



# Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi

MEDICAL JOURNAL OF MUĞLA SITKI KOÇMAN UNIVERSITY

## ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- **Bruksizmde Botulinum Toksini Etkinliğinin Değerlendirilmesi** 65  
Evaluation of Botulinum Toxin Effectiveness on Bruxism  
*Ozan KUDUBAN, Selma DENKTAŞ KUDUBAN*
- **Ketogenic Diet and Mood Disorder** 69  
Ketojenik Diyet ve Duygudurum Bozukluğu  
*Mustafa BAYRAKTAR, Hacı Ahmet AYDEMİR*
- **Servikal Yetmezliği Olan Gebelerde Medikal Tedavi Yeterli mi? Acil Serklaj Uygulanmalı mı?** 75  
Is Medical Treatment Sufficient for Pregnant Women with Cervical Insufficiency? Should Emergency Cerclage be Applied?  
*Eren AKBABA*
- **Türkiye Güneybatısı'ndan Retrospektif Çalışma: Koroziv Madde Alımına Minimal İnvaziv Yaklaşım** 80  
A Retrospective Study in Southwest of Turkey: Minimally Invasive Approach in Corrosive Substance Ingestion  
*Alev SÜZEN, Nazile ERTÜRK, Süleyman Cüneyt KARAKUŞ, Makbule Meral GÜÇLÜ*
- **Point Prevalence, Risk Factors and Useful Parameters for Food Allergy in Children with Atopic Dermatitis** 84  
Atopik Dermatitli Çocuklardaki Besin Alerjisini Tahminde Kullanılabilecek Parametreler ve Risk Faktörleri, Nokta Prevalans  
*Nazlı ERCAN*
- **Correlation between Progress of D-Dimer Following Total Joint Arthroplasty and Early Postoperative Wound and Joint Infection** 91  
Total Eklem Artroplastisini Takiben D-Dimer'in Progresyonu ile Erken Postoperatif Yara ve Eklem Enfeksiyonu Arasındaki İlişki  
*Emre GÜLTAÇ, Fatih İlker CAN, Cem Yalın KILINÇ, Hıdır TANYILDIZI, Ahmet Emrah AÇAN, Nevres Hüriyyet AYDOĞAN*
- **Rektum Kanserlerinde Sfinkter Koruyucu Girişimlerin Neoadjuvan Kemoradyoterapi ile İlişkisi** 97  
Neoadjuvant Chemoradiotherapy and The Sphincter Sparing Surgery Association in Rectal Cancer  
*Muharrem ÖZTAŞ, İsmail Hakkı ÖZERHAN, Armağan GÜNAL, Murat BEYZADEOĞLU, Yusuf PEKER, Sadettin ÇETİNER*
- **Coronary Artery Fistulas in Adults: Evaluation with Coronary CT Angiography** 104  
Yetişkinlerde Koroner Arter Fistülleri: Koroner BT Anjiyografi ile Değerlendirme  
*Serap BAŞ*
- **Sporcularda Kronik Dental Lezyonların Kas Kuvvetine Etkisi** 109  
The Effect of Chronic Dental Lesions on Muscle Strength in Athletes  
*Tuğba KOCAHAN, Osman HAMAMCILAR, Aydın BALCI, Bihter AKINOĞLU, Nevres Hüriyyet AYDOĞAN, Adnan HASANOĞLU*
- **Kronik Rotator Manşet Yırtıklarının Cerrahi Tedavisinde Klinik Sonuçlarımız: Retrospektif Karşılaştırmalı Çalışma** 114  
Surgical Treatment Outcome of Chronic Rotator Cuff Tears: A Retrospective Comparative Study  
*Anıl GÜLCÜ, Serkan AYDIN, Ahmet ASLAN*
- **Estimation of Bone Age from Radiological Images with Machine Learning** 119  
Makine Öğrenmesi ile Radyolojik Görüntülerden Kemik Yaşı Tahmini  
*Nida GÖKÇE NARİN, İbrahim Önder YENİÇERİ, Gamze YÜKSEL*
- **Fiziksel Engelli Çocuklarda Beslenme Durumu ile Somatotip Profilleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi** 127  
Evaluation of the Relationship Between Nutritional Status and Somatotype Profiles in Children with Physical Disability  
*Rukiye ÇİFTÇİ, Fatma KIZILAY, Şeyma TOY, Deniz ŞENOL, Betül AKYOL, Yüksel ERSOY, Davut ÖZBAĞ*
- **Trakya Bölgesindeki Doğumsal ve Gelişimsel Katarakt Olgularında Cerrahi Tedavi ve Prognoz** 132  
Surgical treatment and Prognosis in Congenital and Developmental Cataracts in Thracian Region of Turkey  
*Göksu ALAÇAMLI, Haluk ESGİN, Vuslat GÜRLÜ, Nazan BENGÜDENİZ ERDA, Ömer BENLİAN, Levent ALİMGİL, Sait ERDA*
- OLGU SUNUMU / CASE REPORT**
- **Mikro Akışkan Sperm Ayıklama Chip Yöntemi ile İntraUterinİnseminasyon: Olgu Sunumu** 141  
IntraUterinInsemination with Micro Fluid Sperm Sorting Chip Method: Case Report  
*Nazlı CAN, Sezen BOZKURT KÖSEOĞLU*
- **A New Opioid Free Postoperative Pain Relief Technique for Pediatric Laparoscopic Appendectomy: Erector Spinae Plane Block** 145  
Pediatric Laparoscopic Appendectomy Opioid-free Postoperative Pain Relief Technique: Erector Spinae Plane Block  
*Ali İhsan UYSAL, Başak ALTIPARMAK, Melike KORKMAZ TOKER, Süleyman Cüneyt KARAKUŞ, Semra GÜMÜŞ DEMİRBILEK*
- **Erkek Hastada Cilt Metastazi ile Tespit Edilen Meme Karsinomu Olgu Sunumu** 148  
Case Report of Breast Carcinoma Detected by Skin Metastasis in a Male Patient  
*Hülya ETEM*
- **Vulvanın Paget Hastalığı: Olgu Sunumu** 152  
Paget's Disease of the Vulva: A Case Report  
*Ayhan ATIGAN, Soner GÖK, Yeliz ARMAN KARAKAYA*
- **Spontan Ekstrüde Olan Dev Boyuttaki Submandibuler Sialolithiazis Olgusu** 155  
A Case of Spontaneous Extruded Giant Size Submandibular Sialolithiasis  
*Ünal Gökalp İŞİK, Erdem Atalay ÇETİNKAYA, Nuray ENSARI, Özer Erdem GÜR*
- DERLEME / REVIEW**
- **Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi** 158  
Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy  
*Mehmet Ferdi KINCI, Özge ŞEHİRLİ KINCI, Ezgi KARAKAŞ PASKAL*

İndeks / Indexing



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



**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi**



**Sahibi**

**Owner**

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

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

**Yayın Dili**

**Language of the Journal**

Türkçe ve İngilizce / *Turkish and  
English*

**Yayın Türü**

**Type of Publication**

Ulusal Hakemli Dergi / *Periodical  
Publication*

**Baskı**

**Printing**

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

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

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

**Editörler Kurulu**

**Editorial Board**

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

Buğra HARMANDAR, MD

Deniz AKPINAR, PhD

Serkan ERGÖZEN, MD

Burak Can DEPBOYLU, MD

Egemen KAYA, MD, PhD

Eda ÜSTÜNEL, PhD

Burcu KASAP, MD

Kürşad TOSUN, PhD

Fulden CANTAŞ TÜRKİŞ, MSc

**Abstracting & Indexing**



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

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

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

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

**İletişim / Correspondence**

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

**Tel** : +90 252 211 48 00

**Faks / Fax** : +90 252 211 13 45

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

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



**Yayın Kurulu / Publication Committee**

Ahmet Akın SIVASLIOĞLU, Muğla  
Ahmet Murat ÇAKMAK, Ankara  
Aylin KARALEZLİ, Muğla  
Ayşe SAHABOĞLU, Tübingen, Almanya  
Bakiye UĞUR, Muğla  
Can Naci KOCABAŞ, Muğla  
Evren YAŞAR, Ankara  
Fehime Esra ÖZER, Manisa  
Feral ÖZTÜRK, Muğla  
Geovanny O. SANTİLLAN, Toronto,  
Amerika  
Gülnihal KUTLU, Muğla  
Gürsoy DOĞAN, Muğla  
Harun ÜÇÜNCÜ, Muğla

Hasan HAVITÇIOĞLU, İzmir  
Haşim OLGUN, Muğla  
Hayrettin ŞAHİN, Muğla  
İbrahim TEKDEMİR, Ankara  
İlker TAŞCI, Ankara  
İsmail Çetin ÖZTÜRK, Muğla  
Levent YAMANEL, Ankara  
Murat BOZKURT, Ankara  
Mustafa CIKIRIKCIOĞLU,  
Geneva, İsviçre  
Mustafa Nazım KARALEZLİ,  
Muğla  
Mustafa NİŞANCI, Muğla  
Mustafa Özcan SOYLU, Muğla

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

**Danışma Kurulu / Advisory Board**

Abdullah GEDİK, Diyarbakır  
Ahmet Akın SIVASLIOĞLU, Muğla  
Ahmet Murat ÇAKMAK, Ankara  
Arife ZEYBEK, Muğla  
Aylin KARALEZLİ, Muğla  
Ayşe KURTULUŞ DERELİ, Denizli  
Ayşe SAHABOĞLU, Tübingen, Almanya  
Bakiye UĞUR, Muğla  
Birdal YILDIRIM, Muğla  
Burak ÖZŞEKER, Muğla  
Bülent HUDDAM, Muğla  
Can Naci KOCABAŞ, Muğla  
Cem ŞAHİN, Muğla  
Çağıl GÖKDOĞAN, Muğla  
Deniz Erol ŞEN, Elazığ  
Derya Burcu HAZER ROSBERG, Muğla  
Emine Figen TARHAN, Muğla  
Emine Neşe YENİÇERİ, Muğla  
Erdoğan M. SÖZÜER, Kayseri  
Esin SAKALLI ÇETİN, Muğla  
Ethem ACAR, Muğla  
Fatih AKIN, Muğla  
Fatih Mehmet AZIK, Muğla  
Fehime Esra ÖZER, Manisa  
Feral ÖZTÜRK, Muğla  
Feray AKGÜL ERDİL, Malatya  
Feridun BÜLBÜL, Adana  
Geovanny O. SANTİLLAN, Toronto,  
Amerika  
Gürsoy DOĞAN, Muğla

Gülhan AKBABA, Muğla  
Gülnihal KUTLU, Muğla  
Harun ÜÇÜNCÜ, Muğla  
Hasan DELİKTAŞ, Muğla  
Haşim OLGUN, Muğla  
Hayrettin ŞAHİN, Muğla  
Hüseyin TARHAN, Muğla  
İbrahim ALTUN, Muğla  
İsmail Çetin ÖZTÜRK, Muğla  
Kadri KARAER, Gaziantep  
Kenan KARBAYAZ, Eskişehir  
Lütfi Barlas AYDOĞAN, Adana  
Mehmet ÇETİNKAYA, Muğla  
Mehmet İlker KOŞAR, Muğla  
Mert KÜÇÜK, Muğla  
Metin PIÇAKCIEFE, Muğla  
Murat BİTEKER, Muğla  
Murat POLAT, Muğla  
Musa DİRLİK, Aydın  
Mustafa CIKIRIKCIOĞLU, Geneva,  
İsviçre  
Mustafa Nazım KARALEZLİ, Muğla  
Mustafa NİŞANCI, Muğla  
Mustafa Özcan SOYLU, Muğla  
Müesser ÖZCAN, Muğla  
Nesrin FİLİZ BAŞARAN, Muğla  
Neşat ÇULLU, Muğla  
Neşe ÇINAR, Muğla  
Nigar YILMAZ, Muğla  
Nursel DİKMEN, Hatay

Onur ELMAS, Muğla  
Okay NAZLI, Muğla  
Özgür KEŞKEK, Antalya  
Özgür TANRIVERDİ, Muğla  
Özkan GÜNGÖR, Kahramanmaraş  
Özlem ÖZ, Şanlıurfa  
Özlem SAĞIR, Balıkesir  
Pınar ASLAN KOŞAR, Isparta  
Rüya DEVEER, Muğla  
Sabri KÖSEOĞLU, Muğla  
Sadık KILIÇTURGAY, Bursa  
Sernaz UZUNOĞLU, Edirne  
Sibel DEMİR DEVİREN, San  
Francisco, Amerika  
Sebahat GENÇ, Muğla  
Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK, Muğla  
Semra ÖZDEMİR, Çanakkale  
Servet KAVAK, İzmir  
Sevim KARAKAŞ ÇELİK, Zonguldak  
Süleyman Cüneyt KARAKUŞ, Muğla  
Süleyman DAŞDAĞ, İstanbul  
Taner ERSELCAN, Muğla  
Tuba EDGÜNLÜ, Muğla  
Ümit Başar SEMİZ, Muğla  
Ümit ÜNÜVAR GÖÇEOĞLU, Muğla  
Ümmühani ÖZEL TÜRKÇÜ, Muğla  
Yakup KUMTEPE, Erzurum  
Yasemin BALCI, Muğla  
Zekiye HASBEK, Sivas



#### AMAÇ VE KAPSAM

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

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

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

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

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

#### AIMS AND SCOPE

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

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

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

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

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

#### **Editörler Kurulu (Editorial Board)**

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

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

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

**e-posta / e-mail:** [muglatipdergisi@mu.edu.tr](mailto:muglatipdergisi@mu.edu.tr)

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



## YAZARLARA BİLGİ

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

### Genel Bilgiler

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

### Bilimsel Sorumluluk

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

### Etik Sorumluluk

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun yazıları yayımlayarak bilimin doğru bir şekilde ilerlemesine katkı sağlamayı hedeflemektedir. Bu kapsamda, çalışmaların bilimsel etiğe uygunluğu önemlidir. Etik ilkeler COPE (Committee on Publication Ethics) tarafından hazırlanan yönerge

(<https://publicationethics.org/resources/resources-and-further-reading/international-standards-editors-and-authors>) temel alınarak Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi tarafından benimsenmiş ve yazarlar, hakemler ve editörler tarafından da benimsenmesi önerilmektedir. Bu önerilerin bir kısmı aşağıda verilmiştir.

### Yazarların Etik Sorumlulukları:

- Çalışmayla ilişkili veri kayıtlarını düzenli tutmak ve olası bir talep üzerine bu verilere erişim verebilmelidir.
- Gönderdiği makalenin başka bir yerde yayınlanmadığından veya kabul edilmediğinden emin olmalıdır.
- İnsan veya hayvan denek içeren tüm çalışmalar için ulusal ve uluslararası yasalara ve yönergelere uygun olmasını sağlamak, (örneğin, WMA Helsinki Bildirgesi, NIH Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına İlişkin Politika, Hayvanların Kullanımına İlişkin AB Direktifi) gerekli onayların alındığını onaylamak, denek mahremiyete saygı göstermek. Çalışmasına dair ilgili etik kurul onaylarını ve araştırma detaylarını çalışmanın "Gereç ve Yöntem" kısmında belirtmek.
- Herhangi bir çıkar çatışması durumunda, makalesiyle ilgili etik bir ihlal tespit ettiğinde bunu editör ve yayıncı ile paylaşmak, hata beyanı, zeyilname, tazminat bildirimini yayınlamak veya gerekli görüldüğü durumlarda çalışmayı geri çekmelidir.

### Hakemlerin Etik Sorumlulukları:

- Editörün karar verme sürecine katkıda bulunmak için makaleyi objektif olarak zamanında incelemeli ve sadece

uzmanlık alanı ile ilgili çalışma değerlendirmeyi kabul etmelidir.

- Değerlendirmeyi nesnel bir şekilde sadece çalışmanın içeriği ile ilgili olarak yapmalıdır.
- Dini, siyasi ve ekonomik çıkarlar gözetmeden çalışmayı değerlendirmelidir.
- Yayınlanacak makalenin kalitesini yükseltmeye yardımcı olacak yönlendirmelerde bulunmalı ve çalışmayı titizlikle incelemelidir. Yorumlarını yapıcı ve nazik bir dille yazara iletmelidir.
- Editör ve yazar tarafından sağlanan bilgilerin gizliliğini korumalı, kör hakemliğe aykırı bir durum varsa editöre bildirmeli ve çalışmayı değerlendirmemelidir.
- Potansiyel çıkar çatışmalarının (mali, kurumsal, işbirlikçi ya da yazar ve yazar arasındaki diğer ilişkiler) farkında olmalı ve gerekirse bu yazı için yardımlarını geri çekmek konusunda editörü uyarmalıdır.

### Editörlerin Sorumlulukları:

- Cinsiyet, dini veya politik inançlar, yazarların etnik veya coğrafi kökenleri üzerine ayırım yapılmaksızın görevlerini yerine getirirken dengeli, objektif ve adil bir şekilde hareket etmelidir.
- Dergiye gönderilen çalışmaları içeriğine göre değerlendirmeli, hiçbir yazara ayrıcalık göstermemelidir.
- Olası çıkar çatışmalarını önlemek adına gerekli önlemleri almalı ve varsa mevcut beyanları değerlendirmelidir.
- Etik ihlali niteliğinde bir şikayet olması durumunda, derginin politika ve prosedürlerine bağlı kalarak gerekli prosedürleri uygulamalıdır. Yazarlara, gelen şikâyete cevap vermek için bir fırsat vermeli, çalışma kime ait olursa olsun gerekli yaptırımları uygulamaktan kaçmamalıdır.
- Derginin amaç ve kapsamına uygun olmaması durumunda gelen çalışmayı reddetmelidir.

Tüm araştırma makalelerinde (retrospektif çalışmalarda dahil olmak üzere), çalışma için Etik Kurul Onayı alınmalı ve Etik Kurul Onayının alındığı yer, tarih (gün, ay ve yıl olarak) ve onay numarası Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir. İnsan ile ilgili tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu'na (World Medical Association Declaration of Helsinki <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>) göre çalışmanın yapıldığı mutlaka belirtilmelidir. Olgu sunumlarında, hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı hasta onam belgesi alındı cümlesinin hasta onam tarihi ile birlikte belirtilmesi gereklidir. Hayvan deneyleri için laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı konusunda kurumsal veya ulusal yönergelerin takip edilmeli ve bildirmelidirler. Yazarların çalışmalarında kullandıkları cümlelerinden editör ve yayın kurulu sorumlu değildir. Bilimsel, hukuki ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

Sorumlu yazar, gönderilen çalışmanın başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını belirtmelidirler. Çalışmanın bir kısmı kongrede sözlü veya poster bildiri olarak sunuldu ise başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.



Kabul edilen yazının tüm kullanım ve yayın hakkı derginin olur ve izinsiz olarak başka bir yerde yayınlanamaz.

**Değerlendirme:** Tüm makaleler çift-kör değerlendirme yöntemi kullanılarak en az iki yerli veya yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir.

**İntihal taraması:** Dergiye gönderilen makaleler format ve intihal açısından kontrol edilir. Formata uygun olmayan veya intihal benzerlik oranı yüksek (%20'den az olmalıdır) makaleler değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir.

**Çıkar çatışması:** Çalışmaları ile ilgili taraf olabilecek tüm kişisel, ticari bağlantı veya çalışma için doğrudan veya dolaylı olarak maddi destek veren kurum var ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar vs.), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır. Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını duruma göre metin içerisinde 'Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder' şeklinde ifade edilmelidir.

#### Lisan

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

#### Telif Hakkı Bildirimi

Telif hakkı devrini bildirmek için kapak mektubunda 'Bu makalenin telif hakkı; çalışma, basım için kabul edilmesi koşuluyla Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne devredilir' şeklinde belirtilmelidir. Yazarlara ücret ödenmez.

#### Yazı Tipleri

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

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

**Olgu Sunumu:** Tıbbın her alanındaki önemi olan olgu sunumlarını yayınlanır. Türkçe özet, İngilizce özet, giriş, olgu, tartışma, kaynaklardan oluşmalıdır.

#### Yazı Gönderimi

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

#### Yazının Hazırlanması

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

başlık sayfasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.

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

**Başlık sayfası:** Bu sayfada çalışmanın tam Türkçe ve İngilizce ismi ve kısa başlığı olmalıdır. Katkıda bulunanların tüm yazarların isimleri, çalıştıkları kurumları ve ORCID numaraları listelenmelidir. Ücretsiz olarak bireysel ORCID numaraları <http://orcid.org> adresinden alınabilmektedir. Basım sürecinde dergi editörü ile iletişimde bulunacak olan yazışma yazarı belirtilmelidir. Çalışmanın bir kısmı kongrede sözlü veya poster bildirisi olarak sunuldu ise başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

**Özet ve Anahtar Kelimeler:** Özet 250 kelimeyi geçmemelidir. Çalışmanın amacını, yöntemi, bulgu ve sonuçları özetlemelidir. En fazla 5 anahtar kelime verilmelidir. Kelimeler birbirlerinden virgül (,) ile ayrılmalıdır. İngilizce kelimeler Index Medicus'taki Medical Subjects Headings listesine uygun olmalıdır [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne uygun olarak verilmelidir [www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)

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

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

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

**Sonuçlar:** Sonuçlar metin, tablo ve şekiller kullanılarak sunulmalıdır. Tablo ve metinler tekrarlanmamalıdır. p değeri yazı içinde belirtilmelidir (p=0.014 gibi).

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

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

**Tablo, Resim, Şekil ve Grafikler:** Tüm tablo, resim, şekil, grafik ve diğer görseller ana metin içinde geçiş sıralarına uygun şekilde, ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Kullanılan görsellerde hasta ve doktor kimlikleri içeren bilgiler ve kurum adları görülmeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Tablolar ana metin içinde kaynak listesinin sonrasında sunulmalıdır. Tablolar JPEG, TIFF veya diğer görsel formatlarda gönderilmemelidir. Mikroskopik şekillerde açıklayıcı



bilgilere ek olarak, büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği de belirtilmelidir. Görseller sisteme minimum 300 DPI çözünürlükte yüklenmelidir. Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı .jpg veya .gif dosyası olarak sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik (1, 2, 3, v.b.) rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Grafiklerde kullanılan çizgiler yayın hazırlığı aşamasında yeniden boyutlandırma sırasında meydana gelecek bozulmaları engellemek amacıyla yeterli kalınlıkta olmalıdır. Tablolarda kullanılan kısaltmalar tablo altlarında tanımlanmalıdır. Tablo ve şekil başlıklarında ve tablonun yazı içinde anılmasında Roma (I, II, III, v.b.) rakamları kullanılmalıdır.

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

**Dergi makaleleri için örnek**

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

**Komite veya yazar grupları için örnek**

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

**Kitaptan konu için örnek**

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

**Kitap için örnek**

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

**Kontrol Listesi**

Kontrol listesinde eksiklik(ler) olduğu takdirde çalışmanız değerlendirme sürecine alınmayacaktır.

- Kapak Mektubu
- Başlık sayfası
- Türkçe başlık
- İngilizce başlık
- Öz (250 kelimedenden az olmalı)
- Abstract (250 kelimedenden az olmalı)
- Anahtar kelimeler (En fazla 5 kelime olmalı)
- Keywords (En fazla 5 kelime olmalı)
- Tüm yazarların e-posta ve iletişim adresleri, Tüm yazarlar sisteme girilmelidir
- Sorumlu yazar belirtilmelidir.
- Metin içindeki ondalık sayılar nokta (.) ile ayrılmalıdır (0.25 gibi)
- Alt indisler uygun şekilde yazılmalıdır (SPO2 gibi)
- P değerleri metin içerisinde tam olarak verilmelidir (p=0.035 gibi)
- Tablo açıklamaları yapılmalıdır
- Şekil, resim, grafik açıklamaları yapılmalıdır
- Kaynaklar dergi yazım kurallarına uygun şekilde yazılmalıdır
- Kaynaklar metin içerisinde parantez içerisinde yazılmalıdır (1,3,5-8) gibi
- Makalelerde etik kurul onayının alındığı yer, tarih ve sayı belirtilmelidir
- Olgu sunumlarında hasta onayının alındığı tarih yazılmalıdır.





## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

### General Information

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

### Scientific Responsibility

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

### Ethical Responsibility

The Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University aims to contribute to the advancement of science by publishing articles that comply with ethical and scientific standards. It is important to adhere to ethical norms in scientific research. Ethical principles, based on the directive prepared by COPE (Committee on Publication Ethics) (<https://publicationethics.org/resources/resources-and-further-reading/international-standards-editors-and-authors>), have been adopted by the Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University and it is recommended to be adopted by authors, reviewers and editors. Some of these suggestions are given below.

### Ethical Responsibilities of Authors:

- Authors should be able to keep the data records related to the research and give access to this data upon a possible request.
- Make sure that the article is not published or accepted elsewhere.
- To ensure compliance with national and international laws and guidelines for all research involving human or animal subjects (for example, the WMA Helsinki Declaration, the NIH Laboratory Animal Policy, the EU Directive on Animal Use), to confirm that the necessary approvals have been obtained, to respect the subject's privacy. To specify the relevant ethics committee approvals and research details regarding the research in the "Materials and Methods" section of the study.
- In the event of any conflict of interest, whenever the author detects an ethical violation related to article, should share it with the editor and publisher, publish a bug addendum, compensation notice, or withdraw the work when deemed necessary.

### Ethical Responsibilities of Reviewers:

- To contribute to the decision-making process of the editor, they should review the article objectively in time and only accept the evaluation of the research related to his/her area of expertise.
- Evaluate objectively only on the content of the study.
- They should consider working without regard to religious, political and economic interests.
- They should provide guidance to help improve the quality of the article to be published and scrutinize the study. Reviewer should convey the comments constructively and kindly to the author.
- They should protect the confidentiality of the information provided by the editor and the author.
- Be aware of potential conflicts of interest (financial, institutional, collaborative, or other relationship between the author and the author) and, if necessary, alert the editor to withdraw their help for this article.

### Ethical Duties and Responsibilities of Editors:

- They should act in a balanced, objective and fair manner while performing their duties, without discrimination on gender, religious or political beliefs, and ethnic or geographical origin of the authors.
- They should evaluate the studies submitted according to their content and should not show any privilege to any author.
- Take the necessary precautions to prevent possible conflicts of interest and evaluate existing statements.
- In case of an ethical complaint, they should follow the journal's policies and procedures and follow the necessary procedures. They should give the authors an opportunity to respond to the complaint, and should not avoid applying the necessary sanctions regardless of whoever the study belongs to.
- If the submitted study is not in line with the purpose and scope of the journal, it must be rejected.

In all research articles (including retrospective studies), Ethics Committee Approval must be obtained for the study and the location, date (day, month and year) and approval number of the Ethics Committee Approval must be specified in the Materials and Methods section. It should be noted that the study was carried out according to the Helsinki Declaration (World Medical Association Declaration of Helsinki <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/ind ex.html>) in all studies involving human participants. In case reports, the sentence "written informed consent was obtained from the patient (or from the legal guardian), which indicates that medical data can be published" must be stated together with the informed consent date. For experiments on animals, institutional or national guidelines on the care and use of laboratory animals should be followed and reported. The editor and editorial board are not responsible for the sentences used by the authors in their study. Scientific, legal and ethical responsibility belongs to the authors.

The corresponding author should state that the submitted manuscript is not published elsewhere and is not in the process of being evaluated in another journal at the same time. If part of the study was presented as an oral or poster presentation in the congress, the title page should be specified by giving the name of the congress, place



and date. Accepted manuscripts become the permanent property of the journal and may not be published elsewhere without permission.

**Evaluation:** All articles are evaluated by at least two reviewers using double-blind evaluation. The evaluation of the articles is done by considering their scientific importance and originality. Manuscripts accepted for publication can be edited by the editorial board by informing the authors without changing the content.

**Check for Plagiarism:** Articles submitted are checked for format and plagiarism. Articles that are not suitable for format or have high plagiarism similarity rate (should be less than 20%) are sent back to the responsible author for evaluation.

**Conflict of interest:** If there is an institution directly or indirectly providing financial support for any personal, commercial connection or study that may be a party to their work, the authors; must notify the editor on the presentation page of the commercial product, drug, or commercial relationship with the company. If there is no conflict of interest, the authors should state that 'Authors declare that there is no conflict of interest'.

#### Language

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish dictionary published by Turkish Language Institution ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)) should be predicated on Turkish manuscripts. All spelling and grammar mistakes in the submitted articles are corrected by the editor without changing the data presented. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules.

#### Copyright Statement

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

#### Article Types

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

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

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

#### Manuscript Submission

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

#### Preparation of Manuscripts

Submissions should be doubled-spaced and typed in Times New Roman 12 points with line numbers. All pages should be numbered consecutively in the bottom right-hand corner, beginning with the title page. The title page should not include the names and institutions of the

authors. Manuscript must be prepared as a word file (\*.doc, \*.docx).

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

**Title Page:** On the title page, provide the complete title and a running title. List each contributor's name, institutional affiliation and ORCID number. The individual ORCID number can be obtained from <http://orcid.org>. Corresponding Author is the contributor responsible for the manuscript and proofs. This is the person to whom all correspondence and reprints will be sent. The corresponding author is responsible for keeping the Editorial Office updated with any change in details until the paper is published. If part of the study was presented as an oral or poster presentation in the congress, the title page should be specified by giving the name of the congress, place and date.

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

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

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

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

**Results:** Results must be presented in a logic sequence with text, tables and illustrations. Tables and text should not duplicate each other. p values must be given in the manuscripts (as p=0.014).

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

**Acknowledgements:** Authors must acknowledge individuals who do not qualify as Authors but who contributed to the research. Abbreviations: The



abbreviation of a word or word sequence is given in the first appearance within a bracket after the word or word sequence. The abbreviation is used through the main text

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

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

**Format for Journal Articles:**

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

**Format for Committees and Groups of Authors:**

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

**Format for Chapter from a Book:**

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

**Format for Books and Monographs:**

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

ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- **Bruksizmde Botulinum Toksini Etkinliğinin Değerlendirilmesi** 65  
Evaluation of Botulinum Toxin Effectiveness on Bruxism  
*Ozan KUDUBAN, Selma DENKTAŞ KUDUBAN*
- **Ketogenic Diet and Mood Disorder** 69  
Ketojenik Diyet ve Duygudurum Bozukluğu  
*Mustafa BAYRAKTAR, Hacı Ahmet AYDEMİR*
- **Servikal Yetmezliği Olan Gebelerde Medikal Tedavi Yeterli mi? Acil Serklaj Uygulanmalı mı?** 75  
Is Medical Treatment Sufficient for Pregnant Women with Cervical Insufficiency? Should Emergency Cerclage be Applied?  
*Eren AKBABA*
- **Türkiye Güneybatısı'ndan Retrospektif Çalışma: Koroziv Madde Alımına Minimal İnvaziv Yaklaşım** 80  
A Retrospective Study in Southwest of Turkey: Minimally Invasive Approach in Corrosive Substance Ingestion  
*Alev SÜZEN, Nazile ERTÜRK, Süleyman Cüneyt KARAKUŞ, Makbule Meral GÜÇLÜ*
- **Point Prevalence, Risk Factors and Useful Parameters for Food Allergy in Children with Atopic Dermatitis** 84  
Atopik Dermatitli Çocuklardaki Besin Alerjisini Tahminde Kullanılabilecek Parametreler ve Risk Faktörleri, Nokta Prevalans  
*Nazlı ERCAN*
- **Correlation between Progress of D-Dimer Following Total Joint Arthroplasty and Early Postoperative Wound and Joint Infection** 91  
Total Eklem Artroplastisini Takiben D-Dimer'in Progresyonu ile Erken Postoperatif Yara ve Eklem Enfeksiyonu Arasındaki İlişki  
*Emre GÜLTAÇ, Fatih İlker CAN, Cem Yalın KILINÇ, Hıdır TANYILDIZI, Ahmet Emrah AÇAN, Nevres Hürriyet AYDOĞAN*
- **Rektum Kanserlerinde Sfinkter Koruyucu Girişimlerin Neoadjuvan Kemoradyoterapi ile İlişkisi** 97  
Neoadjuvant Chemoradiotherapy and The Sphincter Sparing Surgery Association in Rectal Cancer  
*Muharrem ÖZTAŞ, İsmail Hakkı ÖZERHAN, Armağan GÜNAL, Murat BEYZADEOĞLU, Yusuf PEKER, Sadettin ÇETİNER*
- **Coronary Artery Fistulas in Adults: Evaluation with Coronary CT Angiography** 104  
Yetişkinlerde Koroner Arter Fistülleri: Koroner BT Anjiyografi ile Değerlendirme  
*Serap BAŞ*
- **Sporcularda Kronik Dental Lezyonların Kas Kuvvetine Etkisi** 109  
The Effect of Chronic Dental Lesions on Muscle Strength in Athletes  
*Tuğba KOCAHAN, Osman HAMAMCILAR, Aydın BALCI, Bihter AKINOĞLU, Nevres Hürriyet AYDOĞAN, Adnan HASANOĞLU*
- **Kronik Rotator Manşet Yırtıklarının Cerrahi Tedavisinde Klinik Sonuçlarımız: Retrospektif Karşılaştırmalı Çalışma** 114  
Surgical Treatment Outcome of Chronic Rotator Cuff Tears: A Retrospective Comparative Study  
*Anıl GÜLCÜ, Serkan AYDIN, Ahmet ASLAN*
- **Estimation of Bone Age from Radiological Images with Machine Learning** 119  
Makine Öğrenmesi ile Radyolojik Görüntülerden Kemik Yaşı Tahmini  
*Nida GÖKÇE NARİN, İbrahim Önder YENİÇERİ, Gamze YÜKSEL*
- **Fiziksel Engelli Çocuklarda Beslenme Durumu ile Somatotip Profilleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi** 127  
Evaluation of the Relationship Between Nutritional Status and Somatotype Profiles in Children with Physical Disability  
*Rukiye ÇİFTÇİ, Fatma KIZILAY, Şeyma TOY, Deniz ŞENOL, Betül AKYOL, Yüksel ERSOY, Davut ÖZBAĞ*
- **Trakya Bölgesindeki Doğumsal ve Gelişimsel Katarakt Olgularında Cerrahi Tedavi ve Prognoz** 132  
Surgical treatment and Prognosis in Congenital and Developmental Cataracts in Thracian Region of Turkey  
*Göksu ALAÇAMLI, Haluk ESGİN, Vuşlat GÜRLÜ, Nazan BENGÜDENİZ ERDA, Ömer BENİAN, Levent ALİMGİL, Sait ERDA*
- **OLGU SUNUMU / CASE REPORT**
- **Mikro Akışkan Sperm Ayıklama Chip Yöntemi ile İntraUterinİnseminasyon: Olgu Sunumu** 141  
IntraUterineInsemination with Micro Fluid Sperm Sorting Chip Method: Case Report  
*Nazlı CAN, Sezen BOZKURT KÖSEOĞLU*
- **A New Opioid Free Postoperative Pain Relief Technique for Pediatric Laparoscopic Appendectomy: Erector Spinae Plane Block** 145  
Pediatric Laparoscopic Appendectomy with Opioid-free Postoperative Pain Relief: Erector Spinae Plane Block  
*Ali İhsan UYSAL, Başak ALTIPARMAK, Melike KORKMAZ TOKER, Süleyman Cüneyt KARAKUŞ, Semra GÜMÜŞ DEMİRBILEK*
- **Erkek Hastada Cilt Metastazı ile Tespit Edilen Meme Karsinomu Olgu Sunumu** 148  
Case Report of Breast Carcinoma Detected by Skin Metastasis in a Male Patient  
*Hülya ETEM*
- **Vulvanın Paget Hastalığı: Olgu Sunumu** 152  
Paget's Disease of the Vulva: A Case Report  
*Ayhan ATIGAN, Soner GÖK, Yeliz ARMAN KARAKAYA*
- **Spontan Ekstrüde Olan Dev Boyuttaki Submandibuler Sialolithiazis Olgusu** 155  
A Case of Spontaneous Extruded Giant Size Submandibular Sialolithiasis  
*Ünal Gökcalp IŞIK, Erdem Atalay ÇETİNKAYA, Nuray ENSARI, Özer Erdem GÜR*
- **DERLEME / REVIEW**
- **Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi** 158  
Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy  
*Mehmet Ferdi KINCI, Özge ŞEHİRLİ KINCI, Ezgi KARAKAŞ PASKAL*

# Bruksizmde Botulinum Toksini Etkinliğinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Botulinum Toxin Effectiveness on Bruxism

Ozan KUDUBAN<sup>1</sup>, Selma DENKTAŞ KUDUBAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, Erzurum  
<sup>2</sup>Op. Dr. Selma Denktaş Kuduban Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, Erzurum

### Öz

Bruksizm, toplumda % 20 oranında görülme sıklığı bildirilmiş olan çiğneme kaslarının nokturnal veya diurnal tekrarlayan aktivitesidir. Baş ağrısı, diş sıkma ve bunun sonucu olarak dişlerde yapısal bozukluklar, yaygın yüz ağrısı gibi şikayetlere neden olarak kişinin hayat kalitesini olumsuz etkileyen bir rahatsızlıktır. Tedavide birçok seçenek kullanılmış olup özel bir algoritma tanımlanamamıştır. Dentsplint kullanımından farmakolojik tedavilere kadar birçok seçenek literatürde yerini almış olmakla beraber bu tedavilerin uzun süre kullanım gerekliliği nedeniyle yarıda bırakılma oranları yüksek olabilmektedir. Bu çalışmamızda son yıllarda farklı hastalıklarda tercih edilmekte olan, ortalama yılda iki kez uygulamanın yeterli olduğu ve bilinen güçlü bir bakteriyel toksin olan Botulinum toksin tip A (Dysport® İngiltere, Ipsen) tedavisinin bruksizmde etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Baş Ağrısı, Botulinum Toksini, Bruksizm

### Abstract

Bruxism is the nocturnal or diurnal repetitive activity of the masticatory muscles, which has been reported to be seen at an incidence of 20% in the population. It is a condition that negatively affects the quality of life by causing complaints such as headache, tooth clenching and, as a result, structural disorders in the teeth and wide facial pain. Many options have been used in treatment, but a special algorithm has not been defined yet. Although many options from the use of dental splint to pharmacological treatments have taken place in the literature, the rate of discontinuation of these treatments may be high due to the long-term use of these treatments. In this study, we aimed to evaluate retrospectively the efficacy of Botulinum toxin type A (Dysport® England, Ipsen), which is a well-known strong bacterial toxin and sufficient to apply twice a year on average for the treatment of bruxism.

**Keywords:** Headache, Botulinum Toxin, Bruxism

### Giriş

Bruksizm, dişlerin sıkılması veya gıcırdatılması ile karakterize çiğneme kaslarının nokturnal veya diurnal tekrarlayan aktivitesidir. Erişkin popülasyonda yaklaşık %8-10 oranında görülmektedir (1). Baş ağrısı, uyku bozukluğu, temporomandibuler eklem bozukluğu, dişlerin kırılmasına kadar gidebilen yapısal bozukluklara ve yaygın orofasiyal ağrıya neden olabilen bir rahatsızlıktır (2). Bruksizm tanısı için anamnez en önemli basamaktır. Hastanın dişlerini gıcırdatması veya sıkması sorgulanmalıdır (3). Anamnez derinleştirilerek diğer şikayetlerin varlığını da sorgulamak kaydı ile tanı güçlendirilir.

Bruksizm etiyolojik neden varlığı bulunma durumuna göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Sekonder bruksizmde; anksiyete ve stres gibi psikolojik, serebral palsi gibi nörolojik hastalıklar, bazı psikiyatri ve kardiyoloji ilaçların kullanımı başlıca nedenler arasında sayılabilir (4,5); tedavi etkenine yönelik olmaktadır. Primer bruksizm tedavisinde geleneksel tedavilerin yanı sıra son yıllarda artan sıklıkta botulinum toksin tip A (BT-A) kullanılmaktadır (6). BT-A anaerob bir bakteriyel toksin olan Clostridium botulinum tarafından yapılan bir

proteindir. Paralitik etkisi ile nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımını inhibe ederek kaslarda geri dönüşümlü denervasyon atrofisine neden olur. Bu mekanizmadan yola çıkılarak uygulanmaya başlayan BT-A'nın fasiyal plastik cerrahide bruksizmi de kapsayan birçok endikasyonda gün geçtikçe kullanımını artmaktadır.

Bu çalışmamızda diş sıkma ve baş ağrısı şikayetleri ile başvuran ve yapılan değerlendirme sonucunda bruksizm tanısı konulan hastalara tedavide tercih ettiğimiz BT-A etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 2018 ile 2020 yılları arasında bruksizm tanısı konulan toplam 31 hasta dahil edildi. Tedavisi gerçekleştirilen hastalardan işlem sonrası kontrol muayene randevusuna gelmeyen toplam 4 hasta, şikayet ve sonuç şikayetlerini değerlendirmede objektif olmadığı düşünülen 1 hasta ile antidepressan ilaç kullanım öyküsü olan 1 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Antidepressan ilaç kullanım öyküsü olan hastada hangi tedavinin etkili olduğu/olmadığı konusunda kesin bir hükümde bulunulamayacağı için çalışma haricinde tutuldu. Hastalara gerekli bilgilendirme yapıp onam formları doldurulduktan sonra lidokain krem ile uyuşturularak 20 dakika beklendi. 2-8°C aralığında buzdolabında saklanan BT-A frajil bir toksin olduğu için sulandırma işlemi esnasında salın flakon içine nazikçe enjekte edildi. Baloncuklanma toksinin yüzey denatürasyonuna ve bu nedenle de etkisiz kalacağına neden olabileceği için (7) sulandırıldıktan sonra çalkalanmadı. Botulinum

ORCID No  
Ozan KUDUBAN 0000-0002-4046-4999  
Selma DENKTAŞ KUDUBAN 0000-0002-4066-056X

Başvuru Tarihi / Received: 25.12.2020  
Kabul Tarihi / Accepted : 24.07.2021

Adres / Correspondence : Ozan KUDUBAN  
Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, Erzurum  
e-posta / e-mail : ozankuduban@gmail.com

toksin A (Dysport®İngiltere, Ipsen) için speywood ünitesi (s.U) birimi kullanıldı. Yapılan çalışmalarda etkinlik açısından 1 ünite yaklaşık olarak 2,5 speywood ünitesine eşdeğer görülmüştür. Dysport®(500 s.U) 2,5 mL salin ile sulandırılarak 200 s.U/mL olan son konsantrasyonuna ulaşır. BT-A hazır hale getirildikten sonra sağ masseter kası için Stenon kanalı ve fasiyal sinir trasesine dikkat edilerek 3 noktaya 5'er ünite olmak üzere toplam 15 s.U BT-A(Dysport®) kas içine enjekte edildi (8) (Resim 1). Daha sonra aynı işlem sol masseter kasa da uygulandı. Hiçbir hastaya kontrol muayenelerinde ilave doza gerek duyulmadı.



**Resim 1.** Masseter kası içine Botulinum Toksin enjeksiyonu

Çalışmamızın değerlendirilmesinde sayısal olarak ölçülemeyen değerleri sayısal hale çevirmek amacıyla Vizüel Analog Skala (VAS) (9) kullanıldı. Hastalara skorlama için 0'dan 10'a kadar; hiç ağrı olmaması ve diş sıkma olmaması 0, hayatta hissedilen en şiddetli ağrı ve dişlere zarar verecek düzeyde diş sıkma 10, orta derece ağrı ve diş sıkmanın 5 puan olduğu açıklandı. Bu açıklamaların ışığında hastalardan istirahat ve fonksiyon halindeki ağrıları ve diş sıkma seviyeleri sorgulanarak 10 cm'lik çizgi üzerinde işaretlendi. Aynı değerlendirme tüm hastalara kontrol muayenelerinde de yapıldı.

İstatistiksel analizler için NCSS (NumberCruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Dönemsel verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

Çalışmamıza Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.11.2020 tarih ve 2020/20-196 sayılı kararı ile etik kurul onayı verilmiştir. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'na (World Medical Association Declaration of Helsinki <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>) göre yapılmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 31 hastanın tümü kadın cinsiyetten oluşmakta, yaşları 23 ile 50 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları  $33.55 \pm 6.55$  idi. İşlem tarihi ile kontrol tarihi arası günü 8 ile 72 arasında değişmekte olup ortalama  $17.32 \pm 11.27$  olduğu tespit edildi (Tablo 1). Hastaların 26'sında sigara alışkanlığı yok iken, 5 hasta sigara kullanım alışkanlığına sahip hastalardı. (Tablo 2). İşlem sonrası baş ağrısı VAS skorunun işlem öncesi VAS skoruna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ;  $p < 0.01$ ). İşlem sonrası diş sıkma VAS skorunun işlem öncesi VAS skoruna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ;  $p < 0.01$ ) (Tablo 3). Tedavisi yapılmış olan bir hastamızın işlem öncesi ve işlem sonrası 15. gün fotoğrafları Resim 2'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Ölçüm ortalamaları

	Ort±Ss	Median (Minimum-Maximum)
Yaş	$33.55 \pm 6.55$	34 (23-50)
İşlem ile kontrol arası gün	$17.32 \pm 11.27$	15 (8-72)

**Tablo 2.** Sigara kullanımına göre hasta dağılımı

Sigara Kullanımı	n	
	Hayır	Evet
	26	5

**Tablo 3:** Dönemlere göre VAS skorunun karşılaştırılması

	Ort±Ss [Median (Mini-Max)]	İşlem Öncesi	İşlem Sonrası	P
Baş Ağrısı VAS Skoru	$8.87 \pm 0.81$ [9(7-10)]	$3.06 \pm 1.03$ [3(2-6)]	<b>0.001</b>	
Diş Sıkma VAS Skoru	$9.19 \pm 0.79$ [9(7-10)]	$2.81 \pm 0.87$ [3(2-5)]	<b>0.001</b>	



**Resim 2.** Tedavisi yapılmış olan bir hastamızın işlem öncesi ve işlem sonrası 15. gün fotoğrafları (a: İşlem öncesi; b: İşlemin 15. günü)

## Tartışma

Bu çalışmada bilinen en güçlü bakteri toksini olan BT-A bruksizmde etkinliği değerlendirilmiştir. Bruksizm; baş ağrısı, diş sıkma ve buna bağlı kalıcı diş bozukluklarına, çene eklemi rahatsızlıklarına

neden olur. Bu şikayetler kişinin hayat kalitesini olumsuz etkilerken klinisyenleri de tedavi seçenekleri için yoğun araştırmalara yöneltmektedir. Ancak hakkında gün geçtikçe daha fazla bilgi sahibi olmamıza rağmen brüksizm etiyojisinin genellikle multifaktöryel olması tedavide hekimlerin karşılaştıkları en önemli güçlüktür (10). Sekonder brüksizmde tedavi önceliği etiyojolojiye yönelik olmalıdır.

Bruksizmde tedavi seçenekleri dental splint kullanımı, fizik tedavi, psikolojik tedavi ve farmakolojik tedavi olarak sıralanabilir. Dental splintler özellikle temporomandibuler ekleme baskıyı azaltmak için diş hekimlerince başvurulan aparatlardır. Psikodavranışsal yöntemler ise gevşeme, "biofeedback" eğitim programları ve hipnoz ile tedaviyi kapsar. Biofeedback eğitimlerinin çiğneme kas aktivitesini azaltmada etkin bir yol olduğu tespit edilmiş, ancak yapılan takiplerde tedaviden sonra etkisinin kaybolduğu görülmüştür. Antidepresanlar ve analjezikler başta olmak üzere brüksizm tedavisinde reçete edilen çeşitli farmakoterapötik ajan vardır. Bunların uzun süreli kullanım gerekliliğinin getirdiği güçlükler ve istenmeyen birçok yan etkilerinin varlığı en önemli dezavantajlardır. Trisiklik antidepresanların bunun için kullanılmış ve hastaların şikayetlerinde azalma gösterilmiştir (11).

BT-A terapötik amaçla ilk olarak 1970'li yıllarda şaşılık için tedavi fikrinden yola çıkılarak farelerde yapılan deneysel çalışmaların tamamlanmasının ardından 1980'li yılların başlarında hastalarda bu hastalığın tedavisinde kullanılmıştır (7). Daha sonra estetik ve kozmetik alanda da kullanılmaya başlayan BT-A endikasyon marjı gün geçtikçe genişlemiştir. Günümüzde lokalizasyonuna göre spastisite, myoklonus gibi nörolojik; strabismus, nistagmus gibi oftalmolojik hastalıklarda; akalazya ve zayıflama tedavileri ile brüksizmde kullanımı yaygın hale gelmiştir. BT-A maksillofasial uygulamalarda etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Estetik fasiyal uygulamaların yanı sıra temporomandibuler eklem hastalıklarında, kas hipertrofileri ve spazmlarında, migrende, trigeminal nevralfide, serebralpalsi gibi nörolojik hastalıklara bağlı siyalorede ve hatta dental implant uygulamalarından sonra uygulamalarda başarılı sonuçlar alındığı birçok kez rapor edilmiştir (12-14).

Primer brüksizmdeki etkinlik sonuçlarımız literatürle uyumludur. Fernández-Núñez ve ark. yapmış oldukları derlemede 4 klinik randomize çalışma irdelenmiş ve tamamında BT-A kullanımı ile brüksizm semptomlarının belirgin düzelmeye sonuçlandığını rapor etmişlerdir (15). Kumar ve ark. da çalışmalarında brüksim için BT-A masseter kası kontraksiyonlarını azaltarak şikayetleri minimize eden optimal bir tedavi seçeneği olduğunu belirtmişlerdir (16). Bununla birlikte temporomandibuler eklem bozukluğu olanlarda veya tek taraflı çiğneme alışkanlığı olan hastalarda

kas diğer tarafa göre daha kuvvetli olabileceği için ek doz gerekebilir. Ancak fazla miktarda BT-A uygulamasının komplikasyon riskini artıracığı unutulmamalıdır (17). İlacın uygulama alanına bağlı olan yan etkileri ödem, eritem, ekimoz, konuşma güçlüğü olarak sıralanabilir; uygulama alanına bağlı olmayan yan etkileri ise generalize eritem, dispne, yutma güçlüğü ve anafaksi olarak sıralanabilir. Yan etki için 100 U doz ise kritik eşik olarak saptanmıştır (10).

Baş ağrısı olan brüksizm hastalarında yapılan çalışmalar temporal kas içine BT-A uygulamasının da şikayetin azaltılmasına katkıda bulunacağını bildirmişlerdir (15). Bizim uygulamamızda ise hastalarımızın olumlu geri dönüşleri sadece masseter kasa yaptığımız uygulamanın yeterli olduğu hatta ek doza bile gerek duyulmamakta; bu nedenle temporal kasa herhangi bir işlem yapılmamaktadır.

BT-Abilinen oldukça güçlü bir toksin olmasına karşın yan etkileri azdır (18). Gebelikte; laktasyon periyodu boyunca; toksin veya human albumine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda; aminoglikozid, penisilamin, kinin, siklosporin ve kalsiyum kanal blokeri ilaçlarını kullanım esnasında; Myastenia Gravis, Eaton-Lambert gibi nöromuskuler hastalığı olan kişilerde kullanımı kontrendikedir (7). Çalışmamızda hiçbir hastada BT-A yan etkisi ile karşılaşılması; anamnezin dikkatli ve doğru alınmasının değerini gösteren önemli bir veridir. Gözden kaçırılmaması gereken en önemli konulardan biri ise BT-A klinik etki süresinin 3-6 ay kadar olması nedeniyle düzenli periyotlarda tedavinin tekrarlanacağı hastalara belirtilmeli, tekrarlayan enjeksiyonlarla etki süresinin daha da uzayabileceği açıklanmalıdır.

BT-A uygulamalarının etkinliğin başlayacağı 5-7. günden sonra kontrol muayenelerinin de yakın zamanda yapılması önerilmektedir (19). Çalışmamızda hastaların kontrol için başvurdukları günün median değeri 15 olarak tespit edildi. Hastalarımızın istenilen zaman aralığı içinde kontrol muayenesi için başvurmuş olmaları olumlu sonuçlar alma adına değerlidir.

Sigara kullanımı ile brüksizm ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ilacın doz stabilitesinin etkilenmediği gözlemlenmiştir (20). Çalışmamızda hastaların %16.1'nde (n=5) sigara kullanım alışkanlığı olduğu ancak içmeyenlere göre sonuçlarda anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte sigaranın hayat kalitesini düşürmek suretiyle birçok olumsuz duruma neden olduğu (21); bu şekilde debrüksim için kolaylaştırıcı bir etken olabilir.

Sonuç olarak, BT-A brüksizmde etkili bir tedavi seçeneğidir. Dikkatli bir anamnez alındıktan sonra anatomiye hakim olunarak doğru noktalara ve uygun dozda işlemin yapılması güvenliği artıracak ve hastaların hayat kalitesinin artmasına katkıda bulunacak önemli kilit noktalardır.

**Etik Kurul Onayı:** Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.11.2020 tarih ve 2020/20-196 kayıt numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

### Kaynaklar

1. Lobbezoo F, van der Zaag J, vanSelms MK, Hamburger HL, Naeije M. Principles for the management of bruxism. J Oral Rehabil. 2008;35(7):509-23.
2. Beddis H, Pemberton M, Davies S. Sleepbruxism: an overviewforclinicians. BrDent J. 2018;225(6):497-501.
3. Miloro M, Ghali GF, Larsen P, Waite P. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 2nd ed. Hamilton: B.C. Decker Inc; 2004.
4. Needham R, Davies SJ. Use of the Grindcare® device in the management of nocturnal bruxism: a pilot study. Br Dent J. 2013;215(1):E1.
5. Erdoğan M, Arıfağaoğlu Ö, Karabekmez D. Bruksizm teşhis ve tedavisi üzerine güncel yaklaşımlar: Derleme. Turk J Clin Lab. 2019; 10: 251-8.
6. Al-Wayli H. Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinumtoxin. A prospective and randomized clinical study. J Clin Exp Dent. 2017;9(1):112-7.
7. Baysal V, Yıldırım M. Botulinum Toksini ve Dermatolojide Kullanımı. TÜRKDERM. 2002; 36: 92-6.
8. Casale R, Tugnoli V. Botulinumtoxinforpain. Drugs R D. 2008;9(1):11-27.
9. Paul-Dauphin A, Guillemain F, VirionJM, ve ark. Biasand Precision in Visual Analogue Scales: A Randomized Controlled Trial. Am J Epidemiol.1999; 150(10): 1117-27.
10. Tinastepe N, Küçük BB, Oral K. Botulinum toxin for the treatment of bruxism. Cranio. 2015;33(4):291-8.
11. Bulut AC, Atsü S. Bruksizm Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Kırıkkale Üni Tıp Fak Derg. 2012;14:20-5.
12. Rao LB, Sangur R, Pradeep S. Application of Botulinum toxin type A: An arsenal in dentistry. Indian J Dent Res. 2011;22:440-5.
13. Fuster Torres MA, Berini Aytés L, GayEscoda C. Salivary gland application of botulinum toxin for the treatment of sialorrhoea. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007;12:511-7.
14. Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ, Plaza-Nieto JF ve ark. Treatment of severe bruxism with botulinum toxin type A. RevNeurol. 2011;53:73-6.
15. Fernández-Núñez T, Amghar-Maach S, Gay-Escoda C. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019;24(4):416-24.
16. Kumar A, Spivakovsky S. Bruxism- is botulinum toxin an effective treatment? Evid Based Dent. 2018;19(2):59.
17. Dursun R, Tanır S. Botulinum toksininin kozmetik uygulamaları. Ertam Sağduyu İ, editör. Her Yönüyle Botulinum Toksin Uygulamalarına Yeniden Bakış. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.14-30.
18. Rohrbach S, Laskawi R. Praktische Anwendungvon Botulinumtoxin im Kopf-Hals-Bereich [Botulinumtoxin in otorhinolaryngology]. HNO. 2004;52(7):635-41.
19. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. Pharmacol Rev. 2017;69(2):200-35.
20. Rosow DE, Pechman A, Saint-Victor S ve ark. Factors influencing botulinum toxin dose instability in spasmodicdysphonia patients. J Voice. 2015;29(3):352-5.
21. Goldenberg M, DanovitchI, IsHak WW. Quality of life andsmoking. Am J Addict. 2014;23(6):540-62.



# Ketogenic Diet and Mood Disorder

## Ketojenik Diyet ve Duygudurum Bozukluğu

Mustafa BAYRAKTAR<sup>1</sup>, Hacı Ahmet AYDEMİR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ataturk University Medical Faculty, Department of Family Medicine, Erzurum

### Öz

Ketojenik diyetin, depresyon ve duygudurum bozuklukları tedavisinde etkinliğini gösteren çalışmalar, tamamen sağlıklı bireylerin ketojenik diyet sonrası, duygudurum değişikliği ve bozukluğu oluşabileceği ihtimalini ve araştırılması gerektiği gerçeğini akıllara getirmektedir. Bu çalışmada, literatürde ilk kez, ketojenik diyet uygulayan ve psikiyatrik hastalığı olmayan bireylerde duygudurum bozuklukları araştırılmıştır. Tıbbi amaç olmaksızın ketojenik diyet uygulayan 18-65 yaş arası erkek ve kadın gönüllüler çalışmaya alınarak, web tabanlı anket sorularını cevaplamaları istenmiştir. Duygudurum bozukluğunun taranması için "Duygudurum Bozukluğu Ölçeği" uygulanmıştır. Psikiyatrik herhangi bir hastalığı olmayan 60 katılımcı çalışmaya dâhil edilmiştir. Katılımcıların ketojenik diyet yapma süreleri ortalama 5.7 aydı. Katılımcılarda duygudurum bozukluğu, genel popülasyonda beklenenden daha yüksek oranda, %26.7 oranında tespit edilmiştir. Duygudurum bozukluğu ile katılımcıların yaşı arasında istatistiksel anlamlı ilişki varken ( $p=0.029$ ), duygudurum bozukluğu ile cinsiyet, beden kitle indeksi, obezite sınıflandırması ve ketojenik diyet süreleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Duygudurum bozukluğu pozitif saptanan bireyler, daha konuşkan, kendine güvenen, daha az uyuyan, düşünceleri daha hızlı, daha kolay dikkati dağılan, daha sosyal, cinsellikle daha fazla ilgilenen ve daha fazla para harcayan kişiler oldukları tespit edildi ve istatistiksel olarak bu durumları anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Çalışmamızda, ketojenik diyet uygulanan bireylerde duygudurum bozukluğu yüksek bir oranda, %26.7 oranında saptanmıştır. Bu sonuç, ketojenik diyet uygulanan bireylerde duygudurum bozukluğunun taranmasını ve riskli bireylerde ketojenik diyet uygularken dikkat edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Bipolar Bozukluk, Duygudurum Bozukluğu, Ketojenik Diyet, Ölçek

### Abstract

Studies investigating the effectiveness of the ketogenic diet in the treatment of depression and mood disorders bring to mind the possibility that a healthy individual may develop a mood disorder after a ketogenic diet. In this study, for the first time in the literature, it was aimed to investigate mood disorders in psychiatrically healthy individuals who are following a ketogenic diet. Volunteers between the ages of 18-65, who went on a ketogenic diet without medical purposes, were included in the study and asked to answer web-based questions including the "Mood Disorder Questionnaire". Sixty participants, who did not have any known psychiatric illnesses, and who did not use any psychiatric medications were included. The mean duration of the participants' ketogenic diet was 5.7 months. The ratio of the mood disorder was found to be 26.7%. A statistical difference was found between mood disorder and age ( $p=0.029$ ); but no significance was detected between mood disorder and gender, body mass index, obesity and diet durations. Those with positive mood disorders were more active, more social and talkative, more self-confident, less sleepy, more interested in sexuality, spent more money, easily distracted, thoughts were faster in their minds and all these differences were statistically significant ( $p<0.05$ ). The present study found the rate of mood disorders to be 26.7% in individuals who were following a ketogenic diet. This reveals the necessity of screening for mood disorders in individuals on ketogenic diet and the necessity of avoiding ketogenic diet in patients at risk.

**Keywords:** Bipolar Disorder, Mood Disorder, Ketogenic Diet, Questionnaire

### Introduction

The ketogenic diet was first used in the 1920s in the treatment of epilepsy as a type of diet in which the amount of carbohydrates was reduced and the amount of fat content increased (1). The ketogenic diet, first applied by Peterman at Mayo Clinic, is based on the dietary intake of one gram of protein per kilogram, 10 to 15 grams of carbohydrate per day, and fat for the rest of the calorie needs, and this calculation is still used today (2,3). As the primary energy source of the body, carbohydrates are reduced to less than 50 grams per day or completely removed from the diet, insulin production decreases

and the body goes into a catabolic state, triggering gluconeogenesis and ketogenesis metabolic pathways (4).

It has been determined that the ketogenic diet suppresses the urge to eat, which is effective in combating obesity, and reduces cardiovascular risks by providing short and medium-term glycemic control over type 2 diabetes and HDL cholesterol levels (5). In addition, there are studies suggesting that high ketone levels can be used in the treatment of diseases such as Alzheimer's and Parkinson's by improving the neuroprotective effect and cognitive functions in the hippocampus (6). The ketogenic diet has also been used in the treatment of anxiety and depression due to its effects on neurotransmitters such as serotonin and dopamine (7).

Mood disorders are generally divided into two as major depressive disorder and bipolar disorders presenting with hypomanic or manic episodes. The lifetime prevalence of bipolar disorder in society was found to be 1% to 5% (8,9). In studies investigating the incidence of mood disorders in specified groups, mood disorders were found to be in 14.4% in

ORCID No  
Mustafa BAYRAKTAR 0000-0001-8486-9915  
Hacı Ahmet AYDEMİR 0000-0001-9656-5089

Başvuru Tarihi / Received: 06.06.2020  
Kabul Tarihi / Accepted : 10.04.2021

Adres / Correspondence : Nazlı ERCAN  
Ataturk University Medical Faculty, Department of Family Medicine, Erzurum  
e-posta / e-mail : mustafabayraktar@atauni.edu.tr

hospitalized patients, 7.2% in pregnant women, and 54.3 - 61.5% in anorexia and bulimia patients (10-12).

In the literature there are multiple studies investigating the effects of ketogenic diet on the treatment of the mood disorders (13,14). However, these studies have mostly been conducted on a small number of patients. Due to its unknown effects on the body, there are still doubts that ketogenic diet can be used as a treatment alternative for psychiatric and mental illnesses (15).

Studies showing the effectiveness of the ketogenic diet in the treatment of depression and mood disorders bring to mind the possibility that a completely healthy individual may advance a mood change and develop especially bipolar disorder after a ketogenic diet, and it needs to be investigated.

In this study, for the first time in the literature, it was aimed to investigate mood disorders by conducting the Mood Disorder Questionnaire, by investigating hypomania and mania symptoms to screen bipolar disorders in individuals who were on ketogenic diets and who did not have any psychiatric diseases.

## **Material and Method**

The study was conducted as a prospective cross-sectional study, between July and October 2019. Prior to the study, Ethics Committee approval was obtained from the Clinical Research Committee of Ataturk University Faculty of Medicine, with the decision date and number of 27.06.2019/05-02. The study was conducted in accordance with the Good Clinical Practice criteria of the Helsinki Declaration. In the study, individuals on a ketogenic diet were asked to answer web-based questionnaire. By giving the necessary explanations and information about the study, there is an option at the beginning of the questionnaire whether they want to answer the questionnaire or not. If they agree to participate in the survey, the survey questions are opened to be answered, otherwise the survey will be terminated. Individuals, who voluntarily agreed to answer the questionnaire, were not asked to sign an additional informed consent form.

This study was conducted among members of the ketogenic diet group, a nationwide group of members who were on a ketogenic diet and come together to motivate and support each other on a social platform. The universe of the study was a social media platform joined by those on a ketogenic diet. The sample size of the study was not calculated and all members of the social group were tried to be reached with voluntary participation. Male and female participants between the ages of 18-65, who were on a ketogenic diet voluntarily without medical purposes, were included in our study.

The first issues questioned in our study are whether individuals have any psychiatric disorders.

Patients with a psychiatric illness or using a psychiatric medication for any reason were excluded from the study.

In our study, it was questioned whether the individuals entered ketosis or not. To determine this, the participants tested whether they were ketosis positive by detecting ketones in the urine with the strip method, which is sold in pharmacies and purchased by themselves. With this method, individuals can easily see whether they are ketone positive according to the color change on the strip. Since the mood disorders of individuals, who had ketosis at a time, were screened in our study, individuals negative for ketosis were excluded from the study. Taking into account the positive periods of ketosis, they were asked to answer questions whether they thought they were different and unusual.

For the detection and diagnosis of the mood disorders, screening tests are used in epidemiological assessments as an easy way to conduct, which is practical, cost-effective and quick method. Screening tests consisting of short questionnaires are recommended in studies to reach easily to the people who need to be evaluated in more detail for the diagnosis of mood disorder (16).

In our study, the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) survey was conducted for the screening of mood disorder from participants who were positive for ketosis. The MDQ, which is a scale used for the screening and detection of mood disorders, had validity and reliability tests and yielded good sensitivity (0.73) and very good specificity (0.90) based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) criteria (17). Also, its validity and reliability were investigated with its Turkish version (18). Studies in the literature have also shown that MDQ is more sensitive and specific in the screening of bipolar disorders rather than the uniform major depressions (19).

MDQ is a self-reporting survey scale that includes "yes" and "no" answers, taking its origin from the DSM-IV and consists of three questions. The first question consists of 13 sub-items and examines hypomanic and manic behavior changes such as elevated mood, irritability, assertiveness, sleep, libido, thought, attention and energy increase. Individuals, who answer yes to seven or more of these questions, are diagnosed with mood disorder. The second question investigates whether the symptoms coexist simultaneously, while the third question examines the effect of these symptoms on functionality.

After the survey was conducted, the results were evaluated with the IBM-SPSS 23.0 package program. While categorical variables were expressed as frequencies and percentages, numerical variables were shown in mean and standard deviations, if normal distribution was assessed; and

in median and interquartile ranges (IQR), if there was no normal distribution. The Shapiro-Wilk test was used for the determination of the normal distribution. If the compared groups are two groups and are not normally distributed, the Mann-Whitney U test was performed. Besides, the chi square test was used for investigation of the relationships between independent categorical variables. For statistical significance,  $p < 0.05$  was accepted in the whole study.

## Results

The number of participants was 96, who were voluntarily participated in our study and answered “yes” to agree to answer the questionnaire. From the duplicate responses, the first answers were accepted, the next answers were excluded from the study, and thus the number of questionnaires received for evaluation was 83. Participants over the age of 65 were excluded because the study was conducted with participants aged 18-65.

In our study, the state of having psychiatric illness and any psychiatric drug use, which are among the exclusionary conditions, were primarily investigated. Of the participants, 10 patients, who had a psychiatric illness, and three patients, who used psychiatric medications, were excluded from the study.

It was investigated whether the remaining 69 patients entered ketosis while on a ketogenic diet, and it was determined that nine people were not in ketosis, and therefore they were excluded from the study. Once ketone positivity was detected, the person was considered ketone positive and included in the study. Since, as long as the body is deprived of carbohydrates, metabolism remains in the ketotic state. Participants were considered to be cautious of their diet and to perpetuate themselves in constant states of ketosis, for this reason they intended to come together, to give motivation and support to each other on a social platform.

As a result, 60 patients, who did not have any psychiatric illnesses or psychiatric drug use and who had been on ketosis while on a ketogenic diet, were included in the study and answered the Mood Disorder Questionnaire (Figure 1. Flow chart of the study).

The general characteristics of the participants included in our study are given in Table 1. Accordingly, eight participants (13.3%) were male, and 52 (86.7%) were female volunteers; their ages ranged from 23 to 61 years of age, and the average age was  $42.3 \pm 9.5$  years. Men's median weight was 87.5 kg (IQR=26.0), while women's median weight was 68.0 kg (IQR=14.0); and the median weight of all participants was 68.8 (IQR=16.8). Weight value was found statistically significant according to the gender ( $p < 0.001$ ). The median body mass indexes (BMI) of men and women were 27.4 kg/m<sup>2</sup>

(IQR=9.9, min=24.3, max=37.7) and 25.9 kg/m<sup>2</sup> (IQR=5.0, min=20.8, max=39.4), respectively; and the median BMI of all participants was 26.0 (IQR=5.3). Of all participants, 24 people (40%) had normal BMI, while 23 (38.3%) were overweight and 13 (21.7%) were obese. However, BMI and obesity degrees were not statistically different between genders ( $p > 0.05$ ).

