



**BANDIRMA
ONYEDİ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ**

HMJ
HTD

HIPPOCRATES MEDICAL JOURNAL
HİPOKRAT TIP DERGİSİ

Volume/Cilt: 2

Issue/Sayı: 1

Year/Yıl: 2022



e-ISSN 2791-9935

CONTENTS/ İÇİNDEKİLER

RESEARCH ARTICLES / ARAŞTIRMA MAKALESİ

- 1 **EVALUATION OF EMERGENCY ENDOSCOPIC INTERVENTIONS IN PATIENTS PRESENTING TO THE EMERGENCY DEPARTMENT WITH UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING: AN OBSERVATIONAL STUDY**
Acil Servise Üst Gastrointestinal Kanama İle Başvuran Hastalarda Acil Endoskopik Müdahalelerin Değerlendirilmesi: Gözlemsel Bir Çalışma
Tamer AKAY, Erdem SARI, Alparslan Fedayi ÇALTA, Şirin Akın SARI, Serhat OĞUZ
- 6 **IS CYTOGENETIC DAMAGE A BIOMARKER FOR THE RISK OF MALIGNANCY DEVELOPMENT IN RENAL TRANSPLANTATION PATIENTS?**
Sitogenetik Hasar Böbrek Nakli Hastalarında Malignite Gelişimi için Bir Biyobelirteç Midir ?
Emel MUTLU, Aydın ÜNAL, Aslıhan KIRAZ, Arzu TAŞDEMİR, Tuba Dilay Kökenek ÜNAL, İsmail KOÇYİĞİT, Murat Hayri SİPAHİOĞLU, Bülent TOKGÖZ
- 14 **INVESTIGATION OF THE SNPS OF IRF6 GENE IN NON-SYNDROMIC CLEFT LIP AND/OR PALATE (NSCLP) IN A TURKISH POPULATION**
Türk Popülasyonunda Non-sendromik Dudak Ve/Veya Damak Yarıklarında (NSDDY) IRF6 Genindeki SNP'lerin Araştırılması
Zeynep YEĞİN, Ömer USLUKAYA, Fatih TAŞKESEN, İbrahim Halil YILDIRIM
- 20 **APPROACH AND MANAGEMENT OF PENILE FRACTURE PATIENTS APPLYING TO THE EMERGENCY DEPARTMENT**
Acil Servise Başvuran Penil Fraktür Hastalarında Yaklaşım ve Yönetim
Kürşat KÜÇÜKER, Salih BÜTÜN, Alper ŞİMŞEK

REVİEW / DERLEME

- 25 **PROMISING NEW TARGET IN THE TREATMENT OF DISEASES: FOXO TRANSCRIPTION FACTORS**
Hastalıkların Tedavisinde Umut Vadeden Yeni Hedef: FOXO Transkripsiyon Faktörleri
Nihal VURANOK

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- 33 **RIGHT COLON TUMOR CAUSED LOWER GASTROINTESTINAL MASSIVE BLEEDING**
Alt Gastrointestinal Masif Kanamalara Neden Olan Sağ Kolon Tümörü
Tolga KALAYCI, Turgut ANUK

*Hippocrates Medical
Journal 2022
April*

*Hipokrat Tıp
Dergisi 2022
Nisan*



Değerli araştırmacılar ve bilim insanları,

Hippocrates Medical Journal olarak ilk sayımızın heyecanını yaşamaya devam ederken hızla akıp giden zaman, bizi ikinci sayımızda siz değerli araştırmacılarla tekrar buluşturdu. Dergimiz yayın hayatına başlarken doğal olarak kurumsal iç dinamiklerimizi harekete geçirerek makalelerimizi tamamlama yolunu takip etmiştik ve ilk sayımız olmasına rağmen okuyucularımızın karşısına beş adet araştırma makalesi ve bir adet olgu sunumu ile çıkmıştık. İlk sayının doğası gereği dergimiz ulusal veya uluslararası indekslerde de yer almıyordu.

Hippocrates Medical Journal ailesi olarak ilk sayımızda sizlerle bulduğumuzda dergimizin bilimsel değerini arttırmaya gayret göstereceğimizi ifade ederken araştırmacılarımızdan da yazıları ve atıfları ile çabalarımıza destek olmalarını talep etmiştik. Henüz daha ikinci sayımız olmasına rağmen EuroPub, Google Scholar, İdeal Online, Asos İndeks gibi ulusal ve uluslararası süreli yayın indekslerine girerek biz sözümüzü yerine getirmenin huzurunu yaşarken çalışmalarımıza devam edeceğimizi de buradan ifade etmek istiyorum. Dergi tanıtım faaliyetlerimizin sonucu kurumumuz dışından gelen yazılar ile zamanla artacak olan dergimizden atıflar araştırmacıların da bize olan desteklerinin açık bir emaresidir. Bu bağlamda dergimize gönderdikleri çalışmaları, atıfları ile destek olan tüm araştırmacılara canı gönülden teşekkür ediyorum. Yakaladığımız bu ivme, yayın hayatının henüz çok başında olan dergimizin, kısa zaman sonra çok daha iyi yerlere geleceğinin bir göstergesidir.

Gelecek sayımızda görüşmek üzere bilim dünyasının tüm araştırmacılarına çalışmalarında başarılar, keyifli okumalar diliyorum.

Selam ve saygılarımla.

Prof. Dr. Nureddin CENGİZ
Baş Editör

Journal Owner

Dergi Sahibi

Prof. Dr. Süleyman ÖZDEMİR

Editor in Chief

Baş Editör

Prof. Dr. Nureddin CENGİZ

Editor

Editör

Assoc. Prof. Aykut BAŞER

Editor

Editör

Ass. Prof. Engin AYDIN

Bölüm Editörleri

Section Editors

Prof.Dr. Hayrettin TEKÜMİT

Prof. Dr. Serhat OĞUZ

Prof. Dr. Oktay ERAY

Assoc. Prof. Yasemin ÜNAL

Assoc. Prof. Aykut BAŞER

Ass.Prof. Ayşen TİL

Ass. Prof. Şirin Akın SARI

Ass. Prof. Hülya YIMAZ BAŞER

Ass. Prof. Alkame AKGÜMÜŞ

Ass. Prof. Erdem SARI

Ass. Prof. Gülden TAŞOVA YILMAZ

Ass. Prof. Engin AYDIN

Language Editors

Dil Editörleri

Ayşenur AYDINLI

Sara SPINA

Contact

Bandırma Onyedi Eylül University, Medical Faculty

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Merkez Yerleşkesi 10200 Bandırma / Balıkesir

Tel : +90 266 606 4755

Faks : +90 266 606 0831

e-posta : hmj@bandirma.edu.tr

YAYINCI

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Merkez Yerleşkesi 10200 Bandırma / Balıkesir

Tel: +90 266 606 4755

Yayın Türü: Süreli / Yılda Üç Kez

Periodical Journal

EDITORIAL ADVISORY BOARD BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Ahmet BALUN	Balıkesir	Hayrettin TEKÜMİT	Balıkesir
Ahmet GÜZEL	Aydın	Hülya YILMAZ BAŞER	Balıkesir
Ali DOĞAN	Balıkesir	Iliya Saltirov	Romanya
Alkame AKGÜMÜŞ	Balıkesir	İlker ÇELEN	Manisa
Alperen BAHAR	Ankara	Kemal SARICA	İstanbul
Alpaslan Fedayi ÇALTA	Balıkesir	Kerem TEKE	Kocaeli
Arzu Sevcan ARINKAN	İsveç	Kürşat KÜÇÜKER	Burdur
Asaad AL-SHOUK	Irak	Levent ELMAS	İzmir
Aslı Mete MAHMUTOĞLU	Yozgat	Mehmet GÜLTEKİN	İzmir
Aykut BAŞER	Balıkesir	Mehmet Zahit ÇIRACI	Sakarya
Aykut KEMANCI	Kütahya	Mümtaz Taner TORUN	Balıkesir
Aysel KÜKNER	KKTC	Muzaffer ŞENVELİ	Balıkesir
Ayşen TİL	Burdur	Nart GÖRGÜ	Balıkesir
Berkan ACAR	Konya	Mevlüt KELEŞ	Ordu
Barış ESER	Çorum	Murat UÇAR	Antalya
Başak GÜNER	Ankara	Nureddin CENGİZ	Balıkesir
Burak TANRIVERDİ	İsveç	Nurilla	
Burcu ÇELEN	Manisa	ALDABERGENOVA	Kazakistan
Cevriye Ceyda KOLAYLI	Giresun	Okan BİLGE	İzmir
Dalip KUMAR	Birleşik Krallık	Okan ALKIŞ	Kütahya
Dilek BİNGÖL AYDIN	İstanbul	Özgür KAN	Ankara
Dilber DURMAZ	Balıkesir	Rulin DENİZ	Balıkesir
Derya YILMAZ	Isparta	Salih POLAT	Amasya
Duygu DURMAZ	Balıkesir	Seda BAŞTÜRK	Isparta
Elmira DJALALİVOVA	Rusya	Sefer ÜSTEBAY	Balıkesir
Efe ARAS	Danimarka	Selçuk HATİPOĞLU	Bilecik
Emre AYDIN	Balıkesir	Serhat OĞUZ	Balıkesir
Emre TAŞKIN	Balıkesir	Sinan ÇELEN	Denizli
Engin AYDIN	Balıkesir	Sümevra SAVAŞ	Balıkesir
Eray TUNCE	İstanbul	Şirin AKIN SARI	Balıkesir
Erdal SARI	İstanbul	Tamer AKAY	Balıkesir
Erdem SARI	Balıkesir	Tuna ÖNAL	Isparta
Fevzi BARLAY	Uşak	Tuğberk BAŞTÜRK	USA
Filiz BAYAR	Balıkesir	Türkan TÜZÜN	Denizli
Filiz ÖZYİĞİT	Balıkesir	Yakup BAYKUŞ	Balıkesir
Furkan UFUK	Denizli	Yağın KIZILKAN	Ankara
Gökçe DÜNDAR	Bursa	Yasemin ÜNAL	Balıkesir
Güliden TAŞOVA YILMAZ	Balıkesir	Yusuf ÖZLÜLERDEN	Denizli
Güngör BİNGÖL	Konya	Zamin HAŞİMOV	Azerbaycan
Hale Nur CAN	Van		

GENEL BİLGİLER

Hipokrat Tıp Dergisi;

Acil Tıp, Adli Tıp, Aile Hekimliği, Algoloji, Anatomi, Aneztezi ve Reanimasyon, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Fizyoloji, Genel Cerrahi, Göğüs Cerrahisi, Göğüs Hastalıkları, Göz Hastalıkları, Halk Sağlığı, Hava ve Uzay Hekimliği, Hematoloji, Histoloji ve Tıbbi Embriyoloji, İç Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyo- loji, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Nöroloji, Nükleer Tıp, Ortopedi ve Travmatoloji, Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi, Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Spor Hekimliği, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp, Tıbbi Biyokimya, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji, Tıbbi Farmakoloji, Tıbbi Genetik, Tıbbi Mikrobiyoloji, Patoloji, Üroloji Anabilim Dalları ve yukarıda adı geçen tüm bilim dallarının yan dallarıyla birlikte geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları ile biyoteknolojik konular da dahil olmak üzere retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum/tartışma, editöre mektup, cerrahi teknik, ayırıcı tanı, tıbbi kitap değerlendirmeleri, soru- cevaplar ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayınlayan, ayrıca Diş Hekimliği, Beslenme ve Diyetetik, Sağlık Hizmetleri Yönetimi disiplinleri ile ilgili çalışmalar ancak Koruyucu Hekimlik konularıyla ilgili olduğu takdirde kabul ederek yayınlayan Ulusal ve Uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir.

Dergi yılda üç sayı olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında yayınlanmaktadır. Derginin resmi yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce yazım tercih sebebidir. Dergi ile ilgili her türlü işlem ve başvuru <https://ojs.bandirma.edu.tr/index.php/hipokrat-tip> veya <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hmj> adresinden yapılabilir. Geçmiş sayı-

larda yayınlanan çalışmalara bu adresten ulaşılabilir.

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

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

Değerlendirme Süreci:

Dergiye gönderilen yazıların değerlendirilmesi üç aşamada yapılmaktadır. Birinci aşamada makaleler dergi standartları açısından incelenir, yazım kurallarına uymayan makaleler reddedilir. Makale yazım kurallarına göre düzenlendikten sonra aynı isimle yeniden dergiye yüklenebilir. İkinci aşamada makaleyi editör kurulu tarafından içerik ve yöntem açısından değerlendirmeye alınır. İlk iki aşamayı tamamlayan makaleler üçüncü aşamaya geçerek incelenmesi için hakemlere gönderilir.

Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvurulur; gerektiğinde, yazarlardan bazı soruları ya-

nıtlaması ve eksikleri tamamlaması istenebilir. Değerlendirme sonucu kabul, minör revizyon, major revizyon, yeniden yazılması gerekli ya da ret kararı çıkabilir. Dergide yayınlanmasına karar verilen makale basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; yayın öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

Yayın Hakkı:

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

- Olgu sunumu/serisi ve derleme dışındaki bilimsel çalışmalarda etik kurul onay belgesi sisteme yüklenmelidir.
- Veri toplama süreci Aralık 2010 tarihinden önce tamamlanmış çalışmalar kabul edilmeyecektir.
- Bilimsel çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri (çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin (bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sistemine yüklenmelidir.
- Yazarların aynı sayıda ilkisim oldukları yalnızca bir çalışmaları yayınlanacaktır.
- SCI, SSCI, SCIE, ESCI veya A&HCI'de indekslenen dergilerde yayınlanmış çalışmalarında Hipokrat Tıp Dergisi'nde yayınlanmış herhangi bir çalışmaya atıfta bulunan yazarların çalışmalarına öncelik verilecektir. (Çalışma bilgilerinin ve varsa linkinin Editöre Sunum Sayfası'nda belirtilmesi gerekmektedir ve hmj@bandirma.edu.tr adresine mail atılarak hatırlatma yapılmalıdır).
- Yazım dili İngilizce olan bilimsel çalışmaların veya

yazım dili Türkçe olan çalışmaların İngilizce özetlerinin yazımında akademik düzenleme hizmeti veren profesyonel kurum veya kuruluşlardan yardım alınmasının belgelenmesi durumunda bu çalışmalara öncelik verilecektir.

Yazının Hazırlanması

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

çalıştıkları kurumun adı ve şehri bu sayfada yer almazdır. Bu sayfaya ayrıca “yazışmadan sorumlu” yazarın isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

İstatistik Bilgi Notu

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

Yazının Bölümleri

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

Araştırma Makalesi:

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

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

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

Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods): Araştırmanın tipi, etik hususlar (etik onamının alındığı kurum, tarih ve no), kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri belirtilmelidir.

Bulgular (Results)

Tartışma (Discussion)

Kaynaklar (References)

Makalenin son sayfasında etik onamının alındığı kurum, tarih ve no ayrıca belirtilmelidir.

Olgu Sunumu/Serisi:

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

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

Giriş (Introduction)

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

*Olgu sunumlarında, bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formunun imzalandığına dair bilgiye makalede yer verilmesi gereklidir.

Derleme:

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

Giriş (Introduction) Konu İle İlgili Başlıklar Sonuç (Conclusion) Kaynaklar (References)

Editöre Mektup:

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

Anahtar Kelimeler

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

Kaynaklar

- Yazarlar yalnızca doğrudan yararlandıkları kaynakları yazılarında gösterebilirler.
- Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra “Üst Simge” olarak belirtilmelidir.
- Çalışmada bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir.
- Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org).
- Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır.
- Kaynak sayısının araştırmalarda 50 ve derlemelerde 100, olgu sunumlarında da 20 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir.
- Kaynakların dizilme şekli ve noktalamalar aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır (Noktalama işaretlerine

lütfen dikkat ediniz): Vancouver kaynak sitiline göre kaynaklar yazılmalıdır.

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

Örnek: Baser A, Eliaçık S, Baykam MM, Tan FU. Clinical Manifestations of Overactive Bladder With Migraine as a Comorbidity: A Prospective Cross-Sectional Study. *Int Neurorol J*. 2020;24(4):375-381. <https://doi.org/10.5213/inj.2040186.093>.

