlerinin biyomekanik test sonuçlarını özetlemekte olup, sertliğin veya kırılma hareketiyle ölçülen yüksek sertliğin kırık stabilitesini arttırdığını kaydetmektedir. Genel olarak plak sayısı artırılarak sertlik artırılabilir ki vidalar kablolardan daha serttir ve kablolar da tellerden daha serttir. Moazen ve ark bu konu ile ilgili genel sonuçlar çıkarmanın zor olduğunu ve mevcut literatür test prosedürleri ve ölçümleri standardizasyon eksikliğinden muzdariptir.

Daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyan alanlar arasında destek greftlerinin rolü ve kilitlenmeyen plaklara kıyasla kilitlemenin göreceli yararları sayılabilir (12).

Kırık tedavisinde iyilik kriterleri genel olarak makroskopik ve radyolojik görüntülere göre değerlendirilirken, kemiğin mikro mimarisi üzerinde durulmamaktadır (13). Hâlbuki ortopedi ameliyatlarında vida uygulaması için yüksek hızlı matkapla kemikte çok sayıda delik açılması dokunun mikro yapısında geri dönüşümsüz hasarlara yol açabilmektedir. 56 derecenin üzerinde alkalin fosfataz gibi bazı enzimlerin denatüre olduğu ve lokal nekrozun başladığı bildirilmiştir (14). Bu durum iyileşme potansiyelini azaltmaktadır. Bu durumu önlemek için reamer-irrigatör-aspiratör sistemi tarif edilmiş ancak ameliyat maliyetlerini artırması nedeniyle sadece intramedüller uygulamalarda kabul görmüştür. Ekstramedüller uygulamada daha ucuz bir yöntem ise enjektör ile delik delme sırasında izotonik serum fizyolojik sıkılmasıdır. Ancak bu işlemin yüzey sıcaklığını yeterli seviyede azaltmadığını göstermişler (15).

Özellikle periprostetik kırıklarda kullanılmak üzere tasarlanmış ve eksen dışı vida yerleşimini kolaylaştıran yeni plak tasarımları mevcuttur. Tanjensiyel veya eksen dışı vidalar sadece

medüller kanalın merkezinde bir implanttan "kaçınmaya" a izin vermekle kalmaz, aynı zamanda medüller kanalı hedef alan unikortikal bir vidadan daha fazla kortikal kemik ile birleşir ve bu nedenle daha sert olabilir. Bu iki yapının biyomekanik performansı Lewis ve ark. tarafından çimentolu femur stemlerinin 30 sentetik kompozit femur serisinde beş fiksasyon yöntemi şeklinde karşılaştırıldı. Örnekler aksiyel kompresyon veya torsiyonda yetmezliğe kadar yüklenmiştir. Kablo yapısı her iki yükleme modundaki en zayıfıydı, ardından kilitli unikortikal vidalar izlendi. Kilitli unicortikal vida yapısına kabloların eklenmesi önemli ölçüde daha güçlü değildi. Teğetsel ve eksen dışı vidalı iki yapı en güçlü olarak değerlendirildi (16). Ruchholtz ve ark. bu tip bir yapı kullanılarak tedavi edilen 41 hastadan oluşan klinik bir seri rapor ettiler. Hastalar arasında 10 u TKA, 17'si Total Diz Artroplastisi (TDA), 3'ü interprostatik, 11'i intramedüller çivi etrafında kırık olarak bulundu. Plakaların toplam %88'i 24 cm'den uzun ve implantın etrafına ortalama 5.3 vida yerleştirilmiştir. Ameliyattan 6 ay sonra plak kırılmasıyla sonuçlanan iki kaynamama vardı. Yazarlar bu plakların daha az invaziv cerrahiye kolaylaştırdığı sonucuna varmış ve uzun plaklar kullanıldığında komplikasyonların az olmasını vurgulamış.

Diğer cerrahi bölümlerde olduğu gibi, minimal invaziv teknikler kullanarak periprostetik kırıkların stabilize edilmesinde fayda olabilir. Bunu kolaylaştırmak için, minimal invaziv kırık redüksiyonunu kolaylaştıran yöntemler ve araçlar geliştirilmelidir. Bu hastalar daha fazla kırık riski altında ve bir sonraki kırığın nasıl önleneceği her zaman düşünülmelidir. Bu nedenle, bu hastalar için tüm femuru kapsayan ve koruyan ekstra-medüller yapılar gereklidir. Son olarak, bu hastaların tıbbi olarak ne kadar zayıf oldukları göz önüne alındığında, bu hastalarda kırıklara karşı biyolojik cevabı artırmaya yönelik yöntemlerin açık bir yararı olması gerekmektedir.

## SONUÇ

Bizim çalışmamızda yeni geliştirilen implant ile termal nekrozun etkilerinin minimale indirilerek önceden belirtilen komplikasyonlarını engellemek ve çok kısa fragmanlarda dahi plak ile tespitin mümkün hale getirilmektedir. U çivili plak ve hibrid sistem; plak-kablo veya plak-serklaj sistemlerinden daha stabildir. U çivili plak

periprostetik kırıkların cerrahi tedavisinde yeni gelişen bir implant olarak yerini almasını umud ediyoruz.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma 17.KARİYER.107 sayılı proje no ile AKU BAP Koordinasyon Birimi Araştırma bur sunca desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Walcher MG, Giesinger K, du Sart R, Day RE, Kuster MS. Plate Positioning in Periprosthetic or Interprosthetic Femur Fractures With Stable Implants-A Biomechanical Study. *J Arthroplasty*. 2016;31(12):2894-9.
2. Siamos G, Winkler S, Boberick KG. Relationship between implant preload and screw loosening on implant-supported prostheses. *J Oral Implantol*. 2002;28(2):67-73.
3. Becker T, Weigl D, Mercado E, Katz K, Bar-On E. Fractures and refractures after femoral locking compression plate fixation in children and adolescents. *J Pediatr Orthop*. 32(7):e40-6.
4. Kim J-W, Park K-C, Oh J-K, Oh C-W, Yoon Y-C, Chang H-W. Percutaneous cerclage wiring followed by intramedullary nailing for subtrochanteric femoral fractures: a technical note with clinical results. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014 Sep;134(9):1227-35.
5. Altıntaş F. Total kalça artroplastisinde mekanik art sorunlar. *TOTBID Derg*. 2013;12(3):254-67.
6. Mesut T, Özcan C, Bulut T, Zengin EC ve ark. Hemiarthroplasti ile Tedavi Edilmiş 85 Yaş Üstü Hastalardaki Kalça Kırıklarında Mortalite Göstergeleri. *Kocatepe Tıp Derg*. 2017;18:141-5.
7. Aksekili MAE, Uğurlu M. Total diz protezi sonrası diz çevresi periprostetik kırıkları. *TOTBID Derg*. 2015;14(2):132-9.
8. Başal Özgür. Chapter Arthrosis, Arthroplasty and Current Arthrodesis Approaches. *Orthop Sport Med Guid Res*. 2015;479-507.
9. Gürbilek N. Proksimal Femur Periprostetik Kırığına Uygulanan Farklı Tespit Yöntemlerinin Aksiyel Yüklenme Altında Değerlendirilmesi. *J Chem Inf Model*. 2013;53(9):1689-99.
10. Dennis MG, Simon JA, Kummer FJ, Koval KJ, DiCesare PE. Fixation of periprosthetic femoral shaft fractures occurring at the tip of the stem: a biomechanical study of 5 techniques. *J Arthroplasty*. 2000 Jun;15(4):523-8.
11. Zdero R, Walker R, Waddell JP, Schemitsch EH. Biomechanical evaluation of periprosthetic femoral fracture fixation. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 May;90(5):1068-77.
12. Moazen M, Jones AC, Jin Z, Wilcox RK, Tsiridis E. Periprosthetic fracture fixation of the femur following total hip arthroplasty: A review of biomechanical testing. *Clin Biomech*. 2011;26(1):13-22.

- 13.** Parker MJ, Raghavan R, Gurusamy K. Incidence of fracture-healing complications after femoral neck fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2007 May;458:175–9.
- 14.** Moore J, Berberian WS. Subaquatic reaming during arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint to prevent thermal necrosis of bone. *Orthopedics.* 2014 Jun;37(6):389–91.
- 15.** Shakouri E, Sadeghi MH, Karafi MR, Maerefat M, Farzin M. An in vitro study of thermal necrosis in ultrasonic-assisted drilling of bone. *Proc Inst Mech Eng H.* 2015 Feb;229(2):137–49.
- 16.** Lewis GS, Caroom CT, Wee H, Jurgensmeier D, Rothermel SD, Bramer MA, et al. Tangential Bicortical Locked Fixation Improves Stability in Vancouver B1 Periprosthetic Femur Fractures: A Biomechanical Study. *J Orthop Trauma.* 2015 Oct;29(10):e364-70.

## TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI ÇOCUKLARDA HEPATİT A VE B SEROPREVALANSI

### HEPATITIS A AND B SEROPREVALENCES IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Muammer BÜYÜKİNAN, Muammer Yaşar KILINÇ

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü

#### ÖZ

**AMAÇ:** Tip1 diyabetes mellitus (T1DM) immün sistem üzerine etkileriyle aşılar karşı immünolojik yanıtı etkileyebilen otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmada T1DM'li hastalarda hepatit A (HA) ve hepatit B (HB) seroprevalansının araştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji bölümünde izlenen 1-18 yaş aralığında 144 T1DM tanılı hasta ve 58 kontrol olgu alındı. Retrospektif olarak hasta kayıtlarından yaş, diyabet tanı zamanı, HBsAg, anti-HBs ve anti-HAV IgG, HbA1c sonuçları kaydedildi.

**BULGULAR:** T1DM grubunda kontrol grubuna göre median anti-HBs düzeyi (14,8 mIU/ml [interquartile range (IQR): 4,2- 100] ve 37,7 mIU/ml [IQR: 7,16- 122,7],  $p=0,026$ ), median anti-HAV IgG düzeyi (11 mIU/ml [IQR: 9,88- 21,7] ve 19,8 mIU/ml [IQR: 15,2- 80],  $p <0,001$ ), hepatit B virüs (HBV) seropozitif hasta oranı (%59 ve %73,7,  $p=0,048$ ) ve hepatit A virüs (HAV) seropozitif hasta oranı (%27,5 ve %44,2,  $p=0,027$ ) düşük saptandı. Anti-HBs, anti-HAV IgG düzeyleri ile yaş, diyabet süresi ve HbA1c arasında korelasyon saptanmadı.

**SONUÇ:** Çalışmamızda gösterilen düşük anti-HBs, anti-HAV IgG titreleri, HAV ve HBV seropozitif hasta oranları T1DM'li hastalarda HAV ve HBV aşılarına karşı immünolojik yanıtın yetersiz olduğunu düşündürmektedir. T1DM'li hastaların HBV maruziyeti için çeşitli risk faktörlerine sahip olması, HA enfeksiyonunda ilerleyen yaşla birlikte artan komplikasyon riski, enfeksiyona bağlı glisemik kontrolde bozulma ihtimalleri ve T1DM'li hastalarda düşük HAV ve HBV seropozitiflik oranları göz önüne alındığında ilk tanıda T1DM'li hastalarda HAV ve HBV serolojileri çalışılmalı, seronegatif hastalar aşılanmalı ve aşı yanıtları kontrol edilmelidir.

**ANAHTAR KELİMELE:** Tip 1 diyabetes mellitus, anti-HBs, anti-HAV IgG, aşı

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disease that can affect immunologic response to vaccines by its effects on the immune system. We aimed to investigate hepatitis A (HA) and hepatitis B (HB) seroprevalences in patients with T1DM.

**MATERIAL AND METHODS:** We included 144 patients with T1DM and 58 patients in control group between the ages of 1 and 18 who have been followed up in the Pediatric Endocrinology Clinic of Konya Training and Research Hospital between January 2014 and January 2017. We have recorded the age of the patient, diabetes diagnosis time, HBsAg, anti-HBs, anti-HAV IgG and HbA1c results from records of the patients retrospectively.

**RESULTS:** The median anti-HBs levels (14,8 mIU/ml [interquartile range (IQR): 4,2- 100] and 37,7 mIU/ml [IQR: 7,16- 122,7],  $p=0,026$ ), median anti-HAV IgG levels (11 mIU/ml [IQR: 9,88- 21,7] and 19,8 mIU/ml [IQR: 15,2- 80],  $p <0,001$ ), hepatitis B virus (HBV) seropositive patient rate (%59 and %73,7,  $p=0,048$ ) and hepatitis A virus (HAV) seropositive patient rate (%27,5 and %44,2,  $p=0,027$ ) were low in patients with T1DM comparing to patients in control group. We have found no correlation between anti-HBs, anti-HAV IgG levels and age, duration of diabetes and HbA1C levels.

**CONCLUSIONS:** The findings of low anti-HBs, anti-HAV IgG levels, HAV and HBV seropositive patient rates in patients with T1DM demonstrated that immunologic responses to HAV and HBV vaccines were insufficient. Given the facts that patients with T1DM have various risk factors for HBV exposure, HA infection in advanced ages result in increased complication risk, poor glycemic control with infections and low HAV and HBV seropositivity rates in T1DM patients, we need to test T1DM patients for HAV and HBV serology, vaccinate the seronegative patients and monitor the vaccine response.

**KEYWORDS:** Tip 1 diabetes mellitus, anti-HBs, anti-HAV IgG, vaccine

**Geliş Tarihi / Received:** 15.07.2019

**Kabul Tarihi / Accepted:** 13.04.2020

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm.Dr.Muammer BÜYÜKİNAN

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü

**E-mail:** mbuyukinan@yahoo.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-2937-823X, 0000-0001-6304-6346

## GİRİŞ

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) hücrel ve humoral immün sistem üzerine olan etkileriyle aşılar karşı immünolojik yanıtı etkileyebilen otoimmün bir hastalıktır (1,2).

T1DM' li çocuklarda hepatit B virüs (HBV) aşısı ile daha düşük oranda seroproteksiyon oranı bildiren yayınlar vardır (2). T1DM' li hastalarda HBV aşısına karşı gelişen yetersiz immün yanıtın biyolojik temeli hala tam olarak aydınlatılamamıştır (2). HBV aşısına karşı bozulmuş immünolojik cevabın hem diyabetik hemde sağlıklı popülasyonda yabancı antijenlerin immün tanıma mekanizmalarıyla ve HLA sistemi ile ilişkili olduğu; T1DM' li hastalarda HBV aşısına karşı yetersiz cevabın T1DM gelişiminde merkezi role sahip T-helper 1 immün yanıt paterni ve T-helper 1 ilişkili sitokinlerden IL-18, IFN  $\gamma$  ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3).

Hepatit B Virüsü (HBV) enfeksiyonu dünya nüfusunun üçte birinden fazlasını etkilemekte, fulminan hepatitlerden siroza ve hepatosellüler karsinoma kadar uzanan akut ve kronik karaciğer hastalıklarına neden olmaktadır (4,5). T1DM' li hastalarda self monitörizasyon, sık intravenöz-subkutan enjeksiyon gereksinimi, tekrarlayan hastane başvuruları ve hastane yatış sıklıklarının yüksek olması bu hastaları HB enfeksiyonu ve HB ilişkili siroz, hepatokarsinom gibi komplikasyonlar açısından riskli gruba sokmaktadır (2).