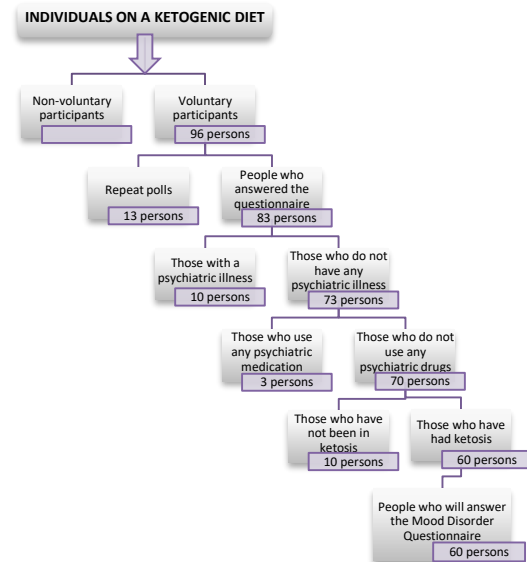


Figure 1. The flow chart of the study

Table 1. General features of the participants.

	Total	Men	Women	p
Number of participant	60 (%100)	8 (%13.3)	52 (%86.7)	
Age (Year)	42.3±9.2	42.3±7.1	42.3±9.5	1.000
Weight (kg)	68.8 (IQR=16.8)	87.5 (IQR=26.0)	68.0 (IQR=14.0)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.0 (IQR=5.3)	27.4 (IQR=9.9)	25.9 (IQR=5.0)	0.061
Normal (n, %)	24 (40%)	2 (25%)	22 (42.3%)	
Overweight (n, %)	23 (38.3%)	3 (37.5%)	20 (38.5%)	
Obesity				0.171
Grade 1 obesity (n, %)	9 (15%)	1 (12.5%)	8 (15.4%)	
Grade 2 obesity (n, %)	4 (6.7%)	2 (25%)	2 (3.8%)	
Grade 3 obesity (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Chronic disease existence	17 (28.3%)	3 (37.5%)	14 (26.9%)	0.676
Ketogenic diet duration (month)	3.0 (IQR= 7.6)	3.5 (IQR=9.0)	3.0 (IQR=7.3)	0.742

Seventeen (28.3%) respondents said they had a chronic disease, while 43 (71.7%) participants said they were healthy.

The median duration of the participants' ketogenic diet was 3.0 months (IQR=7.6). While weight loss and staying healthy were the most common reasons offered by the participants for following a ketogenic diet, one participant stated that they followed a ketogenic diet in order to feel

energetic, one participant commented that they sought to overcome the effects of hypothyroidism, and one participant referenced the desire to control their diabetes.

The presence of a mood disorder was indicated by the participants answering “yes” to seven of the 13 sub-questions that comprised the first MDQ question. When the responses given by the participants to the MDQ questionnaire were examined, the number of participants found to have a mood disorder was 16 (26.7%). The identified mood disorders were found to be positive in two men (25%) and 14 women (26.9%), although there was no statistically significant difference between the genders in this regard ( $p>0.05$ ). Twelve of the 16 participants found to experience mood disorders (20% of all participants) answered “yes” to the second MDQ question, which asked whether their symptoms were simultaneous. In terms of the third MDQ question, only one participant reported that their mood disorder moderately impaired their functionality, while five participants reported their functionality to be impaired to a small degree, and the other participants reported that their functionality was not impaired.

Over 80% of participants answered “yes” to the two questions that asked whether they felt more energetic than usual and more active than before (88.3% and 83.3%, respectively). All the participants (100%), whose mood disorders were found to be positive, answered “yes” to these two questions. Two participants (less than 10% of all participants) answered “yes” to the questions that asked whether they frequently engaged in risky and absurd behavior and frequently found themselves in trouble due to spending excessive money (8.3% and 10%, respectively). Based on the evaluation, when compared with those participants whose mood disorders were found to be negative, those, whose mood disorders were positive, trusted themselves more, slept less, were more talkative, thoughts flowed faster in their minds, were more easily distracted, were more social, were more interested in sex, and spent more money, and all these differences were found to be statistically significant (see Table 2).

The relationships between the identified mood disorders and the participants’ characteristics are presented in Table 3. While the mean age of those participants with positive mood disorders was  $38\pm 10.68$  years, the mean age of the participants with negative mood disorders was  $43.8\pm 8.12$  years, and a statistical difference was found in terms of the relation between age and mood disorder ( $p=0.029$ ). In terms of the analysis of the participants with a chronic disease and the relationship between having a chronic disease and having a mood disorder, the identified mood disorders were found to be positive and statistically significant in those participants who did not have a chronic disease ( $p=0.025$ ). However,

no significant relationship was found between having a mood disorder and the participants’ gender, weight, BMI, obesity classification, and ketogenic diet duration ( $p=1.000$ ,  $p=0.676$ ,  $p=0.732$ ,  $p=0.546$ , and  $p=0.879$ , respectively).

## Discussion

To the best of our knowledge, this study is the first to investigate mood disorders in psychiatrically healthy individuals who are following a ketogenic diet. Within the scope of the MDQ questionnaire, the present study found the rate of mood disorders to be 26.7% in individuals, who were following a ketogenic diet, who did not have any known psychiatric illnesses, and who did not use any psychiatric medications. Although the diagnoses of mood disorders in the participants were not confirmed by a psychiatrist, prior studies have shown a consistent effect whereby the MDQ questionnaire was determined to be the best instrument for screening bipolar disorders based on the DSM-IV criteria (20). Therefore, given the higher sensitivity and specificity rates of the MDQ, the results of this study indicate that mood disorders have a higher prevalence than reported in the literature, with the rate being six to ten times higher than expected (1% to 5%) (21,22), in individuals following a ketogenic diet.

In the present study, a statistically significant relationship was found between having a mood disorder and being of a lower age and not suffering from any chronic disease. In the literature, it has been reported that an earlier onset of bipolar disorder is associated with worse and more negative outcomes (23). Since the mean age of the participants in this study was 42 years, although a ketogenic diet tends to be preferred and followed by younger obese people, the increased risk of bipolar disorder should be kept in mind and individuals should be mindful of any symptoms.

In this study, the likelihood of experiencing bipolar disorder was found to be low in those individuals with a chronic disease. It is, therefore, assumed that a ketogenic diet only switches those individuals from experiencing the depressive moods expected in the presence of chronic diseases to normal mood levels. An experimental study designed to investigate the antidepressant properties of the ketogenic diet found rats that were administered the ketogenic diet to be more active than the control group, which is a parallel result to the result of this study (7).

In a study conducted among humans, the ketogenic diet for weight-loss purposes and low-fat diet groups were compared, and somatic symptoms such as hunger, weakness, and insomnia were evaluated (24). Although similar results were obtained for both groups, it was found that those on a ketogenic diet showed a greater improvement in relation to their negative emotions.

**Table 2.** Answers to the questionnaire.

	“Yes” Answer (n, %)		p
	Mood Disorder Negative (n=44)	Mood Disorder Positive (n=16)	
Has there ever been a period of time when you were not your usual self and...			
... you felt so good or so hyper that other people thought you were not your normal self or you were so hyper that you got into trouble?	6 (13.6%)	6 (37.5%)	0.066
... you were so irritable that you shouted at people or started fights or arguments?	12 (27.3%)	5 (31.3%)	0.756
... you felt much more self-confident than usual?	24 (54.5%)	16 (100%)	<b>0.003</b>
... you got much less sleep than usual and found that you didn't really miss it?	29 (65.9%)	15 (93.8%)	<b>0.046</b>
... you were more talkative or spoke much faster than usual?	7 (15.9%)	11 (68.8%)	<b>&lt;0.001</b>
... thoughts raced through your head or you couldn't slow your mind down?	13 (29.5%)	11 (68.8%)	<b>0.015</b>
... you were so easily distracted by things around you that you had trouble concentrating or staying on track?	5 (11.4%)	8 (50%)	<b>0.003</b>
... you had much more energy than usual?	37 (84.1%)	16 (100%)	0.173
... you were much more active or did many more things than usual?	34 (77.3%)	16 (100%)	0.050
... you were much more social or outgoing than usual, for example, you telephoned friends in the middle of the night?	3 (6.8%)	9 (56.3%)	<b>&lt;0.001</b>
... you were much more interested in sex than usual?	7 (15.9%)	11 (68.8%)	<b>&lt;0.001</b>
... you did things that were unusual for you or that other people might have thought were excessive, foolish or risky?	4 (9.1%)	1 (6.3%)	1.000
... spending money got you or your family in trouble?	1 (2.3%)	5 (31.3%)	<b>0.004</b>
If you checked YES to more than one of the above, have several of these ever happened during the same period of time?	16 (36.4%)	12 (75%)	<b>0.018</b>
How much of a problem did any of these cause you– like being unable to work; having family, money or legal troubles; getting into arguments or fights?			<b>0.048</b>

**Table 3.** The statistical analyses of the features of the participants with mood disorder.

	Mood Disorder Negative	Mood Disorder Positive	p
Female gender	38 (86.4%)	14 (87.5%)	1.000
Age	43.8 ± 8.1	38.0 ± 10.9	<b>0.029</b>
Weight	72.0 (17)	67.0 (15.5)	0.676
BMI value	26.0 (5.2)	26.3 (6.8)	0.732
Obesity classification (Normal body weight)	18 (40.9%)	6 (37.5%)	0.546
Chronic disease presence	16 (36.4%)	1 (6.3%)	<b>0.025</b>
Ketogenic diet duration	2.5 (8.8)	3.0 (3.4)	0.879

In a case report that examined the effects of following a ketogenic diet in two individuals with bipolar disorder, it was concluded that the ketogenic diet as a valid option for achieving mood stabilization (25).

In a recent study, it was determined that there was no significant difference in the cognitive functions, including learning, memory, and sleep quality of individuals, who experienced three-week ketosis, when compared with individuals, who followed a high carbohydrate diet (26). However, the study was conducted among only 11 people, and the high carbohydrate diet was followed by the ketogenic diet in the same participants. The duration

of ketosis in this study was very short, while having previously followed a high carbohydrate diet might have masked or prevented the effects of a ketogenic diet. Therefore, the results are likely to be misleading and unsuitable for deriving insights into the long-term effects of a ketogenic diet.

A study that examined comments written on online forums about ketogenic diets concluded that ketogenic dieters experience a more stable mood (27). Yet, the methodical and scientific design of this study are questionable, as the researchers only evaluated the opinions of certain individuals who left comments on forums.

In another study reviewing the different mechanisms of the ketogenic diet, it was emphasized that there were no human studies before 2018, but the ketogenic diet is a promising treatment option, especially in the treatment of mood disorders, due to its anti-depressive effects (13).

In a study, it was found that in pediatric patients who received ketogenic diet in the treatment of epileptic attacks, ketogenic diet after 6 months of diet caused a slight improvement in cognitive functions that was not statistically significant, but could cause psychosocial deterioration and mood disorders (14). Although this study was conducted on a small number of patients (n=11), it is important to argue that mood disorder may occur in individuals on ketogenic diets.

By establishing a relationship between low-carb diets and euphoria, a hypothesis has been proposed that ketosis induces GABA receptors, showing similar effects to gamma hydroxybutyrate in the brain (28). This study supports our study on the

bipolar disorder-producing nature of the ketogenic diet by trying to explain the mechanisms of action of ketosis that cause mania symptoms.

**Limitations:** In our study, it was questioned whether participants had any known psychiatric diseases and used any psychiatric drugs for any reason. However, since the presence of mood disorders before the ketogenic diet was not investigated and known, it could not be compared with the aftermath. On the other hand, according to the participants' own statements, it was accepted that they were ketosis positive and ketosis was not detected by urinalysis by us. As another limitation, when ketone positivity was detected, the person was considered as ketone positive and was included in the study. However, it is not known whether the participants paid attention to their diet and kept themselves in constant ketosis states. In addition, our study showed that participants had higher rates of mood disorders, which means they are more active, more social, and more energetic than usual, so they may be more likely to be more engaged and responsive to our study.

In our study, for the first time in the literature, mood disorders were screened with the "Mood Disorder Questionnaire" on individuals who had a ketogenic diet and who had no known psychiatric disease before. According to the results, mood disorder was found at a rate of 26.7% higher than expected in the general population. This result reveals the necessity of screening for mood disorders in individuals on ketogenic diet and the necessity of avoiding ketogenic diet in patients at risk.

**Ethics Committee Approval:** Ethics Committee approval was obtained from the Clinical Research Committee of Ataturk University Faculty of Medicine, with the decision date and number of 27.06.2019/05-02.

## References

- Höhn S, Dozières-Puyravel B, Auvin S. History of dietary treatment from Wilder's hypothesis to the first open studies in the 1920s. *Epilepsy Behav.* 2019;101:106588.
- Peterman MG. The ketogenic diet in the treatment of epilepsy: A Preliminary Report. *Am J Dis Child.* 1924;28(1):28-33.
- Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2008;49(8):3-5.
- Mohorko N, Čermelič-Bizjak M, Poklar-Vatovec T, et al. Weight loss, improved physical performance, cognitive function, eating behavior, and metabolic profile in a 12-week ketogenic diet in obese adults. *Nutrition Res.* 2019;62:64-77.
- Kosinski C, Jornayvaz FR. Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: Evidence from animal and human studies. *Nutrients.* 2017;9(5):517.
- Gasior M, Rogawski MA, Hartman AL. Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. *Behav Pharmacol.* 2006;17(5-6):431-9.
- Murphy P, Likhodii S, Nylen K, et al. The antidepressant properties of the ketogenic diet. *Biol Psychiatry.* 2004;56(12):981-3.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(5):543-52.
- Grande I, Berk M, Birmaher B, et al. Bipolar disorder. *Lancet.* 2016;387(10027):1561-72.
- Kayhan F, Cicek E, Uguz F, et al. Mood and anxiety disorders among inpatients of a university hospital in Turkey. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35(4):417-22.
- Uguz F, Yakut E, Aydogan S, et al. Prevalence of mood and anxiety disorders during pregnancy: A case-control study with a large sample size. *Psychiatry Res.* 2019;272:316-8.
- Godart N, Radon L, Curt F, et al. Mood disorders in eating disorder patients: Prevalence and chronology of ONSET. *J Affect Disord.* 2015;185:115-22.
- Brietzke E, Mansur RB, Subramaniapillai M, et al. Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: Evidence and developments. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;94:11-6.
- Lambrechts DA, Bovens MJ, de la Parra NM, et al. Ketogenic diet effects on cognition, mood, and psychosocial adjustment in children. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(2):103-8.
- Bostock ECS, Kirkby KC, Taylor BVM. The current status of the ketogenic diet in psychiatry. *Front Psychiatry.* 2017;8:43.
- Rakofsky J, Rapaport M. Mood Disorders. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology.* 2018;24(3):804-27.
- Hirschfeld R, Williams J, Spitzer R, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: The mood disorder questionnaire. *Am J Psychiatry.* 2000;157:1873-5.
- Konuk N, Kiran S, Tamam L, et al. Validation of the Turkish version of the mood disorder questionnaire for screening bipolar disorders. *Turk Psikiyatri Derg.* 2007;18(2):147-54.
- Miller CJ, Klugman J, Berv DA, et al. Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2004;81(2):167-71.
- Williams N. The Mood Disorder Questionnaire. *Occup Med (Lond).* 2017;67(2):165-6.
- Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Braz J Psychiatry.* 2015;37(2):155-61.
- Moreira ALR, Van Meter A, Genzlinger J, et al. Review and meta-analysis of epidemiologic studies of adult bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(9):1259-69.
- Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, et al. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2016;18(5):389-403.
- McClernon FJ, Yancy Jr WS, Eberstein JA, et al. The effects of a low-carbohydrate ketogenic diet and a low-fat diet on mood, hunger, and other self-reported symptoms. *Obesity.* 2007;15(1):182.
- Phelps JR, Siemers SV, El-Mallakh RS. The ketogenic diet for type II bipolar disorder. *Neurocase.* 2013;19(5):423-6.
- Iacovides S, Goble D, Paterson B, et al. Three consecutive weeks of nutritional ketosis has no effect on cognitive function, sleep, and mood compared with a high-carbohydrate, low-fat diet in healthy individuals: a randomized, crossover, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(2):349-57.
- Campbell IH, Campbell H. Ketosis and bipolar disorder: controlled analytic study of online reports. *B J Psych Open.* 2019;5(4):e58.
- Brown AJ. Low-carb diets, fasting and euphoria: Is there a link between ketosis and  $\gamma$ -hydroxybutyrate (GHB)? *Med Hypotheses.* 2007;68(2):268-71.

# Servikal Yetmezliği Olan Gebelerde Medikal Tedavi Yeterli mi? Acil Serklaj Uygulanmalı mı?

## Is Medical Treatment Sufficient for Pregnant Women with Cervical Insufficiency? Should Emergency Cerclage be Applied?

Eren AKBABA

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Muğla

### Öz

İkinci trimester gebelik kayıplarının %16-20'sinden servikal yetmezlik sorumludur. Bu çalışmanın amacı gebeliğin ikinci trimesterinde servikal yetmezlik tanısı ile acil serklaj ve medikal tedavi uyguladığımız hastalar ile yalnızca medikal tedavi yapılan kadınların maternal, perinatal sonuçlarını karşılaştırmaktır. Bu retrospektif çalışma, önceden erken doğum hikayesi olan, gebeliği tekiz ve 16-24. hafta arasında, servikal yetmezlik tanılı, amniotik membranı vajene prolabe olmuş hastalar değerlendirilerek yapıldı. Yatak istirahati tüm hastalara önerildi, serklaj tekniği olarak McDonalds yöntemi kullanıldı. Servikal yetmezlik tanısı alan hastalara tıbbi tedavi olarak antibiyotik profilaksisi, progesteron ayrıca indometasin veya nifedipin uygulandı. Bu hastalardan 24. gebelik haftasını dolduranlara akciğer olgunlaşması için betametazon verildi. Toplam 29 hastadan 19 hastaya acil serklaj + medikal tedavi, 10 hastaya yalnızca medikal tedavi uygulandı. Acil serklaj uyguladığımız hastalardan 7'sinin, medikal tedavi uyguladığımız 2 hastanın gebeliği geç abortusla sonuçlandı. Acil serklaj + medikal tedavi uygulanan hastalarda tedavi sonrası ortalama doğuma kadar geçen süre 24.83±12.44 gün; sadece medikal tedavi uygulananlarda ise 20.13±6.94 gündü. Serklaj + medikal tedavi uyguladığımız hastalarda doğum için kazanılan süre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı (p=0.037). Servikal yetmezlik tanısı alan ve 24. gebelik haftasından sonra doğum yapan acil serklaj + medikal tedavi uygulanan hastaların 4'ünde, medikal tedavi alanların 3'ünde perinatal ölüm oldu. Acil serklaj + medikal tedavi uygulanan 19 hastanın 8'inde, sadece medikal tedavi uygulanan 10 hastanın 5'inde canlı doğum meydana geldi. Çalışmamızda acil serklaj uygulamalarının gebelik süresini uzattığını belirledik. Fakat acil serklaj ile kazanılan sürenin perinatal sonuçlara olumlu istatistiksel katkısı saptanmadı.

### Abstract

Cervical insufficiency is responsible for 16-20% of second trimester losses. This study aims to compare the maternal and perinatal outcomes of the patients diagnosed with cervical insufficiency in the second trimester of pregnancy who underwent emergency cerclage and medical treatment with the patients, who were managed with only medical treatment. This retrospective study was conducted by evaluating the patients with a singleton pregnancy between the 16-24th weeks of gestation with a previous history of preterm labor, and diagnosis of cervical insufficiency, and prolapsed amniotic membrane in to the vagina. The cerclage was applied using the McDonald technique. Antibiotic prophylaxis, progesterone, indomethacin, or nifedipine were administered as medical treatment to the patients diagnosed with cervical insufficiency. It was found that among these patients, beta methasone was administered for lung maturation in those who completed the 24th gestational week. Out of a total of 29 patients, 19 patients received emergency cerclage and medical treatment, and 10 patients received only medical treatment. 7 of the patients who underwent emergency cerclage, and 2 patients that we applied medical treatment, resulted in late abortion. The mean delivery time after treatment was 24.83±12.44 days in patients who applied emergency cerclage + medical treatment; and was 20.13±6.94 days in patients who only applied medical treatment. The extra time for delivery was statistically significantly higher in the patients we applied cerclage + medical treatment (p=0.037). Perinatal death occurred in 4 of the patients diagnosed with cervical insufficiency who received emergency cerclage + medical treatment and 3 of the patients who received medical treatment after their 24th gestational week. Live births occurred in 8 of 19 patients in whom emergency cerclage + medical treatment was applied, and in 5 of 10 patients who have applied only medical treatment. In our study, we determined that emergency cerclage applications prolong the gestational period. However, no positive statistically significant contribution was found in the time gained by emergency cerclage on perinatal outcomes.

**Keywords:** Emergency Cervical Cerclage, Perinatal Outcomes, Cervical Insufficiency

**Anahtar Kelimeler:** Acil Servikal Serklaj, Perinatal Sonuçlar, Servikal Yetmezlik

### Giriş

Spontan erken doğumlar, perinatal morbidite ve mortalitenin en önde gelen sebeplerindendir. Erken doğum oranı Amerika Birleşik Devletleri'nde %9,5 olarak bildirilmiştir (1). İkinci trimester gebelik kaybı ve preterm doğumun önemli bir sebebi servikal yetmezliktir. Servikal yetmezlik insidansı

tüm gebelikler içinde %0.5-1'dir (2). İkinci trimester gebelik kayıplarının %16-20'sinden servikal yetmezlik sorumludur (3). İkinci trimester gebelik kayıpları veya ikinci trimester erken doğumların (16-28 gebelik haftası) rekürrens oranı %7 olarak saptanmıştır (4). Servikal yetmezliğin net bir tanımı yoktur, genellikle serviksde ikinci veya erken üçüncü trimesterde rahim ağzının ağrısız, progresif dilatasyonu ile ilişkilidir. Servikal yetmezlik amniotik membranın prolapsusu ve rüptürü nedeniyle 2. trimesterin sonunda gebelik kaybı veya erken doğumla sonuçlanan bir süreçtir (5). Servikal yetmezlik için birçok test (servikal kanal genişliğinin histerosalpingogram ile değerlendirilmesi, servikal dilatatörlerin 9 nolu hegar bujinin internal kanalı dirençsiz geçebilmesi) bildirilmiş olsa da tanısal bir test yoktur (6). Serklaj

ORCID No  
Eren AKBABA 0000-0002-4724-0779

Başvuru Tarihi / Received: 24.01.2021  
Kabul Tarihi / Accepted : 17.06.2021

Adres / Correspondence : Eren AKBABA  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum AD, Muğla  
e-posta / e-mail : erenakbaba@gmail.com

endikasyonları içinde en önemlisi hastanın ağrı semptomu olmadan 2. trimester gebelik kaybı ve erken doğum hikayesi olmasıdır (7). Servikal serklaj, servikal yetmezlik hikayesi olan kadınların primer tedavi şeklidir. Üç tip servikal serklajdan bahsedilebilir; 1. Profilaktik serklaj, en az 3 kez ağrısız servikal dilatasyon ve açılma nedeni ile erken doğum hikayesi olanlarda, 2. Terapötik serklaj, en az 1 kez erken doğum hikayesi olan, gebeliği <24 hafta ve serviksinde değişiklik olanlarda (transvajinal ultrasonda servikal uzunluk <25mm saptanan gebeler), 3. Acil serklaj, 24. gebelik haftasından önce en az 3 cm servikal dilatasyonu ya da amniotik membranın vajene prolabe olan hastalarda uygulanır. Acil serklajın yatak istirahati ya da indometazine göre maternal morbidite ve mortaliteyi artırmadan gebelik süresini artırdığı bildirilmiştir (8). Bununla birlikte serklaj yapılan hastalarda en sık karşılaşılan komplikasyonlar, koriyoamnionit, erken membran rüptürüdür (9). Acil serklaj uygulanan hastalardaki temel kaygı doğuma kadar kazanılan sürenin anne ve bebek için oluşabilecek komplikasyonlar açısından güvenli olup olmadığıdır (10).

Bu çalışmanın amacı gebeliğin ikinci trimesterinde servikal yetmezlik tanısı ile acil serklaj ve medikal tedavi uyguladığımız hastalar ile serklaj uygulamayı yalnızca medikal tedavi ve yatak istirahati yapılan kadınların maternal, perinatal sonuçlarını karşılaştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay tarihi: 14 Nisan 2021 ve No: 8/IV). Tüm katılımcılardan Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yazılı ve ameliyat olacak tüm kadınlardan sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş cerrahi onam alındı.

Bu retrospektif çalışma Mart 2012 -Aralık 2020 tarihleri arasında, Sağlık Bakanlığı Muğla Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde, daha önceden erken doğum hikayesi olan, 16-24. gebelik haftaları arasında, tekiz gebeliği olan, servikal yetmezlik tanılı, amniotik membranı vajene prolabe olmuş 29 hasta değerlendirilerek yapıldı. Erken membran rüptürü, koriyoamnionit, dekolman plasenta, aktif vajinal kanama, plasenta previatanılı hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların diğer demografik ve klinik özelliklerini içeren veriler elektronik tıbbi kayıtlardan, hasta ve bebek dosyalarından derlendi ve kayıt edildi.

Servikal dilatasyon ve kısılma pelvik ve/veya spekulum muayenesi ile ayrıca transvajinal ultrason ile değerlendirilmiştir. Serviksinde en az 3 cm dilatasyonu olan, inspeksiyonda amniotik membranı görülebilen, ikinci trimester en az 1 gebelik kaybı hikayesi olan hastalara acil serklaj önerilmiştir. Serklaj tekniği olarak McDonalds yöntemi kullanılmıştır. Medikal tedavi olarak, tüm hastalara

yatak istirahati önerilmiştir ayrıca antibiyotik profilaksisi (Sefazolin sodyum 4 gram/gün parenteral), progesteron (haftada bir kez 500 mg hidroksi progesteron kaproate, günde 3×200 mg vajinal mikronize progesteron), tokolitik ajan olarak 32. gebelik haftasından küçük gebeliği olanlara indometazin (100 mg suppozituar, 6×25 mg oral), 32. Gebelik haftasından büyük gebeliği olanlara nifedipin (6×20 mg sublingual), gebeliği 24. haftayı aşan kadınlara fetal akciğer matürasyonu için betametazon (24 mg, intramuskuler) uygulanmıştır.

Klinik koryoamnionit tanısı, maternal ateş ( $\geq 38.0$  °C) ve aşağıdaki 5 klinik belirtiden 2 veya daha fazlasının saptanması ile konuldu. Maternal taşikardi (dakikada > 100 atımlık kalp hızı), fetal taşikardi (dakikada 160 atımdan yüksek kalp hızı), uterus hassasiyeti, pürülan veya kötü kokulu amniyotik sıvı veya vajinal akıntı ve maternal lökositoz (beyaz kan hücresi sayısı > 15.000/mm<sup>3</sup>) (11). Rest plasenta tanısı ise doğum sonrası uzun süreli ve tekrarlayan kanama ve doppler ultrasonda intracaviter yoğun kanlanması olan kitle imajı olanlara kondu (12).

Servikal yetmezlik tanısı konan hastalar acil serklaj ve medikal tedavi uygulanan hastalar ile yalnızca medikal tedavi alanlar hastaların gebelik süreleri, doğum şekilleri, hastaların doğum haftaları, tanı konması ile doğuma kadar geçen süre, maternal komplikasyonlar (koriyoamnionit, uterinatoni, rest plasenta), bebek doğum kiloları, fetal yoğun bakım ihtiyaçları, fetal komplikasyonlar ve fetal ölümler açısından karşılaştırıldı.

Cerrahi Teknik: McDonalds serklaj, regional anestezi altında, litotomi pozisyonunda ve 30<sup>0</sup> trendelenburg sağlanarak yapıldı. Serviks üst ve alt dudağından ring forceps ile tutuldu, prolabe olan amniotik membran over pensine tutturulmuş ıslak gazlı bezle uterin kaviteye doğru ittirildi. 5mm genişliğinde (Ethicon, Mersilene, Somerville, NJ, USA) sütür materyali kullanılarak serviks uteri ile ön vajinal mukoza birleşim hizasında, internal servikal osun üst sınırında, servikal kanal ve amniotik mebranlardan kaçınılarak, serviks dairesel, çevrelice sütüre edilip Mersilen sütür sol lateral forniksde düğümlenerek servikal açıklık kapatıldı.

İstatistiksel analiz: Sürekli değişkenlerin normal dağılım uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler; ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler frekans(n) ile gösterildi ve gruplar arasında farklılık olup olmadığı ki-kare testi ile incelendi. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi, dağılımı normal olmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Elde edilen veriler SPSS, Windows 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sürümü kullanılarak analiz edildi. 0.05'ten daha düşük bir p değerinde farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi.



## Bulgular

Erken doğum hikayesi olan, servikal yetmezlik tanısı konan 29 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalarımızın servikaldilatasyonu 3 cm'den fazlaydı, spekulum ile vajinal inspeksiyonda amniotik membran görülebiliyordu. Acil serklaj önerilen 29 hastadan serklaj prosedürünü kabul eden 19 hastaya McDonalds tekniği ile acil serklaj ve medikal tedavi uygulandı, diğer 10 hastaya yalnızca medikal tedavi uygulandı. İki grubun demografik özellikleri benzerdi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Acil serklaj+medikal tedavi uygulanan hastalar ile yalnızca medikal tedavi uygulanan hastaların demografik özellikleri

	Acil serklaj (n=19)	Medikal tedavi (n=10)	p
Yaş (yıl)	30(21-42)	29(22-38)	0.186
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	26.9±3.1	27.6±2.9	0.095
Gravida	3(2-11)	3(2-9)	0.049
Parite	2(1-6)	2(1-5)	0.814
Servikal yetmezlik tanısı konan hafta (hafta)	20(15-25)	21(16-25)	0.149
Servikal uzunluk (mm)	18.23±2.55	20.16±1.91	0.071

VKI: Vücut kitle indeksi

Acil serklaj + medikal tedavi uyguladığımız hastalar ile yalnızca medikal tedavi uyguladığımız hastaların obstetrik sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 2). Acil serklaj + medikal tedavi uyguladığımız 19 hastadan 7'sinin, medikal tedavi uyguladığımız 10 hastadan 2'sinin gebeliği <24. gebelik haftasında geç abortusla sonuçlandı. Her iki grupta servikal yetmezlik tanısı konulan hastalardan >34. gebelik haftasında doğum yapan hasta olmadı. Servikal yetersizlik tanısı konularak acil serklaj uygulanan hastaların doğuma kadar geçen süresi medikal tedavi uygulananlardan istatistiksel anlamlı düzeyde fazlaydı (p=0.037).

**Tablo 2.** Acil serklaj + medikal tedavi uygulanan hastalar ve yalnızca medikal tedavi uygulanan hastaların obstetrik ve perinatal sonuçlarının karşılaştırması

Obstetrik/Perinatal değişkenler	Acil serklaj (n=19)	Medikal tedavi (n=10)	P
Geç spontanabortus (<24 hafta)	7	2	
Doğumdaki gebelik haftası	29.75±3.02	28.75±1.91	0.239
Tanı konması ile doğuma kadar geçen süre, (gün)	24.83±12.44	20.13±6.94	0.037*
Doğum şekli			
NSVD	6	5	0.670
Sezaryen	6	3	
Koryoamnionit	1	0	
UterinAtoni	1	0	
Rest plasenta	3	1	

NSVD: Normal spontan vajinal doğum

Acil serklaj + medikal tedavi uyguladığımız hastalar ile yalnızca medikal tedavi yaptığımız hastaların perinatal sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 3). Servikal yetmezlik tanısı konan >24. gebelik

haftasında doğum yapan gebelerden acil serklaj medikal tedavi uygulananlardan 4'ünde, medikal tedavi uygulanan 3 hastada, perinatal bebek ölümü saptandı. Her iki grubun diğer perinatal sonuçları benzerdi.

**Tablo 3.** Acil serklaj + medikal tedavi uygulanan hastalar ile yalnızca medikal tedavi uygulanan hastaların perinatal sonuçlarının karşılaştırması

Perinatal değişkenler	Acil serklaj (n=19)	Medikal tedavi (n=10)	P
Bebek doğum ağırlığı (gr)	1620±562.14	1377.50±367.06	0.098
Yeni doğan YBÜ ihtiyacı	10	7	
Yenidoğan sağkalım	8	5	
Yenidoğan mortalite	4	3	

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

## Tartışma

Bu çalışmada amniotik membranı vajene prolabe olmuş, servikal yetmezlik tanısı ile acil serklaj ve medikal tedavi uyguladığımız hastalar ile serklaj işlemini kabul etmeyen yalnızca medikal tedavi yaptığımız hastaların obstetrik ve perinatal sonuçlarını karşılaştırdık. Serklaj ve medikal tedavi uyguladığımız hastalar ile yalnızca medikal tedavi verdiğimiz hastaların doğumdaki ortalama gebelik haftaları benzerdi sırasıyla 29.75±3.02; 28.75±1.91; p=0.239. Acil serklajın tanımı ve uygulama kriterleri hala tam olarak açığa kavuşmuş değildir. Bu konu ile ilgili güncel yalnız 1 randomize çalışma vardır (13). Bu randomize çalışmada 16 tekiz gebeliği olan 10 hastaya acil serklaj, 6 hastaya yatak istirahati ve medikal tedavi uygulanmıştır. Hasta sayısı az olan bu çalışmada serklaj grubunda ortalama doğum haftası 29.9±8.4 iken, yatak istirahati ve medikal tedavi grubunda ise 25.9±4.3 hafta olarak saptanmış ve acil serklaj uygulamalarında preterm doğum oranlarının yatak istirahati ve medikal tedavi önerilenlere göre daha az olduğu bildirilmiş olsa da istatistiksel fark saptanmamıştır.

Terkildsen ve ark.'nın (14) servikal yetmezliği olan amniotik membranı prolabe olan hastalar ile membranı prolabe olmayan hastalarda acil serklaj uygulamasının etkinliğini değerlendirdiği çalışmada amniotik membranı prolabe olmayan kadınlarda acil serklajın gebelik süresini uzattığını saptamışlardır.

Servikal yetmezlik tanısı konan hastaların preterm doğumunu öngörmeye 4 kriter önemlidir: obstetrik hikaye; servikal dilatasyon; amniotik membranların vajene prolabe olması; ve enfeksiyondur (15). Benzer şekilde prolabe membranı olanlar, 3 cm'den daha fazla servikal dilatasyonu olanlar, sistemik enfeksiyonu olanlar, ileri yaş gebeler ve 22. gebelik haftasından sonra serklaj uygulanan hastaların klinik sonuçlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir (16).

Bizim çalışmamızda acil serklaj + medikal tedavi uyguladığımız hastalarda doğuma kadar kazanılan gün sayısı 24.83±12.44; yalnızca medikal tedavi uyguladığımız hastalarda 20.13±6.94; olarak

saptadık. Acil serklaj + medikal tedavi uyguladığımız hastalarda kazanılan gün sayısı yalnızca medikal tedavi uygulanan hastalar göre anlamlı düzeyde fazlaydı ( $p=0.037$ ). Aoi ki ve ark.'nın (17) çalışmasında acil serklaj uyguladıkları hastalarda doğuma kadar kazanılan süre ortalama 44 gün, yatak istirahati önerdikleri hastalarda 12.5 gün olarak saptamışlardır. M. Althuisius ve ark. (13)'nin prospektif çalışmasında acil serklaj uygulanan hasta grubunda doğuma kadar kazanılan süre  $54\pm 47$  gün (95% CI, 26-82), medikal tedavi ve yatak istirahati önerilen grupta  $20\pm 28$  gün (95% CI, 0-41),  $p=0.46$  olarak saptanmıştır.

Serklaj uygulamaları erken membran rüptürü riskini artırmaktadır (18). Acil serklaj uygulamalarında olumlu fetal sonuçlar hedeflenirken korioamnionit, sepsis gibi maternal-fetal ciddi komplikasyonlardaki risk artışı da hasta ile paylaşılmalıdır (19). Çalışmamızda acil serklaj uyguladığımız 1 hasta korioamnionit, 3 hasta rest plasenta, 1 hasta uterinatoni ile komplike oldu. Medikal tedavi uyguladığımız 1 hastada rest plasenta gelişti bu grupta korioamnionit tanısı koyduğumuz hasta yoktu.

Acil serklaj uyguladığımız hastalar ile servikal yetmezlik kliniğini medikal tedavi ile yönetmeye çalıştığımız hastaların yenidoğan bebek kiloları arasında istatistiksel fark saptanmadı sırasıyla  $1620\pm 562.14$  g;  $1377.50\pm 367.06$  g;  $p=0.098$ . Costave ark. serklaj uyguladığı grupta yenidoğan ortalama kilosunu 1468.3 g, yatak istirahati önerdikleri grupta 861.2 g olarak saptamış 2 grup arasında istatistiksel fark saptamamıştır (20). Buna karşın JH Stupin ve ark. (21) acil serklaj uyguladığı hastalarda yenidoğan ortalama kilosunu 1340 g, olarak saptamış ve ileri dercede anlamlı olarak serklajın perinatal sonuçlara olumlu katkısı olduğunu bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda servikal yetmezlik tanısı ile acil serklaj + medikal tedavi uyguladığımız 19 hastadan 8'inin bebeği sağ kalırken, yalnızca medikal tedavi uyguladığımız 10 hastadan 5'inin bebeği sağ kaldı. Olatunbosun ve ark. (22), servikal yetmezlik tanılı, servikal dilatasyonu 4cm den daha fazla olan, 20-27. gebelik haftaları arasındaki acil serklaj uyguladıkları 23 hasta ile yatak istirahati uyguladıkları 20 hastanın obstetrik ve perinatal sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada acil serklaj uygulanan hastaların doğum haftaları yatak istirahati uygulanan hastalardan daha fazla olarak saptamış (sırasıyla  $33\pm 4.4$ ;  $28.8\pm 4.4$ ;  $p=0.001$ ) olmasına rağmen bizim çalışmamızla benzer olarak serklaj uygulanan grup ile istirahat önerilen hastalar arasında yenidoğan sağkalım oranının benzer olduğunu bildirmişlerdir. M. Althuisius ve ark. (13) acil serklaj uygulanan hastalardan 16 yenidoğandan 9'unun hayatta kaldığını, yatak istirahat grubundaki 14 yenidoğanın 4'ünün hayatta kaldığını bildirmiştir. Ciancimino L ve ark. (23) servikal yetmezlik tanılı acil serklaj uyguladıkları 12 gebeyi içeren çalışma

grubunda yenidoğan sağ kalım oranını %83.3, Costa ve ark. (24) acil serklaj uyguladıkları hastalarda yenidoğan sağkalım oranını %47.4, yalnızca medikal tedavi verdikleri hastalarda %36.3 olarak saptamıştır ( $p>0.05$ ). Çavus ve ark.(20) 20 hastalık çalışma grubunda %90 yenidoğan sağ kalımı oranı bildirmişlerdir. Çalışmalar arasındaki farklılıkların başlıca sebepleri çalışılan hasta sayılarının az olması, doğumun gerçekleştiği gebelik haftası, yeni doğan bebek kilo dağılımının benzer olmaması, yenidoğan yoğun bakım üniteleri ve ekipleri arasındaki farklılıklar olabilir.

Çalışmamızın zayıf yönleri retrospektif olması ve vaka sayısının az olmasıdır. Hastalarımızın acil serklaj ve medikal tedavi uygulamaları tek merkezde yapılmış olsa da yenidoğan yoğun bakım tedavileri farklı merkezlerde yapılmıştır, bu durum perinatal sonuçlar açısından çalışmamızın zayıf yönlerinden kabul edilebilir.

Biz çalışmamızda acil serklaj uygulamalarının erken doğumları azalttığını, gebelik süresini uzattığını belirledik. Fakat acil serklaj ile kazanılan sürenin perinatal sonuçlara olumlu istatistiksel katkısı saptanmadı. Hakkında sınırlı verisi olan, acil serklaj uygulamaları ve perinatal sonuçları ile ilgili çalışmamızın literatüre katkısı olacağı düşüncesindeyiz. Daha fazla hastayı içeren prospektif randomize çalışmalar acil serklajın etkinliği konusunda daha fazla kanaat oluşturabilir.

**Etik Kurul Onayı:** Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 14 Nisan 2021 tarih ve 8/IV kayıt numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Osterman MJK, Martin JA. Timing and Adequacy of Prenatal Care in the United States, 2016. National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Natl Vital Stat Rep. 2018;67(3):1-14.
2. Marcellin L. Prevention of preterm birth by uterine cervical cerclage. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2016;45(10):1299-323.
3. Kurup M, Goldkrand JWJAjoo, gynecology. Cervical incompetence: elective, emergent, or urgent cerclage. Am J Obstet Gynecol. 1999;181(2):240-6.
4. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16-27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016;95(12):1383-90.
5. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. Obstet Gynecol. 2014;123(2 Pt 1):372-9.
6. Shennan A, Jones B. The cervix and prematurity: aetiology, prediction and prevention. Semin Fetal Neonatal Med. 2004;9(6):471-9.
7. Rust OA, Atlas RO, Jones KJ, Benham BN, Balducci J. A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second-trimester preterm dilatation of the internal os. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(4):830-5.
8. Steenhaut P, Hubinont C, Bernard P, Debiève F. Retrospective comparison of perinatal outcomes following

- emergency cervical cerclage with or without prolapsed membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;137(3):260-4.
9. Wierzchowska-Opoka M, Kimber-Trojnar Z, Leszczyńska-Gorzela B. Emergency Cervical Cerclage. *J Clin Med.* 2021;10(6):1270.
  10. Pang Q, Jia X, Chen L. Perinatal Outcomes After Emergency Cervical Cerclage for Cervical Insufficiency with Prolapsed Membranes. *Med Sci Monit.* 2019;25:4202-6.
  11. Conde-Agudelo A, Romero R, Jung EJ, Garcia Sánchez Á J. Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6):848-69.
  12. Shitanaka S, Chigusa Y, Kawahara S, et al. Conservative management for retained products of conception after less than 22 weeks of gestation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(10):1982-7.
  13. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, van Geijn HP. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obst Gynecol.* 2003;189(4):907-10.
  14. Terkildsen MF, Parilla BV, Kumar P, Grobman WA. Factors associated with success of emergent second-trimester cerclage. *Obstetrics and gynecology.* 2003;101(3):565-9.
  15. Fuchs F, Senat MV, Fernandez H, Gervaise A, Frydman R, Bouyer J. Predictive score for early preterm birth in decisions about emergency cervical cerclage in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(6):744-9.
  16. Namouz S, Porat S, Okun N, Windrim R, Farine D. Emergency cerclage: literature review. *Obstet Gynecol Survey.* 2013;68(5):379-88.
  17. Aoki S, Ohnuma E, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. Emergency cerclage versus expectant management for prolapsed fetal membranes: a retrospective, comparative study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(2):381-6.
  18. Chen Q, Chen G, Li N. Clinical effect of emergency cervical cerclage and elective cervical cerclage on pregnancy outcome in the cervical-incompetent pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(2):401-7.
  19. Debby A, Sadan O, Glezerman M, Golan A. Favorable outcome following emergency second trimester cerclage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;96(1):16-9.
  20. Çavuş Y, Uysal A, Balsak D, Acar Z, İnce Z, Uysal F. Emergency cervical cerclage: effect on pregnancy outcome and mode of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(1):80-3.
  21. Stupin JH, David M, Siedentopf JP, Dudenhausen JW. Emergency cerclage versus bed rest for amniotic sac prolapse before 27 gestational weeks. A retrospective, comparative study of 161 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139(1):32-7.
  22. Olatunbosun OA, al-Nuaim L, Turnell RW. Emergency cerclage compared with bed rest for advanced cervical dilatation in pregnancy. *Int Surg.* 1995;80(2):170-4.
  23. Ciancimino L, Laganà AS, Imbesi G, Chiofalo B, Mancuso A, Triolo O. Evaluation of Maternal-Fetal Outcomes After Emergency Vaginal Cerclage Performed With Shirodkar-McDonald Combined Modified Technique. *J Clin Med Res.* 2015;7(5):319-23.
  24. Costa MMF, Amorim Filho AG, et al. Emergency cerclage: gestational and neonatal outcomes. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019;65(5):598-602.

# Türkiye Güneybatısı'ndan Retrospektif Çalışma: Koroziv Madde Alımına Minimal İnvaziv Yaklaşım

## A Retrospective Study in Southwest of Turkey: Minimally Invasive Approach in Corrosive Substance Ingestion

Alev SÜZEN<sup>1</sup>, Nazile ERTÜRK<sup>1</sup>, Süleyman Cüneyt KARAKUŞ<sup>1</sup>, Makbule Meral GÜÇLÜ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çocuk Cerrahisi AD, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Muğla

<sup>2</sup>Çocuk Cerrahisi Kliniği, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Muğla

### Öz

Çalışmanın amacı Muğla' da koroziv madde alımı nedeni ile hastaneye getirilen çocukların içtikleri maddelerin çeşitlerini, tedavi yöntemlerini ve sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmektir. Ocak 2012-Ocak 2018 yılları arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne koroziv madde alımı nedeni ile başvuran 269 çocuğun yaşı, cinsiyeti, başvuru sırasındaki bulguları, aldığı madde, tedavi yaklaşımı, komplikasyon ve sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastaların 150'si (%55.8) erkek, 119'u (%44.2) kızdı. Yaş ortalamaları 4.6±3.3 yıl olup, en yüksek oranın (%20.8) 2 yaşındaki çocuklardan oluştuğu saptandı. En fazla alınan koroziv madde çamaşır suyu olmuştur (104 hasta, %38.7). Olguların 213'ünde (%79,2) başvuru sırasında ağız içi yanık yoktu. Hastaların 48'ine (%17.8) özofagoskopi yapıldı. Özofagoskopi bulguları Zargar sınıflamasına göre 11 (%24.4) hastada normal idi. On beş (%33.3) hastada birinci derece (sadece hiperemi), 17 (%37.8) hastada 2a (sirküler olmayan fibrinli yanık), 2 (%4.4) hastada ise 2b (sirküler fibrinli yanık) düzeyindeydi. Toplam 5 (%1.9) hastada özofagusstriktürü gelişti. Striktür gelişen hastaların 1'i amonyak, 2'si kireç çözücü, 2'si lavabo aç içmiş idi. Tüm hastalar dilatasyon programı ile düzeldi. Bir hasta dil kontraktürü nedeni ile opere edildi. Bölgemizde koroziv madde alımına bağlı komplikasyon oranı düşük bulunmuştur. Hastalarımızın 221'ine (%82.2) konservatif tedavi uygulanmıştır. Buradan yola çıkarak, komplikasyon oranı düşük olan bu hasta grubuna özofagoskopi gibi invaziv işlem yapılmaması uygun olabilir. Hastaya bu riskin verilmemesi ve yakın gözlem yapılmasının yeterli olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Konservatif İzlem, Koroziv Madde, Özofagoskopi

### Abstract

To retrospectively evaluate the corrosive agents, the treatment methods and the results of the treatment given to the children who were admitted to the hospital in Muğla due to the ingestion of corrosive substances. A total of 269 children (55.8% male and 44.2% female) who admitted to Mugla Sıtkı Kocman University Training and Research Hospital due to the ingestion of corrosive agents were retrospectively evaluated in terms of the age, sex, presentation findings, corrosive substance, treatment, complications and outcome between January 2012 and January 2018. 150 (55.8%) of the patients were male and 119 (44.2%) of them were female. The mean age was 4.6±3.3 years, 2 years old were the most frequent (20.8%) patients. Bleach was the most common corrosive substance with 104 patients (38.7%). There was no intra oral burn in the 213 patients (79.2%). Esophagoscopy was performed in 48 patients (17.8%). Esophagoscopy findings according to Zargar classification were normal in 11 (24.4%) patients, grade 1 in 15 (33.3%) patients (only hyperemia), grade2a (non-circular fibrin burns) in 17 (37.8%) patients and grade 2b (circular fibrin burns) in 2 (4.4%) patients. Esophageal structure developed in 5 (1.9%) patients. From these patients, 1 of them ingested ammonia, 2 of them ingested drain opener and 2 of them ingested lime remover. All patients were improved with the dilatation program. One patient was operated for the tongue contracture. In our region, the rate of complications related to the ingestion of corrosive substances was found to be low. Our conservatively treated patients were 221 (82.2%). Therefore, we suggest that patients who will not develop any complications should not be give nany risk of invasive interventions such as esophagoscopy and close observation should be done.

**Keywords:** Conservative Follow-Up, Corrosive Substance, Esophagoscopy

### Giriş

Koroziv maddelerin yanlışlıkla içilmesi ülkeden ülkeye epidemiyolojik olarak farklı özellikler gösterir. Ülkemizde çocuklarda sık görülen bir durumdur (1).

Koroziv madde alımı nadiren akut dönemde özofagusperforasyonu, mediastinit ve ölüme neden olurken, kronik dönemde tedavisi sıkıntılı bir süreç olan özofagusstriktür türleri ile sonuçlanabilir (2,3).

	ORCID No
Alev SÜZEN	0000-0002-0595-3308
Nazile ERTÜRK	0000-0001-9541-9741
Süleyman Cüneyt KARAKUŞ	0000-0003-4283-6263
Makbule Meral GÜÇLÜ	0000-0002-3783-213X

Başvuru Tarihi / Received: 20.10.2020  
Kabul Tarihi / Accepted : 24.07.2021

Adres / Correspondence : Alev SÜZEN  
Çocuk Cerrahisi AD, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Muğla  
e-posta / e-mail : alevsuzen@hotmail.com

Özofagusstriktür türleri dilatasyonlarla tedavi edilir. Ancak tedaviye yanıt alınmazsa özofagus replasmanına kadar giden cerrahi tedaviler uygulanır (2,3,4). Akut dönem tedavide anti-asitler, antibiyotikler, kortikosteroidler kullanılabilir ancak hiçbirinin rutin uygulanacak kadar yararı gösterilememiştir (3,4). Koroziv madde alımlarına yaklaşımda ilk 24-48 saatte erken özofagoskopi birçok klinikte rutin yapılırken, son zamanlarda daha az invaziv yaklaşımlar bildirilmeye başlanmıştır (2,5).

Amerika'da zehir danışma merkezine göre her yıl 100.000'den fazla koroziv madde alımı bildirilmiştir (1). Ülkemizde kayıtların yeterli olmaması nedeni ile sıklık tam olarak bilinmemektedir. Koroziv madde alım sıklığının bölgelere ve sosyoekonomik düzeye göre değiştiği bildirilmiştir (1,6).

Bu çalışmada Türkiye'nin güneybatısında Ege Bölgesi sınırlarında Muğla ilinde tek merkez olan ve tüm sevklerin yönlendirildiği üniversite

hastanesinde koroziv madde alımı ile getirilen çocukların içtikleri maddeler, tedavi yöntemi ve sonuçları incelendi.

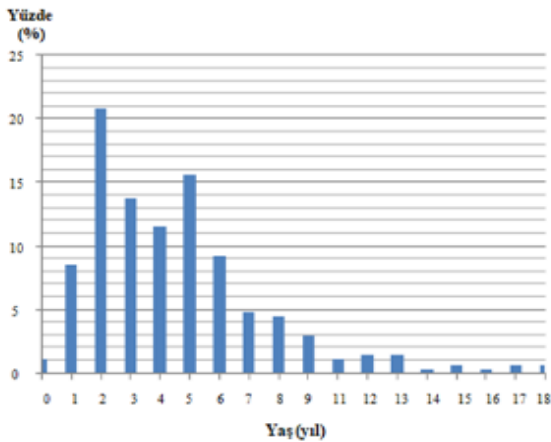
## Gereç ve Yöntem

Çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 04.03.2019 tarih ve 34 karar no ile onay alındı. Ocak 2012-Ocak 2018 yılları arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne koroziv madde alımı nedeni ile başvuran veya sevk edilen 269 çocuğun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru sırasındaki bulguları, aldığı madde, tedavi yaklaşımı, komplikasyon ve sonuçları değerlendirildi.

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 20.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Yaş verisinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile bakıldı. Normal dağılıma uygun olmadığı görüldü. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare analizi ile test edildi. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenlerde normal dağılıma uygun olmayanlar için median ve aralık verildi. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çocukların median yaşı 4 yıl (28 gün-18 yaş) olup, en sık görüldüğü yaş 2 yaş idi ( $n=56$  hasta, %20.8), (Şekil 1). Çocukların 150'si (%55.8) erkek, 119'u (%44.2) kız hastaydı.



Şekil 1. Koroziv madde içen çocukların yaş dağılımı

Alınan koroziv madde 104 hasta ile (%38.7) en fazla çamaşır suyu, ikinci sırada 30 hasta ile (%11.2) bulaşık makinası deterjanı idi. Diğerleri yüzey temizleyiciler, otomatik çamaşır makinası deterjanları, bulaşık makinası parlaticısı, havuz temizleyiciler, lavabo açıcı, yağ çöz, saç rengi açıcı boya, ahşap temizleyici, kostik, elma yağı, tuz ruhu gibi çok geniş spektrumdaki maddelerdi (Tablo 1).

Tablo 1. İçilen koroziv maddelerin dağılımı

İçilen koroziv madde	Hasta sayısı ve yüzdesi	Darlık gelişen hasta sayısı
Çamaşır suyu	104 (%38.7)	-
Bulaşık makinası deterjanı	30 (%11.2)	-
Kireç çözücü	28 (%10.4)	2
Bulaşık makinası parlaticısı	16 (%5.9)	-
Yüzey temizleyici	15 (%5.6)	-
Tiner	15 (%5.6)	-
Yağ çöz	11 (%4.1)	-
Lavabo aç	10 (%3.7)	2
Elma yağı	7 (%2.6)	-
Tuz ruhu	5 (%1.9)	-
Saç rengi açıcı	5 (%1.9)	-
Havuz temizleyici	4 (%1.5)	-
Otomatik çamaşır makinası deterjanı	3 (%1.1)	-
Kostik	3 (%1.1)	-
Sirke ruhu	2 (%0.7)	-
Aseton	2 (%0.7)	-
Pil	2 (%0.7)	-
Amonyak	2 (%0.7)	1
Fenol	1 (%0.4)	-
Göktaşı	1 (%0.4)	-
Mermerit serumu	1 (%0.4)	-
Tarım ilacı	1 (%0.4)	-
Akü suyu	1 (%0.4)	-

Olguların 213'ünde (%79.2) başvuru sırasında ağız içi yanık bulgusu yoktu. Hastanede yatış süresi 1-3 gün olmuştur. Yirmi altı hastaya (%9.7) steroid ve antibiyotik tedavisi verildi. Bu hastalar lezyonlar nedeni ile ağız içleri çok ödemli olan veya salyasını yeterli yutamayan hastalar idi. Hastaların 221'i (%82.2) konservatif izlenirken, sadece 48 hastaya (%17.8) özofagoskopi yapıldı. Özofagoskopi bulguları Zargar sınıflamasına (7) göre 11 (%24.4) hastada normal, 15 (%33.3) hastada 1. derece (sadece hiperemi), 17 (%37.8) hastada 2a (sirküler olmayan fibrinli yanık), 2 (%4.4) hastada 2b (sirküler fibrinli yanık) düzeyinde idi. Toplam 5 (%1.9) hastada özofagusstriktürü gelişti (1'i 1. derece, 2'si 2a, 1'i 2b düzeyinde, 1'i özofagoskopi yapılmayan hasta idi). Özofagus striktürü 3 hastada özofagus 1. darlıkta, 2 hastada orta düzeydeydi. Bu hastaların hepsinde ağız içi yanık bulgusu vardı. Özofagusstriktürü gelişmesi ile ağız içi yanık bulgusu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Fakat ağız içi yanık olan 56 (%20.8) hastanın 5'inde (%8.9) striktür gelişti. Özofagusstriktürü ile özofagoskopide saptanan yanık derecesi arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p = 0.138$ ). Üç hasta 1 kez, 1 hasta 3 kez, 1 hasta 10 kez özofagusdilatasyonu sonrası özofagusstriktürü düzeldi. Özofagus dilatasyonu mideye gönderilen kılavuz eşliğinde tucker bujiler ile yapıldı. Striktür gelişen hastaların 1'i amonyak, 2'si kireç çözücü, 2'si lavabo aç içmiş idi. Kireç çözücü içen olgulardan birine oral beslenmede yetersizlik olduğu için gastrotomi açıldı. Dilatasyonlarla düzeldikten sonra gastrotomi kapatıldı. Diğer hastalarda dilatasyon dışında ek tedavi gerekli olmadı. Lavabo açıcı içen olgulardan biri 2 defa özofagus dilatasyonu sonrası özofagoskopi bulgularının

normal olması üzerine takipten çıkarıldı. Fakat 2 ay sonra dilde fibrozis (sağ komissür iç kısmında) gelişmesi üzerine plastik ve rekonstrüktif cerrahi bölümünce takip altına alındı ve 7 ay sonra dil kontraktürü nedeni ile opere edildi.

## Tartışma

Koroziv maddelerin ev içinde temizlik amacı ile kullanımının yaygınlaşması ile koroziv madde içilmesine bağlı özofagus darlıkları ciddi bir toplum sağlığı problemi olmuştur (2-4). Koroziv madde içeren ürünleri denetlemek, açıkta satılmasını engellemek, çocukların açamayacağı şekilde ambalajlamak, kolay fark edilip okunacak şekilde etiketlemek ile bu problem büyük ölçüde önlenabilir. Gelişmiş ülkelerde bu denetlemeler daha iyi yapıldığından koroziv madde alımı daha düşüktür. Gelişmekte olan ülkelerde ise ülkemizde olduğu gibi daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (1,8). Ayrıca ailelerin eğitim düzeyi, ekonomik durumu ve sosyodemografik durumunu kötü olanlarda insidansın daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6). Ülkemizde bölgelere göre içilen koroziv maddenin farklılık gösterdiği bildirilmiştir (1,6). Daha önce Muğla'da yapılmış bir çalışma olmamasına rağmen Muğla'nın yer aldığı Ege Bölgesi'ne ait eski çalışmalarda sud kostik ilk sırayı almıştır (7). Bizim çalışmamızda ise en sık alınan koroziv madde çamaşır suyu olmuştur. Halk arasında evde kostik ile sabun yapılmasının azalması ve halkın bu konuda bilinçlenmesi bunun nedeni olabilir.

Gelişmiş ülkelerde efektif planlı sağlık politikası ve ciddi önleyici programlar bu kazaların insidansını azaltmıştır (6). Açıkta satılan ambalajsız temizlik ürünleri kontrolsüz olduğu için hem konsantrasyonu tam bilinmemekte, hem de çocukların ulaşabilmesi daha kolaydır (6,8). Ülkemizde 1954 tarihli "Gıda maddelerinin ve umumi sağlığı ilgilendiren eşya ve levazımın hususi vasıflarını gösteren tüzük", 2004 yılında değiştirilerek temizlik amaçlı kimyasal maddelerin açıkta satılmaları yasaklanmıştır. Kapalı olanların da taşınması gereken ambalaj nitelikleri detaylı olarak belirlenmiştir. Kimyasal maddeler için çocukların açamayacağı özel güvenli kapaklar ve sızdırmayan ambalajlar zorunlu tutulmuştur (8).

Bölgemizin sosyoekonomik düzeyin iyi olması (Türkiye Kalkınma Bakanlığı'nın açıkladığı verilere göre illerin sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi incelendiğinde Muğla ili 81 il arasında genelde ilk 10 içerisinde), kostik kullanımının eski yıllara göre azalması, açıkta satılan temizlik ürünlerinin daha sıkı kontrol edilmesi gibi önlemlerle koroziv madde alımı ve sonrasında görülen komplikasyon oranları azalmıştır (8,9).

Koroziv maddeye bağlı oluşan lezyonun derecesi koroziv maddeye, konsantrasyonuna ve miktarına göre değişir. Ancak klinik semptomlar ile korale olmadığı bildirilmiştir. O yüzden lezyonun derecesini saptamak ve tedaviyi planlamak için rutin

invaziv bir yöntem olan erken endoskopik incelemeler yapılması önerilmiştir (2,10). Ancak endoskopi yapılmadan sadece fizik muayene ve yakın izlem ile noninvaziv takip etme protokolleri giderek artmaktadır (2,5). Gupta ve arkadaşları asemptomatik hastalarda özofagoskopinin gerekli olmayabileceğini bildirmiştir (2). Noninvaziv hasta takibinin özofagoskopinin olası iatrojenik risklerini önlediğini belirtmişlerdir (2). Uluslararası bir derleme makalede Asya, Avrupa, Afrika'da daha çok noninvaziv yöntem kullanılırken, Amerika'da invaziv tekniklerin yaygın kullanıldığı bildirilmiştir (11). European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) 2017'de yayınladığı tedavi kılavuzuna göre koroziv madde alan çocukların izlenmesi, ilk 24 saatte semptomu varsa endoskopi yapılması önerilmiştir (12). Yine aynı kılavuza göre koroziv alma şüphesi olanlarda semptom varsa endoskopi yapılması, semptom yoksa konservatif izlenebileceği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda az sayıda hastaya özofagoskopi yapıldı. Özofagusstriktürü ile özofagoskopideki yanık derecesi arasında anlamlılık olmaması, striktür gelişen hasta sayısının çok az olmasına bağlı olabilir. Dilatasyon programı sonrası tüm hastalar iyileşti. Hiçbir hastamıza özofagus replasmanı gibi majör cerrahi bir girişim gerekmedi. Toplam 220 (%81.7) hasta konservatif izlendiğinde komplikasyon gelişmediği görüldü (ortalama takip süresi 2.53±0.84 yıl). Bu hastalar özofagoskopi gibi invaziv bir girişim riski almamış oldular. Özofagoskopi yapılmayan 1 hasta rutin poliklinik kontrolüne gelmedi. Ancak yutamama nedeni ile 2 ay sonra yeniden başvurdu. Çekilen pasaj grafisinde özofagus distal 2/3'ünde hem darlık izlendi hem de darlık takılıp kalmış madeni para gözlemlendi. İlk seansta hem madeni para çıkarıldı hem de özofagus dilatasyonu yapıldı. Daha sonra dilatasyon programı ile özofagus striktürü düzeldi. Ancak bir hastada özofagus striktürü düzelmesine rağmen dilde fibrozis kontraktüre dönüştü ve bu nedenle opere edildi. Literatürde koroziv madde alımına bağlı özofagus ve mide komplikasyonlarına ait çok sayıda çalışma olmasına rağmen, oral kavitede yaptığı yaralanma ile ilgili az sayıda makale vardır. Bu lezyonların düzeltilerek oral kavite restorasyonu yapmak için farklı rekonstrüktif cerrahi yöntemler bildirilmiştir (13).

ESGE ve ESPHAN'a göre özofagoskopi sonrası düşük dereceli (0 ve 2a düzeyli) olan, fizik muayenesi normal olan ve oral alabilen hastalar eve gönderilebilir. Diğerleri hastanede izlenmelidir (12). Bizim çalışmamızda sadece derece 0 olan hastalar eve gönderilmiş, diğerleri hastanede izlenmiştir. Derece 2a'ya kadar olan düşük dereceli özofagoskopi bulguları olan hastaları hastanede yatırmayarak hastanın karşılaştığı hastane riskleri, işgücü kaybı ve maliyet azaltılabilir.

Koroziv madde alımı nedeni ile başvuran olgularda fizik muayene bulguları normal, ağız içi yanık yok ve oral alımı sorunsuz ise bu hastalar özofagoskopi yapılmadan ayaktan konservatif izlenebilir. Ağız içi yanık olan ve sekresyonunu yeterli yutamayan hastalara özofagoskopi yapılarak, yanık olmayanlar ise oral beslenip tolere ediyorsa taburcu edilebilir. Yanık saptanan olgularda uygun tedaviye devam edilebilir.

Sonuç olarak, koroziv madde alan çocukların öncelikle konservatif olarak izlenmesini önermekteyiz, böylece çoğu hastaya invaziv bir girişim riski verilmemiş olur. Başka bir çalışmada kör randomize olarak özofagoskopi yapılan ve yapılmayan hastalar karşılaştırılarak daha değerli sonuçlar elde edilebilir.

**Etik Kurul Onayı:** Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 04.03.2019 tarih ve 34 kayıt numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

### Kaynaklar

1. Efe E, Altaş N, Dikmen Ş, Melikoğlu M. Koroziv Madde Alımı Nedeniyle Yatırılan 139 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi: Epidemiyolojik Çalışma. Güncel Pediat. 2013;11:107-13.
2. Abbas A, Brar TS, Zori A, Estores DS. Role of Early Endoscopic Evaluation in Decreasing Morbidity, Mortality, and Cost After Caustic Ingestion: A Retrospective Nation wide Database Analysis. Dis Esophagus. 2017;30:1-11.
3. Karakuş OZ, Ulusoy O. Koroziv Madde Alımı: Önleme ve Tedavi. Türkiye Klinikleri J Ped Sciences. 2015;1151-8.
4. Melek M, Edirne Y, Çobanoğlu U, Ceylan A, Can M. An Analysis of Corrosive Substance Ingestion of Children in Eastern Turkey. East J Med. 2008;13:1-6.
5. Ripoll NT, Martínez LS, Habimana AJ, Trenchs SM, Vila MV, Luaces CC. Ingestion of Caustic Substances: An Analysis of the Safety and Benefit of a Less Aggressive Protocol. Ann Pediatr. 2019;90(4):207-12.
6. Göllü G, Savaş NA, Karaemir G, Şimşek A, Ulus R, Dikmen B, et al. Koroziv Madde İçimi Hakkında Annelerin Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi. Mersin Üni Sağ Bil Derg. 2016;9:138-43.
7. Kutlu T. Çocuklarda Koroziv Özofajitler. İstanbul Üni Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp Eğit Etk. 2001:169-77.
8. Çördük N, Buke AS, Bağcı S, Acar K, Herek O. Çocuklarda Koroziv Madde İçiminin Ekonomik Etkisi ve Adli Takibi. Çocuk Cerr Derg. 2009;23:114-9.
9. İllerin Sosyoekonomik Gelişmişlik Sıralaması SEGE 2011 <http://www.ika.org.tr/upload/haberler/İllerin-Sosyo-Ekonomik-Gelismislik-Siralaması-Guncellendi-810676.pdf>
10. Faz AA, Arsan F, Peyvandi H, Oroei M, Shafagh O, Peyvandi M, et al. M. Epidemiologic features and outcomes of caustic ingestions; a 10-year-cross-sectional study. Emergency. 2017;5:56-66.
11. Rafeey M, Ghojazadeh, M, Mehdizadeh A, Hazrati H, Vahedi L. Inter continental comparison of caustic ingestion in children. Korean J Pediatr. 2015;58:491-500.
12. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, et al. Pediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. J Pediatr Gastroenter Nutr. 2017;64:133-53.
13. Gupta SK, Rana AS, Gupta D, Jain G, Kalra P. Unusual Presentation of Caustic Ingestion and its Surgical Treatment: A Case Report. J Maxillofac Oral Surg. 2011;10:74-6.

# Point Prevalence, Risk Factors and Useful Parameters for Food Allergy in Children with Atopic Dermatitis

## Atopik Dermatitli Çocuklardaki Besin Alerjisini Tahminde Kullanılabilecek Parametreler ve Risk Faktörleri, Nokta Prevalans

Nazlı ERCAN

University of Health Sciences, Gulhane Research and Training Hospital, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara

### Öz

Atopik dermatit'li çocuklarda besin alerjisi varlığı ve yaygınlığı konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Çalışmamızda, okul öncesi çocuklarda atopik dermatit'e eşlik eden besin alerjisi insidansını araştırmak ve bu ilişkiyi tahmin etmede kullanılabilecek parametreleri belirlemeyi amaçladık. Bu vaka-kontrol çalışması, üniversite hastanemizde 2017-2020 yılları arasında SCORAD indeksi >15 olan, 0-6 yaş arası AD'li toplam 401 çocuğun retrospektif bir incelemesidir. Araştırmaya dahil edilen çocukların sosyodemografik özellikleri ve alerji testleri incelenmiştir. Atopik dermatit'in başlangıç yaşına göre çocuklar iki alt gruba ayrılmıştır. (Alt grup I: <24 ay, Alt grup II: ≥24 ay). Atopik dermatit'li hastaların en az bir yiyeceğe karşı besin alerjisi prevalansı %23.6 (n=95) idi. Cinsiyet, çocuğun yaşı, atopik dermatit başlangıç yaşı ve kan eozinofil sayısındaki (KES) artış bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. (p-değerleri sırasıyla; 0.047, 0.004, 0.014 ve 0.012). Tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı, akrabalık derecesi ve serum süt spesifik IgE pozitifliği alt grup I için bağımsız risk faktörleriydi (p-değerleri sırasıyla; 0.045, 0.187, 0.019). Alt grup I'deki besin alerjisini tahmin etmede KES için kesme noktası 525 K/mm<sup>3</sup> ve KES/WBC oranı 0.0522 idi (duyarlılık %73.91; özgüllük %63.64). Araştırmamızda belirlenen risk faktörleri ve in-vitro parametreler klinisyenlere AD'li çocuklarda eşlik eden besin alerjisini tahmin etmede yol gösterici olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Atopik Dermatit, Besin Alerjisi, Kan Eozinofil Sayısı, Okul Öncesi Çocuklar

### Abstract

No consensus has yet been reached on the presence and prevalence of food allergy (FA) in children with atopic dermatitis (AD). To investigate the incidence of FA accompanying AD in preschool children and to determine the parameters that can be used to predict this association. This case-control study is a retrospective analysis of 401 children aged 0-6 years with AD who had a SCORAD index of >15 between 2017-2020 at our university hospital. Children were subgrouped regarding the age of onset of AD (subgroup I: <24 months, subgroup II: ≥ 24 months). The sociodemographic characteristics and allergological test results were studied. Food allergy prevalence of patients with AD to at least one food was 23.6% (n=95). Gender, age of the child, and age of onset of AD increase in BEC were the independent risk factors (p=0.047; 0.004; 0.014 and p=0.012, respectively). Time to start complementary feeding, degree of kinship, and serum specific IgE milk positivity were independent risk factors for study subgroup I (p=0.045, 0.187, 0.019, respectively). In predicting FA in subgroup I, the cut-off point for BEC was 525 K/mm<sup>3</sup>, and the BEC/WBCs ratio was 0.0522 (73.91% sensitivity, 63.64% specificity). The risk factors and in-vitro parameters determined can guide physicians in predicting the concomitant FA in children with AD.