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

Örnek:

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

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler

- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmelidir.
 - Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları ana metnin sonuna eklenmelidir.
 - Tablolar her sayfaya bir tablo olmak üzere yazının gönderildiği dosya içinde olmalı ancak yazıya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.
 - Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.
- tten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction) Konu İle İlgili Başlıklar Sonuç (Conclusion) Kaynaklar (References)

Editöre Mektup:

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

Anahtar Kelimeler

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

Kaynaklar

- Yazarlar yalnızca doğrudan yararlandıkları kaynakları yazılarında gösterebilirler.
- Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra “Üst Simge” olarak belirtilmelidir.
- Çalışmada bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir.
- Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org).
- Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır.
- Kaynak sayısının araştırmalarda 50 ve derlemelerde 100, olgu sunumlarında da 20 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir.
- Kaynakların dizilme şekli ve noktalamalar aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır (Noktalama işaretlerine

lütfen dikkat ediniz): Vancouver kaynak sitiline göre kaynaklar yazılmalıdır.

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

Örnek: Baser A, Eliaçık S, Baykam MM, Tan FU. Clinical Manifestations of Overactive Bladder With Migraine as a Comorbidity: A Prospective Cross-Sectional Study. *Int Neurorol J*. 2020;24(4):375-381. <https://doi.org/10.5213/inj.2040186.093>.

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

Örnek:

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

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler

- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmelidir.
- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları ana metnin sonuna eklenmelidir.
- Tablolar her sayfaya bir tablo olmak üzere yazının gönderildiği dosya içinde olmalı ancak yazıya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.
-
-
- Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin

altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

- Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

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

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

Yayımlanmak Üzere Gönderilen Çalışmalar İçin Kontrol Listesi

Çalışmalar tam olmalı ve şunları kapsamalıdır:

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

Kontrol listesinde belirtilen koşulları sağlamayan çalışmalar için değerlendirme süreci başlatılmayacaktır.

General Information:

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

The manuscripts may be related to Emergency Medicine, Forensic Medicine, Family Medicine, Algology, Anatomy, Anesthesiology and Reanimation, Neurosurgery, Pediatrics, Dermatology, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Physical Medicine and Rehabilitation, Medical Physiology, General Surgery, Thoracic Surgery, Pulmonary Medicine, Ophthalmology, Public Health, Aviation and Space Medicine, Hematology, Histology and Medical Embryology, Internal Medicine, Obstetrics and Gynecology, Cardiovascular Surgery, Cardiology, Otorhinolaryngology, Neurology, Nuclear Medicine, Orthopedics and Traumatology, Plastic and Reconstructive Surgery, Radiation Oncology, Radiology, Psychiatry, Sports Medicine, Underwater Medicine and Hyperbaric Medicine, Medical Biochemistry, Medical Ecology and Hydroclimatology, Medical Pharmacology, Medical Genetics, Medical Microbiology, Pathology, Urology disciplines and the subdisciplines of all the above mentioned disciplines. It also publishes articles on traditional and complementary medicine practices and scientific fields that include multidisciplinary approaches, including biotechnological issues. The studies related to the disciplines of Dentistry, Nutrition and Dietetics, Health Care Management will be accepted only if they are related to the Preventive Medicine topics.

The journal is published three times a year in April, August and December. The official languages of the journal are Turkish and English, but english manuscripts are

preferred. Any processes and submissions about the journal can be made from the website: <https://ojs.bandirma.edu.tr/index.php/hipokrat-tip> or <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hmj> Past issues of the journal are also available at this website.

Scientific Policies and Ethics Responsibility:

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

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

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

Review Process:

The evaluation of the articles submitted to the journal is done in three stages. In the first stage, articles are assessed in terms of the journal publication standards and

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

Copyright Statement:

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer and Author Declaration Statement form" (with a blue pen and wet signature by all authors) that is available in <https://ojs.bandirma.edu.tr/index.php/hipokrat-tip> and send it through the ojs website.

- Ethics committee approval certificate should be uploaded to the system for scientific studies except case report / series and review articles.
- Studies for which data collection process is completed before December 2010 will not be accepted.
- Scientific studies should be uploaded to the DergiPark system including the names and surnames of the authors (all author names should be written and only the first letters of all the words (except connectors) in the title of the study.
- An author can only have one article published in an issue where she/he is the first author.
- Priority will be given to the works of the authors, who refer to any study published in the Hippocrates Med-

ical Journal in their studies published in the journals indexed in SCI, SSCI, SCIE, ESCI or A & HCI, (information about the study and the link, if any, should be stated on the Presentation to the Editor Page and e-mail to hmj@bandirma.edu.tr).

- Priority will be given to studies where it is documented that an assistance has been obtained from professional institutions or organizations providing academic editing services in the writing of scientific studies in English, or in English abstracts of Turkish studies.
- Manuscript Preparation
- Author number for review articles should not exceed three.
- Author number for case report presentation should not exceed six.
- Articles should be written with double line space in 10 font size and right, left, upper and lower margins should all be 2.5 cm. Writing style should be Arial.
- Manuscripts should be written with Microsoft Word (including tables)
- Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned.
- Cover Letter: Cover letter should be written with Microsoft Word and should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.
- Title Page: Title should be written with Microsoft Word. Title also should be concise and informative (in Turkish and English). The title page should include a list of all contributing authors and all of their affiliations. Positions of authors and names of departments and institutions to which they are attached and the province should be written. Supply full correspondence details for the corresponding author, including phone, mobile phone, ORCID number and e-mail address.

Statistical Note:

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

Article Sections:

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

Original Research Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the study.

Abstracts should be divided into Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion and should not exceed 250 words.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after

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

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

Materials and Methods: The type of research, ethical issues (the institution, date and number from which the ethical approval was obtained), statistical analysis methods used should be specified.

Results Discussion References

On the last page of the article, the institution, date and number of which the ethical consent was obtained should also be specified.

Case Report/Series Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the article. Abstracts

should be single-paragraph and must be 100- 150 words.

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

Introduction Case report Discussion References

*In case reports, informative volunteer / consent form should be included in the article.

Review Articles:

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

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

Introduction

Topic related titles Conclusion References

Letter to the Editor:

Letters should not exceed 500 words, excluding references. There is no need to Turkish and English abstracts.

The number of references should be limited to 5. A letter can be written by up to 4 authors. Letters to the edi-

tor are excluded from the peer review process. However, the editor may ask the authors to respond to the letter when necessary.

Keywords:

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

References:

The authors are required to cite only those references that they can submit to the Journal in the event they are requested to do so. References in the text should be numbered in parentheses () at the end of the sentence and should be listed on a separate page, double-spaced, sequentially in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (www.icm-je.org). Only list the literature that is published, in press (with the name of the publication known) or with a doi number in references. It is preferred that number of references do not exceed 50 for research articles, 100 for reviews and 20 for case reports.

Follow the styles shown in examples below (please give attention to punctuation): References should be written according to the Vancouver reference style.

Example: Baser A, Eliaçık S, Baykam MM, Tan FU. Clinical Manifestations of Overactive Bladder With Migraine as a Comorbidity: A Prospective Cross-Sectional Study. *Int Neurourol J*. 2020;24(4):375-381. <https://doi.org/10.5213/inj.2040186.093>.

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

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

Figures, Pictures, Tables and Graphics:

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

Conflict of Interest:

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

Acknowledgment:

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

Checklist for Submitted Articles:

- Articles must be complete.

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

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

Evaluation of Emergency Endoscopic Interventions in Patients Presenting to the Emergency Department with Upper Gastrointestinal Bleeding: An Observational Study

Acil Servise Üst Gastrointestinal Kanama İle Başvuran Hastalarda Acil Endoskopik Müdahalelerin Değerlendirilmesi: Gözlemsel Bir Çalışma

Tamer AKAY¹, Erdem SARI¹, Alparslan Fedayi ÇALTA¹, Şirin Akın SARI², Serhat OĞUZ¹

Bandırma Onyedü Eylül University, Bandırma, Turkey



Yazışma Adresi / Correspondence:

Tamer AKAY

Department of General Surgery Onyedü Eylül University

T: +90 537 029 12 89

E-mail: takay@bandirma.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 19.03.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 04.04.2022

 Tamer AKAY <https://orcid.org/0000-0001-8137-3658>

 Erdem SARI <https://orcid.org/0000-0002-8307-267X>

 Alparslan Fedayi ÇALTA <https://orcid.org/0000-0001-8372-0991>

 Şirin SARI <https://orcid.org/0000-0003-0290-4647>

 Serhat OĞUZ <https://orcid.org/0000-0003-0242-3472>

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2022, 2(1):1-5 DOI:

Abstract

Introduction Gastrointestinal system bleeding is usually an emergency clinical situation. Mortality in upper gastrointestinal system bleeding is between 5-12%. In this study, we aimed to examine systematically the endoscopic findings of patients followed up in the internal medicine service with upper gastrointestinal bleeding.

Materials and Methods Patients who applied to the Bandırma Training and Research Hospital internal medicine service between January 2020 and November 2021 and were hospitalized due to upper gastrointestinal bleeding were included in the study. Age, gender, length of stay and endoscopic findings were evaluated.

Results A total of 154 patients were included in the study. Patients with lower gastrointestinal tract and esophageal variceal bleeding were excluded from the study. Of the patients presenting with upper gastrointestinal bleeding, 28% were female and 72% were male. The mean age of the patients was 61.23±15.37 years. According to the Forrest endoscopic classification, in males, 5 patients (4.50%) were grade Ia, 15 patients (13.51%) were grade Ib, 13 patients (11.71%) were grade IIa, 9 patients (8.11%) were grade IIb, and 69 patients (62.16%) were stage III was detected in women, 3 patients (6.98%) stage Ia, 8 patients (18.60%) stage Ib, 4 patients (9.30%) stage IIb and 28 patients (65.12%) stage III. The mean hospital stay of these patients was 8.20±4.42 days. 30-day mortality was detected in 7 patients (4.54%).

Conclusion Gastrointestinal bleeding still remains an important cause of mortality. Male gender and advanced age are important risk factors for gastrointestinal bleeding. In addition to these, the presence of comorbid disease; increases the length of treatment and hospitalization needs of patients.

Keywords Gastrointestinal system, Bleeding, Endoscopy, Forrest classification

Özet

Amaç Gastrointestinal sistem kanaması genellikle acil bir klinik durumdur. Üst gastrointestinal sistem kanamalarında mortalite 5-12% arasındadır. Bu çalışmada iç hastalıkları servisinde üst gastrointestinal kanaması ile takip edilen hastaların endoskopik bulgularının sistematik olarak incelenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem Ocak 2020-Kasım 2021 tarihleri arasında Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye servisine başvuran ve üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle yatırılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, yatış süresi ve endoskopi bulguları değerlendirildi.

Bulgular Çalışmaya toplam 154 hasta dahil edildi. Alt gastrointestinal sistem ve özofagus varis kanaması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Üst gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran hastaların 28%'i kadın, 72%'si erkekti. Hastaların yaş ortalaması 61.23±15.37 yıl saptandı. Forrest endoskopik sınıflamasına göre erkeklerde 5 hasta (4.50%) derece Ia, 15 hasta (13.51%) derece Ib, 13 hasta (11.71%) derece IIa, 9 hasta (8.11%) derece IIb, 69 hasta (62.16%) kadınlarda evre III, 3 hastada (6.98%) evre Ia, 8 hastada (18.60%) evre Ib, 4 hastada (9.30%) evre IIb ve 28 hastada (65.12%) evre III saptandı. Bu hastaların ortalama hastanede kalış süreleri 8.20±4.42 gündü. 7 hastada (4.54%) 30 günlük mortalite saptandı.

Sonuç Gastrointestinal sistem kanaması hala önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Erkek cinsiyet ve ileri yaş, gastrointestinal sistem kanaması için önemli risk faktörleridir. Bunlara ek olarak komorbid hastalık varlığı; hastaların tedavi süresini ve yatış ihtiyaçlarını artırır.

Anahtar Kelimeler Gastrointestinal sistem, Kanama, Endoskopi, Forrest sınıflaması

INTRODUCTION

Acute upper gastrointestinal tract (GIS) bleeding is defined as bleeding in the upper gastrointestinal tract from the esophagus to the ligament of Treitz (1). In studies, the incidence of upper GI bleeding in the community was determined to be 40-150 per 100,000 per year (2). It may present with clinical situations changing from massive bleeding that can lead to shock and death, to occult bleeding that leads to iron deficiency anemia through chronic blood loss (3).

Peptic ulcer bleeding is one of the most common reason of upper GI bleeding. Approximately half of patients with peptic ulcer experience gastrointestinal bleeding at some point in their lives (4). Endoscopic approaches have an important place in bleeding control (5,6).

Emergency endoscopy is required as soon as possible after hemodynamic stability is achieved or in patients presenting with stable vital signs. After hemodynamic stabilization, upper endoscopy is the most appropriate evaluation method in patients with upper GI bleeding, and it provides hemostasis as well as detecting the focus of bleeding in more than 90% of the cases (6).

Endoscopy not only gives information about which lesion bleeds when two lesions are detected, for example, in the presence of gastric and duodenal ulcers or in the presence of esophageal varices and duodenal ulcers (1/3 of varicose cases may bleed from non-variceal causes), it also provides information about the presence of active bleeding and the risk of rebleeding. Forrest classification is used to determine the risk of recurrence of bleeding in endoscopic imaging (7) (Table 1).

Table 1. Forrest classification.

Acute haemorrhage	
Forrest Ia	Active spurter
Forrest Ib	Active oozing
Signs of recent haemorrhage	
Forrest IIa	Non-bleeding visible vessel
Forrest IIb	Adherent clot
Forrest IIc	Flat pigmented haematin on ulcer base
Lesions without active bleeding	
Forrest III	
Clean-based ulcer	

In this study, we aimed to systematically examine the endoscopic findings of patients who were followed up in the internal medicine service with upper GI bleeding and underwent emergency upper GI endoscopy.

MATERIAL and METHODS

Our study included 154 patients who admitted to the emergency department of a tertiary education and research hospital between January 2020 and November 2021 due to upper GI bleeding and were hospitalized and followed up by the internal medicine clinic and underwent emergency endoscopic intervention. The files of these patients were reviewed retrospectively. Those with insufficient data were not included in the study. Age, gender, length of stay and prognosis of the patients were considered in the evaluation. Frequency of use of aspirin, warfarin, steroid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs were determined.

Informed Consent and Ethics Committee Decision

All patients included in the study were informed about the possible complications of the pre-procedure procedure and a written consent form was obtained. Institutional approval was obtained from Bandırma Training and Research Hospital. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 21 Inc., Chicago, IL, USA) computer program was used for biostatistical analyses. Mean values were presented with standard deviation, and median values, with minimum-maximum and mean rank. Values below $p < .05$ were considered statistically significant.

RESULTS

A total of 154 patients were included in the study. Patients with lower gastrointestinal bleeding and esophageal variceal bleeding were excluded from the study. Of the patients presenting with upper GI bleeding, 43 (28%) were female and 111 (72%) were male (Figure 1). The mean age of the patients was 61.23 ± 15.37 .

Of the patients, 34 (22.07%) had cardiovascular diseases, 12 (7.79%) kidney diseases, 7 (4.54%) central nervous system diseases, 4 (2.59%) liver diseases, 6 (3.89%) patients lung diseases, 2 (1.29%) liver diseases and 1 patient (0.64%) other cancers (Table 2).

Table 2. Table of distribution of co-morbidities of patients included in the study.

Co-Morbidite	Number (n)	Percentil (%)
Cardiovascular diseases	34	22.07
Kidney diseases	12	7.79
Central nervous system diseases	7	4.54
Liver diseases	4	2.59
Lung diseases	6	3.89
Liver diseases	2	1.29
Other cancers	1	0.64

Drug induced bleeding determined. Such drugs were used by 57 (37.03%) of the patients. 18 (11.69%) of the patients used nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), 21 (13.63%) aspirin, 7 (4.55%) aspirin+NSAIDs. Bleeding was attributed to warfarin use in 5 patients (3.25%) and steroid use in 6 patients (3.89%). (Table 3).

Table 3. Distribution of anti-coagulant drugs used by the patients included in the study.