T1DM' li hastalarda bildirilen HBV aşısı sonrası düşük serokonversiyon oranı, HB enfeksiyonunun tüm dünyadaki yaygınlığı ve T1DM' li hastalardaki risk faktörleri göz önüne alındığında bu hastalarda HB duyarlılığı açısından serolojik taramaların yapılması ve gerekli olanlara aşı uygulamalarının önemi daha iyi anlaşılır (6).

Hepatit A virüs (HAV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde sıklığı azalsa da gelişmekte olan ülkelerde halen önemli halk sağlığı sorunlarından birisini oluşturmaktadır (7). HAV enfeksiyonu kronikleşmemektedir.

Ancak en yaygın viral hepatit olarak ciddi oranlarda mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır (8). Tüm dünyada gelişen hijyen şartları ve

sosyoekonomik durumda iyileşme, küçük çocuklarda hepatit A (HA) serokonversiyonunda azalmaya ve yetişkinlerde duyarlı kişi sayısında artmaya yol açmıştır (9,10). Ülkemizde HAV aşısı Eylül 2012'de çocuklara 18. ve 24. ayda olmak üzere iki doz olacak şekilde rutin aşılama programına dahil edilmiştir. HAV enfeksiyonu açısından ülkemiz rutin aşılama programı öncesi orta endemisite grubunda yer almaktaydı (11). Ulusal aşı programına dahil edildikten sonra HAV seropozitifliği belirgin olarak artış göstermiştir (12). Ancak ulusal aşı şemasına dahil edilmeden önce doğan şu anda 8 yaş üzerinde olan çocuklarda rutin aşılama öncesi yüksek olan HAV seronegatifliği ve HAV duyarlılığı devam etmektedir. İlerleyen yaşla birlikte gelişebilecek ciddi komplikasyonların yanısıra enfeksiyon seyri esnasında T1DM' li hastalarda glisemik kontrolde güçlüklerde yaşanmaktadır.

Bu çalışmada T1DM tanılı hastalarda HA ve HB seroprevalansının araştırılması ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji servisinde Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında 1-18 yaş aralığında T1DM tanısıyla takip edilmiş olan hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak tarandı.

Çalışmaya anamnezinde çocukluk çağı aşılarının rutin aşılama takvimine uygun olarak yapıldığı belirtilen 144 T1DM' li hasta alındı. Kontrol grubu olarak genel pediatri ve çocuk endokrinoloji polikliniklerinde muayene edilmiş, sistemik hastalığı olmayan, çocukluk çağı rutin aşılamalarının yapıldığı bildirilen; tarama amaçlı veya elektif operasyon öncesi alınan tetkiklerinde hepatit A ve hepatit B serolojik tetkikleri yapılmış olan 58 sağlıklı çocuk alındı. İmmün sistem hastalığı, karaciğer ve renal hastalık gibi diyabet dışında sistemik hastalığı ve diyabetin kronik komplikasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların dosya kayıtlarından, yaş, diyabet tanı zamanı, HbsAg, anti-HBs, anti-HAV IgG, SGOT, SGPT, kreatinin, üre, glukolize hemoglobin (HbA1c) sonuçları kaydedildi. Kontrol grubu verileri hastane otomasyon sisteminden alınarak kaydedildi.

Anti-HBs düzeyleri >10 mIU/ml saptanan hastalar HBV seropozitif (13), anti-HAV IgG düzeyleri >20 mIU/ml saptanan hastalar HAV seropozitif olarak değerlendirildi (14).

Serum HBsAg, anti-HBs ve anti-HAV IgG düzeyleri mikropartikül enzimimmünassay (MEIA) yöntemi ile (Architect, Abbott Laboratories, ABD) Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı.

## ETİK KURUL

Çalışmanın etik kurul onayı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan alınmıştır (3.5.2017, sayı: 2017/141).

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için IBM SPSS istatistik versiyon 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Verilerin dağılım analizi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip nümerik veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen değerler medyan ve çeyreklerarası aralık (interquartile range [IQR] %25-75) olarak, kategorik veriler sayı ve yüzde (%) olarak verildi.

Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Sayısal verilerde normal dağılıma uyan ölçütler için iki grup kıyaslamalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırması için Mann Whitney U testi, ilişki seviyelerinin ölçümünde Spearman korelasyon analizi; kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri araştırmak için Ki-kare testleri kullanıldı.

## BULGULAR

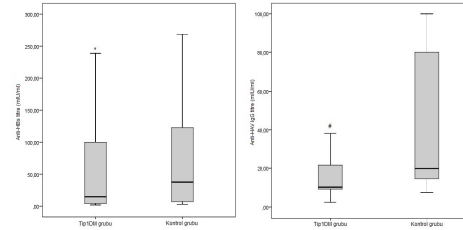
T1DM ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından fark yoktu (Tablo 1).

T1DM grubunda kontrol grubuna göre median anti-HBs düzeyi (sırasıyla; 14,8 mIU/ml [IQR: 4,2-100] ve 37,7 mIU/ml [IQR: 7,16-122,7],  $p=0,026$ ), median anti-HAV IgG düzeyi (sırasıyla; 11 mIU/ml [IQR: 9,88-21,7] ve 19,8 mIU/ml [IQR: 15,2-80],  $p < 0,001$ ), HBV seropozitif hasta oranı (sırasıyla; %59 ve %73,7,  $p=0,048$ ) ve HAV seropozitif hasta oranı (sırasıyla; %27,5 ve %44,2,  $p=0,027$ ) anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 1, Şekil 1).

**Tablo 1 :** T1DM'li hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri, anti-HBs, anti-HAV IgG titreleri, HBV ve HAV seropozitif hasta oranları

	T1DM (n=144)	Kontrol (n=58)	p
Yaş (yıl) (min-max)	9,21 $\pm$ 3,85* (1,2-17,6)	10,09 $\pm$ 3,98* (2,8-17,7)	0,143*
Cinsiyet Kız/Erkek	81/63	24/34	0,056*
Anti-HBs (mIU/ml)	14,8 (4,2-100)*	37,7 (7,16-122,7)*	0,026*
Anti-HAV IgG (mIU/ml)	11 (9,88-21,7)*	19,8 (15,2-80)*	<0,001*
HBV seropozitif, n (%)	85 (59)	42 (73,7)	0,048*
HAV seropozitif, n (%)	39 (27,5)	23 (44,2)	0,027*

T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus, HBV: Hepatit B virüsü, HAV: Hepatit A virüsü, \* ortalama  $\pm$  standart sapma, \* median (interquartile range; IQR), \* student's t testi, \* ki-kare testi, \* mann whitney U testi



T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus, veriler medyan ve IQR olarak sunulmuştur, \*  $p < 0,026$ , \*  $p < 0,001$

**Şekil 1 :** T1DM ve kontrol grubunda median anti-HBs ve anti-HAV IgG değerleri

T1DM ve kontrol grubunda hiçbir hastada SGOT, SGPT yüksekliği ve HBsAg pozitifliği saptanmadı.

T1DM'li hastalar anti-HBs titrelerine göre HBV seropozitif (n=85) ve seronegatif (n=59) olarak iki gruba ayrıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, diyabet tanı yaşı, diyabet süresi, ortalama HbA1c, median anti-HAV IgG düzeyi, HAV seropozitif hasta oranları açısından fark saptanmadı (Tablo 2).

**Tablo 2 :** T1DM'li hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri, anti-HBs, anti-HAV IgG titreleri, HBV ve HAV seropozitif hasta oranları

	HBV seronegatif (n=59)	HBV seropozitif (n=85)	p
Yaş (yıl) (min-max)	9,69 $\pm$ 3,55 (1,18-17,21)	8,63 $\pm$ 4,10 (1,30-17,67)	0,129*
Cinsiyet Kız/Erkek	32/27	49/36	0,529*
Diyabet tanı yaşı (yıl)	9,01 $\pm$ 3,94	7,89 $\pm$ 4,06	0,103*
Diyabet süresi (yıl)	0,68 $\pm$ 1,42	0,73 $\pm$ 1,53	0,611*
HbA1c (%)	11,9 $\pm$ 3,0	10,7 $\pm$ 2,4	0,056*
Anti-HAV IgG (mIU/ml)	11,3 (9,2-25,9)*	10,7 (10-19)*	0,513*
HAV seropozitif, n (%)	19 (32,2)	20 (24,4)	0,306*

T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus, HBV: Hepatit B virüsü, HAV: Hepatit A virüsü, sayısal değerler: ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir, \* median (interquartile range; IQR), \* student's t testi, \* ki-kare testi, \* mann whitney U testi

T1DM hastalar anti-HAV IgG titrelerine göre HAV seropozitif (n=39) ve seronegatif (n=103) olarak iki gruba ayrıldığında HAV seropozitif grupta seronegatif gruba göre ortalama yaş (sırasıyla; 7,88 $\pm$ 4,24 yıl ve 9,55 $\pm$ 3,67 yıl,  $p=0,019$ ) ve ortalama diyabet tanı yaşı (sırasıyla; 7,21 $\pm$ 4,33 yıl ve 8,82 $\pm$ 3,89 yıl,  $p=0,018$ ) anlamlı olarak daha düşüktü. İki grup arasında cinsiyet dağılımı, diyabet süresi, ortalama HbA1c, median anti-HBs düzeyi, HBV seropozitif hasta oranları açısından fark saptanmadı (Tablo 3).

**Tablo 3 :** T1DM'li HAV seronegatif-seropozitif hastaların demografik- klinik özellikleri, anti-HBs düzeyleri ve HBV seropozitif hasta oranları

	HAV seronegatif (n=103)	HAV seropozitif (n=39)	p
Yaş (yıl) (min-max)	9,55±3,67	7,88±4,24	<b>0,019*</b>
Cinsiyet Kız/Erkek	59/44	22/17	0,925 <sup>b</sup>
Diyabet tanı yaşı (yıl)	8,82±3,89	7,21±4,33	<b>0,018*</b>
Diyabet süresi (yıl)	0,73±1,49	0,67±1,45	0,969 <sup>a</sup>
HbA1c (%)	11,3±2,9	11,2±2,3	0,988 <sup>a</sup>
Anti-HBs (mIU/ml)	17,5 (4,7-100)*	11,1 (3,1-78,8)*	0,503 <sup>c</sup>
HBV seropozitif, n (%)	63 (61,1)	20 (51,3)	0,306 <sup>b</sup>

T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus, HBV: Hepatit B virusu, HAV: Hepatit A virusu, sayısal değerler ortalamaya standart sapma olarak verilmiştir, \* median (interquartile range; IQR), <sup>a</sup> student's t testi, <sup>b</sup> ki-kare testi, <sup>c</sup> mann whitney U testi

T1DM grubu HAV aşısının rutin uygulanmaya başlandığı Mart 2011 tarihinden önce (n=124) ve sonra doğanlar (n=18) olarak ayrıldığında ulusal aşı şemasına dahil edilmeden önce doğan hastaların sadece %18,5 HAV seropozitif iken Mart 2011 sonrası doğanlarda HAV seropozitifliği %88,9 ile anlamlı olarak artış göstermişti (p<0,001) (**Tablo 4**).

**Tablo 4 :** T1DM'li hastalarda HAV aşısının ulusal aşı şemasına girmesinden önce ve sonra doğanlarda HAV seronegatif - seropozitif hasta oranları

	Mart 2011'den önce doğanlar (n=124)	Mart 2011'den sonra doğanlar (n=18)	p
HAV seronegatif, n (%)	101 (81,5)	2 (11,1)	
HAV seropozitif, n (%)	23 (18,5)	16 (88,9)	<b>&lt;0,001*</b>

T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus, HAV: Hepatit A virusu, \* ki-kare testi

T1DM grubunda 109 (%75,7) hasta yeni tanı, 35 (%24,3) hasta ise eski tanı diyabet idi. Eski ve yeni tanı T1DM'li hastalar arasında median anti-HBs, Anti-HAV IgG düzeyleri, HBV ve HAV seropozitif hasta oranları arasında fark saptanmadı.

T1DM hasta grubunda anti-HBs ve anti-HAV IgG düzeyleri ile yaş, diyabet süresi ve HbA1c arasında korelasyon saptanmadı (**Tablo 5**).

**Tablo 5 :** T1DM'li hastalarda anti-HBs, anti-HAV IgG ile yaş, diyabet süresi ve HbA1c arasındaki korelasyon

	Yaş (yıl)	Diyabet süresi (yıl)	HbA1c (%)
Anti-HBs (mIU/ml)	r	-0,051	0,042
	p	0,581	0,647
Anti-HAV IgG (mIU/ml)	r	-0,180	0,066
	p	0,051	0,478

T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus

## TARTIŞMA

T1DM'li çocuk hastalarda hepatit A ve B seroprevalansını değerlendirdiğimiz bu çalışmada anti-HBs, anti-HAV IgG titresi, HBV ve HAV seropozitif hasta oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. T1DM'li hastalardaki düşük seropozitif hasta oranı, bu hastaların self

monitörizasyon, sık intravenöz ve subkutan enjeksiyon gereksinimi, tekrarlayan hastane başvuruları ve hastane yatış sıklığının yüksek olması gibi hepatit B maruziyeti için risk faktörlerine sahip olması HB ve HB ilişkili siroz ve hepatokarsinom gibi komplikasyonlar açısından bu hastaları risk altına sokmaktadır (2).

Ülkemizde 1998 yılından itibaren HBV aşısı ulusal rutin aşılamaya takviminde yerini almış, yenidoğan döneminden itibaren üç doz olacak şekilde uygulanmaya başlanmıştır (15). HBV aşılması açısından bakıldığında çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubunun tamamı hepatit B aşısının rutin aşılamaya programına dahil edildiği Ağustos 1998'den sonra doğmuştu. Mevcut rekombinant HBV aşısı mükemmel immünojenite göstermektedir, bununla birlikte aşılanmış bireylerin %4-10' da aşırıya yanıtızlık nedeniyle koruyucu anti-HBs titreleri (>10 mIU/ml) oluşmamaktadır (16,17). HBV aşısına karşı yetersiz antikor üretiminden sorumlu patojenik mekanizma hala belirsizliğini korumaktadır. T1DM ile aşı yanıtızlığı ilişkisinin, T1DM'li hastalardaki T lenfosit immun yanıtlarındaki bozukluklar ve T helper 1 (Th1) sitokinleri arasında yer alan interferon-γ (IFN-γ) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Zira hem T1DM gelişmesinde merkezi rol oynayan Th1 yanıt paterni hemde pankreatik β adacıkların tahribatını yürütmekten sorumlu IFN-γ aynı zamanda HBV'ye karşı koruyucu immünitede önemli role sahiptir (18). HBV aşısına karşı yanıtızlığın, spesifik insan lökosit antijen haplotipleri (HLA) ve sitokin/ sitokin reseptör genlerindeki spesifik tek nükleotid polimorfizminin (SNP) varlığı ile bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür (18).