**Keywords:** Atopic Dermatitis, Blood Eosinophil Count, Food Allergy, Preschool Children

### Introduction

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, itchy inflammatory skin disease that is common in children. AD may represent the initial stage of the concept defined as "Atopic March", which expresses the natural course of the allergic disease sequence in childhood (1). AD, usually associated with the development of immunoglobulin E (IgE) antibodies to food allergens in the early infantile period, may also be associated with food allergy (FA) symptoms (2).

In AD, a food sensitivity can be seen not only as Ig E-mediated hypersensitivity but also as delayed cell-mediated hypersensitivity. In addition to the similarity of the onset times, FA and AD may also

be linked to a causal relationship (3). Besides, deviation in the immune response takes place in both FA and AD. The genetic component is essential in immune deviation, and it has been suggested that the increase in AD and FA in the last decade may be due to epigenomic changes, mainly driven by environmental exposure (4,5).

Three different reaction types to food in AD were defined (6,7). Firstly, non-eczematous reactions such as urticaria, erythema, and pruritus. These are early or immediate-type reactions, Ig-E mediated, usually occurring within the first hour, and may be accompanied by non-cutaneous respiratory or gastrointestinal symptoms or even anaphylaxis. Secondly, there are isolated eczematous reactions with exacerbation of eczema. These are late or delayed-type reactions and are non-Ig E mediated, usually occurring 2-6 hours or days after suspected food intake. Delayed-type reactions can be T cell-mediated or IgE independent reactions to food (8). The mixed type is a combination of eczematous and non-eczematous reactions. Studies to date have shown that the prevalence of FA in AD may vary depending on the severity of AD, the age group tested, the referenced center (primary and referral

ORCID No  
Nazlı ERCAN 0000-0003-3216-8775

Başvuru Tarihi / Received: 25.08.2020  
Kabul Tarihi / Accepted : 23.01.2021

Adres / Correspondence : Nazlı ERCAN  
University of Health Sciences, Gulhane Research and Training Hospital, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara  
e-posta / e-mail : drnazliercan@gmail.com



center), race, and geographic region. Many studies from high-income countries have shown that children with moderate and severe AD have a sensitivity of about 60% to common foods and about 30-40% of FA associated with food provocation (9-13).

The aim of this study was to investigate the incidence of FA proven with OFC accompanying AD in preschool children and the parameters that can be used to predict this association.

## Material and Method

Our pediatric department is a tertiary care center serving a population of nearly 6 million people. Pediatric allergy and immunology unit usually receive patients from general pediatricians, dermatologists, and general practitioners due to confirmation of initial diagnosis, allergological evaluation, and to receive specialist advice for children with AD. The study was approved by our University Hospital's Ethical Committee (Project/Decision no: 19/412; Meeting no: 2019/18). A total of 401 children, 0-6 years of age, with a diagnosis of AD were analyzed from the hospital's database in years between 2017-2020, retrospectively. The diagnosis of AD was made according to the criteria of Hanifin and Rajka. All families gave agreement to the consent form of allergological assessment of their children.

The severity of AD was evaluated with the SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) index, and children with SCORAD index >15 were included. The exclusion criteria were children who had the diagnosis of asthma, allergic rhinitis, food-induced enteropathy, enterocolitis and/or proctocolitis, and any allergic eosinophilic gastrointestinal disease other than AD. Moreover, children with a history of acute infection and need for systemic, topical or inhaled corticosteroid, montelukast, immunosuppressive, and/or antibiotic use in the last 3 months were not enrolled in the study.

The sociodemographic parameters and allergy histories of children were recorded. Animal contact status was defined as contact with an animal at least several times within one month. Frequent infection evaluation was made according to the ten stimulating signs for primary immunodeficiency, represented by the Jeffrey Modell Foundation. Any missing information was completed with a phone call to families.

All laboratory findings of AD patients at the time of diagnosis were studied including, Wbc (K/mm<sup>3</sup>), blood eosinophil count (BEC) (K/mm<sup>3</sup>) (performed with Beckman Coulter LH 780), total IgE, milk, casein, egg, and wheat flour specific IgE (kU/L) levels, skin prick test (SPT), and hospital-based open oral food challenge test (OFC) results.

Serum total IgE and food-specific serum IgE levels were measured using the CAP System

fluorescence-enzyme immunoassay (CAP limit of the assay 0.35 KUA/L, Pharmacia Diagnostics, Uppsala Sweden). Food-specific IgE level  $\geq 0.35$  KUA/L were considered positive. Food specific IgE selection was determined according to the patient's history and/or SPT results.

SPT was done with the aeroallergens recommended in Global Allergy and Asthma European Network position paper with the same methodology (14). Concerning the food allergens milk, egg yolk, and white, wheat flour, potatoes, green lentils, red lentils, peanuts, hazelnuts, walnuts, almonds, and soy (Allergopharma, Reinbek, Germany) were used. Modified SPT was performed for milk and egg by using raw egg white, yolk, and 2% drops of daily milk. If the initial SPT results were incompatible with the patient's history and clinical status, SPT was performed with additional food antigens.

Food selection was made for the open OFC test based on a history of hypersensitivity to food and SPT and/or food-specific IgE results. Although the allergometric tests were negative, the OFC test was performed with a suspicious food, if there was a history of hypersensitivity to nourishment. If the patient's history and food-specific IgE and/or SPT results were negative, the OFC test was not performed (Figure 1).

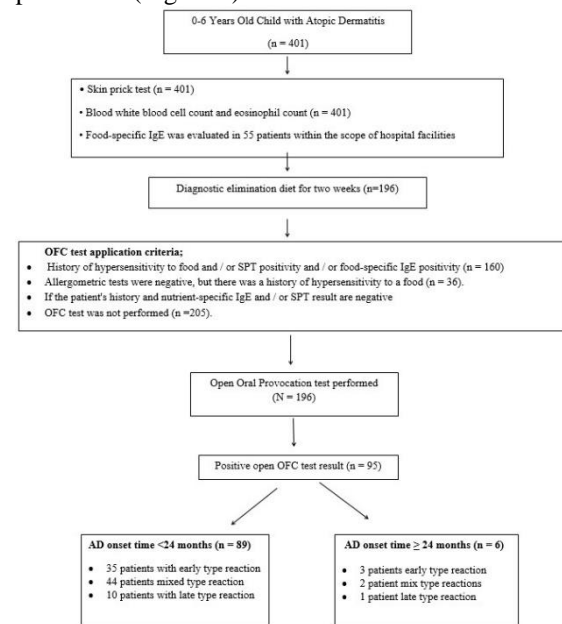


Figure 1. Study flow chart built upon hospital protocol.

All forms of suspected nutrients were removed from the patient's diet at least two weeks before the OFC test. In case of exacerbation of AD during the elimination diet, patients were asked to refer to the hospital. OFC test was performed when the skin lesions were under optimal control, in 7 to 14 days after discontinuation of all medications. If the child is sensitive to more than one food, OFC has performed for each nutrient at least one week apart on different days.

The initial oral provocation doses were determined based on the type of food, the patient's history, and the expected reactions. Provocation doses were gradually increased (max: 6 doses) until they reached the required daily intake for the age. Oral provocation test intervals were 15 min if IgE-mediated food sensitivity was suspected, and 45 min if non-Ig E-mediated food sensitivity was suspected. The criteria used to determine the outcome of food provocation included only signs and symptoms that had just begun objectively (15). Positive OFC results were divided into early, late/delayed and mixed reactions.

The patients were observed for 2-4 hours after a positive OFC and at least 2 hours after a negative test. Families were phoned 48-72 hours after OFC to question child's well-being and late symptoms. The diagnosis of FA was made as an early and/or late reaction to at least one food in the open-controlled OFC test.

The clinical phenotype of the enrolled children was determined according to the age of onset of AD (16), as subgroup I (very early-onset; <24 months) and subgroup II (early-onset; ≥24 months). The quantitative parameters and risk factors that can be used to predict FA that may accompany during the diagnosis of AD were investigated. Secondly, the change of these parameters between subgroups were examined.

Data were analyzed with IBM SPSS V23. The Shapiro Wilk test examined compliance with a normal distribution. Independent samples t-test was used to compare the normal distribution of the data according to additional allergic disease. The double logistic regression analysis method was used to determine independent risk factors affecting the additional allergic disease. Analysis results were presented as percentages for the frequency of categorical data and as mean standard deviation, minimum, and maximum values for quantitative data. Logistic regression analysis results were expressed as OR (95% CI). The significance level was taken as  $p < 0.05$ . Cut-off values according to FA were examined by ROC analysis, and the results were presented as AUC, Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, and Accuracy.

## Results

The mean ( $\pm$ SD) age of 401 Caucasian origin children was  $41.27 \pm 11.04$  months. Of those, 28.9% were female ( $n=116$ ) and 71% ( $n=85$ ) were male. The demographic parameters of children are summarized in Table 1. The onset age of symptoms of AD was  $14.93 \pm 22.79$  months, the time length of breastfeeding of AD infants was  $11.43 \pm 5.35$ , and the start of complementary foods to infants of AD was  $6.78 \pm 1.37$  months.

**Table 1.** Sociodemographic characteristics of preschool children with atopic dermatitis.

	Patient count (n)	Percentage (%)
<b>Sex</b>		
Female	116	28.9
Male	285	71.1
<b>Birth Time</b>		
Premature	25	6.2
Mature	376	93.7
<b>Kinship</b>		
None	367	91.8
1 <sup>st</sup> Degree	10	2.4
2 <sup>nd</sup> Degree	7	1.7
3 <sup>rd</sup> Degree	8	1.9
Far relative	8	1.9
<b>Breastfeeding</b>		
Yes	397	99.1
No	4	0.9
<b>Vaccination status in preschool children with atopic dermatitis</b>		
Yes	397	99.1
No	4	0.9
<b>The living environment in preschool children with atopic dermatitis</b>		
Village	1	0.3
Town	394	99.5
Village+Town	1	0.3
<b>Domestic animal feeding status after birth</b>		
None	383	96.5
Cat	6	1.4
Dog	5	1.2
Parakeet	7	1.7
<b>Getting over frequent infectious disease status in preschool children with atopic dermatitis according to Jeffrey Modell Foundation</b>		
Yes	31	7.8
No	370	92.2
<b>Hospitalization history in preschool children with atopic dermatitis</b>		
Yes	7	1.8
No	394	98.2
<b>Allergic disease existence in the family</b>		
No	240	60
Atopic dermatitis	28	6.9
Asthma	70	17.4
Allergic rhinitis	38	9.4
Food Allergy	6	1.4
Drug Allergy	2	0.5
Insect bite/venom allergy	1	0.2
Chronic idiopathic urticaria	6	1.4
<b>Autoimmune disease status in the family</b>		
No	382	95.5
Familial Mediterranean fever	1	0.2
Psoriasis	2	0.49
Type 1/Type 2 Diabetes Mellitus	3	0.7
Inflammatory bowel disease	1	0.2
Hashimoto Thyroiditis	3	0.7
Celiac disease	1	0.2
Rheumatoid Arthritis	4	0.99
<b>The living environment in pregnancy</b>		
Village	5	1.3
Town	394	98.2
Village+Town	2	0.5

Animal contact status in pregnancy		
No	386	96.2
Cat	5	1.2
Dog	4	0.9
Parakeet	6	1.4
How long has the mother been in contact with the animal during pregnancy?		
No	386	96.2
1 <sup>st</sup> trimester	7	1.7
2 <sup>nd</sup> trimester	5	1.2
3 <sup>rd</sup> trimester	1	0.2
Throughout pregnancy	2	0.5

The laboratory data of AD children are presented in Supp. Table 1. In 55 patients (13.7%), at least one food-specific IgE value was examined. Serum specific IgE positivity of patients ( $\geq 0.35$  KUA/L) were against to milk in 65.4% (n=36), casein in 36.3% (n=20), egg in 41.8% (n=23) and 3.6% (n=2) in wheat flour.

SPT was positive in 39.9% (n=60) of 401 AD patients, with sensitivity to at least one food in SPT (n=153; 37.4%). SPT showed the highest sensitivity to egg (n=9; 9.7%) (Table 2). OFC test was performed to 196 (48.8%) patients with suspicion of FA. In the hospital-based OFC tests of AD patients (23.6%; n=95); 38 had early, 11 had late and 46 had mixed type reactions against at least one food. 6 patients with positive OFC tests had an AD onset time  $\geq 24$  months; 3 early-type (one in egg white, one in cow's milk and one in multi-food), 2 mixed types (one in egg, one in multi-food) and one late-type (egg white) reaction. The highest positivity in OFC was with egg white in 37 patients, secondly with milk in 28 patients, and at least two foods in 16 patients.

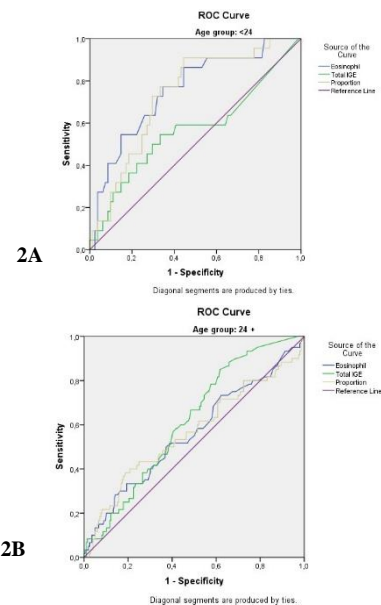
**Table 2.** Skin prick test and food provocation test results of preschool children with atopic dermatitis.

	Patient count (n)	Percent (%)
<b>Skin Prick Test</b>		
Positive	160	39.9
Negative	241	60.1
Total	401	
<b>Skin test Positivity Results</b>		
Milk	17	4.2
Egg yolk	10	2.4
Egg whites	8	1.9
Egg yolk+Egg whites (Egg)	39	9.7
Wheat flour	8	1.9
Soy	3	0.7
Potato	8	1.9
Hazelnut	3	0.7
Multiple nuts	1	0.2
Multiple foods	50	12.4
Domestic inhaled allergens (house dust, mold., animal epithelium, cockroaches)		
Out-of-home inhaler allergens (pollen)	3	0.7
Home/outdoor inhaler allergens+Food allergens	7	1.7
<b>Food provocation results</b>		
Positive	95	23.6
Negative	101	25.2
Total	196	48.8

According to the presence of FA accompanying AD, only serum total IgE mean values were significantly different (p=0.002). The mean value of FA was 144.7, while the mean value was 62 for those without FA (Table 3).

The risk factors associated with AD, which may affect the presence of FA, were examined by dual logistic regression analysis (Table 4). The gender, age of the child, and age of onset of AD were found to be independent risk factors socio demographically (p=0.047, 0.004 and 0.014, respectively). As a laboratory parameter, increased BEC has been identified as an independent risk factor on the presence of FA in AD patients, and increases the risk of the existence of FA by 1001 times (p=0.012).

In subgroup analysis time to start complementary feeding, degree of kinship and serum specific IgE milk positivity were independent risk factors for study subgroup I (n=334), [p=0.045, OR (95% CI)=0.444 (0.201-981); p=0.187, OR (95% CI)=0.187 (0.05-0.693); p=0.019, OR (95% CI)=0.012 (0-0.478), respectively]. In subgroup II (n=67), serum total IgE and specific IgE egg positivity were the independent risk factors [p=0.042, OR (95% CI)=1.005 (1-1.01); p=0.042, OR (95% CI)=0.169 (0.031-0.934), respectively]. The cut-off point for BEC was 525 K/mm<sup>3</sup> in study subgroup II in predicting the presence of concomitant FA. The significant cut-off value for BEC/WBCs ratio was 0.0522 (Figure 2A, Supplemental Table 2). Serum total Ig E level above 26.85 kU/L was significant for FA concomitant with AD in study subgroup II (Figure 2B, Supplemental Table 2).



**Figure 2.** 2A, and 2B. The eosinophil count, Total Ig E value and Eosinophil count / White blood cell count ratio for the presence of concomitant food allergy in preschool children with atopic dermatitis (subgroups I and II).

**Table 3.** Comparison of quantitative data according to the presence of food allergy in preschool children with atopic dermatitis.

	Negative Food Allergy				Positive Food Allergy				P value
	Median	S.Deviation	Minimum	Maximum	Median	S.Deviation	Minimum	Maximum	
WBC (K/mm <sup>3</sup> )	10226.5	7660.2	950.0	120000.0	10137.2	2996.7	4400.0	22100.0	0.900
Eosinophil count (K/mm <sup>3</sup> )	477.1	554.0	20.0	5200.0	568.6	506.1	1.0	2920.0	0.121
Eosinophils count / WBC ratio	0.048	0.045	0.0026	0.368	0.054	0.039	0.0001	0.182	0.176
Total Ig E (kU/L)	62.0	163.7	1.0	1931.0	144.7	351.3	3.8	3010.0	0.002

**Table 4.** Logistic regression of independent risk factors affecting the presence of food allergy in preschool children with atopic dermatitis.

Sociodemographic Characteristics of Preschool Children with Atopic Dermatitis	Multivariate (Enter Metodu)	
	OR (%95 CI)	p-value
Sex (male)	2.112 (1.009-4.419)	0.047
Age (month)	1.0288 (1.009-1.047)	0.004
Age of onset of atopic dermatitis (months)	0.967 (0.942-0.993)	0.014
Birth time	0.558 (0.182-1.706)	0.306
Time to take breast milk of the child	1.018 (0.967-1.072)	0.493
Supplement food starting time of child	0.877 (0.682-1.127)	0.305
Degree of kinship between parents (Mother and Father)	0.698 (0.231-2.104)	0.523
Vaccination Status of Child	2.101 (0.361-12.219)	0.408
Getting over frequent infectious disease status of child	0.47 (0.148-1.493)	0.200
Hospitalization status of the child	0.58 (0.066-5.105)	0.623
Atopic disease existence status of family	0.917 (0.47-1.79)	0.800
Autoimmun disease existence status of family	0.821 (0.234-2.881)	0.758
<b>Laboratory Parameters of pre-school children with atopic dermatitis</b>		
WBC	1 (1-1)	0.685
Eosinophils count	1.001 (1-1.002)	0.012
Total Ig E Level	1.001 (0.999-1.004)	0.267
Specific Ig E Milk	0.58 (0.242-1.386)	0.220
Specific Ig E Casein	1.829 (0.772-4.33)	0.170
Specific Ig E Egg	0.731 (0.259-2.061)	0.554
Specific Ig E Wheat flour	0.319 (0.071-1.431)	0.136
Determining Positivity in the skin prick test	0.504 (0.141-1.805)	0.293

**Supplemental Table 1.** Laboratory values of preschool children with atopic dermatitis.

	Patient count (N)	Median±SD	Minimum	Maximum
WBC (K/mm <sup>3</sup> )	401	10197±6494.5	950	120000.0
Eosinophils (K/mm <sup>3</sup> )	401	507.4±539.7	1.0	5200.0
Total Ig E (KU <sub>A</sub> /L)	401	89.2±244.6	1.0	3010.0

**Supplemental Table 2.** The eosinophil count, Total Ig E value and Eosinophil count / White blood cell count ratio for the presence of concomitant food allergy in preschool children with atopic dermatitis

	Eosinophils count (K/mm <sup>3</sup> )	Total IgE (kU/L)	Eosinophils count/WBC ratio
<b>1<sup>st</sup> study subgroup</b>	Cut Off 525	13.85	<b>0.0522</b>
AUC (%95 CI)/p	0.754 (0.641-0.868)/<0.001	0.657 (0.419-0.716)/0.334	0.732 (0.622-0.843)/0.001
Sensitivity	73.91 (51.59-89.77)	81.69 (70.73-89.87)	73.91 (51.59-89.77)
Specificity	63.64 (52.69-73.63)	37.16 (30.73-43.94)	65.91 (55.03-75.68)
<b>&lt;24 month</b>	PPV 34.69 (26.89 – 43.42)	29.74 (26.70-32.97)	36.17 (27.96-45.28)
NPV	90.32 (82.17-94.98)	86.17 (78.73-91.30)	90.62 (82.70-95.13)
Accuracy	65.77 (56.16-74.51)	48.10 (42.21-54.02)	67.57 (58.03-76.15)
<b>2<sup>nd</sup> study subgroup</b>	Cut Off 355	26.85	0.0397
AUC (%95 CI)/p	0.560 (0.473-0.646)/0.162	0.616 (0.541-0.691)/0.006	0.564 (0.475-0.654)/0.132
Sensitivity	60.56 (48.25-71.97)	64.79 (52.54-75.76)	59.15 (46.84-70.68)
Specificity	50.46 (43.63-57.28)	53.21 (46.35-59.98)	57.34 (50.48-63.99)
<b>≥24 month</b>	PPV 28.48 (24.04-33.40)	31.08 (26.53-36.03)	31.11 (26.08-36.64)
NPV	79.71 (74.10-84.36)	82.27 (76.77-86.69)	81.17 (76.11-85.36)
Accuracy	52.94 (47.01-58.81)	56.06 (50.12-61.86)	57.79 (51.86-63.55)

AUC: Area under the curve, CI: Confident Interval, PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value.

## Discussion

Three significant results have been reached in predicting the presence of FA at the time of AD diagnosis in children. Firstly, gender, age, the age of onset of AD, and BEC were determined as independent risk factors. Secondly, for patients, who started AD very early, time to start complementary feeding, kinship degree, and serum specific IgE milk positivity were independent risk factors, whereas, for patients with early-onset AD, serum total Ig E and specific IgE egg positivity were independent risk factors. Thirdly, in the evaluation of the presence of concomitant FA with quantitative data, a significant cut-off was determined for BEC and a ratio of BEC/WBC for patients with very early AD onset age. Besides, a significant cut-off value for serum total IgE in patients with early-onset AD was identified.

Schloss et al. first reported the patients recovered from AD after the elimination of disturbing foods and demonstrated the relationship between FA and AD clinically (17). Then in many studies, food sensitivity was shown to be critical in the pathogenesis of AD (18). The prevalence of FA in AD varies between 33% and 75% (19,20). This wide prevalence range may be the result of differences in the definition of FA in AD or referral of patients with severe AD to the tertiary centers (6,7). This study was also performed in a tertiary care center, in which patients were directed to allergy and immunology clinics from Pediatrics and Dermatology departments. FA confirmed by OFC was detected in 23.6% of our AD patients simultaneously.

Early-type reaction was found in 19.3%, late-type reaction in 5.6%, and mixed type reaction in 23.4% of our patients, who underwent OFC test. AD was mostly accompanied by mixed food reactions. Werfel T et al. reported isolated eczematous responses in 10-25% and mixed type reactions in 40% of OFC tests in patients with AD (8). In this study, 9.7% of the SPTs showed the highest sensitivity to egg and 12.4% sensitivity to at least two nutrients. Similarly to us, Dharma et al. reported that allergen sensitization patterns in children with AD between 1-3 years of age were most susceptible to food, egg, milk, and peanut, respectively (21). In the OFC tests of our patients, the highest positivity was found against egg white, milk at the second frequency, and at least two foods at the third frequency. Likewise, in the literature, it is emphasized that more than 90% of the food allergies in children with AD are responsible for cow's milk, eggs, peanuts, soy, nuts, and fish.

In this study, only serum total IgE mean values were significantly different in preschool age children with AD, according to the presence of concomitant FA. Serum total Ig E mean value of those with FA was more than twice as high as those without FA. In contrast, Beken et al. did not report any significant

difference in serum total Ig E value between the moderate-severe eczema group and mild-severe eczema among children ages 0-18 (22). We speculate that the difference might be associated with the type of FA reactions of children enrolled in their study.

There are few studies in identifying risk factors, in-vitro tests that can be used to predict the presence of FA in children with AD. Mailhol et al. identified age, AD onset age, and severity of AD as risk factors for FA that may accompany AD in children aged 0-18 years (23). In addition to these parameters, we had also identified gender, age, and age of onset of AD, and BEC as independent risk factors for FA concurrent with AD. Accordingly, the increase in BEC in pre-school children with AD increases the risk of accompanying FA by 1001-fold. Noh et al. reported an FA rate of 70.8% in the AD group with high BEC in children with a mean age of 14-15, who had eczematous AD. The majority of these cases were late-type eczematous FA (24).

The Filaggrin (FLG) mutation as a genetic susceptibility may have a significant role in the pathogenesis of AD. Patients with FLG mutations tend to have early-onset, severe, and persistent AD and are more likely to have asthma and allergic sensitivities (25,26). FLG mutation was determined as an important risk factor for IgE-mediated peanut allergy and blamed epithelial barrier dysfunction in the pathogenesis (27). Similarly, we found that the increased degree of kinship in infants, whose atopic symptoms started very early, increases the risk of FA.

Spergel et al. aimed to determine serum specific Ig E cut off value of 6 nutrients (milk, egg, peanut, soybean, wheat flour, and seafood) in predicting FA in 3-18 months children with mild to severe AD. They concluded with the useless of using food-specific IgE to predict the development of FA clinically (28). However, we found only serum milk specific IgE and total IgE as an independent risk factor for the development of FA for patients, who had very early-onset AD.

High blood eosinophil counts were reported by Noh et al. as a predictor of anticipating FA in children with AD with a mean age of  $14.3 \pm 14.7$  years. They recommended only elimination diet in patients with eczematoid AD with high eosinophilia [ $>5\%$ ,  $\text{mean} \pm \text{SD} = 8.9 \pm 5.0\%$ ,  $\text{TEC} = 10.9 + (7.15 \times \text{EOS}\%)$ ] (24). Although we determined a significant cut-off value of BEC and BEC/WBCs ratio in predicting FA in children, who had very early-onset AD, this was not the case for children, who had early-onset AD.

To date, elevated serum total IgE levels have not seen as a non-specific marker affecting the interpretation of food-specific IgE in patients with allergic disorders. Therefore, it is reasonable not to recommend measuring total IgE levels in the evaluation and treatment of FA (29). However,

Federly et al. reported that there was a significant and parallel relationship between serum total IgE and food-specific IgE levels, in particular with egg, milk, peanut, and soy (30). In a way of supporting them, we found a significant cut off value for serum total IgE value in predicting FA in children with early-onset AD with a sensitivity and specificity of 65% and 53%, respectively. The correct use of serum total IgE in FA prediction in children with AD deserves further studies.

The limitations of this study were its retrospective design and the lack of food-specific IgE parameters in our patient group due to the limited laboratory facilities. Concomitant FA reactions in our children with AD differed according to the OFC test results, and the number of patients for these three types of food reactions was relatively low. Therefore, studies with a higher number of patients are needed for all three types of nutritional reactions in AD.

Consequently, approximately one-third of children with AD have food allergies. We suggest that the parameters that will help to predict the presence of FA in AD patients will not only determine the accompanying FA but will also prevent unnecessary food elimination in these children, which is highly essential in their age of growth.

#### Acknowledgment

My special thanks to Naci Murat (Assoc. Prof.) for assistance in performing the statistical analysis of the research data. I am also grateful to Ozlem Ezgingil (Nurse), who served with love for our patients.

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by University of Health Sciences, Gulhane Research and Training University Hospital's Ethical Committee (Project/Decision no: 19/412; Meeting no: 2019/18).

#### References

1. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. *JAMA Pediatr.* 2017;117(1): 655-62.
2. Du Toit G, Santos A, Roberts G, et al. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:309-19.
3. Mastroianni C, Caffarelli C, Hoffmann-Sommergruber K. Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28:831-40.
4. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:21-31.
5. Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:394-2.
6. Rowlands D, Toft SJ, Hanifin JM. Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous from immediate reactions. *Dermatol Ther.* 2006;19:97-3.
7. Suh KY. Food allergy and atopic dermatitis: separating fact from fiction. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:72-8.
8. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy.* 2007;62:723-28.
9. Gray CL, Levin ME, Zar HJ, Potter PC, et al. Food allergy in South African children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 ;25:572-79.
10. Burks AW, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr.* 1998;132:132-36.
11. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr.* 1985;107:669-75.
12. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11:95-0.
13. García C, El-Qutob D, Martorell A, et al. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007;35:15-0.
14. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012;67:18-4.
15. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:365-83.
16. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:58-64.
17. Schloss OM. Allergy to common foods. *Trans Am Pediatr Soc.* 1915;27:62-8.
18. Greenhawt M. The role of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:392-97.
19. Rancé F. Food allergy in children suffering from atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:279-84.
20. Uenishi T, Sugiura H, Tanaka T, et al. Role of foods in irregular aggravation of skin lesions in children with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2008;35:407-12.
21. Dharma C, Lefebvre DL, Tran MM, et al. Patterns of allergic sensitization and atopic dermatitis from 1 to 3 years: Effects on allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2018;48:48-59.
22. Beken B, Celik V, Gokmirza Ozdemir P, et al. Food Sensitization and Food Allergy in Atopic Dermatitis. *Osmangazi J Med.* 2019;41:405-12.
23. Mailhol C, Giordano-Labadie F, Lauwers-Cances V, et al. Point prevalence and risk factors for food allergy in a cohort of 386 children with atopic dermatitis attending a multidisciplinary dermatology/paediatric allergy clinic. *Eur J Dermatol.* 2014;24:63-9.
24. Noh G, Jin H, Lee J, et al. Eosinophilia as a predictor of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:18-24.
25. Henderson J, Northstone K, Lee SP, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:872-7.
26. Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol.* 2007;127:564-67.
27. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:661-67.
28. Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, et al. Food Allergy in Infants With Atopic Dermatitis: Limitations of Food-Specific IgE Measurements. *Pediatrics.* 2015;136:1530-8.
29. Burks AW, Jones SM, Boyce JA, et al. NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics.* 2011;128:955-65.
30. Federly TJ, Jones BL, Dai H, et al. Interpretation of food specific immunoglobulin E levels in the context of total IgE. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:20-4.

# Correlation between Progress of D-Dimer Following Total Joint Arthroplasty and Early Postoperative Wound and Joint Infection

## Total Eklem Artroplastisini Takiben D-Dimer'in Progresyonu ile Erken Postoperatif Yara ve Eklem Enfeksiyonu Arasındaki İlişki

Emre GÜLTAÇ<sup>1</sup>, Fatih İlker CAN<sup>1</sup>, Cem Yalın KILINÇ<sup>1</sup>, Hıdır TANYILDIZI<sup>1</sup>, Ahmet Emrah AÇAN<sup>2</sup>, Nevres Hürriyet AYDOĞAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla  
<sup>2</sup> Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Balıkesir University, Balıkesir

### Öz

Eklem artroplastisi sonrası postoperatif enfeksiyon, azımsanamayacak derecede insidansı olan kötü bir komplikasyondur ve erken tespiti önemlidir. Bu retrospektif çalışmanın amacı, eklem artroplastisi sonrası postoperatif D-Dimer düzeyindeki değişimi diğer proinflatuar mediatörlerle birlikte değerlendirmek ve D-Dimer progresyonu ile erken postoperatif yara enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Ocak 2017'den Mart 2018'e kadar, elektif primer total kalça artroplastisi (49 hasta) veya total dizartroplastisi (72 hasta) ameliyatı yapılan 121 hastanın retrospektif bir değerlendirmesi yapıldı. CRP, INR, troponin ve D-Dimer düzeyleri preoperatif 1. gün, postoperatif 1., 3., 7., 14. Günlerde kaydedildi ve perioperatif değişiklikler karşılaştırıldı. Tüm hastalar enfeksiyon açısından takip edildi. Çalışmaya toplam 121 hasta (% 76.9 kadın, % 23.1 erkek) dahil edildi. Postoperatif CRP ve INR değerlerinin değişkenliği benzerdi. D-Dimer erken postoperatif dönemde CRP'den daha hızlı yükselme ve düşüş gösterdi. Postoperatif dönemde artan akut faz reaktanları olan CRP ve D-Dimer'in eş zamanlı yükselmesinin ardından, enfeksiyondan bağımsız olarak süreç içinde CRP'nin normal değerlerine dönerken D-Dimer'in tekrar pik yaptığı görüldü. Yirmi dört hastada (%19.8) erken yara enfeksiyonu tespit edildi ve yara enfeksiyonu olan hastaların %70'inde erken postoperatif D-Dimer artışı görüldü ve ayrıca erken dönemde yara enfeksiyonu olan hastalardaki CRP düzeyindeki artış ile D-Dimer yükselişi arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p<0.05). Postoperatif takip döneminde D-Dimer değerlerinin dalgalanması ve dengesizliği, güçlü bir enfeksiyon göstergesi olarak kullanılmasının olası olmadığını düşündürmektedir. Sadece D-Dimer seviyeleri diğer enflamatuar araçlarla kombine edilerek değerlendirilirse, eklem artroplastisi sonrası enfeksiyonunun erken tespitinde etkili olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Artroplasti, CRP, D-Dimer, Periprotetik Yara enfeksiyonu

### Abstract

Postoperative infection after joint arthroplasty is a bad complication with incontrovertible incidence and early detection is essential. The purpose of this retrospective study was to evaluate postoperative change of D-Dimer level after joint arthroplasty along with other proinflammatory mediators and to determine the correlation between progress of D-Dimer and early postoperative infection. From January 2017 until March 2018, a retrospective evaluation of 121 patients operated for elective primary total hip arthroplasty (49 patients) or total knee arthroplasty (72 patients) was conducted. CRP, INR, troponin and D-Dimer level were noted on the preoperative day 1, postoperative days 1, 3, 7, 14 and perioperative changes compared. All patients were followed up for infection. 121 patients included in the study. The variability of postoperative CRP and INR values was similar. D-Dimer showed a more rapid rise and fall than CRP in early postoperative period. Early wound infections were detected in 24 patients (19.8%) and 70% of the patients with wound infection had early postoperative D-Dimer increase and also a significant relationship was found between the patients with wound infection in the early period and the increase in CRP level (p<0.05). The fluctuation and instability of D-Dimer values during the postoperative follow-up period suggests that it may be unlikely to be used as a strong indicator of infection. If only the D-Dimer levels combined with other inflammatory mediators like CRP etc. then it might be effective in early detection of wound infection after joint arthroplasty.

**Keywords:** Arthroplasty, CRP, D-Dimer, Periprotetic Wound Infection

### Introduction

Postoperative wound infection after joint arthroplasty is an undesirable result for individual

patients as well as the global health care industry with incontrovertible incidence. Early detection, convenient attention and management protocols are critical to restore and secure the adequate joint functions and morbidity.

C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and white blood cell (WBC) count are conventionally used to spot these infections. D-Dimer level also change rapidly during the postoperative period and have a brief half-life. Analysis of plasma D-Dimer has been revealed as an advantageous diagnostic test in suspected deep vein thrombosis (DVT) before definitive radiological research (1,2). However, the role of D-Dimer in the diagnosis of DVT in patients undergoing total hip replacement and total knee replacement is controversial (3,4).

	ORCID No
Emre GÜLTAÇ	0000-0003-1943-2199
Fatih İlker CAN	0000-0001-5880-5336
Cem Yalın KILINÇ	0000-0003-2568-0500
Hıdır TANYILDIZI	0000-0002-7498-7296
Ahmet Emrah AÇAN	0000-0001-7116-8773
Nevres Hürriyet AYDOĞAN	0000-0002-1837-2676

Başvuru Tarihi / Received: 08.03.2021  
Kabul Tarihi / Accepted : 24.07.2021

Adres / Correspondence : Emre GÜLTAÇ  
Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla  
e-posta / e-mail : emregultac@yahoo.com

D-Dimer is the smallest fragment of fibrin hydrolysis via the fibrinolytic enzyme after cross-linking of the fibrin monomers by activating factor XIII. D-Dimer is a specific molecular indicator of thrombin activation and fibrinolysis and could be used as an acute phase reactant (5). D-Dimer in plasma is often used for deep vein thrombosis exclusion in clinics due to its high sensitivity and easy detection (6).

The acute phase reactants such as CRP can affect multiple stages of inflammation and CRP has been shown to have both proinflammatory and anti-inflammatory actions. Proinflammatory effects of CRP include complement system activation and the initiation of the inflammatory cytokines and shedding of the IL-6 receptor (9-11). Therefore, CRP counters to tissue injury and it may exacerbate tissue damage in some manners (12). Elevation of CRP arises by all means of acute and chronic inflammation due to various causes, including infections and inflammatory disorders.

International normalized ratio (INR) is the conventional test for patients taking vitamin K antagonists. It can also be used to estimate hemorrhage or coagulation status of the patient (13). In literature, it is also reported that infection presented a higher INR level compared to patients without infection (14).

Troponins are formed by three regulatory proteins (troponin C, troponin I, and troponin T) that function in skeletal and cardiac muscle contraction, but not in smooth muscle. Serum troponin level is widely used as a diagnostic marker for stroke, although its low sensitivity. Troponin I and T which are known as cardiac specific markers are largely used in the management and prognosis of cardiac pathologies (15). Troponin may show impermanent elevation in some situations, and may be related to increased membrane permeability such as infection (16).

The purpose of this retrospective study was to evaluate postoperative change of serum D-Dimer level related to wound arthroplasty, which can result in joint infection, along with INR, CRP and troponin.

## Material and Method

A retrospective study was conducted in our institute between January 2017 until March 2018. The study was approved by a local University Ethics Committee for Clinical Trials. 49 patients who underwent total hip arthroplasty, 72 patients that underwent total knee arthroplasty were included in the study. A total of 121 patients (76.9% female, and 23.1% male) evaluated. The average age was found as  $74 \pm 10.42$  and ranged between 59 to 94.

Patients who received elective primary total hip arthroplasty or total knee arthroplasty due to osteoarthritis between January 2017 until March 2018 in our institute were included in the study.

Patients with inflammatory arthritis, DVT, revision arthroplasty and who have missing data at all specified times are excluded from the study.

All total knee arthroplasties were performed under tourniquet with a midline skin incision and a medial parapatellar approach. All arthroplasties were performed with cement and hemovac drainage was used for 48 hours postoperatively. All total hip arthroplasties were performed with the posterior approach. The femoral stem and acetabular cup were inserted without cement. Hemovac drainage after THA was also used for 48 hours postoperatively.

Postoperatively, all patients received intravenous antibiotic prophylaxis (3x1 gr/day cefuroxime) routinely until postoperative day 3, unless there was another indication. As medical prophylaxis of DVT, enoxaparin sodium (1x0.4 cc/day) was administered until week 4 postoperatively. Antithrombotic compression stockings were also applied for mechanical prophylaxis. Heterotrophic ossification prophylaxis was not routinely performed. Hemovac drainage was removed postoperative day 2. After drainage removal, patients were mobilized with weight-bearing exercises.

CRP, D-Dimer, INR and troponin levels were collected preoperative day 1, postoperative days 1, 3, 7, and 14 and the changes were compared. All patients were followed up for wound infection.

The distributions of the measured variables of D-Dimer, troponin, INR, CRP were investigated using Shapiro – Wilk test of normality. Measured variables were detailed with median and interquartile range, and tested with Friedman test. Taking steps further with time-wise repeated measures, Post-hoc tests were performed using Wilcoxon and p values were adjusted with Bonferroni correction. Post hoc analysis with Wilcoxon signed-rank test was conducted with a Bonferroni correction applied, resulting in a significance level set at  $p < 0.05$ . Additionally, Boxplots were created for each measured variable. Correlation coefficient was calculated to understand the relationship between measured variables. Statistical analyses were conducted using SPSS version 25 (made by SPSS Incorporated, located in Chicago, Illinois, USA). The significance level was set at  $p < 0.05$ .

## Results

A total of 121 patients (76.9% female, and 23.1% male) included in the study. The average age was found as  $74 \pm 10.42$  and ranged between 59 to 94. Mean and standard deviation (SD) values for D-Dimer, troponin, INR, and CRP were presented in Table 1.

Repeated measures analysis results revealed that D-Dimer differed significantly between the time points in overall ( $p < 0.001$ ). D-Dimer sharply elevated from preoperative values and peaked at the postoperative day 1 and decreased rapidly at



postoperative day 3 and increased and decreased at postoperative day 7 and 14 respectively. According to the pairwise comparison (Table 2), change between preoperative D-Dimer level to postoperative day 1, day 1 to day 3, day 3 to day 7 was found statistically significant at  $p < 0.001$ . The similarity of the elevation pattern of D-Dimer in conjunction with CRP was not statistically significant. INR and CRP parameters both showed similar elevations and decreases except the change between postoperative day 4 to day 5 (Figure 1). Additionally, the changes reported for INR and CRP were also significant in overall ( $p < 0.001$ ). Troponin variation over the time was not statistically significant ( $p = 0.173$ ).

According to the correlation test results (Table 3); there was a moderate ( $r = 0.462$ ), positive, and significant correlation between age and D-Dimer and also there was a moderate to strong, positive, and significant correlation between age and preoperative CRP, INR and troponin values.

Early wound infections were detected in 24 patients (19.8%). 17 patients with wound infection (70.8%) had early postoperative D-Dimer increase. When the CRP values were examined, early postoperative CRP increase was detected in all patients (24 patients) with early wound infection. When CRP and D-Dimer results were examined, it was observed that early wound infections were correlated with CRP and D-Dimer levels.

## Discussion

D-Dimer is an antigen resulting from fibrin degradation. Elevation of plasma D-Dimer level is a decisive indicator of thrombus formation. D-Dimer is a distinctive marker of fibrinolysis and fibrin formation, making it an important and useful marker for ruling out venous thromboembolism. There are several clinical conditions leading to an increased D-Dimer like venous thromboembolism, infection, tumor, disseminated intravascular coagulation (DIC), recent surgeries, ischemic cardiomyopathy, trauma, stroke, peripheral arteriopathy, aneurysm, congestive heart failure, hemolysis, pregnancy, acute respiratory distress syndrome, liver and kidney failure and inflammatory bowel disease. When the clinical malfunctions that cause the D-Dimer elevation are ruled out, this entity should be useful in determining any human infection. Various studies have exposed that local and systemic infections result in fibrinolytic activities, which cause D-Dimer elevation (17,18). Rodelo et al. reported that elevated D-Dimer level were related with a 28-day mortality in sepsis and they underlined the prognostic value of D-Dimer in sepsis (19).

In a study by Lee et al. perioperative changes of serum markers were compared in primary total knee or hip arthroplasty. They analyzed 65 arthroplasty applied patients to assess postoperative D-Dimer

level after joint arthroplasty along with sedimentation (ESR) and CRP level. ESR increased from postoperative day 1 (max. 45 mm/h) and high level persisted for 6 weeks. CRP elevated from day one as well and stayed high for about 2 weeks. Finally, they reported that D-Dimer level was rapidly elevated at postoperative day 1 and started to decrease to its base level at postoperative day 2 it made a second peak at postoperative week 2. In this study, it is specified that the rise of D-Dimer in the postoperative period may provide useful information such as ESR and CRP which are used as markers of infection. The D-Dimer level might be an effective marker in early exposure of periprosthetic wound and joint infection (PJI) (20).

Shahi et al. fulfilled a study to investigate the D-Dimer pattern in periprosthetic wound and joint infections. They examined CRP, D-Dimer and ESR values in 245 patients to find out the availability of serum D-Dimer level as an indicator of periprosthetic wound and joint infections. In consonance with Musculoskeletal Infection Society Criteria, they determined that serum D-Dimer level showed a higher standing in periprosthetic infections. It was noteworthy that the serum D-Dimer level was more specific and sensitive than ESR and CRP. In this study Shahi et. al measured the specificity of D-Dimer as 93% and the sensitivity as 89% while ESR and CRP showed a sensitivity of 73% and 79% and a specificity of 78% and 80%, respectively. The merged sensitivity and specificity of ESR and CRP were 84% and 47%, respectively. As a result, the authors stated that serum D-Dimer measurement was more useful in determining the infections of the joint prosthesis than serum ESR and CRP level. They also specified that serum D-Dimer level can be used as a determinant for the time of re-arthroplasty in cases requiring revision (21).

Hu et al. organized a retrospective study showing 40 patients with periprosthetic wound and joint infection, 37 patients with aseptic loosening and 59 patients with extra-articular infections in a total number of 136 patients. They collected the serum level of D-Dimer, CRP and ESR and analyzed the results, which were compatible with periprosthetic joint infections. The mean D-Dimer level was significantly higher in patients with PJI. According to the authors, the serum D-Dimer test revealed better sensitivity (87.5%), and better specificity (89.19%); while the serum CRP and ESR had a sensitivity of 80% and 82.5% and a specificity of 78.38% and 64.86%, respectively to diagnose PJI. In conclusion, it was emitted that PJI patients had higher D-Dimer level, which might be a promising indicator to diagnose of PJI (22).

When the literature is explored, although there are some studies indicating that the use of D-Dimer as an infection marker is reliable, there are also skeptical studies that D-Dimer alone may be a weak indicator in this regard as in our study. According to

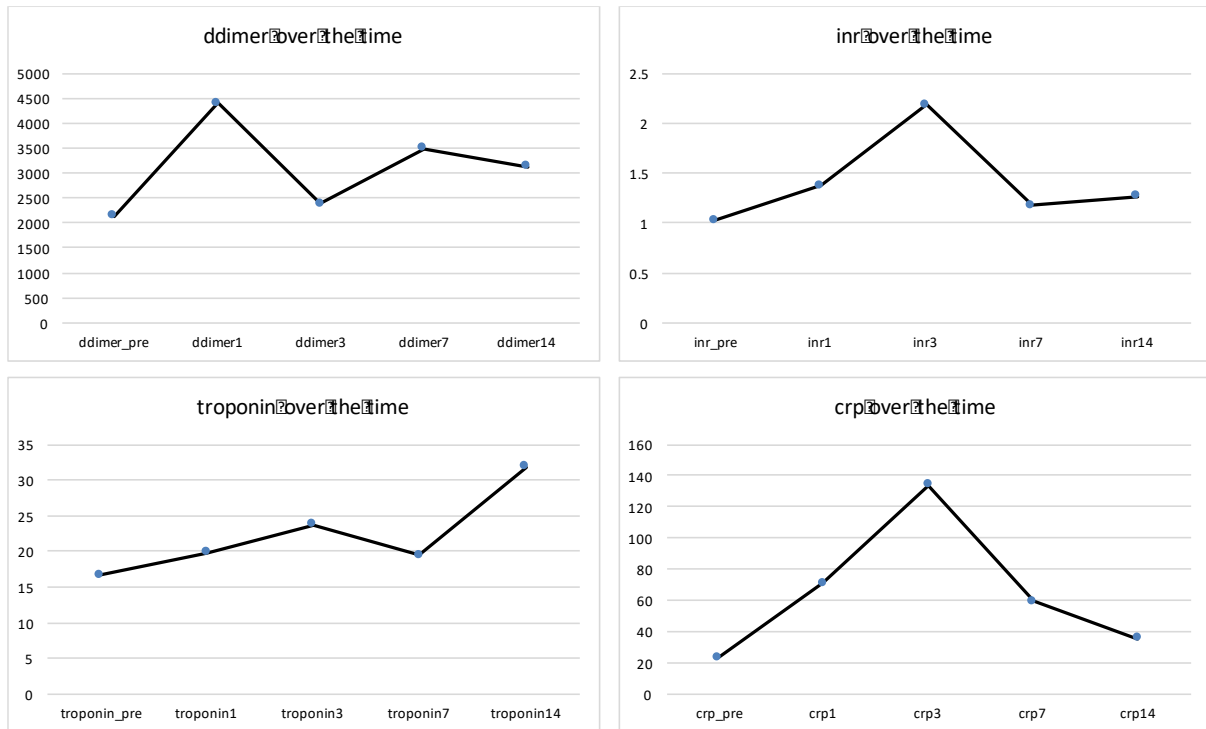


Figure 1. Measured parameter dispersion over the time

Table 1. D-dimer over time

Variable	Mean	SD	Minimum	Maximum	Q1	Q2	Q3	IQR	Mean Rank	p
ddimer_pre	2997.80	3384.38	114.00	10599.00	319.00	928.00	5634.75	5315.75	2.37	0.000
ddimer1	4741.37	2583.19	578.00	9679.00	2596.75	4161.00	6650.25	4053.50	3.95	
ddimer3	2459.07	1680.79	503.00	8602.00	1329.50	1825.00	3241.50	1912.00	2.32	
ddimer7	3725.10	1716.03	906.00	8023.00	2315.75	3656.00	4559.25	2243.50	3.55	
ddimer14	3023.83	1912.81	103.00	10349.00	1890.25	2600.50	3880.50	1990.25	2.82	

p is obtained with Friedman test

Table 2. Pairwise comparison

Time	To compare	ddimer		troponin		inr		crp	
		md	p	md	p	md	p	md	p
pre	1	-1743.6	0.001	-1.9	0.474	-0.7	0.287	-47.1	<0.001
	3	538.7	0.221	-8.4	0.150	-2.4	0.316	-130.9	<0.001
	7	-727.3	0.114	-3.9	0.176	-0.3	0.258	-43.9	<0.001
	14	-26	0.952	-11.8	0.076	-0.2	0.378	-12	0.243
1	pre	1743.6	0.001	1.9	0.474	0.7	0.287	47.1	<0.001
	3	2282.3	<0.001	-6.5	0.269	-1.7	0.327	-83.7	<0.001
	7	1016.3	0.002	-2	0.544	0.4	0.311	3.2	0.784
	14	1717.5	<0.001	-9.9	0.193	0.4	0.235	35.1	<0.001
3	pre	-538.7	0.221	8.4	0.150	2.4	0.316	130.9	<0.001
	3	-2282.3	<0.001	6.5	0.269	1.7	0.327	83.7	<0.001
	7	-1266	<0.001	4.5	0.274	2.1	0.324	86.9	<0.001
	14	-564.8	0.037	-3.4	0.690	2.2	0.309	118.8	<0.001
7	pre	727.3	0.114	3.9	0.176	0.3	0.258	43.9	<0.001
	1	-1016.3	0.002	2	0.544	-0.4	0.311	-3.2	0.784
	3	1266	<0.001	-4.5	0.274	-2.1	0.324	-86.9	<0.001
	14	701.3	0.004	-7.9	0.231	0.1	0.086	31.9	<0.001
14	pre	26	0.952	11.8	0.076	0.2	0.378	12	0.243
	1	-1717.5	<0.001	9.9	0.193	-0.4	0.235	-35.1	<0.001
	3	564.8	0.037	3.4	0.690	-2.2	0.309	-118.8	<0.001
	7	-701.3	0.004	7.9	0.231	-0.1	0.086	-31.9	<0.001

md: mean difference

Table 3. Spearman correlation coefficients

	age	dimer_pre	dimer1	dimer3	dimer7	dimer14	troponin_pre	troponin1	troponin3	troponin7	troponin14	inr_pre	inr1	inr3	inr7	inr14	crp_pre	crp1	crp3	crp7	
dimer_pre	0.482**																				
dimer1	0.287	0.145																			
dimer3	0.168	0.342**	0.15																		
dimer7	0.134	0.308**	0.292**	0.428**																	
dimer14	0.095	0.118	0.236	0.349**	0.563**																
troponin_pre	0.455**	0.306**	0.190*	0.121	-0.028	0.046															
troponin1	0.555**	0.250**	0.209*	0.116	-0.019	-0.094	0.690**														
troponin3	0.577**	0.406**	0.312**	0.251**	0.112	0.029	0.669**	0.688**													
troponin7	0.505**	0.298**	0.198*	0.235*	-0.009	0.014	0.654**	0.665**	0.817**												
troponin14	0.579**	0.406**	0.311*	0.195	0.017	0.023	0.779**	0.677**	0.773**	0.857**											
inr_pre	0.562**	0.458**	0.184*	0.278**	-0.067	-0.176	0.386**	0.349**	0.355**	0.339**	0.549**										
inr1	0.322	0.281**	0.154	0.118	-0.077	-0.249	0.208*	0.155	0.309**	0.226*	0.385**	0.622**									
inr3	0.478**	0.255*	0.165*	0.043	-0.042	-0.155	0.225*	0.151	0.222*	0.149	0.288*	0.555**	0.609**								
inr7	0.311	0.239**	0.278**	0.092	-0.209*	-0.135	0.332**	0.192*	0.246**	0.317**	0.417**	0.522**	0.565**	0.552**							
inr14	0.319	0.280*	0.143	-0.034	-0.075	-0.159	0.351**	0.201	0.336**	0.300*	0.316*	0.573**	0.615**	0.524**	0.574**						
crp_pre	0.779**	0.287**	0.021	0.07	0.09	-0.121	0.267**	0.281**	0.275**	0.257**	0.453**	0.407**	0.247**	0.341**	0.260**	0.257					
crp1	0.472*	0.348**	-0.301	0.145	0.081	-0.062	0.341**	0.219*	0.169*	0.200**	0.505**	0.270**	0.157	0.113	0.288*	0.552**					
crp3	0.166	0.169	0.088	0.151	0.152	0.175	-0.015	0.012	0.083	0.09	0.134	0.059	0.075	0.146	0.1	0.049	0.308**	0.424**			
crp7	0.333	0.175	-0.001	0.042	-0.044	0.103	0.165	0.147	0.215*	0.201	0.083	0.036	0.16	0.26	0.270**	0.173	0.289**	0.442**	0.462*		
crp14	0.555**	0.308*	0.115	-0.054	0.016	-0.155	0.415**	0.475**	0.386**	0.408**	0.485**	0.365**	0.223	0.222	0.172	0.473**	0.401**	0.442**	0.348**	0.607**	

\*p<0.05, \*\*p<0.01

Pannu, serum D-Dimer has low accuracy to discriminate between septic and aseptic joints that require prosthetic replacements. A retrospective analysis was achieved on a series of 172 revision total knee and/or hip arthroplasties of which 111 were eligible in the final analysis by Pannu et al. As a result, it was specified that there was no statistically significant distinction between septic and aseptic loosening. Although D-Dimer had shown high sensitivity (95.9%), it also displayed a low specificity (32.3%) (23).

Considering the absence of a precise test, the Musculo-skeletal Infection Association (MSIS) presented a series of diagnostic criteria that have recently been amended by the International Consensus Meeting (ICM) on Periprosthetic Joint Infections (PJI). This guide is based on major and minor criteria which involve elevated serum CRP and ESR as well. MSIS criteria modified by the ICM are currently widely accepted in joint prosthetic infections. The research on markers such as D-Dimer in the diagnosis of infection is promising. The base limit for serum D-Dimer in relation to wound and joint was determined as 850 ng/mL. Because of the higher specificity and sensitivity, serum D-Dimer has been shown to perform better than other traditional tests such as ESR and CRP, which are still an important part of ICM criteria, and are included in the new recommended diagnostic criteria for PJI that accurately diagnose infection. As a result of the meeting, high D-Dimer level was presented as indicative of wound and joint infection diagnosis in joint arthroplasty (24).

The other issue concerns the lack of a decisive and easy-to-perform test that may help determining the optimal timing of implant re-implementation. ESR and CRP level are not accepted as a reliable marker in this manner, as they usually increase in the postoperative period (25,26). For that reason, we included some other mediators like INR and troponin to our study, which may also indicate a postoperative infectious process.

D-Dimer is an inexpensive and easy-to-apply test that is becoming increasingly popular in diagnosis and treatment evaluation. The value of D-Dimer measurement in inflammatory conditions such as infection has been reported. Our study aimed to analyze whether D-Dimer echoed the inflammatory and infective conditions in patients who went through total joint arthroplasty. Although D-Dimer level presented an elevating pattern, it was noticed

that D-Dimer had a two peak point and the elevation pattern was quite different from other proinflammatory mediators. Therefore, in our study, D-Dimer alone may be misleading in order to indicate an early postoperative wound or joint infection.

In our study, we observed that D-Dimer, CRP, INR and troponin values had positive and significant correlation according to age. In a study conducted by Zhang et al shows that high levels of CRP, PLT, D-Dimer, ASA, and  $\geq 65$  years of age increase the risk of preoperative deep vein thrombosis in adult patients (27). Also some studies have shown that levels of CRP and D-Dimer increase with healthy or successful ageing as well as in ageing-related disease(s) (28). We think that this positive correlation to age was not due to a disease because in our clinic the patients are always carefully checked before elective surgical treatments like total knee arthroplasty or total hip arthroplasty.

Early wound infections were detected in 24 patients (19.8%). 17 patients with wound infection (70.8%) had early postoperative D-Dimer increase. When the CRP values were examined, early postoperative CRP increase was detected in all patients (24 patients) with early wound infection. When CRP and D-Dimer results were examined, it was observed that early wound infections were correlated with CRP and D-Dimer levels. On the other hand, D-Dimer level which showed a different elevation pattern from other increasing acute phase reactants like CRP and ESR in infective conditions. Only D-Dimer level has a poor leading for detecting infection and we think that D-Dimer is a poor guide about wound infections but if it is correlated with other acute phase reactants, it might be an effective marker to detect early postoperative wound and joint infections.

In conclusion, D-Dimer, CRP, INR and troponin level increase in the postoperative period. Following the simultaneous increase of CRP and D-Dimer, which are both acute phase reactants that increase in the postoperative period, it was observed that D-Dimer peaked again while CRP returned to its normal values within the process independent of infection. Therefore, studying only the change of D-Dimer values seems unlikely to provide information about the development of the infectious process in the patient. When the literature is explored, while it has been stated in some studies that D-Dimer can be used as an indicator of wound and joint infection; we

believe that the fluctuation and instability of D-Dimer values during the postoperative follow-up period also suggests that it may be unlikely to be used as a strong indicator of wound and joint infection. If only the D-Dimer levels combined with other inflammatory mediators like CRP etc. then it might be effective in early detection of infection after joint arthroplasty.

**Ethics Committee Approval:** Ethics Committee approval was obtained from the Mugla Sıtkı Kocman University with the decision date and number of 29.09.2020/11.

## References

1. Gaffney PJ, Edgell T, Creighton-Kempsford LJ, et al. Fibrin degradation product (FnDP) assays: analysis of standardization issues and target antigens in plasma. *Br J Haematol.* 1995; 90: 187–94.
2. Lip GYH, Lowe GDO. Fibrin D-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis? *Clin Sci.* 1995; 89: 205–14.
3. Dunn I, Hui A, Triffitt P, et al. Plasma D-dimer as a marker of postoperative deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1994; 72: 663–5.
4. Shiota N, Sato T, Nishida K, et al. Changes in LPIA D-dimer levels after total hip or knee arthroplasty relevant to deep vein thrombosis by bilateral ascending venography. *J Orthop Sci.* 2002; 7: 444–50.
5. Yoo MC, Cho YJ, Ghanem E. Deep vein thrombosis after total hip arthroplasty in Korean patients and D-dimer as a screening tool. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129(7): 887–94.
6. Becattini C, Lignani A, Masotti L. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2012; 33(1): 48–57.
7. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004; 279:48487.
8. Marnell L, Mold C, DuClos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol.* 2005; 117:104.
9. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine.* 1992; 4:361.
10. Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood.* 1993; 82:513.
11. Jones SA, Novick D, Horiuchi S, et al. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *J Exp Med.* 1999; 189:599.
12. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med.* 1999; 190:1733.
13. Rudasill SE, Liu J, Kamath AF. Revisiting the International Normalized Ratio (INR) Threshold for Complications in Primary Total Knee Arthroplasty: An Analysis of 21,239 Cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2019;101(6):514–22.
14. Abdel-Aziz MI, Ali MA, Hassan AK, et al. Factors influencing warfarin response in hospitalized patients. *Saudi Pharm J.* 2015;23(6):642–9.
15. Kerr G, Ray G, Wu O, et al. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28(3):220–6.
16. Amman P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):2004–9.
17. Gando S. Role of fibrinolysis in sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(4): 392–9.
18. Michelin E, Snijders D, Conte S, et al. Procoagulant activity in children with community acquired pneumonia, pleural effusion and empyema. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(5):472–5.
19. Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med.* 2012;30(9):1991–9.
20. Lee YS, Lee YK, Han SB, et al. Natural progress of D-dimer following total joint arthroplasty: a baseline for the diagnosis of the early postoperative infection. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):36.
21. Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, et al. Serum D-Dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(17):1419–27.
22. Hu Q, Fu Y, Tang L. Serum D-dimer as a diagnostic index of PJI and retrospective analysis of etiology in patients with PJI. *Clin Chim Acta.* 2020;506:67–71.
23. Pannu TS, Villa JM, Patel PD, et al. The Utility of Serum d-Dimer for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection in Revision Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2020;35(6):1692–5.
24. Gehrke T, Parvizi J. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2014;29(2):1–130.
25. Larsson S, Thelander U, Friberg S. C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;(275):237–42.
26. Bilgen O, Atici T, Durak K, et al. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *J Int Med Res.* 2001;29(1):7–12.
27. Zhang J, Zhao K, Li J, et al. Age over 65 years and high levels of C-reactive protein are associated with the risk of preoperative deep vein thrombosis following closed distal femur fractures: a prospective cohort study. *J Orthop Surg Res.* 2020; 15: 559.
28. Tang Y, Fung E, Xu A, Lan HY. C-reactive protein and ageing. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017;44(1):9–14.

# Rektum Kanserlerinde Sfinkter Koruyucu Girişimlerin Neoadjuvan Kemoradyoterapi ile İlişkisi

## Neoadjuvant Chemoradiotherapy and The Sphincter Sparing Surgery Association in Rectal Cancer

Muharrem ÖZTAŞ<sup>1</sup>, İsmail Hakkı ÖZERHAN<sup>2</sup>, Armağan GÜNAL<sup>3</sup>,  
Murat BEYZADEOĞLU<sup>4</sup>, Yusuf PEKER<sup>5</sup>, Sadettin ÇETİNER<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Lokman Hekim Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

<sup>4</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

<sup>5</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

### Öz

Bu çalışma, rektum kanserli hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapinin (nKRT) evre gerilemesine ve sfinkter koruyucu cerrahiye olan etkisini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır. Neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan distal rektum kanseri olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların verileri retrospektif olarak taranarak özel olarak hazırlanmış veritabanına kaydedilmiştir. Hastalara uygulanan neoadjuvan tedavi protokolleri, neoadjuvan tedaviye bağlı tümör boyutunda küçülme ve evre gerilemesi oranları ile sfinkter koruyucu cerrahi (SKC) oranları belirlenerek literatür eşliğinde değerlendirme yapılmıştır. Alt ve orta rektum kanseri nedeniyle nKRT uygulanan 88 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 57.6 (21-78), kadın erkek oranı 3/5'dir. Neoadjuvan tedavi sonrası ortalama bekleme süresi 6.5 (4-8) haftaydı. Downsizing, downstaging ve sfinkter korunma oranları sırasıyla %80.7, %65.9, %63.6 (alt rektum için %32.5, orta rektum için %89.6) olarak değerlendirildi. Neoadjuvan tedaviye bağlı dört hastada patolojik tam yanıt (pTY) alınmıştı. Hastalardan 47'sine aşağı anterior rezeksiyon, sekizine çok aşağı anterior rezeksiyon ve bir hastaya intersfinkter rezeksiyon uygulanmıştı. SKC uygulanan 5 hastada ileri derecede inkontinans olduğu (wexner skoru  $\geq$  9) ve genel olarak hastalarının yaşam kalitesinin bozulmadığı değerlendirildi. Sonuç olarak neoadjuvan tedavi sonrası "downsizing" "downstaging" oranları ve SKC oranlarının literatürle uyumlu olduğu değerlendirildi. Yine literatürde de belirtildiği gibi SKC oranları üzerindeki en etkili faktörler; tümörün seviyesi, anal sfinkter mekanizması ile ilişkisi ve cerrahın tutumu olarak değerlendirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Neoadjuvan Tedavi, Sfinkter Koruyucu Cerrahi, Rektum Kanseri

### Abstract

This study was conducted to reveal the effect of neoadjuvant chemoradiotherapy to down-staging and sphincter sparing surgery in rectal cancer. Patients with lower and middle rectum cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy were included in the study. The data of the patients were collected retrospectively and recorded in a database. Neoadjuvant treatment protocols applied to the patients, downsizing, downstaging and sphincter sparing surgery rates were determined and evaluation was made in the light of the literature. 88 patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy for lower and middle rectal cancer were included in the study. The mean age of the patients was 57.6 (21-78) years, and the ratio of women to men was 3/5. The mean waiting time after neoadjuvant therapy was 6.5 (4-8) weeks. Downsizing, downstaging and sphincter sparing rates were 80.7%, 65.9%, 63.6% (32.5% for the lower rectum, 89.6% for the middle rectum) respectively. The pathological complete response was obtained in four patients. Eight of the patients had undergone very low anterior resection, 47 had low anterior resection and 1 patient had intersphincteric resection. It was evaluated that, 5 patients who underwent sphincter sparing surgery had advanced incontinence score (wexner $\geq$ 9) and their quality of life was generally not impaired. As a result, the rates of downsizing, downstaging and sphincter-sparing surgery rates after neoadjuvant therapy were evaluated to be compatible with the literature. As stated in the literature, the most effective factors on sphincter sparing surgery rates are; the location of the tumor, its relation with the anal sphincter mechanism and the surgeon's attitude.