Drug Used	Number (n)	Percentil (%)
Anti-Coagulant Drugs Not Used	97	62,97
NSAID	18	11,69
Aspirin	21	13,63
NSAID+Aspirin	7	4,55
Warfarin	5	3,25
Steroid	6	3,89

In the examination of endoscopic findings according to the Forrest endoscopic classification; In males, 5 patients (4.50%) Forrest Ia, 15 patients (13.51%) Forrest Ib, 13 patients (11.71%) Forrest IIa, 9 patients (8.11%) Forrest IIb and 69 patients (62.16%) Forrest III were detected, while in women 3 patients (6.98%) Forrest Ia, 8 patients (18.60%) Forrest Ib, 4 patients (9.30%) Forrest IIb, and 28 patients (65.12%) Forrest III (Figure 2).

Figure 1. Distribution of patients included in the study by gender.

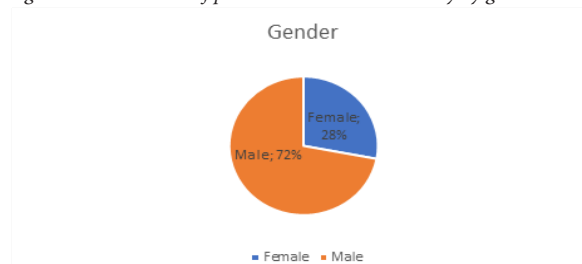
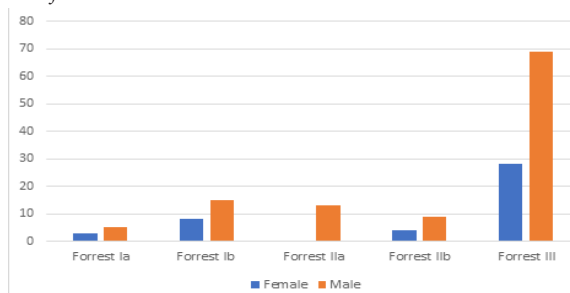


Figure 2. Evaluation of patients according to Forrest endoscopic classification.



The mean hospital stay of these patients was found to be 8.20 ± 4.42 days. 30-day mortality was detected in 7 patients (4.54%).

DISCUSSION

GI bleeding is a life-threatening health problem that is frequently encountered in internal medicine clinics. Upper GI bleeding is defined as bleeding into the lumen between the upper esophageal sphincter and the duodenal segment terminating at the ligament of Treitz. The severity of the bleeding can range from a subclinical occult bleeding to massive bleeding, from chronic anemia to acute hypovolemic shock (8). There are many causes of upper GI bleeding that vary according to age. GI bleeding secondary to peptic ulcer, esophagitis and gastritis is more common in the elderly and constitutes 70-90% of hospitalizations due to upper GI bleeding in this age group (9).

Various studies have been conducted to determine which patients have an increased risk for bleeding before emergency endoscopic intervention in patients admitted to the internal medicine service with the diagnosis of severe upper GI bleeding (10). Risk factors for upper GI bleeding include advanced age, comorbid diseases such as chronic kidney failure and chronic liver disease, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, steroid drugs, anticoagulant drugs, smoking and alcoholism (11). Mortality rates increase with age, kidney failure, liver failure, heart diseases, and concomitant conditions such as malignancies (12). Despite endoscopic and angiographic advances in treatment, upper GI bleeding is still an important reason of mortality and morbidity (13).

While NSAIDs increase gastric acid secretion by inhibiting prostaglandin synthesis, they cause an increase in leukotriene concentration, which causes mucosal damage, by inhibiting the cyclooxygenase enzyme that plays a role in arachidonic acid and prostaglandin metabolism (14). In the study of Gisi et al., bleeding was detected in 17.5% of duodenal ulcer patients using NSAIDs (15). It is known that the use of warfarin or the use of new generation oral anticoagulants are predisposing factors for GI bleeding

(16). A.J. Singer et al. evaluated patients using warfarin and new generation oral anticoagulants in terms of GI bleeding. They found that there was no significant difference between these groups in terms of bleeding probability and mortality (17).

Early upper endoscopy (within 24 hours of patient admission) is recommended in most patients with upper gastrointestinal bleeding because it confirms the diagnosis and allows for targeted endoscopic therapy. This results in reduced morbidity, length of hospital stay, risk of recurrent bleeding, and the need for surgery (18). In recent years, almost blind surgical interventions have been left behind, thanks to the development of endoscopic treatment methods (heater-probe, laser photocoagulation, sclerotherapy) applied in gastrointestinal bleeding (19). Among the endoscopic treatments; Epinephrine injection, thermocoagulation, application of clips, and taping are all found to be similarly effective (20).

Negative consequences of gastrointestinal bleeding are rebleeding and death. Most deaths are associated with increased decompensation of concomitant medical conditions with acute bleeding. In approximately 80% of acute upper GI bleedings, bleeding stops spontaneously without recurrence (21). Mortality and morbidity occur in 20% of patients whose bleeding does not stop or recurs (22). It is important to identify these high-risk patients.

CONCLUSION

GI bleeding still remains an important cause of mortality. Male gender and advanced age are important risk factors for GI bleeding. Early upper endoscopy results in reduced morbidity in most patients with upper gastrointestinal bleeding.

The study has never been presented anywhere before.

Funding: No funding declared.

Conflicts of interest/Competing interests: All authors no conflict of interest/competing interests.

References

1. Çimen O, Çimen FK. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları: Son 5 Yılda Başvuran 68 Hastanın Retrospektif Analizi. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2020; 13(1): 364-8. DOI: 10.18185/erzifbed.698939.
2. Güven R, Eyüpoğlu G, Kuzu UB. Bitlis İlinde Acil Servise Üst Gastrointestinal Kanama İle Başvuran Hastaların Endoskopik ve Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi. *Endoskopi Gastrointestinal* 2018; 26(2): 54-6. DOI: 10.17940/endoskopi.459628
3. Düğeroğlu H, Kaya Y, Özbilen M. Üst Gastrointestinal kanamalı Hastalarda Hastanede Yatış Süresini Ve Mortaliteyi Etkileyen Parametreler: 71 vakanın değerlendirilmesi. *Van Med J.* 2018; 25(3): 344-8. DOI: 10.5505/vtd.2018.43265
4. Ekmen MÖ, Uyanıkoğlu A, Efe SC, et al. Varis Dışı Üst Gastrointestinal Kanamalı Hastaların ve Mevsimsel Dağılımının Analizi. *Journal of Harran University Medical Faculty* 2021; 18(1): 50-3. DOI: 10.35440/hutfd.809686
5. Kuşcu ÖÖ, Elmas D, Erdoğan M, et al. Retrospective Evaluation of Critical Care Patients with Upper Gastrointestinal System Bleeding. 2019; 10(3): 96-8. DOI: 10.33381/dcbybd.2019.2037
6. Kaya M, Akkan Z, Gökhan Ç, et al. Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamaları: Son 25 yılda ne değişti? *Endoskopi Gastrointestinal* 2019; 27(1): 20-3. DOI: 10.17940/endoskopi.554064
7. Sağroğlu MF, Çalapkulu M, Gülten M. Gastroenteroloji Kliniğine Başvuran Akut Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi. 2020; 46(3): 343-7. DOI: 10.32708/uutfd.747285
8. Uysal E, Acar YA. Features of patients with upper gastrointestinal bleeding and factors affecting the re-bleeding risk. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022; 28(2): 147-54. DOI: 10.14744/tjtes.2021.00670
9. Ekinci F, Soyaltın UE, Ersoy E, et al. Analysis of 141 cases with upper gastrointestinal system bleeding excluding esophageal variceal bleeding. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi* 2018; 28(1): 29-32. DOI: 10.52222/terh.2018.029
10. Katschinski B, Logan R., Davies J. Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 706-12. DOI: 10.1007/BF02087411
11. Boonpongmanee S, Fleischer DE, Pezzula JC, et al. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 788-94. DOI: 10.1016/s0016-5107(04)00181-6
12. Şahin İÖ, Acehan S, Avcı A, et al. Acil Servise Non-varisiel Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması ile Başvuran Hastaların Pre-endoskopik Rockall Skorunun Klinik Seyir ile İlişkisi. *Anka Tıp Dergisi.* 2019;1(1):1-7. DOI: 10.38175/phnx.621968
13. Semerci E, Durukan P, Yıldırım S, et al. Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda şok indeksi ve hematokrit düzeylerinin mortalite üzerine etkisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2018;17(2):85-89. DOI: 10.17941/agd.440452
14. Lee JK, Kang HW, Kim SG, et al. Risks related with withholding and resuming anticoagulation in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding while on warfarin therapy. *International journal of clinical practice.* 2012; 66(1): 64-8. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02827.x
15. Gişi K, İspiroğlu M, Kantarçeken B. NSAID Kullan Her Hastada Gastrik Profilaksi Gerekli mi? *KSU Medical Journal.* 2020;15(3):69-75. DOI:10.17517/ksutfd.671049
16. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;145(1):105-112. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.041
17. Singer AJ, Quinn A, Dasgupta N, et al. Management and outcomes of bleeding events in patients in the emergency department taking warfarin or a non-vitamin k antagonist oral anticoagulant. *The Journal of emergency medicine* 2017;52(1):1-7. DOI: 10.1016/j.jemermed.2016.09.028
18. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152(2):101-13. DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009
19. Pulanic R, Vucelic B, Rosandic M. Comparison of infection sclerotherapy and laser photocoagulation for bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 1995;27:291-7. DOI:10.1055/s-2007-1005695
20. Akay T, Leblebici M. Comparison of high and low-dose epinephrine & endoclip application in peptic ulcer bleeding: A case series analysis observational study. *Medicine (Baltimore).* 2021 Dec 30; 100(52): e28480. DOI: 10.1097/MD.00000000000028480
21. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *New England Journal of Medicine* 2008;359(9):928-37. DOI:10.1056/NEJMra0706113
22. Laine L, Peterson WL. Bleeding Peptic Ulcer. *New England Journal of Medicine.* 1994;331(11):717-27. DOI:10.1056/NEJM199409153311107

Is Cytogenetic Damage a Biomarker for The Risk of Malignancy Development In Renal Transplantation Patients?

Sitogenetik Hasar Böbrek Nakli Hastalarında Malignite Gelişimi için Bir Biyobelirteç Midir ?

Emel MUTLU¹, Aydın ÜNAL², Ashıhan KİRAZ³, Arzu TAŞDEMİR⁴, Tuba Dilay Kökenek ÜNAL⁴, İsmail KOÇYİĞİT⁵, Murat Hayri SİPAHİOĞLU⁵, Bülent TOKGÖZ⁵

Department of Internal Medicine, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri¹
Department of Nephrology, Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Istanbul²
Department of Medical Genetics, Kayseri Training and Research Hospital, Kayseri³
Department of Pathology, Kayseri Training and Research Hospital, Kayseri⁴
Department of Nephrology, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri⁵



Yazışma Adresi / Correspondence:
Emel MUTLU

Department of Internal Medicine, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri
T: +90 506 775 88 05 E-mail : emelmutlu@erciyes.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 19.03.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 04.04.2022

Emel MUTLU <https://orcid.org/0000-0002-1008-2527>

Aydın ÜNAL <https://orcid.org/0000-0002-5493-9908>

Ashıhan KİRAZ <https://orcid.org/0000-0001-7317-2717>

Arzu TAŞDEMİR <https://orcid.org/0000-0002-5183-6663>

Tuba Dilay Kökenek ÜNAL <https://orcid.org/0000-0003-3981-6026>

İsmail KOÇYİĞİT <https://orcid.org/0000-0002-6654-4727>

Murat Hayri SİPAHİOĞLU <https://orcid.org/0000-0003-3293-2104>

Bülent TOKGÖZ <https://orcid.org/0000-0003-0880-3396>

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2022, 2(1): 6-13 DOI:

Abstract

Introduction The micronucleus (MN) formation in the peripheral blood lymphocytes can be usable as a biomarker for the risk of cancer development. In this study, we aimed to evaluate the relationship between the MN formation in peripheral lymphocytes and the development of malignancy in renal transplant patients.

Materials and Methods Ten renal transplant patients with post-transplant malignancy were included in the study. The control group with renal transplantation consisted of 15 age and sex matched renal transplant patients without post-transplant malignancy. The healthy control group consisted of 12 individuals who had similar age and sex ratios as the other two groups. The cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay was used for MN analysis.

Results The number of MN in mononuclear cells was significantly higher in renal transplant patients with or without malignancy than in healthy controls [7.5 (2.0-11.0), 5.0 (0-12.0), and 1.0 (0-9.0), respectively, $p<0.001$]. Similarly, the number of MN in binuclear cells was significantly higher in renal transplant patients with or without malignancy than in healthy controls [54.0 (8.0-199.0), 32.0 (0-182.0), and 10.0 (2.00-29.00), respectively, $p<0.001$]. Although the difference was not statistically significant, the number of MN both in mononuclear cells and in binuclear cells was higher in renal transplant patients with malignancy than renal transplant patients without malignancy.

Conclusion Increase in the number of MN in mononuclear and binuclear cells may be a promising biomarker for malignancy development after renal transplantation.

Keywords Renal Transplantation; Micronucleus; Malignancy; Cytogenetic Damage; Cytokinesis-Block Micronucleus Assay

Özet

Amaç Periferik kan lenfositlerinde mikronükleus (MN) oluşumu kanser gelişme riski için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Bu çalışmada böbrek nakli hastalarında periferik lenfositlerde MN oluşumu ile malignite gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem Bu çalışmaya böbrek nakli sonrası malignite gelişen 10 böbrek nakli hastası alındı. Yaş ve cinsiyet uyumlu böbrek nakil sonrası malignite gelişmeyen 15 böbrek nakli hastasında sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak daha yüksekti [sırasıyla 54.0 (8.0-199.0), 32.0 (0-182.0) ve 10.0 (2.00-29.00)] de sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. MN analizi sitokinez blok MN analizi ile yapıldı.

Bulgular Mononükleer hücrelerde MN sayısı malignitesi olan veya olmayan böbrek nakli hastalarında sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak daha yüksekti [sırasıyla 7.5 (2.0-11.0), 5.0 (0-12.0) ve 1.0 (0-9.0), $p<0.001$]. Benzer olarak binükleer hücrelerdeki MN sayısı malignitesi olan veya olmayan böbrek nakli hastalarında sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak daha yüksekti [sırasıyla 54.0 (8.0-199.0), 32.0 (0-182.0) ve 10.0 (2.00-29.00)]. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, hem mononükleer hücrelerde hem de binükleer hücrelerdeki MN sayısı malignitesi olan böbrek nakli hastalarında malignitesi olmayan böbrek nakli hastalarından daha yüksek saptandı.

Sonuç Binükleer ve mononükleer hücrelerdeki artmış MN sayısı böbrek naklinden sonra malignite gelişimi için umut vaat eden bir biyobelirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler Böbrek Nakli; Mikronükleus; Malignite; Sitogenetik Hasar; Sitokinez Blok Mikronükleus Analizi

GİRİŞ

Böbrek nakli yapılan hastalarda malign tümör insidansının genel popülasyona kıyasla belirgin şekilde arttığı iyi bilinmektedir (1). Hasta popülasyonunda artan malignite sıklığının altında yatan ana neden olarak immüno-supresif ajanların etkileri görünmektedir (2). Böbrek nakli sonrası gelişen ikincil malignitelerin biyobelirteçlerle erken teşhisi prognoz açısından çok önemlidir.

Mikronükleuslar (MN); nükleer bölünme sırasında ana-fazda geride kalan kromozom parçalarından kaynaklanır (3). Bölünen hücrelerde mikronükleus oluşumu, onarılmamış veya yanlış onarılmış DNA lezyonlarına bağlı kromozomların kırılması veya mitotik fonksiyon bozukluğu nedeniyle kromozomun yanlış bölünmesinin sonucudur (4). Yüksek MN frekansı; hücrelerde çeşitli ajanların neden olduğu sayısal-yapısal kromozom bozukluklarının ve somatik hücrelerde genomik kararsızlığın dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilir (5). MN tahlili, çeşitli fiziksel-kimyasal ajanların genotoksik ve mutajenik potansiyellerini belirlemek için kullanılmıştır (6-9).