HBV aşısına karşı bağışıklık yanıtı büyük ölçüde HLA-DR ve DQ molekülleri aracılığıyla immünojenik peptitlerin sunumu ile belirlendiği bilinmektedir (4). Çalışmalarda DR3; DQ2 ve DR7; DQ2 haplotiplerinin varlığının aşılarla daha düşük immunolojik yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (19-22). T1DM duyarlılığı ile ilişkisi bilinen HLA-DQ ve HLA-DR profili (23), HBV aşısı yanıtızlığı ile T1DM arasındaki bağlantıyı açıklayabilir. Çalışmamızda HBV seropozitif hasta oranı ve anti-HBs titresi T1DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 1, şekil 1). Literatürde T1DM'li hastalarda



hepatit B aşısı sonrası aşı yanıtının değerlendirildiği çalışmalarda bildirilen sonuçlar arasında tutarsızlıklar vardır. Standart doz HBV aşısı sonrası sağlıklı bireylerden farksız olarak koruyucu düzeyde anti-HBs antikor yanıtının oluştuğunu bildiren yayınların (6,24,25) yanısıra HBV aşısının koruyuculuğunun düşük olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (2,4). Çetin ve ark.'nın 51 T1DM ve 51 kontrol olguyu aldıkları prospektif çalışmalarında 3 doz standart HBV aşılması sonrası anti-HBs titrelerinin T1DM hastalarda kontrol grubundan farksız, diyabetik grupta yaş, cinsiyet, diyabet süresi, HbA1c ile anti-HBs titreleri arasında korelasyon saptanmadığı, T1DM li çocuklarda standart aşılama programının etkili olduğu bildirilmiştir (26). Önal ve ark. ise HBV aşısı ile ulusal aşı takvimine göre immünize edilmiş olan 201 T1DM ve 140 kontrol olguyu aldıkları çalışmalarında diyabetik hastalarda %72,6, kontrol olgularda %82,1 anti-HBs (+) ile HBV aşısı ile T1DM' li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük seroproteksiyon oranı bildirmişlerdir (27). Fıçıcıoğlu ve ark. T1DM' li hastalarda kontrol grubuna göre standart 3 doz aşılama sonrasında ortalama anti-HBs titresinin düşük ve %45,8 HBV seronegatifliği saptadıklarını, 4.doz HBV aşısı sonrasında anti-HBs titresinin koruyucu titreye ulaştığı bildirilmiş ve T1DM' li hastalarda bozulmuş immün yanıt nedeniyle 3 doz yerine 4 doz hepatit B aşısı uygulanmasını önermişlerdir (28).

Çalışmamızda gösterdiğimiz kontrol grubuna göre düşük anti-HBs titresini ve düşük HBV seropozitiflik oranları T1DM' li hastalarda HBV aşısına karşı immünolojik yanıtın yetersiz olduğunu düşündürmektedir. T1DM' li hastaların ilk tanıda hepatit B aşılması açısından değerlendirilmesi, seronegatif hastalara aşı uygulanması ve aşı yanıtlarının kontrol edilmesi uygun bir yaklaşım olarak gözükmektedir.

Çalışmalarda diyabetli hastalarda hepatit B seroproteksiyonu ile glisemik kontrol, diyabet süresi, insülin gereksinimi arasında ilişki bulunmadığı bildirilmektedir (29). Çalışmamızda literatürle uyumlu olacak şekilde T1DM' li hastalarda HBV seropozitif/ seronegatif gruplarda ortalama HbA1c düzeyleri arasında fark bulunmadı (Tablo 2), anti-HBs düzeyi ile HbA1c arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 5).

Ülkemizde hepatit A aşısı Eylül 2012 de ulusal aşı takvimine dahil edilmiş, Mart 2011 tarihinden sonra doğanlara ilki 18. ayda olmak üzere 6 ay arayla 2 doz olarak uygulanmaya başlanmıştır. Çalışmamızda hepatit A aşılması açısından bakıldığında T1DM grubundaki hastaların sadece %12,7 si hepatit A aşısının rutin aşılama programına girmesinden sonra doğan hastalardı. Anti-HAV IgG median değeri ve HAV seropozitif hasta oranı T1DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 1, şekil 1). Literatürde T1DM' li hastalarda HAV aşı etkinliği, HAV seroprevalansının değerlendirildiği çok az sayıda çalışma vardır. Bölgeimizden Atabek ve ark. T1DM çocuklarda hepatit seroprevalansını değerlendirdikleri çalışmalarında kontrol grubuyla diyabetli grup arasında anti-HAV seropozitifliği açısından fark olmadığı bildirilmiştir (30). T1DM ve tip 2 diyabetes mellituslu (T2DM) hastalarda T hücre bağımlı hepatit A viral antijen yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada T1DM' li grupta HAV aşısına karşı bozulmuş primer antikor cevabı elde edildiği, HAV aşı sonrası median anti-HAV titresinin T1DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu, T1DM' li hastalarda antijen sunan hücre- T hücre etkileşim seviyesindeki bozukluğu gösterecek şekilde antijenik uyarılı interferon- $\gamma$  ve interlökin- 13 salınımının azaldığı gösterilmiştir (31). T1DM hastalarında düşük HAV antikor yanıtının HLA DR3, 4 ekspresyonu ile ilişkili olduğu, T1DM' li hastalarda T hücre bağımlı aşı antijenlerine karşı birincil antikor yanıtının azaldığı ve ek doz (booster) aşılama ile defektin üstesinden gelinebileceği bildirilmiştir (31). Literatürde hepatit A seroproteksiyonu ve anti-HAV IgG antikor düzeyleri ile glisemik kontrol arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Eibl ve ark. benzer glisemik kontrol düzeyine sahip T1DM ve T2DM' li hastalarda hepatit A aşısı sonrası anti-HAV antikor düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında, anti-HAV IgG düzeylerinin T1DM' li hastalarda düşük, T2DM' li hastalarda kontrol grubuyla benzer olduğu ve hiperglisemi ile anti-HAV IgG düzeyleri arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (31). Çalışmamızda T1DM' li hastalarda HAV seropozitif/ seronegatif gruplarda ortalama HbA1c düzeyleri farksızdı (Tablo 3), anti-HAV IgG antikor düzeyleri ile HbA1c arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 5). Çalışma

sonuçlarımız 2011 yılından önce doğan şu anda 8 yaş üstünde olan hastalarda HAV seropozitiflik oranının çok düşük olduğunu, HAV aşısının rutin aşılama programına dahil edilmesinden sonra aşı etkinliğini gösterir şekilde HAV seropozitifliğinin arttığını göstermiştir (Tablo 4). Her ne kadar hepatit A kendini sınırlayan benign seyirli bir enfeksiyon olsada, ilerleyen yaşla birlikte komplikasyon riskinin arttığı bilinmektedir (7). Ulusal aşı şemasına girmeden önceki yüksek HAV seronegatiflik oranları, ilerleyen yaşla birlikte artan komplikasyon riski, enfeksiyona bağlı diyabette glisemik kontrolün bozulma ihtimalleri göz önüne alınarak T1DM' li hastaların hepatit A serolojisinin değerlendirilerek gerekli olgularda aşı uygulanması uygun bir yaklaşım olarak gözükmektedir. Diyabetik çocuklarda aşı etkinliği, booster doz gereksinimi ve zamanlamasını belirlemek; T1DM' de aşılara karşı immünolojik yanıtlardaki patolojik sapmaları değerlendirebilmek için daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubunu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Çalışmamızda göstermiş olduğumuz T1DM' li hastalardaki düşük anti-HBs, anti-HAV IgG titreri ile düşük HAV ve HBV seropozitif hasta oranları T1DM' li hastalarda HAV ve HBV aşılarna karşı immünolojik yanıtın yetersiz olduğunu düşündürmektedir. İlk tanıda T1DM' li hastalarda HAV ve HBV serolojileri çalışılmalı, seronegatif hastalar aşılanmalı ve aşı yanıtları kontrol edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Sağlam H. Diyabet ve Enfeksiyonlar. *Güncel Pediatri* 2004; 2: 44–52.
2. Pozzilli P, Arduini P, Visalli N, et al. Reduced protection against hepatitis B virus following vaccination in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1987; 30: 817–9.
3. Mormile R. Hepatitis B vaccine non response: A predictor of latent autoimmunity? *Med Hypotheses* 2017; 104: 45–7.
4. Leonardi S, Vitaliti G, Garozzo MT, et al. Hepatitis B vaccination failure in children with diabetes mellitus? The debate continues. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 448–52.
5. Vitaliti G, Praticò AD, Cimino C, et al. Hepatitis B vaccine in celiac disease: yesterday, today and tomorrow. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 838–845.

6. Arslanoğlu I, Çetin B, İşgüven P, et al. Anti-HB Response to Standard Hepatitis B Vaccination in Children and Adolescents with Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2002; 15: 389–96.
7. Yoldaş Ö, Bulut A, Altındiş M. Hepatit A Enfeksiyonlarına Güncel Yaklaşım. *Viral Hepatit Dergisi* 2012; 18: 81–6.
8. Çetinkol Y, Yıldırım AA. The Seroprevalence of Viral Hepatitis A in Patients Who Had Been Consulted at Ünye State Hospital. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2011; 12: 18–22.
9. Tekay F. Hakkari Devlet Hastanesine Başvuran 0-14 Yaş Grubu Çocuklarda Hepatit A Sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33: 245–7.
10. Arabacı F, Oldacay M. The seroprevalance of Hepatitis A in Different Age Groups and Hepatitis A Incidence in Acute Hepatitis Cases in The Çanakkale Province. *J Pediatr Inf* 2009; 3: 58–61.
11. Ceyhan M, Yıldırım I, Kurt N, et al. Differences in hepatitis A seroprevalence among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. *J Viral Hepat* 2008; 15: 69–72.
12. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Dergisi* 2013; 27: 128–134.
13. Elrashidy H, Elbahrawy A, El-Didamony G, et al. Antibody levels against hepatitis B virus after hepatitis B vaccination in Egyptian diabetic children and adolescents. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 2002–6.
14. Zhang X, An J, Tu A, et al. Comparison of immune persistence among inactivated and live attenuated hepatitis a vaccines 2 years after a single dose. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12: 2322–6.
15. Noyan N, Aycan S. Ülkemizde rutin aşılama programları ve uygulamada karşılaşılan sorunlar. *Klinik Çocuk Forumu Pediatrik Aşılar Özel Sayısı* 2002; 2: 1–8.
16. De Silvestri A, Pasi A, Martinetti M, et al. Family study of non-responsiveness to hepatitis B vaccine confirms the importance of HLA class III C4A locus. *Genes Immun* 2001; 2: 367–72.
17. Schuenke KW, Cook RG, Rich RR. Binding specificity of a class II-restricted hepatitis B epitope by DR molecules from responder and nonresponder vaccine recipients. *Hum Immunol* 1998; 59: 783–93.
18. Mormile R. Hepatitis B virus vaccination failure in celiac disease and type 1 diabetes: what is the truth? *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 1049.
19. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 259–65.
20. Martinetti M, De Silvestri A, Belloni C, et al. Humoral response to recombinant hepatitis B virus vaccine at birth: role of HLA and beyond. *Clin Immunol* 2000; 97: 234–40.

- 21.** Wang C, Tang J, Song W, et al. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004; 39: 978–88.
- 22.** Godkin A, Davenport M, Hill AVS. Molecular analysis of HLA class II associations with hepatitis B virus clearance and vaccine nonresponsiveness. *Hepatology* 2005; 4: 1383–90.
- 23.** Hermann R, Knip M, Veijola R, et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 Diabetes, indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia* 2003; 46: 420–5.
- 24.** Marseglia G, Alibrandi A, d’Annunzio G, et al. Long term persistence of anti-HBs protective levels in young patients with type 1 diabetes after recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2000; 19: 680–3.
- 25.** Halota W, Muszyńska M, Pawłowska M. Hepatitis B virus serologic markers and anti-hepatitis B vaccination in patients with diabetes. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR516–9.
- 26.** Çetin BD, Arslanoğlu İ, İşgüven P, et al. Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlarda Standart Hepatit B Aşılmasının Etkinliği. *Viral Hepat J* 2001; 7 (1).
- 27.** Onal Z, Ersen A, Bayramoğlu E, et al. Seroprotection status of hepatitis B and measles vaccines in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 1013–7.
- 28.** Ficioğlu C, Mikla S, Midilli K, et al. Reduced immune response to hepatitis B vaccine in children with insulin dependent diabetes. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 687–90.
- 29.** Schillie SF, Spradling PR, Murphy TV. Immune response of hepatitis B vaccine among persons with diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2012; 35: 2690–7.
- 30.** Atabek ME, Kart H, Erkul I. Prevalence of hepatitis A, B, C and E virus in adolescents with type-1 diabetes mellitus. *Int J Adolesc Med Health* 2003; 15: 133–7.
- 31.** Eibl N, Spatz M, Fischer GF, et al. Impaired primary immune response in type-1 diabetes: results from a controlled vaccination study. *Clin Immunol* 2002; 103: 249–59.

# AFYONKARAHİSAR İLİNDE ÜRETİLEN VE TÜKETİME SUNULAN BAZI ET VE SÜT ÜRÜNLERİNİN MİKROBİYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

## MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF SOME MEAT AND DAIRY PRODUCTS PRODUCED AND CONSUMED IN AFYONKARAHİSAR

Merih ŞİMŞEK

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

### ÖZ

**AMAÇ:** İnsan sağlığı için önemli bir yere sahip olan et ve süt ürünlerinin yapısındaki maddeler nedeniyle pek çok mikroorganizmanın gelişmesi için çok iyi bir ortam oluşturmaktadır. Bu durumdan yola çıkarak, Afyonkarahisar ilinde satışa sunulan süt, yoğurt, peynir, sucuk, pastırma ve etin mikrobiyolojik özelliklerinin ve standartlara uygunluğunun araştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Her bir gıda çeşidine ait örneklerden ayrı ayrı 30 süt ürünü ve 30 et ürünü olmak üzere 60 adet ürün soğuk zincir kuralına uygun olarak taşınmış ve ürünler mikrobiyolojik açıdan incelenmiştir. Bu çalışmaya, incelenmek üzere, çiğ süt, yoğurt, taze peynir, çiğ et, sucuk ve pastırma örnekleri dahil edilmiştir. Toplam aerobik mezofilik bakteri, maya-küf, *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella* ve Koliform grubu mikroorganizmaların varlığı incelenecek olan gıda örneklerinin her birinden 10'ar g/ml alınarak,  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  olmak üzere bir seri dilüsyonları hazırlanmıştır. Uygun besiyerleri ve optimum inkübasyon şartlarında, aerobik mezofilik bakteri, maya-küf, *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella* ve Koliform grubu mikroorganizmaların sayısı belirlenmiştir.