**Keywords:** Neoadjuvant Treatment, Sphincter Sparing Surgery, Rectal Cancer

### Giriş

Rektum kanserinin tedavisindeki ilerlemelerle birlikte hastaların hastalısız yaşam süreleri artmış ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik

çalışmalar ön plana çıkmaya başlamıştır. Bu çalışmalar, özellikle üriner ve seksüel disfonksiyon gelişimi ile sfinkter mekanizmasının korunması üzerinde yoğunlaşmaktadır. Rektum kanser cerrahisinde onkolojik prensiplerden taviz vermemek koşulu ile olabildiğinde sfinkter kompleksi korunmaya çalışılmaktadır. Miles 20. yy başında tüm rektum tümörlerine abdominoperineal rezeksiyon (APR) yapmayı önermiş, 20.yy ortalarında ise kolorektal ve koloanal anastomozlar yapıp anal sfinkterler korunmaya başlanmıştır (1-3). Sfinkter korunmasında dönüm noktalarından bir tanesi distal cerrahi sınırla ilgili yapılan çalışmalar, diğeri ise sirküler staplerin kullanıma girmesidir. Önceleri 5 cm olarak kabul edilen distal cerrahi sınır, önce 3 cm daha sonra da kötü histopatolojik özelliği olmayan tümörler için 1cm, kötü histopatolojik özelliği olan tümörler için 2cm olarak kabul

	ORCID No
Muharrem ÖZTAŞ	0000-0001-6819-6511
İsmail Hakkı ÖZERHAN	0000-0001-5777-8671
Armağan GÜNAL	0000-0002-9923-926X
Murat BEYZADEOĞLU	0000-0003-1035-7209
Yusuf PEKER	0000-0002-0700-6718
Sadettin ÇETİNER	0000-0002-1517-0112

Başvuru Tarihi / Received: 13.05.2020  
Kabul Tarihi / Accepted : 24.07.2021

Adres / Correspondence : Muharrem ÖZTAŞ  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara  
e-posta / e-mail : mmoztas@hotmail.com

edilmiştir. Sirküler staplerin de kullanıma girmesiyle üst ve orta rektum tümörlerinde neredeyse tamamen sfinkter koruyucu cerrahi (SKC) uygulanmaya başlanmıştır (4,5). Alt rektumda ise daha sınırlı oranda SKC uygulanabilmektedir. Neoadjuvan tedavi protokolleriyle ilgili yapılan çalışmalarda özellikle radyoterapi uygulamasını takiben uzun bekleme süresi sonrasında (4-8 hafta) tümör boyutunda ve evresinde gerileme olduğu gösterilmiş ve neoadjuvan radyoterapi (nRT) ile %3-10, neoadjuvan kemoradyoterapi (nKRT) ile %5-30 oranında patolojik tam yanıt (pTY) (T0,N0) alındığı bildirilmiştir (6-10). Neoadjuvan tedaviye bağlı gelişen evre gerilemesi ve tümör boyutunda küçülme nedeniyle tedavinin orta ve özellikle alt rektum tümörlerinde SKC oranlarını artırıp arttırmadığı çok sayıda çalışma ile değerlendirilmiş, ancak çalışmaların büyük bir kısmında bu oranların arttığı gösterilememiştir (11-15). Biz de çalışmamızda neoadjuvan tedavi uyguladığımız orta ve alt rektum tümörlerinde, neoadjuvan tedaviye bağlı gelişen evre gerilemesini değerlendirerek, sfinkter koruyucu cerrahi ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

2000-2010 yılları arasında rektum kanseri tanısı alarak kliniğimizde ameliyat edilmiş hastaların verileri retrospektif olarak taranarak analiz edildi. Tümör yerleşimi anal verge ile 12 cm. arasında olan ve nRT veya nKRT uygulanan olgular çalışmaya dâhil edildi. Tüm olguların demografik özellikleri, neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası muayene bulguları, radyolojik (MR, BT, TRUS, PET) ve endoskopik görüntüleme tetkikleri hazırlanan veritabanına kaydedilerek analize dâhil edildi. Değerlendirmeye alınan hastaların neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası fizik muayene bulguları, radyolojik görüntüleme tetkikleri ve kolonoskopileri değerlendirilerek neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası klinik evrelemesi yapıldı. Patolojik evrelemeleri ise mevcut patoloji raporlarından yararlanılarak yapıldı. Ayrıca tüm hastaların patoloji preparatları geriye dönük, tekrar değerlendirilerek histopatolojik olarak tümör gerileme skorlaması yapıldı. SKC uygulanan hastaların inkontinans durumunu ve inkontinansı olan hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Wexner inkontinans skorlama anketi yapılarak, skoru 1 puan veya daha fazla olan hastalara fekal inkontinans yaşam kalite değerlendirme anketi yapıldı. Anket çalışması telefonla veya yüz yüze görüşülerek yapıldı. Çalışmaya dahil olan olgular için neoadjuvan tedavi sonrası tümör boyutunda küçülme, evre gerilemesi, pelvik radyoterapi akut dönem komplikasyonları, erken postoperatif morbidite ve SKC oranları açısından değerlendirme yapıldı. Hartman prosedürü uygulanan, neoadjuvan tedavi almayan ve neoadjuvan tedavi almalarına karşın opere edilmemiş alt-orta rektum kanserli

hastalar çalışma dışı bırakıldı. Planlama aşamasında çalışma projesi hazırlanarak GATA yerel etik kurulundan 17.05.2011 tarihli ve 1491-54-11/1539-1542 sayılı onay alındı.

**Neoadjuvan Tedavi Protokolü:** Tedavi planlaması tümörün klinik evresi, tümör lokalizasyonu ve hastanın komorbiditeleri dikkate alınarak yapılmıştı. Hastalara Co-60 teleterapi cihazı ile dört alan RT protokolü ile ışınlama yapılmıştır. RT, 1.8 Gy/fr/gün veya 2 Gy/fr/gün olacak şekilde haftada 5 günlük uygulamayla 23-25 fraksiyonda toplam 45-50 Gy dozunda uygulandı. RT'nin ilk ve son üç günü 350-400 mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda 5-FU ve 20 mg/m<sup>2</sup>/gün Ca Lökoverin uygulanmıştır. Üç hastaya ise toplam 25 Gy, 5 fraksiyonda ve günlük 5Gy dozunda uygulama yapılmıştır. Olgular RT sonrası 4-8 hafta içinde opere edilmiştir. 25 Gy radyoterapi uygulanan iki hasta uygulamadan 1 hafta sonra opere edilmiştir. Tedavi sonrası nKRT'ye bağlı oluşan akut dönem komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

**Evreleme ve Histopatolojik Değerlendirme:** Tüm olgulara TNM (AJCC 7th.) evreleme sistemi kullanılarak neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası klinik evreleme ile cerrahi sonrası histopatolojik evreleme yapıldı.

**İstatistiksel Değerlendirme:** İstatistiksel analizler için "SPSS 15.0 for Windows" paket programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada normal dağılıma uyan değişkenler için t testi, uymayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Wilcoxon testi, kesikli değişkenler için Mc Nemar testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. P<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Lokal ileri rektum kanseri nedeniyle neoadjuvan tedavi alan 88 hasta çalışmaya alındı. Hastaların kadın erkek oranı 3/5, yaş ortalaması 54.57±14.73 (21-78) olarak tespit edildi. Patolojik değerlendirme sonucu tümörlerin %86.4 oranında adenokarsinom ve %12.5 oranında müsinöz karsinom olduğu görüldü. Bir olguda patoloji sonucu taşlı yüzük hücreli karsinom olarak rapor edilmişti. Diferansiyasyon dereceleri açısından yapılan değerlendirmede %85.2 oranla en sık, orta derecede diferansiye tümör izlendi. Tümörlerin %11.4'ü az diferansiye %3.4'ü ise iyi diferansiye olarak raporlanmıştı. Tedavi sonrası KRT'ye bağlı bir hastada grade IV hematolojik komplikasyon ve 2 hastada grade III komplikasyon izlenmiştir. En sık %40.9 oranında cilt ve %39.8 oranında alt GİS ile ilgili komplikasyonlar izlenmiştir.

Neoadjuvan tedavi öncesi ile postoperatif histopatolojik tümör boyularının karşılaştırılmasında, tümör boyutlarındaki gerileme

istatistiksel olarak anlamlı derecede idi ( $p<0.001$ ). Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası tümör boyutları, klinik evrelemesi ile postoperatif histopatolojik evrelemesi T, N, ve evre için ayrı ayrı olarak Tablo 1-4'de verilmiştir. Neoadjuvan tedavi öncesi klinik N evresi ile Patolojik N evresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede gerileme olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ ).

**Tablo 1.** Makroskopik tümör boyutları

Makroskopik Tümör Boyutları	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	Min-Mak
Neoadjuvan tedavi öncesi	5.02 $\pm$ 1.47 cm	5 cm	2 – 8 cm
Neoadjuvan tedavi sonrası	3.81 $\pm$ 1.45 cm	4 cm	1 – 8 cm
Patolojik	2.84 $\pm$ 1.63 cm	3 cm	0 - 6.5 cm

**Tablo 2.** Klinik ve histopatolojik T evreleri

	nKRT Öncesi		nKRT Sonrası		Histopatolojik	
	n	%	n	%	n	%
T1	0	0	0	0	3	3.4
T2	1	1.1	10	11.4	11	12.5
T3	75	85.2	68	77.3	60	68.2
T4	2	2.3	2	2.3	5	5.7
T4 <sup>a</sup> T4 <sup>b</sup>	10	11.4	8	9.1	5	5.7
Patolojik Tam Yanıt					4	4.5

**Tablo 3.** Klinik ve histopatolojik N evreleri

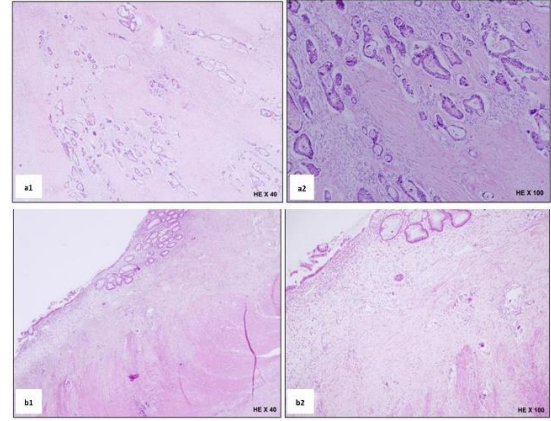
N Evresi	nKRT Öncesi		nKRT Sonrası		Histopatolojik	
	n	%	n	%	n	%
N0	5	5.7	22	25.0	37	42.0
N1 (N1a-N1b-N1c)	37	42.0	38	43.2	35	39.8
N2a	11	12.5	11	12.5	6	6.8
N2b	35	39.8	17	19.3	10	11.4

**Tablo 4.** Klinik ve histopatolojik TNM evreleri

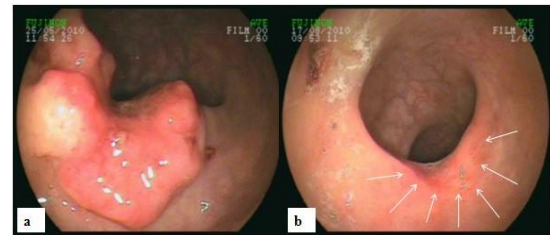
Evre	nKRT Öncesi		nKRT Sonrası		Histopatolojik	
	n	%	n	%	n	%
I	0	0	6	6.8	10	11.4
IIa	5	5.7	15	17.0	21	23.9
IIb	0	0	1	1.1	1	1.1
IIc	0	0	0	0	1	1.1
IIIa	1	1.1	3	3.4	4	4.5
IIIb	44	50.0	43	48.9	34	38.6
IIIc	38	43.2	20	22.7	13	14.8
Patolojik Tam Yanıt					4	4.5

Hastaların 43'ünde (%48.86) neoadjuvan tedavi sonrası yapılan klinik evreleme ile patolojik evrelemenin aynı olduğu izlendi. Hastaların 11'inde (%12.5) aşağı, 34'ünde ise (%38.63) yukarı evreleme yapılmıştı.

Neoadjuvan tedavi sonrası dört (%4.5) hastada pTY olduğu izlendi. Kalan hastalardan 32'sinde orta derecede, 26'sında minimal ve 26'sında zayıf yanıt alınmıştı. Sırasıyla minimal yanıt alınan ve tam yanıt alınan hastalarımıza ait örnek histopatolojik görüntüler Şekil 1'de, patolojik tam yanıt elde edilen hastalardan bir tanesinin neoadjuvan tedavi öncesi



**Şekil 1.** a1, a2: minimal yanıt, b1, b2: tam yanıt. (Sırasıyla x40 ve x100 büyütme görüntüleri)



**Şekil 2.** Patolojik tam yanıt alınan hasta. a: nKRT öncesi b. nKRT sonrası

ve sonrası kolonoskopik görüntüsü Şekil 2'de verilmiş olup, tedavi sonrası tümör dokusu tamamen kaybolmuş ve yerini fibroze bırakmıştır.

Hastaların 32'sine APR ve 56'sına SKC [47 hastaya; aşağı anterior rezeksiyon (AAR), 8 hastaya; çok aşağı anterior rezeksiyon (ÇAAR), 1 hastaya; intersfinkterik rezeksiyon (İSR)] uygulanmıştı. APR veya SKC uygulanan hastalar için ortalama tümör yerleşim seviyeleri ve seviyeye göre sfinkter korunma oranları Tablo 5'te verilmiş olup sfinkter korunan ve korunmayan gruplar arasında seviye açısından karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.001$ ).

**Tablo 5.** Tümör yerleşim seviyeleri ve seviyeye göre sfinkter korunma oranları

	Tümör yerleşim seviyeleri		
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	Min – Maks
Toplam (n=88)	6.40 $\pm$ 2.23 cm	7 cm	2 – 11 cm
Sfinkter korunanlarda (n=56)	7.53 $\pm$ 1.66 cm	7 cm	4 – 11 cm
Sfinkter korunmayanlarda (n=32)	4.43 $\pm$ 1.66 cm	4 cm	2 – 8 cm
Seviyeye göre sfinkter korunma oranları			
	n	%	
$\leq 6$ CM (45.5%)	Sfinkter korunan	13	<b>32.5</b>
	Sfinkter korunmayan	27	67.5
7CM $\leq$ (54.5%)	Sfinkter korunan	43	<b>89.6</b>
	Sfinkter korunmayan	5	10.4
Toplam	Sfinkter korunan	56	<b>63.6</b>
	Sfinkter korunmayan	32	33.4

Cerrahi piyeeslerde ortalama 2.20±2.21 maligin lenf nodu olduğu izlendi. SKC uygulanan 56 hastadan 4'ünde distal cerrahi sınırın bir cm'den az, dokuz hastada 1-2 cm arası ve 43 hastada 2 cm'den fazla olduğu görüldü.

Hastalarda, erken postoperatif dönemde %20.5 oranında komplikasyon izlenmişti. En sık komplikasyon 12 hasta ile yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonuydu. Bir hastada ise anastomoz kaçağı gelişmişti. Erken postoperatif komplikasyon açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.604).Korelasyon testlerinde, tümör seviyesi ile wexner skorları arasında negatif yönde, orta düzeyde (R=-0.363) istatistiksel olarak anlamlı (p=0.01) bir ilişki bulunmuştur. Wexner skorları ile yaşam biçimi skorları arasında negatif yönde, orta düzeyde (R=-0.595) istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001), üstesinden gelme skorları arasında negatif yönde, orta düzeyde (R=-0.526) istatistiksel olarak anlamlı (p=0.001) bir ilişki bulunmuştur.İSR ve ÇAAR uygulanan hastalarla AAR yapılan hastaların wexner ve FIQL skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Wexner skoru için p değeri; 0.094, FIQL skoru alt maddeleri için p değerleri; 0.604, 0.944, 0.732, 0.180'dir)

## Tartışma

Kısa tedavi süresi, erken ameliyat, düşük maliyetler ve daha iyi hasta uyumu nedeniyle kısa süreli nRT (5x5 Gy) yaklaşımı avantajlı görünmesine karşın geç toksisite oranında yükselmeye neden olmakta ve radyoterapiden sonra birkaç haftalık bekleme süresine izin verildiğinde gözlenen bir durum olan tümör boyutunda küçülme olmamaktadır (16,17). Ek olarak, toksisiteyi artırabilme ihtimalinden dolayı bu yaklaşımda kemoterapi, radyoterapi ile kombine edilememektedir. Uzun süreli preoperatif RT rejiminde çoğu kez tümörün radyasyona duyarlılığını artırmak için eş zamanlı kemoterapi eklenmektedir. Hastalarımızın 85'ine uzun dönem nKRT, kalan 3 hastaya ise kısa dönem yüksek doz RT uygulanmıştı. En az dört hafta beklendikten sonra opere edilen 85 hastamızın 71'inde (%80.7) downsizing izlendi. Bujco ve ark.'nın çalışmasında uzun dönem nKRT uygulamasında kısa dönem tedaviye oranla tümör boyutunda ortalama 1.9 cm gerileme olduğu izlenmiş (14). Bujco ve ark. 4596 hastayı içeren sistematik derlemelerinde ise ortalama tümör boyunda nKRT alanlarla kontrol grubu arasında 2 cm kadar fark olduğu belirlemişler (15). Hastalarımızda da tümör boyutu açısından, literatürle uyumlu olarak makroskopik değerlendirmede yaklaşık 2cm'lik küçülme olduğu izlendi.

Neoadjuvan tedavilerin birincil amacı sfinkter koruyucu cerrahi oranlarını artırmak olmasa da sınırdaki vakalarda distal rezeksiyon sınırında

gerileme olan hastalarda sfinkter koruyucu cerrahi oranlarını artırdığını belirten yayınlar mevcuttur(12). Primer sonuç ölçütü olarak SKC değerlendiren Bujco ve ark.'nın çalışmasında 316 hasta uzun dönem nKRT ve kısa dönem RT gruplarına randomize edilmiş ve sonuçta SKC açısından iki kol arasında bir fark bulunamamıştır (14). Bu çalışmada nKRT grubunda %15, RT grubunda ise %1 pTY izlenmiştir. SKC açısından preoperatif RT veya nKRT verilen toplam 4596 hasta içeren 10 randomize çalışmanın sistematik analizinde tümör boyutunda küçülmeden sonra bile SKC'nin daha olası olduğu doğrulanamamıştır. Bu çalışmada da nKRT alanlarda sfinkter korunma oranları genellikle %50-70 arasında izlenmiş(15). nRT ile cerrahiye karşılaştıran ve nRT ile nKRTyi karşılaştıran iki COCHRANE sistematik analizinde de neoadjuvan tedavi rejimlerinin SKC oranlarını artırdığı doğrulanamamıştır (11,13). Alman CAO/ARO/AIO-94 çalışmasında isenKRT ile tedavi öncesi cerrah tarafından APR kararı verilen 194 hastada SKC oranının arttığı bildirilmiştir (18). Neoadjuvan tedavi sonrası SKC oranlarının değişmediğini belirten yayınlarda ortak neden olarak cerrahların hastalara uygulayacakları cerrahi tedavi yöntemine neoadjuvan tedavi öncesi karar vermeleri ve neoadjuvan tedavi sonrası alınan yanıtı bakmaksızın planladıkları cerrahi uygulamaları gösterilmiştir (14). Ayrıca Bujco ve ark.'nın (15) metaanalizlerinde tümörde neoadjuvan tedaviye bağlı görülen çevresel çekilmenin (shrinkage) anal kanala yakın tarafta daha az olduğu, bunun da rektum distalinin proksimaline oranla daha az mobil olmasından kaynaklandığı vurgulanmış, bu asimetric küçülmenin distal cerrahi sınır güvenliğini tehlikeye atma ihtimalinin de sfinkter korunma oranlarında etkili olduğu bildirilmiştir. Değişik çalışmalarda neoadjuvan tedavi sonrası uygulanan SKC oranları farklılık göstermekle birlikte orta ve alt rektum birlikte değerlendirildiğinde %50-%70 arasında değişmektedir (10,11,13). Geleneksel cerrahi ilkeler, cerrahın eğilimleri ve tecrübesi sfinkter SKC'de neoadjuvan tedaviden daha önemli bir etken gibi görünmektedir. Kliniğimizde de benzer bir yaklaşım sözkonusudur. Hastalara uygulanacak cerrahi tedavi multidisipliner bir ekiple planlanmakta ve neoadjuvan tedavi sonrası önceden planlanan cerrahi tedavi aynen uygulanmaktadır. Distal tümör sınırında belirgin gerileme olan birkaç hasta dışında bu uygulamada bir değişiklik olmamıştır. Neoadjuvan tedavi alan 88 hastanın 56'sına SKC uygulanmışken 32'sine APR uygulanmıştır. Tümör seviyesine göre değerlendirme yapıldığında 7 cm ve üzeri lokalizasyonlu lezyonlarda %89.6 oranında 6cm ve aşağı yerleşimli lezyonlarda ise %32.5 oranında SKC uyguladığımızı gördük. Tüm lokalizasyonlarda ise (alt ve orta rektum için) sfinkter korunma oranı %63.6 idi. Bu oranın literatürle uyumlu olduğu değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu



neoadjuvan tedavi alan alt ve orta rektum tümörü olan hastalar olduğu için üst rektum tümörleri çalışma dışında kalmıştır. Dolayısıyla bizim çalışmamızda bulduğumuz toplam %63.6 oranı orta ve alt rektum tümörlerini kapsamaktadır. Alt, orta ve üst rektum birlikte değerlendirildiğinde bu oran çok daha fazla olacaktır. Alt rektum tümörlerinde özellikle 5 ve 6. cm lokalizasyonlu lezyonlarda sfinkter korunma oranlarını etkileyen en önemli faktör eksternal anal sfinkterlerin lezyon tarafından infiltre edilip edilmemesidir. Bu infiltrasyonu değerlendirmede transrektal ultrasonografi (TRUS) ve endorektal coil MR ön plana çıkmaktadır. Özellikle deneyimli bir radyolog tarafından yapılan TRUS, bize sağlıklı bir değerlendirme yapma imkanı verecektir. TRUS ve/veya endorektal coil MR ile değerlendirmede eğer eksternal anal sfinkter tutulumu yoksa intersfinkterik rezeksiyon yöntemi ile hastaların bir kısmında daha sfinkter koruyucu cerrahi uygulanabilecektir.

Neoadjuvan tedavi tümörde belirgin histopatolojik değişikliklere neden olmaktadır. Bu hastalarda piyesin, histolojik incelemesi sonucu kalıntı tümörün stromal doku ile birlikte değerlendirilmesi yapılarak tümör gerileme skorlaması yapılmalıdır. İlk olarak Drowak tarafından tanımlanmış olan tümör regresyon derecesinin, yapılan birçok çalışmada ve AJCC 7. baskısında hastaliksiz sağkalım için bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (7,19,20). Patolojik tam yanıt oranları çalışmalarda % 5 ile %28 arasında değişmekte ve özellikle RT uygulamasına oranla KRT uygulamasında bu oranın arttığı vurgulanmaktadır (7-11,19,20). Bizim hastalarımızda patolojik tam yanıt 4 hastada ve %4.5 oranında tespit edilmiştir. Bu oran literatürle bildirilen oranlara göre daha düşüktür. Bunun nedenlerinden bir tanesi, çalışmamız 10 yıllık süreci ilgilendirdiğinden, özellikle ilk dönemlerde neoadjuvan tedavi kararı verilen hastalardaki tümörlerin kitlesel olarak daha büyük ve daha ileri evre olması olabilir.

2007 yılında yayımlanan bir COCHRANE sistematik analizinde 28 çalışma değerlendirilmiş ve nRT'nin SKC açısından avantaj sağlamadığı bildirilmiştir. Bu hastalarda pelvik ve perineal yara komplikasyonları ile uzun dönemde anorektal ve seksüel disfonksiyonların RT ile arttığı ve tedavi protokolüne kemoterapinin eklenmesi ile patolojik tam yanıtın arttığı değerlendirilmiştir (11). İki ayrı randomize klinik çalışmada da lokal ileri evre rektum kanserli hastalarda tek başına preoperatif radyoterapiye oranla preoperatif kemoradyoterapinin daha üstün antitümör aktivitesine sahip olduğunu gösterilmiştir (7,12). Bu çalışmalarda SKC açısından sınırlı bir fayda olduğu bildirilmiştir. Gerard ve ark. yaptığı Fransız FFCD 9203 çalışmasında, 762 lokal ileri evre rektum kanserli hasta preoperatif radyoterapi (45Gy) ve 5-FU/Lökoverin kemoterapisinin eklendiği

kemoradyoterapi grubuna randomize edilmiştir (21). Çalışmada nKRT'nin nRT ile karşılaştırıldığında pTY'yi artırdığı gösterilmiştir (21). 2009 yılına yayımlanan COCHRANE sistematik analizinde nRT ve nKRT etkinliği karşılaştırılmış. Toplam 2404 hastanın değerlendirilmesi sonucu, kemoradyoterapi ile pTY'nin arttığı, SKC açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca kemoterapinin grade III-IV toksisite oranlarını attığı belirtilmiştir (13). Alman CAO/ARO/AIO-94 çalışmasında LİRK için nKRT, postoperatif kombine tedaviyle karşılaştırılmış ve preoperatif yaklaşımda, lokal nüksle birlikte akut/kronik toksisite daha az olarak değerlendirilmiştir (18). Braendengen ve ark. 207 hastayı içeren çalışmasında, LİRK'lı hastalarda preoperatif RT tek başına yada KT ile birlikte kullanılarak hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmıştır (8). Hastalarda RT'ye kemoterapi eklenmesi ile istatistiksel olarak daha yüksek oranda patolojik tam yanıt (%16'ya karşı %7), elde edilmiş (8). Buna karşın grade 3 ve 4 toksisite (başlıca gastrointestinal) anlamlı olarak nKRT uygulanan hastalarda daha sık görülmüştür (%29 a karşı %6) (8). Radyoterapiye bağlı toksisite radyasyonun başlangıcından kısa süre sonra oluşur ve sıklıkla 3-10 hafta devam eder. Bazı hastalarda semptomlar çok şiddetlidir ve tedavinin kesilmesi zorunlu olabilir. Geç toksisite tedaviden birkaç ay sonra gelişir. Radyasyon bölgesine ve doza bağlı olarak semp-tomlar değişebilir. Radyoterapiye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar The European for Research and Treatment of Cancer grubu (EORTC) ve Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) tarafından derecelendirilmiştir (22,23). Hastalarımızda neoadjuvan tedaviye bağlı olarak 1 hastada grade IV ve 2 hastada grade III komplikasyon izlendi. Ençok %40.9 oranı ile cilt ve %39.8 oranı ile alt GİS ile ilgili komplikasyonlar izlendi. İzlenen diğer komplikasyonlar grade I-II seviyesindeydi. Literatürle karşılaştırıldığında grade III-IV komplikasyon oranının belirgin olarak düşük olduğu ve dört alan radyoterapi uygulamasının bunda etkili olabileceği değerlendirildi.

Neoadjuvan radyoterapiye bağlı olarak görülen özellikle kronik dönem komplikasyonlar da hastaların yaşam kalitesini ve sfinkter fonksiyonlarını önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Çalışmalarda neoadjuvan tedavi protokollerinin ve uygulanan cerrahi prosedürlerin bir dereceye kadar seksüel, üriner ve sfinkter fonksiyon bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir (11). Bir prospektif çalışmada nKRT'nin anal sfinkter dinlenme ve sıkma başınlarını anlamlı olarak düşürdüğü bildirilmiştir (24). Van De Velde ve ark. ameliyat öncesi radyoterapi alan AAR'li hastalarda fekal inkontinans oranını %61.5, almayanlarda ise %38.8 olarak bulmuşlardır (25). Benzer bir çalışmada da bu oran %57'ye karşı %26 olarak bildirilmiştir (26). SKC uyguladığımız ve ulaşabildiğimiz 49 hastanın wexner ile değerlendirmesi sonucu 19'unda hafif

derecede, 13'ünde orta derecede ve 5'inde ileri derecede inkontinans gelişmişti. Değişik derecelerde inkontinans olan hastaların yaşam kalite değerlendirme anketi (FIQLI) ile değerlendirilmesi sonucu, hastalarda normale göre yaşam kalitesi açısından belirgin düşüş olmadığını tespit ettik. Literatürde özellikle neoadjuvan tedavilerin sfinkter fonksiyonları üzerine belirgin etkileri olduğu değerlendirilmekte ancak bu etkinin ne kadarının radyoterapiye ne kadarının cerrahiye bağlı olduğu net olarak değerlendirilememektedir. Biz de neoadjuvan tedavi ve takiben cerrahi uyguladığımız hastalarımızdaki bu sonuçların kabul edilebilir düzeyde olduğunu değerlendirdik.

Rektum kanserlerinde tüm görüntüleme tetkiklerine rağmen ameliyat öncesi dönemde halen yukarı ve aşağı evreleme sorunu mevcut olup, bu tümörün çevresinde yaptığı doku reaksiyonları, inflamasyon ve fibrozisten kaynaklanmakta ve MR ve TRUS ile bu reaksiyonların tümörden ayırt edilmesinde zorluklar yaşanmaktadır. Tümörün yukarı evrelenmesi %6-22 oranlarında görülürken aşağı evreleme daha düşük oranda ve %1-13 oranında görülmektedir (27,28). Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası yapılan klinik evreleme ile histopatolojik evrelemeyi karşılaştırdığımızda 88 hastadan 43'ünde (%48.86) klinik evrelemenin patolojik evrelemeyle aynı olduğu izlendi. Hastaların 11'inde (%12.5) aşağı evreleme, 34 hastada ise (%38.63) yukarı evreleme yapılmıştı. Yukarı evrelemenin literatürle karşılaştırıldığında fazla olduğunu gördük. Sonuçta tüm rektum kanserli hastalar preoperatif dönemde multidisipliner bir ekiple, MR, ERUS ve BT'nin birlikte değerlendirilmesiyle evrelendirilmeli, gereğinde PET tetkikinden de faydalanılarak sistemik tutulum varsa ortaya konmalı, özellikle yaşlı hastaların komorbiditeleri ve sfinkter fonksiyonları objektif kriterlerle ortaya konmalı ve uygulanacak tedavi hasta bazında planlanmalıdır.

Histopatolojik değerlendirme sonucu tümörler %85.2 orta derecede diferansiye, %3 diferansiye ve %10 az diferansiye olarak rapor edilmişti. Ayrıca, %86.4 oranında adenokarsinom, %12.5 oranında müsinöz karsinom ve %1.1 oranında taşlı yüzük hücreli karsinom izlendi. Diferansiyasyon dereceleri ve histopatolojik tümör tiplerinin oranı literatürle uyumluydu (10).

Bin onbir hastanın değerlendirildiği EORTC 22921 çalışmasında cerrahi sonrası değerlendirmede neoadjuvan radyoterapi alanlarda ortalama 9 adet ve neoadjuvan kemoradyoterapi alanlarda ortalama 7 adet lenf nodu eksize edildiği ve malign lenf nodu sayılarının nRT grubunda ortalama 0.86, nKRT grubunda ortalama 1.52 olduğu bildirilmiştir (10). Hastalarımızda çıkardığımız lenf nodu sayısı ortalama  $14.13 \pm 7.87$  olup malign lenf nodu sayısı ortalama  $2.20 \pm 2.81$ 'dir. Sonuçta neoadjuvan tedavi sonrası çıkarılan ortalama lenf nodu sayıları literatürle uyumlu olup çıkarılması önerilen 12 adet

lenf nodu sayısında sağlandığı görülmektedir (10,19,29). Ayrıca çalışmamızda, histopatolojik N0 %42 oranında, downstaging ise 58 hasta ile %65.9 oranında idi. Bu oranlarda literatürle uyumlu olarak değerlendirildi. Sonuç olarak; neoadjuvan tedavi sonrası hastalar rektal digital muayene, MR, TRUS, rijit rektoskopi ile ayrıntılı olarak tekrar incelenmeli ve distal tümör marjiniinde çekilme olan hastalar İSR dahil sfinkter koruyucu cerrahi açısından tekrar değerlendirilmelidir. Hastaya planlanacak adjuvan tedavi için hastanın ilk yapılan klinik evrelemesi baz alınmalı, ancak neoadjuvan tedavi sonrası uygulanacak cerrahi açısından ilk klinik evrelemesi ile birlikte neoadjuvan tedavi sonrası yapılan değerlendirmesinde göz önünde bulundurulmalıdır. Mevcut bilimsel veriler ışığında rektum kanserinin primer ve küratif tedavi yöntemi patolojik tam yanıt alınan hastalar dahil cerrahidir. Ancak özellikle patolojik tam yanıt alınan ve distal tümör marjiniinde çekilme olan hastalar uygulanacak cerrahi öncesi sfinkter koruyucu cerrahi açısından mutlaka tekrar değerlendirilmelidir.

#### Teşekkür

Makalenin yazımında çok katkısı bulunan ve makalenin yazarlarından değerli bilim insanı Prof. Tbp. Tuğg. Yusuf PEKER, maalesef makalenin de konusu olan kolon kanserinden dolayı 5 Eylül 2015 tarihinde ebediyete kavuşmuştur. Hocamıza teşekkürü bir borç biliriz.

**Etik Kurul Onayı:** Gülhane Askeri Tıp Akademisi Yerel Etik Kurulu'ndan 17.05.2011 tarihli ve 1491-54-11/1539-1542 sayılı onay alınmıştır.

#### Kaynaklar

1. Miles, WE. A Method of Performing Abdomino-Perineal Excision for Carcinoma of the Rectum and of the Terminal Portion of the Pelvic Colon. (1908, Reprinted from LANCET II:1812-1813. 1908) CA Cancer J Clin.1971;21:361-4.
2. Dixon CF. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. Ann Surg. 1948;128:425-42.
3. Goligher JC. Resection with restoration of continuity in the treatment of carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Postgrad Med J. 1951;27:568-75.
4. Hermanek P, Gall FP. Safe aboral distance in the sphincter-preserving resection of the rectum. Chirurg. 1981;52:25-9.
5. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. Ann Surg. 1983;198:159-63.
6. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med. 2001;345:638-46.
7. Bosset JF, Calais G, Daban A. Does the addition of chemotherapy to radiation increase acute toxicity in patients with rectal cancer; Report of 22921 EORTC phase 3 trial. J Clin Oncol. 2003;21:294.
8. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:3687.

9. Claus Rödel, Peter Martus, Thomas Papadopoulos, et al. Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8688-96.
10. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced Tumorocidal Effect of Chemotherapy With Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Preliminary Results—EORTC 22921. *J Clin Oncol.* 2005; 23:5620-7.
11. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2): CD002102.
12. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1114-23.
13. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, Issue 1. Art.No.: CD006041.
14. Bujko K, Nowacki MP, Nasirowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol.* 2004;72:15-24.
15. Bujko K, Kepka L, Michalski W, et al. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol.* 2006;80:4-12.
16. Swedish Rectal Cancer Trial. Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared to surgery alone in resectable rectal carcinoma. *Eur J Surg.* 1996;162:397-402.
17. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomised trial. *J Clin Oncol.* 1999;17:2396-402.
18. Sauer R. Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German rectal cancer study (CAO/ARO/AIO-94). *Int J radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:124-5.
19. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *Colon and Rectum. AJCC Cancer Staging Manual* 7th. Printing, 2010, page:143-164.
20. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int j Colorectal Dis.* 1997; 12: 19-23.
21. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC0 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24:4620-5.
22. www.rtog.org Research Associates Adverse Event Reporting Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria.aspx erişim tarihi: ocak 2011
23. www.rtog.org Research Associates Adverse Event Reporting RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema.aspx erişim tarihi: ocak 2011
24. Canda AE, Terzi C, Gorken IB, et al. Effects of preoperative chemoradiotherapy on anal sphincter functions and quality of life in rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis.* 2010 Feb;25(2):197-204.
25. Lange MM, den Dulk M, Bossema ER, Maas CP, Marijnen CAM, Van De Velde CJH. Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. *Br J Surg.* 2007;94:1278-84.
26. Pollack J, Holm T, Cedermark B, Holmström B, Mellgren A. Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:345-52.
27. Maier AG, Barton PP, Neuhold NR, Herbst F, Teleky BK, Lechner GL. Peritumoral tissue reaction at transrectal US as a possible cause of overstaging in rectal cancer: Histopathologic correlation. *Radiology.* 1997;203:785-9.
28. Tio TL, Coene PPLO, van Delden OM, Tytgat GNJ. Colorectal carcinoma: Preoperative TNM classification with Endosonography. *Radiology.* 1991;179:165-70.
29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer, V.2.2010. www.nccn.org. Erişim tarihi Mart 2010

# Coronary Artery Fistulas in Adults: Evaluation with Coronary CT Angiography

## Yetişkinlerde Koroner Arter Fistülleri: Koroner BT Anjiyografi ile Değerlendirme

Serap BAŞ

İstanbul Yeni Yüzyıl University, Gaziosmanpaşa Hospital, Department of Radiology, İstanbul

### Öz

Bu çalışmada, kurumumuzda koroner BT Anjiyografi (BTA) uygulanan erişkin hastalarda koroner arter fistüllerinin (KAF) prevalansını ve tiplerini, özellikle köken, seyir, terminasyon ve ilişkili anomalilere odaklanarak değerlendirmeyi amaçladık. Ağustos 2006-Ağustos 2020 tarihleri arasında kurumumuzda EKG-gated koroner BTA yapılan 2462 hasta çalışmaya alındı. KAF tanısı alan 11 hastanın kayıtlarını bulduk. Değerlendirme, fistül orifis ve drenajını, koroner arter hastalığının varlığını, ilişkili konjenital veya edinilmiş anomalileri ve komşu yapılarla ilişkilerini içeriyordu. 2462 hastanın 11'inde (%0.44) (7 kadın, 4 erkek; yaş aralığı 35-73 yaş, ortalama= 55.2 yaş, SD±11.38) KAF'lara koroner BTA tanısı konuldu. 7 vaka tek fistül damarı ve dört vaka birden fazla fistül damarı vardı. 11 CAF arasında, 11 Sol Ana Koroner Arter kaynaklı ve altı Sağ Koroner Arter kaynaklı dahil olmak üzere 17 fistül vardı. 17 fistüle ait drenaj bölgelerine ilişkin dağılım sıklığı şu şekildeydi: dokuz pulmoner arter, olgu iki sol ventrikül, iki sağ ventrikül, iki koroner sinus, bir sol bronşiyal arter, bir sol atriyum. 3D rekonstrüksiyonlu kardiyak BTA; bölge, kaynak sayısı ve drenaj bölgeleri ve ilişkili anomaliler dahil olmak üzere KAF'lerin karmaşık anatomisini doğru bir şekilde değerlendirmek için güvenli ve kolay şekilde kullanılabilir. Bu bilgiler tedavi planlaması ve hastaların takibi açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner Anjiyografi, Koroner Arter Fistülleri, Koroner BT Anjiyografi

### Abstract

In this study, we aimed to evaluate the prevalence and types of coronary artery fistulas (CAFs) with a special focus on origin, course, termination, and associated anomalies in adult patients who underwent coronary CT Angiography (CTA) at our institution. 2462 patients who underwent ECG gated coronary CTA at our institution between August 2006 and August 2020 were included. We found the records of 11 patients who had the diagnosis of CAF. The assessment included the vessels of origin, the drainage vessels, the presence of coronary artery disease, combined congenital or acquired anomalies, and the relations with the adjacent structures. The CAFs were diagnosed with coronary CTA in 11 of 2462 patients (0.44%) (7 women, 4 men; age range 35-73 years, mean=55.2 years, SD±11.38). There were 7 cases of single fistula vessel and four cases of multiple fistula vessels. Among 11 CAFs there were 17 fistula vessels involved, including 11 Left Main Coronary Artery originated vessels and six Right Coronary Artery originated vessels. There were 17 drainage sites and distribution frequency were as follows: nine cases with pulmonary artery two cases with left ventricle, two cases with right ventricle, two cases with coronary sinus, one case with the left bronchial artery, one case with left atrium. Cardiac CTA with 3D reconstruction can be used to accurately assess the complex anatomy of CAFs, including site, the number of origins and drainage sites, and associated anomalies. This information is important for planning the treatment and the follow-up of the patients.

**Keywords:** Coronary Angiography, Coronary Artery Fistulas, Coronary CT Angiography

### Introduction

The coronary artery fistulas (CAFs) are abnormal connections between coronary arteries and any of the four chambers of the heart or any of the great vessels (superior vena cava, pulmonary artery, pulmonary veins, or coronary sinus (1,2). Several studies report the presence of CAFs in 0.3% of the patients presenting with congenital heart disease, in 0.06% of children undergoing echocardiography, and in 0.13-0.22% of adults undergoing conventional coronary angiography (CAG) (3). Ethnic groups and gender do not affect the incidence of CAFs. They are usually congenital but acquired forms have been reported in the literature.

Congenital forms are due to the persistence of intramyocardial trabecular connections formed by endothelial cells and blood lacunae that are formed initially within the cardiac venous plexus and subsequently with the epicardial coronary arteries. Acquired CAFs are due to infective endocarditis, aortic dissection, previous surgery, endomyocardial biopsy, coronary angioplasty, and bypass surgery, valve replacement, cardiac transplantation, trauma, permanent pacemaker placement, closed-chest ablation of accessory pathways, neoplasms, and iatrogenic management of Kawasaki disease (4-6). Previous studies showed that CAFs arise from the right coronary artery (RCA) in approximately 50% of the patients. The most common drainage sites detected with CAG, in decreasing frequency, are the right ventricle, right atrium, pulmonary artery, coronary sinus, left atrium, left ventricle, and superior vena cava (7,8). Possible complications of CAFs are dilatation of coronary artery, mural thrombosis, rupture, atherosclerotic deposition, aneurysm formation, calcifications, intimal ulceration, intimal rupture, medial degeneration, and side-branch obstruction (9,10).

Serap BAŞ ORCID No  
0000-0002-3607-0620

Başvuru Tarihi / Received: 28.11.2020  
Kabul Tarihi / Accepted : 25.08.2021

Adres / Correspondence : Serap BAŞ  
İstanbul Yeni Yüzyıl University, Gaziosmanpaşa Hospital,  
Department of Radiology, İstanbul  
e-posta / e-mail : serapbas579@gmail.com

The traditional diagnosis tool for CAFs is CAG. In addition to the problems associated with invasiveness, the complex configuration of the anomalous vessels and their anatomic relations with the adjacent structures may be obscured on 2D fluoroscopic images. The technical difficulty that accompanies cannulation of all of the vessels associated with the CAF may limit the precise evaluation of the presence of CAFs. With the advent of 64-slice multidetector CT in the chest and cardiac imaging, the number of incidentally found CAFs has been increasing (11-13). Given that in the coronary CT angiography (CTA), 3D images are constructed that enable easier and more precise access to the vasculature, the prevalence of CAF determined using coronary CTA may be closer to the true incidence of CAF (14).

In this study, we aimed to evaluate the prevalence and types of CAFs with a special focus on origin, course, termination, and associated anomalies in adult patients who underwent coronary CTA at our institution.

## Material and Method

This study was performed as a retrospective chart review. Ethics committee approval: İstanbul Yeni Yüzyıl University Ethics Committee permission was obtained with the letter dated 2020/07-482. In this study, 2462 patients who underwent ECG gated coronary CTA at our institution between August 2006 and August 2020 were included. We retrospectively reviewed coronary CTA reports using an electronic database and found the records of 11 patients who had the diagnosis of CAF.

Using a 64-detector row CT scanner (Somatom Sensation 64, Siemens Medical Solutions; Forchheim; Germany), coronary CTA with the synchronous electrocardiographic tracing of the patients was performed. Approximately 80 to 100ml of non-ionic contrast medium was injected at a rate of 4-6 ml/s, followed by 40-50 ml of saline solution chaser through a dual-head injector. Applied CTA parameters were as follows: collimation width 64x0.6 mm, tube potential 120 kV, tube effective current 650 to 850 mA, tube rotation time 330 ms, table feed 3.8 mm/rotation temporal resolution 83 to 165 ms, scanning time 8 to 13 seconds in inspiratory breath-hold and scan field from the tracheal carina to the diaphragm. The axial, coronal, sagittal, and oblique multiplanar reconstruction; thin-slab maximum intensity projection; and volume-rendered images were reformatted on an on-line Workstation (Wizard; Siemens Medical Solutions, Erlangen; Germany). Multiplanar reconstructed views were reformatted using a thickness of 0.6 mm with 0.4 mm intervals and the image thickness in maximum intensity projection reconstructions was either 5- or 6-mm. Different retrospective ECG gated reconstruction temporal window settings, usually

between 40% to 80% of consecutive R waves (R-R interval) in gated ECG were applied, and most reconstructions were best achieved in mid-to end-diastole (from 60% to 75% of R-R intervals).

Interpretation of CTA images of the patients was made independently by two radiologists who had 14 years and two years of experience in coronary CTA. In case of disagreement on interpretation, the radiologists would discuss the case with a third radiologist to reach a consensus.

We evaluated the characteristics of the CAFs on axial, reformatted, and volume-rendered images. The characteristics assessed included the vessels of origin, the drainage vessels, the presence of coronary artery disease, combined congenital or acquired anomalies, and the relations with the adjacent structures.

## Results

The CAFs were diagnosed with coronary CTA in 11 of 2462 patients (0.44%) (7 women, 4 men; age range 35-73 years, mean=55.2 years, SD±11.38). There were 7 cases of single fistula vessel and four cases of multiple fistula vessels. Among 11 CAFs there were 17 fistula vessels involved, including 11 Left Main Coronary Artery (LMCA) originated vessels and six Right Coronary Artery (RCA) originated vessels. The specific origin distribution frequency of fistula vessels was as follows: nine Left Anterior Descending (LAD) branches, six RCA branches, two left circumflex (LCX) branches. There were 17 drainage sites and distribution frequency were as follows: nine cases with pulmonary artery, two cases with left ventricle, two cases with right ventricle, two cases with coronary sinus, one case with the left bronchial artery, one case with left atrium.

Three of 11 patients with CAFs had lung parenchymal abnormalities such as bronchiectasis. Two of 11 patients with CAFs had coronary artery aneurysm before the fistula and one of the 11 patients had apically localized hypertrophic cardiomyopathy.

Seven of 11 patients underwent CAG, five of them at our institution, two of them at other institutions. Conventional angiography could reliably demonstrate the proximal part of the CAFs; however, the drainage sites and coexistent abnormalities could not be visualized well. For three patients that had CAFs, CAG did not show the drainage site.

Three of them received percutaneous coronary intervention and stent implantation because of severe coronary artery atherosclerosis.

One of the patients demonstrated large CAFs between RCA and pulmonary artery and LAD and RV received surgical treatment. The patient was followed up using coronary CTA after the operation (Table 1 and 2).

**Table 1.** Data of 11 patient with CAFs

	n
CAFs prevalence	11
<b>Gender</b>	
Woman	7
Man	4
<b>Amount of fistulas</b>	
Single	7
Multiple	4
<b>Associated abnormalities</b>	
Lung parenchyma	3
Coronary artery aneurysms	2
Hypertrophic cardiomyopathy	1
<b>CAG</b>	7/11
Proximal site	7/7
Distal site	3/7
<b>Surgery</b>	1

**Table 2.** Amount, origin, drainage of 11 patient with CAFs

	n
<b>Amount of CAFs</b>	17
<b>Origin</b>	
LMCA	
LAD	9
LCX	2
RCA	6
<b>Drainage</b>	
Pulmonary artery	9
Left ventricle	2
Right ventricle	2
Coronary Sinus	2
Left atrium	1
Left Bronchial artery	1

## Discussion

In our study, the prevalence of CAFs determined with coronary CTA is 0.44% and the most common type of fistula is coronary artery to pulmonary artery. Zhou et al. showed that the incidence of CAFs found by coronary CTA was 0.19%, Lim et al. showed that the prevalence of CAFs determined with coronary CTA was 0.9% (8,11). Baltaxe et al. reviewed images from 1000 selective CAG examinations of patients older than 18 years and reported two (0.2%) cases of CAFs (15). Von den Brand et al. reviewed the records of 126.595 patients who underwent CAG, including the pediatric population, and reported 62 (0.05%) cases of CAFs (16). The prevalence of CAFs may be underestimated with CAG because cannulating all of the arteries with fistulous origins is technically difficult complex configurations of the anomalous vessels and their anatomic relations with adjacent structures can be obscured on 2D fluoroscopic images (8).

*Origin and drainage sites of coronary artery fistula:* Previous studies reported that CAFs arises from the RCA in 50% of patients and from both RCA and LMCA, the most common drainage site was the pulmonary artery. In contrast to previous findings, Zhou et al. observed that most CAFs originated from either LMCA or both LMCA and RCA and the most common drainage site was the pulmonary artery (8).

Our study showed that the fistulas were mostly LMCA-originated, and the most common drainage site was the pulmonary artery. Seven of 11 patients underwent CAG, which failed to demonstrate drainage sites of three cases. The drainage sites may not be well visualized with CAG because of the severely diluted contrast medium. Lim et al. and Zhou et al. found that CAFs drained most commonly into the pulmonary arteries as in our study. According to CAG studies, the most common drainage site of CAFs was the right ventricle, which could be due to the technical limitation of CAG. The complex anatomy of CAFs would have been identified accurately only with CTA (8,11).

*Coexistent abnormalities:* In our study, one patient had a coronary to pulmonary fistula and three patients had lung parenchymal abnormalities. It was evident, however, that abnormalities in the lung parenchyma or the pulmonary vasculature were more frequent in cases of coronary to pulmonary and coronary to bronchial artery fistulas and coronary to SVC fistulas compared with other CAFs. This finding may support the hypothesis that abnormalities in the lung parenchyma or pulmonary vasculature may induce several types of acquired forms of CAF (8,17).

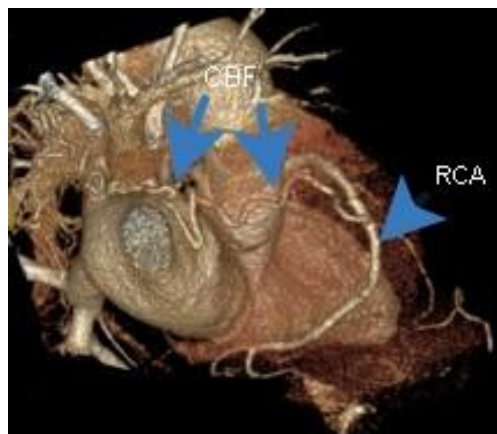
*Treatment:* The treatment of patients with CAFs depends on the size and anatomic features of the fistula, the presence of symptoms, the patient's age, and the presence of other cardiovascular diseases. In our study, only one patient underwent a ligation operation. The patient had chest pain, aneurysmatic LAD, and RCA -the pulmonary artery and LAD-right ventricle fistulas. The coronary CTA helped the surgeons with preoperative planning, as well as follow up studies.

*Amount of coronary artery fistulas:* Previous studies reported that a single fistula is much more common in up to 90% of all CAFs (10). In our study four in 11 patients had multiple fistulas; these four patients had conventional angiography and three patients had conventional angiography that missed at least one of the fistulas that had been seen on coronary CTA. The missed fistulas were small in diameter. The coronary CTA, with its capability of showing the complex geometry of coronary artery anatomy in 2D and 3D images, is emerging as a valuable tool in the non-invasive diagnosis of CAF. Multiplanar reformations can accurately show the site of origin and the termination of abnormal blood vessels. Furthermore, volume-rendered images give an excellent overview of cardiac and vascular anatomy. These advantages of coronary CTA may explain the discrepancy between the results of our study and those of previous studies in which CAG has been used and may explain the increase in the number of incidentally detected CAFs as coronary CTA has become more popular (21).

Conventional coronary angiography has been a reference standard for the diagnosis of coronary

artery disease, but it is not optimal for the evaluation of CAFs. The exact complex anatomy of the fistulous tracts is difficult to obtain using CAG, and drainage sites may not be visualized with CAG. The coronary CTA may provide motion free high-resolution images using an electrocardiographically gated technique despite the limited hemodynamic information. The multiplanar reformation can demonstrate the sites of origin and termination of abnormal blood vessels, and volume-rendered images acquired from 3D CTA data sets can provide an overview of the heart, as well as its vascular anatomy, and help surgeons to understand the anatomical complexity before surgery. The coronary CTA can provide more information than CAG for the co-existing abnormalities (21-23).

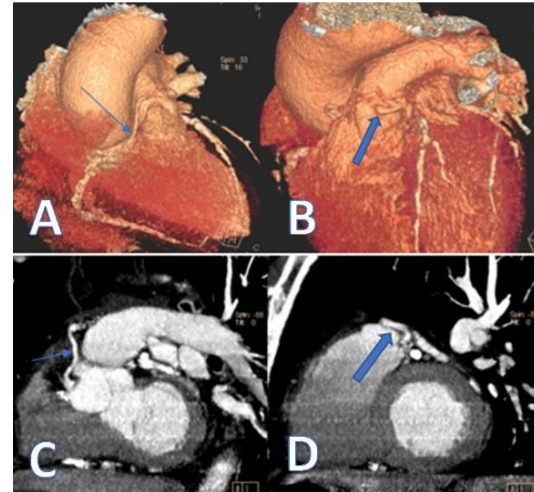
Our investigation has several limitations that should be considered. First, this is a single-center retrospective study. Second, the study population was too small for the estimation of the actual prevalence of CAFs in the general population. The number of cases in our study is not sufficient for statistical evaluation. Third, only seven of our patients had undergone conventional angiography, so no comparative study with the gold standard could be performed. Only one of the 11 patients received surgical treatment, and no patients received endovascular treatment owing to CAFs. Therefore, we lacked the data to analyze the indications of surgical or interventional treatment of CAFs, and more cases are needed for further studies (Figures 1-6).



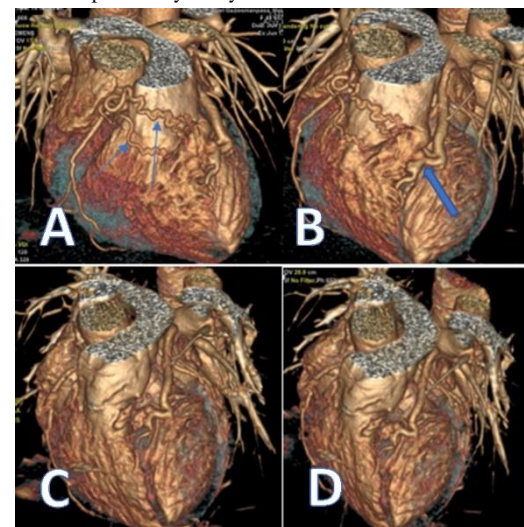
**Figure 1.** Three-dimensional volume rendered image from coronary CTA, showing that the coronary-to-bronchial artery fistula (CBF) originating from the right coronary artery (RCA) coursed through the right wall of the right atrium and connected to the left bronchial artery behind the right atrium.

In conclusion, the coronary CTA is a useful non-invasive imaging modality for the detection of CAFs. With the advent of multidetector CT in cardiac imaging, the number of incidentally found CAFs has been increasing. Given that in the CTA, 3D images are constructed that enable easier and more precise access to the vasculature, the prevalence of CAF determined using coronary CTA may be closer to the true incidence of CAF. Cardiac

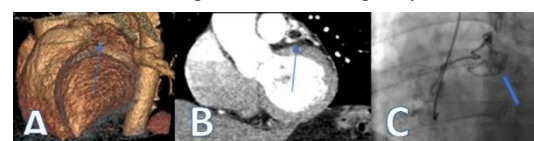
CTA with 3D reconstruction can be used to accurately assess the complex anatomy of CAFs, including site, the number of origins and drainage sites, and associated anomalies. This information is important for planning the treatment and the follow-up of the patients.



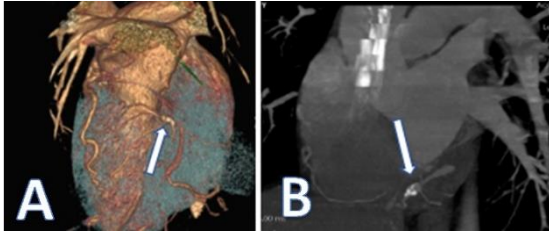
**Figure 2.** 59-year old man with anginal symptoms who was found to have two fistulas originating from the left coronary system and right coronary sinus and draining into pulmonary artery. **A**, Three-dimensional volume-rendered CTA shows right coronary sinus to main pulmonary artery fistula. **B**, Three-dimensional volume-rendered CTA shows the left coronary system to main pulmonary artery fistula. **C-D**, Maximum-intensity-protection CTA image reveals fistulas originating from right to left coronary system and draining into the main pulmonary artery.



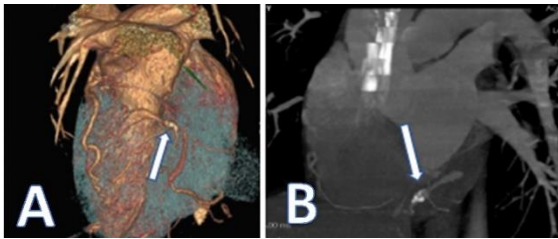
**Figure 3.** 45-year old women with angina symptoms. **A-B**, Volume rendering images show dilated and tortuous fistula originating from LAD and enters the right ventricle and multiple fistulas originating from RCA and enters the pulmonary artery (pro-op). **C-D**, After the operation CTA is used for the follow-up and fistulous completely resolved.



**Figure 4.** Volume-rendering and maximum intensity projections show tortuous fistula originating from LAD which enters pulmonary artery. **C**, Conventional angiography image shows the fistula.



**Figure 5.** 49-year old man with no symptoms. **A-B,** Volume rendering and maximum intensity projection images show fistula between left circumflex artery and left ventricle.



**Figure 6.** 35-year old man with no symptoms. **A-B,** Volume rendering and axial images show a tenuous fistulous connection between LAD and pulmonary artery.

**Ethics Committee Approval:** İstanbul Yeni Yüzyıl University Ethics Committee permission was obtained with the letter dated 2020/07-482.

## References

1. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: Complex congenital heart disease. *Circulation*. 2008;117(10):1340-50. Erratum in: *Circulation*. 2009;119(21):e547.
2. Mangunkia CV. Coronary artery fistula. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(6):2084-92.
3. Latson LA. Coronary artery fistulas: how to manage them. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(1):110-6.
4. Said SA, el Gamal MI, van der Werf T. Coronary arteriovenous fistulas: collective review and management of six new cases--changing etiology, presentation, and treatment strategy. *Clin Cardiol*. 1997;20(9):748-52.
5. Koenig PR, Kimball TR, Schwartz DC. Coronary artery fistula complicating the evaluation of Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 1993;14(3):179-80.
6. Manes MT, Pavan D, Chiatto M, et al. Fistola coronarica congenita isolata in età adulta: descrizione di un caso e revisione della letteratura [Isolated congenital coronary fistula in adult population: discussion a clinical case and review of current literature]. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2007;68(4):235-8.
7. Zenooz NA, Habibi R, Mammen L, et al. Coronary artery fistulas: CT findings. *Radiographics*. 2009;29(3):781-9.
8. Lim JJ, Jung JI, Lee BY, et al. Prevalence and types of coronary artery fistulas detected with coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(3):237-43.
9. Chaloumas D, Pericleous A, Dimitrakaki IA, et al. Coronary arteriovenous fistulae: a review. *Int J Angiol*. 2014;23(1):1-10.
10. Buccheri D, Chirco PR, Geraci S, et al. Caramanno G, Cortese B. Coronary Artery Fistulae: Anatomy, Diagnosis and Management Strategies. *Heart Lung Circ*. 2018;27(8):940-51.
11. Zhou K, Kong L, Wang Y, et al. Coronary artery fistula in adults: evaluation with dual-source CT coronary angiography. *Br J Radiol*. 2015;88(1049):20140754.
12. de Jonge GJ, van Ooijen PM, Piers LH, et al. Visualization of anomalous coronary arteries on dual-source computed tomography. *Eur Radiol*. 2008;18(11):2425-32.
13. Datta J, White CS, Gilkeson RC, et al. Anomalous coronary arteries in adults: depiction at multi-detector row CT angiography. *Radiology*. 2005;235(3):812-8.
14. Saboo SS, Juan YH, Khandelwal A, et al. MDCT of congenital coronary artery fistulas. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(3):244-52.
15. Baltaxe HA, Wixson D. The incidence of congenital anomalies of the coronary arteries in the adult population. *Radiology*. 1977;122(1):47-52.
16. van den Brand M, Pieterman H, Suryapranata H, et al. Closure of a coronary fistula with a transcatheter implantable coil. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1992;25(3):223-6.
17. Yiginer O, Bas S, Feray H. Demonstration of coronary-to-pulmonary fistula with MDCT and conventional angiography. *Int J Cardiol*. 2009;134(3):126-8.
18. Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA. Coronary artery fistulas: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol*. 2006;107(1):7-10.
19. Yoshimura N, Hamada S, Takamiya M, et al. Coronary artery anomalies with a shunt: evaluation with electron-beam CT. *J Comput Assist Tomogr*. 1998;22(5):682-6.
20. Ropers D, Moshage W, Daniel WG, et al. Visualization of coronary artery anomalies and their anatomic course by contrast-enhanced electron beam tomography and three-dimensional reconstruction. *Am J Cardiol*. 2001;87(2):193-7.
21. Zenooz NA, Habibi R, Mammen L, et al. Coronary artery fistulas: CT findings. *Radiographics*. 2009;29(3):781-9.
22. Yun G, Nam TH, Chun EJ. Coronary Artery Fistulas: Pathophysiology, Imaging Findings, and Management. *Radiographics*. 2018;38(3):688-703. Erratum in: *Radiographics*. 2018;38(7):2214.
23. Dodd JD, Ferencik M, Liberthson RR, et al. Evaluation of efficacy of 64-slice multidetector computed tomography in patients with congenital coronary fistulas. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32(2):265-70.



# Sporcularda Kronik Dental Lezyonların Kas Kuvvetine Etkisi

## The Effect of Chronic Dental Lesions on Muscle Strength in Athletes

Tuğba KOCAHAN<sup>1</sup>, Osman HAMAMCILAR<sup>1</sup>, Aydın BALCI<sup>1,2</sup>, Bihter AKINOĞLU<sup>1,3</sup>,  
Nevres Hürriyet AYDOĞAN<sup>4</sup>, Adnan HASANOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gençlik ve Spor Bakanlığı, Sporcu Eğitim, Sağlık ve Araştırma Merkezi (SESAM), Ankara

<sup>2</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Spor Hekimliği, Ankara

<sup>3</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara

<sup>4</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Muğla

### Öz

Sporcularda diş çürükleri, diş erozyonları, periodontal hastalıklar, oklüzyon bozuklukları, temporomandibular eklem bozuklukları ve orofasial yaralanmalar gibi kronik dental lezyonların yaygın görüldüğü ve bu durumun hem genel sağlığı hem de spor performansını olumsuz etkilediği bildirilmektedir. Çalışmamızın amacı ağız içinde kronik dental lezyonlardan periapikal lezyonu olan ve olmayan sporcularda diz eklemi izokinetik kas kuvvetini karşılaştırmaktır. Çalışmaya periapikal lezyonu olan (n=16; çalışma grubu) ve aynı spor branşında, aynı cinsiyette ve benzer demografik özelliklere sahip ve periapikal lezyonu olmayan (n=16; kontrol grubu) toplam 32 sporcu dâhil edildi. Tüm sporcular aynı diş hekimi tarafından tek kullanımlık muayene seti ile muayene edildi ve panoramik radyografi ile değerlendirildi. Muayene ve radyolojik değerlendirme sonrası periapikal lezyonu olan sporcular çalışma grubu olarak; periapikal lezyonu olmayan sporcular kontrol grubu olarak belirlendi. Daha sonra sporcuların diz eklemi fleksör ve ekstansör kaslarının kas kuvveti IsoMed 2000 izokinetik dinamometre ile konsantrik olarak değerlendirildi. Çalışmada ve kontrol grubunun izokinetik kas kuvveti karşılaştırmaları dağılım durumuna göre Independent Samples T test ve Mann Whitney-U testi ile analiz edildi. Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alındı. Çalışma ve kontrol grubu sporcularının 60°/sn ve 180°/sn açılma hızlarında diz eklemi fleksör ve ekstansör kaslarının konsantrik izokinetik kas kuvvetinin benzer olduğu belirlendi (p>0.05). Ağız içinde periapikal lezyonu olan ve olmayan sporcuların diz eklemi konsantrik izokinetik kas kuvvetinin olumsuz etkilenmediğini söyleyebiliriz.

**Anahtar Kelimeler:** Diş, İzokinetik, Performans, Periapikal Lezyonlar, Spor

### Abstract

It has been reported that chronic dental lesions such as dental caries, tooth erosions, periodontal diseases, occlusion disorders, temporomandibular joint disorders, and orofacial injuries are common in athletes and this situation negatively affects both general health and sports performance. Our study aims to compare the isokinetic muscle strength of the knee joint in athletes with and without periapical lesions which are chronic dental lesions in the mouth. 32 athletes with periapical lesions (n=16; study group), same gender, similar demographic characteristics, and no periapical lesions (n=16; control group) were included in the study. All athletes were examined by the same dentist using a disposable examination set and evaluated with panoramic radiography. Athletes with periapical lesions after examination and radiological evaluation as the study group; athletes without periapical lesions were determined as the control group. Then, the muscle strength of the knee joint flexor and extensor muscles of the athletes was evaluated concentrically with the IsoMed 2000 isokinetic dynamometer. Isokinetic muscle strength comparisons of the study and control groups were analyzed according to the distribution status by Independent Samples T-test, Mann Whitney-U test. The level of significance was taken as p<0.05. Concentric isokinetic muscle strengths of knee joint flexor and extensor muscles were found to be similar at 60°/sec and 180°/sec angular velocities of study and control group athletes (p>0.05). We can say that the concentric isokinetic muscle strength of the knee joint of athletes with periapical lesions in the mouth and without periapical lesions was not affected negatively.

**Keywords:** Tooth, Isokinetic, Performance, Periapical lesions, Sports

### Giriş

Kötü ağız hijyenine bağlı gelişen çürük dişler ve periodontal hastalıklar ağız boşluğunun en sık görülen bakteriyel hastalıklarıdır. Tedavi edilmeyen çürükler pulpanın nekrozuna ve apikal periodontitisin başlamasına ve enfeksiyonun periapikal kistler, granülomlar veya apseler şeklinde ilerlemesine neden olur. Bu periodontal fokal enfeksiyon odakları kardiyovasküler hastalıklar,

solunum sistemi hastalıkları, diyabet, artrit, erken doğum ve alopesi areata gibi sistemik hastalıklar için risk faktörüdür (1-7).

Sporcularda kötü ağız sağlığı ve travmaya bağlı olarak diş çürükleri, diş erozyonları, periodontal hastalıklar, oklüzyon bozuklukları, temporomandibular eklem bozuklukları ve orofasial yaralanmalar gibi kronik dental lezyonlar yaygın görülür ve bu durum hem genel sağlığı hem de spor performansını olumsuz etkiler (3,8-16). Sporculardaki kötü ağız sağlığına karbonhidrat ve protein içeriği yüksek beslenme alışkanlıkları, dehidratasyon, kuru ağız (azalmış tükürük salgısı), yeme bozukluğu, antrenman dönemlerinde şeker ve asit oranı yüksek içeceklerin tüketilmesi, stres düzeyleri, bireysel diş fırçalama sıklığının iyi olmaması gibi birçok faktör neden olmaktadır (8,13,17,18). Ağız içinde kronik enflamasyona neden olan lezyonlar; kronikleşen tendinitis, pubalji, hamstring lezyonu veya patellofemoral sendrom gibi spor yaralanmaları için risk teşkil eden fokal enfeksiyon odaklarıdır (9,18). Futbolcular üzerinde yapılan bazı çalışmalarda yoğun tıbbi tedavi ve

	ORCID No
Tuğba KOCAHAN	0000-0002-0567-857X
Osman HAMAMCILAR	0000-0002-1589-871X
Aydın BALCI	0000-0002-9072-3397
Bihter AKINOĞLU	0000-0002-8214-7895
Nevres Hürriyet AYDOĞAN	0000-0002-1837-2676
Adnan HASANOĞLU	0000-0003-4486-5092

Başvuru Tarihi / Received: 15.03.2021  
Kabul Tarihi / Accepted : 25.08.2021

Adres / Correspondence : Tuğba KOCAHAN  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği AD, Ankara  
e-posta / e-mail : kocahantu@gmail.com

takibe rağmen çürükler, diş eti iltihabı veya maloklüzyon gibi önemli ağız sağlığı sorunlarının yaşandığı, spor aktivitelerine bağlı diş travmalarının görüldüğü ve kas yaralanmaları ile ağız sağlığı arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (9,14). Aynı zamanda stomatognatik sistem ile kas iskelet sistemi arasında bir etkileşim olduğu ve spor performansını olumsuz etkileyebileceği bildirilmektedir (11,15,19).

Londra 2012 Yaz Olimpiyat Oyunlarına katılan sporcular üzerinde yapılan bir çalışmada diş çürükleri (%55), diş erozyonu (%45) ve periodontal hastalık (gingivitis %76, periodontitis %15) olmak üzere yüksek düzeyde kötü ağız sağlığı tespit edilmiştir. Sporcuların %40'ı ağız sağlığından rahatsız olduğunu, %28'i yaşam kalitesi ve %18'i antrenman ve performans üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu bildirmiştir (16).

Sporcularda yaygın görülen kötü ağız sağlığının neden olduğu kronik dental lezyonlar, ağız içinde fokal enfeksiyon odakları oluşturur ve genel sağlık durumu, antrenman ve spor performansı üzerine olumsuz etkiler gösterir (16,20). Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmadaki amacımız ağız içinde kronik dental lezyonlardan periapikal lezyonu olan ve olmayan sporcularda diz eklemi izokinetik kas kuvvetini karşılaştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma Gençlik ve Spor Bakanlığı, Sporcu Eğitim Sağlık ve Araştırma Merkezi (SESAM)'da yapıldı. Çalışmaya katılan sporculara testler hakkında gerekli bilgilendirmeler yapıldı ve onam formu imzalatıldı. Çalışma, 2008 Helsinki Deklarasyon Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı ve çalışmanın yapılabilmesi için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurulundan onay alındı (2020-358/08).

Sporcular, uygulanacak testlere uygunluk açısından ilk önce spor hekimliği uzmanı tarafından muayene edilerek sorgulandı, ardından doğum tarihleri, boy uzunluğu ve vücut ağırlığı gibi demografik bilgileri alındı. Daha sonra sporcuların ağız ve diş muayenesi aynı diş hekimi tarafından yapıldı. Ardından diz eklemi fleksör ve ekstansör kaslarının kas kuvveti IsoMed 2000 izokinetik dinamometre ile konsantrik olarak alanında en az 3 yıl deneyimli aynı fizyoterapist tarafından değerlendirildi.