MN sıklıklarının, hemodiyaliz (HD) programına kayıtlı olmayan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan has-

talarda ve uzun süreli HD programında olan SDBY hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (10). Benzer şekilde, böbrek nakli alıcıları, MN testi ile değerlendirilen sağlıklı deneklerden daha fazla DNA hasarına sahipti (11). Ancak bildiğimiz kadarıyla, malignitesi olan böbrek nakli hastalarında sitogenetik hasarı araştıran bir çalışma yoktur. Bu çalışmada böbrek nakli yapılan hastalarda periferik lenfositlerde MN oluşumu ile malignite gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Hastalar

Nakil sonrası malignitesi olan 10 böbrek nakli yapılan hasta kesitsel çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın hasta olan kontrol grubu; nakil öncesi diyaliz süresi ve nakil sonrası periyodu benzer olan, nakil sonrası malignitesi olmayan, yaş ve cinsiyet uyumlu 15 böbrek böbrek nakli yapılmış hastadan oluşturuldu. Sağlıklı kontrol grubu ise, diğer iki grupla benzer yaş ve cinsiyet oranlarına sahip 12 kişiden oluşturuldu.

Üniversitenin yerel etik kurulu çalışma protokolünü onayladı (onay numarası: 2014/123). Tüm katılımcılar, yazar (E.M) tarafından çalışmanın açıklanmasından

Tablo 1: Çalışma grupları arasında demografik verilerin ve sitogenetik hasar belirteçlerinin karşılaştırılması

	Böbrek nakilli maligniteli hastalar n:10	Böbrek nakilli malignitesiz hastalar n:15	Sağlıklı kişiler n: 12	P
Yaş (Yıl)	44.1 + 11.5	40.6 + 13.1	49.8 + 8.6	0.131
Cinsiyet (Kadın/Erkek %)	4 (%40)/6 (%60)	10 (%66.7)/5 (%33.3)	6 (%50)/6 (%50)	0.399
Mononükleer hücrelerdeki mikronükleus sayısı	7.5 (2.0-11.0)	5.0 (0-12.0)	1.0 (0-9.0)	<0.001
Binükleer hücrelerdeki mikronükleus sayısı	54.0 (8.0-199.0)	32.0 (0-182.0)	10.0 (2.00-29.00)	<0.001
Nükleer bölünme indeksi	1.12 (1.06-1.21)	1.12 (1.01-1.27)	1.07 (1.03-1.21)	0.294

	Böbrek nakilli maligniteli hastalar n:10	Böbrek nakilli malignitesiz hastalar n:15	P
Yaş (Yıl)	44.1 + 11.5	40.6 + 13.1	0.131
Cinsiyet (Kadın/Erkek %)	4 (%40)/6 (%60)	10 (%66.7)/5 (%33.3)	0.399
Nakil öncesi diyaliz süresi (Ay)	12.5 (0-118.0)	17.0 (0-111.0)	0.605
Nakil öncesi diyaliz tipi			0.870
Hemodiyaliz (%)	6 (%60)	9 (%60)	
Periton diyalizi (%)	2 (%20)	4 (%26.7)	
Diyaliz tedavisi almadan nakil (%)	2 (%20)	2 (%13.3)	
Donör tipi (%)			0.261
Canlı (%)	6 (%60)	12 (%80)	
Kadvra (%)	4 (%40)	3 (%20)	
Nakil sonrası geçen süre (Ay)	103 (17-250)	71 (1-167)	0.285
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25.2 + 4.3	25.2 + 3.7	0.992
Sistolik kan basıncı (mmHg)	128 + 7	130 + 15	0.652
Diastolik kan basıncı (mmHg)	81 + 8	82 + 11	0.804
Diabetes Mellitus varlığı (%)	1 (%10)	2 (%13.3)	0.654
Akut rejeksiyon varlığı (%)	2 (%20)	2 (%13.3)	0.532
Sigara öyküsü			0.455
Hiç kullanmayan (%)	5 (%50)	8 (%53.3)	
Bırakmış (%)	4 (%40)	7 (%46.7)	
Aktif olarak kullanıyor (%)	1 (%10)	-	

Tablo 2: Böbrek nakli yapılmış gruplar arasında demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırılması

sonra yazılı bilgilendirilmiş onamlarını vermişti. Hastaların son kontrolünde tam kan sayımı, glukoz, serum lipidleri, kan üre nitrojeni (BUN), serum kreatinin, ürik asit, kalsiyum, fosfor, albümin ve proteinüri düzeyleri kaydedildi. Ayrıca böbrek nakli yapılmış hastalarda kilo ve boy, demografik veriler, böbrek hastalığının nedeni, immünosupresif protokol, diyaliz süresi, sistolik- diastolik kan basınçları ve böbrek donör tipi gibi vücut ölçüleri kaydedildi. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji (CKD-EPI) formülasyonu temelinde bir çevrimiçi hesaplayıcı ile hesaplandı (12). Kan örnekleri alındığında hastaların hiçbiri diyalize bağımlı değildi. Vücut kitle indeksi (VKİ); ağırlığın (kg), boyun metrekaresine (m²) bölünmesiyle hesaplandı.

Mikronükleus Tahlili

Tüm deneklerden MN analizi için beş mililitre heparinize venöz kan örneği alındı ve toplanan kan örnekleri en geç 4 saat içinde MN analizi için kültür ortamına alındı. MN

hazırlanmasında Fenech yöntemi kullanıldı. MN analizi için sitokinez blok mikronükleus (CBMN) tahlili kullanıldı (3).

Heparinize tam kan örnekleri; %20 buzağı serumu, %2 fitohemaglutinin, L-glutamin ve penisilin/streptomisin içeren 5 mL Roswell Park Memorial Institute (RPMI)-1640 ortamında kültüre alındı. MN analizi için örnekler kültür ortamına alındıktan 44 saat sonra iki çekirdekli hücreler elde etmek üzere her kültüre sitokalasin B (3 mg/mL) ilave edildi ve hücrelerin 28 saat daha büyümesine izin verildi. Hücre kültürleri 72 saat sonra santrifüjleme ile toplandı. Tüpler 1400 devirde 6 dakika santrifüj edildi, süpernatant atıldı ve hücreler daha sonra 3 dakika boyunca 37 °C'de 5 ml'lik bir hipotonik potasyum klorür çözeltisine maruz bırakıldı.

Karışım yeniden süspanse edildikten sonra soğuk meta-nol-buzlu asetik asit (3:1) karışımı içinde sabitlendi ve iki kez taze sabitleyici içinde iyice yıkandı. MN oluşumunu

	Böbrek nakilli maligniteli hastalar n:10	Böbrek nakilli malignitesiz hastalar n:15	P
Kan beyaz küre sayısı (/mm ³)	8210 + 1890	7470 + 2440	0.428
Hemoglobin (g/dL)	12.5 + 1.8	12.8 + 1.8	0.627
Glukoz (mg/dL)	87 (53-112)	89 (71-219)	0.261
Total kolesterol (mg/dL)	176 + 44	180 + 35	0.792
Trigliseride (mg/dL)	130 (67-400)	150 (44-343)	0.643
Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dL)	90 + 33	92 + 22	0.855
Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dL)	46 + 26	54 + 17	0.352
Urik asid (mg/dL)	6.9 + 2.2	5.7 + 1.8	0.182
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9.0 (8.0-9.9)	9.3 (6.7-9.8)	0.495
Fosfor (mg/dL)	3.0 + 1.2	3.1 + 0.6	0.700
Serum albumin (g/dL)	4.3 (3.0-4.6)	4.4 (3.7-4.7)	0.144
Glomerular filtration hızı (mL/dk)	56.3 + 34.1	75.9 + 29.8	0.141
Proteinüri (mg/gün)	480 (93-5400)	188 (64-1875)	0.144

Tablo 3: Böbrek nakli yapılmış gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

ve nükleer bölünme indeksini (NBI) incelemek için lam- lar hazırlandı. Sabitlenen hücreler, 37 °C'de kurutulan, %5 Giemsa boyası ile 8 dakika boyunca boyanan ve ardından ardından ışık mikroskopunda 40x ve 10x büyütmede in- celenen lamlara damlatıldı. Tüm lamlar kodlandı ve kör- lemesine okundu. Hazırlanan numunelerdeki 1000 hücre, her lam için skorlandı. MN'lu binükleer ve mononükleer hücre sayısı belirlendi. MN tanımlaması Fenech kriterle- rine göre yapıldı (3). Ayrıca NBI, Eastmond ve Tucker'ın yöntemine göre hesaplandı (13).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 istatistik yazı- lımı kullanıldı. Değişkenler görsel (histogramlar, olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testi) kullanılarak normal dağılıma sahip olup olmadıklarını belirlemek için analiz edildi. Nicel de- ğişkenler uygun olduğunda ortalama \pm SD (standart sap- ma) ve medyan (minimum/maksimum) olarak, nitel de- ğişkenler ise sayı (yüzde) olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım gösteren nicel değişkenleri karşılaştırmak için Stu- dent-T testi, anormal dağılım gösteren nicel değişkenlerde ise iki grup arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik (nitel) değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. İki'den fazla

grupta normal dağılım gösteren nicel değişkenleri karşı- laştırmak için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kulla- nıldı. Farklılığa neden olan grupları belirlemek için Scheff- fe testi yapıldı. Üç grup arasındaki parametrik olmayan değişkenler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Farka neden olan grupları belirlemek için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapıldı. Bir p-değeri, 0,05'ten kü- çük olduğunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arası demografik değişkenler ve sitoge- netik hasar göstergelerinin karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. Yaş, cinsiyet ve NBI açısından 3 grup arasında anlamlı fark yoktu. Hem mononükleer hücrelerde hem de binükleer hücrelerde MN sayısı açısından gruplar arasın- da anlamlı fark vardı. Bu sayılar, malignitesi olan veya ol-mayan böbrek nakli hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti. Fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, hem mononükleer hücrelerde hem de binükleer hücreler- de MN sayısı, malignitesi olan böbrek nakli hastalarında, malignitesi olmayan böbrek nakli hastalarına göre daha yüksekti.

Tablo 2, böbrek nakli yapılmış malignitesi olan ve olma- yan gruplar arasındaki demografik verilerin ve klinik özel- liklerin istatistiksel analizini göstermektedir. Nakil öncesi

Hastalar	Mononüklere hücrelerdeki MN sayısı	Binüklere hücrelerdeki MN sayısı	Malignite tipi	Nakil sonrası süre (Ay)	Malignite tanısı sonrası geçen süre (Ay)	Malignite tedavisi	Malignite durumu
H1	6	133	DBBHL	18	6	R-CHOP*	Aktif hastalık
H2	8	113	Servikal epidermoid karsinom	204	96	Radikal histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu	Remisyon
H3	8	133	Cilt bazal hücreli karsinom	110	34	Cerrahi eksizyon + mTOR inhibitör	Remisyon
H4	2	199	DBBHL	190	104	R-CHOP + immünesupresif tedavi doz azaltım**	Remisyon
H5	6	41	Yüksek dereceli mesane karsinomu	132	85	TUR + mTOR inhibitör	Remisyon
H6	11	58	Cilt skuamöz hücreli karsinom	250	99	Cerrahi eksizyon + immünesupresif doz azaltım***	Remisyon
H7	5	8	Cilt adenoid bazal hücreli karsinom	45	39	Cerrahi eksizyon + immünesupresif doz azaltım***	Remisyon
H8	11	18	Böbrek hücreli karsinom	17	10	Radikal nefrektomi	Remisyon
H9	7	50	Paratiroid karsinomu	96	5	Total paratiroidektomi	Remisyon
H10	8	16	Rektum nöroendokrin karsinom	93	11	Polipectomi + mTOR inhibitör + immünesupresif tedavi doz azaltım**	Remisyon

Tablo 4: Mononükleer hücrelerdeki ve binükleer hücrelerdeki mikronükleus sayısı ve malignitesi olan böbrek nakli yapılmış hastaların malignitesine ilişkin veriler

*R-CHOP kemoterapisi devam etmekteydi ve immünesupresif tedavi kesilmişti** Akut rejeksiyonu önlemek için verilen immünesupresif tedavi kemoterapi verildiği süre boyunca kesilmişti.*** Hastaya mTOR inhibitörü başlandı ancak yan etki nedeniyle ilaç kesildi. **DBBHL:** Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma **R-CHOP:** Rituksimab-siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon **TUR:** Transüretal rezeksiyon mTOR: Rapamisin hedefi

diyaliz süresi de dahil olmak üzere demografik ve klinik parametreler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 3, böbrek nakli yapılmış malignitesi olan ve olmayan gruplar arasındaki biyokimyasal parametrelerin karşılaştırmasını göstermektedir. İki grup arasında biyokimyasal parametreler açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 4, mononükleer hücreler ve binükleer hücrelerdeki MN sayısını ve maligniteye sahip her böbrek nakli yapılmış hastanın malignitesi hakkındaki verileri göstermektedir. Nakil sonrası malignite tipi olarak; 3 hastada (%30) deri kanseri, 2 hastada (%20) Hodgkin dışı lenfoma (NHL), 1 hastada (%10) serviks kanseri, 1 hastada (%10) mesane kanseri, 1 hastada paratiroid kanseri (%10), 1 hastada böbrek hücreli karsinom ve 1 hastada (%10) nöroendokrin tümör vardı. Maligniteli 9 hasta remisyondayken, NHL tanısı olan 1 hastada aktif malignite vardı.

TARTIŞMA

Kendiliğinden veya genotoksik maruziyete yanıt olarak ortaya çıkan MN, mitoz sırasında iki yavru çekirdeğe dahil edilemeyen periferik parçalardan veya bölünmemiş kromozomlardan oluşur. MN testi sitogenetik hasar göstergesi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (14). Daha önce yapılmış olan çalışmalarda T-lenfositlerin yarılma ömürleri ve ortalama ömürleri sırasıyla 3 yıl ve 4 yıl olarak bildirilmiştir (15-17). Kültürlenmiş insan lenfositlerindeki spontan veya temel MN frekansları, dolaşımdaki lenfositlerin ömrü boyunca gelişen kümülatif genetik hasarın bir indeksini gösterir. Genetik kararsızlık, olgun lenfositlerin kaynaklandığı kök hücrelerde biriken mutasyonları da yansıtabilir (15). CBMN testinin kanser risk değerlendirmesi için umut verici bir yöntem olduğu bildirilmiştir (18,19). MN testi başlıca kromozomları etkileyebilecek fiziksel etkenlerin (ultraviyole ışınları ve radyasyon gibi) ve her türlü kimyasal maddenin genotoksik ve kar-

sinojenik potansiyellerinin tespitinde, ilaçların piyasaya sürülmeden önce toksik etkilerini ve güvenilirliğini araştırmada, kanserden korunmada ve kanserin izlenmesinde bir biyobelirteç testi olarak yaygın kullanılmaktadır (19). Kanser gelişimi için bu tür yüksek risk gruplarından biri de, akut allogreft reddinin önlenmesi için immünosupresif ajan alan böbrek nakli alıcılarıdır. Daha önce yapılmış çalışmalarda akciğer, endometrium, serviks, tiroid gibi çeşitli kanserleri olan hastaların mononükleer ve/veya binükleer lenfositlerdeki MN sayısının sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (18,20-23). MN tahlili, radyasyona maruz kalmanın sitogenetik etkilerinin araştırılması için de kullanılmıştır. Mikhalevich ve ark. Çernobil felaketinden dolayı kronik olarak radyasyona maruz kalan çocukların lenfositlerindeki sitogenetik ve mutasyonel etkileri araştırmışlar ve mononükleer hücrelerde MN frekansının, radyasyona maruz kalan çocuklarda, maruz kalmayan çocuklara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (24). Benzer şekilde MN tetkiki baş ve boyun kanserli hastalarda radyoterapinin sitogenetik hasarını değerlendirmek için de kullanılmıştır. Mononükleer ve binükleer lenfositlerdeki MN sayısının, baş ve boyun kanserli hastalarda sağlıklı gruba göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (25). Böbrek nakil sonrası akut rejeksiyonu önlemek için takrolimus, siklosporin A, mikofenolat mofetil ve sirolimus gibi immünosupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Oliveira ve ark. CBMN testini kullanarak insan lenfosit kültürlerinde bu ajanların mutajenik etkilerini araştırmış ve mikofenolat mofetil veya takrolimus ile desteklenmiş kültürlerin solvent kontrollerine kıyasla daha yüksek miktarlarda MN gösterdiğini bulmuştur. Kültürlere siklosporin A eklenmesi de MN sayısında artışa neden olmuştur. Öte yandan, sirolimusun klinik olarak gerekli kan düzeylerinin üzerindeki yüksek konsantrasyonlarda MN'yi indükleyebileceği gözlemlenmiştir. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, böbrek nakli yapılan hastalarda immünosupresif ajanların MN sıklığında önemli bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (26). MN frekanslarının, hem diyaliz öncesi böbrek yetmezliği hastalarında hem de uzun süreli HD programında olan

hastalarda sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (10). Ayrıca diyalizde geçirilen süre ile MN sayısı arasında lineer bir ilişki vardır. Ayrıca, böbrek nakli yapılmış hastalarda immünosupresif tedavi önceki kronik böbrek hastalığının genotoksik hasarını artırır. Bu durum hasta popülasyonundaki yüksek kanser riskinden sorumlu olabilir (27).