**BULGULAR:** Sütteki en yüksek aerobik mezofilik bakteri ve koliform bakteri sayısı  $5,5 \times 10^4$  kob/g ve  $1,5 \times 10^3$  kob/g; Yoğurtta en yüksek aerobik mezofilik bakteri, koliform bakteri ve küf-maya sayısı  $2,7 \times 10^3$  kob/g,  $3,0 \times 10^6$  kob/g ve  $2,2 \times 10^3$  adet/g; Peynirdeki en yüksek aerobik mezofilik bakteri, koliform bakteri ve küf-maya sayısı  $2,9 \times 10^3$  kob/g,  $3,7 \times 10^3$  kob/g ve  $7,8 \times 10^1$  adet/g olarak belirlenmiştir. Sucuktaki en yüksek küf-maya ve stafilokok sayısı  $2,8 \times 10^2$  adet/g ve  $6,0 \times 10^2$  kob/g; Pastırmadaki en yüksek küf-maya ve stafilokok sayısı  $3,9 \times 10^3$  adet/g ve  $9,8 \times 10^4$  kob/g; Çiğ etteki en yüksek mezofilik aerobik bakteri ve stafilokok bakteri  $7,5 \times 10^2$  kob/g ve  $3,8 \times 10^5$  kob/g olarak belirlenmiştir. Bu bilgilerle birlikte, süt ve ürünleri için, aerobik mezofilik bakteri, koliform bakteri, küf-maya ve *S. aureus*'un bulunma yüzdeleri sırasıyla, %57, %53, %33, %23 olarak belirlenmiştir. Et ve ürünleri için, aerobik mezofilik bakteri, küf-maya, *S. aureus*'un bulunma yüzdeleri sırasıyla, %13, %40, %70 olarak belirlenmiştir.

**SONUÇ:** Hiçbir örnekte, *Salmonella* ve *E. coli*'ye rastlanmamıştır. Gıda örneklerinin çoğunun Türk Gıda Kodeksi Et ve Süt Ürünleri Tebliğine uygun olduğu ve mikrobiyolojik açıdan yeterli bir kalitede olduğu belirlenmiştir. Ancak, bazı örneklerde ürünlerin ürün işleme, taşıma ve saklama koşullarına bağlı belirli düzeylerde kontaminasyon olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak veriler, süt sağımında hijyenin, açıkta süt satılmamasının ve çiğ süttten peynir üretiminin tercih edilmemesinin önemini ortaya koymaktadır. Et ürünlerinin kontaminasyonlarını ve mikroorganizma üremesini önlemek amacıyla kesim ve satış noktalarındaki mikrobiyolojik denetimin artırılması gerektiği görüşüne varılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Mikrobiyolojik özellikler, Et ve süt ürünleri, Gıdalarda bakteri sayımı.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Meat and dairy products, which have an important place for human health, create a very good media for the development of many microorganisms due to the substances in their structure. Based on this situation, it was aimed to investigate the microbiological characteristics and compliance with the standards of milk, yoghurt, cheese, sausage, pastrami and meat offered for sale in Afyonkarahisar.

**MATERIAL AND METHODS:** A total of 60 products from samples of each food type, including 30 dairy products and 30 meat products, were transported in accordance with the cold chain rule and the products were examined microbiologically. Raw milk, yoghurt, fresh cheese, raw meat, sausage and bacon samples were included in this study for analysis. Total Aerobic mesophilic bacteria, yeast-mold, coliform bacteria, *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella* and Coliform group microorganisms were taken 10 g / ml from each of the food samples to be examined, and serial dilutions were prepared as  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ . The numbers of aerobic mesophilic bacteria, yeast-mold, *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella* and Coliform group microorganisms were determined under suitable media and optimum incubation conditions.

**RESULTS:** The highest number of aerobic mesophilic bacteria and coliform bacteria in milk is  $5.5 \times 10^4$  cfu/g and  $1.5 \times 10^3$  cfu/g; The highest number of aerobic mesophilic bacteria, coliform bacteria and fungus in yogurt was  $2.7 \times 10^3$  cfu/g,  $3.0 \times 10^6$  cfu/g and  $2.2 \times 10^3$  units/g; The highest number of aerobic mesophilic bacteria, coliform bacteria and fungus in cheese were determined as  $2.9 \times 10^3$  cfu/g,  $3.7 \times 10^3$  cfu/g and  $7.8 \times 10^1$  units/g. The highest number of fungus and staphylococci in sausage is  $2.8 \times 10^2$  units/g and  $6.0 \times 10^2$  cfu/g; The highest number of fungus and staphylococcus bacteria in pastrami was  $3.9 \times 10^3$  units/g and  $9.8 \times 10^4$  cfu/g; The highest mesophilic aerobic bacteria and staphylococcus bacteria in raw meat were determined as  $7.5 \times 10^2$  cfu/g and  $3.8 \times 10^5$  cfu/g. For milk and milk products, the percentages of the presence of aerobic mesophilic bacteria, coliform bacteria, mold-yeast and *S. aureus* were determined as 57%, 53%, 33%, 23%, respectively. For meat and its products, the percentages of the presence of aerobic mesophilic bacteria, mold-yeast, *S. aureus* were determined as 13%, 40% and 70%, respectively.

**CONCLUSIONS:** *Salmonella* and *E. coli* were not found in any sample. It has been determined that most of the food samples comply with the Turkish Food Codex Meat and Dairy Products Communiqué and are of microbiologically sufficient quality. However, in some instances, it was thought that there might be certain levels of contamination of the products due to product handling, transportation and storage conditions. As a result, the data revealed the importance of hygiene in milking, not selling milk in the open and not choosing cheese production from raw milk. It was concluded that the microbiological control at slaughtering and sales points should be increased in order to prevent contamination of meat products and microorganism growth.

**KEYWORDS:** Microbiological properties, Eat and dairy products, Bacteria counts in food.

**Geliş Tarihi / Received:** 16.11.2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 04.12.2020

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr.Öğr.Üyesi Merih ŞİMŞEK

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

**E-mail:** smerih16@gmail.com

**Orcid No :** 0000-0003-2484-5609

## GİRİŞ

Süt, sağlıklı yaşam için önemli gıdalardan biridir. Süt, soğuk zinciri bozulduğunda yada sterilizasyon işleminde yapılacak bir eksiklikte kısa sürede mikroorganizmaların kolayca üreyebildiği besiyerine dönüşmektedir. Bunun için bir dizi önlemler alınmalıdır. Bunlardan en önemlileri, sütün ısı işlem görmesi, işlenmesi, soğuk zincir şartlarında tüketiciye ulaşması ve çiğ sütlerin açıkta satılmamasıdır. Süt ve süt ürünlerindeki en önemli bulaş riski Bruselloz'da ortaya çıkmaktadır. Besin kaynaklı enfeksiyon ve intoksikasyon vakalarının büyük bir kısmı süt ve süt ürünlerinden kaynaklanmaktadır (1).

Hayvandan ve sağıcının şartlarından süte en çok bulaşan mikroorganizmalar *S. aureus*, *E. coli*, *C. pyogenes*, *S. agalactia*, *B. subtilis* gibi mikroorganizmalardır (1,2). Taze tüketilen ve çiğ süten üretilen peynirler de bulaş kaynağıdır. İlkel şartlarda üretilen ve semt pazarlarında satılan süt ve süt ürünlerinde mikroorganizma sayı ve çeşitliliği oldukça fazladır.

Et ürünleri genellikle pastörizasyon ile korunmaktadır. Çiğ et ve işleme ile hazırlanan ürünlerde çevreden, alet ve ekipmanlardan ve personelden kaynaklanan kontaminasyonlar ile karşılaşmaktadır. Yine hayvan kesimi sırasında, hava, eller, kesim alet ve ekipmanları gibi bir çok faktör sayesinde mikroorganizmalar ete bulaşabilmektedir (2). Ette aerobik mezofilik bakteriler, *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Enterococcus*, *Alcaligenes*, *Pseudomonas*, gibi mikroorganizmalar bulunabilmektedir. Et ürünlerinde ise *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostococcus*, *Staphylococcus* gibi bakteriler bulunabildiği gibi, küf ve mayalar da bulunabilmektedir. Özellikle et ve et ürününün tüketilmesi ile çeşitli enfeksiyonlar ve intoksikasyonlar görülebilmektedir.

Enfeksiyon ve intoksikasyonlara neden olabilecek patojenler arasında *Campylobacter*, *Salmonella*, *C. perfringens*, *S. aureus*, *E. coli* O157:H7 ve *L. monocytogenes* bulunmaktadır.

Bu mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonlar özellikle immünkompromize hastalarda, yaşlı ve çocuklarda ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedirler(3). Bu bilgilerden yola çıkarak, bu çalışmamızda, Afyonkarahisar ilinde satışa sunulan çiğ süt, yoğurt, taze peynir, sucuk,

pastırma ve etlerin mikrobiyolojik özelliklerinin belirlenmesi ve standartlara uygunluğunun incelenerek sağlığı tehdit edebilecek muhtemel mikroorganizma varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Gereç:** Afyonkarahisar ilindeki çeşitli yerel üretimli satış merkezlerinden alınan ve her bir gıda çeşidine ait örneklerden satış ambalajı içerisinde her birinden, ayrı ayrı 30 süt ürünü ve 30 et ürünü olmak üzere 60 adet ürün soğuk zincir (4°C/10°C) kuralına uygun olarak taşınmış ve ürünler mikrobiyolojik açıdan incelenmiştir. Bu çalışmaya, incelenmek üzere, çiğ süt, yoğurt, taze peynir, çiğ et, sucuk (ısı işlem görmemiş) ve pastırma (ısı işlem görmemiş) örnekleri dahil edilmiştir (Ürünlerin alındığı yer bilgileri ve firma isimleri saklı tutulmuştur). Çalışmaya dahil edilen ürünler 60 farklı satış noktasından alınarak 30 et ürünü ve 30 süt ürünü şeklinde örneklem sayısı belirlenmiştir.

**Yöntem:** Toplam Aerobik mezofilik bakteri, maya-küf, koliform bakteri, *S. aureus* varlığı incelenen gıda örneklerinin her birinden 10'ar g/ml alınarak, steril bir kaba konulup üzerine 90 ml steril ringer çözeltisi eklenmiştir. Homojenizasyonu sağlandıktan sonra  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  olmak üzere bir seri dilüsyonları hazırlanmıştır. Toplam aerobik mezofilik bakteri sayısının belirlenmesinde Standart Plate Count Agar besiyeri kullanılmıştır. Sonrasında, 30 °C'de 48 saat inkübe edilmiştir. Maya-küf sayımı için, Potato Dextrose Agar besiyerine ekimleri yapılmış ve 5 gün 25°C'de ve 37°C'de inkübe edilmiştir.

**Koliform Grubu:** Mikroorganizmaların belirlenmesi ve sayımı için Violet Red Bile Agar besiyeri kullanılmıştır. Bu mikroorganizmalar inkübasyon için 24-48 saat 37°C'de tutulmuşlardır.

Bakteri sayımı için dökme plak sayım metodu kullanılmıştır. Toplam *S. aureus* sayımı için ise Baird-Parker Agar'a yayma ekimi kullanılmıştır.

İnkübasyonları, 24-48 saat 37°C'de sağlanmıştır. Son olarak, bakteri sayımı yapılmıştır. *E. coli* tayininde *Chomogenic E. coli Colifom Agar* kullanılmıştır (Gıda örneklerinin her birinden 10'ar g/ml alınarak seri dilüsyonları hazırlanılarak gerçekleştirilmiştir). Bunlar, 30°C'de 24 saat süre ile

inkübe edilmiştir. Kırmızı renkli koloniler *E. coli* olarak adlandırılmıştır. *Salmonella* tayini için, 25 g numune 225 ml laktoz brot içinde 37°C' de 24 saat inkübe edilmiştir. Bu süspansiyondan, 10 ml Tetrathionat brot (TB Broth) besiyerine 1 ml ilave edilmiştir ve 37°C' de 18-24 saat inkübas-yona bırakılmıştır. Sonrasında, Ksiloz Lizin Desoksicolat Agar'a ekim yapılmıştır. Şüpheli koloniler Triple Sugar Iron Agar'a alınmıştır ve 37°C' de 24 saat inkübasyona tabi tutulmuştur (4,5).

## ETİK KURUL

Bu araştırma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (07.09.2018 tarih ve 2018/199 sayılı karar)

## BULGULAR

En çok mikroorganizma üremesinin görüldüğü gıda ürünlerinin yoğurt ve peynir olduğu bulunmuştur (Tablo 1). En az üremenin görüldüğü ürünün işlenmiş bir gıda olan pastırma olduğu belirlenmiştir (Tablo 2). Süt ve ürünleri için, aerobik mezofilik bakteri, koliform bakteri, küf-maya ve *S. aureus*'un bulunma yüzdesi sırasıyla, %57, %53, %33, %23 olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Et ve ürünleri için, aerobik mezofilik bakteri, küf-maya, *S. aureus*'un bulunma yüzdesi sırasıyla, %13, %40, %70 olarak belirlenmiştir (Tablo 2). Mikrobiyolojik açıdan analizleri yapılan et, süt, yoğurt ve peynir örneklerine ait mikrobiyolojik sonuçlar tablolarda ayrıntılı olarak detaylandırılmıştır (**Tablo 1 ve Tablo 2**).