Sporcuların çalışmaya alınma kriterleri; bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmamak, alanında lisanslı sporcu olmak, çalışmada uygulanacak parametrelere koopere olmak, çalışmada uygulanacak testleri yapabiliyor olmak ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmak olarak belirlendi. Sporcuların çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri: hâlihazırda akut ya da kronik spor yaralanmasına sahip olmak, alt ekstremitte ile ilgili herhangi bir cerrahi operasyon geçirmiş olmak, sol taraf dominant olmak olarak belirlendi.

Çalışmaya kriterlere uyan ve periapikal lezyonu olan (n=16; çalışma grubu) ve aynı spor branşında, aynı cinsiyette ve benzer demografik özelliklere sahip ve periapikal lezyonu olmayan (n=16; kontrol grubu) toplam 32 sporcu dâhil edildi.

Ağız ve Diş Sağlığı Muayenesi: Sporcular aynı diş hekimi tarafından tek kullanımlık ağız içi muayene seti

ile muayene edildi ve son üç gün içinde çekilmiş panoramik radyografisi değerlendirildi. Muayene ve panoramik radyografi değerlendirmesi sonucunda periapikal lezyon tespit edilen sporcular çalışma grubu olarak; herhangi bir periapikal lezyon, diş ve dişeti hastalığı tespit edilmeyen sporcular kontrol grubu olarak belirlendi.

İzokinetik Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesi: İzokinetik kas kuvveti IsoMed 2000 (D.& R. Ferstl GmbH, Hemau, Almanya) izokinetik dinamometre ile değerlendirildi. Teste başlamadan önce sporcuların ısınma egzersizi olarak 10 dk boyunca resiprokal bisiklet ergometresi ile dakikada 60 devir sayısı ile ısınmaları sağlandı. Testler oturma pozisyonunda uygulandı. Sporcular, cihazın omuz aparatı ile omuzlar üzerinden, stabilizasyon bantları ile bel ve distal femur üzerinden stabilize edildi. Pivot nokta femurun lateral kondili olacak şekilde ayarlandı. Testler sırasında sporculara sözlü olarak cesaret verildi. Diz fleksör ve ekstansör kaslarının kuvveti 60°/sn ve 180°/sn açısal hızlarda konsantrik olacak şekilde değerlendirildi. Değerlendirmede her hareket ve hızdan önce üç tekrarlı ısınma ve hareketi anlama egzersizi yaptırıldı. Değerlendirme sonucunda; diz ekstansör kasları için 60°/sn ve 180°/sn hızlarda ayrı ayrı zirve kuvvet [peak torque (PT)] ve rölatif zirve kuvvet (PT/kg) değerleri kaydedildi (21).

İstatistiksel Analiz; Çalışmanın istatistikleri SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Çalışma ve kontrol grubunun ağız ve diş sağlığı muayenesi ve kas kuvvet ölçümü sonucu uygunluk düzeyine göre bağımsız gruplar t testi ve Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. Değişkenler ortalama±standart sapma ( $\bar{X} \pm SS$ ) ve ortanca (birinci ve üçüncü çeyreklik) ile gösterildi. İstatistiksel hata düzeyi p<0.05 olarak belirlendi.

## Bulgular

Çalışma ve kontrol grubu sporcularının yaş, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, beden kütle indeksi ve spor yılı bakımından benzer olduğu belirlendi (p>0.05) (Tablo 1). Ağız ve diş muayenesi sonucu belirlenen çekilmiş diş ve dolgulu diş sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve çalışma grubunda çekilmiş diş ve dolgulu diş sayısının daha fazla olduğu belirlendi (p<0.05). Ağız ve diş muayenesi sonucu belirlenen çürük diş sayısı ve periodontal doku hastalığı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi (p>0.05) (Tablo 1).

Çalışma ve kontrol grubu sporcularının 60°/sn ve 180°/sn açısal hızlarda dominant ve non-dominant taraf diz eklemi fleksör ve ekstansör kaslarının konsantrik izokinetik kas kuvveti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi (p>0.05) (Tablo 2).

**Tablo 1.** Sporcuların demografik özellikleri ve ağız ve diş sağlığı muayenesi sonuçları ve karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n=16	Çalışma Grubu n=16	p
Yaş (yıl)	17.38±1.59	17.38±1.59	1.000
Vücut Ağırlığı (kg)	60.32±7.75	63.32±8.60	0.308
Boy Uzunluğu (m)	1.69±0.10	1.71±0.07	0.519
Beden Kütle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	21.18±1.41	21.74±2.42	0.428
Spor Yılı (yıl)	7 (5-7.5)	6.5 (5-9.5)	0.926
Çürük Diş Sayısı (adet)	0	1 (0-2)	0.539
Çekilmiş Diş Sayısı (adet)	0	0 (0-2)	0.008
Dolgulu Diş Sayısı (adet)	0	1 (0-5)	0.002
Periodontal Hastalık Varlığı (var/yok)	0	16/3 (%19)	

**Tablo 2.** Çalışma ve kontrol grubu sporcularının izokinetik kas kuvvetinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu n=16	Çalışma Grubu n=16	p	
60°/sn İzokinetik Kas Kuvveti	Fleksiyon	Dominant PT (N)	109.05±27.19	105.23±21.49	0.663
		Dominant PT/W (N/kg)	1.77 (1.51-2.08)	1.67 (1.51-1.88)	0.160
		Non-Dominant PT (N)	103.14±25.26	103.18±23.14	0.997
		Non-Dominant PT/W (N/kg)	1.71±0.30	1.57±0.39	0.275
	Ekstansiyon	Dominant PT (N)	204.30±46.87	199.75±46.32	0.784
		Dominant PT/W (N/kg)	3.38 (3.08-3.86)	3.19 (2.76-3.51)	0.254
		Non-Dominant PT (N)	195.31±44.72	190.33±55.07	0.781
		Non-Dominant PT/W (N/kg)	3.25±0.57	2.89±0.84	0.168
180°/sn İzokinetik Kas Kuvveti	Fleksiyon	Dominant PT (N)	89.86±21.67	84.78±15.33	0.450
		Dominant PT/W (N/kg)	1.51 (1.36-1.65)	1.37 (1.27-1.46)	0.051
		Non-Dominant PT (N)	119.31±48.14	116.55±48.66	0.873
		Non-Dominant PT/W (N/kg)	1.95±0.66	1.79±0.79	0.538
	Ekstansiyon	Dominant PT (N)	148.54±31.81	144.30±32.84	0.713
		Dominant PT/W (N/kg)	2.53 (2.19-2.69)	2.33 (2.09-2.43)	0.171
		Non-Dominant PT (N)	143.17±31.91	141.59±34.88	0.894
		Non-Dominant PT/W (N/kg)	2.33 (2.17-2.66)	2.25 (2.04-2.36)	0.184

## Tartışma

Sporcularda diş çürükleri, diş erozyonları, periodontal hastalıklar, oklüzyon bozuklukları, temporomandibular eklem bozuklukları ve orofasial yaralanmalar gibi kronik dental lezyonların yaygın görüldüğü ve bu durumun hem genel sağlığı hem de spor performansını olumsuz etkilediği bildirilmektedir (3,8-16). Ağız içinde kronik dental lezyonlardan periapikal lezyonu olan ve olmayan sporcularda diz eklemi izokinetik kas kuvvetini karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirdiğimiz çalışmamız sonucunda ağız içi periapikal lezyonu olan ve olmayan sporcuların diz eklemi konsantrik izokinetik kas kuvvetinin benzer olduğu belirlendi.

Sporcularda spora bağlı yeme alışkanlıkları, karbonhidrat ve protein içeriği yüksek beslenme, antrenman sırasında şeker ve asit içeriği yüksek gıdaların ve sıvıların tüketimi, tükürük salgımadaki azalma, ağız kuruluğu ve orofasial travmalara maruz kalınması ağız içi lezyonların yaygın görülmesine neden olmaktadır (8,11-13,17,18,22). Sporcularda diş çürükleri, dişlerde erozyonlar ve buna bağlı gelişen periapikal lezyonlar ve periodontal hastalıklar ağız içinde fokal enfeksiyon odaklarının oluşmasına neden olur. Bu odaklardan sistemik dolaşıma katılan patojen mikroorganizmaların ve mediatörlerin ise sistemik hastalıklara, disbiyozise ve sporcularda ısrarlı tendinopati ve kas

iyileşmesinde gecikmelere neden olabildiği bildirilmektedir (9,14,16,18,20). Benzer şekilde kötü ağız sağlığının sporcularda genel iyilik hali, antrenman ve spor performansını bozduğu bildirilmektedir (16,20). Ancak literatürde sporcularda ağız ve diş sağlığı ile spor performansı arasındaki ilişkiyi ve ağız diş sağlığının performansa etkisini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Bu bilgiler ışığında klinik ve radyografik olarak periapikal lezyon tespit edilen sporcularda ve periapikal lezyon tespit edilmeyen sporcularda performansın önemli bir bileşeni olan kas kuvvetini değerlendirmeyi amaçladık. Yaptığımız değerlendirmede periapikal lezyonu olan sporcularda kontrol grubuna göre kas kuvvetinde anlamlı bir fark görülmedi. Literatürde ağız ve diş sağlığının kas kuvvetine etkisini inceleyen çalışma sayısı çok azdır. Dört sporcu ile yapılan bir vaka çalışmasında diş çekimi sonrası diz eklemi izokinetik kas kuvveti ve performansının azaldığı belirtilirken (19), çalışmamızın sonuçlarına paralel olarak başka bir çalışmada mine-dentin seviyesindeki diş çürükleri ile dizin fleksör ve ekstansör kas kuvveti arasında çok düşük seviyede negatif yönde bir korelasyon olduğu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (23).

Kötü ağız sağlığının spor performansına etkisinin incelendiği diğer çalışmalara baktığımızda

mine ve dentin seviyesindeki yüzeysel diş çürüklerinin sporcuların anaerobik performansına olumsuz bir etkisinin olmadığı (24); solunum fonksiyonları üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada ise yüksek çürük skorunun, DMF-T indeks değerinin ve periodontal hastalıkların FEV1/FVC% de azalmaya neden olduğu, dolayısıyla solunum fonksiyonlarını ve spor performansını olumsuz etkilediği bildirilmiştir (25).

Çalışmamıza aynı spor branşı, aynı cinsiyet ve aynı demografik özelliklere sahip sporcuların dahil edilmiş olması, ağız ve diş sağlığının klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmiş olması ve performansın en önemli bileşenlerinden biri olan kas kuvvetinin alanında altın standart olarak kabul edilen izokinetik dinamometre (26) ile değerlendirilmiş olması çalışmayı güçlü kılmaktadır. Bununla birlikte aerobik ve anaerobik kapasite ve etkilenmesi muhtemel diğer bir parametre olan solunum fonksiyonları gibi performansın diğer bileşenlerinin değerlendirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Ayrıca yapılan bir çalışmada periapikal lezyon tespit edilen hastaların klinik, radyografik ve histolojik bulguları karşılaştırılmış, klinik ve radyografik olarak kronik apikal periodontitis olduğu doğrulanmış vakaların %36'ı ve yine klinik ve radyografik olarak enflamatuvar apikal kist olduğu doğrulanmış vakaların %36'sı histolojik olarak tanıyı doğrulamamıştır. Yani klinik, radyolojik ve histolojik tanıda bir uyumsuzluk söz konusudur (27). Aynı zamanda periapikal lezyonlar gibi ağız içinde kronik enflamasyon yaratan patolojiler kanda serum reaktif protein (CRP) ve sitokinlerde artışa neden olmaktadır. Bu durum egzersiz esnasında kas yorgunluğu ve aerobik performansın azalmasında ve egzersiz sonrası oksidatif stres gelişiminde önemli rol oynar (28-30). Çalışmamızdaki tüm vakaların klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmiş ancak histolojik olarak periapikal lezyonların doğrulanmamış olması ve kanda enflamasyon mediatörlerinin çalışılmamış olması da diğer kısıtlılıklar olarak görülebilir. Ağız içi patolojilerin klinik, radyolojik ve histolojik olarak doğrulandığı ve enflamasyon mediatörlerinin de değerlendirildiği geniş katılımlı sporcu gruplarında kötü ağız sağlığının spor performansına etkisinin incelendiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışma ile ağız sağlığı, kronik dental lezyonlar ve bu lezyonlardan biri olan periapikal lezyonlar, diz eklemi kas kuvvetinde anlamlı bir farklılığa neden olmasa da sporcularda ağız diş sağlığı dikkate alınmalıdır. Periapikal lezyonların hiç semptom vermeden ilerleyebildiği unutulmamalıdır. Ağız ve diş sağlığı genel sağlığın ayrılmaz bir parçasıdır. Sporcularda kötü ağız sağlığı ve buna bağlı ağız içi patolojiler yaygın görüldüğünden sporcuların periyodik olarak ağız ve diş sağlığı muayenelerini yaptırılmaları gerektiğini düşünmekteyiz.

**Etik Kurul Onayı:** Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurulundan onay alınmıştır (2020-358/08).

## Kaynaklar

1. Dörfer C, Benz C, Aida J, et al. The relationship of oral health with general health and NCDs: a brief review. *Int Dent J.* 2017;67(2):14-8.
2. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J.* 2015;48(10):933-51.
3. Teng YTA, Taylor GW, Scannapieco F, et al. Periodontal health and systemic disorders. *J Can Dent Assoc.* 2002;68(3):188-92.
4. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, et al. State of the Science: Chronic Periodontitis and Systemic Health. *J Evid Based Dent Pract.* 2012;12(3):20-8.
5. Sopi M, Meqa K. Association of dental foci of infection and rosacea: a case report. *Gen Dent.* 2019;67(6):52-54.
6. Mensch K, Nagy G, Nagy Á, et al. Characteristics, diagnosis and treatment of the most common bacterial diseases of the oral cavity. *Orv Hetil.* 2019;160(19):739-46.
7. Karunakaran JV, Abraham CS, Karthik AK, et al. Successful Nonsurgical Management of Periapical Lesions of Endodontic Origin: A Conservative Orthograde Approach. *J Pharm Bioallied Sci.* 2017;9(1):246-51.
8. Stamos A, Mills S, Malliaropoulos N, et al. The European Association for Sports Dentistry, Academy for Sports Dentistry, European College of Sports and Exercise Physicians consensus statement on sports dentistry integration in sports medicine. *Dent Traumatol.* 2020;36(6):680-4.
9. Gay-Escoda C, Vieira-Duarte-Pereira D-M, Ardèvol J, et al. Study of the effect of oral health on physical condition of professional soccer players of the Football Club Barcelona. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16 (3):436-9.
10. Gallagher J, Ashley P, Petrie A, et al. Oral health-related behaviours reported by elite and professional athletes. *Br Dent J.* 2019;227(4):276-80.
11. Fiorillo L, Musumeci G. TMJ Dysfunction and Systemic Correlation. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2020;5(1):20.
12. Bryant S, McLaughlin K, Morgaine K, et al. Elite athletes and oral health. *Int J Sports Med.* 2011;32(9):720-4.
13. Sirimaharaj V, Messer LB, Morgan MV. Acidic diet and dental erosion among athletes. *Aust Dent J.* 2002;47(3):228-36.
14. Needleman I, Ashley P, Meehan L, et al. Poor oral health including active caries in 187 UK professional male football players: clinical dental examination performed by dentists. *Br J Sports Med.* 2016;50(1):41-4.
15. Patti A, Bianco A, Messina G, et al. The influence of the stomatognathic system on explosive strength: a pilot study. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(1):72-5.
16. Needleman I, Ashley P, Petrie A, et al. Oral health and impact on performance of athletes participating in the London 2012 Olympic Games: a cross-sectional study. *Br J Sports Med.* 2013;47(16):1054-8.
17. Moyer ZD, Zeng L, Burne RA. Fueling the caries process: carbohydrate metabolism and gene regulation by *Streptococcus mutans*. *J Oral Microbiol.* 2014;5:6.
18. Darveville JL, Goupy L, Frey A. Dental Medicine. In: Krutsch W, Mayr HO, Musahl V, Della Villa F, Tscholl PM, Jones H, eds. *Injury and Health Risk Management in Sports. A Guide to Decision Making.* 2020; 287-289. Berlin, Germany: © ESKA Heidelberg Platz, ISBN 978-3-662-60751-0 ISBN 978-3-662-60752-7 (eBook).
19. Hamamcılar O, Akınoğlu B, Kocahan T, ve ark. Sporcularda Maksilla-Mandibuler Çene Posterior Bölge Dental Ekstraksiyonunun Quadriceps Kas Kuvveti Üzerine Etkisi. *Türkiye Klin J Sports Sci.* 2018;10(1):37-43.
20. Needleman I. Consensus statement: Oral health and elite sport performance. *Br Dent J.* 2014;217(10):587-90.

21. Akınoğlu B, Kocahan T, Özsoy H, ve ark. Kadın ve Erkek Voleybol Sporcularında Diz Eklemi Kas Kuvveti ve Kas Kuvvet Dengesinin Karşılaştırılması. *Turkiye Klin J Sports Sci.* 2019;11(2):67-73.
22. Hamamcılar O, Nefes A, Kocahan T, ve ark. Sporcularda Basit Şeker Tüketiminin Ağız ve Diş Sağlığına Etkisinin İncelenmesi. *Turkiye Klin J Sports Sci.* 2020;12(1):58-64.
23. Hamamcılar O, Akınoğlu B, Kocahan T, ve ark. Sporcularda Diş Çürüğünün Quadriceps Kas Gücü ile İlişkisi. *Turkiye Klin J Sports Sci.* 2018;10(2):51-6.
24. Hamamcılar O, Kocahan T, Akınoğlu B, et al. Effect of dental caries and the consequential variation in blood parameters on the anaerobic performance of rowing athletes. *Med J Islamic World Acad Sci.* 2019;27(2):55-60.
25. Hamamcılar O, Kocahan T, Akınoğlu B, et al. Effect of poor oral health on respiratory functions and hence sportive performance. *Med J Islamic World Acad Sci.* 2018;26(3):74-79.
26. Baltzopoulos V, Brodie DA. Isokinetic dynamometry. Applications and limitations. *Sports Med.* 1989;8(2):101-16.
27. Ismail PMS, Apoorva K, Manasa N, et al. Clinical, radiographic, and histological findings of chronic inflammatory periapical lesions-A clinical study. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(1):235-8.
28. Solleveld H, Goedhart A, Bossche LV. Associations between poor oral health and reinjuries in male elite soccer players: a cross-sectional self-report study. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2015;7:11.
29. Calvo AM, Brozoski DT, Giglio FPM, et al. Are antibiotics necessary after lower third molar removal? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(5):199-208.
30. Roubenoff R. Physical activity, inflammation, and muscle loss. *Nutr Rev.* 2007;65 (12 Pt 2):208-12.

# Kronik Rotator Manşet Yırtıklarının Cerrahi Tedavisinde Klinik Sonuçlarımız: Retrospektif Karşılaştırmalı Çalışma

## Surgical Treatment Outcome of Chronic Rotator Cuff Tears: A Retrospective Comparative Study

Anıl GÜLCÜ<sup>1</sup>, Serkan AYDIN<sup>2</sup>, Ahmet ASLAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Alanya  
<sup>2</sup>Lokman Hekim Etilik Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara

### Öz

Bu çalışmada, tam kat rotator manşet yırtıklarının cerrahi tedavisinde artroskopik yardımcı mini açık yöntem ile tam artroskopik yöntemin klinik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı. Kliniğimizde 2017-2018 yılları arasında tam kat rotator manşet yırtığı nedeniyle cerrahi tedavisi yapılan ve en az bir yıl takip edilen 42 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanısı klinik fizik muayene ve manyetik rezonans görüntüleme ile konuldu. Hastalar tedavi yöntemine göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 (Tam Artroskopik) 25 hastadan ve Grup 2 (Artroskopik yardımcı mini açık) 17 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların klinik sonuçlarının değerlendirilmesinde UCLA (University of California Los Angeles) ve ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons) skorları kullanıldı. Rotator manşet yırtıkları boyutuna göre küçük, orta, geniş olarak sınıflandırıldı. Hastaların hepsine hastanemizde aynı fizik tedavi protokolü uygulandı. Gruplar arasında, cinsiyet, taraf, ek patoloji, ameliyat ve hastanede kalış süreleri bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.952; p=0.716; p=0.952; p=0.88 ve p=0.138). Rotator manşet yırtığının boyutunda (küçük, orta, geniş yırtık) gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı (p=0.158). Grupların preoperatif, 6. ay ve 1. yıl UCLA skorlarında istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla p=0.979; p=0.678 ve p=0.676). Benzer şekilde ASES skorlarında da gruplar arası anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla p=0.083; p=0.154 ve p=0.795). Diğer yandan grup içi değerlendirmede preoperatif UCLA skorlarına göre, postoperatif 6. ay ve 1. yıl skorları istatistiksel olarak daha iyiydi (p<0.001). Yine preoperatif ASES skorlarına göre, postoperatif 6. ay ve 1. yıl skorları istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Bu çalışmanın sonuçları, hastaların her iki tedavi yönteminden de fayda gördüğü ve artroskopik yardımcı mini açık ve sadece artroskopik yöntemin sonuçlarının benzer olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Artroskopik Cerrahi, Mini Açık Teknik, Rotator Manşet, Tam Kat Yırtık

### Abstract

In this study, we aimed to compare the clinical results of the arthroscopic assisted Mini open method and the Arthroscopic method in the surgical treatment of full thickness rotator cuff tears. The results of 42 patients, who underwent surgical treatment and followed for at least one year due to full-length rotator cuff tear in our clinic between 2017-2018, were evaluated retrospectively. The diagnosis of the patients was made by clinical physical examination and magnetic resonance imaging. The patients were divided into two groups according to the treatment method. Group 1 (Full Arthroscopic) consisted of 25 patients and Group 2 (Arthroscopic assisted Mini open) consisted of 17 patients. UCLA (University of California Los Angeles) and ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons) scores were used to evaluate the clinical results of the patients. Rotator cuff tears were classified as small, medium or large according to their size. The same physical therapy protocol was applied to all patients in our hospital. There was no significant difference between the groups in terms of gender, side, additional pathology (p=0.952; p=0.622; p=0.952; p=0.88 and p=0.138 respectively). There is no significant difference in the size of the rotator cuff tear (small, medium, large tear) between the groups (p=0.158). There was no statistical difference in preoperative, 6th and 1st year UCLA scores of the groups (p=0.979, p=0.678 and p=0.676, respectively). Similarly, there was no significant difference between the groups in ASES scores (p=0.083; p=0.154 and p=0.795, respectively). On the other hand, postoperative 6th and 1st year scores were statistically better than preoperative UCLA scores in intragroup evaluation (p<0.001). Also, according to preoperative ASES scores, postoperative 6th month and 1st year scores were found statistically higher (p<0.001). The results of this study show that patients were benefited from both two treatment methods and it was detected that arthroscopic-assisted mini-open and full arthroscopic method have similar outcomes.

**Keywords:** Arthroscopic Surgery, Full Thickness Tear, Mini Open Technique, Rotator Cuff

### Giriş

Rotator manşet yırtıklarının (RMY) cerrahi onarımındaki amaç ağrıyı azaltmak ve omuz fonksiyonlarını iyileştirmektir (1,2). RMY cerrahi onarımı açık, artroskopik yardımcı mini açık (MA) ya da tam artroskopik (TA) olarak yapılabilir (3,4).

RMY cerrahi tedavisi, artroskopik cerrahi tekniklerinin gelişmesi ile birlikte açık prosedürden mini açığa ve daha sonra tam artroskopik cerrahiye doğru ilerlemiştir (5,6). Artroskopik prosedürler minimal invaziv olup daha az deltoid hasarına neden olmaktadır ve bazı bölgelerde normal anatomiye daha iyi gözlemlene fırsatı sunar (7-9). Mini açık cerrahi yaklaşımlar en iyi klinik sonuçları vermekle birlikte her iki tekniğin klinik sonuçlarının benzer olduğu bildirilmektedir (10-14). Her iki yöntemin avantaj-dezavantajları ve sonuçların karşılaştırılmasıyla ilgili tartışmalar devam etmektedir (12,13,15-17). Uluslararası raporlarda MA ve TA cerrahi tedavi sonuçlarını karşılaştıran çok sayıda çalışma, sistematik derleme ve meta analizler mevcuttur (12-20). Buna karşılık, araştırabildiğimiz kadarıyla ulusal çalışmalarda, bu iki cerrahi tedavi yöntemini karşılaştıran sadece bir

	ORCID No
Anıl GÜLCÜ	0000-0002-9012-8053
Serkan AYDIN	0000-0002-3620-7041
Ahmet ASLAN	0000-0001-5797-1287
Başvuru Tarihi / Received:	14.12.2020
Kabul Tarihi / Accepted :	24.07.2021
Adres / Correspondence :	Anıl GÜLCÜ
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Alanya	
e-posta / e-mail :	kocahantu@gmail.com

makaleye rastladık (3). Diğer yandan her iki yöntemi karşılaştıran çalışmalarda genellikle klinik sonuçlara odaklanılmıştır (12,13,17-20). Komplikasyonlara ve maliyet-etkinliğe etki edebilecek ameliyat ve hastanede kalış sürelerini karşılaştıran az sayıda çalışma vardır (21-23).

Bu çalışmada, tam kat rotator manşet yırtıklarının cerrahi tedavisinde Artroskopik Yardımlı Mini Açık (MA) yöntem ile Tam Artroskopik (TA) yöntemin klinik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde, 2017-2018 yılları arasında, dejeneratif tam kat RMY nedeniyle cerrahi tedavisi yapılan 42 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma etik kurallara uygun yürütüldü ve Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onay alındı (Karar no:19-29,05/06/2020). Dâhil etme kriterleri: Semptomları 6 aydan uzun süredir devam eden ve en az 3 ay konservatif tedaviye rağmen rahatlamayan, tek taraflı tam kat RMY olan, MA ya da TA yöntemle tedavi edilen, komorbiditesi olmayan ve tedavi sonrası en az bir yıl takip edilen hastalar çalışmaya dâhil edildi. Tedavi sonuçlarını etkileyebilecek hastalığı olanlar; diyabet, romatoid artrit, steroid kullanımı, sigara kullanımı ve malignitesi olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların tanısı klinik fizik muayene ve manyetik rezonans görüntüleme (Resim 1) ile konuldu. Hastalar cerrahi tedavilerine göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 (TA) 25 hastadan ve Grup 2 (MA) 17 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların klinik sonuçlarının değerlendirilmesinde UCLA (University of California Los Angeles) ve ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons) skorları kullanıldı.

**Cerrahi Teknik:** Hastalar genel anestezi altında şezlong pozisyonunda posterior görüntüleme portalinin açılarak eklem içi muayenesi yapıldı. Daha sonra subakromial alana geçilerek subakromial bursektomi uygulanarak lateralden iki portal açıldı ve rotator manşet muayenesi yapıldı (Resim 2). Rotator manşet yırtığına tek sıra onarım uygulandı (Resim 3). MA yönteminde ise eklem içi muayene sonrası lateralden 5 cm'lik transvers insizyon yapılarak deltoid split geçildi ve rotator manşet yırtığı açık olarak titanyum ankor ile tek sıra onarım uygulandı (Resim 5). Her iki hasta grubuna da rutin olarak akromiyoplasti uygulandı.

**Postoperatif rehabilitasyon:** Postoperatif tüm hastalara aynı rehabilitasyon protokolü uygulandı. Postoperatif 1.gün dirsek egzersizlerine başlandı. 2 hafta ile 6.hafta arasında omuz pandüleri ve pasif egzersizler ile omuz hareket açıklığı sağlandı. 6.haftadan sonra aktif egzersizlere geçildi ve 12. haftadan sonra dirençli egzersizler uygulandı (12).

**İstatistiksel analiz:** Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programıyla analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, sayısal veriler için aritmetik ortalama±standart sapma; ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak sunuldu. Verilerin

normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Grupların karşılaştırılmasında kategorik veriler için Pearson Ki-Kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi; sayısal veriler için ise normal dağılım gösterenlerde Bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Grup içi değerlendirmede Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi (post hoc: Bonferroni Yöntemi) kullanıldı.  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo-1 de sunulmuştur. Gruplar arasında, cinsiyet ve taraf bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0.952$ ;  $p=0.716$ ). Gruplar arasında omuzda ek patolojiler (labrum ve biceps patolojileri) bakımından anlamlı fark tespit edilemedi ( $p=0.952$ ). Ortalama yaş; Grup 1'de  $56.32\pm 9.34$  ve Grup 2'de ise  $59.65\pm 8.3$  yıl idi ( $p=0.243$ ). Grup 1 de ortalama takip süresi 18 ay olup Grup 2 de ortalama takip süresi 16 ay idi ( $p=0.99$ ). Ayrıca gruplar ameliyat süresi ve hastanede kalış süresi bakımından benzer olarak bulundu (sırasıyla  $p=0.138$  ve  $p=0.88$ ), (Tablo 1). Rotator manşet yırtığının boyutunda (küçük, orta, geniş yırtık) gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.158$ ).

Grupların preoperatif, 6.ay ve 1. yıl UCLA skorlarında istatistiksel fark yoktu (sırasıyla  $p=0.979$ ;  $p=0.678$  ve  $p=0.676$ ). Benzer şekilde ASES skorlarında da gruplar arası anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla  $p=0.083$ ;  $p=0.154$  ve  $p=0.795$ ) (Tablo 1). Diğer yandan grup içi değerlendirmede preoperatif UCLA skorlarına göre, postoperatif 6. ay ve 1. yıl skorları istatistiksel olarak daha iyiydi (paired t-test,  $p<0.001$ ). Yine preoperatif ASES skorlarına göre, postoperatif 6. ay ve 1. yıl skorları istatistiksel olarak daha iyi bulundu (paired t-test,  $p<0.001$ ) (Tablo 2).

## Tartışma

Bu çalışmanın ana sonuçları ASES ve UCLA skorları bakımından TA ve MA yöntemin klinik sonuçlarının benzer olduğunu bununla birlikte her iki gruptaki hastaların ameliyat sonrası skorlarının anlamlı olarak daha iyi olduğunu göstermektedir. Ayrıca ameliyat ve hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilemedi (Tablo1).

Güncel literatür klinik sonuçlarımızı desteklemektedir ve her iki yöntemin klinik sonuçlarının benzer olduğunu göstermektedir (12-20). Zhang Z ve ark. (11) prospektif randomize çalışmada 108 hastada TA ve MA tamir onarımı arasında 24 aylık takipte anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir. Köse ve ark yaptığı çalışmada TA ve MA arasında anlamlı fark olmadığını, ancak TA yöntemin daha maliyetli olduğunu belirtmişlerdir (21). Bir diğer çalışmada, Kang ve arkadaşları artroskopik yöntem ile mini açık yöntem arasında

anlamli fark olmadigini, bununla birlikte artroskopik yontemin daha uzun surdugunu raporlamistir (23). Ugurlar ve ark. yaptigi calismada genis ve masif rotator manset yirtigi tanisi ile MA yapilan 38 hasta incelenmistir. Ortalama 60 aylık izlemde radyolojik ve klinik degerlerinin incelenmesi sonrasI, 8 hastada tekrarlayan yirtik olmasina ragmen 26 hastada mukemmel, 10 hastada iyi ve 2 hastada orta sonuç ile tatminkar sonuç elde ettiklerini belirtmislerdir (24). Özbaydar ve ark. MA yontemle onarım yaptıkları büyük ve retrakte olmamis 23 RMY olgusunda, sonuçları ASES ve UCLA skorlamasiyla degerlendirmislerdir. Secilmis olgularda, RMY olgularda MA yontemle tamirin klinik ve fonksiyonel sonuçların basariili oldugunu bildirmislerdir (25). Bizim calismamizda MA ile ameliyat edilen 17 hastalik seride, her iki skorlama yontemine (UCLA ve ASES) gore degerlendirildiginde anlamli iyilesme saptandi (Tablo 1).

Kaya ve ark yaptigi calismada masif olmayan tam kat rotator manset yirtigi olan 25 hastanın TA sonrasI %61.9 mukemmel ve iyi sonuç

bildirmislerdir (6). Kanatlı ve ark yaptigi parsiyel yirtik tiplerinin (artikuler, bursal ve intertendinöz) artroskopik tamiri sonrasI ASES skorlarında anlamli yukselme tespit etmislerdir (26). TA ile opere edilen 25 hastalik serimizde preopatif ve postopatif ASES ve UCLA skorları arasında istatistiksel olarak anlamli fark vardi (Tablo 1).

Her iki grubun karstilasitirmali olarak degerlendirildiği, 196 calismannin dâhil edildiği sistemik derlemede artroskopik ve MA yontem karstilasitirilmistir: Calismada gruplar arasında istatistiksel anlamli bir fark olmadigi, artroskopi grubunda komplikasyon oranin %3, mini acik grupta ise %6.6 olarak bulunduğu ifade edilmiştir (16). Barnes ve ark. ise 50 yas uzeri hastalarda ortalama 2 yıl takip ettikleri hastalarda MA ve TA yontemle ameliyat edilen hastaların fonksiyon, memnuniyet ve agrI skorlamasında istatistiksel anlamli farklılık saptanmadigini belirtmiştir (17). Bayam ve ark. yaptigi calismada 40 hastadan olusmakta olup MA grupta 15 hasta ve artroskopik grupta 25 hasta bulunmaktaydi. İki grup arasında agrI, fonksiyon

**Tablo 1.** Tedavi gruplarının demografik verilerinin ve klinik sonuçlarının karstilasitirilmesi

Cerrahi türü	Grup 1 (n=25) (artroskopik-TA)	Grup 2 (n=17) (miniopen-MA)	P
Taraf (sağ/sol) (n/%)	19 (%76) / 6 (%24)	14 (%82.35) / 3 (%17.65)	0.716 β
Cinsiyet (erkek/kadın) (n/%)	12 (%48) / 13 (%52)	8 (%47.06) / 9 (%52.94)	0.952 α
Eklem içi pat. (0/1) (n/%)	13 (%52) / 12 (%48)	9 (%52.94) / 8 (%47.06)	0.952 α
Yirtik boyutu (küçük/orta/büyük) (n/%)	22 (%88) / 0 (%0) / 3 (%12)	12 (%70.59) / 2 (%11.76) / 3 (%17.65)	0.158 β
Yaş (A.O ± S.S.)	56.32 ± 9.34	59.65 ± 8.3	0.243 (t=-1.185)
Takip(Med (ÇAA))	18 (14 - 20)	16 (14.5 - 20)	0.99 (z=-0.013)
UCLA preop (Med (ÇAA))	14 (11.5 - 16.5)	15 (10 - 17)	0.979 (z=-0.026)
UCLA 6.ay (Med (ÇAA))	22 (21 - 24)	21 (20 - 25)	0.678 (z=-0.415)
UCLA 1.yıl (Med (ÇAA))	30 (28 - 31)	30 (28 - 30.5)	0.676 (z=-0.418)
ASES preop(A.O ± S.S.)	36.49 ± 4.56	39.46 ± 6.29	0.083 (t=-1.78)
ASES 6.ay (Med (ÇAA))	64.9 (63.2 - 71.6)	68.3 (64.9 - 74.9)	0.154 (z=-1.424)
ASES 1.yıl (A.O ± S.S.)	88.12 ± 6.79	88.68 ± 6.92	0.795 (t=-0.261)
Hastanedekalış_süre_gün (Med (ÇAA))	1 (1 - 2)	2 (1 - 3.5)	0.138 (z=-1.484)
Ameliyat dk (A.O ± S.S.)	102.8 ± 26.7	101.47 ± 29.36	0.88 (t=0.152)

A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart Sapma; Med (ÇAA): Ortanca (Çeyrekler arası aralık); t: Bağımsız gruplarda t test; z: Mann Whitney U testi; α: PearsonKikare testi; β: Fisher Kesin Kikare testi

**Tablo 2.** Gruplar arası skorların karstilasitirilmesi

	Grup 1 (n=25) (artroskopik-TA) (A.O ± S.S)	Grup 2 (n=17) (miniopen-MA) (A.O ± S.S)
UCLA preop (1)	14.08 ± 2.86	14.06 ± 3.54
UCLA6. ay (2)	22.2 ± 1.87	21.94 ± 2.99
UCLA 1. yıl (3)	29.44 ± 2.16	28.94 ± 2.63
Grup içi p	0.0001* (F=431.209) (1-2, 1-3, 2-3)	0.0001* (F=125.042) (1-2, 1-3, 2-3)
ASES preop (1)	36.49 ± 4.56	39.46 ± 6.29
ASES 6. ay (2)	67.12 ± 5.13	69.74 ± 5.65
ASES 1. yıl (3)	88.12 ± 6.79	88.68 ± 6.92
Grup içi p	0.0001* (F=739.961) (1-2, 1-3, 2-3)	0.0001* (F=488.421) (1-2, 1-3, 2-3)

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamli farklılık; A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart Sapma; F: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (post hoc: Bonferroni Yöntemi); 1-2: 1. ve 2. Ölçümler arası anlamli farklılık; 1-3: 1. ve 3. Ölçümler arası anlamli farklılık; 2-3: 2. ve 3. Ölçümler arası anlamli farklılık



kapasitesi, hareket açıklığı, kuvvet skorları ve memnuniyet açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (3). Zhang ve arkadaşları yaptıkları prospektif randomize çalışmada TA ve MA tamir uygulanan hastaların ASES VE UCLA skorlarıyla değerlendirilmiş olup, ortalama 24 aylık takip sonrası her iki teknik arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını, ancak artroskopik tamir yapılan grupta yeniden yırtık oluşma oranı da daha fazla olduğunu raporlanmıştır (11). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak her iki grup arasında ASES ve UCLA skorları bakımından benzer olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ , Tablo 1).

RMY cerrahi tedavisiyle ilişkili komplikasyonlar; re-rüptür, yineleyen subakromial enflamasyon, heterotopik ossifikasyon, omuz sertliği, enfeksiyon, sinir yaralanmaları, deltoid kasın akromiona dikildiği yerden ayrılması ve omuzun anterior çıkığı şeklinde belirtilmiştir (5). Bizim çalışmamızda da 1 adet artroskopik grupta rerüptür görülmüş olup, hiçbir olguda enfeksiyon, omuz sertliği ya da diğer komplikasyonlar görülmemiştir.

Özellikle karşılaştırmalı çalışmalar, sistematik derleme ve meta-analizler dikkatlice gözden geçirildiğinde dahil edilen hastaların etyolojisi, semptomlarının süresi, spor ilişkili travma ve takip süreleri gibi araştırma sonuçlarını etkileyebilecek faktörler çeşitlilikler içerdiği görülmüştür (11-13,16-18). Diğer yandan Türkçe literatürde, ameliyat ve hastanede kalış süreleriyle ilgili sonuçlar gibi bazı eksikliklerine rağmen, her iki yöntemi karşılaştıran sadece bir çalışma mevcuttur (3). Çalışmamızda sonuçları etkileyebilecek faktörleri oldukça azaltarak RMY hastalar açısından daha homojen hasta grupları oluşturmaya çalıştık. Bununla birlikte, çalışmamızda dejeneratif RMY hastaların, her iki yöntemle cerrahi tedavisinin, en az bir yıllık takiplerinin fonksiyonel sonuçlarını iki farklı skorlama yöntemiyle karşılaştırmalı olarak sunduk. Ayrıca komplikasyonlara ve maliyete etki edilebilecek, ameliyat ve hastanede kalış sürelerini de araştırdık. Bu çalışma, her iki yöntemin sonuçlarının benzer olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, RMY omuz ağrısı, omuz fonksiyonlarında kısıtlılık ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmanın sonuçları, RMY olgularda MA ve TA yöntemle cerrahi tedavi edilen hastaların sonuçlarının benzer ve tatmin edici olduğunu göstermektedir.

Kısıtlılıklar: Hasta sayımızın az olması ve çalışmanın retrospektif dizaynda olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak değerlendirilebilir.

**Etik Kurul Onayı:** Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onay alındı (Karar no:19-29,05/06/2020).

## Kaynaklar

1. Bükler N, Kitiş A, Akkaya S, Akkaya N. Comparison of the results of supervised physiotherapy program and home-based exercise program in patients treated with arthroscopic-assisted mini-open rotator cuff repair. *Eklem Hastalıkları Cerrahisi*. 2011;22(3):134-9.
2. Daniels SD, Stewart CM, Garvey KD, Brook EM, Higgins LD, Matzkin EG. Sex-Based Differences in Patient-Reported Outcomes After Arthroscopic Rotator Cuff Repair. *Orthop J Sports Med*. 2019;7(11):2325967119881959.
3. Bayam L, Kıran E, Erdem M, Kochai A, Türker M. Rotator Manşet Yırtıklarında Artroskopik Yardımlı Mini Açık ve Artroskopik Tamir Yöntemlerinin Klinik ve Radyolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Sakarya Tıp Derg*. 2018; 8(4): 788-97.
4. Karaman O, Karakus O, Saygi B. A comparison of full arthroscopic and arthroscopic-assisted mini-open repair methods in rotator cuff tears 1-3 cm in size. *J Orthop*. 2018;15(3):894-8.
5. Çelik H, Seçkin MF, Akman Ş. Rotator manşet cerrahisinde komplikasyonlar. *Okmeydanı Tıp Derg*. 2017;33:155-63.
6. Kaya İ, Uğraş A, Ertürk A, et al. Artroskopik rotator manşet tamiri. *Şişli Etfal Hast Tıp Bül*. 2013; 47(1): 21-4.
7. Atik A. The Role of Arthroscopic Decompression in Subacromial Impingement Syndrome. *Acta Medica Alanya*. 2019; 248-53.
8. Liu J, Fan L, Zhu Y, Yu H, Xu T, Li G. Comparison of clinical outcomes in all-arthroscopic versus mini-open repair of rotator cuff tears: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(11):e6322.
9. Iyengar JJ, Samagh SP, Schairer W, et al. Current trends in rotator cuff repair: surgical technique, setting, and cost. *Arthroscopy*. 2014; 30(3): 284-8.
10. Van der Zwaal P, Thomassen BJ, Nieuwenhuijse MJ, et al. Clinical outcome in all-arthroscopic versus mini-open rotator cuff repair in small to medium-sized tears: a randomized controlled trial in 100 patients with 1-year followup. *Arthroscopy*. 2013 ;29(2):266-73.
11. Zhang Z, Gu B, Zhu W, Zhu L, Li Q. Arthroscopic versus mini open rotator cuff repair: a prospective, randomized study with 24-month follow-up. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014; 24(6): 845-50.
12. Nazari G, MacDermid JC, Bryant D, Dewan N, Athwal GS. Effects of arthroscopic vs. mini-open rotator cuff repair on function, pain & range of motion. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(10):e0222953.
13. Morse K, Davis D, Afra R, Krall Kaye E, Schepesis A, Voloshin I. Arthroscopic versus mini-open rotator cuff repair. A comprehensive review and meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2008; 36(9):1824-8.
14. Youm T, Murray DH, Kubiak EN, Rokito AS, Zuckerman JD. Arthroscopic versus mini-open rotator cuff repair: a comparison of clinical outcomes and patient satisfaction. *J Shoulder Elbow Surg*. 2005;14(5):455-9.
15. Nho SJ, Shindle MK, Sherman SL, Freedman KB, Lyman S, MacGillivray JD. Systematic review of arthroscopic rotator cuff repair and mini-open rotator cuff repair. *J Bone Joint Surg*. 2007;89(3):127-36.
16. Jancuska J, Matthews J, Miller T, Kluczynski MA, Bisson LJ. A Systematic Summary of Systematic Reviews on the Topic of the Rotator Cuff. *Orthop J Sports Med*. 2018;6(9):2325967118797891.
17. Barnes LA, Kim HM, Caldwell JM, et al. Satisfaction, function and repair integrity after arthroscopic versus mini-open rotator cuff repair. *Bone Joint J*. 2017;99(2):245-9.
18. Huang R, Wang S, Wang Y, Qin X, Sun Y. Systematic Review of All-Arthroscopic Versus Mini-Open Repair of Rotator Cuff Tears: A Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2016; 6: 22857.
19. Hui YJ, Teo AQ, Sharma S, Tan BH, Kumar VP. Immediate costs of mini-open versus arthroscopic rotator cuff repair in an Asian population. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2017;25(1):2309499016684496.

20. Ji X, Bi C, Wang F, Wang Q. Arthroscopic versus mini-open rotator cuff repair: an up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy*. 2015;31(1):118-24.
21. Köse KC, Tezen E, Cebesoy O, et al. Mini-open versus all-arthroscopic rotator cuff repair: comparison of the operative costs and the clinical outcomes. 2008; 25(3):249-59.
22. Churchill RS, Ghorai JK. Total cost and operating room time comparison of rotator cuff repair techniques at low, intermediate, and high volume centers: mini-open versus all-arthroscopic. *J Shoulder Elbow Surg*. 2010;19(5):716-21.
23. Kang L, Henn RF, Tashjian RZ, Green A. Early outcome of arthroscopic rotator cuff repair: a matched comparison with mini-open rotator cuff repair. *Arthroscopy*. 2007;23(6):573-82.
24. Uğurlar M, Sönmez MM, Uğurlar ÖY, Sarı A, Ere OT. Arthroscopic-Assisted Repair in Full-Thickness Rotator Cuff Ruptures: Functional and Radiologic Results of Five-Year Follow-Up. *Dicle Med J*. 2016;43(2):290-3.
25. Ozbaydar MU, Tonbul M, Yurdoğlu C, Yalaman O. Arthroscopic-assisted mini-open repair of rotator cuff tears. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2005;39(2):121-7.
26. Kanatlı U, Ayanoglu T, Ataoğlu MB, et al. Midterm outcomes after arthroscopic repair of partial rotator cuff tears: A retrospective study of correlation between partial tear types and surgical technique. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2020; 54(2): 196-201.

# Estimation of Bone Age from Radiological Images with Machine Learning

## Makine Öğrenmesi ile Radyolojik Görüntülerden Kemik Yaşı Tahmini

Nida GÖKÇE NARİN<sup>1</sup>, İbrahim Önder YENİÇERİ<sup>2</sup>, Gamze YÜKSEL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Statistics, Faculty of Science, Mugla Sıtkı Kocman University, Muğla

<sup>2</sup>Department of Radiology, Faculty of Medicine, Mugla Sıtkı Kocman University, Muğla

<sup>3</sup> Department of Mathematics, Faculty of Science, Mugla Sıtkı Kocman University, Muğla

### Öz

Kemik yaşı tahmini, endokrinolojik sorunların ve adli sorunların tanısında önemlidir. Greulich ve Pyle (GP) yöntemi kemik yaşı tahmini için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, gözlemcinin kendisi ve gözlemciler arası nispeten yüksek bir değişkenliğe sahiptir. Bu nedenle, kemik yaşının hesaplanmasında uzmanlardan bağımsız otomasyon tabanlı sistemler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu çalışmada, makine öğrenimine dayalı sınıflandırma yöntemlerinin kemik yaşı tahmin performanslarını karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmaya 12-108 aylık 388 erkek ve 387 kız dahil edildi. Cohort el bilek grafilerinde kemik alanın tüm el bilek alanına oranı her olgu için hesaplandı ve olgular üçer aylık intervaller ile sınıflandırıldı. Bu, veri tabanı olarak kabul edilip test verisi bu veri tabanı ile test edildi. Kemik yaşı tahmini için makine öğrenmesine (ML) dayanan tahmin modellerini kullandık. Weka ara yüzü kullanılarak oluşturulan modellerin tahmini performansları kronolojik yaş ile karşılaştırıldı. Ayrıca yöntemlerin öngörücü performansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı Friedman testi ile test edilmiştir. Sonuç olarak, kız çocukları için ML yöntemleriyle yapılan kemik yaşı tahmininin kronolojik yaş ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. GP ve kronolojik yaş arasında anlamlı bir fark bulundu. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, ML tabanlı sınıflandırma yöntemlerinin kemik yaşını tahmin etmede yüksek başarı gösterdiğini göstermiştir. Bu nedenle, ML sınıflandırma modellerinin kemik yaşını tahmin etmek için kullanılabileceğini önermekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Bilek Radyografisi, Kemik Yaşı Tahmini, Makine Öğrenmesi

### Abstract

Bone age estimation (BAE) is important in the diagnosis of endocrinological problems and forensic issues. Greulich and Pyle (GP) method is widely used for BAE. But it has relatively high intraobserver and interobserver variability. For this reason, automation-based systems independent of experts have started to be developed in estimating bone age. We aimed to compare bone age estimation performances of machine learning based classification methods. A total of 388 boys and 387 girls between the age of 12-108 months were included in the study. In Cohort wrist radiographs, the ratio of bone area to the entire wrist area was calculated for each case, and the cases were classified with quarterly intervals. This is considered as a database and the test data has been tested with this database. We used the estimation models which are based on Machine learning (ML) for BAE. The predicted performances of the models created by using Weka interface were compared with chronological age. Moreover, whether there is a statistically significant difference between the predictive performance of the methods was tested by the Friedman test. As a result, it was observed that bone age estimation performed with ML methods for girls was significantly correlative with chronological age. A significant difference was found between GP and chronological age. The results obtained from this study showed that ML-based classification methods have high success in predicting bone age. Therefore, we suggest that ML classification models can be used to predict bone age.

**Keywords:** Bone Age Estimation, Machine Learning, Wrist Radiography

### Introduction

Bone age estimation (BAE) is important in the diagnosis of endocrinological problems and forensic issues. Radiographs of different skeletal regions are frequently used in bone age estimation. Studies have shown that wrist radiographs in children under the age of 16 are in good agreement with the age of the bone. Therefore, wrist radiographs are frequently used in age prediction of children under the age of 16 years. The ossification points in the wrist region follow a sequence that is usually stable during development (1). In the wrist region, there are 11 ossification regions, 8 of which are carpal bones and

3 are epiphyseal. The first ossification in the wrist region starts with capitated bone, followed by hamate (Ham), radial head epiphysis, triquetrum (Trq), 1st metacarpal epiphysis (1.MC), lunate (Lnt), trapezium (Trzm), trapezoid (Trzd), ulna epiphysis, scaphoid (Scph), and pisiforme (Ps) bones.

There are numerous studies in the literature predicting bone age according to the radiographs of the wrist or the different bone regions in the body. Greulich and Pyle (GP) atlas and Tanner and Whitehouse (TW) are commonly used BAE methods (1-6). The GP method uses an atlas that has been previously obtained from radiographs, which is standardized for all ages. The radiographs of the patient to be evaluated are compared to the age group in this atlas and estimated to be the nearest group. Due to its simplicity and speed, this method has become the most widely used reference standard. However, it has relatively high intraobserver and interobserver variability (7). In the TW method, several specific regions of interest (ROI) in the hand are assessed. A numerical score is associated with each stage of each bone. By adding the scores of all ROIs, the overall maturity score is obtained.

Nida GÖKÇE NARİN ORCID No  
0000-0002-4840-5408  
İbrahim Önder YENİÇERİ 0000-0003-2779-2020  
Gamze YÜKSEL 0000-0003-3578-2762

Başvuru Tarihi / Received: 03.07.2020  
Kabul Tarihi / Accepted : 01.02.2021

Adres / Correspondence : İbrahim Önder YENİÇERİ  
Department of Radiology, Faculty of Medicine, Mugla Sıtkı  
Kocman University, Muğla  
e-posta / e-mail : onderyeniceri@mu.edu.tr

Due to the complexity of the calculation, it is not as widely used as GP (8).

In recent years, new methods of BAE are studied. The support vector machines and fuzzy methods are used for bone age estimation of the pediatric population (9-11). However, there are many machine learning methods which are developed with increasing the power of computers. Neural Networks are widely used for the classification of pediatric X-rays images (12-15). Machine Learning methods are also presented in the literature (16,17). In recent years, studies on the prediction of bone age have attracted the attention of software developers and they tried to predict bone age more accurately with convolutional neural networks and deep learning techniques (18-21). Apart from these, BoneXpert and 16 bit have recently been put into clinical use in software that estimates automatic BAE (22,23).

In this study, we aimed to compare bone age estimation performances of machine learning based classification methods. The bone age estimation performances of the classification models developed by using boys' and girls' cases with known chronological age (CA) were compared with both CA and GP.

## Material and Method

### Study population

This research is a retrospective study. Ethics committee permission was obtained for this study with the protocol number 5514 of Muğla Sıtkı Koçman University Human Research Ethics Committee dated 13.03.2017. Data were obtained by using the old records in the hospital PACS system (PACS; Sisoft). The study population consisted of wrist radiographs taken from the patients who came to the radiology department of our institution. Cases with fracture and deformation in the wrist region, skeletal dysplasia or metabolic disease anamnesis were not included in the study. Since eight of the male cases were diagnosed with a developmental disorder, these cases were not included in the training set during the machine learning process. As a result of a preliminary evaluation of descriptive statistics, the cases which were determined as outliers were excluded from the data set. In this study, the cases with a missing birth date were not included in the study because the success of the classification methods will be evaluated by considering the CA. A total of 388 boys and 387 girls between the age of 12-108 months were included in the study.

### Radiological data and measurements

Wrist radiographs of the cases were recorded as DICOM files in the archive of our hospital. The images were examined with the SISOFIT DICOM viewer on the medical monitor (Sisofitdicom viewer, Ankara/TURKEY). Digital images of the cases were

evaluated by a 20-year radiologist working in the field of general radiology.

A radiography of bone development in a wrist region with a completed individual is given in Fig. 1. The layout of the bones is seen in the radiograph. There are joint spaces between the bones. On the 2D radiograph, triquetrum and pisiform and trapezium and trapezoid seem to overlap. However, there are also joints between these bones.

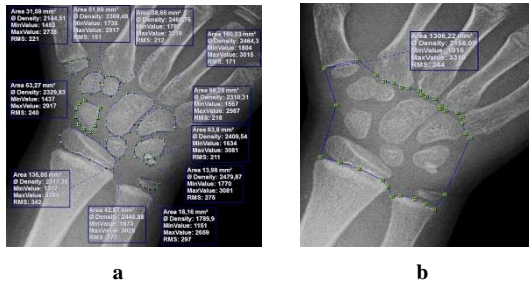


Figure 1. Left Hand Wrist Graph

In this study, the rate of ossification (RO) was obtained by dividing the area of the total ossification points (TOP) in the carpal region by the area of the carpal region (CR). This ratio is included in the data set as a variable. The ossification points in the carpal region were measured using measurement tools in the PACS program. Fig. 2 shows how these areas are calculated. Fig. 2a shows how to calculate the TOP value of a 15-month-old male case. The total area was calculated by drawing each bone outer contour with the PACS program. Fig. 2b shows how the CR is calculated for the same situation. As the age increases, the bones are superposed on each other due to the increase in the maturity of the bones. Therefore, the contours of the superposed bones were measured over the other bone to ensure that the actual size of each bone was obtained. Fig. 3a and 3b show the CR and TOP measurements in a 96-month-old girl, respectively. Note that trapezium-trapezoid and triquetrum-pisiform measurements are superimposed on each other in Fig. 3a.



Figure 2. a: The total area of the ossification point (TOP) in carpal region. b: The area of the carpal region (CR)



**Figure 3. a:** For a 96-month-old girl the TOP value calculation example. **b:** For a 96-month-old girl the CR value calculation example

### Machine learning based classification

One of the problems that ML methods are commonly used is the classification problem. ML methods are successful in solving classification problems that aim to model the relationship between independent variables and categorically dependent variables. Many algorithms make classification modeling based on machine learning approaches such as artificial neural networks, decision tree, Bayes classifier, and logistic regression (24-28).

An ML model learns how each of the data properties called variables is associated with different outputs. Many complex problems for estimating bone age can be solved by designing the correct properties of the problem and then modeling these properties with a simple ML algorithm.

In this study, ML-based Multilayer Perceptron, Bayesian Networks, Multinomial Logistic Regression, Logistic Model Tree prediction models were used to estimate bone age. The models were created using the Weka interface (29). Estimated performances of the models were determined by comparing with chronological age. Besides, the Friedman test was used to test whether there is a statistically significant difference between the predictive performance of the methods (30-31).

### Multilayer Perceptron (MLP)

Multi-Layer Perceptron (MLP) is a classifier with a feed-forward neural network architecture that maps a set of input values to output values (25). It is used in the solution of nonlinear problems. MLP generally uses the Delta learning rule to update the weights in the training process and the Gradient Descent algorithm for the optimization of the loss function. MLP architecture consists of an input layer, one or more hidden layers, and an exit layer. Each layer can have a different number of neurons, and each layer can be completely connected to the next. Network architecture, learning rule, and selection of optimization algorithms may vary depending on the problem in question. During the learning phase, the network learns by adjusting the weights to guess the correct class label of the input data (25).

### Bayesian Networks

Bayesian Networks (BN) is a classifier based on Bayes' theorem. They are represented by directional acyclic graphs. Bayes Theorem is given as follows:  $P(A | B) = (P(B|A)P(A)) / (P(B))$ ,  $P(B) > 0$ ,  $P(A)$  and  $P(B)$  are marginal probability of events A and B respectively.  $P(A|B)$  is the conditional probability of A given B,  $P(B|A)$  is the conditional probability of B given A.

In BN, edges represent conditional dependencies, and nodes represent a unique random variable. They are used to model complex systems. Its purpose is to model the distribution probabilities of variables, conditional dependency, and causality by using the observation of some of the independent variables and the prior knowledge of others. (27).

### The multinomial logistic regression

The multinomial logistic regression (MLR) model is a generalized form of the binary logistic regression model that includes more than two categories and is used to model different selections (28). Logistic regression analysis is a method for explaining cause-and-effect relationships between dependent variables and independent variables. Although it is called regression, logistic regression is a classification method where the dependent variable is categorical.

### Decision Trees

Decision Trees (DT) is a classification method that aims to divide a data set containing a large number of observations into smaller sets using a set of rules. It consists of branches starting from a root node and descending downward. Both categorical and numerical data can be used in the classification. The DT consists of 3 main components: the root node, the inner node and the leaf node (33). Inner nodes represent a state based on the division of the tree into branches/edges. Leaf nodes represent a decision. In real data sets with many features, DT can produce simple and fast solutions. DT makes variable selection or property selection. A significant advantage of DT is that nonlinear relationships between variables do not affect tree performance.

### The Logistic Model Tree

The logistics model tree (LMT) is a machine learning method obtained by combining logistic regression and decision tree. It is a standard decision tree structure with logistic regression functions on leaves. Logit Boost algorithm is used to create a logistic regression model from each node of the tree (32,33).

Machine learning needs to confirm the stability of the models. The model obtained from the training data must ensure that it will make the correct prediction for the actual data. That is, the model should assure that bias and variance are low for data that does not contain much noise. The simplest validation technique is known as the Holdout method. It divides the data set into two groups as training and testing. It evaluates the performance of

the model obtained from the training set using the test set. However, this method has a high variance problem. The k-Fold Cross Validation method has solved this problem by dividing the data into k sub-groups and applying the Holdout method k times. This method significantly reduces variance and bias. As a result of experimental studies, the value of k usually takes values of 5-10 but is not mandatory.

### Performance Criteria

There are different criteria for measuring the estimated performance of a classification model. The most commonly used of these are the accuracy, precision and recall calculated with the confusion matrix given in Table 1. Accuracy (ACC) is a measure of the correct estimation rate of the classifiers. Precision (PRE) is the ratio of the number of positively classified positive observations of the total number of positive predicted observations. Recall (REC) is the ratio of the number of positively classified positive observations of the total number of positive real observations (34).

**Table 1.** Confusion Matrix

		Predicted Class	
		P	N
Actual Class	P	True Positives (TP)	False Negatives (FN)
	N	False Positives (FP)	True Negatives (TN)

*True Positive (TP)* is that the model predicts the positive class correctly; *False Negative (FN)* is the result that the model's negative class incorrectly predicts; *True Negative (TN)* is that the model predicts the negative class correctly; *False Positive (FP)* is a result in which the model predicts the positive class incorrectly.

### Statistics

Descriptive statistics regarding the data set used in this study are given in Table 2. The data set was classified using five different machine learning methods with the Weka program. For the classification, the Bayesian classifiers Naive Bayes and Bayes net, LMT which is one of the decision tree classifiers, multi-layer perceptron, which is a classifier based on artificial neural networks, and multinomial logistic regression methods were used. The data set was trained separately for both girls and boys using the 10-fold cross-validation approach.

**Table 2.** Descriptive statistics of data set

Months	Boys				Girls			
	n	Mean	Std. Dev.	Std. Error	n	Mean	Std. Dev.	Std. Error
12	10	7.86	2.87	0.91	12	8.54	1.92	0.56
15	11	7.93	1.72	0.52	12	11.53	3.02	0.87
18	13	10.20	3.50	0.97	12	12.27	4.95	1.43
21	9	12.51	2.43	0.81	12	14.11	3.28	0.95
24	11	12.08	3.82	1.15	11	15.67	4.67	1.41
27	11	14.28	2.63	0.79	12	19.17	6.86	1.98
30	15	13.92	3.94	1.02	11	19.87	4.48	1.35
33	13	16.60	2.10	0.58	12	18.86	3.48	1.00
36	11	16.94	5.27	1.59	13	24.43	7.61	2.11
39	12	17.17	3.89	1.12	13	24.20	6.29	1.74
42	11	19.99	4.91	1.48	10	29.29	6.29	1.99
45	12	21.24	5.26	1.52	11	25.33	4.80	1.45
48	12	23.08	8.22	2.37	10	24.86	3.51	1.11
51	11	22.06	4.26	1.29	12	27.37	9.09	2.63
54	12	22.73	6.29	1.82	11	34.61	8.20	2.47
57	13	26.68	4.71	1.31	10	37.75	5.96	1.88
60	14	26.33	3.65	0.97	12	42.31	9.85	2.84
63	10	27.96	5.10	1.61	13	39.93	6.23	1.73
66	11	30.49	6.06	1.83	13	43.30	7.91	2.19
69	12	30.05	4.22	1.22	13	43.94	5.53	1.53
72	11	30.98	5.78	1.74	12	44.40	5.06	1.46
75	10	34.09	6.90	2.18	12	48.37	8.41	2.43
78	10	35.71	10.13	3.20	11	50.20	8.21	2.48
81	13	38.12	7.82	2.17	12	53.25	8.62	2.49
84	14	40.61	7.11	1.90	12	58.02	6.89	1.99
87	13	47.93	8.97	2.49	10	55.39	5.71	1.80
90	12	41.33	8.68	2.50	11	61.95	11.10	3.35
93	12	44.57	10.27	2.96	12	63.83	6.28	1.81
96	11	49.51	9.89	2.98	12	64.45	8.16	2.36
99	13	50.86	6.05	1.68	11	64.86	11.49	3.47
102	12	50.68	8.08	2.33	11	66.59	9.33	2.81
105	11	55.64	10.01	3.02	13	69.85	5.15	1.43
108	12	61.00	8.50	2.45	13	74.91	6.61	1.83
<b>Total</b>	<b>388</b>				<b>387</b>			

n represents the number of girls and boys for each month, Mean is arithmetic mean of RO variable, Std.Dev. is standard deviation of RO, Std. Error is standard error of RO in Table 2. When mean values are examined, it is seen that RO values are very close to each other in close months. Even for some month groups, RO values were obtained smaller than the previous month values. This difference arises from the cases under consideration. Also, it is seen that the bone development of girls is faster than boys for the same month groups. There is no significant difference between standard deviation and standard error values by gender.

The optimal values of the training parameters were determined by trial and error. For all algorithms, the iteration number is 1000 and the batch size is 100. Simple estimator and K2 search algorithms were used for classification with Bayes Net. In the classification with multilayer perceptrons, the learning rate is 0.3, momentum is 0.2, training time is 500, and validation threshold 20 were selected. A ridge estimator was used in multinomial logistic regression. In classification with LMT, fast regression is true, the number of boosting iterations is -1, and weightTrimBeta is 0 were taken. Finally, Friedman test was used to test whether there is a significant difference between the prediction performances of ML-based classification models.

## Results

Descriptive statistics for the study population are given in Table 2. “n” represents the number of girls and boys for each month, Mean is arithmetic mean of the RO variable, Std. Dev. is the standard

deviation of RO, Std. Error is the standard error of RO in Table 2. When the average values are examined, it is seen that the RO values are very close to each other in recent months. Even for some month groups, RO values were obtained lower than the previous month values. This difference is due to the cases examined. Also, for the same month groups, it was observed that the bone development of girls was faster than boys. There was no significant difference between standard deviation and standard error values according to gender according to the Mann-Witney-U test (pstandDev=0.296>0.05; pstandErr=0.265>0.05).

The comparison of the performance of GP and ML and classification methods with CA are given in Table 3. In Table 3, TPR is the ratio of the true classified cases to the total number of cases. Rec is the ratio of the number of positive observations, which are classified as positive, by the total number of positive observations. Pre is the ratio of the number of positive observations positively positive to the number of positive observations. Acc is a measure of the correct estimate rate of classifiers. All

**Table 3.** Comparison of ML classification methods performances vs GP and CA

	Methods	TPR	Rec	Pre	Acc	±3M	±6M	±9M	±12M
Boys	<b>GP</b>	0.12	0.17	0.12	0.92	0.31	0.41	0.54	0.63
	<b>BN</b>	0.24	0.25	0.25	0.94	0.49	0.62	0.71	0.80
	<b>LMT</b>	0.28	0.28	0.30	0.94	0.46	0.59	0.71	0.79
	<b>MLR</b>	<b>0.38</b>	0.38	0.41	0.94	<b>0.53</b>	<b>0.67</b>	<b>0.79</b>	<b>0.85</b>
	<b>MLP</b>	0.37	0.35	0.36	0.97	0.56	0.67	0.75	0.82
Girls	<b>GP</b>	0.13	0.18	0.13	0.95	0.30	0.45	0.58	0.68
	<b>BN</b>	0.23	0.24	0.24	0.95	0.43	0.55	0.72	0.82
	<b>LMT</b>	0.72	0.71	0.71	0.98	0.79	0.85	0.91	0.95
	<b>MLR</b>	0.37	0.38	0.37	0.96	0.53	0.65	0.76	0.82
	<b>MLP</b>	0.35	0.79	0.37	0.96	0.49	0.61	0.71	0.83

TPR is the ratio of the correctly classified cases to the total number of cases. Accuracy (ACC) is a measure of the correct estimation rate of the classifiers. Precision (PRE) is the ratio of the number of positively classified positive observations of the total number of positive predicted observations. Recall (REC) is the ratio of the number of positively classified positive observations of the total number of positive real observations. All values in the Table 3 are expected to be close to 1, which is the perfect agreement. ±3M, ±6M, ±9M, and ±12M represent the ratio of 3, 6, 9, 12 monthly deviations between CA and ML-based estimation respectively.

values in the table are expected to be close to 1, which is the best performance. ± 3M, ± 6M, ± 9M, and ± 12M represent the correct classification rate for all estimation methods with 3, 6, 9, 12-month deviations, respectively. As a result, it was seen that the best prediction performance was obtained with the MLR method in boys, while the LMT method was better in girls.

Whether there was a significant difference between bone age prediction performances of the classification models was tested with Friedman test at the 0.05 significance level. The Friedman test is a nonparametric test that compares three or more paired groups. Friedman statistic is calculated from the sum of ranks and the sample sizes. When the sum of ranks for groups is very different from each other, the p-value is close to zero.

Table 4 shows the median and (25th and 75th) percentiles values for bone age estimation of ML methods. As a result of the Friedman Test, a statistically significant difference (p <0.00001) was

found among the classification methods' performances. Then, multiple comparison tests are performed to see which methods are different from others. Fig. 4 and Fig. 5 show the results of multiple comparison tests of the median for boy and girl cases, respectively. By default, the median of CA is highlighted and the comparison of the range is shown in blue. For the other groups, the intersections between the intervals of the CA averages are highlighted in red in those that do not intersect the gray. The intersection of the group median means that the methods are not significantly different from each other, otherwise, the group median is significantly different from each other.

In Table 5, the lower and upper limits of the 95% confidence intervals for the difference between the means of the groups compared from the multiple comparison test result and for the true mean difference are given. In the table, the first two columns represent the compared methods, the third column estimates the difference between the group

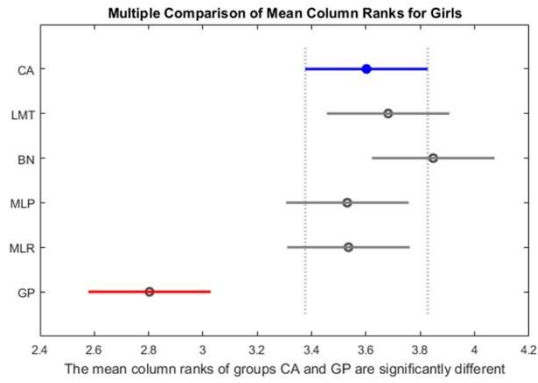


Figure 4. The result of multiple comparison test for girls

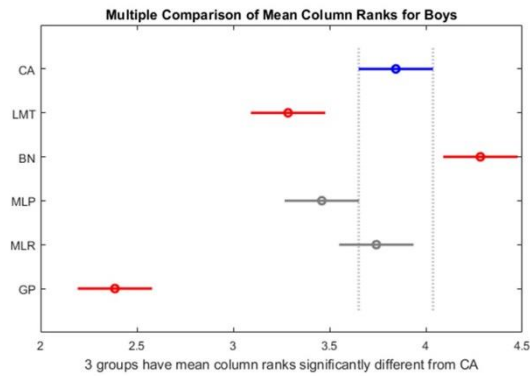


Figure 5. The result of multiple comparison test for boys

means (DEGM), and the last column represents the p-value for the hypothesis test where the corresponding mean difference equals zero. Small p values (p-values <0.05) indicate a significant difference between methods.