Bizim çalışmamızın sonuçları da literatürle uyumluydu. Hem mononükleer hücrelerdeki hem de binükleer hücrelerdeki MN sayısı, immünosupresyon altındaki böbrek nakli hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak hem mononükleer hücrelerdeki hem de binükleer hücrelerdeki MN sayısı açısından malignitesi olan ve malignitesi olmayan böbrek nakli hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Öte yandan, hem mononükleer hücrelerdeki hem de binükleer hücrelerdeki MN sayısı, malignitesi olan böbrek nakli hastalarında malignitesi olmayanlara göre sayısal olarak daha yüksekti. Bu tip 2 istatistiksel hatadan kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Yani hasta sayısı artırılırsa fark istatistiksel anlamlılığa ulaşabilir.

Daha önce yapılmış çalışmalarda radyoterapinin kanser hastalarında MN sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (6,28). Ancak bizim çalışmamızda malignitesi olan böbrek nakli yapılmış hastaların hiçbiri radyoterapi almamıştı. Bu nedenle maligniteli hastalarımızda radyoterapinin MN oluşumuna etkisi yoktu. Benzer şekilde kemoterapinin de MN oluşumunu indüklediği daha önce gösterilmiştir (28,29). Ayrıca siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (CHOP) protokolüne göre tedavi alan NHL hastalarında MN sıklığının net olarak arttığı gösterilmiştir (30). Bizim çalışmamızda malignitesi olan 2 böbrek nakli hastası CHOP protokolünü aldı. Bu hastalarda MN sıklığının artmasının nedenleri malignitenin yanı sıra kemoterapi almaları da olabilir. Bununla birlikte, diğer hastaların hiçbiri malignitelerinin tedavisi için kemoterapi almamıştı. Bu nedenle malignitesi olan bu hastalarda kemoterapinin MN oluşumuna etkisi yoktu. Ancak böbrek nakli yapılan hastaların tamamı immünosupresif tedavi almıştı. Biyobelirteçlerle nakil sonrası ikincil malignitelerin erken

tanımlanması, hastalığın prognozu için çok önemlidir. MN tahlili gibi sitogenetik hasarı gösteren yöntemler erken tanı için kullanılabilir. MN skorlanması zaman alıcı bir süreç olduğundan, testi rutin uygulamada bir tarama yöntemi olarak kullanmak zordur. Ancak bu puanlamanın optik okuyucular gibi otomatik sistemlerle yapılması durumunda sorun gelecekte çözülebilir. Bu çalışmanın türü ve hasta sayısı açısından bazı sınırlamaları vardır. Mevcut çalışma kesitseldi. Bu nedenle immünosupresif tedavi ile sitogenetik hasar arasında neden-sonuç ilişkisi kurmak mümkün değildi. Ayrıca MN sayısı ile sitogenetik hasar arasındaki ilişkinin belirlenmesi, yeterli sayıda maligniteli böbrek nakli yapılmış hastamız olmadığı için zordu.

SONUÇ

Sağlıklı bireylere kıyasla böbrek nakli hastalarında periferik mononükleer ve binükleer hücrelerde MN sayısında artış vardır. Malignitesi olan böbrek nakli hastalarında sayı, malignitesi olmayan böbrek nakli hastalarına göre daha yüksektir. Böbrek nakli alıcılarında periferik mononükleer ve binükleer hücrelerin MN sıklığı, malignite gelişiminin değerlendirilmesinde önemli olabilir. Bu konuyu aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür ve çıkar çatışması : Çalışmamız için herhangi bir hibe veya başka bir destek kaynağı almadık.

Çalışmamızda çıkar çatışması yoktur.

References

1. Yang TC, Shu KH, Cheng CH, Wu MJ, Lian JD. Malignancy following renal transplantation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998; 61: 281-8.
2. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1582-8.
3. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nat Protoc* 2007; 2: 1084-104.
4. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N, et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis* 2007; 28: 625-31.
5. Sekeroglu V, Sekeroglu ZA. [Micronucleus test for determining genotoxic damage]. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2011; 68: 241-52. [Article in Turkish]
6. Jagetia GC, Jayakrishnan A, Fernandes D, Vidyasagar MS. Evaluation of micronuclei frequency in the cultured peripheral blood lymphocytes of cancer patients before and after radiation treatment. *Mutat Res* 2001; 491: 9-16.
7. Heddle JA, Hite M, Kirkhart B, Mavournin K, MacGregor JT, Newell GW, et al. The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat Res* 1983; 123: 61-118.
8. Farrow MG, McCarroll NE, Auletta AE. 1984 survey of genetic toxicology testing in industry, government and academic laboratories. *J Appl Toxicol* 1986; 6: 211-23.
9. Yager JW, Sorsa M, Selvin S. Micronuclei in cytokinesis-blocked lymphocytes as an index of occupational exposure to alkylating cytostatic drugs. *IARC Sci Publ* 1988; 89: 213-6.
10. Stopper H, Meysen T, Böckenförde A, Bahner U, Heidland A, Vamvakas S. Increased genomic damage in lymphocytes of patients before and after long-term maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 433-7.
11. Lizotti Cilião H, Batista de Oliveira Camargo-Godoy R, Mazzaron Barcelos GR, Zanuto A, Daher Alvares Delfino V, de Syllos Cólus IM. Long-term genotoxic effects of immunosuppressive drugs on lymphocytes of kidney transplant recipients. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2016; 806: 47-52.
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
13. Eastmond DA, Tucker JD. Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochores antibody. *Environ. Mol. Mutagen* 1989; 13: 34-43.
14. Schuler M, Rupa DS, Eastmond DA. A critical evaluation of centromeric labeling to distinguish micronuclei induced by chromosomal loss and breakage in vitro. *Mutat Res* 1997; 392: 81-95.
15. Fenech M. The cytokinesis-block micronucleus technique and its application to genotoxicity studies in human populations. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 101-7.
16. Natarajan AT, Obe G. *Mutagenicity*. New York: Academic Press; 1982, 172-204 p.
17. Buckton KE, Court-Brown WM, Smith PG. Lymphocyte survival in men treated with X-rays for ankylosing spondylitis. *Nature* 1967; 214: 470-3.
18. El-Zein RA, Schabath MB, Etzel CJ, Lopez MS, Franklin JD, Spitz MR. Cytokinesis-blocked micronucleus assay as a novel biomarker for lung cancer risk. *Cancer Res* 2006; 66: 6449-56.
19. El-Zein R, Vral A, Etzel CJ. Cytokinesis-blocked micronucleus assay and cancer risk assessment. *Mutagenesis* 2011; 26: 101-6.
20. Shi YH, Wang BW, Tuokan T, Li QZ, Zhang YJ. Association between micronucleus frequency and cervical intraepithelial neoplasia grade in Thinprep cytological test and its significance. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 8426-32.
21. Fucic A, Gamulin M, Katic J, Milic M, Druzinin V, Grgić M. Genome damage in testicular seminoma patients seven years after radiotherapy. *Int J Radiat Biol* 2013; 89: 928-33.
22. AlFaisal AH, Al-Ramahi IJ, Abdul-Hassan IA. Micronucleus frequency among Iraqi thyroid disorder patients. *Comp Clin Path* 2012; 23: 683-8.
23. Kiraz A, Açmaz G, Uysal G, Unal D, Dönmez-Aluntas H. Micronucleus testing as a cancer detector: endometrial hyperplasia to carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 1065-71.
24. Mikhalevich LS, De Zwart FA, Perepetskaya GA, Chebotareva NV, Mikhalevich EA, Tates AD. Radiation effects in lymphocytes of children living in a Chernobyl contaminated region of Belarus. *Int J Radiat Biol* 2000; 76: 1377-85.
25. Unal D, Kiraz A, Avci D, Tasdemir A, Unal TD, Cagli S, et al. Cytogenetic damage of radiotherapy in long-term head and neck cancer survivors. *Int J Radiat Biol* 2016; 92: 364-70.
26. Oliveira VD, Zankl H, Rath T. Mutagenic and cytotoxic effects of immunosuppressive drugs on human lymphocyte cultures. *Exp Clin Transplant* 2004; 2: 273-9.
27. Rath T, Oliveira-Frick V. Mutagenicity of immunosuppressive medications among renal transplant recipients. *Am J Nephrol* 2009; 30: 514-20.
28. Driessens G, Harsan L, Robaye B, Waroquier D, Browaeyns P, Giannakopoulos X, et al. Micronuclei to detect in vivo chemotherapy damage in a p53 mutated solid tumour. *Br J Cancer* 2003; 89: 727-9.
29. Schlegel R, MacGregor JT, Everson RB. Assessment of cytogenetic damage by quantitation of micronuclei in human peripheral blood erythrocytes. *Cancer Res* 1986; 46: 3717-21.
30. Arsoy NS, Neuss S, Wessendorf S, Bommer M, Viardot A, Schütz P, et al. Micronuclei in peripheral blood from patients after cytostatic therapy mainly arise ex vivo from persistent damage. *Mutagenesis* 2009; 24: 351-7.

Investigation of the SNPs of IRF6 Gene in Non-syndromic Cleft lip and/or Palate (NSCLP) in a Turkish Population

Türk Popülasyonunda Non-sendromik Dudak ve/veya Damak Yarıklarında (NSDDY) IRF6 Genindeki SNP'lerin Araştırılması

Zeynep YEĞİN¹, Ömer USLUKAYA², Fatih TAŞKESEN³, İbrahim Halil YILDIRIM⁴

Sinop University, Sinop ¹

Memorial Ataşehir Hospital, İstanbul ²

Üsküdar University, İstanbul ³

Dicle University, Diyarbakır ⁴



Yazışma Adresi / Correspondence:

Zeynep YEĞİN

Sinop University

T: +90 505 485 75 18

E-mail : zyeigin@sinop.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 19.03.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 04.04.2022

 Zeynep YEĞİN <https://orcid.org/0000-0003-4637-0253>

 Fatih TAŞKESEN <https://orcid.org/0000-0002-2924-5023>

 Ömer USLUKAYA <https://orcid.org/0000-0001-5736-9835>

 İbrahim Halil YILDIRIM <https://orcid.org/0000-0001-5518-5004>

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2022, 2(1):14-19 DOI:

Abstract

Introduction Non-syndromic cleft lip and/or palate (NSCLP) is a complex malformation with both genetic and environmental effects and interferon regulatory factor 6 (IRF6) is the most focused gene to unravel the genetic etiology of the disease since its important role in the formation and maintenance of the oral periderm to ensure appropriate palatal adhesion has been demonstrated. The aim of this study was to investigate the association between two SNPs (rs2235371 and rs2013162) of IRF6 gene and NSCLP in Turkish population.

Materials and Methods Genotyping of both SNPs were performed with Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism method in 38 NSCLP patients, their mothers and the same number of healthy control individuals.

Results Our results did not indicate significant differences in neither genotypic nor allelic distributions between children and controls. The same situation was observed when the mothers of children were also compared with the controls.

Conclusion Considering both contradictive results in different populations worldwide and our relatively small sample size that may be a limitation for this study, we strongly encourage the replication studies with larger sample sizes to draw a precise conclusion about the role of IRF6 gene variants for susceptibility to NSCLP.

Keywords Cleft lip, Cleft palate, Interferon Regulatory Factor 6 Gene

Özet

Amaç Non-sendromik dudak ve/veya damak yarığı (NSDDY) hem genetik hem de çevresel etkilere sahip kompleks bir malformasyondur ve uygun palatal adezyonu sağlamak için oral periderm oluşumu ve devamlılığındaki önemli rolünden dolayı IRF6 hastalığın genetik etiolojisini çözmek için üzerinde en çok yoğunlaşmış genidir. Bu çalışmanın amacı, Türk popülasyonunda IRF6 genindeki iki SNP (rs2235371 ve rs2013162) ile NSDDY arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem Her iki SNP'nin genotiplemesi, Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi yöntemi ile 38 NSDDY hastasında, annelerinde ve aynı sayıda kontrol grubu bireylerde yapıldı. Bulgular: Sonuçlarımız, çocuklar ve kontroller arasında ne genotipik ne de allelik dağılımlarda önemli farklılıklar belirtmedi. Aynı durum çocukların anneleri ile kontroller karşılaştırıldığında da gözlemlendi.

Bulgular Sonuçlarımız, çocuklar ve kontroller arasında ne genotipik ne de allelik dağılımlarda önemli farklılıklar belirtmedi. Aynı durum çocukların anneleri ile kontroller karşılaştırıldığında da gözlemlendi.

Sonuç Hem dünya çapındaki farklı popülasyonlardaki çelişkili sonuçlar hem de bu çalışma için bir sınırlama olabilecek nispeten küçük örneklem büyüklüğümüz göz önüne alındığında, NSDDY'ye yatkınlık oluşturmada IRF6 gen varyantlarının rolü hakkında kesin bir sonuç çıkarılabilmek için daha büyük örneklem boyutlarına sahip replikasyon çalışmalarını güçlü bir şekilde desteklemekteyiz.

Anahtar Kelimeler Yarık dudak, Yarık damak, Interferon Regülatör Faktör 6 Geni

INTRODUCTION

Cleft lips with or without cleft palate (CLP) are common birth defects of complex genetic/environmental etiology in more than 300 recognizable syndromes. Non-syndromic CLP (NSCLP) often observed as an isolated birth defect affects approximately 1/700 individuals worldwide and does not manifest any other cognitive or craniofacial structural abnormalities (1, 2). Both epidemiological and animal studies offer environmental risk factors during early pregnancy such as smoking, alcohol consumption, viral infections such as Rubella (RUBV), Influenza, and Varicella-zoster virus (VZV), and deficiency of vitamins/micronutrients such as folic acid and zinc as a risk factor for NSCLP (3).

Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene is expressed in the medial edge epithelia of the palatal shelves immediately before and during fusion, as well as it plays a key role in formation and maintenance of the oral periderm essential to ensure appropriate palatal adhesion (3). Besides with their contributions also in cancer, intricate interactions between TGF- β signaling, IRF6, and tumor protein 63 (p63) during palatogenesis were identified and thus disruption of the regulatory loop in which p63 and IRF6 co-operate with the mutations in p63 or IRF6 may cause congenital clefting. IRF6 is also the mediator of TGF β 3 since ablation of IRF6 resulted in a delay in TGF β 3-regulated palatal fusion (4-7).

Genetic studies have identified several candidate genes associated with CLP up to now and IRF6 is one of the strongest of these genes. Though IRF6 gene mutations are accepted as the general reason of Van der Woude syndrome which is a syndromic CLP condition, some associations have also been shown for non-syndromic form too (2). Up to 12% of NSCLP cases result from variants in IRF6 and show a recurrence risk in families with one affected child tripled in case of an IRF6 variant was segregated into the family (8).

The aim of this study was to investigate the role of two IRF6 variations (rs2235371 and rs2013162) in Turkish patients with NSCLP and to analyze the possible effects of these variants in NSCLP susceptibility.

MATERIAL and METHODS

Patients

All samples belonged to the Turkish population. Thirty-eight NSCLP patients, their mothers (38 mothers) and thirty-eight healthy control individuals (with no congenital malformation, no family history of genetic disease) were included in the study. Written informed consent was obtained from all subjects and the Clinical Research Ethics Committee of Dicle University (Approval number: 69/2011) approved the study.