**Tablo 1:** Afyonkarahisar'da üretilen bazı süt ve süt ürünlerinin mikrobiyolojik özellikleri

Örnek No	Mikroorganizma Sayısı					
	Aerobik mezofilik bakteri kob/gr(ml)	<i>E.coli</i> kob/gr(ml)	Maya-Küf adet/gr(ml)	Koliform grup bakterisi kob/gr(ml)	<i>Salmonella spp.</i> kob/gr(ml)	<i>S.aureus</i> kob/gr(ml)
<b>YOĞURT</b>						
1	<10	-	<10	-	-	-
2	-	<10	-	-	-	-
3	<10	-	<10	3,1 x10 <sup>3</sup>	-	-
4	3,3 x10 <sup>2</sup>	-	1,5 x10 <sup>3</sup>	-	-	-
5	2,7 x10 <sup>3</sup>	-	2,2 x10 <sup>3</sup>	3,7 x10 <sup>2</sup>	-	-
6	<10	-	-	-	-	-
7	<10	-	-	3,0 x10 <sup>6</sup>	-	-
8	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	1,0 x10 <sup>3</sup>	-	-
10	<10	-	<10	1,0 x10 <sup>3</sup>	-	-
En düşük	<10	-	<10	1,0 x10 <sup>3</sup>	-	-
En yüksek	2,7 x10 <sup>3</sup>	-	2,2 x10 <sup>3</sup>	3,0 x10 <sup>6</sup>	-	-
<b>ÇİĞ SÜT</b>						
1	-	-	-	1,5 x10 <sup>3</sup>	-	-
2	-	-	-	<10	-	-
3	7,4 x10 <sup>3</sup>	-	-	2,8 x10 <sup>3</sup>	-	-
4	4,2 x10 <sup>3</sup>	-	-	-	-	-
5	2,7 x10	-	-	-	-	-
6	6,2 x10 <sup>3</sup>	-	-	1,3 x10 <sup>3</sup>	-	-
7	6,2 x10 <sup>3</sup>	-	-	<10	-	-
8	5,5 x10 <sup>4</sup>	-	-	1,1 x10 <sup>2</sup>	-	-
9	-	-	-	<10	-	-
10	4,2 x10 <sup>3</sup>	-	-	<10	-	-
En düşük	4,2 x10 <sup>3</sup>	-	-	<10	-	-
En yüksek	5,5 x10 <sup>4</sup>	-	-	1,5 x10 <sup>3</sup>	-	-
<b>PEYNİR</b>						
1	1,3 x10 <sup>2</sup>	-	-	<10	-	<10
2	<10	-	4,8 x10 <sup>1</sup>	<10	-	<10
3	<10	-	<10	<10	-	2,4 x10 <sup>1</sup>
4	1,3 x10 <sup>2</sup>	-	1,5 x10 <sup>1</sup>	<10	-	-
5	1,3 x10 <sup>2</sup>	-	<10	3,7 x10 <sup>3</sup>	-	-
6	2,9 x10 <sup>3</sup>	-	-	-	-	5,7 x10 <sup>2</sup>
7	<10	-	-	-	-	<10
8	<10	-	7,8 x10 <sup>1</sup>	-	-	-
9	<10	-	1,8 x10 <sup>1</sup>	-	-	1,1 x10 <sup>1</sup>
10	<10	-	<10	<10	-	<10
En düşük	<10	-	<10	<10	-	<10
En yüksek	2,9 x10 <sup>3</sup>	-	7,8 x10 <sup>1</sup>	3,7 x10 <sup>3</sup>	-	5,7 x10 <sup>2</sup>
MO Üreme Oranı (%) n=30	17 (%57)	-	10 (%33)	16 (%53)	-	7 (%23)

MO: Mikroorganizma

**Tablo 2:** Afyonkarahisar'da üretilen bazı et ve et ürünlerinin mikrobiyolojik özellikleri

Örnek No	Mikroorganizma Sayısı					
	Aerobik mezofilik bakteri kob/gr(ml)	<i>E.coli</i> kob/gr(ml)	Maya-Küf adet/gr(ml)	Koliform grup bakterisi kob/gr(ml)	<i>Salmonella spp.</i> kob/gr(ml)	<i>S.aureus</i> kob/gr(ml)
<b>ÇİĞ ET</b>						
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	<10
3	7,5 x10 <sup>2</sup>	-	-	-	-	<10
4	2,4 x10 <sup>1</sup>	-	-	-	-	<10
5	-	-	-	-	-	3,8 x10 <sup>5</sup>
6	-	-	-	-	-	1,8 x10 <sup>5</sup>
7	2,3 x10 <sup>1</sup>	-	-	-	-	-
8	2,9 x10 <sup>2</sup>	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	<10
10	2,3 x10 <sup>1</sup>	-	-	-	-	<10
En düşük	2,3 x10 <sup>1</sup>	-	-	-	-	<10
En yüksek	7,5 x10 <sup>2</sup>	-	-	-	-	3,8 x10 <sup>5</sup>
<b>SUCUK*</b>						
1	-	-	<10	-	-	3,6 x10 <sup>1</sup>
2	-	-	<10	-	-	<10
3	-	-	2,8 x10 <sup>2</sup>	-	-	1,0 x10 <sup>1</sup>
4	-	-	7,1 x10 <sup>3</sup>	-	-	<10
5	-	-	9,3 x10 <sup>1</sup>	-	-	6,0 x10 <sup>2</sup>
6	-	-	-	-	-	<10
7	-	-	-	-	-	<10
8	-	-	-	-	-	<10
9	-	-	<10	-	-	1,0 x10 <sup>1</sup>
10	-	-	<10	-	-	3,3 x10 <sup>1</sup>
En düşük	-	-	<10	-	-	<10
En yüksek	-	-	2,8 x10 <sup>2</sup>	-	-	6,0 x10 <sup>2</sup>
<b>PASTIRMA*</b>						
1	-	-	3,9 x10 <sup>3</sup>	-	-	<10
2	-	-	<10	-	-	<10
3	-	-	<10	-	-	<10
4	-	-	-	-	-	<10
5	-	-	8,2 x10 <sup>1</sup>	-	-	<10
6	-	-	-	-	-	<10
7	-	-	-	-	-	<10
8	-	-	6,1 x10 <sup>2</sup>	-	-	2,2 x10 <sup>1</sup>
9	-	-	<10	-	-	1,1 x10 <sup>1</sup>
10	-	-	<10	-	-	9,8 x10 <sup>1</sup>
En düşük	-	-	<10	-	-	<10
En yüksek	-	-	3,9 x10 <sup>3</sup>	-	-	9,8 x10 <sup>1</sup>
MO Üreme Oranı (%) n=30	4 (%13)	-	12 (%40)	-	-	21 (%70)

\*: Islı işlem görmemiş. - Üreme yok, MO: Mikroorganizma

## TARTIŞMA

Süt ve süt ürünleri herhangi bir nedenle kontamine olduğunda halk sağlığını önemli ölçüde tehdit eden unsurlar haline gelebilmektedir.

Çalışmamızda, çiğ süt için en yüksek aerobik mezofilik bakteri sayısı ve koliform grubu bakteri sayıları sırasıyla 5,5x10<sup>4</sup> kob/ml ve 1,5x10<sup>3</sup> kob/ml olarak belirlenmiştir. Sezgin ve Bektaş'ın yaptığı bir çalışmaya göre, incelenen süt örneklerinin koliform grubu bakteri sayıları en yüksek 2,2x10<sup>5</sup> kob/ml olarak belirtmişlerdir. Çalışmamız sonuçları bu çalışmadan biraz düşük saptanmıştır (6). Kıvanç ve ark. ise, toplam aerobik mezofilik bakteri sayısının en yüksek olarak 2,5x10<sup>9</sup> kob/ml olarak bulunduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamız sonuçları bu çalışmadan oldukça düşük bulunmuştur (7). Uraz ve Arslan'ın yaptığı çalışmaya göre, toplam bakteri sayısının en yüksek 8,0x10<sup>8</sup> kob/ml olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamız sonuçlarının, bu sonuçlara oldukça uzak olduğu belirlenmiştir (8). Çalışmamızda, yoğurt için en yüksek aerobik mezofilik bakteri, koliform bakteri sayısı ve küf-maya sayısı sırasıyla 2,7x10<sup>3</sup> kob/g, 3,0x10<sup>6</sup> kob/g ve 2,2x10<sup>3</sup> adet/g olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi bir çok çalışmada da yoğurtta tespit edilen maya-küf miktarı belirlenen TS (Türk Standartları) yoğurt standartlarının çok üstünde olduğu belirlenmiştir. Hatta bazı illerde yapılan çalışmalarda alınan tüm yoğurt örneklerinde üreme tespit edilmiştir (9,10).

Çalışmamızda, peynir için en yüksek aerobik mezofilik bakteri, koliform bakteri sayısı ve küf-maya sayısı sırasıyla  $2,9 \times 10^3$  kob/g,  $3,7 \times 10^3$  kob/g ve  $7,8 \times 10^1$  adet/g olarak belirlenmiştir. Bu konuda yapılmış bazı çalışmalara göre, ortalama aerobik mezofilik bakteri miktarını  $2,5 \times 10^6$  kob/g,  $7,7 \times 10^7$  kob/g ve  $1,2 \times 10^9$  kob/g gibi değerlerde bulmuşlardır (11,12,13). Bu sonuçlar çalışmamızın sonuçlarına göre oldukça yüksektir.

Koliform bakteriler, peynirde kısa sürede yapısal bozukluklara neden olmaktadır. Bu istenmeyen bir durumdur ancak çalışmamızda incelenen peynir örneklerinde bu oran çok yüksek olmakla birlikte var olan kadarıyla bile insan sağlığı açısından büyük risk taşımaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda da sonuçlarımıza benzer yada daha yüksek veriler elde edilmiştir (12,13). İncelenen peynir örneklerinde belirlenen maya-küf sayıları, yapılan diğer bir çok çalışmaya oranla oldukça düşük bulunmuştur (11,13).

Ete bulaşan mikroorganizmalar, patojen, indikatör ve saprofit olmak üzere üç grup altında toplanmaktadır. Bunlardan, koliform grubu mikroorganizmaların olgunlaşmış ve tüketime sunulmuş fermente sucuklarda fazla olmaması gerektiği bildirilmektedir (14,15). Çalışmamızda sucuklarda koliform grubu mikroorganizmaların bulunmamasının nedeninin, üretimde kullanılan hijyen ve teknoloji standartlarının oldukça yüksek olduğunu düşündürmektedir. Atasever ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sucukta ortalama toplam aerobik mikroorganizma, koliform grubu mikroorganizma, stafilocok, sırasıyla,  $5,7 \times 10^6$ ,  $7,4 \times 10^3$ ,  $3,2 \times 10^5$  kob/g olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, sucukta en yüksek değerler  $2,8 \times 10^2$  adet/g ile maya ve  $6,0 \times 10^2$  kob/g ile stafilocok olarak belirlenmiştir.

Bir karşılaştırma yapıldığında çalışmamızda koliform bakteri hiç bulunmazken stafilocok açısından da oldukça düşük olduğu belirlenmiştir (16). Nazlı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, sucuk numunelerinde saptanan ortalama total mezofilik aerobik mikroorganizma sayısı  $5,0 \times 10^6$  kob/g, koliform grubu mikroorganizma sayısı  $3,0 \times 10^3$  kob/g, stafilocok sayısı  $2,4 \times 10^4$  kob/g olarak bildirilmiştir (15). Çalışmamızda stafilocok sayısının diğer çalışmaya oranla oldukça düşük olduğu görülmektedir (Tablo 2). Kaban ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre stafilocok

türleri pastırma içerisinde oldukça yüksek oranlarda bulunmuştur. Çalışmamıza göre, en yüksek değer  $9,8 \times 10^4$  kob/g olarak oldukça yüksek olup benzer bir sonuca ulaşılmıştır (17). Bu çalışmada pastırmalardaki total mezofilik aerobik mikroorganizma sayısının oldukça yüksek olduğu ve bununla birlikte koliform bakterisinde anlamlı bir üremenin olmadığı görülmektedir.

Yapılan bazı araştırmalarda da çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir (18). Kotzekidou ve Lazarides ise pastırmanın çemen bölgesinde  $6,4 \times 10^4$  kob/g total mezofilik aerob mikroorganizma,  $4,5 \times 10^4$  kob/g enterokok,  $6,0 \times 10^2$  kob/g stafilocok türleri tespit etmişlerdir (19). Çalışmamızda ise sırasıyla, pastırma için en yüksek maya açısından  $3,9 \times 10^3$  adet/g ve stafilocok açısından  $9,8 \times 10^4$  kob/g olarak oldukça düşük değerlerde belirlenmiştir.

Çıtak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre, kuşbaşı ette  $4,5 \times 10^5$  kob/g total aerob mezofilik mikroorganizma,  $3,5 \times 10^5$  kob/g koliform bakteri,  $7,8 \times 10^4$  kob/g enterokok,  $4,3 \times 10^5$  kob/g *S. aureus* türü tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise kuşbaşı et için bu oran en yüksek,  $7,5 \times 10^2$  kob/g total aerob mezofilik mikroorganizma ve  $3,8 \times 10^5$  kob/g stafilocok türleri olarak belirlenmiştir (20). Görüldüğü üzere, çalışmamızda, diğer çalışmaya oranla ürünlerdeki bakteri sayısı biraz daha fazla olmakla birlikte yer yer benzerlik de göstermektedir.

Tokatta yapılan bir çalışmada çiğ et örneklerinin %75'inin *Salmonella* içerdiği, %50'sinin ise *E. coli* O157 açısından pozitif değer verdiği belirlenmiştir (21). Yapılan bir diğer çalışmada, çiğ kıyma örneklerinde *Salmonella spp.* %3,5, *L. monocytogenes* %16,5, *C. perfringens* %12 ve *B. cereus* %6 oranında belirlenmiştir (22). İstanbulda yapılan bir çalışmada toplam aerobik mikroorganizma, sucuk örneklerinin %53,3'ünde  $10^6$  kob/g'dan fazla, %40'ında  $10^4$  ile  $10^6$  kob/g arasında, %6,7'inde ise  $10^1$  kob/g'mın altında saptandığı, koliform grubu mikroorganizma sayıları, örneklerin %50'ünde  $10^5$  kob/g'dan fazla, %10'unda  $10^3$  ile  $10^5$  kob/g arasında, %40'ında ise,  $10^1$  kob/g'ın altında olduğu tespit edildiği görülmektedir. Ayrıca aynı çalışmada, Küf ve maya sayıları, örneklerin %23,3'ünde  $10^7$  kob/g'den büyük, %53,3'ünde  $10^5$ - $10^7$  kob/g arasında, %10'unda  $10^2$ - $10^5$  kob/g arasında ve

%13,3'ünde ise  $10^1$  kob/g'ın altında olduğu tespit edildiği görülmüştür (23). Çalışmamızda, süt ve ürünleri için, aerobik mezofilik bakteri, koliform bakteri, küf-maya ve *S. aureus*'un bulunma yüzdesi sırasıyla, %57, %53, %33, %23 olarak belirlenmiştir. Et ve ürünleri için, aerobik mezofilik bakteri, küf-maya, *S. aureus*'un bulunma yüzdesi sırasıyla, %13, %40, %70 olarak belirlenmiştir. Et ve süt ürünlerinin her birinin ayrı ayrı üç farklı numune üzerinde çalışıldığı göz önüne alındığında bu oranların diğer çalışmalara benzer yada altında oranlarda kaldığı gözlenmektedir.

Çalışmamızda, hiçbir örnekte, *Salmonella* ve *E. coli*'ye rastlanmamıştır. Gıda örneklerinin çoğunun Türk Gıda Kodeksi Et ve Süt Ürünleri Tebliği'ne uygun ve mikrobiyolojik açıdan yeterli bir kalitede olduğu belirlenmiştir. Bazı peynir örneklerinde standartları aşan üremeler peynirin açıkta ambalajlanmaması ve satılmaması gerekliliğini, peynir ve yoğurt örneklerinde maya-küf varlığının belirlenmesi durumu ise bu ürünlerin taze tüketilmesi veya uygun koşullarda saklanması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Normal sınırlar içinde olmakla birlikte çiğ sütte tespit edilen az sayıdaki aerobik mezofilik bakterilerin varlığı süt sağımında hijyenin, açıkta süt satılmamasının ve çiğ süttten peynir üretiminin tercih edilmemesinin önemini ortaya koymaktadır.