As a result, it was observed that bone age estimation performed with ML methods for girls was significantly compatible with CA. A significant difference was found between GP and CA. While the bone age estimation performed only with MLP and MLR among the ML methods for boys was found to be compatible with CA, the predictions made with LMT, BN and GP were found to be significantly different from CA.

## Discussion

In this study, bone age in pediatric cases was estimated by machine learning approaches. Bone age assessment is very important for early diagnosis of growth disorders in pediatric cases and determining calendar age in forensic cases. Therefore, there is a need to develop high performance and stable methods for bone age estimation. The most common method used to estimate bone age is to use a standardized atlas for all ages (1). A radiologist compares the patient's radiographs with the age group in this atlas and estimates the group they finds closest. However, the accuracy rate of the estimate in this method may vary from expert to expert. Research has shown that experienced experts have higher predictive success (7,8).

In GP atlas bone age can be estimated at 2-4 months intervals under 3 years old, 6 months intervals between 3-6 years old, and 1-year intervals above 6 years old. In this study, cases between 12 and 108 months were selected for all groups at three-month intervals. Measurements were made with an accuracy of  $\pm 15$  days and no cases were used in the months in between.

In the estimations using GP atlas, all hand and wrist bones are used. In this study, only bones in the wrist (carpal) region were used for age estimation. Making a more consistent estimate with less information is an important advantage.

ML methods used in this study are the most preferred methods to make estimates based on classification when the dependent variable is a multi-class categorical variable. Bayesian classifiers make a classification based on conditional probability. Decision trees try to model the relationships between variables with decision rules. Artificial neural networks aim to model the relationship between the dependent variable and the independent variables with the black box principle. Multinomial logistic regression is a machine learning approach based on statistical models. In this study, the performances of these 4 different approaches, all of which can be used for the same purpose, on the prediction of bone age were examined.

In this study, ML methods were used to estimate bone age. The bone age estimation performed with MLP and MLR methods was found to be compatible with CA for both girls and boys, whereas GP tended to predict bone age less than it was. In addition, there is a statistically significant difference between GP and CA. Koç et al. in their study with Turkish children in the working group of 7-13 age groups underestimate the GP has found that the age underestimates (35). Our study consists of Turkish children in the 1-9 age group and likewise made the GP underestimate. Our results are consistent with the fact that the GP method has prepubertal estimates for most populations.

The harmony of estimation results with CA with ML methods was found higher than GP. This is because the data set generated from the study comes from a different population than the data set that makes up the GP atlas. Machine learning methods can make the most appropriate estimates for the population from which the data comes from since they learn the relationships from the data. The compliance of the obtained results with CA also confirms this skill. Moreover, the predictive performance of ML methods can be further improved by increasing the number of samples.

Since the GP method is an approach based on expert opinion, prediction results may differ from expert to expert, while machine learning methods give more stable results. Therefore, there is a need to develop automation systems based on machine learning for bone age estimation.



**Table 4.** Median (25th - 75th percentile) values for estimation of bone age

		Minimum	25th Percentile	Median	75th Percentile	Maximum
Boys	CA	12	36	60	86	108
	LMT	12	30	57	84	108
	BN	15	33	60	92	108
	MLP	12	33	57	84	108
	MLR	12	33	60	84	108
	GP	12	30	54	72	144
Girls	CA	12	39	63	84	108
	LMT	12	39	63	84	108
	BN	12	42	70	87	108
	MLP	12	42	63	84	108
	MLR	12	39	63	84	108
	GP	8	30	60	84	126

**Table 5.** Multiple comparison results

	Group 1	Group 2	D <sub>EGM</sub>	95.0% Bounds		p-value
				Lower	Upper	
Boys	CA	LMT	0.5595	0.1737	0.9453	<b>0.0005</b>
	CA	BN	-0.4389	-0.8247	-0.0531	<b>0.0151</b>
	CA	MLP	0.3842	-0.0015	0.7700	0.0516
	CA	MLR	0.1013	-0.2845	0.4871	0.9758
	CA	GP	1.4582	1.0724	1.8440	<b>0.0000</b>
	LMT	BN	-0.9984	-1.3842	-0.6126	<b>0.0000</b>
	LMT	MLP	-0.1752	-0.5610	0.2105	0.7883
	LMT	MLR	-0.4582	-0.8440	-0.0724	<b>0.0093</b>
	LMT	GP	0.8987	0.5129	1.2845	<b>0.0000</b>
	BN	MLP	0.8232	0.4374	1.2089	<b>0.0000</b>
	BN	MLR	0.5402	0.1544	0.9260	<b>0.0009</b>
	BN	GP	1.8971	1.5113	2.2829	<b>0.0000</b>
	MLP	MLR	-0.2830	-0.6687	0.1028	0.2923
	MLP	GP	1.0740	0.6882	1.4597	<b>0.0000</b>
MLR	GP	1.3569	0.9711	1.7427	<b>0.0000</b>	
Girls	CA	LMT	-0.0796	-0.5303	0.3710	0.9961
	CA	BN	-0.2456	-0.6962	0.2051	0.6298
	CA	MLP	0.0708	-0.3799	0.5215	0.9977
	CA	MLR	0.0664	-0.3843	0.5170	0.9983
	CA	GP	0.7987	0.3480	1.2493	<b>0.0000</b>
	LMT	BN	-0.1659	-0.6166	0.2847	0.9011
	LMT	MLP	0.1504	-0.3002	0.6011	0.9330
	LMT	MLR	0.1460	-0.3046	0.5967	0.9407
	LMT	GP	0.8783	0.4277	1.3290	<b>0.0000</b>
	BN	MLP	0.3164	-0.1343	0.7670	0.3419
	BN	MLR	0.3119	-0.1387	0.7626	0.3582
	BN	GP	1.0442	0.5936	1.4949	<b>0.0000</b>
	MLP	MLR	-0.0044	-0.4551	0.4462	1.0000
	MLP	GP	0.7279	0.2772	1.1785	<b>0.0001</b>
MLR	GP	0.7323	0.2816	1.1830	<b>0.0001</b>	

The results obtained in this study showed that ML methods can be used to estimate bone age. In this study, a data set was created using numerical measurements related to the carpal area. In the next studies, it is planned to develop methods to estimate bone age and establish an automation system directly from radiological images. The development of an automation system that allows for predicting bone age over the image will both reduce the cost of processing and reduce dependence on the expert.

There are some limitations to our study. Due to the limitations of the database where time and samples were taken for each month group, approximately 10-15 girls and boys were examined. It is possible to increase the forecast performance by expanding the database. The proper location of the graphics examined in this study was an important factor. Since the dataset was formed in the bone

areas in the carpal region, we had to exclude a large number of cases due to improper shooting techniques, since the wrong positioning in this region would adversely affect the success of the results.

Our study group was determined retrospectively. Patients diagnosed with developmental disorders were not included in the study. However, cases that are not clinically reported can be included in the study population. This may have affected the estimation performance of the methods, but it has been accepted that the effects did not make a significant difference between the methods.

In conclusion, the results obtained from this study showed that ML-based classification methods have high success in estimating bone age. While estimates based on expert opinion may differ according to the expert's experience and many other

factors, ML-based approaches are more stable because they learn from data. Because of these properties, it is an important advantage that ML-based estimation of bone age can be adapted to any population. As a result, we propose that ML-based classification models can be used to estimate bone age. Furthermore, the results anticipate that the development of ML-based automation systems will reduce the reliance on expert opinion in bone age estimation.

### Acknowledgments

This paper has been granted by the Muğla Sıtkı Koçman University Research Projects Coordination Office. Project Grant Number: 17/217 and title, “Esnek Hesaplama Yöntemleri İle Radyolojik Görüntülerden Kemik Yaşı Tahmini”.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee permission was obtained for this study with the protocol number 5514 of Muğla Sıtkı Koçman University Human Research Ethics Committee dated 13.03.2017.

### References

- Gilsanz V and Ratib O. Hand Bone Age: A Digital Atlas of Skeletal Maturity. 2005; 98. Springer Science & Business Media, Heidelberg.
- Maggio A, Flavel A, Hart R, et al. Skeletal age estimation in a contemporary Western Australian population using the Tanner-Whitehouse method. *Forensic Sci Int.* 2016;63:1-8.
- Pinchi V, De Luca F, Ricciardi F, et al. Skeletal age estimation for forensic purposes: A comparison of GP, TW2 and TW3 methods on an Italian sample. *Forensic Sci Int.* 2014;238:83-90.
- Cantekin K, Çelikoğlu M, Miloğlu O, et al. Bone Age Assessment: The Applicability of the Greulich-Pyle Method in Eastern Turkish Children. *J Forensic Sci.* 2012;57(3):679-82.
- Öztürk F, Karataş OH, Mutaf IH, et al. Bone age assessment: comparison of children from two different regions with the Greulich-Pyle method In Turkey. *Aust J Forensic Sci.* 2016;48(6):694-703.
- Büken B, Şafak AA, Yazıcı B, et al. Is the assessment of bone age by the Greulich-Pyle method reliable at forensic age estimation for Turkish children? *Forensic Sci Int.* 2007;173:146-53.
- Berst MJ, Dolan L, Bogdanowicz MM, et al. Effect of knowledge of chronologic age on the variability of pediatric bone age determined using the Greulich and Pyle standards. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(2):507-10.
- King DG, Steventon DM, O'sullivan MP, et al. Reproducibility of bone ages when performed by radiology registrars: an audit of Tanner and Whitehouse II versus Greulich and Pyle methods. *Br J Radiol.* 1994;67(801):848-51.
- Guraksin GE, Uguz H, Baykan OK. Bone age determination in young children (newborn to 6 years old) using support vector machines. *Turk J Elec Eng&Comp Sci.* 2016;24:1693-708.
- Gertych A, Zhang A, Sayre J, et al. Bone age assessment of children using a digital hand atlas. *Comp Med Imaging Graph.* 2007;31(4-5):322-31.
- Pietka E, Pospiech-Kurkowskaa S, Gertych A, et al. Integration of computer assisted bone age assessment with clinical PACS. *Comput Med Imaging Graph.* 2003;27(2-3):217-28.
- Seok J, Hyun B, Kasa-Vubu J, et al. Automated Classification System for Bone Age X-ray Images. *IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC).* IEEE. 2012;208-13.
- Tristan-Vega A, Arribas JI. A Radius and Ulna TW3 Bone Age Assessment System. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2008;55(5):1463-76.
- Liu J, Qi J, Liu Z, et al. Automatic bone age assessment based on intelligent algorithms and comparison with TW3 method. *Comput Med Imaging Graph.* 2008;32(8):678-84.
- Hasaltın E, Beşdok E. El-bilek röntgen görüntülerinden radyolojik kemik yaşı tespitinde yapay sinir ağları kullanımı. *National Conference of Electrical, Electronics and Computer Engineering.* 2004;8-12.
- Thangam P, Mahendiran TV. Tetrolets-based System for Automatic Skeletal Bone Age Assessment. *Int J Eng Res Sci.* 2015;1:21-33.
- Darmawan MF, Yusuf SM, Abdul Kadir MR, et al. Comparison on three classification techniques for sex estimation from the bone length of Asian children below 19 years old: An analysis using different group of ages. *Forensic Sci Int.* 2015;247:130.e1-11.
- Lee JH, Kim KG. Applying Deep Learning in Medical Images:The Case of Bone Age Estimation. *Healthc Inform Res.* 2018;24(1):86-92.
- Iglovikov I, Rakhlin A, Kalinin AA, et al. Paediatric bone age assessment using deep convolutional neural networks, Deep Learning in Medical Image Analysis and Multimodal Learning for Clinical Decision Support. 2018; 300-8. Springer, Cham.
- Hyunkwang L, Tajmir S, Lee J, et al. Fully Automated Deep Learning System for Bone Age Assessment. *J Digit Imaging.* 2017;30(4):427-41.
- Spampinatoa C, Palazzoa C, Giordano D, et al. Deep learning for automated skeletal bone age assessment in X-ray images. *Med Image Anal.* 2017;36:41-51.
- Thodberg HH, Kreiborg S, Juul A, et al. The BoneXpert method for automated determination of skeletal maturity. *IEEE Trans Med Imaging.* 2009;28 (1):52-66.
- Predicting Skeletal Age available at: <https://www.16bit.ai/bone-age>
- Haykin S. *Neural networks: a comprehensive foundation.* Prentice Hall PTR, 1994.
- Rumelhart DE, Geoffrey EH, Ronald JW. *Learning internal representations by error propagation.* No. ICS-8506. California Univ San Diego La Jolla Inst for Cognitive Science, 1985.
- Quinlan JR. *Simplifying decision trees.* *Int J Man Mach Stud.* 1987;27:221-34.
- Friedman N, Geiger D, Goldszmidt M. Bayesian network classifiers. *Mach Learn.* 1997;29:131-63.
- Hosmer DW, Stanley JL, Sturdivant RX. *Applied logistic regression.* 2013;398. John Wiley & Sons.
- Weka 3: Data Mining Software in Java available at: <https://www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka/>
- Friedman M. The use of ranks to avoid the assumption of normality implicit in the analysis of variance. *J Am Stat Assoc.* 1937;32:675-701.
- Friedman M. A comparison of alternative tests of significance for the problem of m rankings. *Ann Math Stat.* 1940;11:86-92.
- Korting TS. C4. 5 algorithm and multivariate decision trees. Image Processing Division, National Institute for Space Research-INPE Sao Jose dos Campos-SP, Brazil 2006.
- Friedman JH, Hastie T, Tibshirani R. Additive logistic regression: a statistical view of boosting (with discussion and a rejoinder by the authors). *Ann Stat.* 2000;28:337-407.
- Godbole S, Sarawagi S, Chakrabarti S. Scaling multi-class support vector machines using inter-class confusion. *Proceedings of the eighth ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining.* 2002.
- Koc A, Karaoglanoglu M, Erdogan M, et al. Assessment of bone ages: is the Greulich-Pyle method sufficient for Turkish boys? *Pediatr Int.* 2001;43(6):662-5.

# Fiziksel Engelli Çocuklarda Beslenme Durumu ile Somatotip Profilleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of the Relationship Between Nutritional Status and Somatotype Profiles in Children with Physical Disability

Rukiye ÇİFTÇİ<sup>1</sup>, Fatma KIZILAY<sup>2</sup>, Şeyma TOY<sup>3</sup>, Deniz ŞENOL<sup>4</sup>,  
Betül AKYOL<sup>5</sup>, Yüksel ERSOY<sup>1</sup>, Davut ÖZBAĞ<sup>6</sup>

<sup>1</sup>İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Malatya

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Malatya

<sup>3</sup>Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük

<sup>4</sup>Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Düzce

<sup>5</sup>İnönü Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Malatya

<sup>6</sup>İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Malatya

### Öz

Fiziksel engelli çocuklarda beslenme durumu somatotip karakter tipini etkileyebilir. Bu çocuklarda beslenme durumunun olumsuz etkilenmesi aşırı zayıflığa veya aşırı kilo alınmasına, özellikle kılınun vücudun santral bölgesinde toplanmasına neden olabilecek bir etkidir. Fiziksel engelli çocuklarda beslenmenin obezite ile ilişkisi bilinmekle birlikte, somatotip üzerine etkisini araştıran sınırlı çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada fiziksel engelli çocuklarda beslenme durumunun somatotip karakterleri üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışmaya 84 fiziksel engelli çocuk katıldı. Çocuklar fonksiyonel engel seviyeleri Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi (KMFSS) ile değerlendirildi. Çocukların yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ) değişkenleri belirlendi. Somatotip karakter analizi Heath-Carter metodu ile beslenme durumu ise Çocuk Beslenme Anketi (ÇBA) ile değerlendirildi. Çocuklarda ‘mezomorfik endomorf’, ‘endo-mezomorf’, ‘dengeli ektomorf’ ile ‘mezomorf ve endomorf’ olmak üzere 4 somatotip karakteri belirlendi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda fiziksel engelli çocukların somatotip karakterleri ile beslenme durumları arasında ilişki olmadığı belirlendi ( $p>0.05$ ). Fiziksel engelli çocuklarda somatotip karakterleri ile beslenme durumları arasında ilişki bulunmadı. Bu durum fiziksel engelli çocuklarda somatotip karakteri belirleyen diğer etkenlerin araştırılması yönünden dikkate alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Beslenme Durumu, Fiziksel Engelli Çocuk, Obezite, Somatotip

### Abstract

The nutritional status in physically disabled children may affect the somatotype character type. Negatively affected nutritional status of these children is a factor that may cause excessive weakness or excessive weight gain, especially in the central part of the body. Although it is known that nutrition in children with physical disabilities is associated with obesity, there is limited study investigating the effect of somatotype on nutrition. The aim of this study was to determine the effect of nutritional status on the somatotype characteristics of children with physical disabilities. 84 physically disabled children participated in the study. Gross Motor Function Classification System (GMFCS) is used to evaluate the functional disability level of children. Age, height, weight, body mass index (BMI) variables of the children were determined. Somatotype character analysis was evaluated by the Heath-Carter Method and nutritional status was evaluated by the Child Nutrition Questionnaire. 4 somatotype characters; mesomorphic endomorph, endo-mesomorph, balanced ectomorph, mesomorphy and endomorphy are determined in children. As a result of the statistical analysis, it was determined that the nutritional status of physically disabled children did not affect somatotype characteristics ( $p>0.05$ ). It was determined that somatotype characters did not affect the nutritional status of children with physical disabilities. This situation should be taken into consideration in terms of investigating other factors that determine the somatotype character in children with physical disabilities.

**Keywords:** Nutritional Status, Children with Physical Disability, Obesity, Somatotypes

### Giriş

Fiziksel engelli çocuklarda yetersiz beslenme yaygın bir durumdur. Beslenme genellikle zaman alır, zor olur ve aspirasyonla sonuçlanabilir. Yetersiz beslenme, büyüme ve nörolojik gelişimin retardasyonuna,

kardiyorespiratuar, gastrointestinal ve immün fonksiyonların bozulmasına neden olabilir. Fiziksel engelli çocukların çoğunun enerji ihtiyacı aynı yaşta normal bir çocuktan daha azdır, ancak spastisite, atetoz, kasılmalar ve tekrarlayan enfeksiyonlarla bu enerji ihtiyacı artabilir. Beslenme stratejileri, duruş değişikliği, özel oturma, besleme ekipmanı, topaklı yemeğin ezilmesi veya saflaştırılması, sıvıların koyulaştırılması, kalori takviyesi kullanımı ve özofajit tedavisi ile iyileştirilebilir (1). Fiziksel engelli çocukların beslenme durumlarının ve bakım veren kişinin çocuğun beslenmesine ilişkin tutumunun belirlenmesi bu çocukların gelişimleri ve genel sağlık düzeylerinin iyileştirilmesi açısından son derece önemlidir. Bu amaç için geliştirilmiş olan çocuk beslenme anketi (ÇBA) ile engelli çocukların beslenme alışkanlıkları ve bakım veren kişinin çocukların beslenmesine ilişkin tutumları incelenebilmektedir (2).

	ORCID No
Rukiye ÇİFTÇİ	0000-0002-5894-5256
Fatma KIZILAY	0000-0001-7216-7959
Şeyma TOY	0000-0002-6067-0087
Deniz ŞENOL	0000-0001-6226-9222
Betül AKYOL	0000-0002-3836-1317
Yüksel ERSOY	0000-0002-8035-4532
Davut ÖZBAĞ	0000-0001-7721-9471

Başvuru Tarihi / Received: 07.04.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 20.03.2021

Adres / Correspondence: Şeyma TOY  
Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı,  
Karabük  
e-posta / e-mail: seymatoy44@gmail.com

Çocuklarda yetersiz beslenme ciddi engelliliğin kaçınılmaz bir parçası olarak kabul edilmektedir (3). Çocuklarda en sık engellilik nedenlerinden olan serebral palsi (SP), 1000 canlı doğumda 1-4 oranında görülmektedir. SP'li çocukların %40-50'sinde beslenme problemleri olduğu belirtilmekle birlikte (4,5) bu beslenme sorunlarının spastik kuadriplejili SP'lilerin % 85'inde şiddetli olduğu belirtilmektedir (2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada erkeklerin %25'i, kız çocukların %33.3'ü, toplamda ise çocukların %28.2'sinin vücut ağırlığının malnütrisyon olarak değerlendirilen 3. persentilin altında olduğu saptanmıştır. Erkeklerin %47.7'sinin, kız çocukların %33.3'ünün, toplamda ise çocukların %42.3'ünün boy uzunluğunun bodurluk olarak değerlendirilen 3. persentilin altında olduğu bulunmuştur. Ayrıca erkeklerin %15.9'unun, kız çocukların % 22.2'sinin, toplamda ise çocukların %18.3'ünün beden kütle indeksinin malnütrisyon olarak değerlendirilen 3. persentilin altında olduğu bulunmuştur (6).

Somatotip, bireylerin vücut şekli ve kompozisyonu açısından bir dizi ölçüm ile tanımlanmasında kullanılan, vücudun morfolojik şeklini tanımlayan bir yöntem olup literatürde sıklıkla kullanılmaktadır (7). Bu durumda fiziksel engelli çocukların beslenme durumunun vücut kompozisyonuna etkisini ayrıntılı bir antropometrik analiz olan somatotip analiziyle incelemek önemli sonuçlar verebilecektir. Engelli çocuklarda yetersiz beslenme veya dengesiz besin alımı (örneğin aşırı karbonhidrat tüketimi) vücut kompozisyonunun ve genel sağlık düzeyinin bozulmasına neden olabilecek önemli bir etkidir. Tüm bu nedenler çocuğun fiziksel gelişimini olumsuz etkileyebilir. Yapılan literatür araştırmasında engelli çocuklarda somatotip karakter analizi ve beslenme ile ilişkisinin konu edilmediği belirlenmiştir. Oysa somatotip karakter beslenme ile etkilenebilecek/değişebilecek bir durumdur. Bu nedenle çalışma fiziksel engelli çocuklarda somatotip karakterlerinin beslenme durumu ile olan ilişkisini incelemeyi ve literatüre bu yönde katkı sunmayı amaçlamıştır (7). Çalışmanın hipotezi engelli çocuklara bakım veren kişilerin beslenmeye ilişkin tutumlarına bağlı olarak beslenmesi yetersiz olan çocukların ektomorfik somatotip karaktere yakın olabileceği, beslenme durumu yeterli olan çocukların ise endomorfik, mezomorfik somatotip sınıflarına daha yakın olabileceği düşünülmektedir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya üniversite hastanesi fiziksel tıp ve rehabilitasyon polikliniklerine başvuran, hekim tarafından fizik muayenesi yapılarak, fiziksel engelli tanısını almış 84 çocuk hasta dâhil edildi. Çalışma için yerel klinik araştırmalar etik kurulu onayı alındı (2018/148). Hastaların veli/vasileri çalışma

hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirilerek olur formu imzalatıldı.

2-11 yaş arasında olup, SP tanısı almış, fiziksel engeli bulunan çocuklar çalışmaya dâhil edildi. Çocukların engel durum seviyeleri Kaba motor fonksiyon sınıflama sistemi- KMFSS (Gross Motor Function Classification System-GMFCS) kullanılarak belirlendi. KMFCS engelli çocukların kaba motor fonksiyonlarını sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. GMFCS beş seviyeli bir sınıflama sistemidir (Seviye I en iyi toplam motor yetenekleri ve Seviye V en az fonksiyonu temsil eder) (6). KMFSS'ye göre seviyesi 3 üstü olanlar çalışmaya dâhil edilmedi. Eşlik eden kronik bir hastalığı bulunan, (kardiyak, pulmoner, nörolojik, vs), ampute ekstremitesi bulunan, yatağa bağımlı veya yaşam destek ünitesine bağlı durumda olan, oral yolla beslenemeyen, sürekli kullandığı ilaç olan, fiziksel engeli yanında zihinsel engeli olan çocuklar çalışma dışında tutuldu.

Hastaların sosyo demografik bilgileri hasta bilgi formuna kaydedildi.

Yaş (yıl) olarak hesaplandı. Boy (santimetre-cm) çelik stadiometre kullanılarak, yalın ayak 0.1 cm hassasiyetle ölçüldü. Vücut ağırlığı ve VKİ (kilogram- kg) yalın ayak ve üzerinde hiçbir metal bulunmayacak şekilde Tanita BC Vücut Analizi Sistemi (Tanita Corporation, Tokyo, Japan) ile ölçüldü (8).

CBA değerlendirmesi, yaşları 2-11 arasında olan çocukların ebeveynlerinin veya bakım verenlerinin; çocuklarının obeziteye yatkınlığıyla ilişkili algı, kaygı, ve beslenmesiyle ilişkili uygulamalarını değerlendiren bir araçtır. Anket, ayrıca ebeveynlerin veya bakım verenlerin davranışlarıyla çocukların yeme modelini geliştirmesi ve yiyecek alımlarının kontrolü ile obezite arasındaki ilişkiyi belirlemeyi sağlar (2).

ÇBA; 1-sorumluluk algısı ( $\alpha=0.88$ ), 2-ebeveynlerin tartı algısı ( $\alpha=0.71$ ), 3-çocuğun algılanan tartısı ( $\alpha=0.83$ ), 4-ebeveynlerin çocuklarının tartıları hakkındaki kaygıları ( $\alpha=0.75$ ), 5-kısıtlama ( $\alpha=0.73$ ), 6-yemeğe zorlama ( $\alpha=0.70$ ) ve olmak üzere 6 alt boyuttan oluşmaktadır. Anketin tüm maddeleri 1 ile 5 arasında puanlanan 5'li likert tipi ölçekler ile değerlendirilmektedir. Altı alt boyuttan dördü (1-4) ebeveynlerin çocuklarının obeziteye yatkınlığıyla ilişkili algılarını ve kaygılarını, diğer iki alt boyut (5,7) ise ebeveynlerin çocuklarını beslemesi ile ilişkili uygulamalarını değerlendirir. Ölçeğin toplam puanı olmayıp, her alt boyut kendi içinde puanlanmaktadır (2).

Somatotip ölçümü Heath-Carter formülü ile yapıldı. Somatotip için alınan ölçüler boy ve ağırlık, dört farklı yerden deri kıvrımı kalınlığı (triceps, subscapular, supraspinale, baldır), iki farklı bölgeden kemik genişliği (diz ve dirsek genişliği) ve iki çevre ölçüsüdür (kol ve baldır çevreleri). Somatotip hesaplamaları "Somatotype for Windows 1.2.5 Trial Version" programı ile yapıldı (9).

Mezomorfik Endomorf: Endomorfi bileşenin baskın olduğu vücut tipidir. Bu somatotipte mezomorf bileşeni ektomorftan daha büyük değerlere sahiptir.

Endomorfik Mezomorf: Mezomorfi bileşenin baskın olduğu somatotiptir. Endomorfi bileşeni ektomorftan daha büyük değere sahiptir.

Dengeli Ektomorf: Ektomorfi bileşenin mezomorfi ve ektomorfiye oranlar baskın olduğu vücut tipidir. Mezomorfi ve ektomorfi eşit veya fark yarım birimden fazla değildir.

Mezomorf Endomorf: Endomorfi ve mezomorfi eşit değerlere sahip veya fark yarım birimden fazla değildir. Bu vücut tipi için ektomorfi daha düşük değerlere sahiptir.

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi ve verilerin normal dağılıma uymadığı tespit edildi. Normal dağılım göstermeyen verilerin medyan ile minimum (min) ve maksimum (mak) değerleri verildi. Farklı somatotipler için ÇBA1, ÇBA2, ÇBA3, ÇBA4, ÇBA5 ve ÇBA6 parametreleri arasında istatistiksel açıdan fark olup olmadığı Kruskal Wallis Testi ile analiz edildi.  $p < 0.05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

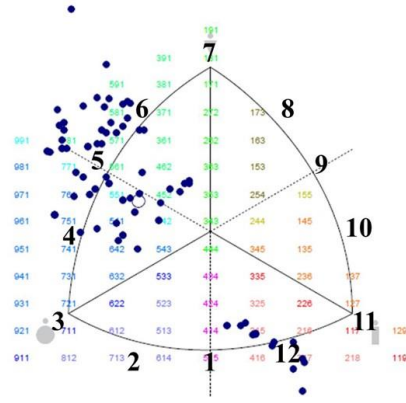
## Bulgular

Çalışmaya 84 fiziksel engelli çocuk dâhil edildi. Katılımcıların KMFSS skoruna göre fonksiyonel engellilik durumları dağılımı; 24 çocuk KMFSS seviye 1, 32 çocuk KMFSS seviye 2, 28 çocuk KMFSS seviye 3 şeklinde idi. Yapılan somatotip analizi sonucuna göre fiziksel engelli çocuklarda 4 farklı somatotip karakteri belirlendi. Somatotiplerin dağılımı; yaşlarının medyan değeri 9 yaş olan mezomorfik endomorf somatotipinden 23 çocuk, yaşlarının medyan değeri 6 yaş olan endo-mezomorf somatotipinden 29 çocuk, yaşlarının medyan değeri 9 yaş olan dengeli ektomorf somatotipinden 17 çocuk, yaşlarının medyan değeri 6 yaş olan mesomorfi ve endomorfi somatotipinden 15 çocuk olarak belirlendi (Tablo 1). Şekil 1'de çalışmaya katılan çocukların somatokartları sunulmuştur.

**Tablo 1.** Fiziksel engelli çocuklarda mezomorfik endomorf, endomorfik mezomorf, dengeli ektomorf, mezomorfi endomorfi somatotiplerinin demografik verileri

Parametre	Mezomorfik endomorf	Endomorfik mezomorf	Dengeli Ektomorf	Mezomorf endomorf
Yaş	9 (2-13)	6 (2-13)	9 (3-14)	6 (2-12)
Boy	122 (85-151)	96 (73-140)	125 (90-160)	110 (80-140)
Kilo	30 (12-50)	19 (9,6-45)	19 (9-54)	20 (10-45)
Vücut Kitle İndeksi	27,4 (16,7-34,8)	29,3 (22,1-37,7)	25,8 (18,9-30)	16,5 (15,6-23)

Fiziksel engelli çocuklarda mezomorfik endomorf, endo-mezomorf, dengeli ektomorf, mezomorfi ve endomorfi parametreleri arasında



**Şekil 1.** Somatotip özelliklerinin somatoplot gösterimleri. 1; endomorf ektomorf, 2; ektomorfik endomorf, 3; dengeli endomorf, 4; mezomorfik endomorf, 5; mesomorfi endomorfi, 6; endomorfik-mezomorf, 7; dengeli mezomorf, 8; ektomorfik mezomorf, 9; mezomorf ektomorf, 10; mezomorfik ektomorf, 11; dengeli ektomorf, 12; endomorfik ektomorf, 13; santral, O; ortalama somatotip.

istatistiksel olarak fark olup olmadığını belirlemek için verilere Kruskal Wallis analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre fiziksel engelli çocuklarda ÇBA1, ÇBA2, ÇBA3, ÇBA4, ÇBA5, ÇBA6 parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi ( $p > 0.05$ ), (Tablo 2).

## Tartışma

Vücut somatotip ölçümleri bireylerin beslenme durumunun belirlenmesinde altın standarta sahiptir (6). Bu ölçümler beslenme durumunun belirtilmesi yanında büyüme, yağsız vücut dokusu ve yağ dokusu miktarının ve vücutta dağılımının belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada fiziksel engelli çocuklarda somatotip karakteri ile beslenme durumu arasındaki ilişki incelenmiştir.

Günümüze kadar tanımlanan çeşitli sosyo-demografik ve klinik faktörler yetersiz beslenmenin majör bir risk faktörü olarak belirtmişlerdir. Bu analizlerde engelli çocuklarda yetersiz beslenmenin bireylerin engellilik durumuyla doğrudan ilişkili olduğu tespit edilmiştir (10).

Vücut ağırlığı beslenme yetersizliğinden çabuk etkilendiğinden dolayı çok önemlidir (6). SP'li çocuklardan çok düşük vücut ağırlığına sahip olanlar, vücut ağırlığı normal olanlara göre daha fazla tıbbi sorunlara ve artmış ölüm riskine sahiptirler (6). Bu araştırma kapsamına alınan çocukların yaşa göre vücut ağırlığı değerlendirildiğinde, %28,2'sinde malnütrisyon olduğu saptanmıştır. Stevenson ve arkadaşları ve Kabakuş ve arkadaşları ise yaptıkları araştırmalarda sırasıyla %38,0 ve %40,0 oranında malnütrisyon saptamışlardır (11,12). Bu araştırmalarda malnütrisyon oranının daha yüksek düzeyde bulunmasının nedeni araştırma kapsamına alınan SP'li çocukların hastalık düzeylerinin farklılıkları, araştırma yapılan bölgenin sosyo-ekonomik düzeyi ve ailelerin eğitim durumları olabilir.

**Tablo 2:** Somatotiplere ait çocuk beslenme anketi analiz sonuçları

ÇBA*	Mezomorfik endomorf	Endomorfik mezomorf	Dengeli ektomorf	Mezomorf endomorf	P
ÇBA1	15 (5-15)	15 (6-15)	15 (9-15)	15 (9-15)	0.499
ÇBA2	10 (8-18)	12 (8-20)	9 (8-16)	12 (8-16)	0.099
ÇBA3	12 (7-18)	10 (5-20)	14 (6-18)	10 (6-18)	0.185
ÇBA4	9 (3-15)	9 (3-15)	9 (3-15)	9 (3-15)	0.860
ÇBA5	45 (20-56)	46 (25-60)	48 (32-54)	48 (32-54)	0.825
ÇBA6	11 (7-15)	11 (3-15)	12 (3-15)	12 (3-15)	0.698

(\*ÇBA: Çocuk Beslenme Anketi)

Beslenme sorunları son zamanlarda nörolojik hastalıkların ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmekte olup, çoğu zaman hem fiziksel engelli çocuklar için motor gelişim geriliğine, bakım verenleri için ise kötü yaşam kalitesine yol açmaktadır. Kas kaybı, ağrı, basınç yaraları, hareketlilik sınırlamaları ve depresyon gibi semptomlar topluma katılımı engeller ve fiziksel aktiviteleri toplamlar. Amy ve ark.'larının obezitenin fiziksel engelli çocuklarda görülme durumunu incelemek için yaptıkları bir literatür taramasında obezitenin fiziksel engelli çocuklarda sekonder olarak gelişebildiğini tespit etmişlerdir (13).

Bell ve ark. 240 SP'li çocukta fiziksel engelin beslenme durumu ve yaşam kalitesine etkisini inceledikleri çalışmada sedanter yaşamın bu çocukların beslenme durumunu ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği tespit edilmiştir (14). Çalışmamızda fiziksel engelin beslenme durumu ile ilişkisi incelenmemiştir.

Hariprasad ve ark. 41 SP'li çocukta fiziksel engelin beslenme durumuna etkisini incelemişler ve bu çocuklarda yetersiz beslenmenin sıklıkla görülebileceğini not etmişlerdir. Engellilik düzeyi artınca yetersiz beslenme durumunun da artacağını bildirmişlerdir (15). Haegele ve ark. 6114 fiziksel engelli çocukta obezite olasılığını incelemişler ve bu çocuklarda hareket kısıtlılığının obeziteye neden olabileceğini tespit etmişlerdir (16). Scheffler, vücut kompozisyonu ve fiziksel engel arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada yeteri kadar hareket edemeyen çocukların obeziteye yatkın olduğunu tespit etmiştir (17).

Carlos ve ark. somatotip, vücut yağ oranı ve fiziksel aktivite arasındaki etkileşimi analiz etmek için yaptıkları çalışmada 10 ve 11.5 yaşları arasında 312 çocuğu değerlendirmişler ve VKİ'ye göre kilolu çocukların fiziksel aktiviteyi daha az yapabileceğini bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada fiziksel aktiviteyle endomorfi ve mezomorfi arasında negatif, ektomorfi ile pozitif ilişki tespit etmişlerdir (18). Çalışmamızda fiziksel aktivite ile obezite arasında ilişkinin olduğu ve obezitenin artmasında somatotip üzerinde etkili olduğu görülmüştür.

Brian ve ark. hem obez hem de obez olmayan çocuğu olan 18 aileyi incelemiş ve anne ağırlığının (ÇBA2) çocukların beslenmesi ile doğru orantılı olduğunu bulmuşlardır. Bu duruma annelerin çocuk bakımı gibi durumlar nedeniyle kendi beslenmesini aksattığı sebep olarak göstermişlerdir (19). Çalışmamızda somatotipin ÇBA2 ile ilişkisi

incelenmiş ve fiziksel engelli çocukların annelerinin somatotiple korelasyon içinde olduğunu tespit edilmiş olsa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda fiziksel engelin beslenme durumuna etkisi incelenmemiştir fakat beslenme anketindeki ÇBA1, ÇBA2, ÇBA3, ÇBA4, ÇBA5 ve ÇBA6 parametrelerinin vücut kompozisyonunu ayrıntılı olarak inceleyen somatotip analizine bakılmıştır. Fiziksel engelli çocuklarda beslenme durumu ile somatotip analizi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda beslenme durumu ile somatotip karakterleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Daha büyük örneklem gruplarını kapsayacak çalışmalarda rastlanacak daha çeşitli somatotip karakterlerinin, somatotip karakter analizinin fiziksel engelli çocuklarda beslenme durumunu belirlemede kullanılabilecek değerli parametrelerden biri olabileceğini düşünmekteyiz.

**Etik Kurul Onayı:** Malatya Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'ndan 2018 tarih ve 148 sayılı onay alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Trier E, Thomas AG. Feeding the disabled child. Nutrition. 1998;14(10):801-5.
2. Erdim L, Ergün A, Kuşoğlu S. Okulçağı çocuklarında Çocuk Beslenme Anketinin geçerlik ve güvenilirliği. Clin Exp Health Sci. 2017;7:100-6.
3. Nelson KB, Ellenberg JH. Epidemiology of cerebral palsy. Adv Neurol. 1978;19:421.
4. Piper M. Cerebral palsy I: A review of epidemiological trends. Phys Occup Ther Paediatr. 1983;3(3):1.
5. Stallings VA, Charney EB, Davies JC, et al. Nutrition related growth failure of children with quadriplegic cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1993;35:126-38.
6. Adıgüzel KT, Yıldız E, Kaner G, ve ark. Türk Silahlı Kuvvetleri Rehabilitasyon Merkezi'nde İzlenen Serebral Palsi'li Çocuklarda Malnütrisyon Sıklığının Belirlenmesi. Bes Diy Derg. 2014;42(3):181-7.
7. Duquet W, Carter JEL. Somatotyping, Kinanthropometry And Exercise Physiology Laboratory Manual Tests, Procedures And Data, 3rd edn. Routledge: Taylor and Francis Group, London, 2009.
8. Baumgardner RN, Cameron C, Roche AF. Bioelectrical impedance for body composition. Am J Clin Nutr. 1998;48:16-25.
9. Carter JEL, Heath BH. Somatotyping: Development and Applications. 1th edn. Cambridge University Press, New York, 1990.
10. Jahan I, Muhit M, Karim T, et al. What makes children with cerebral palsy vulnerable to malnutrition? Findings from the Bangladesh cerebral palsy register (BCPR). Disabil Rehabil. 2019; 41(19):2247-54.

11. Stevenson RD, Hayes RP, Cater LV, et al. Clinical correlates of linear growth in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1994;36:135-42.
12. Kabakuş N, Açık Y, Kurt A, ve ark. Serebral palsili hastalarımızın demografik, etiyolojik ve klinik özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2005;48:125-9.
13. Mc Pherson AC, Keith R, Swift JA. Obesity prevention for children with physical disabilities: a scoping review of physical activity and nutrition interventions. *Disabil Rehabil.* 2014;36(19):1573-87.
14. Bell KL, Boyd RN, Tweedy SM, et al. A prospective, longitudinal study of growth, nutrition and sedentary behaviour in young children with cerebral palsy. *BMC Public Health.* 2010;10(1):179.
15. Hariprasad PG, Elizabeth KE, Valampampil MJ, et al. Multiple nutritional deficiencies in cerebral palsy compounding physical and functional impairments. *Indian J Palliat Care.* 2017;23(4):387-92.
16. Haegele JA, Healy S, Zhu X. Physical activity and obesity among nine-year-old children with and without chronic health problems, illness, or disabilities in Ireland. *Disabil Health J.* 2018;11(1):143-8.
17. Scheffler C. The change of skeletal robustness of 6-12 years old children in Brandenburg (Germany)-Comparison of body composition 1999-2009. *Anthropol Anz.* 2011; 153-65.
18. Marta C, Marinho D, Costa A, et al. Somatotype is more interactive with strength than fat mass and physical activity in peripubertal children. *J Hum Kinet.* 2011;29A:83-91.
19. Saelens BE, Ernst MM, Epstein LH. Maternal child feeding practices and obesity: a discordant sibling analysis. *Int J Eat Disord.* 2000;27(4):459-63.

# Trakya Bölgesindeki Doğumsal ve Gelişimsel Katarakt Olgularında Cerrahi Tedavi ve Prognoz

## Surgical treatment and Prognosis in Congenital and Developmental Cataracts in Thracian Region of Turkey

Göksu ALAÇAMLI<sup>1</sup>, Haluk ESGİN<sup>2</sup>, Vuslat GÜRLÜ<sup>3</sup>, Nazan BENGÜDENİZ ERDA<sup>2</sup>,  
Ömer BENİAN<sup>4</sup>, Levent ALİMGİL<sup>5</sup>, Sait ERDA<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Muğla

<sup>2</sup>Acıbadem Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul

<sup>3</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Edirne

<sup>4</sup>Ekol Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Edirne

<sup>5</sup>İstanbul Cerrahi Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul

<sup>6</sup>Dünya Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Bursa

### Öz

1986-2010 yılları arasında Pediatrik Oftalmoloji biriminde, doğumsal veya gelişimsel katarakt tanısıyla lens aspirasyonu yapılarak takip edilen olguların görsel sonuçları ile görme prognozunu etkileyen faktörlerin incelenmesi hedeflendi. En az 12 ay takip edilen 54 olgunun 85 gözü araştırmaya alındı. Operasyon sonrası ortalama takip süresi, 95±7.8 ay olan olguların cerrahi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 0.03'ten, cerrahi sonrası anlamlı şekilde artarak 0.32'ye çıktı. Operasyon öncesi nistagmusu veya kayması olan olguların, operasyon sonrası EİDGK'leri anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (sırasıyla p=0.001, p=0.002). Nistagmusu olan hiçbir olguda operasyon sonrası EİDGK 0.5'e ulaşmadı. Operasyon öncesi kayma tespit edilen 27 gözün %29.6'sında, kayması olmayan 54 gözün ise %61.1'inde, EİDGK 0.4 ve üzerinde ölçüldü. 55 gelişimsel kataraktın %94.5'inin, 26 doğumsal kataraktın ise %30.8'inin operasyon sonrası EİDGK'si 0.1 ve üzerinde ölçüldü. Pediatrik kataraktın tek taraflı ve doğumsal oluşunun, operasyon öncesi kayma, nistagmus ve oküler patoloji varlığının, görsel prognozu kötü etkilediği saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Doğumsal, Gelişimsel Katarakt, Nistagmus, Şaşılık

### Abstract

The purpose of this study was to evaluate the visual results and the factors which effects the visual prognosis after lens aspiration of the cases with the diagnosis of congenital or developmental cataracts in Ophthalmology Clinics between 1986-2010. 85 eyes of 50 cases with at least 12 months follow up period, were included to the study. Mean follow up time was 95±7.8 months. Post-operative best corrected visual acuity increased from 0.03 to 0.32 significantly. Best corrected visual acuity of the cases with nystagmus or strabismus were significantly low (p=0.001, p=0.002, respectively). Best corrected visual acuity after operation was not better than 0.5 in the cases with nystagmus. Post-operative best corrected visual acuity was 0.4 or better in 29.6 % of 27 eyes with tropia and in 61.1% of 54 eyes without tropia which had been detected before the operation. Post-operative best corrected visual acuity was 0.1 or better in 94.5% of 55 eyes with developmental cataracts and in 30.8% of 26 eyes with congenital cataracts. Unilateral, congenital pediatric cataracts; the ones with strabismus and nystagmus have bad visual prognosis.

**Keywords:** Congenital, Developmental Cataracts, Nystagmus, Strabismus

### Giriş

Görmeyi bozan lens opasitesi olarak tanımlanan katarakt, dünya genelinde körlüğün önde gelen sebeplerinden biridir. Pediatrik yaş grubunda gelişen ve yaşamın ilk 3 ayında optik aksı etkileyen lens kesiflikleri doğumsal katarakt, 3 aydan sonra etkileyen kesiflikler ise gelişimsel katarakt olarak tanımlanmaktadır. Doğumsal kataraktlar, çocuklarda körlük nedenlerinin %10-38'ini oluşturur (1-7).

Özellikle ilk 2 yaşta göz küresinin çok hızlı büyümesi, çocuk gözündeki cerrahi manüplasyon zorlukları, kritik dönemlerde yapılmayan cerrahi sonrasında geri dönüşümsüz ambliyopi gelişebilmesi, çocukta görme rehabilitasyonunun güçlüğü gibi sorunların varlığı, bu olguları erişkin katarakt cerrahisinden ayıran başlıca faktörlerdir (8-11).

Bu araştırma, 24 yıllık süreçte saptanan ve pediatrik katarakt (doğumsal veya gelişimsel katarakt) tanısıyla lens aspirasyonu yapılarak en az 1 yıl takip edilen olgularda görsel sonuçları ve görme prognozuna etki edebilecek faktörleri değerlendirmek amacı ile planlandı.

Kataraktlar, opasitenin yerleşim yeri göz önüne alınarak morfolojik ya da etiyolojilerine göre sınıflandırılabilir. Etiyoloji göz önüne alındığında, kataraktlar yedi ana başlık altında toplanırlar (12).

1. Doğumsal kataraktlar
2. Gelişimsel kataraktlar
3. Senil kataraktlar
4. Patolojik kataraktlar
5. Travmatik kataraktlar
6. Komplike kataraktlar
7. Sekonder kataraktlar

	ORCID No
Göksu ALAÇAMLI	0000-0001-5013-9981
Haluk ESGİN	0000-0002-6611-6132
Vuslat GÜRLÜ	0000-0001-5650-2075
Nazan BENGÜDENİZ ERDA	0000-0001-6191-1885
Ömer BENİAN	0000-0003-3431-2697
Levent ALİMGİL	0000-0002-0749-6323
Sait ERDA	0000-0001-8708-2691
Başvuru Tarihi / Received:	30.01.2021
Kabul Tarihi / Accepted :	27.06.2021
Adres / Correspondence :	Göksu ALAÇAMLI
Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Muğla	
e-posta / e-mail :	goksualacamlı@yahoo.com



Doğum ve sonrası ilk 3 ay içindeki kataraktlar doğumsal, ilk 2 yıl içinde gelişenler infantil, 8-10 yaşa kadar gelişenler ise gelişimsel katarakt olarak adlandırılırlar. O yüzden klinikte doğumsal ve gelişimsel katarakt ayrımı çoğu zaman yapılamaz. Infantil kataraktlar da çoğu zaman gelişimsel katarakt grubu içinde incelenir. Doğumda saptanamayan kataraktlar ileride karşımıza çıkabilirler. Hayatın ilk yıllarında görmeyi bozmayan küçük opasiteler durağan ve periferik yerleşimli olabilirler ve ilerleyerek hayatın adolosan, juvenil, presenil dönemlerinde, gelişimsel katarakt adı altında lens opasitelerini oluşturabilirler (13-16). Bazı doğumsal lens opasiteleri, doğumda tanı almadan atlandığı ve sonraki muayenelerde saptanabildiği için pek çok hekim tarafından bu iki terim birbirinin yerine kullanılmaktadır. Bu sebeple; doğumsal ve gelişimsel kataraktlar, pediatrik katarakt olarak adlandırılabilir (9,16,17).

Doğumsal kataraktlarda, erken tanı ve tedavi, prognoz yönünden çok önemlidir (1).

Doğumsal kataraktların prevalansı 10.000 doğumda 3 ile 6 arasında bildirilmektedir. Bu oran, coğrafi, ırksal özelliklere ve araştırmanın yapılma yöntemine göre değişebilmektedir (2-5). Çocuklarda körlük nedenlerinin %10-38'ini oluşturur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %15-21 olarak bulunmuştur (6,7).

Pediatrik Katarakt Tipleri (13,14,16)

Lentiküler Kataraktlar

Kapsülo-lentiküler Kataraktlar

Total Kataraktlar

Membranöz Kataraktlar

Doğumsal ve gelişimsel kataraktların üçte biri izole olarak kalıtımla ilişkili, üçte biri daha geniş bir sendrom ya da hastalığın bir parçası (doğumsal rubella sendromuna bağlı katarakt gibi) ve kalan üçte biri de etiyoloji tespit edilemediğinden idiopatikdir (14,17,18).

Çoğu kataraktlı yetişkin azalmış görme keskinliği nedeniyle doktora başvurur. Buna karşın bir bebek, özellikle de katarakt tek taraflı ise asemptomatik olabilir ya da şaşılık, beyaz refle (lökokori), 3. aydan önce, sıklıkla arayıcı tipte nistagmus ile de başvurulabilir. İyi bir öykü alınması, kataraktın doğumsal mı, gelişimsel mi ya da travmatik mi olduğunun anlaşılmasında önemlidir (3,13,17,19-21).

Doğumsal kataraktlarda tedavi cerrahidir. 1980'lerden sonra aspirasyonla birlikte arka kapsülotomi ve ön vitrektomi, pediatrik katarakt cerrahisi için kabul gören yöntem olarak tespit edilmiştir (3,20,22,23).

Buna ilaveten, afakik düzeltme ve ambliyopinin agresif düzeltilmesinden oluştuğu ortak görüş halini almıştır (3,20,22,23).

Postoperatuar komplikasyonlar, glokom, arka kapsüler opasifikasyon, göz içi lensi (GİL) üzerinde presipitatlar birikmesi, GİL dislokasyonu (%40 oranında sıklıkta), GİL'in irise takılması,

postoperatif enflamasyon ve sekonder membranların oluşumu, endoftalmi oranı, kornea ödemi ve büllöz keratopati, retina dekolmanı, hemorajik retinopati, kistoid makula ödemi, periferik ön sineşi ve arka sineşi, stromal iris atrofi ve ön kamarada vitreus olarak sayılabilir (3,20,21,24-29-36).

Pediatrik katarakt için yapılan cerrahinin ardından, günümüzde optik düzeltme için; gözlük camları, kontakt lensler, GİL'ler ve epikeratofaki gibi yöntemler uygulanmaktadır. Afak çocukta uygun optik düzeltme yolunun seçiminde iki ana unsur; yaş ve afakinin tek ya da çift taraflı oluşudur. (3,20,37-44).

Prognoz; kataraktın tipi, yoğunluğu, süresi, optik aksı kapatmaya başladığında olgunun yaşı (kataraktın doğumsal mı, gelişimsel mi olduğu), tek ya da çift taraflı olması, korneanın boyutları, peroperatuar ve postoperatuar komplikasyonların mevcudiyeti, iki göz cerrahisi arasında geçen süre, görsel rehabilitasyon şekli, ambliyopi tedavisi ve buna uyum, cerrahinin zamanı, tipi, operasyon öncesi şaşılık, nistagmus veya diğer oküler ya da sistemik patolojilerin mevcudiyeti gibi bir çok faktöre bağlıdır. Mikroftalmi, nistagmus, şaşılık, kataraktın tek taraflı olması ve erken yaşlarda olgunlaşması (doğumsal) kötü prognoz sebebi iken; arka lentikonos, lentiglobusun eşlik etmesi, çift taraflı ve geç ortaya çıkmış (gelişimsel) katarakt, sıkı ve uyumlu bir ambliyopi tedavisinin uygulanmış olması iyi prognoz nedenleri arasında sayılabilir (3,4,14,16,20,21,24,30,31,39).

## Gereç ve Yöntem

1986-2010 yılları arasında Trakya üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Oftalmoloji biriminde doğumsal veya gelişimsel katarakt tanısı alıp lens aspirasyonu uygulanan ve en az 12 ay takip edilen 54 olgunun 85 gözü araştırmaya alındı. 19 tek taraflı kataraktlı olgunun 19 gözü ve 35 çift taraflı kataraktlı olgunun 66 gözü çalışmaya alındı (Çift taraflı kataraktı olan 4 olgunun 4 gözünde kataraktın yoğunluğu itibariyle cerrahi endikasyon mevcut değildi ya da cerrahisi başka bir merkezde gerçekleştirilmişti).

Çalışma öncesi 2011/05 protokol numarası ile 26.01.2011 tarihinde, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'nun onayı (Karar No: 01/05) alındı.

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran olguların ve ailelerinin öyküleri alındıktan sonra oftalmolojik muayeneye geçildi. Yaş ve mental durumuna göre olguların keratometre ve refraksiyon ölçümleri ARK-700A (Nidek Co. Ltd, Japonya) otorefraktometre ile veya retinoskop ile yapıldı. Snellen eşeli ile tashihli EİDGK'leri alındı. Koopere olamayan olgularda uzak-yakın resimli çocuk eşelleri veya Teller tercihli bakış kartları (Vistech Consultans Inc., Dayton Ohio) görme keskinliği muayenesi için kullanıldı. Teller

tercihli bakış kartları ile alınan görme keskinlikleri Tablo 1’de belirtildiği şekilde Snellen ondalık sistemindeki eşdeğerine çevrildi.

**Tablo 1.** Teller tercihli bakış kartlarının Snellen ondalıklı sisteme çevrim tablosu

Kart No	Yaş: 0-1	Yaş: 1-2	Yaş: 2-3
	Mesafe 38 cm	Mesafe 55 cm	Mesafe 84 cm
	Görme Keskinliği	Görme Keskinliği	Görme Keskinliği
1	0.008	0.0125	0.016
2	0.0125	0.016	0.025
3	0.016	0.025	0.03
4	0.025	0.03	0.05
5	0.03	0.05	0.07
6	0.05	0.07	0.1
7	0.07	0.1	0.13
8	0.1	0.13	0.2
9	0.13	0.2	0.25
10	0.2	0.25	0.4
11	0.25	0.4	0.5
12	0.4	0.5	0.7
13	0.5	0.7	1.0

Düşük görme keskinliğine sahip olgularda, parmak sayma ya da el hareketi hissine bakılıp görme keskinlikleri Tablo 2’de belirtildiği şekilde Snellen ondalıklı sistemindeki eşdeğerine çevrildi.

**Tablo 2.** Düşük görme keskinliğinin Snellen ondalıklı sisteme çevrim tablosu

Görme Keskinliği	Snellen Eşdeğeri
El hareketi	0.001
½ metreden parmak sayma	0.016
1 metreden parmak sayma	0.02
2 metreden parmak sayma	0.03
3 metreden parmak sayma	0.04

3 olguda (4 göz) yaş ve mental durumları uygun olmadığı için görme keskinliği hakkında bilgi sahibi olunamadı. Bu gözlere ait görme keskinliği verileri değerlendirme harici tutuldu.

Olguların Hirschberg, açma-kapama testi ve glob hareketleri değerlendirildi. Biyomikroskopik muayene ile kornea, pupilla, kataraktın tipi (nükleer, ön polar, arka polar, lameller ve total katarakt), lensin pozisyonu, diğer ön segment yapılarıyla olan ilişkisi ve ön vitreus değerlendirildi. Biomikroskopik muayeneye oturamayan olguların muayeneleri, makroskopik olarak cep lambası ile yapıldı.

Olgular, anamnez ve klinik bulgulara göre doğumsal (kataraktın optik aksı hayatın ilk 3 ayında etkilemiş olduğunu düşündüğümüz) ve gelişimsel (kataraktın hayatın ilk 3 ayından sonra optik aksı etkilediğini düşündüğümüz) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Göz içi basınçları, Goldmann aplanasyon tonometrisi (Haag-Streit AT 900, Swiss) ya da Tono-Pen (Medtronic Solan Tono-Pen XL Applanation Tonometer, USA) ile poliklinik şartlarında ya da genel anestezi altında ölçüldü. Arka segment muayenesi, indirekt biomikroskopik ve binoküler olarak 78 dioptrilik lensle yapıldı. Biomikroskopa oturamayan olgularda bonoskop ışığı altında 20 dioptrilik lenslerle arka segment

muayenesi yapıldı. Fundusu aydınlanmayan olgularda ise EchoScan US-3300 (Nidek Co. Ltd, Japonya) B-mod ultrasonografi yapılarak arka segment incelendi.

Operasyon esnasında GİL implante edilecek olgularda GİL’inin dioptrisi, %0.5’lik proparakain hidroklorür (Alcaine, Alcon, Belçika) damlatılıp topikal anestezi ile ya da derin sedasyon altında, EchoScan US-3300 kontakt ultrasonik biyometride SRK II formülü (D=A1- 0.9K- 2.5L; D: Dioptri, A1: GİL’in düzeltilmiş A-sabiti, L:mm cinsinden aksiyel uzunluk, K:Ortalama kerotemetre değeri) kullanılarak tespit edildi.

Operasyondan 1 saat önce, pupilla dilatasyonu için siklopentolat hidroklorür %1 (Sikloplejin, Abdi İbrahim, Türkiye), tropikamid %1 (Tropamid Forte, Bilim, Türkiye) ve %2.5’luk fenilefrin hidroklorür (Mydrin, Alcon, Belçika) 5 dakika arayla üçer defa damlatıldı. Pediatrik olgular için genel anestezi, diğer olgular için topikal veya retrobulber anestezi tercih edildi.

Ameliyat mikroskobu altında korneal kesi, üst temporal kadrandan, kresent bıçak kullanılıp “skleral tünel oluşturularak” veya jilet yardımı ile üst kadrandan “midlimbal olarak” veya üst temporal kadrandan korneal veya elmas bıçak kullanarak “saydam korneal kesi şeklinde” yapıldı. Saat 10 ve 2’den MVR bıçak ile yan girişler açıldı. Tüm olgularda viskoelastik madde olarak hyaluronik asit (HA) %2.92 ve kondroitin sülfat (KS) %3.70 (Viscoat, Alcon, Belçika) karışımı veya HA %1.6 (La Lon, La Labs, Amerika) kullanıldı. Ön kapsül; “disizyon”, “Konserve açacağı (can opener)” veya “kapsülöreksis” tekniği ile açıldı. Primer GİL implantasyonu yapılacak olgularda, korneal kesi introküler lens çapına göre korneal makaslarla genişletildi. Dengeli tuz solüsyonu ile hidrodiseksiyon yapılmaya çalışıldı. İrrigasyon-aspirasyon modu kullanılarak lens aspirasyonu yapıldı.

Ameliyat sırasında arka kapsül perforasyonu gelişip vitreus kaybı meydana gelen olgularda ön vitreus temizlendi. Yan girişler, stromal hidrasyon yoluyla ve/veya kontinü olacak şekilde, 10.0 monoflaman naylon veya poliglikolik asit sütürle (Biosorb, Alcon, ABD) kapatıldı. Konjonktiva 8.0 poliglaktin (Vicryl, Ethicon, Belçika) ile sütüre edildi

Primer GİL implantasyonu yapılan olgularda katlanabilir tek parça veya 3 parça hidrofobik akrilik veya tek parça hidrofilik akrilik GİL kapsül içine, ya da tek parça polimetilmetakrilat (PMMA) GİL, kapsül içine veya sulkusa implante edildi. Primer GİL konulmayan olgular afak bırakılarak gözlük veya kontakt lens ile rehabilite edildi. Takiplerde uygun olgulara siliyer sulkusa sekonder GİL implante edildi.

Ameliyatlar farklı derecede tecrübeye sahip 6 ayrı uzman oftalmolog tarafından gerçekleştirildi.

İstatistiksel değerlendirme, AXA507C775506FAN3 seri numaralı STATISTICA AXA 7.1 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilir verilerin değerlendirilmesinde Kolmogorov Smirnov tek örnek testinde normal dağılımın olmadığı görüldü. Tedavinin görme keskinliğine etkisinin değerlendirilmesinde; gruplar arası kıyaslamalarda Mann Whitney U testi, grupların kendi içindeki kıyaslamalarda ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı,  $p < 0.05$  olarak seçildi.

## Bulgular

1986-2010 yılları arasında, doğumsal veya gelişimsel katarakt tanısı alıp opere edilen ve en az 1 yıl takip edilen 54 olgunun 32'si (%59.3) erkek, 22'si (%40.7) kız idi. Toplam 85 göz çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan 85 gözün 19'u tek taraflı, 66'sı çift taraflı gruptaydı. Başvuru anındaki şikayetler incelendiğinde, olguların 17'sinin (%31.5) görme azlığı, 15'inin (%27.8) lökokori, 14'ünün (%25.9) şaşılık, 1'inin ise (%1.9) nistagmus nedeniyle başvurduğu, 7 olguda (%13) ise herhangi bir şikayetin söz konusu olmadığı görüldü.

Olgularımızın 7'sinde (%12.9) aile öyküsü mevcuttu (5 olguda (%9.3) annede, 2 olguda ise (%3.7) kardeşte doğumsal katarakt saptandı). Ayrıca, 2 olguda da (%3.7) ebeveynde akraba evliliği kaydedildi.

Olgularımızın gözlerindeki patoloji, en erken 1. ayda, en geç ise 280. ayda (23. yaş), aile ya da hekim tarafından fark edilmişti (ortalama  $44.26 \pm 6.53$  ay).

Operasyon öncesi EİDGK'ler, belirtilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Operasyon öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği dağılımı

Operasyon Öncesi EİDGK	Tek Taraflı Kataraktlar (%)	Çift Taraflı Kataraktlar (%)	Toplam Göz (%)
EİDGK < 0.1	10 (59)	39 (61)	49 (60.5)
$0.1 \leq$ EİDGK < 0.5	5 (30)	23 (36)	28 (34.5)
EİDGK $\geq$ 0.5	2 (11)	2 (3)	4 (5)
Toplam	17 göz (100)	64 göz (100)	81 göz

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

Olgularımızın operasyon öncesi EİDGK'leri, en düşük 0.001 en yüksek ise 0.5 idi. Görme keskinlikleri ortalaması  $0.12 \pm 0.02$ , ortanca değeri 0.03 olarak saptandı.

Olgularda, operasyon öncesinde göz içi basıncı, 9-15 mmHg aralığında ölçüldü.

Olguların operasyon sonrası takip süresi ortalaması  $95.03 \pm 7.7$  aydı (7.9 yıl). En az 12 ay, en fazla ise 292 ay (23.3 yıl) süre ile takip edildiler.

Olguların EİDGK'si cerrahi tedavi sonrasında, 0.03'ten 0.32'ye çıktı. Bu artış, istatistiksel yönden ileri düzeyde anlamlıydı ( $p = 0.001$ ) (Tablo 4). Operasyon sonrasında EİDGK, operasyon öncesine

göre, 81 gözün 70'inde (%86.4) artarken, 9'unda (%11.1) değişmedi. 2 gözde (%2.5) ise, ölçülebilen en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, operasyon öncesine göre azalmış olarak saptandı.

**Tablo 4.** Operasyon öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerinin [ortanca değer] karşılaştırılması

EİDGK (n=81)	
Operasyon Öncesi	0.03
Operasyon Sonrası	0.32
p	0.001

Olgularımızın kataraktlarının opere edilme yaş ortalaması  $80.89 \pm 7.67$  ay idi ( $6.7 \pm 5.8$  yaş). En erken 1. ayda, en geç ise 281. ayda (23.4 yaş) operasyon yapılmıştı. Tek taraflı olguların operasyon anındaki yaş ortalaması  $7.7 \pm 6.7$ , ortanca değeri 4.9 yaş (59 ay) iken; çift taraflı olguların gözlerinin operasyon anındaki yaş ortalaması  $6.4 \pm 5.6$ , ortanca değeri 5.6 yaş (67.5 ay) olarak bulundu. Mann-Whitney U testi ile iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0.672$ ).

Tek ve çift taraflı kataraktlı olguların, operasyon öncesi EİDGK'leri karşılaştırıldığında, arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0.711$ ). Bu olguların operasyon sonrası EİDGK'leri karşılaştırıldığında da, arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0.189$ ). Fakat çift taraflı grupta, tek taraflı gruba göre daha yüksek EİDGK değerlerine ulaşıldığı dikkat çekti. Tek taraflı kataraktlı olan grupta, cerrahi öncesindeki EİDGK'ler ile cerrahi sonrasındaki EİDGK'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p = 0.001$ ). Çift taraflı kataraktlı grupta da, yine cerrahi öncesindeki EİDGK'ler ile cerrahi sonrasındaki EİDGK'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p = 0.001$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Pediyatrik katarakt cerrahisi sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği [ortanca değer] değişimi

EİDGK	Tek Taraflı Kataraktlar (n=17)	Çift Taraflı Kataraktlar (n=64)	P
Operasyon Öncesi	0.03	0.03	0.711
Operasyon Sonrası	0.20	0.45	0.189
p	0.001	0.001	

Operasyon sonrası EİDGK'si 0.1 ve üzerinde olan; tek taraflı grupta 13 göz (%76.5), çift taraflı grupta ise 48 göz (%74.4) saptandı. Operasyon sonrası EİDGK'si 0.5 ve üzerinde olan; tek taraflı kataraktlı grupta 4 göz (%23.5), çift taraflı grupta ise 32 göz (%50.0) mevcuttu (Tablo 6).

Pediyatrik katarakt cerrahisi sonrası olgularda kayma olup olmamasına göre görme keskinlikleri dağılımı sunulmuştur (Tablo 7).

54 olgunun 15'inde (%27.8) operasyon öncesinde saptanan nistagmus, operasyon sonrasında da sebat etti ve nistagmusu yeni gelişen

olguya rastlanmadı. Nistagmuslu 26 gözün 16'sında (%61.5) operasyon sonrası EİDGK'nin 0.1'in altında olduğunu tespit ettik. Operasyon öncesi nistagmusu olan hiçbir olguda operasyon sonrası EİDGK, 0.5 ve üzerinde ölçülmedi (Tablo 6).

Nistagmusu olan ve olmayan grubun operasyon öncesi EİDGK'leri arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulundu ( $p=0.001$ ). Nistagmusu olan ve olmayan grubun operasyon sonrası EİDGK'leri arasında da istatistiksel yönden anlamlı fark bulundu ( $p=0.001$ ). Nistagmusu olan grupta, cerrahi öncesi ile cerrahi sonrasında EİDGK'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.001$ ). Ayrıca, nistagmusu olmayan grupta da cerrahi öncesi ile cerrahi sonrasında EİDGK'ler arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.001$ ) (Tablo 8).

Operasyon öncesi tek taraflı kataraktı olan 19 olgunun 9'unda (%47.4), çift taraflı kataraktı olan 35 olgunun ise 11'inde (%31.4) olmak üzere, toplam 54 olgunun 20'sinde (%37.0) şaşılık izlendi. Operasyon sonrası takip süresinde, tek taraflı kataraktı olan 19 olgunun 12'sinde (%63.2), çift taraflı kataraktı olan 35 olgunun ise 18'inde (%51.4) olmak üzere, toplam 54 olgunun 30'unda (%55.6) şaşılık tespit edildi. Bunların 18'i (%60) ekzotropya, 12'si (%40) ise esotropya olarak sıralandı. Operasyon sonrası takip süresinde, kayan gözlerin sayısının, 27'den 38'e çıktığı görüldü.

Cerrahi öncesinde kayma saptanan 27 gözün operasyon öncesi EİDGK ortanca değeri 0.01 iken, kayması olmayan 54 gözün ortanca değeri 0.05 olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.057$ ). Operasyon öncesi kayması olan grupta, EİDGK'nin cerrahi tedavi sonrasında, 0.01'den 0.12'ye yükseldiğini ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p=0.001$ ), operasyon öncesi kayması olmayan grupta ise, EİDGK'nin cerrahi tedavi sonrasında 0.05'ten 0.6'ya çıktığı ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p=0.001$ ) görüldü. Operasyon öncesi kayması olan ve olmayan grupta operasyon sonrası EİDGK'ler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu izlendi ( $p=0.002$ ) (Tablo 9).