Genotyping

Peripheral blood samples (5 ml) were collected from each participant and frozen to be used in further genotyping experiments. The DNA extraction was performed according to the standard salting-out method of Miller et al. (9). All genotyping experiments were performed with PCR-RFLP method. The used primers in PCR experiments were taken from previous studies (10, 11) and they were shown in Table 1. Randomly selected 30% of the samples were repeated and the results were coincident with the first genotyping. SNP information and the results of the expected genotyping results are depicted in Table 1.

Table 1. SNP information, primers, restriction enzymes, and the expected fragments

SNP ID	Position	Allele	Primer pairs	Amino acid	Restriction enzyme	Fragments (bp)
rs2235371	exon 7	T/C	F: 5'-ATATGCTCAGGAOCTGGGAATTGA-3' R: 5'-CTCAGGGCTGGGACTCTCTCA-3'	V/I	Bsp143I	CC: 109 bp TT: 86 bp, 23 bp CT: 109, 86, 23 bp
rs2013162	exon 5	A/C	F: 5'-CCCTGGGATGAGAAGATAA-3' R: 5'-ACCTCTGACTCCACTTGTCT-3'	S/S	DdeI	CC: 264 bp AA: 199 bp, 65 bp CA: 264 bp, 199 bp, 65 bp

X minor allele listed first, in bold.

Statistical analysis

Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) was assessed for the selected SNPs in cases (children and their mothers) and the control group. Case-control statistical analysis was performed with statistical package IBM SPSS Statistics V22.0 software. The data were analyzed by χ^2 test. Associations between SNPs and NSCLP were calculated by computing the odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) from logistic regression analyses. The statistical level of significance was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

All SNPs were in HWE. Allele and genotype frequencies of rs2235371 and rs2013162 in IRF6 gene are listed in Table 2 and Table 3, respectively. There were no significant differences in the allele frequencies of rs2235371 ($p=0.6026$) between NSCLP children and the control group. No significant association was observed in the allele frequencies between mothers of NSCLP children and the controls, too ($p=0.3802$). Allele frequencies of rs2013162 did not differ significantly between NSCLP

children and the control group ($p=0.1336$) and the same situation was valid between mothers of NSCLP children and the control group ($p=0.6801$).

DISCUSSION

In the past decade, a strong effort has been achieved to enlighten genetic background leading to NSCLP pathogenesis and transcription factor IRF6 located on chromosome 1q32.3-q41 has been one of the mostly focused genes. Since Zuccherro et al. (8) proved that IRF6 gene variants were associated with the risk of non-syndromic orofacial clefts (NSOC) in a very large set of ~2000 families from multiple populations in the world, replication studies in different populations and ethnic groups have continued to be performed. There are several studies in literature representing the associations/disassociations of the two selected SNPs in this study in terms of liability to NSCLP. A brief recapitulation of these studies was shown in Table 4 to offer an insight and also to provoke the other studies both in our population and different populations with larger cohorts.

That different studies have yielded significant results for

Table 2. Genotypic and allelic distributions for rs2235371

	Genotypes	Cases	Controls	Genotype frequencies	Genotype frequencies	χ^2	p
	Children	n=38	n=38	of cases %	of controls %		
IRF-6 rs2235371	CC	19	17	50.0	44.7	0.254	0.8805
	CT	15	16	39.5	42.1		
	TT	4	5	10.5	13.2		
C/T	Alleles		OR (95% CI)		0.271	0.6026	
	Children	T	23	26			0.8345 (0.4223-1.6493)
	Genotypes	Cases	Controls	Genotype frequencies	Genotype frequencies	χ^2	p
	Mothers	n=38	n=38	of cases %	of controls %		
IRF-6 rs2235371	CC	18	19	47.4	50.0	2.317	0.3139
	CT	14	17	36.8	44.7		
	TT	6	2	15.8	5.3		
C/T	Alleles		OR (95% CI)		0.770	0.3802	
	Mothers	T	26	21			1.3619 (0.6825-2.7177)

Table 3. Genotypic and allelic distributions for rs2013162

	Genotypes	Cases	Controls	Genotype frequencies	Genotype frequencies	χ^2	p
	Children	n=38	n=38	of cases %	of controls %		
IRF-6	CC	18	24	47.4	63.2	2.390	0.3026
	CA	17	13	44.7	34.2		
	AA	3	1	7.9	2.6		
C/A	Alleles						
	Children	C	53	61	OR (95% CI)		2.25
	A	23	15	1.7648 (0.8358-3.7263)			
	Genotypes	Cases	Controls	Genotype frequencies	Genotype frequencies of	χ^2	p
	Mothers	n=38	n=38	of cases %	controls %		
IRF-6	CC	25	23	65.8	60.5	0.237	0.8882
	CA	12	14	31.6	36.9		
	AA	1	1	2.6	2.6		
C/A	Alleles						
	Mothers	C	62	60	OR (95% CI)		0.17
	A	14	16	1.3487 (0.3804-1.8851)			

an association between IRF6 and NSCLP (10-13; 16-23) suggests that this is an important gene and clearly warrants further study. Though this study does not indicate that IRF6 may play a role in the etiology of NSCLP in Turkish population in terms of genotype/allele frequencies, there are some limitations stemming from the relatively small numbers included. Thus, we strongly recommend the replication studies with larger cases in our population as well as in different populations worldwide to have a deeper insight about the exact role of the selected IRF6 variations in NSCLP.

Significantly different polymorphism distributions can be observed even in the same population inhabiting in different geographical locations as this is also the case for the Chinese population represented in Table 4. This is also a clearly discussed issue in the article of Song et al. (20) who found an association with NSCLP and IRF6 SNPs rs2073485, rs2235371, rs2236909, and rs861020. Though SNPs rs2013162, rs2235375, and rs2236909 are located in the same linkage disequilibrium (LD) block in the HapMap CHB database. The data showing no significant association between NSCLP susceptibility and rs2013162 in the study of Huang et al. (11) (Table 4) and it may be

mostly and reasonably linked to the different locations even in the same population.

On the other hand, some replication studies even in the same population may also show a difference in terms of sub-phenotypic groups as in the case of Letra et al. (16). For IRF6, the authors found a positive association between rs2235371 and complete left cleft lip/palate in contrast to the study of Paranaíba et al. (15) (Table 4). Some other studies evaluated IRF6 gene variants comparing only the three major cleft categories (cleft lip, cleft lip/palate and cleft palate), implying the fact that though IRF6's role as a risk factor may be contradictory, this does not rule out the possibility of IRF6's specific contributions such as controlling the side of unilateral cleft. Also, the complex ethnic admixture of the Brazilian population may be one of the reasons to contribute to such discrepancies. The observation of stronger results for IRF6 among Eastern Asia populations may imply that genetic backgrounds are prone to the haploinsufficiency of IRF6 variants to cause NSCLP. All the same, the studies with supporting evidence with larger sample sizes are necessary to draw a more precise conclusion. One of the future suggestions that sounds reasonable is studying IRF6 gene with some other genes in

Table 4. Summary studies that have investigated the role of IRF6 variants in the risk of NSCLP in different populations

Population	rs2235371 association	rs2013162 association	Reference
Polish	NE	-	(2)
Italian	NE	+	(12)
Norwegian	-	+	(13)
German	-	NE	(14)
Northern Chinese	-	NE	(1)
Brazilian	-	NE	(15)
Brazilian	+	-	(16)
Honduran	+	NE	(17)
West China	+	-	(11)
Central European	+	+	(18)
Malay	+	NE	(19)
Chinese Han	+	NE	(10)
Northeast Chinese	+	NE	(20)
Northeast Chinese	+	+	(21)
Northeast Chinese	+	+	(22)
Northeast Chinese	+	NE	(23)
Turkish	-	-	This study

NE: Not evaluated

which it may be in interaction as Song et al. (20) has already provided such gene-gene interaction evidence between IRF6 and PAX9 genes for susceptibility to NSCLP.

CONCLUSION

As a result, the inconsistent outcomes may arise from different ethnic origins, environmental differences, anthropological diversity, and the complex genetic etiology of the disease. One of the main limitations in our study is the relatively small sample sizes and therefore we strongly recommend additional studies conducted in our population as well as in other populations using larger samples. A more comprehensive analysis of these SNPs and identification of new risk SNPs in IRF6 and/or other genes for NSCLP development could be quite beneficial for recognizing high-risk populations and genetic counselling.

Funding: No funding declared.

Conflicts of interest/Competing interests: All authors no conflict of interest/competing interests.

References

1. Shi J, Song T, Jiao X, Qin C, Zhou J. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of the IRF6 and TFAP2A in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate (NSCLP) in a northern Chinese population. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;410(4):732-6.
2. Charzewska A, Obersztyń E, Hoffman-Zacharska D, Lenart J, Poznański J, Bal J. Novel Mutations in the IRF6 Gene on the Background of Known Polymorphisms in Polish Patients With Orofacial Clefting. *Cleft Palate Craniofac J* 2015;52(5):e161-7.
3. Wang M, Pan Y, Zhang Z, Wang L. Three polymorphisms in IRF6 and 8q24 are associated with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: evidence from 20 studies. *Am J Med Genet A* 2012;158A(12):3080-6.
4. Gritli-Linde A. p63 and IRF6: brothers in arms against cleft palate. *J Clin Invest* 2010;120(5):1386-9.
5. Moretti F, Marinari B, Lo Iacono N, Botti E, Giunta A, Spallone G, Garaffo G, Vernersson-Lindahl E, Merlo G, Mills Aa, Ballarò C, Alemà S, Chimenti S, Guerrini L, Costanzo A. A regulatory feedback loop involving p63 and IRF6 links the pathogenesis of 2 genetically different human ectodermal dysplasias. *J Clin Invest* 2010;120(5):1570-7.
6. Thomason HA, Zhou H, Kouwenhoven EN, Dotto GP, Restivo G, Nguyen BC, Little H, Dixon MJ, Van Bokhoven H, Dixon J. Cooperation between the transcription factors p63 and IRF6 is essential to prevent cleft palate in mice. *J Clin Invest* 2010;120(5):1561-9.
7. Ke CY, Xiao WL, Chen CM, Lo LJ, Wong FH. IRF6 is the mediator of TGFβ3 during regulation of the epithelial mesenchymal transition and palatal fusion. *Sci Rep* 2015; 5: 12791.
8. Zuccherò TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro L, Caprau D, Christensen K, Suzuki Y, Machida J, Natsume N, Yoshiura K, Vieira AR, Orioli IM, Castilla EE, Moreno L, Arcos-Burgos M, Lidral AC, Field LL, Liu YE, Ray A, Goldstein TH, Schultz RE, Shi M, Johnson MK, Kondo S, Schutte BC, Marazita ML, Murray JC. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *N Engl J Med* 2004;351(8):769-80.
9. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16(3):1215.
10. Pan Y, Ma J, Zhang W, Du Y, Niu Y, Wang M, Zhang Z, Wang L. IRF6 polymorphisms are associated with nonsyndromic orofacial clefts in a Chinese Han population. *Am J Med Genet A* 2010;152A(10):2505-11.
11. Huang Y, Wu J, Ma J, Beaty TH, Sull JW, Zhu L, Lu D, Wang Y, Meng T, Shi B. Association between IRF6 SNPs and Oral Clefts in West China. *J Dent Res* 2009;88(8):715-718.
12. Scapoli L, Palmieri A, Martinelli M, Pezzetti F, Carinci P, Tognon M, Carinci F. Strong evidence of linkage disequilibrium between polymorphisms at the IRF6 locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate, in an Italian population. *Am J Hum Genet* 2005;76(1):180-3.
13. Jugessur A, Rahimov F, Lie RT, Wilcox AJ, Gjessing HK, Nilsen RM, Nguyen TT, Murray JC. Genetic variants in IRF6 and the risk of facial clefts: single-marker and haplotype-based analyses in a population-based case-control study of facial clefts in Norway. *Genet Epidemiol* 2008;32(5):413-24.
14. Hering R and Grundmann K. The IRF6 p.274V polymorphism is not a risk factor for isolated cleft lip. *Genet Med* 2005;7(3):209; author reply 209-10.
15. Paranaíba LM, Bufalino A, Martelli-Júnior H, De Barros LM, Graner E, Coletta RD. Lack of association between IRF6 polymorphisms (rs2235371 and rs642961) and non-syndromic cleft lip and/or palate in a Brazilian population. *Oral Dis* 2010;16(2):193-7.
16. Letra A, Fakhouri W, Fonseca RF, Menezes R, Kempa I, Prasad JL, Mchenry TG, Lidral AC, Moreno L, Murray JC, Daack-Hirsch S, Marazita ML, Castilla EE, Lacey B, Orioli IM, Granjeiro JM, Schutte BC, Vieira AR. Interaction between IRF6 and TGFA genes contribute to the risk of nonsyndromic cleft lip/palate. *PLoS One* 2012;7(9):e45441.
17. Larrabee YC, Birkeland AC, Kent DT, Flores C, Su GH, Lee JH, Haddad J JR. Association of common variants, not rare mutations, in IRF6 with nonsyndromic clefts in a Honduran population. *Laryngoscope* 2011;121(8):1756-9.
18. Birnbaum S, Ludwig KU, Reutter H, Herms S, De Assis NA, Diaz-Lacava A, Barth S, Lauster C, Schmidt G, Scheer M, Saffar M, Martini M, Reich RH, Schiefke F, Hemprich A, Pötzsch S, Pötzsch B, Wienker TF, Hoffmann P, Knapp M, Kramer FJ, Nöthen MM, Mangold E. IRF6 gene variants in Central European patients with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Oral Sci* 2009;117(6):766-9.
19. Salahshourifar I, Sulaiman WA, Zilfalil BA, Halim AS. Contribution of variants in and near the IRF6 gene to the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a Malay population. *Am J Med Genet A* 2011;155A(9):2302-7.
20. Song T, Wu D, Wang Y, Li H, Yin N, Zhao Z. SNPs and interaction analyses of IRF6, MSX1 and PAX9 genes in patients with nonsyndromic cleft lip with or without palate. *Mol Med Rep* 2013;8(4):1228-34.
21. Lu Y, Liu Q, Xu W, Li Z, Jiang M, Li X, Zhao N, Liu W, Sui Y, Ma C, Feng W, Han W, Li J. TGFA and IRF6 contribute to the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in northeast China. *PLoS One*. 2013;8(8):e70754. Print 2013. Erratum in: *PLoS One* 2014;9(12):e116257
22. Xu W, Han WT, Lu YP, Feng WH, Dai M. Association of single-nucleotide polymorphisms, rs2235371 and rs2013162, in the IRF6 gene with non-syndromic cleft palate in northeast China. *Genet Mol Res* 2016;15(3).
23. Zhou Q, Li M, Zhu W, Guo J, Wang Y, Li Y, Li S. Association between interferon regulatory factor 6 gene polymorphisms and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a Chinese population. *Cleft Palate Craniofac J* 2013;50(5):570-6.

Management Of Penille Fracture In Emergency Department

Acil Servise Başvuran Penil Fraktür Hastalarında Yaklaşım ve Yönetim

Kürşat KÜÇÜKER¹, SALİH BÜTÜN², Alper ŞİMŞEK²

Göhlisar State Hospital Urology Burdur¹

Department of Urology, Pamukkale University Faculty of Medicine, Denizli²



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kürşat KÜÇÜKER

Göhlisar State Hospital Urology

T: +90 533 142 27 87

E-mail : kursat_kucuker@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 19.03.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 04.04.2022

 Kürşat KÜÇÜKER <https://orcid.org/0000-0002-5558-327X>

 Salih BÜTÜN <https://orcid.org/0000-0002-5969-0371>

 Alper ŞİMŞEK <https://orcid.org/0000-0002-0513-4505>

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2022, 2(1): 20-24 DOI:

Abstract

Introduction

Penile fracture is one of the rare urological emergencies, but it needs attention. Most penile fractures are caused by direct trauma during sexual intercourse. Direct trauma to an erect penis results in increased pressure in the cavernosa. This increased pressure causes the tunica albuginea to rupture. Penile fracture most commonly seen during sexual intercourse in Western societies; In the Middle East and Gulf countries, it is seen at a rate of 65% due to the "taqaandan" (or taghaandan) maneuver. Although the history and physical examination have an important place in the diagnosis, difficulties may be encountered. Our aim in this study is to share our clinical experience and contribute to the literature.