Ayrıca, çiğ et ve diğer et ürünlerinde görülebilecek olası kontaminasyonları ve mikroorganizma üremesini önlemek amacıyla kesim ve satış noktalarındaki mikrobiyolojik denetimin artırılması gerekmektedir. Böylece, yöresel olarak üretilen ve semt pazarlarında satılan ürünlerinde hijyen konusunda denetlenmesi gerektiği görüşüne varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Sağlam D, Şeker E. Gıda Kaynaklı Bakteriyel Patojenler. Kocatepe Vet J 2016; 9(2): 105-13.
2. Şenol A, Nazlı B. Fermente sucuklarda bozulmalara neden olan faktörlerin tespiti üzerine araştırmalar. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 1996; 22 (2): 355-70.
3. Drosinos EH, Mataragas M, Xiraphi N, Moschonas G, Gaitis F, Metaxopoulos J. Characterization of the microbial flora from a traditional Greek fermented sausage. Meat Science 2005; 69: 307-17.
4. Anonim. "Dökme Plak Tekniğiyle 30°C'ta Koloni Sayımı". Gıda ve Hayvan Yemleri Mikrobiyolojisi/Mikroorganizmaların Sayımı İçin Yatay Yöntem. TS ISO, Ankara: Türk Standartları Enstitüsü, 2014: 4833-1.
5. BAM, Bacteriological Analytical Manual, FDA, 8th Ed. Revision A, AOAC Gaithersburg, USA, 1998.
6. Sezgin E, Bektaş S. Trabzon'da satılan sokak sütlerinin bazı nitelikleri üzerine araştırmalar. Gıda 1988; 13 (6): 399-408.
7. Kıvanç M, Kunduhoğlu B, Ayaz B. Eskişehir'de tüketilen çiğ sütlerin bakteriyolojik kalitesinin halk sağlığı yönünden incelenmesi. Gıda 1992; 17(5): 327-33.
8. Uraz, T. Çiğ sütlerin bakteriyolojik niteliklerine göre sınıflandırılması. Gıda 1988; 13(6): 393-7.
9. Tayar M, Anar Ş, Şen C. Bursa'da tüketilen yoğurtların kalitesi. Gıda 1993; 18(3): 203-5.
10. Kırdar S, Gün, İ. Burdur'da tüketilen süzme yoğurtların fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik özellikleri. Gıda 2002; 27(1): 59-64.
11. Çağlar A, Türkoğlu H, Çakmakçı S. Urfa peynirinin yapılışı ve bileşimi üzerine araştırmalar. S.Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi 1996; 10(13): 115-24.
12. Şahan N, Var I, Akın SM. Taze Urfa peynirlerinin mikrobiyolojik özellikleri ve bazı patojen bakterilerin aranması. Tekirdağ: V. Süt ve Süt Ürünleri Sempozyumu 1998: 621-315.
13. Yetişmeyen A, Yıldız F. Ankara piyasasında satılan Urfa peynirlerinin mikrobiyolojik, kimyasal ve duyuşal niteliklerinin saptanması. Şanlıurfa: GAP II. Tarım Kongresi 2001: 259-68.
14. İnal T. Türk fermente sucuğunun bakteriyolojik kalitesi ve mikrobiyolojik standardizasyonu. Bornova Veteriner Araştırma Enstitüsü Dergisi 1973; 14: 95-103.
15. Nazlı B. Türk fermente sucuğu mikroflorasından elde edilmiş bir starter kültür kombinasyonunun sucuk kalitesi üzerine etkisinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 1995; 21: 217-35.
16. Atasever M, Keleş A, Güner A, Uçar G. Konya'da tüketime sunulan fermente sucukların bazı kalite nitelikleri. Veteriner Bilimleri Dergisi 1998; 14(2): 27-32.
17. Kaban G, Kaya M. Pastırmadan Katalaz Pozitif Kokların İzolasyonu ve İdentifikasyonu. Bolu: Türkiye 9. Gıda Kongresi, 2006.
18. Doğruer Y, Nizamlioğlu M, Gürbüz Ü, Kayaardı S. Çeşitli Çemen Karışımlarının Pastırmanın Kalitesine Etkisi. II. Turk J Vet Anim Sci 1998; 22: 221-30.
19. Kotzekidou P, Lazarides HN. Microbial stability and survival of pathogens in an intermediate moisture meat product. Lebensmittel Wiss.U Technol 1991; 24: 419-23.



**20.** Çıtak S, Gündoğan N, Kala E. Evaluation of Coliform and Enterococcus as Fecal Indicator Bacteria in Frozen Meat and Vegetables in Ankara. Turk Hij Den Biyol Derg 2009; 66(4): 145-51.

**21.** Çiçek Ü, Karabıyıklı Ş, Çabuk D, İyiekmekçi B, Kurbandurdiyev H, Cevahiroğlu H. Dana Etinin Bazı Fizikokimyasal ve Mikrobiyolojik Özellikleri Üzerine Farklı Ambalajlama Yöntemleri ve Depolama Süresinin Etkisi. JAFAG 2013; 30 (2): 62-70.

**22.** Gökmen M, Alişarlı M. Van İlinde Tüketime Sunulan Kıymaların Bazı Patojen Bakteriler Yönünden İncelenmesi. YYÜ Vet Fak Derg 2003; 14 (1): 27-34.

**23.** Pehlivanoğlu H, Nazlı B, Hüsniye İ, Çakır B. Piyasada Fermente Sucuk Olarak Satılan Ürünlerin Kalite Özelliklerinin Saptanması ve Geleneksel Türk Fermente Sucuğu ile Karşılaştırılması. İstanbul Üniv Vet Fak Derg 2015; 41 (2): 191-198.

## DİZ İÇİ HOFFA KÖKENLİ GANGLION KİSTİ ARTROSKOPİK EKSIZYONU VE DEBRİDMANI

### ARTHROSCOPIC EXCISION AND DEBRIDEMENT OF INTRA ARTICULAR GANGLION CYSTS ORIGINATING FROM HOFFA FAD PED IN THE KNEE

Yıldıray GENÇ<sup>1</sup>, Özgür KORKMAZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ahayim Özel Balat Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü  
<sup>2</sup>Medical Park Pendik Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

#### ÖZ

Ganglion kistleri vücudun çeşitli yerlerinde görülebilir. Diz içi ganglion kistleri dizde lokalize şişlik ile yada MR görüntüleme esnasında rastlantısal olarak belirlenir. Ganglion kistleri genellikle ön çapraz bağdan, menisküslerden, popliteus tendonundan ve infrapatellar yağ dokusu olan Hoffadan köken alabilirler. Diz içi ganglion kistlerinin cerrahi tedavisinde açık cerrahi yaklaşımlarla eksizyon yada artroskopi yardımlı eksizyon yapılabilir. Artroskopi yardımlı ganglion kisti eksizyonu cerrahi morbiditesinin azalığı, post op dönemde hareket kısıtlılığı olasılığının daha düşük olması ve hasta konforu açısından açık cerrahiye göre daha üstün bir yöntemdir. Artroskopik cerrahide rezidü ganglion kist duvarı bırakılmamasına özen gösterilmelidir. Diz içi ganglion kistlerinin cerrahi tedavisinde artroskopik debridman kolay ve morbiditesi düşük bir yöntemdir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Ganglion kisti, Artroskopi, Diz

#### ABSTRACT

Ganglion cysts can be seen in various parts of the body. Intra-articular ganglion cysts can be seen with localized swelling of the knee or detected during MR imaging coincidentally. Ganglion cysts may originate from the anterior cruciate ligament, the menisci, the popliteus tendon, and the infrapatellar fat tissue, Hoffa. Excision of intra-articular knee ganglion cysts can be performed with open surgical procedure or arthroscopy assisted. Arthroscopically assisted ganglion cystic excision surgery is superior to open surgery in terms of reduced surgical morbidity, lower probability of restraint in the post-op period and patient comfort. The Surgeon should be careful not to leave residual ganglion cyst wall in arthroscopy procedure. Arthroscopic debridement is an easy and low morbidity surgical treatment for intra-knee ganglion cysts.

**KEYWORDS:** Ganglion cysts, Arthroscopy, Knee

**Geliş Tarihi / Received:** 12.11.2018

**Kabul Tarihi / Accepted:** 17.06.2019

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Op.Dr.Özgür KORKMAZ

Medical Park Pendik Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

**E-mail:** ozkorkmaz00@yahoo.com

**Orcid No (Sirasıyla):** 0000-0002-4900-7372, 0000-0001-7068-2033

## GİRİŞ

Ganglion kistleri etyolojisi belli olmayan tümör benzeri lezyonlardır. Genellikle hyaluronik asit ve mukopolisakkaritleri içeren jelimsi bir sıvı içerirler (1). Dizde lokalize şişlik ile ortaya çıkabilir yada başka patolojilerin tanısına yönelik yapılan MR görüntülemeye rastlantısal olarak tespit edilebilirler. Ganglion kistleri genellikle ön çapraz bağdan, menisküslerden popliteus tendonundan ve infrapatellar yağ dokusu olan Hoffadan köken alabilirler (2). Hoffa kökenli ganglion kistleri terminal fleksiyon yada ekstansiyonda ağrı oluşturabilirler. Genellikle patellar tendonun lateralinde görülür. Patellar tendonun lateralinde mediale göre 4 kat daha fazla görülmektedir (2-4).

## VAKA SUNUMU

1 yıldır sağ dizde ağrı ve şişlik şikayetleri olan 35 yaşında erkek hasta poliklinikte görüldü. Hastanın şikayetlerinin spor yapma ve dizini zorladığı hareketlerle arttığı belirlendi. Hastanın anamnezinde bir travma hikayesi yoktu. Yapılan fizik muayenede dizin ön tarafında patellar tendon lateralinde yaklaşık 1x1 cm boyutlarında yumuşak doku kitlesi tespit edildi. Hastanın sağ dizinde efüzyon artışı ve enfeksiyon bulgusu yoktu.

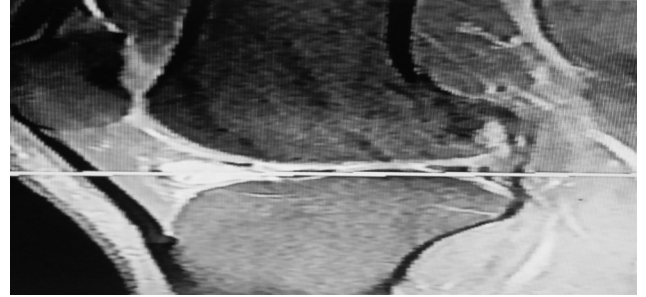
Dizin fleksiyon ve ekstansiyon hareket açıklıkları tamdı. Ekstansiyon ve fleksiyon hareketlerinin son derecelerinde dizin anterolaterinde yumuşak doku kitlesinin olduğu bölgede hassasiyet olduğu belirlendi. Hastanın dizinde bir instabilite bulgusuna rastlanılmadı. Lateral McMurray testi negatif olarak değerlendirildi.

Hastanın yapılan kan tahlilleri sonucunun normal sınırlarda olduğu görüldü. Çekilen iki yönlü diz grafilerinde kemik yapıyla ilgili bir patoloji tespit edilmedi. Çekilen MR sonrasında dizin ön yüzünde patellanın inferolateral bölgesinde Hoffa içerisinde T1'de hipointens T2'de hiperintens ganglion kisti ile uyumlu görüntüler tespit edildi (**Resim1,2**). Hastadan "Bilgilendirilmiş onam" (informed consent) alınarak diz artroskopisi önerildi.

Sonrasında hastaya diz artroskopisi yapıldı. Artroskopi esnasında ganglion kisti dışında eklem içi bir patoloji görülmedi (**Resim3,4**).



**Resim 1:** MR Aksiyal kesitteki ganglion kisti görüntüsü



**Resim 2:** MR Sagittal kesitteki ganglion kisti görüntüsü

Sonrasında hastaya diz artroskopisi yapıldı. Artroskopi esnasında ganglion kisti dışında eklem içi bir patoloji görülmedi (**Resim3,4**).



**Resim 3:** MR Sagittal kesitteki ganglion kisti görüntüsü



**Resim 4 :** Ganglion kistin debridman öncesini artroskopik görünümü

Artroskopik olarak shaver yardımıyla kistin dekompresyonu yapıldı. Kistin posteriorundaki duvarın eksiyonu yapıldı (**Resim5,6**). Cerrahi sonrası hasta ek bir fizik tedavi uygulamasına ihtiyaç duyulmadan günlük aktivitelerine geri döndü.

Cerrahi sonrası 1 yıl kontrolünde hastanın klinik bulgusu ve şikayeti yoktu.



**Resim 5** : Artrroskopik debridman esnasındaki kistin görünümü



**Resim 6** : Artrroskopik kist eksizyon sonrası görünüm

## TARTIŞMA

Eklem içi ganglion kistlerinin etyolojisi hakkında çeşitli teoriler vardır. En sık kabul gören üç teoriye göre sinovial herniasyon, travmalara sekonder ortaya çıkan müsinöz dejenerasyon ve embriyogenez esnasında sinovial dokunun ek-topik olarak bir bölgede lokalize olmasıdır (5).

Bu görüşlerden travmaya sekonder olarak ortaya çıkan müsinöz dejenerasyonun etyolojide en önemli faktör olduğu düşünülmektedir (6).

Eklem içi ganglion kistlerinin ayırıcı tanısında synovial sarkom, pigmente villonoduler sinovit, hemanjiom, lipoma arboresans ve infrapatellar yağ dokusuna uzanım gösteren meniskal kistler akılda tutulmalıdır (2).

Eklem içi ganglion kistlerinin tedavisinde konservatif ve cerrahi tedavi seçenekleri vardır.

Semptomatik olmayan ganglion kistlerinde periodik olarak görüntülleme yöntemleri ile takipler yapılabilir. Ultrasonografi eşliğinde yapılacak aspirasyonun hem tanısal hem de tedavi edici etkinliği vardır. Cerrahi tedavi istemeyen hastalarda ultrason eşliğinde yapılacak aspirasyon bir tedavi yöntemi olarak düşünülmelidir.

Açık cerrahi girişimler ile bütün kist duvarları ile birlikte eksize edilebilir (7). Cerrahi yöntemlerden bir diğeri de artroskopik olarak eklem içi ganglion kistinin dekompresyonu ve eksizyonudur. Artrroskopik cerrahi öncesi kistik yapının görüntüleme yöntemleri ile ganglion kisti olduğu belirlenmeli ve cerrahi esnasında artroskopik görüntülenme esnasında başka bir patoloji olduğu düşünüldüğünde artroskopik eksizyon yapılamayacaksa açık cerrahi girişim için hazırlıklı olunmalıdır. Artrroskopik kistin eksizyonu esnasında rezidu doku bırakılmamasına dikkat edilmelidir.

Diz içi ganglion kistlerinin cerrahi tedavisinde artroskopik debridman kolay ve morbiditesi düşük bir yöntemdir. Artrroskopik debridman esnasında rezidü doku bırakılmamasına özen gösterilmelidir ve artroskopik görüntülenme esnasında ganglion kisti dışında bir patoloji şüphesi oluşması durumunda artroskopik olarak eksize edilemeyecek bir kitle olursa açık cerrahi girişim için hazırlıklı olunmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Beaman FD, Peterson JJ. MR imaging of cysts, ganglia, and bursae about the knee. *Radiol Clin North Am* 2007;45(6):969-982, vi.
2. Krudwig WK, Schulte KK, Heinemann C. Intra-articular ganglion cysts of the knee joint: A report of 85 cases and review of the literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2004;12(2):123-129.
3. Kim MG, Kim BH, Choi JA et.al. Intra-articular ganglion cysts of the knee: clinical and MR imaging features. *Eur Radiol* 2001; 11:834-840.
4. Stäbler A, Glaser C, Reiser M. Musculoskeletal MR: knee. *Eur Radiol* 2000; 10:230-241.
5. Soren A. Pathogenesis and treatment of ganglion. *Clin Orthop Relat Res* 1966;48:173-179.
6. Roeser WM, Tsai E. Ganglion cysts of the anterior cruciate ligament. *Arthroscopy*. 1994;10(5):574-5.
7. David KS, Korula RJ. Intra-articular ganglion cyst of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2004;12(4):335-7.