Operasyon öncesi kayma tespit edilen 27 gözün %59.2'sinde, operasyon sonrası EİDGK'nin 0.1 ve üzerinde olduğu, %29.6'sında ise EİDGK'nin 0.4 ve üzerinde olduğu kaydedilmiştir. Operasyon öncesi kayması olmayan 54 gözün %81.5'inde, operasyon sonrası EİDGK 0.1 ve üzerinde, %61.1'inde ise 0.4 ve üzerinde ölçülmüştür (Tablo 7).

Olgularımızdaki kataraktların optik akslarını etkilemeye başladıklarını düşündüğümüz yaş aralıklarına göre dağılımları sunulmuştur (Tablo 10).

Vizyonu alınabilen ve operasyon sonrası 0.1 ve üzerinde EİDGK'ye sahip olgulara ait 60 gözün 52'si (%86.7) gelişimsel katarakt, 8'i (%13.3) doğumsal katarakttı. Operasyon sonrası EİDGK'si 0.5 ve üzeri olan gözlerin tamamı gelişimsel katarakttı. Doğumsal kataraktlarımızın hiçbirinde

0.5 değerinde görme keskinliğine ulaşılmadı. Gelişimsel kataraktlı olgulara ait 55 gözün 36'sında (%65.5) 0.5 ve daha iyi görme elde edildi (Tablo 6).

55 gelişimsel kataraktın %94.5'inin, 26 doğumsal kataraktın ise %30.8'inin, operasyon sonrası EİDGK'sinin 0.1 ve üzerinde olduğunu saptadık (Tablo 6).

Sadece doğumsal katarakt olan 26 gözün %7.7'sinin, doğumsal ve gelişimsel katarakt olan 81 gözün %50.6'sının operasyon sonrası EİDGK'si 0.4 ve üzerindeydi.

Çalışmamızdaki tek taraflı kataraktların %31.6'sı doğumsal, %68.4'ü ise gelişimsel katarakttı. Çift taraflı kataraktların %36.4'ü doğumsal, %63.6'sı ise gelişimsel katarakttı.

İlk 4 ayda opere edilen 3 gözün 1'inin (%33) EİDGK'si 0.1 ve üzerinde ölçüldü. İlk 4 ayda opere edilen hiçbir gözün EİDGK'sinin 0.4'e ulaşmadığı izlendi. İlk 1 yılda opere edilen 12 gözün %33.3'ünün, 1-7 yaş arası opere edilen 34 gözün %50'sinin, 7 yaşından sonra opere edilen 35 gözün ise %57.1'inin EİDGK'si 0.4 ve üzerindeydi. 7 yaşından sonra opere edilen 35 gözün %71.4'ünün 0.1'den daha iyi görme seviyelerine ulaştığı görüldü (Tablo 7).

85 gözün katarakt tiplerine göre dağılımları şu şekildedir: total kataraktlı 30 göz (%35.3) yanında, 55 (%64.7) gözde, katarakt parsiyel nitelikteydi. Doğumsal kataraktlı grupta %60 oranında total katarakt izlenmişken, gelişimsel kataraktlı grupta %21 oranında total katarakt görüldü. 19 tek taraflı kataraktın 13'ü (%68.4) parsiyel katarakt iken, 6'sı (%31.6) total katarakttı. Bunun yanında 66 çift taraflı kataraktın 42'si (%63.6) parsiyel, 24'ü (%36.4) total katarakttı.

## Tartışma

Pediyatrik katarakt cerrahisi hakkında yapılmış olan çalışmalarda, cerrahi tedavi sonrasında görme keskinliğinde artış görülmüştür (45,46). Kılıç ve ark. (24), Küçüksümer ve ark. (30) da, operasyon öncesi ve sonrası EİDGK'ler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Biz de çalışmamızda, cerrahi tedavi sonrasında EİDGK'lerde artma saptadık.

Pediyatrik kataraktların prognozunun tek ve çift taraflı kataraktlarda farklı olabileceğini söyleyen çalışmalar mevcuttur. Küçüksümer ve ark. (30), çalışmalarında, operasyon sonrası EİDGK açısından tek ve çift taraflı olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadıklarını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda, tek ve çift taraflı kataraktlı olguların operasyon sonrası EİDGK'lerine bakıldığında, çift taraflı kataraktlı grupta daha yüksek değerlere ulaşıldığını, fakat tek taraflı grup ile çift taraflı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Nurözler ve ark. (46), 15 tek taraflı kataraktlı gözün 2'sininin, 16 çift taraflı kataraktlı gözün ise 8'inin EİDGK'sini 0.5 ve

**Tablo 6.** Pediatrik katarakt cerrahisi sonrası olguların özelliklerine göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin değişimi

		EİDGK<0.1 (%)	0.1≤EİDGK <0.5 (%)	EİDGK≥0.5 (%)
<b>Katarakt Tipi</b>	<b>Doğumsal (n=26)</b>	18 (69.2)	8 (30.8)	0 (0)
	<b>Gelişimsel (n=55)</b>	3 (5.5)	16 (29)	36 (65.5)
<b>Lateralite</b>	<b>Tek Taraflı (n=17)</b>	4 (23.5)	9 (%53)	4 (23.5)
	<b>Çift Taraflı (n=64)</b>	17 (26.6)	16 (24.4)	32 (50.0)
<b>Sistemik Patoloji</b>	<b>Var (n=30)</b>	10 (33.3)	4 (23.4)	16 (53.3)
	<b>Yok (n=51)</b>	11 (21.6)	20 (39.2)	20 (39.2)
<b>Nistagmus</b>	<b>Var (n=26)</b>	16 (61.5)	10 (38.5)	0 (0)
	<b>Yok (n=55)</b>	5 (9.1)	14 (25.4)	36 (65.5)
<b>Oküler Patoloji</b>	<b>Var (n=18)</b>	8 (44.4)	4 (22.7)	6 (33.3)
	<b>Yok (n=63)</b>	13 (20.6)	20 (32.8)	30 (47.6)
<b>Operasyon Sonrası Komplikasyon Gelişimi</b>	<b>Var (n=60)</b>	18 (30.0)	18 (30.0)	24 (40.0)
	<b>Yok (n=21)</b>	3 (14.3)	6 (28.6)	12 (57.1)

Not: Olgularımızın sadece 3 tanesinde (4 göz) yaş ve mental durumları uygun olmadığı için görme keskinliği hakkında bilgi sahibi olunamadı. Bu gözlerle ait görme keskinliği verileri değerlendirme harici tutuldu. EİDGK ölçülemeyen 4 gözün 2'si tek taraflı, 2'si de çift taraflı gruptaydı.

**Tablo 7.** Pediatrik katarakt cerrahisi sonrası olguların özelliklerine göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin değişimi

		EİDGK <0.1 (%)	0.1≤EİDGK <0.4 (%)	EİDGK ≥0.4 (%)
<b>Operasyon Öncesi</b>	<b>Var (n=27)</b>	11 (40.8)	8 (29.6)	8 (29.6)
	<b>Kayma</b>	<b>Yok (n=54)</b>	10 (18.5)	11 (20.4)
<b>Operasyon Zamanı</b>	<b>&lt;4ay (n=3)</b>	2 (%66.7)	1 (%33.3)	0 (0)
	<b>4-12 ay (n=9)</b>	4 (%44.4)	1 (%11.2)	4 (%44.4)
	<b>1-7 yaş (n=34)</b>	5 (14.7)	12 (35.3)	17 (50.0)
	<b>&gt;7yaş (n=35)</b>	10 (28.6)	5 (14.3)	20 (57.1)

Not: Olgularımızın sadece 3 tanesinde (4 göz) yaş ve mental durumları uygun olmadığı için görme keskinliği hakkında bilgi sahibi olunamadı. Bu gözlerle ait görme keskinliği verileri değerlendirme harici tutuldu.

**Tablo 8.** Nistagmusu olan veya olmayan pediatrik kataraktlı olgularda, katarakt cerrahisi sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği [ortanca değer] değişimi

EİDGK	Nistagmusu Olan Gözler (n=26)	Nistagmusu Olmayan Gözler (n=55)	p
<b>Operasyon Öncesi</b>	0.001	0.13	0.001
<b>Operasyon Sonrası</b>	0.05	0.63	0.001
<b>p</b>	0.001	0.001	

**Tablo 9.** Cerrahi öncesi kayma olan veya olmayan pediatrik kataraktlı olgularda, katarakt cerrahisi sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği [ortanca değer] değişimi

EİDGK	Kayma Olan Gözler (n=27)	Kayma Olmayan Gözler (n=54)	p
<b>Operasyon Öncesi</b>	0.01	0.05	0.057
<b>Operasyon Sonrası</b>	0.1	0.6	0.002
<b>p</b>	0.001	0.001	

**Tablo 10.** Olguların kataraktın ortaya çıkış zamanına göre dağılımı

Katarakt Tipi	Olgu Sayısı (%)	Göz Sayısı (%)
<b>Doğumsal Kataraktlar</b>	18 (33.3)	30 (35.3)
<b>Gelişimsel Kataraktlar</b>	36 (66.6)	55 (64.7)
<b>Toplam</b>	54 (100)	85 (100)

üzerinde ölçmüştür. Öztürk'ün (16) çalışmasında, tek taraflı 28 gözün %4'ünün, çift taraflı 160 gözün ise %31'inin operasyon sonrası EİDGK'si 0.5 ve üzerinde belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda, operasyon sonrası EİDGK'si 0.5 ve üzerinde; tek taraflı kataraktlı grupta %24, çift taraflı grupta ise %50 göz mevcuttu. Bu veriler bize, operasyon sonrası EİDGK açısından tek ve çift taraflı kataraktlarda istatistiksel olarak fark bulunmasa da, çift taraflı kataraktların, tek taraflı gruba göre daha iyi nihayi görme keskinliklerine ulaşabileceğini düşündürmüştür.

Nistagmus, pediatrik kataraktlı olgularda, katarakta eşlik eden en önemli oküler bulgulardandır. Literatürde, pediatrik kataraktlara nistagmus %20-65 oranında eşlik edebilmektedir. Grossman ve Peyman (23), 32 olgudan oluşan serilerinde %65 olguda nistagmus tespit etmişlerdir. Bostan (47), 47 olguluk çalışmasında, %40 olguda nistagmusun katarakta eşlik ettiğini belirtmiştir. Keklikçi (14), 96 olguluk çalışmasında %33 ile nistagmusun kataraktla birlikte görüldüğünü vurgulamıştır. Nurözler ve ark. (46), 31 olgu ile yaptıkları çalışmalarında, %28 oranında nistagmus

tespit etmişlerdir. Canlı (48), 31 olgu ve 47 göz ile yaptığı çalışmada, %28 gözde nistagmusun katarakta eşlik etmekte olduğunu belirtmiştir. Kılıç ve ark. (24), 20 olgu ile yaptıkları çalışmalarında %25 nistagmus saptamışlardır. Öztürk (16), 113 olguluk çalışmada, operasyon öncesi %20 olguda nistagmus tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda 54 olgunun %28'inde nistagmus mevcuttu.

Nistagmus, pediatrik kataraktlarda, prognozu gösteren çok önemli bir bulgudur. Nurözler ve ark. (46), 47 gözü ele aldıkları çalışmalarında, operasyon öncesi nistagmuslu 13 gözün %24'ünde, nistagmusu olmayan 34 gözün ise %98'inde operasyon sonrası EİDGK'nin 0.1 ve üzerinde olduğunu belirtmişlerdir. Yaman ve ark. (45), operasyon öncesi nistagmusu olan 19 olgunun %58'inin EİDGK'sinin 0.1 ve üzerinde olduğunu fakat bu olguların hiçbirinde operasyon sonrası 0.5 ve üzerinde EİDGK elde edilmediğini görmüşlerdir. Aynı çalışmada, nistagmusu olmayan 21 olgunun %75'inin EİDGK'sini 0.1 ve üzerinde, %8'inin EİDGK'sini ise 0.5 ve üzerinde ölçmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da nistagmusu olan olguların %39'unda EİDGK 0.1 ve üzerinde ölçülürken, bu olguların hiçbirinde EİDGK 0.5 ve üzerinde ölçülmedi. Bunun yanında nistagmusu olmayan gözlerin ise %81'inin EİDGK'si 0.1 ve üzerinde iken, %66'sının EİDGK'si 0.5 ve üzerindedir. Çalışmamızda, nistagmusu olan ve olmayan grubun operasyon sonrası EİDGK'leri arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulundu. Hem nistagmusu olan hem de olmayan grupta da, cerrahi sonrasındaki EİDGK'leri ile cerrahi öncesindeki EİDGK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu da, nistagmusun doğumsal ve gelişimsel kataraktlarda kötü prognostik faktör olduğuna işaret etmektedir. Fakat iki grup için de, cerrahi tedavi öncesiyle sonrası ölçülen EİDGK'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın varlığı; nistagmuslu olguların, olmayanlara göre daha az olmakla birlikte operasyondan fayda gördüğünü göstermektedir.

Şaşılık da, pediatrik kataraktlı olgularda, katarakta eşlik eden önemli oküler bulgulardan biridir. Literatürde, pediatrik kataraktlara %15-47 oranında şaşılık eşlik edebilmektedir. Bostan (47), 47 olguluk çalışmada, %47 olguda, Nurözler ve ark. (46) ise 31 olguluk çalışmalarında %23 olguda şaşılık tespit etmişlerdir. Keklikçi (14), 96 olguluk çalışmada, %23 ile şaşılığın kataraktla birlikte görüldüğünü vurgulamıştır. Öztürk (16), 113 olguluk çalışmada, operasyon öncesi %18 olguda şaşılık tespit etmiştir. Şener ve ark. (21), 113 olgularının %15'inde şaşılık fark ettiklerini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda 54 olgunun %37'sinde operasyon öncesi şaşılık mevcuttu.

Bostan'ın tek taraflı olgularının oranı %34 iken şaşılık oranının fazla çıkmış olmasını, çalışmadaki doğumsal kataraktların %78, total kataraktların da %42 gibi yüksek oranlarda olmasına

bağlayabiliriz. Şener ve ark.'ın, doğumsal ve gelişimsel kataraktlı olguları eşit sayıda olmasına rağmen olgularının %81'inin çift taraflı katarakta sahip olması, çalışmalarında şaşılık oranının daha düşük çıkmasına sebep olmuş olabilir. Öztürk'ün çalışmada %39 oranında doğumsal kataraktlar mevcuttu. Bunun yanında, çift taraflı kataraktlı olguların %75 oranında çalışmada yer kaplaması, Öztürk'ün çalışmada da şaşılık oranının daha düşük çıkmış olmasına sebep gösterilebilir. Ayrıca Öztürk'ün de çalışmadaki kataraktların en sık görülmüş olanının %27 oranıyla zonüler kataraktlar olması da bu çalışmadaki düşük şaşılık oranını açıklayabilir. Olgularımızın %35'sinin tek taraflı, %65'inin ise çift taraflı katarakta sahip olması, buna ilaveten, total katarakt oranımızın da %35 ile azımsanmayacak düzeyde saptanması ve gelişimsel katarakt oranımızın %66 olması, literatürde verilen aralık içinde, fakat Şener ve Öztürk'ün çalışmalarından biraz daha yüksek oranda şaşılık oranına sahip olmamızı açıklayabilir.

Literatürde tek taraflı katarakta sahip olgularda şaşılık sıklığı %45-90'larda belirtilmektedir (22,49,50). Bostan (47), 16 olgusunun %63'ünde kayma tespit etmiştir. Yaman ve ark. (45), 8 olgusunun 4'ünde operasyon öncesi kayma tespit etmişlerdir. Biz, kendi çalışmamızda, tek taraflı kataraktı olan 19 olgunun %47'sinde şaşılık tespit ettik. Bostan'ın çalışmadaki olgularının yaş ortalamasının yaklaşık 1 yaş ve %42'sinin total kataraktlı olması, Bostan'ın çalışmadaki şaşılık oranının yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. Yaman ve ark.'ın düşük olgu sayıları, çalışmalarındaki şaşılık oranlarının yüksek çıkmış olmasını açıklayabilir. Çalışmamızdaki olguların yaş ortalamasının  $7.7 \pm 6.7$  yaş, kataraktların %68'inin parsiyel katarakt olması, çalışmamızda tek taraflı kataraktlı olgulara şaşılık eşlik etme oranının % 47 gibi düşük görülmesine neden olmuş olabilir.

Literatürde, çift taraflı katarakta sahip olgularda şaşılık sıklığı ise %30-75 arası bildirilmektedir (22,31,50-52). Grossman ve Peyman (23), kendi serilerinde olgularının %54'ünde şaşılık tespit etmişlerdir. Yaman ve ark. (45), 38 olgunun %41'inde operasyon öncesi şaşılık tespit etmişlerdir. Bostan (47), 31 olgusunun %39'unda şaşılık tespit etmiştir. O'Keefe ve ark. (53), 13 olgularının %30'unda şaşılık tespit etmiştir. Biz, çift taraflı kataraktlı 35 olgumuzun %31'inde şaşılık tespit ettik. Grossman ve Peyman'ın çalışmalarındaki olgularının %45'i doğumsal ve total kataraktlı olgulardı. Bu nedenle çalışmalarındaki şaşılık oranı yüksek çıkmış olabilir. O'Keefe ve ark.'ın şaşılık tespit etmiş oldukları 4 olgularının 3'ü doğumsal, sadece 1'i gelişimsel katarakttı. Bu nedenle, çift taraflı kataraktlarda da, doğumsal katarakt oranı ne kadar fazla ise, beraberinde şaşılık görülme oranı o kadar fazladır. Bizim çalışmamızda, çift taraflı kataraktlarımızın %64'ünün gelişimsel ve %37'sinin total nitelikte olması, çift taraflı kataraktlı

olgularımıza şaşılık eşlik etme oranının % 31 gibi düşük görülmesine neden olmuş olabilir.

Operasyon öncesi şaşılık mevcudiyetinin kötü prognostik faktör olduğu savunulmuştur (3,48). Yaman ve ark. (45), kayma tespit edilen 14 gözün %39'unda, kayması olmayan 46 gözün ise %55'inde, ortalama 4 yıllık takip sonunda EİDGK'nin 0.1 ve üzerinde olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda, kayması olan 27 gözün %59'unda, kayması olmayan 54 gözün ise %82'inde, operasyon sonrası EİDGK 0.1 ve üzerinde ölçülmüştür. Robb ve Petersen (54), kayma tespit etmiş oldukları 13 gözün %23'ünün, kayması olmayan 89 gözün ise %45'inin, ortalama 10 yıllık takip süresinden sonra EİDGK'lerinin 0.4 ve üzerinde olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda, operasyon öncesi kayması olmayan 54 gözün %61'inde, kayması olan 27 gözün ise %30'unda operasyon sonrası EİDGK, 0.4 ve üzerinde ölçülmüştür. Ayrıca çalışmamızda, operasyon öncesi kayması olan ve olmayan grupta operasyon sonrası EİDGK'ler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Bu veriler ışığında, operasyon öncesi şaşılığın, operasyon sonrası EİDGK üzerinde kötü bir prognostik faktör olduğunu söyleyebiliriz.

“Asistanlık bitirme tezinden oluşturulmuş bu çalışmanın, bir kısmı, 2011 TOD Ulusal Kongresi'nde ve 2021 Türk Oftalmoloji Derneği 43. Bahar Sempozyumu'nda sözlü sunum olarak sunulmuştur.”

**Etik Kurul Onayı:** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'ndan 26.01.2011 tarih ve 01/05 sayılı onay alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Potter WS. Pediatric cataracts. *Pediatr Clin North Am.* 1993;40:841-53.
2. Staytc M, Reeves B, Wortham C. Ocular and vision defects in preschool children. *Br J Ophthalmol.* 1993;77:228-32.
3. Pamukçu K, Üretmen Ö. Konjenital kataraktın tedavisi ve görsel rehabilitasyonu. *Türk Oftalmoloji Gaz.* 2000;30:134-43.
4. Keklikçi U. Konjenital kataraktlarda cerrahi tedavi endikasyonları ve optik rehabilitasyon. *Dicle Tıp Der.* 2005;32(1); 47-51.
5. Turan A ve ark. Türkiye'de çocukluk çağı körlükleri: Görme engelliler okullarındaki tarama sonuçları. *Türk Oftalmoloji Gaz.* 2002;32; 397-400.
6. Temel A, Coşkun N, Kozakoğlu H. İstanbul-Kilyos körlük okulundaki körlük nedenlerinin dağılımı. XX. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni. Ankara.1990;20:364-7.
7. Bekaroğlu Y, Çingil G. Körlük okulu öğrencilerinde körlük nedenlerinin incelenmesi. 20. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni. Uludağ Üniversitesi Basımevi. Bursa 1986; 527-31.
8. Ye HH, Deng DM, Qian YY, et al. Long-term visual outcome of dense bilateral congenital cataract. *Chin Med J (Eng).* 2007;120:1494-7.
9. Cengiz BN. Konjenital katarakt kedeniyle limbal yaklaşımlı fakoaspirasyon, arka kapsülotomi, ön vitrektomi ve göz içi lens uygulaması yapılmış hastalarda geç dönemde kistoid maküla ödeminin gelişiminin değerlendirilmesi (tez). Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2004
10. Nelson LB. Diagnosis and management of cataracts in infancy and childhood. *Ophthalmic Surg.* 1984;15:688.
11. Foster A, Gilber C, Rahi J. Epidemiology of cataract in childhood: A global perspective. *Refract Surg* 1997;23:601-4.
12. Apaydın C. Anatomi. Aydın P, Akova Y (Editörler). Temel göz hastalıkları'nda. 2001; 3-4. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri
13. Lambert SR, Drack AV. Infantile cataracts. *Surv Ophthalmol.* 1996;40:427-58.
14. Keklikçi U. 1987-1994 Yılları arasında kliniğimizde tedavi gören konjenital kataraktlı olgularımızın değerlendirilmesi (tez). Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1995
15. Bardelli AM, Lasorella G, Vanni M. Congenital and developmental cataracts and multiformation syndromes. *Ophthalmic Paediatrics and Genetics.* 1989; 10: 293-8.
16. Öztürk B. Konjenital ve gelişimsel kataraktların ameliyat sonrası geç dönem anatomik ve fonksiyonel sonuçları (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 1989
17. American Academy of Ophthalmology. Embriyoloji (çeviri: A. Bilgin). O'Dwyer Aydın (Editör). Lens ve katarakt'ta. 2010; 25-42. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri
18. Özdemir G, Karel F. Konjenital kataraktlar, epidemiyoloji, sınıflama, etiopatogenez. *Türkiye Klin Derg.* 1999;8:135-41.
19. Duane Ophthalmology Cd ROM edition 1998.
20. Atilla H, Erkam N. Pediatrik kataraktlara tedavi ve takip. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji.* 2000;9(59):59-68.
21. Şener EC, Tatlıpınar S, Önen M ve ark. Konjenital katarakt olgularının klinik özellikleri, tedavi ve rehabilitasyon sonuçları. *Türk Oftalmoloji Gaz.* 2002;32:25-31.
22. Bradford GM, Keech RV, Scott W.E. Factors affecting visual outcome after surgery for bilateral congenital cataracts. *Am J Ophthalmol.*1994;117:58-64.
23. Grossman SA, Peyman GA. Long-term visual results after pars plicata lensectomy vitrectomy for congenital cataracts. *Br J Ophthalmol.* 1998;72:601-6.
24. Kılıç A, Çağlar Ç, Çinal A ve ark. Geç dönem travmatik olmayan çocukluk çağı kataraktlarında cerrahi sonuçlarımız. *Tıp Araş Derg.* 2008;6(2);54-8.
25. Trivedi RH, Peterseim MW, Wilson ME. New techniques and technologies for pediatric cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16:289-93.
26. Tahan E. Intraocular lens implantation in children. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11:51-5.
27. Onol M, Ozdek S, Aktas Z, et al. Long term results of pars plana lensectomy with double capsule supported intraocular lens implantation in children. *Can J Ophthalmol.* 2008;43:673-7.
28. Recep ÖF, Hasıripi H. Çocukluk çağı kataraktlarında tedavi ve görsel rehabilitasyon. *Türkiye Klin Oftalmol Derg.* 1994;3(2);153-60.
29. Can ÇÜ, Gürsel R, İlhan B ve ark. Konjenital kataraktlarda cerrahi tedavi komplikasyonları. *MN Oftalmoloji.* 2006;13(4);284-7.
30. Küçükşümer Y, Utine CA, Perente i ve ark. Pediatrik katarakt olgularında cerrahi yaklaşımımız. *Türk Oftalmoloji Gaz.* 2006;36;118-24.
31. Çavdar S, Berk T, Kaynak S. Bilateral konjenital katarakt olgularında vizüel prognoza etki eden faktörler. *Türkiye Klin Oftalmol Derg.* 1996;5:231-6.
32. Andaç K, Haznedaroglu G, Erbakan G ve ark. Çocuklarda katarakt cerrahisi ve sonuçları XXI. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi. İzmir: Türk Oftalmol Dern. 1987;828-30.
33. Karel F, Günalp I, Erkam N ve ark. Çocuk yaş grubunda göz içi lensine ait komplikasyonlar ve prognozun olumlu olduğu travmatik katarakt tipleri. XXIV. Ulusal Kongre Bülteni. Ankara: Türk Oftalmoloji Derneği. 1990:234.
34. Vajpayee RB, Angra SK, Titiyal JS ve ark. Pseudophakie pupillary-block glaucoma in children. *Am J Ophthalmol.* 1991;111 (6):715-8.
35. Rozenman Y, Folberg R, Nelson LB, et al. Painful bullous keratopathy following pediatric cataract surgery with

- intraocular lens implantation. *Ophthalmic Surg.* 1985;16(6):372-4.
36. Pinchoff BS, Ellis FD, Helveston EM, et al. Cystoid macular edema in pediatric aphakia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1988;25(5):240-3.
37. Lorraine C, Jugnoo R, Ken N, et al. Outcome of lens aspiration and intraocular lens implantation in children aged 5 years and under. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:540-2.
38. Baker J.D. Visual rehabilitation of aphakic children-contact lenses. *Surv Ophthalmol.*1990;34: 366-71.
39. Berk T. Pediatrik katarakt cerrahisi sonrası ambliyopi tedavisi. 29. Ulusal Oftalmoloji Kursu Kitabı:123-124
40. Neumann D, Weissman BA, Isenberg SJ, et al. The effectiveness of daily wear contact lenses for the correction of infantile aphakia. *Arch Ophthalmol.*1993;111:927-30.
41. Markham RH, Bloom PA, Chandna A, et al. Results of intraocular lens implantation in pediatric aphakia. *Eye.* 1992;6:493-8.
42. Dahan E. Choice of lens and dioptric power in pediatric pseudophakia. *J Cataract Refract Surg.* 1994;20:607-9.
43. Morgan KS. Visual rehabilitation of aphakia children: IV Epikeratophakia. *Surv Ophthalmol.* 1990;34:379-84.
44. Uusitalo RJ, Uusitalo HM. Long-term follow-up of pediatric epikeratophakia. *J Refract Surg.* 1997;13(1):45-54.
45. Yaman A, Berk T, Durak İ ve ark. Gelişimsel ve konjenital katarakt hastalarında tedavi sonuçlarımız. *Türk Klin Oftalmol Derg.* 2003;12:29-36.
46. Nurözler A, Ünlü N, Aslan BS ve ark. Konjenital kataraktlarda vizüel prognoza etki eden faktörler. *Türk Klin J Ophthalmol.* 1998;7:169-74.
47. Bostan EC. Konjenital ve gelişimsel katarakt olgularında lensektomi, ön vitrektomi ve fakoaspirasyon katlanır introküler lens yerleştirilmesinin fonksiyonel ve anatomik sonuçları (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 2001.
48. Canlı A. Konjenital kataraktlarda cerrahi tedavi ve rehabilitasyon (tez). Ankara: Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Göz Kliniği; 1996.
49. Cheng KP, Hiles DA, Biglan AW, et al. Visual results after early surgical treatment of unilateral congenital cataracts. *Ophthalmology.* 1991;98(6):903-10.
50. Toker E, Kazokoğlu H, Ögüt M ve ark. Konjenital katarakt cerrahisi uygulamalarımız. *Türk Oftalmoloji Derneği 28. Ulusal Kongresi Bülteni.* 1994:594-8.
51. Parks MM, Johnson DA, Reed GW. Long term visual results and complications in children with aphakia. A function of cataract type. *Ophthalmology.* 1993;100:826-40.
52. Birch EE, Stager DR. Prevalence of good visual acuity following surgery for congenital unilateral cataract. *Arch. Ophthalmol.* 1988;106:40-3.
53. O'Keefe M, Mulvihill A, Yeoh PL. Visual outcome and complications of bilateral intraocular lens implantation in children. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26(12):1758-64.
54. Robb RM, Petersen RA. Outcome of treatment for bilateral congenital cataracts. *Ophthalmic Surg.* 1992;23(10):650-6.



# Mikro Akışkan Sperm Ayıklama Chip Yöntemi ile İntraUterinİnseminasyon: Olgu Sunumu

## IntraUterineInsemination with Micro Fluid Sperm Sorting Chip Method: Case Report

Nazlı CAN<sup>1</sup>, Sezen BOZKURT KÖSEOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Muğla  
<sup>2</sup>Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Muğla

### Öz

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) infertiliteyi; bir çiftin bir yıl boyunca düzenli korunmasız cinsel ilişkiye girdiği halde gebe kalamama durumu olarak tanımlamaktadır. İnfertilite üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %15 inde gözlenmektedir. Günümüzde ilk basamak yardımcı üreme tekniği intrauterinseminasyon (IUI) yöntemidir. Bu yöntem kontrollü olarak spontan ya da medikal ajanlarla gerekli olgunluğa getirilen kadın üreme hücresi ile uyumlu olarak erkek üreme hücresi olan ve gerekli yıkama işlemlerinden geçirilen sperm bir kateter yardımı ile kontrollü olarak buluşmasını amaçlamaktadır. Sperm yıkama teknikleri dansitegradiyent, yüzdürme ve son dönemde mikro akışkan chip yöntemidir. Sperm yıkamada ana prensip en iyi kalitedeki sperm en hızlı ve en nazik şekilde toplayabilmektir. Bu tür sperm seçiminin ana amacı, DNA fragmentasyonu olmayan çekirdeğe sahip, hareketli, morfolojik olarak normal bir sperm sağlamaktır. Biz bu olgu ile yeni bir teknik olan Mikro akışkan sperm ayıklama chip yönteminin intrauterinseminasyon işleminde kullanılabilirliğini incelemeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** İnfertilite, İnseminasyon, Sperm

### Abstract

World Health Organization (WHO) infertility; a couple's unprotected sexual intercourse for one year. 15% of couples of reproductive age have infertility. Nowadays, the first step assisted reproduction technique is intra uterine insemination (IUI). This method allows the sperm and egg to meet in a controlled manner and with this method, sperm washing process and the catheter allows the determination of sperm into the uterus. Sperm washing techniques are gradient, flotation and micro fluidic chip method. The main principle of sperm washing is to collect the best quality sperm in the fastest and most gentle way. The main purpose of this type of sperm selection, no DNA fragmentation, have a nucleus, motile, is to provide a morphologically normal sperm. In this case, we aimed to investigate the utility of micro fluidic chip technique in insemination process.

**Keywords:** Infertility, Insemination, Sperm

### Giriş

İnfertilite medikal, sosyal, psikolojik ve evlilik içi uyumsuzluk gibi birçok yönden çiftleri olumsuz yönde etkileyen küresel bir sorundur (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) infertiliteyi, bir çiftin bir yıl boyunca düzenli korunmasız cinsel ilişkiye girdiği halde gebe kalamama durumu olarak tanımlamaktadır (3). Günümüzde üreme çağındaki çiftlerin % 10-15'inde infertiliteye rastlanmaktadır (4,5). Çiftlerin yaklaşık olarak %40'ında kadın kaynaklı infertilite, %40'ında ise erkek kaynaklı infertilite durumu ile karşılaşılmaktadır. Bu çiftlerin geriye kalan %20'sinde ise kombine nedenler mevcuttur (6). Günümüzde ilk basamak yardımcı üreme tekniği inta uterin inseminasyon (IUI) yöntemidir (7). Bu yöntem, kontrollü olarak spontan ya da medikal ajanlarla gerekli olgunluğa getirilen kadın üreme hücresi ile gerekli yıkama

işlemlerinden geçirilen sperm bir kateter yardımı ile kontrollü olarak buluşmasını amaçlamaktadır. IUI işleminin başarı oranı ortalama %10-12 arasındadır (3). Günümüzde teknolojinin gelişmesi ile birlikte sperm yıkama teknikleri de gelişmektedir (8). Mikro akışkan sperm ayıklama chip yöntemi (Mikro Chip) diğer genel yıkama yöntemlerine nazaran santrifüjasyon basamağı olmaması ve sperme kapasitasyon mekanizmasının gerçekleşebilmesi için zaman tanınması adına son dönemde popüler bir yöntem olarak rutinde kullanılmaya başlanmıştır (9).

Bu olgu sunumunda tekrarlayan IVF başarısızlığı bulunan hastaya uygulanan ve gebelik elde edilen IUI işlemi anlatılmaktadır.

### Olgu

Dış merkezde başarısız bir IVF ve bir IUI denemesi olduğu bilinen ve 3 yıllık infertilite öyküsü ve çocuk istemi ile polikliniğimize başvuran 28 yaşındaki bayan hastanın ayrıntılı öyküsü alınarak fiziksel muayenesi yapıldı. Daha önce dış merkezde yapılan histerosalpingografide bilateral tubalar açık ve uterin kavite normaldi. Fizik muayenesinde vulva, vajen ve serviks normal, ultrasonografide uterus ve overler normal olarak izlendi. Hastaya ait menstural siklusun 3. günü hormon değerleri; folikül stimüle edici hormon 6.17 mIU; lütenize edici

ORCID No  
Nazlı CAN 0000-0003-2023-8246  
Sezen BOZKURT KÖSEOĞLU 0000-0002-6381-8059

Başvuru Tarihi / Received: 09.09.2019  
Kabul Tarihi / Accepted : 08.01.2020

Adres / Correspondence : Nazlı CAN  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Muğla  
e-posta / e-mail : nazlican@mu.edu.tr

hormon 6.34 mIU; estradiol E227.16 mIU; prolaktin 40.1 mIU; tiroid stimüle edici hormon 2.2 mIU; serbest T4 16.84 mIU idi. Servikovajinal smear testi intraepitelyal lezyon yönünden negatifti. Eşinin 3 günlük cinsel perhiz sonrası sperm parametreleri sperm volümü: 3ml, pH alkali; Likefaksiyon 15 dk; sperm konsantrasyonu; 18 milyon, total sperm sayısı; 54 milyon, total hareket; %61, total progresif hareket; %60, ileri hızlı hareket %20, ileri yavaş hareket; %40, yerinde hareket; %1 hareketsiz sperm sayısı; %39 ve lökosit oranı; 1 milyon idi ve viskozite ve aglutasyon yoktu.

Çifte "açıklanamayan infertilite" tanısı ile IUI planlandı. Kadın hastaya menstural siklusunun 3. günü, daha önceki IUI denemesinde 50 mg klomifen sitrattan yanıt almaması nedeni ile 100 mg/gün klomifen sitrat başlandı. Menstural siklusunun 12. gününde dominant folikülün 24 mm'ye ulaşması nedeni ile folikül 24 mm idi. 250 mikrogram Choriogonadotropin Alfa ve 36 saat sonrasında IUI yapıldı. Fakat 2 hafta sonra hasta adet görme sebebi ile polikliniğimize başvurdu. Çiftin çocuk isteminin devam etmesi üzerine tekrar aynı protokolle IUI yapıldı fakat yine gebelik elde edilmedi.

Takiben hastaya gonodotropin ile ovulasyon indüksiyonu sonrası IUI planlandı. Yetmiş beş IU rekombinant FSH ile ovulasyon indüksiyonuna başlandı. Dominant folikül elde edilince (22 mm) 250 mikrogram Choriogonadotropin Alfa cilt altına yapıldı. Enjeksiyon sonrası 36. saatte mikro chip yöntemi ile sperm yıkaması yapıldı. Yıkama sonuçları; sperm volümü: 0.5 ml, sperm konsantrasyonu; 5 milyon, total hareket; %61, total progresif hareket; %100, ileri hızlı hareket %45, ileri yavaş hareket; %55, yerinde hareket; %0, hareketsiz sperm sayısı; %0 idi. Yıkama sonrası elde edilen total volümü 0.5 ml olan sperm ile IUI işlemi yapıldı.

Hasta 3 hafta sonra adet gecikmesi ile polikliniğimize başvurdu. Yapılan beta HCG tetkiki 4590 IU idi. Gebeliğinin 6. haftasında fetal kalp atımları pozitifleşti. Hastadan çalışma ile ilgili onam 03.10.2019 tarihinde alındı.

Gebelik 21. haftaya kadar kontrollü olarak takiplerle olağandı. Hasta 21 hafta 1 günlük iken karın ağrısı ve su gelmesi şikayeti ile acile başvurdu. Amnisure testi pozitif 2 cm servikal açıklığı mevcuttu. Hasta su gelişi nedeniyle doğum servisine yatırıldı. Genel durumu iyi vitaller sitabil olan hastaya antibiyotik başlandı takibe alındı. Takiplerinde servikal açıklık ilerledi ve membran rüptürü gelişti. 23 hafta gebeliği olan hasta 3. basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkezde makat geliş olması nedeni sezeryan ile doğum yaptırıldı. 470 gram olan bebek doğumunun 2. saatinde ex oldu.

Hastaya apendektomi yapıldı. İnguinal herni Bassini yöntemi ile opere edildi. Hastaya intraoperatif olarak 1. kuşak sefalosporin uygulandı. Postoperatif dönemde 1. kuşak sefalosporin tedavisi devam etti. Hastanın postoperatif takiplerinde

komplikasyon gelişmedi ve hasta postoperatif 4. günde taburcu edildi. Postoperatif altıncı ayda yapılan yüzeysel doku ultrasonografisinde nüks herni gözlenmedi.

## Tartışma

Bu çalışmada, tekrarlayan IVF başarısızlığı olan çiftte mikro akışkan chip yöntemi ile hazırlanan spermle yapılan ve gebelik elde edilen intrauterinseminasyon olgusunu sunmayı amaçladık. İnfertilite, dünya çapında 485-186 milyon çiftin etkilendiği global bir sağlık sorunudur ve bu vakaların %20-70 gibi yüksek bir oranı erkek faktörü ile ilişkilendirilmektedir(10). Erkek infertilitesine karşı koymak için önemli bir yaklaşım, spermatozoanın optimum seçimine dayanır. Spermatozoanın tubauterinalara ulaşabilmesi için istikrarlı bir yolculuk yapması gerekir. Bu nedenle, hareketlilik fertilité için en önemli önkoşullardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır (11). Sperm yıkama tekniklerinde, hareketli ve fonksiyonel olarak yetkin spermatozoa popülasyonu sağlayan ileri hareketliliğe dayanan bir seçim yöntemi arzu edilmektedir (12). Klinik veriler döllenme problemleri ve anormal embriyo gelişiminde erkek faktörünün etkinliğini desteklemekte ve optimum sperm seçimine duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır (13).

Sperm yıkama yöntemlerinin temel amacı seminal sıvıda bulunan istenmeyen biyokimyasal ajanlar ve sperm dışı yuvarlak hücrelerin uzaklaştırılması ve sonuç olarak dölleme kapasitesi olan en iyi spermleri seçmektir (14). İyi kalitede spermi seçmede morfolojik özellikler, sayı ve hareketliliğin yanında günümüzde sperm DNA fragmentasyon testlerinden de faydalanılmaktadır (15). Günümüzde en iyi spermatozayı seçmeye yönelik geliştirilen konvansiyonel sperm yıkama teknikleri dansitegradiyent yöntemi ve swim-up (yüzdürme) yöntemidir (3). Swim-up yönteminde ileri hareketli spermlerin hareketsiz ve yerinde hareketli spermlerden kendi hareket yetenekleri kullanılarak yüzdürme solüsyonu içerisinde en üste yüzmeleri ve en üst 0.5 mikronluk kısımdaki spermlerin en iyi kalite spermler olduğu prensibine dayanır. Ancak bu yöntem sadece iyi kalitede sperm parametrelerine sahip hastalara kullanılabildiği gibi bu yöntemde az sayıda hareketli sperm eldesi sağlanmaktadır (16). Dansitegradiyent yönteminde ise spermler yoğunluklarına göre ayrıştırılırlar. Santrifugasyon gerektiren bu işlem de en alt tabakaya inen spermler en iyi morfolojiye sahip spermler olarak kabul edilir bu yöntem referans değerinin altında sperme sahip kişilerde uygulanabilen bir yöntem olmasına karşın santrifugasyon işleminin sperm canlılığına negatif etkisi olabildiği ve sperm DNA kırıklıklarına yol açabildiği bildirilmiştir (17). Bizim hastamızda da daha önceki inseminasyon denemelerinde spermler dansitegradiyent yöntemi ile hazırlanmıştı ve

gebelik elde edilememiştir. Geliştirilen yeni sperm seçim teknolojilerinde, yardımcı üreme teknikleri (YÜT)'ün başarısını arttırmak için başarılı spermelere daha çok odaklanılmaktadır. Sperm hazırlanmasında kullanılan mikro chip yöntemlerinin ortaya çıkış amacı hızlı, daha nazik, doğal şartları taklit ederek spermelere zarar vermeden uygun olanını seçmektir (18). Spermatozoanın döllenme bölgesine ulaşmasını sağlayan kılavuz mekanizmaları temel olarak akışkanlar mekaniğine dayanır. Bu mikroakışkanlar, spermeleri normal morfoloji, hareketlilik ve IVF teknikleri için daha yüksek DNA bütünlüğüne göre sıralamak için mikro kanalları kullanır. Küçük sperm örnek hacimleriyle çalışma potansiyeli, kısa işlem süreleri ve tek hücrelerin invaziv olmayan bir şekilde manipüle etme kabiliyeti gibi geleneksel seçim tekniklerine kıyasla önemli avantajlar gösterilmiştir (10). Döllenme için başarılı sperm, iyi morfolojiye, doğru yapıya, motiliteye ve normal genomik içeriğe sahip olmalıdır (17). Quinn ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada dansitegradient ve mikro chip yöntemleri karşılaştırılmıştır. Mikro chip yönteminde DNA fragmentasyon oranının dansitegradient yöntemine kıyasla neredeyse %0 olacak kadar azaldığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada IVF tedavisinde esas sonuç olan gebelik oranları ile ilgili bir değerlendirme yapılmamıştır (19). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada açıklanamayan infertilite şikayeti ile YÜT'e başvuru hastalar arasında swim-up ve mikro chip yöntemleri karşılaştırılmıştır. Bu araştırmaya göre, sebebi bilinmeyen tüp bebek hastalarında swim-up ve mikro chip yöntemleri kıyaslanmaktadır. Bu araştırmaya göre gebelik oranları ve döllenme oranları arasında fark bulunmamıştır (14). YÜT ile elde edilen gebeliklerde preeklampsi, gestasyonel diabet gözlenme oranlarında artış olduğu, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, yapısal ve kromozomal anomaliler ve kromozom defektlerinde bir artış olduğu, mekanizması tam bilinmemekle birlikte ektobik gebelik riskinin yaklaşık iki kat arttığı bildirilmiştir (20). YÜT kullanılarak oluşan gebeliklerde konjenital anomaliye sahip canlı doğum oranında %29-%41 oranında artış olduğu bildirilmektedir (21-23). Yapılan başka bir çalışmada spontan gebelik sonrası dünyaya gelen bebeklerde konjenital anomali oranı %4.2 iken YÜT kullanılarak elde edilen gebelik bebeklerinde bu oran %9 olarak bulunmuştur (20). Yine yapılan başka bir çalışmada YÜT ile elde edilen gebeliklerde perinatal mortalite ve ölü doğum oranlarında, spontan gebeliklere oranla 4 kata kadar artış olduğu gösterilmiştir (24). YÜT gebeliklerinde plasenta dekolmanının 2.4 kat, plasenta previa olgularının 6 kat arttığı gösteren yayınlar mevcuttur (20).

Daha önce dış merkezde bir başarısız IVF ve bizim merkezimizde iki başarısız IUI denemesi olan hastaya 3. IUI denemesinde mikro chip tekniğini kullanıldı ve gebelik elde edildi. Üreme yardımcı

tekniklerde IUI işlemi diğer ÜYTE tekniklerine göre çok daha düşük maliyetli olması ve çok daha az invaziv bir işlem olması nedeni ile ilk tercih edilen bir yöntemdir (7). Bu olguda başarısız IVF ve IUI denemeleri sonucu 3. IUI denememizde gebelik elde ettik. Gebelik 21. gebelik haftasına kadar olağan devam etmiştir. Daha sonra membran rüptürü gelişen hastaya sezeryan ile gebeliğin 23. haftasında doğum yaptırılmış ve bebek iki saat sonra ex olmuştur. Erkek membran rüptürü etyolojisini açıklamak üzere pek çok teori öne sürülmüştür. Bu teorilerin çoğu membranların mekanik bütünlüğünün bozulması esasına dayanır. YÜT ile elde edilen gebeliklerde erken membran rüptürü olgularında normal yolla gerçekleşen gebeliklere oranla artış olduğu vurgulanmakta YÜT ile elde edilen tekil gebeliklerde kötü perinatal sonuçların nedenini araştıran bir meta-analizde özellikle gebelik oluşana kadar geçen sürenin 1 yılın üzerinde olması olarak tanımlanan subinfertilitenin kötü perinatal sonuçları açıklayan en önemli faktör olduğunu bildirilmektedir (25).

Sonuç olarak biz de yazımızda literatürü destekler biçimde daha önce geleneksel sperm hazırlama yöntemleri ile inseminasyon yapılan ve gebelik elde edilemeyen hastanın, ilk kez mikrochip yöntemi ile hazırlanan spermeleri ile gerçekleştirilen IUI sonrası gebelik elde edildiğini göstermiş olduk.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı 03.08.2019 tarihinde alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Subedi S, Lamichhane S, Chhetry M. Study of Infertile Couples Attending a Teaching Hospital in Eastern Nepal. JNMA J Nepal Med Assoc. 2016;55(203):22-5.
2. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive Technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update. 2015; 21:411-26.
3. World Health Organization: Laboratory manual for the examination and processing of human semen and Sperm Cervikal Mucus İnteraction, 5th ed. Cambridge: Cambridge Uni. WHO Press, 2010.
4. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 8nd edition. 2011:978-1005.
5. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, et al. The Ronald O. Perleman and Claudia Cohen Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. Reproduction. 2017; 154(6):93-110.
6. Çokan Dönmez, Ç, Güner Emül, T. İnfertilite Tedavisinde Ortaya Çıkan Komplikasyonlar ve Hemşirelik Yaklaşımları. J Soc Human Sci Res. 2019; 6(43): 2958-66.
7. Abbas RH, Abbas SH. İnter uterine İnsemination (IUI) Pregnancy Rate After Hysterosalpingo graphy (Hsg) World. J Pharma Res. 2018; 7(18):185-91.
8. Aşghar W, Velasco V, Kingsley JL, et al. Selection of functional human sperm with higher DNA integrity and fewer reactive oxygen species. Adv Healthc Mater. 2014;3(10): 1671-79.
9. Cho CL, Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC. A single cut-off value of sperm dna fragmentation testing does not fit all. Transl Androl Urol 2017; 6:501-3.
10. Nagata B, Endo K, Ogata K, et al. Live births from artificial insemination of micro fluidic sorted bovine spermatozoa

- characterized by trajectories correlated with fertility. PNAS. 2018;115(14):3087-96.
11. Brown SG, Publicover SJ, Barratt CLR, Silva SJ Human sperm ion channel (dys) function: implications for fertilization. Hum Reprod. 2019; 25(6): 758–76.
  12. Barroso G, Valdespin C, Vega E, et al. Developmental sperm contributions: fertilization and beyond. Fertil Steril. 2009;92(3):835-48.
  13. Loutradi KE, Tarlatzis BC, Goulis DG, et al. The effects of sperm quality on embryo development after intra cytoplasmic sperm injection. J Assist Reprod Genet. 2006;23(2):69–74.
  14. Henkel RR, Schill WB. Sperm preparation for ART. Reprod Biol Endocrinol. 2003;1: 108-29.
  15. Sugihara A, Van Avermaete F, Roelant E, Punjabi U, De Neubourg D. The role of sperm DNA fragmentation testing in predicting intra-uterine insemination outcome: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;244:8-15.
  16. Magdanz V, Boryshpolets S, Ridzewski C, Eckel B, Reinhardt K. The motility-based swim-up technique separates bull sperm based on differences in metabolic rates and tail length. PLoS One. 2019;10;14(10).
  17. Zini A, Finelli A, Phang D, Jarvi K. Influence of semen processing technique on human sperm dna integrity. Urology. 2000; 56: 1081-4.
  18. Stíavníková M, Abril-Parreño L, Nevorál J, Kralicková M, García-Álvarez O. Non-Invasive Approaches to Epigenetic-Base Sperm Selection. Med Sci Monit. 2017; 23: 4677-83.
  19. Quinn MM, Jalalian L, Ribeiro S, et al. Micro fluidic sorting selects sperm for clinical use with reduced DNA damage compared to density gradient centrifugation with swim-up in split semen samples. Hum Reprod. 2018; 33: 1388-93.
  20. Kissell KA, Danaher MR, Schisterman EF, et al. Biological variability in serum anti-Mullerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic an ovulatory cycles in eumenorrheic women. Hum Reprod. 2014;29(8):1764-72.
  21. Kedem A, Haas J, Geva LL, et al. Ongoing pregnancy rates in women with low and extremely low AMH levels. A multivariate analysis of 769 cycles. PLoS One. 2013;8(12):81629-92.
  22. Reichman DE, Goldschlag D, Rosenwaks Z. Value of antimullerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome. Fertil Steril. 2014;101(4):1012-8.
  23. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil Steril. 2015;103(3):9-17.
  24. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? Hum Reprod. 2009;24(9):2264-75.
  25. Gezginç K, Selimoğlu R, Yazıcı F. Erken Membran Ruptürüne Güncel Yaklaşım. Selçuk Tıp Derg. 2013;29(1):42-8.

# A New Opioid Free Postoperative Pain Relief Technique for Pediatric Laparoscopic Appendectomy: Erector Spinae Plane Block

## Pediyatrik Laparoskopik Apendektomide Opioidsiz Postoperatif Ağrı Tedavisinde Yeni Bir Teknik: Erektör Spinae Plan Bloğu

Ali İhsan UYSAL<sup>1</sup>, Başak ALTIPARMAK<sup>2</sup>, Melike KORKMAZ TOKER<sup>2</sup>,  
Süleyman Cüneyt KARAKUŞ<sup>3</sup>, Semra GÜMÜŞ DEMIRBILEK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Muğla Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Muğla

<sup>2</sup>Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Muğla

<sup>3</sup>Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Muğla

### Öz

Erektör spinae plan bloğu (ESPB) yeni tanımlanmış interfasyal bloktur ve özellikle postoperatif analjezi için uygulanmaktadır. Literatürde değişik endikasyonlarda kullanılmaktadır. Erektör spinae alan bloğu uygulandığında lokal anestezi multilevel yayılım göstermektedir. Tek enjeksiyon ile multilevel analjezi sağlanabildiği için avantaj yaratmaktadır. Pediyatrik hastalardaki laparoskopik apendektomi cerrahisinde erektör spinae alan bloğu postoperatif opioidsiz ağrı tedavisi için uygun bir seçenek olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Erektör Spinae Alan Bloğu, Laparoskopik Apendektomi, Postoperatif Analjezi, Pediyatrik Hasta

### Abstract

Erector spinae plane block (ESPB) is a new interfascial block and especially utilizing for postoperative analgesia. In literature it has different indications. Local anesthetics can spread multilevels in erector spinae plane. This gives advantage about one injection and multilevel analgesia. Erector spinae plane block can be a good choice for postoperative opioid free pain relief of laparoscopic appendectomy surgeries in pediatric patients.

**Keywords:** Erector Spinae Plane Block, Laparoscopic Appendectomy, Postoperative Analgesia, Pediatric Patient

### Introduction

Postoperative pain relief in pediatric patients is important since they cannot express themselves well enough. Oral and rectal administration of nonopioid drugs and regional anesthesia play a crucial role since they are available in most places (1). Good use of these modalities has an important opioid-sparing effect (2).

Although opioids are commonly used for postoperative analgesia they have some side effects. The use of regional anesthesia in the pediatric population has increased over the last decade as it offers several potential advantages in the provision of postoperative analgesia including a reduction in parenteral opioids, decreased exposure to general anesthetic agents, and shortened hospital length of stay (3,4). Regional analgesia continues to evolve with the introduction of ultrasound-guided fascial plane blocks.

The ESPB is a novel technique targeting the ventral rami, dorsal rami, and rami communicantes

of the spinal nerves. After injection, the local anesthetic agent was shown to extend cranially and caudally over several dermatomal levels. ESPB is utilizing for postoperative analgesia in different adult and pediatric surgeries (5–7).

### Case

A parental written consent was obtained for each patient for the block procedure. Also a different written consent was obtained from parents of each patient about publication of the case.

After the induction of general endotracheal anesthesia, the patients was positioned in the left lateral decubitus position a high frequency linear ultrasound probe was placed. After allowing transvers processes at T11 and T12 levels the esp block with 0.5 ml/kg 0.25 bupivacain was done at T11 for two patients and it was done at T12 level for three patients (Figure 1 and 2). A 20 G Tuohy needle was inserted in plane with caudal to cephalad approach to beneath the erector spinae muscles plane.

After the application of ESPB the patient was brought back to the supine position and then was given permission to beginning of surgery. 10 mg/kg paracetamol was given intravenously. There was not any remarkable event in the duration of operations.

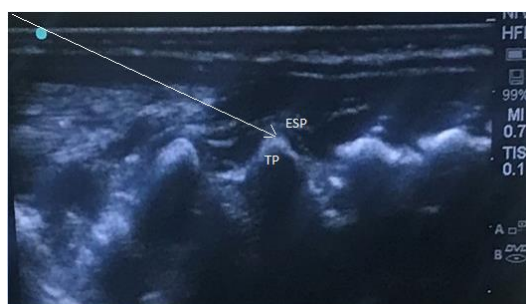
The patients were evaluated with The Face Legs Activity Cry Consolability (FLACC) Scale which was developed by the Department of Anesthesiology, University of Michigan Medical School and Health Systems. The FLACC Scale is a behavioral scale for scoring postoperative pain in

	ORCID No
Ali İhsan UYSAL	0000-0002-3320-4558
Başak ALTIPARMAK	0000-0002-8165-3438
Melike KORKMAZ TOKER	0000-0003-1916-4454
Süleyman Cüneyt KARAKUŞ	0000-0003-4283-6263
Semra GÜMÜŞ DEMIRBILEK	0000-0001-7721-4582
Başvuru Tarihi / Received:	25.11.2019
Kabul Tarihi / Accepted :	08.03.2020
Adres / Correspondence :	Ali İhsan UYSAL
Muğla Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Muğla	
e-posta / e-mail :	alihsanuysal@gmail.com

**Table 1.** Age, level of block, time of surgery and FLACC scores of patients

Age	Level of ESP block	Time of surgery (minutes)	FLACC 5.min	FLACC 15.min	FLACC 1.hour	FLACC 6.hours	FLACC 12.hours	Additional analgesic
2	T11	65	2	0	0	0	0	0
9	T11	50	1	0	1	0	0	0
6	T12	55	0	1	0	0	0	0
4	T12	60	0	0	0	0	0	0
4	T12	70	1	0	0	1	0	0

children between the ages of two months and seven years or in persons unable to communicate. The evaluation of patients was done at 5. and 15. minutes in recovery room and at 1., 6. and 12. hours in ward. The results of evaluations were shown in Table 1.



**Figure 1.** The linear ultrasound view for ESPB  
Arrow: The pathway of needle; TP: The transvers process of vertebrae; ESP: The Erector Spinae Muscle



**Figure 2.** The photo of Erector Spinae Plane Block procedure

## Discussion

Postoperative effective analgesia should be planned for pediatric patients. Small children may become more severely agitated, since they are more dependent on their parents, have a lower tolerance for fasting, less flexibility with strange settings, and a lower pain threshold. One of the most important causes of postoperative agitation is pain (8).

A study published in 2008 of 12.739 surgical inpatients noted a correlation between persistent perioperative opioid use following surgical procedures and mortality (9). For this multimodal analgesia is recommending for postoperative analgesia.

Caudal anesthesia/analgesia is one of the part of multimodal analgesia in children. It is the most

popular regional blocks in children and is efficacious for postoperative analgesia for infraumbilical procedures (10). Caudal anesthesia has some side effects and complications. These are total spinal anesthesia, urinary retention, epidural abscess, epidural hematoma and paraplegia (11,12).

Erector Spinae Plane Block is a new block and mechanical complications are rare as local anesthesia application is performed distant to any nerve or vital organ (13). It is recommended a part of postoperative multimodal analgesia in pediatric patients for decreasing opioid consumption (14). It has showed by cadaveric studies (15) and clinic studies (16) local anesthetics can spread in erector spinae plane fascia. We are reporting here that single shot ESPB can be used for opioid free pain relief in laparoscopic appendectomy surgery.

The ESPB is mainly use for lower abdominal surgeries in pediatric patients. ESPB is an interfascial block and local anesthetics can be spread to the paravertebral and epidural space. In a study (17) was shown that the ESPB is effective for several indications from T2 vertebral level to L1 level.

Our cases seem to be a new indication for postoperative analgesia by ESPB.

The paravertebral block (18) at T12-L1 level and transverses abdominis plane (TAP) block (19) can be utilized in pediatric appendectomy surgeries. The FLACC scores and rescue analgesic and total opioid consumption showed that ESPB can solve the pain problem of pediatric patients after appendectomy.

We decided to apply ESPB as the paravertebral block would insufficient for analgesia in port hole region. The analgesia plan has to solve the pain from surgery and port hole region and the visceral pain. The ESPB can provide visceral analgesia and can spread in caudal and cephalad regions (20).

In conclusion single shot ESPB at T11 or T12 levels can be an alternative effective choice for postoperative opioid free pain treatment in pediatric laparoscopic appendectomy surgeries.

**Written consent:** Written consents of the patients were obtained on 07.10.2019, 16.10.2019, 24.10.2019, 01.11.2019 and 08.11.2019.

## References

1. Jöhr M. Practical pediatric regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(3):327-32.

2. Yaster M, Traystman RJ. Multimodal analgesia in children. *Eur J Anaesthesiol.* 2010. 27(10):851-7.
3. Schloss B, Bhalla T, Klingele K, Phillips D, Prestwich B, Tobias JD. A retrospective review of femoral nerve block for postoperative analgesia after knee surgery in the pediatric population. *J Pediatr Orthop.* 2014;34(4):459-61.
4. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P et al. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology.* 1999; 91:8-15.
5. Altıparmak B, Korkmaz Toker M, Uysal AI, Kuşçu Y, Gümüş Demirbilek S. Ultrasound-guided erector spinae plane block versus oblique subcostal transversus abdominis plane block for postoperative analgesia of adult patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: Randomized, controlled trial. *J Clin Anesth.* 2019;57:31-6.
6. Altıparmak B, Korkmaz Toker M, Uysal AI, Turan M, Gümüş Demirbilek S. Comparison of the effects of modified pectoral nerve block and erector spinae plane block on postoperative opioid consumption and pain scores of patients after radical mastectomy surgery: A prospective, randomized, controlled trial. *J Clin Anesth.* 2019;54:61-5.
7. Uysal AI, Altıparmak B, Korkmaz Toker M, Gümüş Demirbilek S. Bi-level ESP block for left diaphragma hernia repair in a pediatric patient. *J Clin Anesthesia.* 2020.;61:109620.
8. Uğur G. The Evaluation of the Factors Affecting Emergence Agitation in Pediatric Anesthesia Practise. *South Clin Istanbul Eurasia.* 2018;29(1):36-44.
9. Fecho K, Lunney AT, Boysen PG, Rock P, Norfleet EA. Postoperative mortality after inpatient surgery: Incidence and risk factors. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4(4): 681-8.
10. Jöhr M, Berger TM. Caudal block: Simple safe and effective-Response to Dr Dario Galante. *Pediatr Anaesthesia.* 2012;22(2):184-5.
11. Desparmet JF. Total spinal anesthesia after caudal anesthesia in an infant. *Anesth Analg.* 1990;70(6):665-7.
12. Bouchut JC, Dubois R, Foussat C, et al. Evaluation of caudal anaesthesia performed in conscious ex-premature infants for inguinal herniotomies. *Paediatr Anaesth.* 2001;11(1):55-8.
13. Thomas DT, Tulgar S. Ultrasound-guided Erector Spinae Plane Block in a Child Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *Cureus.* 2018;10(2):10-2.
14. Aksu C, Gürkan Y. Opioid sparing effect of Erector Spinae Plane block for pediatric bilateral inguinal hernia surgeries. *J Clin Anesth.* 2018;50(June):62-3.
15. Ivanusic J, Konishi Y, Barrington MJ. A Cadaveric Study Investigating the Mechanism of Action of Erector Spinae Blockade. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(6):567-71.
16. Tulgar S, Selvi O, Ozer Z. Clinical experience of ultrasound-guided single and bi-level erector spinae plane block for postoperative analgesia in patients undergoing thoracotomy. *J Clin Anesth.* 2018;50:22-3.
17. Tulgar S, Selvi O, Senturk O, Serifsoy TE, Thomas DT. Ultrasound-guided Erector Spinae Plane Block: Indications, Complications, and Effects on Acute and Chronic Pain Based on a Single-center Experience. *Cureus.* 2019;11(1):1-15.
18. Splinter WM, Thomson ME. Somatic paravertebral block decreases opioid requirements in children undergoing appendectomy. *Can J Anesth.* 2010;57(3):206-10.
19. Seyedhejazi M, Motarabbesoun S, Eslampoor Y, Taghizadieh N, Hazhir N. Appendectomy Pain Control by Transversus Abdominis Plane (TAP) Block in Children. *Anesthesiol Pain Med.* 2019;9(1):e83975
20. Chin KJ, Malhas L, Perlas A. The erector spinae plane block provides visceral abdominal analgesia in bariatric surgery a report of 3 cases. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(3):372-6.

# Erkek Hastada Cilt Metastazı ile Tespit Edilen Meme Karsinomu Olgu Sunumu

## Case Report of Breast Carcinoma Detected by Skin Metastasis in a Male Patient

Hülya ETEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Diyarbakır

### Öz

Ciltte tümör metastazı; primeri bilinmeyen viseral bir malignitenin ya dadaha önce tespit edilip tedavi edilmiş bir malignitenin nüks bulgusu olarak görülebilir. Erkeklerde meme kanseri ve meme kanserinin cilt metastazı çok nadir görülmektedir. Erkeklerde meme kanseri tüm meme kanserlerinin %0.6'sını oluşturur. Erkek maligniteleri içerisinde %1'den daha az kısmını temsil eder. Erkeklerde meme kanserine sık rastlanılmadığı için kolayca atlanabilir ve çoğu zaman kesin tanı ve ayırıcı tanıda akla gelmez. Meme kanseri; meme cildinde oluşan, kronik cilt lezyonları ile karıştırılabilmektedir. Bu çalışmada sol omuz ve göğüs cildinde, lezyonları nedeniyle daha önceden farklı hekimlere başvurmuş erkek hastanın son başvurusunda cilt biyopsisi alınarak değerlendirildi. Karsinom metastazı olarak tanı verildi ve primer odağın meme olabileceği belirtildi. Olgunun ileri tetkik ve incelemesinde sol meme üst dış kadranda kitle ve boyun sol yarısı cildinde, bilateral aksillada, akciğerde metastazlar saptandı. Bu çalışma; erkek hastaların özellikle meme-göğüs cildindeki kronik lezyonlarında "meme karsinomu" olasılığının akılda tutulması gerektiğini vurgulamak ve erkek meme kanserlerini değerlendirmek için hazırlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Cilt Metastazı, Erkek Hasta, Meme Kanseri

### Abstract

Tumor metastasis in the skin can be seen either as a recurrence of a visceral malignancy of unknown primary origin or as a previously detected and treated malignancy. Breast cancer and Skin Metastasis of breast cancer is very rare among men. Male breast cancer accounts for 0.6% of all breast cancers and represents less than 1% of all male malignancies. Since breast cancer is not a common disease in men, its diagnosis can be easily missed, and most of the time it is not taken into consideration in the definitive and differential diagnosis. Breast cancer can be confused with non-healing chronic skin lesions on the breast skin. In this study, a male patient who had previously admitted to different physicians due to lesions on his left shoulder and chest skin was evaluated by taking a skin biopsy at his last admission. The diagnosis was metastatic carcinoma and it was reported that the primary focus might be the breast. Further tests and examination of the patient revealed a mass in the upper outer quadrant of the left breast and metastases in the left half of the neck, bilateral axillae, and lungs. The aim of this study was to emphasize the possibility of breast carcinoma in male patients, especially in chronic lesions of the breast-chest skin and to evaluate male breast cancers.

**Keywords:** Skin Metastasis, Male Patient, Breast Cancer

### Giriş

Erkeklerde meme kanseri çok nadir görülür. Tüm meme kanserlerinin %0.6'sını oluşturur. Erkek maligniteleri içerisinde %1'den daha az kısmını oluşturur (1). Erkek meme kanseri tüm yaş gruplarında görülmekle beraber en sık 60 ile 70 yaş arasında görülmektedir. En sık görülen tipi İnfiltratif Duktal Karsinomdur (2). Erkeklerde meme kanseri sık görülen bir olgu olmadığı için çoğunlukla tanıda ve ayırıcı tanıda düşünülmez. Özellikle ciltte oluşturdukları iyileşmeyen deri lezyonları nedeniyle benign hastalıklarla karışabilir (3). Olgumuz kronik cilt lezyonları olan 53 yaşındaki erkek hastanın cilt biyopsisinde meme karsinom metastazı tespit edildi. Meme karsinomları erkeklerde seyrek görülüyor olsa da tanıda ve ayırıcı tanıda daima akılda tutulmalıdır.

### Olgu

53 yaşında erkek hasta, daha önce birkaç kez gövde cildindeki lezyonlar nedeniyle farklı branşlardaki hekimlere başvurup farklı tedaviler almış. Daha sonrasında gövde cildindeki lezyonlar geçmeyip omuz ve boyun bölgesinde de yeni lezyonları çıkınca dermatoloji polikliniğimize başvurdu. Yapılan muayenesinde sol omuz ve sol göğüs cildinde yaygın eritemli lezyonları mevcuttu (Şekil 1).



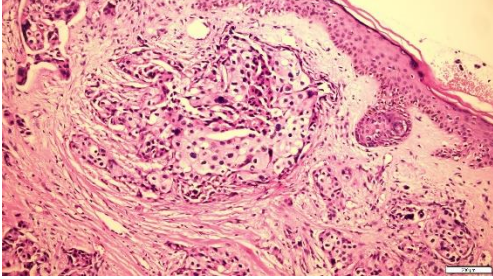
Şekil 1. Göğüs, omuz ve boyun bölgesindeki cilt lezyonları.

Klinik muayenede Anjisarkom?, Kutanöz Lenfoma?, Karsinom metastazı? ön tanıları düşünüldü ve insizyonel biopsi alındı. Biopsinin makroskopik incelemesinde 0.8x0.5 cm boyutunda üzerleri ciltle kaplı, cilt ve cilt-altı dokusundan oluşan iki adet doku örneği izlendi. Mikroskopik

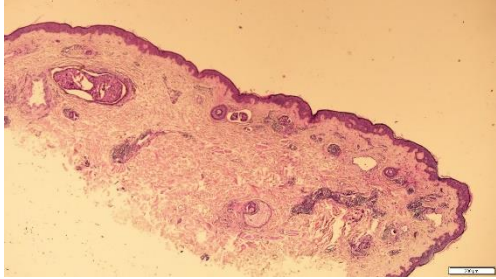
Hülya ETEM	ORCID No 0000-0002-0469-2716
Başvuru Tarihi / Received:	25.12.2019
Kabul Tarihi / Accepted :	17.03.2020
Adres / Correspondence :	Hülya ETEM
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Diyarbakır	
e-posta / e-mail :	hulya.etem@gmail.com



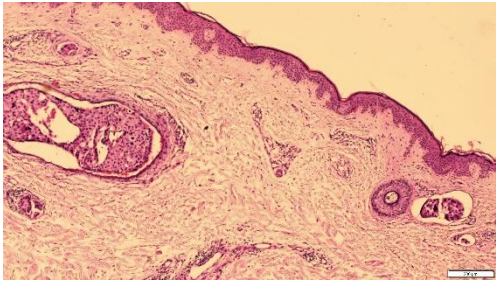
incelemede; epidermiste ve dermiste tümör infiltratları ve dermiste lenfatikler içerisinde tümör kümeleri izlendi. Büyük büyütmede tümör hücrelerinin hiperkromatik nükleuslu, belirgin tek nükleollü oldukları, ortada derecede sitoplazmaya sahip oldukları ve nispeten uniform bir görünüm oluşturdukları dikkati çekti (Şekil 2-4).