Materials and Methods

Thirty patients who applied to Pamukkale University Medical Faculty Emergency Service between 2009-2022 were evaluated retrospectively. The patients' age, presentation complaints, physical examination findings, duration of admission to the emergency department, radiological imaging procedures, surgical findings performed by the urology, whether there was any accompanying urethral injury, and the location of the fracture detected in the radiological examinations of the patients and the compatibility of the fracture detected during surgery were evaluated..

Results

The mean age of the patients was 42.5±14.2 years. The rate of admission to the emergency department within the first 6 hours was 56.5%. It was observed that the cause of penile fracture was during the sexual history in 56.5%, and the most common physical examination finding was penile hematoma with a rate of 87%. The success rate of penile doppler ultrasonography in clearly evaluating the presence of penile fracture was found to be 39.1%.

Conclusion

The most common cause of penile fracture is sexual intercourse, and the diagnosis is made by typical anamnesis and physical examination. Physical examination, ultrasonography, and if there is doubt, magnetic resonance imaging guides the diagnosis..

Keywords

Penile Fracture, Trauma, Urethral Injury

Özet

Amaç

Penil fraktür nadir ancak dikkat edilmesi gereken ürolojik acillerdendir. Penil fraktürlerin çoğu cinsel ilişki sırasında doğrudan travma ile oluşur. Ereksiyon halindeki bir penise doğrudan travma, kavernoza artan basınçla sonuçlanır. Bu artan basınç, tunika albuginea'nın yırtılmasına neden olur. Batı toplumlarında en sık cinsel ilişki sırasında ve pozisyona bağlı riskin arttığı erekte peniste görülen penil fraktür; ortadoğu, körfez ülkelerinde "taqaandan" (ya da taghaandan) manevrası kaynaklı %65 oranında görülmektedir. Tanıda hikâye ve fizik muayene önemli bir yere sahip olmakla beraber zorluklar ile karşılaşılabilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız klinik deneyimlerimizi literatür eşliğinde paylaşmak ve literatüre katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem

2009-2022 yılları arasında Pamukkale üniversitesi tıp fakültesi hastanesi acil servisine penil fraktür ön tanısı ile başvuran 30 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, acile başvuru süreleri, radyolojik görüntüleme işlemleri, üroloji tarafından uygulanan cerrahi bulguları, üretral yaralanmanın eşlik edip etmediği ve hastalara yapılan radyolojik tetkiklerde saptanan fraktürün yeri ile cerrahi sırasında saptanan fraktürün uyumu değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 42.5±14,2 yıl, acil servise ilk 6 saat içinde başvuru oranları %56,5 olarak saptanmıştır. Penil fraktür nedeninin %56,5 cinsel öykü sırasında olduğu, en sık fizik muayene bulgusunun ise %87 oranında penil hematoma olduğu görülmüştür. Penil doppler ultrasonografinin penil fraktür varlığını net değerlendirme başarısı %39,1 olarak saptanmıştır.

Sonuç

Penil fraktürün en sık nedeni cinsel ilişki olup, tanı tipik anamnez ve fizik muayene ile konulmaktadır. Fizik muayene, ultrasonografi ve şüphe var ise manyetik rezonans görüntüleme tanı koymada yol göstericidir.

Anahtar Kelimeler

Penil Fraktür, Travma, Üretral İnjüri

GİRİŞ

Penil fraktür nadir ancak dikkat edilmesi gereken ürolojik acillerdendir (1). Penil fraktürlerin çoğu cinsel ilişki sırasında doğrudan travma ile oluşur. Ereksiyon halindeki bir penise doğrudan travma, kavernoza artan basınçla sonuçlanır. Bu artan basınç, tunika albuginea'nın yırtılmasına neden olur. Batı toplumlarında en sık cinsel ilişki sırasında ve pozisyona bağlı riskin arttığı erekte peniste görülen penil fraktür; Ortadoğu, Körfez ülkelerinde "taqaandan" (ya da taghaandan) manevrası kaynaklı %65 oranında görülmektedir (2,3). Amer ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir meta-analizde toplam 1948 hastada en sık penil fraktür nedeni olarak %46 ile cinsel ilişkiyi, 2. sırada ise %21 ile zorlu fleksiyon olarak saptamışlardır (4). Diğer nedenler masturbasyon, erekte haldeyken yatakta dönme, erekte penisin pantolana yerleştirme gibidir. Hastaların başvuru anında verdiği klasik hikâye bulguları: cinsel ilişki sırasında tunikanın yırtılması ile oluşan bir çattırtı sesi işitmesi, ardından hızlıca gelişen bir ağrı ile bir detümesans oluşması ve deri altı kanamaya bağlı oluşan "patlıcan deformitesi" olarak da adlandırılan hematomdur (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oran her yıl 500-600 yeni vaka olarak tahmin edilmektedir (6). Eskiden penil fraktür konservatif olarak takip edilirdi, ancak %30'lara kadar ulaşan erektil disfonksiyon (ED), plak oluşumu, ağrılı ereksiyon, eğrilik ve enfekte hematoma gibi morbidite nedenleri ile günümüzde acil cerrahi eksplorasyon ve tunika defekt onarımı yapılmaktadır (4). Yine erken cerrahi onarım hastanın seksüel aktiviteye dönüş süresini kısaltmaktadır.

Genel olarak, hastanın öyküsü ve fizik muayenesi penil fraktür ön tanısına ulaşmak için yeterlidir. Radyolojik yöntem olarak manyetik rezonans (MR), ultrasonografi, kavernosografi veya retrograd ürografi (üretal yaralanma şüphesinde) kullanılabilir.

Bu çalışmadaki amacımız klinik deneyimlerimizi literatür eşliğinde paylaşmak ve literatüre katkıda bulunmaktır

MATERYAL VE METOD

2009-2022 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi tıp fakültesi hastanesi acil servisine penil fraktür ön tanısı ile başvuran 30 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yerel etik kurul onayı alındı. Hastaların yaş, başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, acile başvuru süreleri, radyolojik görüntüleme işlemleri, üroloji tarafından uygulanan cerrahi bulguları, üretral yaralanmanın eşlik edip etmediği ve hastalara yapılan radyolojik tetkiklerde saptanan fraktürün yeri ile cerrahi sırasında saptanan fraktürün uyumu değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 18 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma (SD), sayı, yüzde kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 42.5 ± 14.2 yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların acil servise başvuru süreleri; ilk 6 saat içinde hastane başvuru oranları %56,5, 6 saat geçtikten sonra başvuru oranı ise %43,5 olarak saptanmıştır. Acil servise başvuru bulguları incelendiğinde hastaların %73,9 ile en sık peniste morarma şikayetini belirttikleri, ayrıntılı anamnez sorgulamasında ise %56,5 cinsel öykü sırasında olduğu, %39,1 ani gelişen ereksiyon kaybı (detümesans) varlığı ve %30,4 penisten ses gelmesi bulguları saptanmıştır. Hastaların acil servise yapılan fizik muayene bulgularında; hastaların %87'sinin de penil hematoma, %13'ünün de perianal/skrotal hematoma saptanmıştır. Hastaların acil başvuru bulguları ve özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların %30,5'üne herhangi bir görüntüleme yöntemi yapılmadan anamnez ve fizik muayene bulguları ile operasyona alınmıştır. %69,5'ine penil doppler ultrasonografi yapılmıştır. Görüntüleme yönteminde penil doppler ultrasonografinin fraktür varlığını net değerlendirme başarısı %39,1 olarak saptanmıştır. %56,6 hastada ise hematoma varlığı nedeni ile fraktür hattı net görülemediği belirtil-

miş, %4,3 hastada ise penil doppler bulgusu normal olarak raporlanmasına rağmen klinik öykü ve perianal/skrotal bölgedeki hematoma varlığı penil fraktürü şüphesi nedeni ile cerrahi öncesi Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilerek tanısı konulmuştur. USG'de fraktür varlığı net vurgulanan hastaların, cerrahi uygulanması sonrası yapılan fraktür yeri korelasyonunda ise %50 başarılı olduğu gözlemlenmiştir. %8,7 hastada penil fraktüre üretral yaralanma eşlik ettiği acil servisteki klinik muayenede saptanmıştır.

Tablo 1 Hastaların acil başvuru bulguları ve özellikleri

		%
Başvuru Şikâyeti	Peniste Morarma	73,9
	Peniste Şişlik	15,7
	Ağrı	10,4
Acil Servise Başvuru Zamanı	<6 Saat	56,5
	>6 SAAT	43,5
Gerçekleşme Şekli	Travmatik Koitus	56,5
	Masturbasyon	27,8
	Bükme Hareketi	14,4
	Diğer	1,3
Bulgular	Ani Gelişen Ereksiyon Kaybı	39,1
	Penisten Ses Gelmesi	30,4
	Hematoma	30,5
Hematoma Şekli	Penil	87
	Perianal/Skrotal	13

TARTIŞMA

Bu çalışma ile, acil servis başvuruları içinde çok nadir görülen, toplumsal olarak utanma duygusu nedeni ile de başvuruda gecikmeye neden olan penil fraktür olgularının tanı ve tedavisindeki yaklaşımı olgular ve güncel literatür bilgilerini de gözden geçirerek sunmayı amaçladık. Penil fraktür, erekte penisin zorlanarak bükülüp kıvrılmasıyla korpus kavernozumun rüptüre olması sonucu gelişen ve acil cerrahi gerektiren bir travmadır. Penis flask halde iken tunika albugineanın kalınlığı 2.4 mm olup, ereksiyon halinde bu kalınlık 0.25-0.5 mm kadar gerilemektedir. Bu durum, flask halde güvenlikte olan penisi, ereksiyon halinde fizyolojik olmayan eğilmelere karşı hassas hale getirmektedir. Erekte peniste, korpus kavernozum içi basınç

1.500 mmHg lara kadar ulaşabilmekte bu da olası travma ve bükülmelerde kavernal yaralanma ihtimalini arttırmaktadır. (2) Anamnez ve klinik muayene tanıda büyük önem taşır ve altın standarttır. Seksüel ilişki sırasında duyulan “çatırtı sesi”, şiddetli ağrı ve penil detümesans tipik klinik bulgulardır. Ayrıca ödem, hematoma ve penil deformite de eşlik edebilir. Eksternal meatusta kanama, hematüri ve zorlanarak işeme semptomları da varsa beraberinde üretral travma akla getirilmeli gerekli olgular retrograd üretrogram değerlendirilmelidir (7).

Muayenede; peniste ödem ve karşı tarafa penil deviasyon görülür. Palpasyonla hematoma üzerini örten penis derisi elde yuvarlanma hissi verebilir ve bu duruma “rolling sign” adı verilir. Buck fasyası dışına kan ekstrasvazasyonu olmuşsa perinede “kelebek şekli” görünümü oluşabilir. Biz de hastalarımızda her iki bulguyu da saptayabildik.

Amer ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir meta-analizde toplam 1948 hastada en sık penil fraktür nedeni olarak %46 ile cinsel ilişkiyi, 2. sırada ise %21 ile zorlu fleksiyonu saptamışlardır (4). Mydlo ve arkadaşları penil fraktürlerin %58-94'ü seksüel ilişki esnasında olduğunu belirtmişlerdir (8). Daniel ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise %86 cinsel ilişki sırasında olduğunu saptamışlardır (9). Biz de acil servise başvuran hastalarımızda en sık cinsel ilişki öyküsünü saptadık.

Penil fraktür ile birlikte üretra yaralanmasını; Zargooshi ve arkadaşları %3, Eke %38, Daniel ve arkadaşları %27,7, Amer ve arkadaşları ise %6,4 olarak saptamışlardır (4-9,10,11). Biz de acil servisimize başvuran hastalarımız içinde %8,7 ile literatüre benzer oranlarda saptamış bulunmaktayız.

Fizik muayene bulguları ve hastanın vereceği tipik hikâye ile penis fraktürü tanısı kolaylıkla konulabilmektedir. Tunika albuginea hasarının tam olarak ortaya konulabilmesi için görüntüleme yöntemlerinden faydalanılabilir. Ultrasonografi kolay uygulanabilen bir yöntemdir, fakat her zaman tunikal hasarı tespit edemeyebilir ve bazı olgularda penisteki ağrı nedeniyle uygulanması zordur. Yapılan çalışmalarda %86 gibi bir oranda defekti saptadığı belirtilmiştir (9). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), penis

travması olan hastalarda multiplanar olması ve mükemmel yumuşak doku kontrastı nedeniyle uygun bir yöntemdir (12). Yüksek doğruluğa rağmen, MRG penil travmanın değerlendirilmesinde, pahalı olması ve acil durumlarda ulaşmanın zorluğu nedeni ile her zaman kullanılmaz. Öte yandan, ultrasonografi kolay ve tekrarlanabilir bir morfolojik ve fonksiyonel değerlendirmeye izin vermesine rağmen doğruluğu MRG'ye göre daha düşük sonuçlar vermektedir. (13) Literatürde ultrasonografinin başarısı, sübjektif olması nedeni ile farklı oranlarda verilmekte olup biz de çalışmamızda ultrasonografinin fraktür varlığını net değerlendirme başarısını %39,1 olarak saptadık.

Penil fraktürün cerrahi onarımı, ilk olarak Fetter ve Gartman tarafından 1936'da tanımlanmıştır. Eskiden penil fraktür konservatif olarak takip edilirdi, ancak %30 'lara kadar ulaşan erektil disfonksiyon (ED), plak oluşumu, ağrılı ereksiyon, eğrilik ve enfekte hematoma, korpus kavernosum fibrozisi, penisin semptomatik skarları veya kurvatür gibi morbidite nedenleri ile günümüzde acil cerrahi eksplorasyon ve tunikal defekt onarımı yapılmaktadır (4,14-17) Bunun yanı sıra görüntüleme yöntemleri ile gösterilen 5 mm den küçük rüptürler konservatif olarak izlenebilir. Tunikal rüptür iyileşene kadar ereksiyonları bastırmak için elastik bandaj ile sıkı pansumanlar, anti-androjenler uygulanabilir. Ancak bu yaklaşım, vakalarda artmış oranlarda meydana gelebilen, korpus kavernosum fibrozisi, gecikmiş kordi ve plak oluşumu gibi önemli komplikasyonlarla ilişkilidir. (17) Konservatif tedaviyle ilişkili yüksek komplikasyon insidansı nedeniyle, penil fraktür hastalarına erken cerrahi onarım önerilmelidir. Ayrıca hastalara tam iyileşmenin gerçekleşmesi için en az 6 hafta cinsel ilişkiden uzak durması gerektiği anlatılmalıdır. Erken cerrahi onarımdan sonraki uzun vadeli sonuçlar mükemmeldir, hastaların %5'inden azında postoperatif penil eğrilik ve %1'den azında erektil disfonksiyon ortaya çıkar. (18)

Sonuç olarak, penil fraktürün en sık nedeni cinsel ilişki olup, tanı tipik anamnez ve fizik muayene ile konulmaktadır. Üretral yaralanma şüphesi varlığında retrograd üreterografi çekilmesi faydalı olacaktır (7). Fizik muayene ve USG ve şüphe var ise MRG tanı koymada yol göstericidir.

Etik Kurul izni : 15 Mart tarihli sayı E-60116787-020-184982 nolu Pamukkale Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu izni vardır.

Teşekkür ve çıkar çatışması : Çalışmamız için herhangi bir hibe veya başka bir destek kaynağı almadık.

Sayın Doç Dr. Yusuf Özlülerden 'e bilimsel katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Çalışmamızda çıkar çatışması yoktur.