## MEKANİK VENTİLATÖRDEKİ YENİDOĞAN BEBEĞİN BAKIMI

### NEONATAL CARE OF NEWBORN BABY ON MECHANICAL VENTILATION

Coşkun Fırat ÖZKEÇECİ<sup>1</sup>, Belma SAYGILI KARAGÖL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Kliniği

#### ÖZ

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde solunumun desteklenmesi amacıyla uygulanan mekanik ventilasyon mortalite ve morbidite üzerine etkili olan yöntemlerin başında gelmektedir. Solunumu desteklenen bebeklerin, mekanik ventilatör ile takibinde cilt bakımı, ağrı yönetimi, hava yolu güvenliğinin sağlanması, nemlendirme, vücut sıcaklığının korunması, beslenme, fizyoterapi konularında bakımı ve desteği tedavi sürecini etkileyen temel faktörleri oluşturmaktadır. Düzenli, dikkatli, yeterli daha da önemlisi uygun bakım yapılması mortalite ve morbidite oranlarını önemli oranda etkilemektedir. Bu yazıda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde solunum desteğine ihtiyaç duyulan ve mekanik ventilatör ile solunumu desteklenen bebeklerin bakımındaki önemli noktalardan bahsedilecektir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Mekanik ventilasyon, Yenidoğan bakım, Neonatoloji

#### ABSTRACT

Mechanical ventilation for respiratory support is one of the most effective methods for mortality and morbidity in neonatal intensive care units. Skin care, pain management, airway safety, humidification, protection of body temperature, nutrition, physiotherapy are the main factors affecting the treatment process in the follow-up of babies with a mechanical ventilator. Regular, careful, adequate and appropriate care has a significant impact on mortality and morbidity rates. In this article, important key points in the care of babies who require respiratory support in the neonatal intensive care unit and whose respiration is supported by a mechanical ventilator will be discussed.

**KEYWORDS:** Mechanical ventilation, Newborn, Care, Neonatology

**Geliş Tarihi / Received:** 17.01.2019

**Kabul Tarihi / Accepted:** 24.12.2019

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Doç.Dr.Belma SAYGILI KARAGÖL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**E-mail:** belmakaragol@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-3954-6428, 0000-0003-3728-9613

## GİRİŞ

Yenidoğan bebeklerde solunum yetmezliğinin desteklenmesi amacıyla uygulanan mekanik ventilasyon, morbidite ve mortalite oranlarını önemli oranda etkilemektedir. Bebeklerin bakımı yenidoğan konusunda uzmanlaşmış hekimlerin liderliğinde; yenidoğan hemşiresi ve diğer sağlık personellerini de içeren multidisipliner yaklaşım ile sağlanmalıdır (1). Yenidoğanlarda mekanik ventilasyon; solunum işlevi yetersiz olan veya solunumu olmayan bebeklerde alveolar ventilasyon yoluyla oksijenizasyonu ve biriken karbondioksitin atılımını sağlamak, solunumu rahatlatmak ve desteklemek amacıyla kullanılır (2). Mekanik ventilasyonda izlemin temel amacı; bebeğin en kısa sürede mekanik ventilatörden ayrılabilir aşamaya gelebilmesidir. Bu nedenle bebeğin dakikadaki solunum ve kalp atım sayısının, vücut ısısının yaşa göre normal seyretmesini ve uygulanan bakımların tam ve zamanında yapılmasını sağlamak çok önemlidir (1,3). Bu bebeklere minimum dokunma ve maksimum gözlem prensibi ile yaklaşılması gerektiği unutulmamalıdır. Bu yazıda, mekanik ventilatördeki bebeğin bakımı ve monitörizasyonu hakkında önemli noktalardan bahsedilecektir.

### HAVA YOLU GÜVENLİĞİ VE ASPİRASYON

Yenidoğanın mekanik ventilasyonu; solunum işlevi yetersiz olan veya solunumu olmayan bebeklerde solunumu rahatlatmak ve desteklemek amacıyla kullanılır. Takipne, hiperpne, taşikardi, burun kanadı solunumu, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması ve inleme solunum işlevinin yetersiz olduğunu anlamamızı sağlayan bulgulardır. Bu bulgular, solunum iş yükünün artmasına, yeterli oksijenizasyon ve/veya ventilasyonun sağlanamamasına yani akciğerde gaz değişiminin bozulmasına ( $pCO_2$  artar,  $pO_2$  azalır, pH azalır) neden olur. Solunum yetmezliği; solunum sıkıntısı bulguları ile birlikte  $pH < 7.20-7.25$ ,  $PaCO_2 > 60$  mmHg, %100 oksijen desteği alan bir hastada  $PaO_2 < 50-60$  mmHg ve  $pO_2 < \%80$  olduğu tablodur. Bradikardi ve apnelerin sıklığında artış, takipne ve retraksiyonların devam etmesi, hipotansiyon/perfüzyon bozukluğu, nazal prongların tolere edilmemesi de mekanik ventilatör desteği gerektiren nedenlerdir (4). Bu süreçte mekanik ventilatör ile

yeterli gaz değişimini sağlamak, akciğer hasarı riskini en aza indirmek, solunum yükünü hafifletmek ve hastayı rahatlatmak amaçlanır (5).

İnvaziv ya da non-invaziv mekanik ventilasyon için yerleştirilmiş olan endotrakeal tüpün ya da nazal kanüllerin yerleştirilmesi esnasında yenidoğan hemşiresinin kilit rolü bulunmaktadır.

Yenidoğan hemşiresi monitorizasyon uygular, aspirasyon sondası ve endotrakeal tüpü hazırladıktan sonra entübasyon işlemini uygulayan kişiye verir ardından trakeaya bası uygular ve bebeğin başının stabilizasyonunu sağlar. Entübasyon sonrasında oksijen desteğini ya doğrudan mekanik ventilatör bağlantısı ile ya da balon ile sağlar, son olarak endotrakeal tüpün yerleşim yerinin kontrolünü yapar (6).

Bebek entübe edildikten sonra sırasıyla endotrakeal tüpün yerinde tutulması, yerleşim yerinin doğruluğunun kontrolü, tüpün işaretlenmesi ve sabitlenmesi ardından ölü boşluğu azaltmak amacıyla tüpün kısaltılması ile bu süreç sonunda uygulanacak pozitif basınçlı ventilasyon uygulamalarını yenidoğan hemşiresi yerine getirir.

Bu aşamalar hava yollarının güvenliğini sağlamak amacıyla doğrulanmalıdır (6). Endotrakeal tüp yerleşiminin yerini kontrol ederken öncelikle solunum sesleri alınıyor mu ve göğüs ve/veya abdomen hareketleri gözleniyor mu soruları ile ilk doğrulama yapılmalıdır. Kesin doğrulama için ise oskültasyon ile bilateral solunum seslerinin eşit olarak alındığı, her ventilasyon sonrasında göğüsün hafif yükseldiği, midede hava giriş sesinin duyulmadığının teyit edilmesi gereklidir. Endotrakeal tüpün uzunluğunu tespit etmek için formül "bebeğin ağırlığı+6cm" olarak hesaplanır. Hesaplanan uzunluğun cm cinsinden tüp üzerindeki işareti üst dudak hizasına gelmelidir. Üst dudak hizasından itibaren de 4 cm daha üzerine ekleyerek tüpün kısaltılacağı mesafe hesaplanır. Bu aşamadan sonra bakım veren ekibin önemli bir sorumluluğu da endotrakeal tüpün yerinden çıkmasını önlemektir.

Eğer tüp yerinden çıkarsa akut hipoksi, bradikardi, trakea ya da larinkste ciddi zedelenme meydana gelebilir. Özellikle entübasyon süresi uzayan, endotrakeal aspirasyon esnasında ciddi ajitasyon yaşayan ve göğüs fizyoterapisi uygulanan bebeklerde, başını bir tarafa döndüren

bebeklerde, flasterlerin ayrıldığı zamanlarda dikkatli olunmalıdır. Tüpü en iyi tespit edebilecek yöntem ile ilgili çalışmalar net olmamakla birlikte, bantla birlikte yapıştırıcı benzoin tentürü, pektin gibi ajanlar kullanmak, tüpü banta dikmek, plastik ya da metal engel kullanmak gibi önlemlerle tüp tespiti yapılabilir.

Entübasyon oral ya da nazal olmak üzere iki yolla yapılabilmektedir. Oral yol daha hızlı, kolay ve daha az travmatiktir ancak oral yolla uzun süre entübe kalanlarda damakta oluk ve diş gelişiminde bozukluk olabilmektedir. Nazal yol ile entübasyon ise tüp çıkmasının ve tüp hareketinin daha az olduğu ancak ekstübasyon sonrası atelettazinin daha sık gözlemlendiği yöntemdir. Ayrıca tüp konulan burun deliğinde hava akışında bozulma ve nazal vestibülde darlık olabilmektedir. Trakea hasarı riski, tespit sayısı ve tüp değişim sayısı açısından ise birbirlerine üstünlükleri yoktur (7). Her iki yöntemin ortak ve farklı sorunları değerlendirildiği zaman oral entübasyon yolunun öncelikli tercih olması gerektiği düşünülmektedir. Uygulama sırasında tüpün tespit edildiği yer dudağın sağ ya da sol yanı olursa damakta oluk oluşması önlenabilir ve bebeğin başı iyi tespit edilirse tüp hareketi azaltılabilir.

#### **HAVA YOLUNUN NEMLENDİRİLMESİ VE ISITILMASI**

Yenidoğanlarda en sık ve en kontrolsüz uygulanan ilaç oksijendir ve bu oksijeni sağlamak yani solunumu desteklemek amacıyla mekanik ventilasyon ya da non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanır. Bu yöntemlerle oksijen saturasyonu %90-95 aralığında tutulmaya çalışılır. Altta yatan hastalığı tedavi ederken ve solunumu desteklerken amaç akciğer ve havayolu hasarını en aza indirmektir. Bu nedenle eğer kontrendikasyon yoksa non-invaziv yöntemler ile yani hastayı entübe etmeden solunum desteklenir. En sık kullanılan non-invaziv yöntem nCPAP (nazal sürekli pozitif havayolu basıncı)'dir. nCPAP ventilasyonunda prongun ya da maskenin pozisyonu önemlidir. Uzun süreli kullanımda burun septumunda, filtrumda ve burun deliklerinde şekil bozukluğu, nekroz yapabilir. Bu nedenle burun yapısına uygun kısa binazal prong kullanımı öncelikli tercih olmalıdır. Mekanik ventilasyon ile solunum desteği verilen bebeklerde üst hava yollarında havayı nemlendirme, filtre

etme ve ısıtma fonksiyonları gerçekleşmemektedir, bu nedenle hipotermi, siliyer disfonksiyon ya da havayolu nekrozu olmaması için bebeğe verilen havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi gerekmektedir. Siliyer aktivitenin sağlanabilmesi için verilen nem oranı %75'in üzerinde ve havanın sıcaklığı vücut sıcaklığına yakın olması gerekmektedir. Bu koşulların sağlanabilmesi için de mekanik ventilatörlerde ısıtıcı özellikli nemlendiriciler vardır. Kuru hava ile ventilasyon yaptırılırsa bronşiyal sekresyonların viskozitesinin arttığı, fonksiyonel rezidüel kapasitenin ve akciğer kompliyansının azaldığı bilinmektedir (8). Eğer hava fazla ısıtılırsa da hava yollarında yanıklar oluşabilmektedir. Invaziv ya da non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanırken sık karşılaşılan sorunlardan birisi de artmış sekresyon ve bu sekresyonların oluşturduğu tıkanıklıktır.

Aspirasyon yapılırken enfeksiyon ve travma riskini azaltmak için uyulması gereken kurallar vardır. Öncelikle aspirasyon her bebeğe sürekli değil, oskültasyonunda kaba ral, ronküs duyulan, solunum sesleri azalmış, desatüre olan, ajitasyon yaşayan, kliniği anlık olarak kötüleşmeye başlayan, pulmoner kanaması ya da mekonyum aspirasyon öyküsü olan, uygun nemlendirmeye rağmen tüpü sekresyonla tıkalı olan bebeklere uygulanmalıdır.

Aspirasyon işlemi, yumuşak ve ucu yuvarlak, her iki yanında delik olan, çapı endotrakeal tüp çapının 2/3'ünü geçmeyen bir sonda ile 60-100 mmHg aspirasyon basıncı altında ilerletilmiş sondanın geri çekilmesi esnasında yapılmalıdır. Hipoksi riskinin minimum olması için bu işlem 5-10 saniyeyi geçmemelidir. Aspirasyon işleminden önce ventilatörde uygulanan FiO2 değerinden %10 fazla olacak şekilde veya kısa süreli %100 oksijenle bebeğe balon maske ile ventilasyon uygulaması yani preoksijenizasyon ve aspirasyon bittikten sonra da 60-90 saniye süreyle balon maske ile ventilasyona devam edilip sonrasında bebeğin mekanik ventilasyona bağlanması yani hiperinflasyon uygulaması, bradikardi ve desatürasyon riskini azaltacaktır.

#### **CİLT BAKIMI**

nCPAP ile ventilasyon uygulanırken prong ya da maske kullanımı nedeniyle burun cildinde ciddi anlamda tahriş meydana gelebilir.

Bunu önlemek amacıyla cilt bakımı çok önemlidir (9). Prematüre bebeklerde cildin stratum korneum tabakası term bebeklere göre 10-20 kat daha incedir ve dermis tabakasındaki kollajen ve elastin lifleri azdır (10). Bu nedenle cildin bariyer fonksiyonunda azalma, cildin kızarmasına ve soyulmasına, ısı ve sıvı kaybına, ödeme neden olur. Bebeklerin pozisyonları sık sık değiştirilmeli, bu aralık 3 saati geçmemeli, ödembli bölgelerin basınca ve iskemiye bağlı zedelenmesi önlenmelidir. Kullandığımız malzemeler deriye zarar vermeyen özellikte olmalıdır. Cilde uygulanan flaster ya da yapışkanlar ciltte soyulma, kızarma yapabilir. Yapışkanların kuvvetinin pamuk ile azaltılması denenebilir. Yapışkan bant çıkartılırken sabunlu ıslak bir pamukla, cilde paralel, bandı kendi üzerinde katlayarak çıkartmak gerekir. Yeni doğan bebeğin deri pH'si ilk hafta boyunca alkalidir, bu sürenin sonunda pH 5'in altına düşer ve asidik yapı kazanır. Asidik pH bakterisidal etkilidir. Bu nedenle bebek yıkanırken alkali sabunlar kullanılmamalıdır, nötral pH içeriğine sahip boyasız ve parfümsüz sabunlar kullanılmalıdır. Prematüre bebekler 2-3 günde bir yıkanmalıdır. Genel durumu kötü olan ve gestasyonel haftası 32 haftadan küçük olan bebekler yıkanmamalıdır. Bu bebeklerin temizliği sıcak su ile ıslatılmış pamuk ile hafifçe silinerek yapılmalıdır. Deri bakımı için ayrıca nemlendirici krem uygulaması dermatiti azaltmak ve deri bütünlüğünü korumak için yapılmalıdır. Ancak aktüel ağırlığı 750 gr altında olan bebeklere nemlendirici uygulaması koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonu olasılığını artırdığından, günde iki defadan fazla uygulanmamalıdır. Bebeklerde kullanılacak olan nemlendirici seçilirken vazelin bazlı olmasına, koku, boya ve koruyucu içermemesine dikkat edilmelidir. İnvaziv girişimler öncesinde dezenfeksiyon amacıyla kullanılan povidon iyot uygulaması sonrası iyotun deriden emilmesiyle tiroid fonksiyonlarının bozulabileceği, alkol kullanımına bağlı alkol intoksikasyonu gelişebileceği akılda tutulmalıdır (11). Bu nedenle dezenfeksiyon sonrası deri serum fizyolojik veya steril su ile temizlenmeli ve dezenfektan madde deriden uzaklaştırılmalıdır.