Şekil 2. Dermiste yaygın tümör hücre grupları (Hematoxylin+Eosin x20)



Şekil 3. Epitel altında stromada ve lenfatikler içerisinde tümör odakları (Hematoxylin+ Eosin x10)



Şekil 4. Lenfatikler içerisindeki iri hiperkromatik nüve liplemorfik tümör hücreleri (Hematoxylin+Eosin x40)

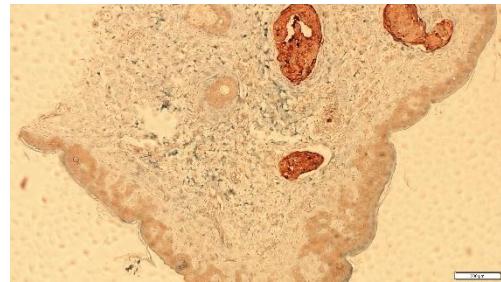
Yapılan immunohistokimyasal çalışmada CK20 ile boyanma izlenmedi. CK7 ile pozitif boyanma izlendi. CDX2, CK19, PSA, TTF-1, Napsin-A, Tiroglobülin, HMB45 ile de boyanma izlenmedi. Olguda meme karsinom olasılığı düşünülerek GCDFP-15 ve GATA-3 uygulandı, pozitif boyanma izlendi. Sonuç olarak CK7, GCDFP-15 ve GATA-3 pozitifliği dikkate alınarak değerlendirildi (Şekil 5-7). Yapılan immunohistokimyasal çalışma ile primer odak olma ihtimali olan gastrointestinal sistem, prostat, akciğer, tiroid, malign melanoma dışlanmış oldu.

Bu bulgular eşliğinde primer tümörün meme kaynaklı olduğu düşünüldü. Ancak meme karsinomunun primer deri eki tümörleriyle sıkça karıştırılabildiği ve deri eki tümörlerinde GATA-3 ve GCDFP-15 pozitif boyandığı bilgisi eşliğinde

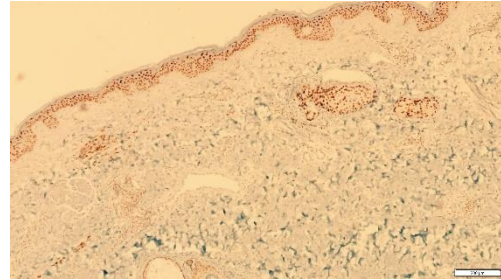
ayırıcı tanı için ek immunohistokimyasal çalışma yapıldı. P63 ve CK 5/6 gibi primer deri eki tümörlerine spesifiteli yüksek olan boyalar kullanıldı. Her iki boya ile de boyanma izlenmedi.

GATA-3 ve GCDFP-15 meme duktal karsinomuna benzeyen tükrük bezi duktal karsinomunda pozitifdir. Meme duktal karsinom metastazının tükrük bezinin duktal karsinomundan ayrımı; klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde tükrük bezlerinde ve oral mukozada lezyonun izlenmemesiyle yapıldı.

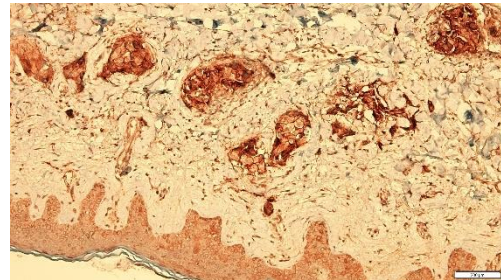
Olgu, karsinom metastazı olarak değerlendirilip primer odak için memenin araştırılması şeklinde raporlandı. İleri tetkikler sonucu sol meme üst dış kadranda cilt ve cilt altı dokuda lezyon izlendi. Sol servikal, bilateral aksiller lenf nodu metastazı ile akciğer metastazı da saptandı.



Şekil 5. GCDFP-15 ile lenfatikler içerisindeki tümör hücrelerinde kuvvetli pozitif boyanma (x40).



Şekil 6. GATA-3 pozitifliği (x20).



Şekil 7. CK7 ile tümör hücrelerinin pozitifliği (x40)

## Tartışma

Ciltte tümör metastazı; primeri bilinmeyen viseral bir malignitenin ya da daha önce tespit edilip tedavi edilmiş bir malignitenin nüks bulgusu olarak görülebilir (12,13). Primeri bilinmeyen tümörlerde, asıl odağın tespit edilmesi çok zor, bazen imkansızdır. Bu durumda tanıya yaklaşımda

“histomorfolojik bulgular, immunohistokimyasal veriler, klinik ve radyolojik bulgular” eşliğinde değerlendirilmesi gerekir.

Cilde metastaz yapan tümörler; kadınlarda meme, kolon, melanom, akciğer ve over kanserleri, erkeklerde akciğer, kolon, melanom, oral mukozanın skuamöz hücreli karsinomu, böbrek ve mide kanserleridir (14).

Erkeklerde meme karsinomunun cilt metastazı oldukça nadir görülür (15). Erkeklerde meme kanseri de çok nadir görülür. Tüm meme kanserlerinin %0.6'sını oluşturur. Erkek maligniteleri içerisinde %1'den daha az kısmını temsil eder (1). Erkek meme kanseri çok nadir görüldüğü için çoğu zaman akla gelmez. Erkeklerde göğüs lokalizasyonlu kronik cilt lezyonlarında "meme karsinomu" akla getirilmelidir.

Erkek hastalarda meme kanserinin patogenezi çok açık değildir. Epidemiyolojik risk faktörü olarak; prostat kanseri, jinekomasti, bazı mesleki maruziyetler (elektromanyetik alan, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, yüksek sıcaklık), etçil beslenme ve alkol kullanımının da etkili olduğu belirtilmektedir (6). Ayrıca diğer etkenler olarak inmemiş testis, orşit ve testiküler travmadan bahsedilmektedir. Obesite, siroz, Klinefelter's sendromu gibi östrojen seviyesini artıran sistemik nedenler ile göğüs bölgesine radyasyon uygulanması gibi lokal nedenlerde etken olarak sayılabilmektedir (7). Klinefelter sendromu bulunan olgulardaki testiküler bozukluk ve jinekomasti nedeniyle meme kanseri riski normal erkekler göre 20 kat daha fazladır ve bunlarda meme kanseri insidansı %1-3'tür (8). Prostat kanserli olgularda tedavi amaçlı verilen östrojen, erkeklerde meme kanseri riskini artırır. Kızamıkçığa bağlı orşit geçiren erkeklerde meme kanseri olasılığı göreceli olarak daha sıktır.

Erkeklerde meme kanseri genellikle "tek taraflı" olarak görülür. Bilateral olarak görülme olasılığı %3'ten azdır (4,5). Bizim olgumuzda tek taraflı olarak tespit edildi. Erkek meme karsinomları tıpkı kadınlardaki gibi sol memede daha fazla görülmektedir (4). Bizim olgumuzda da sol meme kaynaklı karsinom mevcuttu. Erkeklerde meme karsinomu ensik 60-70 yaş arasında görülmektedir (6). Bizim olgumuz 53 yaşındaydı.

Erkek meme karsinomları; meme başı ve aerola altında kitle, meme başı akıntısı, meme cildinde ülser ve bazende aksillaya metastaz sonucu aksillada kitle belirtileri ile açığa çıkar (9). Bizim olgumuzda meme üst dış kadranda ülser ve kanamalı cilt lezyonu olarak başlamıştı. Meme başı akıntısı, aerola altında kitle bulguları izlenmemişti. Tespit edildiğinde aksiller metastaz mevcuttu.

Meme karsinomu cilt metastazının histopatolojik olarak, primer deri eki tümörleriyle özellikle ekrin duktal karsinomla ayırıcı tanısı çok zordur, hatta bazen imkansızdır. Böyle durumlarda "memede kitlenin varlığının araştırılması" ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Ayrıca yaygın lenfatik invazyon,

meme karsinomunu destekleyen çok önemli bir bulgudur. GATA-3, GCDFP-15 deri eki tümörlerinde de pozitif olabilmektedir. Bu durumda pozitif boyanmasıyla deri eki tümörünü destekleyen P63, CK 5/6, Podoplanin kullanılabilir (11). Bizim olgumuzda da primer deri eki tümörünü ekarte etmek için p63, CK5/6 uygulandı, boyanma izlenmedi. Bu bulgularla birlikte yaygın lenfatik invazyonlarının olması meme karsinomunu desteklediği şeklindeki literatür bilgisi eşliğinde primer deri eki tümörü ekarte edildi.

Meme karsinomu cilt metastazını değerlendirirken, tükürük bezinin yüksek gradeli duktal karsinomunun da ekarte edilmesi gereklidir. Histolojik olarak "memenin invaziv duktal karsinomuna" benzer (16). Tümör yerleşimi %88 parotis bezinde, %8 submandibüler bezde ve %4 oranında minör tükürük bezlerindedir (17). GCDFP-15 ve GATA-3 hem tükürük bezi karsinomlarında hem de meme karsinom metastazlarında saptanmaktadır (18,19). Bizim olgumuzda GCDFP-15 ve GATA-3 pozitif ancak; hastanın tetkiklerinde parotis, submandibüler glandlar ve oral mukozada patoloji izlenmediğinden tükürük bezinin duktal karsinomundan ayırıcı tanısı yapılmış oldu.

Erkek meme karsinomları tanı anında genellikle ilerievrede olup, pekçok organa metastaz yapabilir. En sık lenf nodunda (%72), akciğerde (%59), karaciğerde (%58), kemikte (%44) ve cilt de (%34) metastaz görülür. Prognoz tanı anındaki evre, tümör boyutu ve lenf bezi tutulumuyla ilişkilidir (10). Bizim olgumuzda tespit edildiğinde; cilt metastazları, servikal metastaz, aksiller lenf nodu metastazı ve akciğer metastazı mevcuttu, evre 4 olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak; erkeklerde meme lokalizasyonundaki cilt lezyonlarında, göğüs bölgesindeki kronik cilt lezyonlarında, ön tanılarda ve ayırıcı tanılarda mutlaka "meme karsinomu" akılda tutulmalı ve radyolojik değerlendirme eşliğinde histopatolojik inceleme yapılmalıdır.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı 17.12.2019 tarihinde alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Romics L Jr, O'Brien ME, Relihan N, O'Connell F, Redmond HP. Intracystic papillary carcinoma in a male as a rare presentation of breast cancer: a case report and literature review. J Med Case Rep. 2009; 13: 13.
2. Harris JR, Morrow M, Norton L. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia:LB Lippincott Company, 5 th Edition, 1998, pp 1557-616.
3. Alici S, Kösem M, Çalka Ö, Kotan Ç, Mercan R. Erkek meme karsinomu (Olgu Sunumu). Türkderm. 2003; 37(2): 17-119.
4. Tatar D, Böncü M, Yıldırım Y, Halilçolar H, Yener AG. Erkeklerde İleri Evre Meme Kanserli (Olgu Sunumu). Akciğer Arşivi. 2002; 1: 37-40.
5. Auerschnittz GJ, Karan D, Zwiefel K, Bender HG, Mohrmann S. An Unusual Case of Advanced Bilateral Male Breast Cancer. Onkol. 2008; 31(10): 542-4.

6. Rudlowski C. Male breast cancer. *Breast Care* 2008; 3:183–9.
7. Krause W. Male breast cancer-an andrological disease: Risk factors and diagnosis. *Andrologia*. 2004; 36: 346-54.
8. Handerson IC, Harris JR, Kinne DW et all. Cancer of the breast. In De Vita VT, Helman JrS, Rosenberg SA (eds). *Cancer, principal and practice of oncology*. Philadelphia; The Murray Printing Company. 1989; 1197- 268.
9. Sevinç Aİ, Canda AE, Atilla K. Erkeklerde meme kanseri; 22 olgu. *Meme Sağlığı Derg.* 2007; 3: 14-8.
10. Heller KS, Rosen PP, Schottenfeld D et al. Male breast cancer: a clinicopathologic study of 97 cases. *Ann Surg.* 1978; 188:60-5.
11. Rollins-Raval M, Chivukula M, Tseng GC, Jukic D, Dabbs DJ. An immunohistochemical panel to differentiate metastatic breast carcinoma to skin from primary sweat gland carcinomas with a review of the literature *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135(8):975-83.
12. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Soto Martínez JL, Martínez Y Sevilla C, Carrato Mena A. Cutaneous metastases of lung cancer. *Clin Transl Oncol.* 2006;8:330–3.
13. Nashan D, Müller ML, Braun-Falco M, Reichenberger S, Szeimies RM, Bruckner-Tuderman L. Cutaneous metastases of visceral tumours: A review. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135:1–14.
14. Schwartz RA: Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:161-82.
15. Karakuzu A, Koc M, Ozdemir S. Multiple cutaneous metastases from male breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 1101-2.
16. Hogg RP, Ayshford C, Watkinson JC. Parotid duct carcinoma arising in bilateral chronic sialadenitis. *J Laryngol Otol.* 1999; 113: 686-8.
17. Kleinsasser O, Klein HJ, Hübner G. Salivary duct carcinoma:a group of salivary gland tumors analogue to mammary duct carcinoma. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd.* 1968; 192: 100-15.
18. Swanson PE, Pettinato G, Lillemoe TJ, et al. Gross cystic disease fluid protein-15 in salivary gland tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115(2):158–63.
19. Schwartz LE, Begum S, Westra WH, Bishop JA. GATA3 immunohistochemical expression in salivary gland neoplasms. *Head Neck Pathol.* 2013;7(4):311–5.

# Vulvanın Paget Hastalığı: Olgu Sunumu

## Paget's Disease of the Vulva: A Case Report

Ayhan ATIGAN<sup>1</sup>, Soner GÖK<sup>1</sup>, Yeliz ARMAN KARAKAYA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Denizli

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Denizli

### Öz

Meme dışı Paget hastalığı, kaşıntı, ağrı ve egzema gibi iyi huylu hastalıklarla ortak belirtilere sahip olan nadir bir malign neoplazidir. Vulvar hastalık, genellikle postmenopozal kadınlarda etkilenen bölge üzerinde kabuklanma veya ülserasyonlu yavaş büyüyen iyi tanımlanmış kaşıntılı bir plak olarak görülür. Bu, tanıda gecikmeye ve sonuç olarak daha kötü prognoza yol açar. Kesin tanı, Paget hücrelerini gösteren vulva biyopsisi ile elde edilir. Tercih edilen tedavi, marjinin geniş eksizyonudur. Bizim hastamız 9 ay süren benzer yakınma öyküsü olan 73 yaşında postmenopozal bir kadındır. Tanı koymak için yapılan geniş bir biyopsinin tedavi edici rolü de vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme Dışı Paget Hastalığı, Vulvar Biyopsi, Vulvar Hastalık

### Abstract

Extra mammary Paget disease is a rare malignant neoplasm that may affect the vulva and has manifestations common to benign diseases such as itching, pain and eczema. Vulvar disease usually presents as a slow growing well-defined itchy plaque with crustations or ulcerations over the affected area in postmenopausal women. This leads to delay in diagnosis and consequent worse prognosis. The definitive diagnosis is obtained by biopsy of the vulva, which shows Paget cells. The treatment of choice is wide excision with margins. Our patient is a 73-year-old postmenopausal woman with a history of similar complaints of 9 months' duration. A large biopsy to diagnose also has a therapeutic role.

**Keywords:** Extra Mammary Paget Disease, Vulvar Biopsy, Vulvar Disease

### Giriş

James Paget ilk olarak meme Paget hastalığını 1874 yılında tanımlamış olsa da, 15 yıl sonrasında Crocker meme dışı Paget hastalığını bildirmiştir (1). Meme dışı paget hastalığı, vulvar malignitelerin % 1-2'sini oluşturan nadir bir hastalıktır. Klinik olarak vulvar bölgede kırmızı egzematoid lezyon görülür. Vulvar Paget hastalığı, meme ucunun derisini etkileyen bir adenokarsinom olan, meme bezindeki Paget hastalığı ile histolojik olarak yakından ilişkilidir. Meme Paget hastalığında, altta yatan glandüler doku hemen hemen tüm vakalarda kötü diferansiye intraduktal veya invaziv meme karsinomuna neden olur. Buna karşılık, vulvar Paget hastalığı vakalarının sadece %4'ü bir vulvar adenokarsinom ile ilişkilidir (1). En sık postmenopozal dönemde, ortalama 7. dekatta görülür. Cerrahi rezeksiyon, bu hasta grubunda tedavinin temelini oluşturur. Ancak, gizli intradermal retiküler yayımlı farklı büyüme paterni nedeniyle tümörün yeterli ve tam eksizyonu zordur (2). Vulvar Paget'in histopatolojik tanısı, bol soluk sitoplazmalı Paget hücrelerinin ve belirgin nükleol ve veziküler kromatinli büyük atipik çekirdeklerin tanımlanmasıyla konur (3). Primer intraepitelyal paget hastalığının klinik olarak tanısını koymak

zordur ve vulvanın diğer lezyonları ile karışabileceği gibi uzun yıllar gözden kaçabilir. Olgu sunumumuz ile bu nadir görülen vulvar neoplazinin klinik özelliklerini, tanı ve tedavisini literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

### Olgu

Hasta onamı 22.01.2020 tarihinde alınmıştır. Gravida: 3, Parite: 3 (vajinal doğum), 73 yaşındaki hasta yaklaşık dokuz aydır devam eden vulvar kaşıntı, sızı ve yanma şikayetleriyle jinekoloji polikliniğimize başvurdu. 8 yıl önce desensuuteri nedeniyle histerektomi operasyonu olduğu öğrenildi. Hastamızın hipertansiyon rahatsızlığı olup antihipertansif ve asetilsalisik asit kullanımı mevcuttu. Kolonoskopi, sistoskopi, mamografi ve meme ultrasonografisi normaldi. Sağ vulva ödemli ve hiperemik görümlü olmakla birlikte aynı taraf labiummajus üzerinde toplam boyutu yaklaşık 3x1 cm'lik yüzeyi erode lezyon saptandı. Hastanın yoğun lökoresi mevcuttu.

Vulvar Paget tanısı almış hastaların en yaygın klinik bulgu ve şikayetleri arasında vulvar kaşıntı, ağrı ve ekzematöz cilt lezyonu bulunur. Bu belirtiler kontakt dermatit, kandidiyazis, tineacuris, sedef hastalığı, liken simpleks ve seboreik dermatit gibi çeşitli iyi huylu hastalıklarda da yaygındır (3). Bu nedenle hastalar geç tanı alabilmektedir.

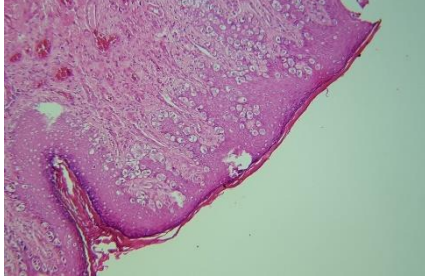
Lezyondan alınan biyopsi sonucunda ekstra mamarian paget hastalığı ve vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN II- Warty tip) teşhisi konuldu. Hastanın papsmear ve hpvpcr sonucu negatifti. Alınan spesimenin mikroskopik incelenmesinde; hematoksilen-eozin (H-E) boyamada epidermis içine pagetoid dağılım gösteren iri hiper kromatik nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı atipik hücrelerden oluşmuş tümöral proliferasyon

	ORCID No
Ayhan ATIGAN	0000-0002-7257-0593
Soner GÖK	0000-0001-8940-1879
Yeliz ARMAN KARAKAYA	0000-0002-6669-9972

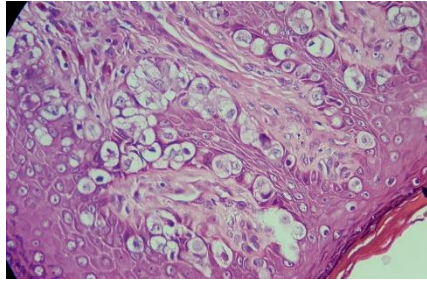
Başvuru Tarihi / Received:	28.04.2020
Kabul Tarihi / Accepted :	29.05.2020

Adres / Correspondence :	Ayhan ATIGAN
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Denizli	
e-posta / e-mail :	dratigan@hotmail.com

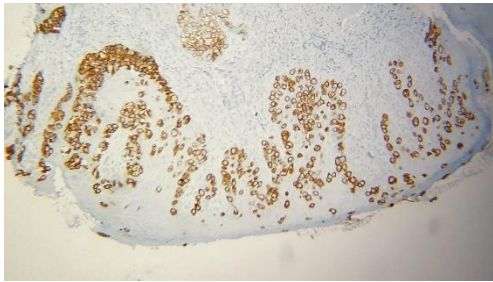
izlenmiştir (Resim 1-3). Yapılan immünohistokimyasal (İHK) incelemede CK7 (+) (Figür 3), GATA-3(+), CEA fokal(+), AR(+), p53 %15(+), CK20(-), CDX-2(-), MUC-2(-), ER(-), PR(-), CerbB-2 skor 0, Melen-A(-), S100(-), HMB-45(-) tespit edilmiştir. GCDFP15(-), p16(+), HPV HR(-), Ki-67 %20(+)'tir. PAS ile (+) boyanma izlenmiştir. Operasyon sonrası ayrıntılı patolojik inceleme sonucunda paget hastalığı ve VIN II için cerrahi sınırlar temiz olarak bulundu. Hastadan ileriki kontrollerinde tekrar biyopsi alınması kararlaştırıldı.



Resim 1. Epitelde pagetoid dağılım gösteren hücreler, H-E, x100



Resim 2. Paget hücreleri, H-E, x200



Resim 3. CK7 pozitif paget hücreleri, İHK, x100

## Tartışma

Vulvanın Paget hastalığı, literatürde sadece sınırlı sayıda vaka bulunan nadir bir durumdur. Postmenopozal dönemde vulvar maligniteler belirgin bir lezyon olmadan vulvada kaşıntıya neden olabilirler. Meme dışı Paget hastalığı için kaşıntı ve hiperkeratoze pembe egzematoid lezyon en sık görülen semptomlardır. Lökoplaki izlenimine yol açan kalın vulvar deri Paget hastalığı için patognomiktir (3). Histopatolojik incelemede, PAS pozitif Paget hücrelerinin görülmesinin yanı sıra immünohistokimyasal boyamada CK7 ve CEA

pozitifliği tanıda yardımcıdır. Ayrıca, S-100 ve HMB-45 boyamaları malign in situ melanomdan ayırt etmek için kullanılır (4). Bizim vakamızda da PAS, CK7 ve CEA pozitif iken S-100; HMB-45 negatifti. Paget'in vulva hastalığı son zamanlarda neoplastik hücrelerin kökeni temelinde alt sınıflara ayrılmıştır (5): Tip 1; primervulvarkutanöz kökenlidir, Tip 2; ilişkili bir komşu primer anal veya rektal adenokarsinomun bir belirtisidir, Tip 3; mesane (ürotelyal) neoplazinin bir belirtisidir.

Primer intraepitelyal vulvar Paget hastalığının en çok kabul gören tedavisi geniş ve derin lokalesizyondur. Her vaka da olmasa da küçük boyutlu tümörlerde cerrahiye alternatif olarak topikal %5 imiquimod, %3.5 bleomisin, 5-fluorourasil, CO<sub>2</sub> lazer veya radyoterapi denenebilir (3). Cerrahi sırasında temiz sınırlar elde etmek için; frozen kesitler veya flöresin enjeksiyonu ve UV ışık kullanılarak vasküler lezyonun görüntülenmesinden faydalanılabilir. Negatif cerrahi sınır ile gerçekleştirilen eksizyon sonrasında bile %30'ları bulan yüksek nüks oranı, büyük olasılıkla hastalığın multifokal yapılanmasının bir sonucudur (6). Bu durum göz önünde tutulduğunda, hastalar uzun süre takip edilmelidir. Altta yatan ilişkili bir malignite vakaların %12-33'ünde ortaya çıkabilir, bu nedenle tüm hastalar gizli metastazlar için kapsamlı bir şekilde araştırılmalıdır (7). Hastamızın yapılan ileri tetkiklerinden sonra Tip 1, vulvar kutanöz kökenli Paget hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Ancak hasta takiplerini aksatmaması konusunda uyarıldı.

Meme dışı Paget hastalığı; kontakt veya irritan dermatit, intertrigo, seboroik dermatit, tineacuris, kandidiyaz, psoriasis ve Bowen hastalığını taklit edebildiğinden yıllarca teşhis edilmeyebilir. Bu nedenle, jinekoloji polikliniğine kaşıntılı egzematoid lezyonla başvurulara akılda tutulması gereklidir. Bu vaka, ilk adım tedavi sonrası gerilemeyen bütün lezyonlardan biyopsi alma ihtiyacını güçlendirir. Ayrıca vakamızın literatürdeki vulvar Paget vakalarından farklılığı aldığımız biyopsi ile insidental olarak VIN II tanısı konulmasıdır.

18. Ulusal jinekoloji ve obstetrik kongresine (TJOD 2020) poster bildiri olarak kabul edilmiştir.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı 22.01.2020 tarihinde alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, et al. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol.* 2000;77(1):183-9.
2. Dogan A, Hilal Z, Krentel H, et al. Paget's disease of the vulva treated with imiquimod: case report and systematic review of the literature. *Gynecol Obstetric Invest.* 2017;82(1):1-7.
3. Gavriilidis P, Chrysanthopoulos K, Gerasimidou D. Extramammary Paget's disease of the vulva. *BMJ Case Rep.* 2013;11:21-3.
4. Hillmann BR, Pereira AA, Sommacal LF. Extramammary Paget Disease of the Vulva - Case Report. *Rev Brasil Ginecol Obstet.* 2016;38(10):524-8.

5. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol.* 2002;33:549–54.
6. Black D, Tornos C, Soslow RA, Awtrey CS, Barakat RR, Chi DS. The outcomes of patients with positive margins after

- excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol.* 2007;104(3): 547–50.
7. Chandra JJ. Extra mammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 1985;1009–14.

# Spontan Ekstrüde Olan Dev Boyuttaki Submandibuler Sialolithiazis Olgusu

## A Case of Spontaneous Extruded Giant Size Submandibular Sialolithiasis

Ünal Gökalp IŞIK<sup>1</sup>, Erdem Atalay ÇETİNKAYA<sup>1</sup>, Nuray ENSARI<sup>1</sup>, Özer Erdem GÜR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB AD, Antalya

### Öz

Sialolithiazis tükürük bezlerinin parankimi ve duktus yapıları içinde kalsifik materyalin birikmesi nedeniyle oluşan bir hastalıktır. Hastalığın semptomatik insidansı, yıllık milyonda 27 vakadır. Semptomatik olması halinde sıklıkla tükürük bezinde şişlik ve ağrı ile seyredir. Semptomatik seyreden sialolithiazis olgularında taşın %80 oranında submandibuler glandda yerleşimli olduğu görülmüştür. Günümüzde semptomatik olguların tedavisi için minimal invaziv cerrahi girişimler ön plandadır. Minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar ile fasial, lingual ve hypoglossal sinir hasarlarının en aza indirildikleri belirtilmiştir. Ayrıca yaygın inanışın aksine; yapılan birçok çalışmada taş çıkarıldıktan sonra bezin işlevinin geriye döndüğü gösterilmiştir. Sunumumuzda sağ submandibuler sialolithiazis olgusunun cerrahi uygulanmadan nasıl tedavi edildiği literatür eşliğinde sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Ağız Tabanı, Submandibuler Bez, Tükürük Bezi Taşı

### Abstract

Sialolithiasis is a disease, caused by the accumulation of calcific material in the parenchyma and ductus structures of the salivary glands. The symptomatic incidence of the disease is 27 cases per million per year. If it is symptomatic, it often progresses with swelling and pain in the salivary gland. In symptomatic cases of sialolithiasis, the Stone was found to be located at the rate of 80% in the submandibular gland. Today, minimally invasive surgical interventions are at the forefront for the treatment of symptomatic cases. It is stated that facial, lingual and hypoglossal nerve injuries are minimized with minimally invasive surgical approaches. Also, contrary to popular belief; many studies have shown that the function of the gland is reversed after the stone has been removed. In our presentation, how the right submandibular sialolithiasis case is treated without surgery is presented in the light of the literature.

**Keywords:** Floor of Mouth, Salivary Glandcalculi, Submandibular Gland

### Giriş

Tükürük bezlerinde taş oluşumu (sialolithiazis) tükürük bezlerinin en sık görülen hastalıklarından biridir (1). Hastalığa tükürük bezi parankimi ve duktus yapıları içinde biriken kalsifik materyal sebep olmaktadır (2). Hastalığın erişkin yaş grubundaki prevalansı 12/1000 civarında olarak gösterilmektedir (3). Hastalığın sıklıkla görüldüğü yaş aralığı 30-60 olarak bildirilmiştir (4). Hastalık yaklaşık %80 oranda submandibuler bezi tutmakta; submandibuler bezi, parotis bezi ve ağız tabanındaki minör tükürük bezleri takip etmektedir (4). Hastalığın oluşumunda tükürük akımındaki staz, müköz sekresyonların artışı, duktalepityal hasar, kalsiyum ve elektrolit bozuklukları gibi sebepler sorumlu tutulmaktadır (1). Submandibuler bezin kanalının oral kavite seviyesinin aşağısında olması nedeni ile kanalda oluşan tükürükstazının fazla olması, oral kavite enfeksiyonlarının retrograd akımla beze ulaşması yanı sıra submandibuler bez sekresyonunun pH'sı alkali olduğundan kalsifik

materyalin çökmesi submandibuler sialolithiazis sıklığını açıklamaktadır (2). Sialolithiazis

olgularında kalsifik materyal genellikle küçük olup tükürük bezi kanalının içinde yerleşir (5). Semptomatik olgularda ise kalsifik materyal genellikle submandibuler bezin hilusunda ve komşuluğundaki parankimde yerleşmektedir (6). Hastalık semptomatik seyrettiğinde staza uğrayan tükürük, retrograd yolla tükürük bezi ve kanalda basınç oluşturarak ağrı ve şişlik şikayetlerine yol açabilmektedir (7). Hastalığın tedavisinde taşın lokalizasyonu büyük önem taşımaktadır. Wharton kanalı ağızından dışarı taşan taşlarda herhangi bir insizyon yapmaksızın taşın basit bir müdahale ile çıkarılması yeterli olmaktadır. Buna karşın semptomatik birçok olguda olduğu gibi kanal veya parankim içerisinde olan taşlar için intraoral ya da boyundan eksternal olarak cerrahi girişim gerekebilmektedir (1). Günümüzde tedavi için minimal invaziv cerrahi girişimler ön plandadır (3). Yaygın inanışın aksine yapılan birçok çalışmada taş çıkarıldıktan sonra bezin işlevinin geriye döndüğü gösterilmiştir. Ayrıca minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar ile fasial, lingual ve hypoglossal sinir hasarlarının en aza indirildikleri belirtilmiştir (6). Olgu sunumunda; sağ submandibuler sialolithiazis olgusunun cerrahi uygulanmadan nasıl tedavi edildiği literatür eşliğinde sunulmuştur.

### Olgu

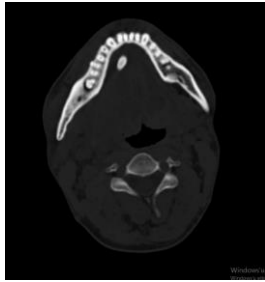
36 yaşındaki erkek hasta 1 hafta önde aniden başlayan ve zamanla artmakta olan sağ submandibuler bölgede şişlik, ağrı, ağız açmada zorluk ve oral alım azlığı nedeni ile acil servisten

	ORCID No
Ünal Gökalp IŞIK	0000-0003-4749-5456
Erdem Atalay ÇETİNKAYA	0000-0001-6911-5795
Nuray ENSARI	0000-0002-3373-9173
Özer Erdem GÜR	0000-0000-2284-6413

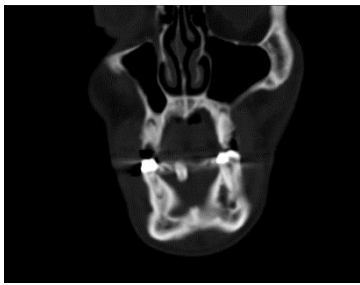
Başvuru Tarihi / Received: 05.05.2020  
Kabul Tarihi / Accepted : 28.07.2020

Adres / Correspondence : Ünal Gökalp IŞIK  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
KBB AD, Antalya  
e-posta / e-mail : unalgokalp53@hotmail.com

tarafımıza danışıldı. Hastanın fizik muayenesinde sağ ağız tabanı ve Wharton kanalının orifisi ödematöz görünümdeydi. Sağ submandibuler bölge ödemli durumda ve palpasyonla hassastı. Yapılan bimanuel muayenede ağız tabanı sağ yarımında ödemin yanı sıra, wharton kanalının trasesine uyacak şekilde taş olduğu düşünülen kitle palpe edildi. Sialolithiazis ön tanısı ile hastadan kontrastsız tomografi istendi. Tomografi kesitlerinde sağ submandibuler alanda aksiyel boyutları 3.5x1 cm olan kitle izlendi (Resim 1 ve 2). Kitle submandibuler bez ve wharton kanalı boyunca uzanmaktaydı. Mevcut bulgularla submandibuler sialolithiazis düşünüldü. Hastaya antibiyoterapi, antiinflamatuvar ve analjezik tedavi reçetesi düzenlendi. Hidrasyonun yanı sıra binamanuel masaj önerildi. Hasta tedavi altında klinik izleme alındı ve hastaya poliklinik kontrolü de önerilerek eksterne edildi. Hasta 10 gün sonra poliklinik kontrolüne geldiğinde taşın spontan olarak atıldığı öğrenildi (Resim 3 ve 4). Şikayetleri taşın atılımı ile dramatik şekilde gerileyen hastanın yapılan muayene ve tetkiklerinde patolojiye rastlanmadı. 1. ay kontrolünde muayene ve direk grafi ile değerlendirilen hastanın bulgularının olağan olduğu görüldü. Hasta onamı alındıktan sonra (27.05.2019 tarihinde) olgu literatür eşliğinde sunuldu.



**Resim 1.** Sağ submandibuler taşın aksiyel kesit tomografi görünümü



**Resim 2.** Sağ submandibuler taşın koronal kesit tomografi görünümü

## Tartışma

Sialolithiazis durumlarında etkin tedavi taşın yerleşimi ve büyüklüğüne, semptomların varlığı ve tekrarlama sıklığına göre değişmektedir (7). Tedavi yöntemleri arasında spontan drenajın sağlanmaya çalışıldığı konservatif medikal tedaviden; glandın eksize edildiği cerrahi yaklaşımlara kadar farklı



**Resim 3.** Spontan drene olun büyük ve küçük iki parçadan oluşan submandibuler taş



**Resim 4.** Drene olan submandibuler taşın büyüklüğü

seçenekler mevcuttur (5). Cerrahi müdahale gerekliliği düşünülen durumlarda ise, gerçekleştirilecek olan cerrahi prosedür; fasial, lingual ve hypoglossal sinir hasarları, skar dokusu oluşumu, retansiyon kistlerinin oluşumu gibi komplikasyonlar, literatürde bildirildiği üzere taşın ekstrüksiyonu sonrasında bezin fonksiyonunu yeniden kazanması, iyileşme süreci, maliyet gibi faktörler göz önünde bulundurularak belirlenmelidir (6). Son zamanlarda sialolithiazis tedavisine ilişkin minimal cerrahi yaklaşımlar giderek popüler hale gelmektedir (3). Özellikle 1. mandibuler molar diş hizasından geçen transvers aksın önünde kalan anterior yerleşimli küçük taşlarda medikal konservatif tedavinin başarılı olduğu görülmüştür (7). Literatürde 5 mm'ye kadar olan küçük taşların tedavisinde endoskopik yöntemlerle başarılı sonuçlar alınmaktadır (3). ESWL ile sialolitotominin de (Extracorporeal shock wave litotripsi) özellikle de 5-7 mm boyutlarındaki sialolithiazis varlığında etkin olduğu görülmüştür (3). Literatürde 12 mm kadar büyüklüğünde olup ESWL'den fayda gören olguların varlığı da bildirilmiştir (1). Büyük boyutlu taşların tedavisinde ise transorsialolitotomiden, eksternal yaklaşımla submandibuler bezin eksizyonuna varan cerrahi yaklaşımlar kullanılmaktadır (2). Cerrahi yöntemin seçimi sırasında taşın büyüklüğü ve yerleşim yeri en önemli faktörlerdendir. Anterior yerleşimli taşlar; duktus yapısını içerisinde nidus oluşturup genişledikçe duktus yapısını da genişlettiğinden semptom vermeden daha büyük boyutlara erişebilmektedir (5). Anteriorda yerleşimli büyük boyutlardaki olgularda genellikle transoral sialolitotomi tercih edilmektedir. Tıbbi literatürde, olgumuzda sunduğumuz gibi büyüklüğü 4 cm'ye varan ve spontan ekstrüde olan



submandibular sialolithiazis bildirimini yaygın değildir (1). Nadir görülen benzer olgu olarak; Yaman ve ark.'ları ağız tabanından taşan 3x3x2 cm'lik taş küretler yardımı ile eksize etmiştir (8). Sütay ve ark.'nın sunduğu bir diğer benzer olguda ise 37x7 mm'lik submandibuler taşın herhangi bir müdahaleye gerek kalmaksızın, spontanekstrüde olduğu belirtilmiştir (9). Olgumuzda da ağız tabanını dolduran 3.5x1cm'lik taş hiçbir müdahaleye gerek duymadan Wharton kanalı orifisini destrukte ederek ekstrüde olmuştur. Taşın ekstrüde olmasıyla beraber hastanın kliniği dramatik şekilde iyileşme göstermiştir. Taşın ekstrüde olmasının sonrasında ve takiplerde Wharton kanalına dair herhangi bir cerrahi müdahaleye gerek duyulmamıştır. Sadece hastada sialadenit de olması nedeniyle antibiyoterapiye ve semptomatik tedaviye devam edilmiştir. Hasta acil servisten tarafımıza danışıldığında; mevcut duruma yönelik cerrahi planlanmış ancak submandibuler bezin enfektive ödemli olması nedeniyle lokal kontrolün sağlanmasının ardından cerrahinin gerçekleştirilmesinin daha uygun olacağı düşünülmüştür. Hasta için düzenlenen medikal tedavi sialadenit tablosunun gerilemesine yönelik planlanmıştır. Klinik izlem ile sialolithiazis olgusunun kendiliğinden ekstrüksiyonu çok sık beklenen bir durum değildir. Submandibuler taşın spontanekstrüksiyonu ve bulguların dramatik şekilde gerilemesi sialolithiazis varlığında cerrahi müdahale kararımızı tekrar gözden geçirmemizi sağlamıştır. Hastanın 2 aylık klinik izleminde patoloji düşündürecek bir bulguya rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, bu olguda nadir rastlanabilecek bir durum olarak spontan olarak ağız tabanından ekstrüde olan submandibuler sialolithiazisin görülebileceğini sunduk. Sunum amacımız nasıl bir tedavi yaklaşımı izlenmesi gerektiğini literatür eşliğinde tartışmaya açmaktır. Kendi olgumuzda taş ileri derecede büyük olmasına karşın medikal konservatif tedavi ve masajla birlikte

spontanekstrüde oldu. Literatürde bildirilen benzer olgularda basit bir tıbbi müdahale ile herhangi bir komplikasyon yaşanmadan taşın kolaylıkla çıkarılabileceğini görmekteyiz. Fasial, lingual ve hypoglossal sinir hasarları, skar dokusu oluşumu, retansiyon kistlerinin oluşumu gibi komplikasyonlar, literatürde bildirildiği üzere taşın ekstrüksiyonu sonrasında bezin fonksiyonunu yeniden kazanması, iyileşme süreci, maliyet gibi faktörler göz önünde bulundurulduğunda submandibuler taşların eksternal girişimlere gerek olmadan ağız içerisinden çıkarılması ilk aşamada düşünülmesi gereken bir yöntem olmakla birlikte her olgunun kendi özellikleri ile tedavi planının yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı 27.05.2019 tarihinde alınmıştır.

### Kaynaklar

1. Kurtoğlu G, Durmuşoğlu M, Cenk Ecevit M. Submandibular Sialolithiasis Perforating the Floor of Mouth: A Case Report. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2015; 53: 35-7.
2. Arifa SS, Christopher PJ, Kumar S, Kengasubbiah S, Shenoy, V. Sialolithiasis of the Submandibular Gland: Report of Cases. Cureus. 2019;11(3):e4180.
3. Holden AM, Man CB, Samani M, Hills AJ, McGurk M. Audit of minimally invasive surgery for submandibular sialolithiasis. Br J Oral Maxillofac Surg. 2019;57(6):582-6.
4. Pachisia S, Mandal G, Sahu S, Ghosh S. Submandibular sialolithiasis: A series of three case reports with review of literature. Clin Pract. 2019;9(1):1119.
5. Marchal F, Dulguerov P. Sialolithiasis Management. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129(9):951-6.
6. Turner MD. Combined Surgical Approaches for the Removal of Submandibular Gland Sialoliths. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2018; 26(2): 145-51.
7. Bayındır T, Çetinkaya Z, Toplu Y, Akarçay M, Ağız İçine Spontan Açılan Büyük Submandibular Sialolithiazis: Olgu Sunumu. İnönü Üni Tıp Fak Derg. 2012;19(3):188-91.
8. Yaman T, Ünlü G, Atılgan S. Ağız içine sürmüş submandibular sialolithiazis: (Olgu Sunumu). Atatürk Üni Dişhekimliği Fak Derg. 2006; 16: 70-3.
9. Sutay S, Erdag TK, İkiz AO, Guneri EA. Large submandibular gland calculus with perforation of the floor of the mouth. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003; 128: 587-8.

# Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi

## Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Mehmet Ferdi KINCI<sup>1</sup>, Özge ŞEHİRLİ KINCI<sup>1</sup>, Ezgi KARAKAŞ PASKAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Muğla

### Öz

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK); gebeliğin 2. Trimester'ından sonra gelişen, karakteristik olarak serum safra asidi yüksekliği ve kaşıntı ile seyreden gebeliğe özgü bir karaciğer hastalığıdır. Prevelansı; etnik köken, genetik ve çevresel faktörlere bağlı değişkenlik göstermekle birlikte ülkemizdeki sıklığı %0.45 olarak bildirilmiştir. Genetik faktörlerden özellikle hepatositlerde fosfolipid transportunda görevli ABCB4 geni üzerinde durulmaktadır. Risk faktörleri arasında geçirilmiş GİK öyküsü, ileri maternal yaş (>35), multiparite, oral kontraseptif kullanımı ile birliktelik gösteren kolestaz öyküsü, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmak, ovarian hiperstimulasyon sendromu, çoğul gebelik, kronik Hepatit C hastası olmak yer almaktadır. En sık semptomu kaşıntıdır ve genellikle avuç içi ve ayak tabanında izlenir. Serum safra asidi yüksekliği (>10 µmol/L) etkilenen gebelerin %90'ında görülür. Serum aminotransferazları hastaların %60'ında artış göstermektedir. Bu artış çoğunlukla normalin 2 katını geçmemektedir. GİK olan hastalarda intrauterin fetal kayıp, mekonyumlu amnion mayi, spontan ve iatrojenik preterm doğum, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı artmış olarak izlenmiştir. Bu komplikasyonlardan fetal dolaşımında artan safra asidi sorumlu tutulmaktadır. Tedavinin amacı maternal biyokimyasal değerlerin normal referans aralığı yakın tutulması, maternal kaşıntı başta olmak üzere semptomların azaltılması ve fetal komplikasyonların önlenmesidir. Ursodeoksikolik asit (UDCA) diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında serum safra asidi düzeylerinde ve karaciğer enzimlerinde daha belirgin düzelmeye sağlamaktadır. İntrauterin fetal kayıp GİK'te ani olarak gelişmekte ve bu nedenle NST, USG ve doppler USG değerlendirmelerinin takipteki yeri sınırlıdır. Gebelerin hangi sıklıkta izleneceği konusunda bir fikir birliği yoktur. Preterm doğum beklenen hastalarda akciğer matürasyonu için kortikosteroid önerilmektedir. GİK olan hastalarda fetal mortalitenin 36. haftada doğumu gerçekleştirilenlerde daha düşük olduğu bildirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolestaz, Safra Asitleri, Ursodeoksikolik Asit

### Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy; is a pregnancy-specific liver disorder developing after the second trimester of pregnancy, characteristically coursing with high serum bile acid level and maternal pruritus. Its prevalence shows a chance depending on environmental factors, genetics and ethnic origin and at the same time it is reported that the frequency of this disease is 0.45% in our country. In all genetic factors, especially ABCB4 gene, which is in charge with transporting phospholipid in hepatocytes is dwelled on. Risk factors include previous presence of NCBI, advanced maternal age (>35), multiparity, history of cholestasis with the use of oral contraceptive, becoming pregnant with assisted reproductive techniques, ovarian hyperstimulation syndrome, multiple pregnancy, being a patient with chronic hepatitis C. The most frequent symptom is pruritus and it is generally seen on palm and soles. It is seen among 90% of pregnant impressed by the high level of serum bile acid (>10 µmol/L). Serum aminotransferases show increase among 60% of the patients. This increase generally isn't two times more than normal. Intrauterine fetal loss among the patients with NCBI, is seen as amnion liquid with meconium, spontaneous and iatrogenic preterm birth, increased need in neonatal intensive care. Bile acid increasing in fetal circulation is hold responsible for these complications. The aim of the cure is to keep the maternal biochemical values close to the normal reference range, decrease the symptoms; especially maternal pruritus, prevent fetal complications. When it is compared with the other methods, ursodeoxycholic acid (UDCA) provides more apparent improvement in the liver enzymes and the levels of serum bile acid. Intrauterine fetal loss with NCBI occurs suddenly so NST, USG and doppler USG evaluations are limited in the place of follow up. There isn't a consensus on how often a pregnant should be screening. Among the patients who are expected to have preterm birth, corticosteroid is suggested for lung maturation. It is stated that fetal mortality is lower among the patients with NCBI than who gives birth at the 36th week.

**Keywords:** Cholestasis, Bile Acid, Ursodeoxycholic Acid

### Giriş

Kaşıntı ve serum safra asitlerinin yüksekliği ile seyreden, tipik olarak gebeliğin 2. ve 3. trimester'inde gelişen, doğumun ardından semptomların ve bulguların hızlıca düzeldiği, kötü perinatal sonuçlara yol açabilen bir hastalıktır (1). Gebelik sırasında rastlanan karaciğer hastalıklarında viral hepatitlerden sonra 2. sırada gelmektedir (2). En sık görülen gebeliğe özgü karaciğer hastalığıdır (1).

### Tarihçe

İlk vaka Ahlfeld tarafından 1883'te tanımlanmıştır. Fakat bu raporda kaşıntıdan bahsedilmemiştir. Svanborg ise 1950 yılında kaşıntı ve takip eden gebeliklerde sık tekrarlama ihtimalini tanımlamıştır (3). Tarihsel süreçte bu tabloya; gebeliğin idiyopatik sarılığı, gebeliğin tekrarlayan sarılığı, pruritis gravidarum, ikterus gravidarum, gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK), obstetrik kolestaz şeklinde birçok isimlendirme kullanılmıştır.

### Sıklık

Sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda <%1 ile %27.6 arasında değişen geniş bir spektrum mevcuttur (1). Bu değişkenliğin nedeninin, etnisite (genetik faktörler) ve çevresel faktörler bazı vakaların tam almaması olduğu düşünülmektedir (4). Genetik faktörlerin etkisi araştırıldığında, birinci derece akrabalarda artmış risk ve ailesel kümelenme göze çarpmaktadır. En sık olarak ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 genleri suçlanmaktadır. Özellikle ABCB4 geni homozigot olarak inaktive eden bir

	ORCID No
Mehmet Ferdi KINCI	0000-0002-6798-4281
Özge ŞEHİRLİ KINCI	0000-0001-6439-0798
Ezgi KARAKAŞ PASKAL	0000-0002-2413-5036

Başvuru Tarihi / Received: 07.04.2020  
Kabul Tarihi / Accepted : 16.05.2020

Adres / Correspondence : Mehmet Ferdi KINCI  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Muğla  
e-posta / e-mail : drferdikinci@gmail.com

mutasyon hepatositlerde fosfolipid pompasının fonksiyon defektine neden olarak fosfotidilkolin'in bilier sekresyonunda azalmaya neden olur (5).

En yüksek insidans Şili'de (Hispanik popülasyon) görülmektedir (6). Ülkemizde yapılan çalışmalarda prevalans %0.45 olarak bulunmuştur (7). Prevalansı en düşük olan çalışma %0.05 ile Çin'den bildirilmiştir (8). Nedeni bilinmemekle birlikte kış aylarında daha sık görülmektedir (9).

### Risk Faktörleri

En önemli risk faktörü, önceki gebeliklerde GİK geçirmiş olmaktır. Bunun yanında; ileri maternal yaş (>35), multiparite, ailesel yatkınlık, oral kontraseptif kullanımı ile kolestaz öyküsü, yardımcı üreme tekniği ile gebe kalmak, çoğul gebelik, Kr. Hepatit C (+), safra taşı öyküsü, ovaryan hiperstimulasyon sendromu bulunmaktadır.

**Seks Steroidleri:** Oral kontraseptif (OKS) kullanımı, çoğul gebeliklerde plasental kütle artışı, gebeliğin özellikle ikinci yarısında kolestaz görülmesi gibi durumlarda kolestaz yaşanması nedeni ile patogeneze östrojen suçlanmaktadır. Östrojen, indirekt etkiyle plazma membran akışkanlığını bozarak kolestaza neden olabilir. Bu değişiklik hepatik taşıyıcıların etkinliğini bozar (10). Erken gebelik döneminde doğal progesteron tedavisi alanlarda GİK riskinin arttığı gösterilmiştir (11). Buna ek olarak GİK tanısı konulan hastalarda serum ve idrarda sülfatlanmış progesteron ürünlerinin artmış olduğu tespit edilmiştir (12). Bu nedenle progesteron metabolitlerinin de tıpkı östrojen gibi GİK gelişiminden sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Ancak bunun patogenezi net olarak açıklanamamıştır. Ürsodeoksikolik asit (UDCA) tedavisinden sonra artan sülfatlanmış progesteron ürünlerinin azaldığı saptanmıştır (13).

**Çevresel faktörler:** Glutasyon peroksidaz selenyum bağımlı bir antioksidandır (14). Östrojen ve safra asitleri oksidatif strese neden olmaktadır. Gebeliğin 2. yarısında serum selenyum seviyelerinde düşüş olmaktadır. Ayrıca Şili ve Finlandiya gibi ülkelerde selenyum'un diyet ile alımı az olması nedeni ile GİK'in daha sık görüldüğü saptanmıştır (14).

**Mevsimsel Etkenler:** Kış aylarında GİK'in daha sık görülme nedenini de selenyuma bağlanmıştır. Diyet ile selenyum alımı bu aylarda düşmektedir ve GİK sıklığı artmaktadır. Hepatit C taşıyıcılığı olan hastalarda GİK insidansı daha yüksektir (15).

### Tanı

#### Semptomlar:

En sık gözlenen semptom kaşıntıdır. Hafif olarak başlayıp hastalık ilerledikçe artan, geceleri uykudan uyandıracak şekildedir. Sıklıkla avuç içi ve ayak tabanında görülür fakat karın çevresi başta olmak üzere diğer bölgelere de yayılabilir (16). Doğumdan 48 saat sonra dramatik şekilde geriler. Kaşıntı yapan diğer patolojiler ekarte edilmelidir. Raş

izlenmemektedir. Fakat şiddetli kaşıntıya bağlı sekonder cilt lezyonları oluşabilmektedir. Biyokimyasal bozukluklar genelde kaşıntıdan sonra başlar fakat önce başladığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (17). Diğer en sık görülen semptom sarılıktır. Kaşıntı başlangıcından 4 hafta içinde ortaya çıkar, hastaların %14-25'inde görülür (18). Sarılığı olan hastalarda yorgunluk, iştahsızlık eşlik edebilir. Kolelitiazis ve kolesistit eşlik edebilmektedir (19). Epigastrik ağrı, malabsorbsiyon, steatore, K vitamini eksikliği ve postpartum hemoraji gözlenebilmektedir.

#### Laboratuvar Bulguları:

Farklı derneklere göre tanı kriterleri konusunda görüş ayrılıkları mevcuttur (Tablo 1-2). Artmış safra asiti (kolik asit ve kenodeoksikolik asit) düzeyi >10 µmol/L olması tanıda değerlidir. Etkilenen gebelerin %90'ında görülür. Bazen ilk ve tek laboratuvar bulgusudur. Yapılan çalışmalar serum safra asit düzeyinin 40 µmol/L'ün üzerine çıkmasıyla fetal komplikasyon oranlarının arttığını göstermektedir (20). Tokluk safra asitleri açlık safra asiti düzeyinden yüksek olabilir. Ampirik UDCA başlandıysa safra asitleri hiç yükselmeyebilir. Alınan kan örneği oda sıcaklığında bir gün, buzdolabında 3 günden fazla bekletilmemelidir (21). Serum aminotransferazları hastaların %60'ında artış göstermektedir. Bu artış çoğunlukla normalin 2 katını geçmemektedir. Nadiren >1000 U/L üzerine çıkar. Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST)'ye göre daha sensitiftir. Artmış safra asit düzeyi ile ALT ve AST arasında korelasyon yoktur. Alkalen fosfataz (ALP) normalin 4 katına kadar çıkabilir fakat plasental izoenzim olması nedeniyle GİK'na spesifik değildir. Hastaların %25'inde total ve direk bilirubin yüksekliği görülür. Genellikle 6 mg/dL'yi geçmez. Hafif Gama glutamil transferaz (GGT) yüksekliği saptanabilir. Protrombin zamanı (PTZ) genellikle normaldir, fakat K vitamini eksikliği görülen nadir vakalarda artış izlenebilir (22).

**Tablo 1.** Farklı derneklere göre GİK tanısında kullanılan laboratuvar bulguları

Variabl	RCOG	SAMNCP	GWADOH	ACG	EASL	SMFM
Safra asit düzeyi	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Açlık safra asit düzeyi			Evet			
KCFT	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
GGT	Evet	Evet	Opsiyonel		Evet	
PTZ					Evet	

American College of Gastroenterologists: ACG, European Association for the Study of the Liver: EASL, Government of Western Australia Department of Health: GWADOH, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: RCOG, South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice: SAMNCP, The Society for Maternal-Fetal Medicine: SMFM, Karaciğer Fonksiyon Testleri: KCFT, Gama glutamil transferaz: GGT, Protrombin zamanı: PTZ

Öncelikle kaşıntı yapan (stria, alerjik reaksiyon) ve karaciğer fonksiyon bozukluğu yapan diğer hastalıkların (preeklampsi, gebeliğin akut yağı karaciğer hastalığı v.b.) ekarte edilmesi gerekir. USG'de hepatik parankim ve safra kanalları normal

görünür. Ayırıcı tanı amacı ile tüm hastalardan batin ultrasonografisi istenmelidir. Histopatolojik bulgular non-inflamatuvar kolestaz ile uyumludur. Tanı için biyopsi gereksizdir (23).

**Tablo 2.** Farklı derneklere göre gebelik kolestazi tanı kriterleri

Tanı Kriterleri	RCOG (2011)	SAMNCP (2016)	GWADOH (2014)	ACG (2016)	EASL (2009)	SMFM (2011)
<b>KAŞINTI</b>	Gerekli	Gerekli	Gerekli	Gerekli	Gerekli	Gerekli
<b>SAFRA ASİTİ</b>	Yüksek ise tanısallama şart değil	Tanı için gerekli >10 µmol/L şüpheli >15µmol/L tanısal >40 µmol/L şiddetli	Yüksek ise tanısallama şart değil	>10 µmol/L tanısal		
<b>TRANSAMİNAZ</b>	Yüksek ise tanısal	Yüksek olabilir	Yüksek ise tanısal	Yüksek olabilir		
<b>DOĞUMDAN SONRA REZOLÜSYON</b>	KCFT doğumdan 10 gün sonra düşmeye başlar, 6 haftaya sonra normal düzeye gelir					

American College of Gastroenterologists: ACG, European Association for the Study of the Liver: EASL, Government of Western Australia Department of Health: GWADOH, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: RCOG, South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice: SAMNCP, The Society for Maternal-Fetal Medicine: SMFM

## Sonuçlar

Maternal serum safra asitleri plasentayı geçerek fetüste birikir. Genel obstetrik popülasyonla karşılaştırılan meta-analizde; intrauterin fetal kayıp (%0.91-%0.32), mekonyumlu amnion mayii (%18.7-%10.8), spontan preterm doğum (%13.4-%4.0), iatrojenik preterm doğum (OR 3.65), yenidoğan yoğun bakım gereksinimi (OR 2.12) artmış izlenmiştir (24).

**Intrauterin fetal kayıp:** Mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte konu ile ilgili birçok düşünce mevcuttur. Safra asitlerinin koryonik venlerde vazokonstriksiyon (25), plasenta ve fetal karaciğerde oksidatif stres ve apoptozda artışa neden olarak (26) veya fetal kardiyomyozit fonksiyonunu bozarak (27) ani fetal ölüme neden olduğu gösterilmiştir. Serum safra asitleri düzeyi arttıkça fetal ölüm riski artar. Fetal kayıp oranları ile safra asitleri düzeyleri değerlendirildiğinde <40 µmol/L %0.13, 40-99 µmol/L %0.28, >100 µmol/L %3.44 olarak saptanmıştır (24).

**Preterm doğum:** Gerek spontan preterm doğum gerekse iatrojenik preterm doğum sıklığı artmaktadır. Tedavi uygulanmayan birçok çalışmada bu oran %30-40 arasında bildirilmektedir (28). Preterm doğumun etiolojisi henüz aydınlatılmamış olsa da yükselen safra asitleriyle beraber myometrial oksitosinin reseptörlerinde artış olduğu gösterilmiştir (29).

**Mekonyumlu amnion mayi:** Ovidia ve ark. yaptığı çalışmada mekonyumlu amnion mayi görülme sıklığı %18.7-%10.8, Grantz ve ark. yaptığı çalışmada ise maternal serum safra asit düzeyleri 40 µmol/L'den fazla olan hastaların %44'ünde oranında saptanmıştır (20). Mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte artmış serum safra asidi düzeyinin fetal intestinal motiliteyi arttırdığı düşünülmektedir.

Fetal gelişim kısıtlılığı ve oligohidroamniosis GİK'nın komplikasyonlarından değildir.

## Tedavi

Tedavinin amacı maternal biyokimyasal değerlerin normal referans aralığı yakın tutulması, maternal kaşıntı başta olmak üzere semptomların azaltılması ve fetal komplikasyonların önlenmesidir. Tüm hastalara tedavi önerilir. Tipik semptomları olan ancak laboratuvarı normal olan hastalara ampirik tedavi başlanabilir; bu tercih edilmezse haftalık olarak safra asitleri ve aminotransferazlara bakılıp yükselme tespit edildiğinde başlanır (30). Serum safra asitleri düzeyine göre komplikasyon oranları değişmektedir (24). Doğum haftasına karar vermede ve prenatal takip sıklığı bireyselleştirilmelidir.

### Farmakolojik Tedavi

**Ursodeoksikolik asit (UDCA):** Serum safra asitinin %5'ini oluşturan doğal bir hidrofilik safra asitidir. Diğer safra asitlerinden daha az toksiktir. Endojen toksik safra asit üretimini azaltarak tedaviyi sağlar. Diğer tedavi yöntemlerine göre serum safra asidi düzeylerinde ve karaciğer enzimlerinde daha belirgin düzelmeye sağlamaktadır (31). Önerilen doz günlük 1 gr/gündür. İlaç kullanılmaya başladıktan itibaren 1-2 hafta içinde kaşıntı geriler, 3-4 hafta içinde laboratuvar bulguları düzelmeye başlar. Kaşıntı 2 hafta içinde tolere edilebilir hale gelmezse haftalık doz artırılması gerekir (max 21 mg/kg/gün) (32). Tedavi başlandıktan sonra haftalık serum safra asitleri bakılır.

**Kolestiramin:** Safra asitlerinin ileumdan absorpsiyonunu engelleyen bir anyon değişim reçinesidir. Safra asitlerinin feçesle eliminasyonu sonucu serum safra asit miktarında azalma sağlar. Yan etki miktarının fazla olması ve etkinliğinin UDCA'ya göre daha az olması nedeniyle günümüzde ilk basamak olarak önerilmemektedir. Nadirde olsa yağda emilimini olumsuz etkilediği için yağda eriyen vitaminlerin eksikliği izlenebilir (12).

**S-adenozil-metiyonin:** Hepatosit plazma membranının yapısını değiştirir, bilier ekskresyonu artırır. İntravenöz yolla uygulanır. 800-1000 mg/gün dozunda uygulanır (33).

**Rifampisin:** Hepatobiliyer yollarda rol alır. Pregnan x reseptör agonistidir. UDCA'ya ek günlük 300-1200 mg hastaların çoğunda kaşıntıyı azaltır, safra asitleri ve aminotransferazları düşürür (33).

**Deksametazon:** Dolaşımdaki estriol seviyesini azaltarak etki eder. Plasentadan fetusa geçer ve fetal adrenalde dehidroepiandrosteron sülfat üretimini azaltır. Bunun sonucunda estriol seviyesi azalır. Uzun süreli kullanımda yan etkisinin fazla olması nedeniyle kullanılması önerilmemektedir (34).

**Diğer İlaçlar:** Hidroksizin, klorfeniramin, fenobarbital

## Doğum Zamanlaması ve Doğum Yönetimi

GİK'de gelişen intrauterin fetal kayıp ani olarak gelişmektedir. Bu nedenle NST, USG ve doppler USG değerlendirmelerinin takipteki yeri sınırlıdır. Gebelerin hangi sıklıkla görüleceği, hangi tetkiklerin uygulanacağı konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Doğum zamanlaması konusunda ekspektan yaklaşım sonucu olabilecek maternal ve fetal komplikasyonlar ile prematürite riskleri arasında dengeli davranılmalıdır. GİK olan gebelerde fetal mortalite; 36. haftada doğum gerçekleşirse en düşük (4.7/10000), ekspektan yönetimde ise daha fazladır (19.2/10000) (35). Tedaviye rağmen tolere edilemeyen maternal kaşıntı, sarılık, daha önceki gebelikte GİK nedeniyle 36. hafta öncesinde fetal ölüm öyküsü, safra asitleri düzeyi >100µmol/L olan hastalarda 36. haftada doğum önerilmektedir (36). Akciğer maturasyonunu belirlemek için amniyosentez önerilmemektedir. Preterm doğum gerçekleştirilecek gebelerde akciğer matürasyonu için kortikosteroid önerilmektedir. Doğum takibinde devamlı monitorizasyon önerilir. Etkili doğum indüksiyonu uygulanan gebelerde sezaryen oranları artmamıştır. K vitamini seviyeleri değişmeyen hastalarda postpartum kanama riskinde artış yoktur (37).

## Maternal Sonuçlar

Doğumdan birkaç gün sonra kaşıntı geçer, safra asitleri ve aminotransferazlar normale döner (11). GİK postpartum dönemde emzirmeye engel değildir. UDCA doğum eylemi başladığında kesilir; anne sütünde çok düşük miktarlarda tespit edilmiştir; fakat bebek tarafından emilimi düşüktür ve herhangi bir probleme yol açması beklenmez. Doğumdan 6-8 hafta sonra safra asitleri ve biyokimyasal testler tekrarlanır. Laboratuvar değerlerinde düzelme yoksa altta yatan sebepleri araştırmak için Gastroenteroloji Uzmanına yönlendirilir. GİK öyküsü olan kadınların %60-70'inde sonraki gebeliklerde de kolestaz görülür (38).

Kontrasepsiyon için non-hormonal yöntemler tercih edilir. Hastanın talebi kombine oral kontraseptifle korunmak ise kolestaz gelişebileceği konusunda uyarılmalıdır. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından sadece progesteron içeren kontraseptifler tercih edilebilir bir korunma yöntemi olarak öne sürülmektedir (39).

## Sonuç

GİK; etyolojisi net olarak aydınlatılamamış, olumsuz fetal sonuçları olabilen, sıklıkla tekrarlayıcı bir durumdur. Mekanizması, tedavisi ve prognoz ile

ilgili yaklaşımlarda daha çok çalışmaya ihtiyaç mevcuttur.

## Kaynaklar

1. Beuers U, Puhl T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-A heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology*. 2006;43(4):647-9.
2. Schmid R, Haemmerli U. *Der Schwangerschaftsikerus*. Ikterus Stuttgart: Schattauer. 1968:227-31.
3. Svanborg A. A study of recurrent jaundice in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1954;33(4):434-44.
4. Lee R, Goodwin T, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol*. 2006;26(9):527-32.
5. Jacquemin E, Cresteil D. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The Lancet*. 1999;353(9148):210-1.
6. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Internal Med*. 1978;88(4):487-93.
7. Yıldırım G, Aslan H, Asar E, et al. İntrahepatik Kolestazda Gebelik Sonuçları. *J Turk Obstet Gynecol Soc*. 2007;4(4):250-3.
8. Lo T, Lau W, Lam HS, Leung W, Chin RK. Obstetric cholestasis in Hong Kong-local experience with eight consecutive cases. *Hong Kong Med J*. 2007;13(5):387.
9. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy: clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65(2):107-13.
10. Reyes H, Simon FR, editors. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease*. Seminars in liver disease; 1993: © 1993 by Thieme Medical Publishers, Inc.
11. Bacq Y, Sapey T, Brechot M, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology*. 1997;26(2):358-64.
12. Yılmaz S, Üstün Y, Hızlı D, Deveer R. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi. *Gazi Med J*. 2012;23:138-44.
13. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LÅ, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology*. 2008;47(2):544-51.
14. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol*. 2000;32(4):542-9.
15. Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, Bellini P, Vergani P, Ghidini A. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol*. 1999;106(5):498-500.
16. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):120-33.
17. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe R, Shennan A. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *Brit J Obstet Gynaecol*. 2001;108(11):1190-2.
18. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol*. 2008;14(38):5781.
19. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkkala O, Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology*. 2006;43(4):723-8.
20. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LÅ. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40(2):467-74.
21. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD012546.

22. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(8):897.
23. Lammert F, Marschall H-U, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000;33(6):1012-21.
24. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *The Lancet.* 2019;393(10174):899-909.
25. Sepulveda W, Gonzalez C, Cruz M, Rudolph M. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;42(3):211-5.
26. Perez MJ, Macias RI, Duran C, Monte MJ, Gonzalez-Buitrago JM, Marin JJ. Oxidative stress and apoptosis in fetal rat liver induced by maternal cholestasis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *J Hepatol.* 2005;43(2):324-32.
27. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, Swiet Md, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci.* 2001;100(4):363-9.
28. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2008;25(06):341-5.
29. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(2):577-82.
30. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2012;143(6):1492-501.
31. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:180-7.
32. Bacq Y, le Besco M, Lecuyer A-I, Gendrot C, Potin J, Andres CR, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Digest Liver Dis.* 2017;49(1):63-9.
33. Liu J, Murray AM, Mankus EB, Ireland KE, Acosta OM, Ramsey PS. Adjuvant use of rifampin for refractory intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):678-81.
34. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin.* 2010;37(2):269-82.
35. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):667.
36. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(1):100.
37. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(6):975.
38. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG: Inter J Obstet Gynaecol.* 2004;111(7):676-81.
39. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(3):1-103.

## YAYIN HAKKI DEVİR FORMU COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT

### Makale Başlığı / Manuscript Title

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

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

### Yazışmadan Sorumlu Yazar / Corresponding Author

### İmza / Signature

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

### Adı Soyadı / Full Name

### Tarih / Date

### İmza / Signature

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

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

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

[muglatipdergisi@mu.edu.tr](mailto:muglatipdergisi@mu.edu.tr)

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

48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

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