References

1. Diaz KC, Cronovich H. Penis Fracture. [Updated 2021 May 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551618/>
2. De Luca, Francesco, et al. "Functional outcomes following immediate repair of penile fracture: a tertiary referral centre experience with 76 consecutive patients." *Scandinavian Journal of Urology* 51.2 (2017): 170-175.
3. El-sherif AE, Daulets M, Allowneh N, et al. Management of fracture of the penis in Qatar. *Br J Urol* 1991;68:622-5.
4. Tarik Amer, Rebekah Wilson, Piotr Chlosta, Salah AlBuheissi, Hasan Qazi, Michael Fraser, Omar M. Aboumarzouk. Penile Fracture: A Meta-Analysis. *Urol Int* 2016;96:315-329
5. Koifman L, Barros R, Júnior RA, Cavalcanti AG, Favorito LA: Penile fracture: diagnosis, treatment and outcomes of 150 patients. *Urology* 2010; 76: 1488-1492.
6. Aaronson DS, Shindel AW. U.S. national statistics on penile fracture. *J Sex Med.* 2010;7:3226.
7. Ahmadnia H, Younesi Rostami M, Kamalati A, Imani MM: Penile fracture and its treatment: is retrograde urethrography necessary for management of penile fracture? *Chin J Traumatol* 2014; 17: 338-340.
8. Mydlo JH. Surgeon experience with penile fracture. *J Urol* 2001;166:526-8.
9. Daniel E. W. Swanson, A. Scott Polackwich, Brian T. Helfand, Puneet Masson, James Hwong, Daniel D. Dugi III. Penile Fracture: Outcomes of Early Surgical Intervention. *UROLOGY* 2014;84(5):1117-21.
10. Zargooshi J. Penile fracture in Kermanshah, Iran: report of 172 cases. *J Urol* 2000;164:364-6
11. Eke N. Fracture of the penis. *Br J Surg* 2002;89:555-65.
12. Choi MH, Kim B, Ryu JA, Lee SW, Lee KS. MR imaging of acute penile fracture. *Radiographics* 2000;20:1397-405
13. Dell'Atti L, Scarcella S, Argalia G, et al. Rupture of the cavernous body diagnosed by contrast-enhanced ultrasound: Presentation of a clinical case. *Arch Ital Urol Androl.* 2018; 90:143-144.
14. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho, et al. Guidelines Associates: EAU Sexual and Reproductive Health Guidelines 2020.
15. Yamaçake KG, Tavares A, Padovani GP, et al. Long-term Treatment Outcomes Between Surgical Correction and Conservative Management for Penile Fracture: Retrospective Analysis. *Korean J Urol.* 2013; 54:472-76.
16. Gamal WM, Osman MM, Hammady A, et al. Penile fracture: long-term results of surgical and conservative management. *J Trauma.* 2011; 71:491-93.,
17. Panella Paolo, Pepe Pietro, Pennisi Michele. Diagnosis and treatment of penile injury: Ten years experience of an emergency department. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia,* 2020, 92.3.
18. Bella AJ, Shamloul R. Addressing the barriers to optimal management of penile fracture. *Can Urol Assoc J* 2013;7:258-

Right Colon Tumor Caused Lower Gastrointestinal Massive Bleeding

Alt Gastrointestinal Masif Kanamalara Neden Olan Sağ Kolon Tümörü

Tolga KALAYCI¹, Turgut ANUK¹

Erzurum Regional Education and Research Hospital¹

Yazışma Adresi / Correspondence:

Tolga KALAYCI

Erzurum Regional Education and Research Hospital, Erzurum, Türkiye

E-mail : dr.tolgakalayci@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 25.02.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 16.03.2022



 Tolga KALAYCI <https://orcid.org/0000-0002-6977-1757>

 Turgut ANUK <https://orcid.org/0000-0002-8903-9993>

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2022, 2(1):33-37 DOI:

Abstract

Colon cancer is a major health problem all over the world. Colon cancer can be diagnosed with an elective diagnosis as well as during emergencies such as perforation, obstruction or bleeding. Tumor-related bleeding is usually seen in right colon tumors, while left colon tumors usually present with obstructive symptoms. In this case report, it is aimed to present the diagnosis and treatment process of massive lower gastrointestinal bleeding caused by a giant right colon tumor. A 57-year-old male was admitted to general surgery clinic with lower gastrointestinal massive bleeding. He had hypotension, tachycardia and lower hemoglobin level (5.4 g/dL). He became hemodynamically stable after intravenous fluid replacement and blood product transfusion. After evaluation with colonoscopy and computed tomography, he had resectable giant right colon tumor. Emergency right hemicolectomy with anastomosis was performed. He was discharged on the 6th postoperative day. Pathology of the operation material was consistent with adenocarcinoma. The tumor dimensions were 120*80*25 mm. Surgical border was negative and there was a metastatic lymph node with 49 reactive lymph node.

Keywords

Colon tumor, Gastrointestinal bleeding, Hemodynamic shock

Özet

Kolon kanseri tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Kolon kanseri, elektif bir tanı ile teşhis edilebileceği gibi, perforasyon, tıkanıklık veya kanama gibi acil durumlarda da konulabilir. Tümöre bağlı kanamalar genellikle sağ kolon tümörlerinde görülürken, sol kolon tümörleri genellikle obstrüktif semptomlarla karşımıza çıkar. Bu olgu sunumunda dev bir sağ kolon tümörünün neden olduğu masif alt gastrointestinal sistem kanamasının tanı ve tedavi sürecinin sunulması amaçlanmıştır. 57 yaşında erkek hasta alt gastrointestinal masif kanama ile genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Hipotansiyon, taşikardi ve düşük hemoglobin (5,4 g/dL) vardı. Hasta intravenöz sıvı replasmanı ve kan ürünü transfüzyonundan sonra hemodinamik olarak stabil hale geldi. Kolonoskopi ve bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildikten sonra hastada rezektabl dev sağ kolon tümörü mevcuttu. Anastomoz ile birlikte acil sağ hemikolektomi yapıldı. Postoperatif 6. günde hasta taburcu edildi. Ameliyat materyalinin patolojisi adenokarsinom ile uyumluuydu. Tümör boyutları 120*80*25 mm idi. Cerrahi sınır negatif, 1 metastatik lenf nodu ve 49 reaktif lenf nodu mevcuttu.

Anahtar Kelimeler

Kolon tümörü, Gastrointestinal kanama, Hemodinamik şok.

INTRODUCTION

Colon cancer is a major health problem all over the world. Due to Cancer Statistics 2021 report of Siegel et al., 104,270 new colon cancer cases are thought to be seen in the USA. Also, at the same report it is estimated that 52,980 people will die due to colon cancer in the USA. In addition, colon cancer ranks 3rd in the world due to the number of new cases of both sexes of all ages in 2021 with 8 percent. On the other hand, colon cancer ranks 3rd in the world due to the number of deaths of both sexes of all ages, 9% at males and 8% at females (1).

MATERIAL and METHODS

A 57-year-old male was admitted to general surgery clinic of Erzurum Regional Education and Research Hospital, Erzurum, Turkey in September 2021 with massive rectal bleeding for 2 days. He had abdominal pain, occasional nausea and vomiting for about 6 months. However, he had not been admitted to the hospital before because of these symptoms. He had no additional disease and operation history.

On evaluation, vital findings of the patient were as follows: blood pressure: 78/45 mm Hg, pulse rate: 122 beats per minute, oxygen saturation on room air: 94%, and body temperature: 36.9o Celsius. On abdominal physical examination, the patient had abdominal tenderness in deep palpation and a palpable mass in the right lower quadrant. He had hematochezia on digital rectal examination. Other system examinations were normal.

Laboratory tests showed severe anemia (hemoglobin level of the patient was 5.4 g/dL). Prothrombin time, creatinine, and urea levels were within the normal ranges. The patient was admitted in the intensive care unit (ICU). Intra venous fluid resuscitation and blood transfusion, requiring 5 packed red blood cells unit in 24 hours, was started. There was no evidence of bleeding in the inserted

nasogastric tube. After blood transfusion, his hemoglobin levels increased to 10.2 g/dL. His vital findings were as follows: blood pressure: 118/75 mm Hg and pulse rate: 102 beats per minute. After the patient's vital signs were stabilized, endoscopy and colonoscopy were performed to investigate the bleeding focus. There was no feature other than antral gastritis in endoscopy, but a tumoral mass occluding almost the entire lumen was found in the right colon in colonoscopy. However, there was no active bleeding focus. A computed tomography with contrast enhancement showed a right colon carcinoma 100*80 mm in size (Figure 1).



Figure 1. A right colon carcinoma 100*80 mm in size on computed tomography scan.

In addition, a 4 mm hypodense lesion at segment 4A of liver without lymph node metastasis was detected. Surgery was planned for the patient, and right hemicolectomy was performed with ileotransversostomy (Figure 2). A drain was inserted into right pararectal area. He was taken to the intensive care unit in the postoperative period. Oral intake was regained on the 3rd postoperative day. The drain was removed on the 5th postoperative day, and he was discharged on the 6th postoperative day.



Figure 2. Operation material of right colon tumor.

Pathology of the operation material was consistent with adenocarcinoma. The tumor dimensions were 120*80*25 mm. Surgical border was negative and there was a metastatic lymph node with 49 reactive lymph node

DISCUSSION

Lower gastrointestinal (GI) bleeding originates from the organs distal to the ligament of Treitz (5). 85% of lower GI bleedings originate from the colon, 10% from the upper GI tract, and 5% from the small intestine (6). The incidence of GI bleeding is 20-27/100.000, and it increases with age. Mortality reaches up to 10 percent with increasing age (7).

Patients usually present with bright red bleeding (hematochezia) noticed in the rectum (90%). Hematochezia is the most common finding of lower GI bleeding (8). The majority of patients (85%) have self-limiting hemodynamically insignificant bleeding, as in hemorrhoids, colon polyps, colon cancer, or colitis. Only 15% of patients have severe, hemodynamically significant, ongoing hematochezia (9). In our case, a bleeding case included in this 15% group is presented.

Colonic bleeding focus can be detected in 74% of patients. In severe bleeding from the colon detected by colonoscopy or angiography, 75% of the bleeding is in the right colon. Despite intensive diagnostic evaluations, 6% of patients with severe hematochezia cannot detect a bleeding focus (10). In this case, no active bleeding focus at tumour was seen by colonoscopy, but the tumor detected in the right colon in the computed tomography scan was thought to be the focus.

Vital signs should be evaluated for the presence of shock or orthostatic hypotension. Determining the volume of blood loss is the most important parameter in a patient with active GI bleeding (11). Mortality is highest in the first few hours in acute bleeding. Therefore, volume

replacement should be as early and adequate as possible. The abdomen should be palpated for tenderness (ischemic colitis, perforation) and mass (malignancy). With rectal examination, stool color and presence of blood in stool, hemorrhoids, tumor in anal canal and rectum, anal fissure and fistula should be evaluated (10). Fresh blood or clot from the rectum suggests lower GI bleeding or massive upper GI bleeding. If upper GI bleeding is severe and bowel movements are rapid, passage in the form of hematochezia may be seen. Upper GI tract bleeding should be excluded in the patient presenting with hematochezia with nasogastric lavage (11).

Laboratory findings are helpful in determining the degree of bleeding and possible bleeding site, as well as in directing treatment (6). Laboratory tests include complete blood count, urea, creatinine, transaminases, bilirubin, albumin, coagulation studies, prothrombin time, partial thromboplastin time and bleeding time. Abnormal liver enzymes may predispose the clinician to a previously undiagnosed liver disease and consequent varicose bleeding. Frequent evaluation of hematocrit values is useful in evaluating whether bleeding continues or bleeding has started again. It also provides important clues to the clinician about transfusion of blood, fresh frozen plasma or platelets. Electrocardiographic examinations are important in patients with cardiac risk factors. Chest and abdominal radiographs should be taken in patients with suspected perforation or obstruction (12).

Although many different methods have been developed in the diagnosis and treatment of lower GI bleeding, the only consensus is that the bleeding site must be determined. Anoscopy, flexible sigmoidoscopy, colonoscopy, enteroscopy, angiography and nuclear scintigraphy are helpful in determining the localization of bleeding (10). In addition, pathologies that may be encountered according to the age of the patient can be known. Diverticulitis bleeding is the most common cause before geriatric age (adults to 60 years of age), and angiodysplasia is the most

common pathology after adults older than 60 years (13). However, as in our case, colon malignancy should be kept in mind as a bleeding etiology independent of geriatric age.

The first thing to do in the treatment of lower GI bleeding is to control the hemodynamic parameters of the patient (14). Aggressive fluid replacement and, if necessary, blood transfusion (erythrocyte suspension and/or fresh frozen plasma) should be given to hemodynamically unstable patients. Emergency surgery should be performed in patients who need more than 4 units of erythrocyte suspension in 24 hours, continuation of bleeding despite transfusion of more than 1500 ml at the initial resuscitation, bleeding that does not stop for 72 hours and significant bleeding that recurs within 1 week (15). Emergency surgery is required in 10-20% of lower GI bleeding. For ideal surgical treatment, the cause and location of bleeding should be known. The patient should be hemodynamically stable, the part to be resected should be known beforehand. Otherwise, bleeding recurs in 75% of blind resections and mortality increases to 57% (16).

In the past, surgery was the first option for lower GI bleeding, but today it has become the last option with the development of radiology and endoscopy. In surgical treatment, resection of the pathological bowel segment should be performed in cases with known bleeding focus, and total or subtotal colectomy should be performed in patients with unknown bleeding focus (17). In our case, right hemicolectomy with ileotransversostomy was performed because the bleeding localization was in the right colon and the patient was suitable for surgery according to tumor staging.

CONCLUSION

Massive lower GI bleeding from a right colon tumor that is not properly treated can be mortal. The first thing to

do in the treatment of lower GI bleeding is to control the hemodynamic parameters of the patient. Aggressive fluid replacement and, if necessary, blood transfusion (erythrocyte suspension and/or fresh frozen plasma) should be given to hemodynamically unstable patients. Bleeding focus should be determined in patients who are stable after fluid and blood replacement. However, emergency surgery should be applied in patients who are unstable despite replacement.

The case has never been presented anywhere before.

Funding: No funding declared.

Conflicts of interest/Competing interests: All authors no conflict of interest/competing interests.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer Statistics, 2021*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(1):7-33.
2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (Access time: 01/01/2022).
3. Gainant A. Emergency management of acute colonic cancer obstruction. *Journal of visceral surgery*. 2012;149(1):e3-e10.
4. Yang X-F, Pan K. Diagnosis and management of acute complications in patients with colon cancer: bleeding, obstruction, and perforation. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2014;26(3):331.
5. Hur S, Jae HJ, Lee M, Kim H-C, Chung JW. Safety and efficacy of transcatheter arterial embolization for lower gastrointestinal bleeding: a single-center experience with 112 patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2014;25(1):10-9.
6. Ghassemi KA, Jensen DM. Lower GI bleeding: epidemiology and management. *Current gastroenterology reports*. 2013;15(7):333.
7. Federica G, de'Angelis Nicola KS, Marco M, di Mario Francesco LG, Alessia G, Fabiola F, et al. Clinical approach to the patient with acute gastrointestinal bleeding. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2018;89(Suppl 8):12.
8. Ray-Offor E, Elenwo SN. Endoscopic Evaluation of Upper and Lower Gastro-Intestinal Bleeding. *Nigerian Journal of Surgery*. 2015;21(2):106-10.
9. Strate LL. Lower GI bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterology Clinics*. 2005;34(4):643-64.
10. Gençosmanoğlu R, İnceoğlu R. Diagnosis and treatment of acute lower gastrointestinal bleeding. *Marmara Medical Journal*. 2001;14(2):119-30.
11. Kim BSM, Li BT, Engel A, Samra JS, Clarke S, Norton ID, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2014;5(4):467.
12. DiGregorio AM, Alvey H. *Gastrointestinal Bleeding*. StatPearls [Internet]. 2020 (Access time: 01/01/2022).
13. Aghighi M, Taherian M, Sharma A. Angiodysplasia. 2019.
14. Strate LL, Gralnek IM. Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111(4):459.
15. Moss AJ, Tuffaha H, Malik A. Lower GI bleeding: a review of current management, controversies and advances. *International journal of colorectal disease*. 2016;31(2):175-88.
16. Marion Y, Lebreton G, Le Pennec V, Hourna E, Viennot S, Alves A. The management of lower gastrointestinal bleeding. *Journal of visceral surgery*. 2014;151(3):191-201.
17. Raphaeli T, Menon R. Current treatment of lower gastrointestinal hemorrhage. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2012;25(04):219-27.