Göbek bakımında ise dezenfektan kullanımının göbekte bakteri birikimini, deri ve sistemik enfeksiyon oranlarını etkilemediği bildirilmiştir. Banyosu düzenli yaptırılan bebeklerde göbe-

ğin kuru olması ve alt bezinin dışında tutulması yeterlidir. Göbek bakımı yapılacaksa %70 alkol solüsyonu kullanılmalıdır, onun haricinde gazlı bezle sarma veya antibiyotikli topikal uygulamalar göbek kordonunun düşmesini geciktireceği için yapılmamalıdır. Tüm bu bakım kuralları uygulanırken mutlaka uygulayıcının kontrol listesi olmalı, eksik ya da hatalı uygulama yapılmamalıdır. Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulamalarının tamamında gastrik dekompresyon sağlamak amacıyla da orogastrik sonra mideye yerleştirilmelidir.

### **VÜCUT SICAKLIĞININ DÜZENLENMESİ**

Yenidoğan bebeklerde vücut yüzey alanının vücut ağırlığına oranı erişkinlere göre oldukça fazladır. Gebelik haftası azaldıkça bu oran daha da artmaktadır. Prematüre bebeklerde deri altı yağ dokusu ve ısı oluşumunda rol oynayan kahverengi yağ dokusu az olduğu için hipotermiye daha eğilimlidirler. Bebekler için termoregülasyon, vücut sıcaklarının 36-37°C aralığında tutulması demektir. Vücut sıcaklığının normal sınırlar içerisinde tutulmasının, yoğun bakımdaki bebeklerde ölüm ve hastalıklı sağ-kalım oranlarını belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Termo-regülasyonu sağlarken bebeğin en az enerji ve oksijen harcadığı bir ortam gereklidir.

Bu nedenle ısı kontrolünü sağlamak için küvözlerin ve radyant ısıtıcı açık yatak sistemlerinin kullanılması gereklidir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler çift cidarlı kapalı küvözlerde izlenirse enerji ve sıvı kayıpları daha az olur. Küvöz içerisinde bebekler giyinik olarak izlenmelidir, en fazla ısı kaybı baş kısmından olduğu için bebeğe şapka da giydirilmesi gereklidir. Küvöz içi havanın ısıtılması yanında nemlendirilmesi de evaporasyonun neden olduğu ısı ve sıvı kaybını azaltacaktır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde küvöz içi nem oranı ilk hafta %70'ten fazla olmalı, ilk hafta bitiminde nem oranı yavaşça azaltılarak %40-50 seviyelerine kadar azaltılmalıdır. Ayrıca bu bebeklerde çok ısı kaybı olabileceği göz önünde bulundurularak gövde ve ekstremiteleri poliüretan örtü ile örtülebilir.

### **AĞRI YÖNETİMİ**

Ağrı, organizmayı zararlı etkilerden koruyan fizyolojik bir algıdır. Ağrılı uyaran katekolamin, glukagon ve steroid salınımına neden olur.



Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan ve özellikle solunum desteği amaçlı mekanik ventilasyon uygulanan bebekler, rutin bakımları yapılırken ve izlenirken ağırlı uyarana maruz kalırlar. Gestasyon yaşı <31 hafta olan bebekler ise endotrakeal aspirasyon, topuk delme, venöz kan alma, damar yolu açma, entübasyon, toraks tüpü takılması, göz muayenesi, lomber ponksiyon, flaster çıkartılması, nazogastrik ya da orogastrik sonra takılması, CPAP pronglarının takılması ve çıkartılması, nazofarengeal aspirasyon uygulaması gibi onlarca ağırlı uyarana maruz kalırlar. Ağrı varlığında ventrikül içi kanama riski ve ventrikül çevresindeki beyaz cevherde hasar gelişme riski artar (12,13).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen hasta bebekler ışık, gürültü, ağırlı girişimler gibi zararlı uyarılara karşı hassastırlar. Gürültülü ve fazla aydınlatılmış ortamlarda tedavi edilen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin kan basıncı ve oksijen saturasyonlarında dalgalanmalar olduğu saptanmıştır.

Yenidoğan bebekler ağrıyı sözel olarak ifade edemediğinden dolayı ağrının değerlendirilmesinde fizyolojik ve davranışsal göstergelerle değerlendirilen ağrı değerlendirme ölçekleri kullanılmalıdır. Bunlardan; miad öncesi doğan bebeklerde ağrı profili (Premature Infant Pain Profile; PIPP), term yenidoğan bebeklerde ağrı ölçeği (Neonatal Infant Pain Scale; NIPS) ve yenidoğanda ağrı, huzursuzluk ve sakinlik ölçeği (Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale; N-PASS) yaygın olarak kullanılan ölçeklerdir. Fizyolojik göstergeler olarak da kalp hızı, solunum hızı ve kan basıncı artar, oksijen saturasyonu düşer ve terleme olur, davranışsal olarak ise bebek huzursuz olur ve alını kırıtırır sonrasında ağlamaya başlar.

Ağrı yaşayan bir bebek mekanik ventilasyona uyum sağlayamaz, bu durum ventilasyonu güçlendirir. Bu nedenle bebeklerde rutin olarak kullanımı yerine klinik değerlendirme sonrası seçilmiş olgularda analjezik ve sedatif kullanılması gerekmektedir (12,14). Mekanik ventilatördeki bebekte ağrı kontrolünün, ventilatörle senkronizasyonu artırıp pulmoner fonksiyonları iyileştirdiği ve daha az nöroendokrin yanıt ile oluşabilecek komplikasyonları azalttığı bilinmektedir. Bebekten alınacak kan örneklerinin

bir seferde alınması, işlemler için mümkünse umbilikal katater takılması, mümkün olduğunca noninvaziv monitörizasyon yöntemlerinin uygulanması, daha az sayıda ve hipoallerjik flaster kullanılması, mekanik ventilasyon uygulanıyorsa senkronize modların seçimi gibi yaklaşımlar ağırlı uyarın sıklığını azaltacaktır. Bebeğin topuğundan kan alınırken, aspirasyon yapılırken veya bebek tartılırken bebeğin bir örtü ile sarılması ağrı duyusunu azaltır. Bebeklere rutin olarak uygulanan masajlar ve ağırlı işlemler sırasında emzik verilmesi de faydalı olacaktır. Emzik verilirken süroz veya steril suya batırılıp verilmesi veya mümkünse bebeğin kucağa alınması da ağrıyı ve rahatsızlığa verilen tepkileri azaltacaktır. Non-farmakolojik yöntemlerin yetersiz olduğu durumlarda farmakolojik yöntemlerin kullanımı kaçınılmazdır. Bu durumlarda morfin, midazolam ve benzeri ilaçlar kullanılabilir ancak bu ilaçların kullanımında da yan etkiler göz önüne alarak seçim konusunda dikkatli olunmalıdır. Örneğin; morfin ve fentanil kullanımı ventilasyon sırasında ağrı ve stresi azaltır ancak mekanik ventilasyon süresini uzatabilir, ayrıca periventriküler lökomalazi ve intraventriküler kanama riskini artırır (12, 15). Prematüre bebeklerde ise hipotansiyon açısından dikkatli olmak şartıyla kullanılabilirler.

## BESLENME

Mekanik ventilatördeki bir bebekte yetersiz besin alımı, artmış veya değişen besin ihtiyacı, enteral beslenme intoleransı gibi farklı beslenme yetersizlik tabloları görülebilir. İyi bir beslenme desteği ventilatördeki bebeğin kısa ve uzun dönem prognozunu etkilemektedir.

Mekanik ventilatör desteği alan bebeklerde malnutrisyon akciğer gelişiminde, respiratuvar kasların fonksiyonunda ciddi sorunlara yol açabilir. Bu etkiler sonucunda "bronkopulmoner displazi" görülme ihtimali artabilir (16-17). Mekanik ventilasyon ya da CPAP desteği enteral beslenme için sorun oluşturmaz, eğer dolaşım sorunu olan ve mide-bağırsak sistemi patolojisi olan bebeklerde total parenteral nutrisyon başlanmalıdır. Enteral yol ile beslenemeyen bebeklerde, bağırsakların uyarılması amacıyla erken dönemde orogastrik yol ile 3-4 saatte bir 1-2 ml anne sütü verilerek "trofik beslenme" sağlanmalıdır. Beslenme izlemi yaparken de gastrik

rezidü, karın distansiyonu, kusma varlığı, apne açısından dikkatli olunmalıdır.

### VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİDEN KORUNMA

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilatör ile takip edilen bebekleri için bir diğer önemli sorun ventilatör ilişkili pnömonidir (12).

Mekanik ventilatör ile tedaviye başladıktan 48 saat sonra ortaya çıkan ve klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak tanısı konan polimikrobiyal etkenlerin sözkonusu olduğu bir durumdur. Klinik olarak; ısı düzensizliği özellikle hipotermi, respiratuvar sekresyonlarda artış, anormal lökosit sayısı, anormal kalp hızı özellikle bradikardi, hışıltı ve takipne bulgularından en az üçünün varlığı gereklidir. Dikkat çeken başka bir bulgu ise trakeal sekresyonların pürülan görünümde olmasıdır. Ventilatör ilişkili pnömoniden korunmak için öncelikle non-invaziv ventilasyon uygulanmalı, nazal yerine oral endotrakeal tüp kullanılmalı, tekrarlayan entübasyonlardan kaçınılmalı, mekanik ventilasyon süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalı ve ventilatör devresinde biriken su her 3-4 saatte bir boşaltılmalıdır.

Oral/farengal ve endotrakeal aspirasyonlar ayrı sondalar ile yapılmalıdır ve aspirasyon sadece gerek olduğunda uygulanmalıdır. Ayrıca ventilatör devreleri ve kapalı devre aspiratör kataterleri sadece gözle görülür bir kirlenme olduğunda değiştirilmelidir. El hijyenine dikkat edilmesi ve bebeğe uygun ağız bakımının yapılması da ventilatör ilişkili pnömoniden korunmak adına önemlidir.

### FİZYOTERAPİ

Mekanik ventilatör desteği alan bebeklerde fizyoterapi uygulamaları tartışmalıdır. Çalışmalarda sekresyonların hava yollarından uzaklaştırılmasında ya da ventilatörde kalım süresinin kısalması konularında fayda sağladığı yönünde yeterli kanıt elde edilememiştir (1, 11). Öneri olarak çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere, genel durumu henüz stabil olmayan bebeklere ve postnatal 24 saat süresince intrakranial basıncı artırdığı için yenidoğan yoğun bakımda mekanik ventilatördeki bebeklere fizyoterapi uygulanması önerilmez. Solunum seslerinin eşit alınmadığı, akciğer grafisinde atelettazinin olduğu, oksültasyonda sekretuar ve kaba ralleri

olan seçili vakalara perküsyon, postural drenaj ve vibrasyon yöntemleri ile fizyoterapi uygulanmasında fayda sağlanabilir (18).

### KAYNAKLAR

1. Sivaslı E, Tekinalp G. Ventilatöre Bağlı Bebeğin Bakımı. İçinde: Yurdakök M, Yiğit Ş, Tekinalp G. Yenidoğanda Solunum Desteği. Güneş Kitabevi, Ankara 2005: 219-33.
2. Neonatal Resusitasyon-Yenidoğan Canlandırması. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Basımevi; 2007
3. Bebek ve Çocuk İzlem Protokolü. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü; 2008
4. World Health Organization. Guidelines on basic newborn resuscitation. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2012. (NLM classification: WQ 450).
5. World Health Organization. WHO recommendations on postnatal care of the mother and newborn October 2013. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2014. (NLM classification: WQ 500).
6. Mesut Dursun, Ali Bülbül. Mekanik Ventilasyondaki Yenidoğan Bebeğin Bakımı. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 48, Sayı: 2, 2014.
7. Taylor JE, Hawley G, Flenady V, Woodgate PG. Tracheal suctioning without disconnection in intubated ventilated neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No: CD003065.
8. Sinclair, Crisp & Sinn .Variability in incubator humidity in the management of preterm infants. Journal of Paediatrics and Child Health 2009; 45: 535-40.
9. Sedin G. Physical Enviroment. In: Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant, 9th, Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds), Elsevier Mosby, St. Louis 2011: 555-69.
10. Friedman M, Baumgart S. Thermal regulation. In: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK. Avery's Neonatology & Pathophysiology of the Newborn 6th ed. 2005: 445-57.
11. LaMar K. Nursing Care of the Ventilated Infant. In: Donn SM, Sinha SK. Manual of Neonatal Respiratory Care (3th ed). Springer, 2012: 693-704.
12. Polin RA, Graham PL. Ventilator-Associated Pneumonia. In: Goldsmith J, Karotkin E. Assisted Ventilation of the Neonate 5th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc, 2010: 426-34.
13. Cignacco E1, Hamers J, van Lingen RA, Stoffel L, Büchi S, Müller R, Schütz N, Zimmermann L, Nelle M. Neonatal procedural pain exposure and pain management in ventilated preterm infants during the first 14 days of life. Swiss Med Wkly. 2009; 139(15- 16): 226-32.

- 14.** Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ and Committee on Fetus and newborn, Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Premedication for Nonemergency Endotracheal Intubation in the Neonate. *Pediatrics* 2010; 125: 608-16.
- 15.** Kaneyasu M. Pain management, morphine administration, and outcomes in preterm infants: a review of the literature. *Neonatal Netw.* 2012; 31(1): 21-30.
- 16.** Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical Ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol.* 2015;42(4):781-96.
- 17.** Pahuja A, Hunt K, Murthy V, Bhat P, Bhat R, Milner AD, Greenough A. Relationship of resuscitation, respiratory function monitoring data and outcomes in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2018 Nov;177(11):1617-1624.
- 18.** Hough JL, Flenady V, Johnston L, Woodgate PG. Chest physiotherapy for reducing respiratory morbidity in infants requiring ventilatory support. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD006445.pub2.