



TIP FAKÜLTESİ
Faculty of Medicine

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ / ATATÜRK UNIVERSITY

CERRAHİ TIP BİLİMLERİ DERGİSİ

ATATÜRK UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
JOURNAL OF SURGICAL
MEDICAL SCIENCES

e-ISSN: 2822-3519

Aralık / December 2022

Cilt/Volume 01

Sayı/Issue 03

ÖNSÖZ

Değerli Okurlar

Yayın hayatına dinamik bir şekilde başlayan dergimiz, deneyimli ve çalışkan bir ekip ile istikrarla yayın hayatını sürdürmekte ve kısa sürede ulusal ve uluslararası bilimsel indekslere katılmayı hedeflemektedir. Cerrahi tıp alanında tanı ve tedavideki güncel gelişmeler, cerrahi yenilikler ve bilim dünyasına katkıda bulunacak çalışmaları ile dergimizin üçüncü sayısını yayınlıyoruz ve siz değerli okurlarımızı aynı zamanda cerrahinin tanı ve tedavi sürecinden hasta ve hasta yakını yönetimine uzanan bir yolculuğa davet ediyoruz.

Sevgili okurlarımızın ve değerli yazarlarımızın sayesinde ivme kazanan dergimiz yine sizler sayesinde gelişme yolundadır. 2023 yılında da dergimizin yayın tarihleri 4-8-12. aylar olarak güncellenmiştir

Üçüncü sayımızda beş orijinal araştırma makalesi, üç derleme ve olgu sunumunu ilginize sunuyoruz;

-Koroner arter baypas greftleme operasyonu uygulanan hastalarda gelişen postoperatif komplikasyonlar ve D vitamini seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı retrospektif çalışmanın D vitamini eksikliğinin postoperatif dönemde net etkilerinin belirlenmesi için prospektif ve geniş çaplı çalışmaların yapılmasına ilham olabileceğini umut ediyoruz.

-Nikola Tesla'nın gerçekleşen niagara şelalesi düşü gibi nöro-enterik şelale olgusu da bobin yapısındaki barsak duvarında elektrik yüklü nöronların titreşimi ile oluşan birleşik elektromanyetik alan enerjisi, beynin aküsü durumundaki subtalamik çekirdekleri şarz ederek alzheimer ve parkinson hastalığını önlediğini öngörüyor. Bu sonuçların parkinson cerrahisini daha ucuz, daha kolay, daha basit ve daha umut verici bir yöntemle indirgemesi ve parkinson hastalığında yeni tedavi modalitelerinin geliştirilebilmesine ilham olması dileğiyle bu ilginç, öncü deneysel çalışmayı ilginize sunuyoruz.

-Subaraknoid kanamanın kaudat çekirdeği besleyen arterlerde spazm oluşturarak iskemik yaralanmaya neden olduğunu ortaya koyan deneysel çalışmanın da dikkatinizi çekeceğini umuyorum.

-Preeklampatik gebelerde maternal kan, fetal kan ve plasental yataktaki malondialdehit düzeylerinin fetomaternal doppler değerleri ile korelasyonunun değerlendirildiği çalışma dikkatinizi çekecektir.

-Sünnet operasyonlarında preoperatif dönemde uygulanan kaudal blok, operasyon sonrasında çocuk hastalarda yeterli düzeyde analjezi oluşturmada etkili bir yöntem olduğunu ortaya koyan çalışma postoperatif sürecin etkin bir şekilde yönetiminde anestezi seçiminde yol gösterici olacaktır.

-Akciğer kanserinin en sık görülen histolojik tipi olan adenokarsinomun tedavi seçimi artık bütünsel olarak histolojik fenotipe ve moleküler genotipe bağlıdır. Klinik, patolojik ve moleküler olarak heterojen olan bu tümörlerin multidisipliner bir yaklaşıma dayanan teşhisinde immünohistokimya ve moleküler tekniklerle desteklenen morfoloji esastır. Akciğer

adenokarsinomlarının heterojen morfolojisine odaklanan bu derlemenin akciğer karsinomunun tanı ve tedavi sürecindeki hekimlere faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

-Hekimlik mesleği hastalara ve yakınlarına kötü haber verme zorunluluğu da taşımaktadır. Kötü haber verme becerisi; kötü haberin uygun bir dille verilmesini ifade eden, belirli gereklilikleri olan bir iletişim becerisidir. Hekimde olması gereken bu beceri, bu zor süreci, hekim hasta ve hasta yakını için kolaylaştırır ve daha kolay kabul edilebilir hale getirir. 'Kötü haber verme' konusundaki bu derleme biz hekimlere bu zorlu süreci kolaylaştırma yöntemlerini sunmakta.

-İskemik doku kayıplarına yol açan bası ülserlerinin oluşumunda önemli faktörleri ortaya koyan ve yine bunların önlenmesi ve tedavisi konusunda da güzel bilgiler bulacağınız 'Bası Ülserleri' derlemesinin uzun tedavi sürecini yönetirken güzel bir rehber olacağını düşünüyorum.

-Ve bu sayımızda 'çocukluk çağı Castleman hastalığı' olgu sunumunu gerçekleştiren patoloji asistanımızın olgusunu zevkle okuyacağınızı düşünüyorum

Günlük çalışmalar içinde aynı zamanda derginin makale kabulü, hakem süreci ve mizanpajındaki her detayla ilgilenen değerli editör arkadaşlarım Doç. Dr. Cem Erkan Çelik ve Doç. Dr. Ali Ahıskaloğlu başta olmak üzere dergimizin editör ekibine, yazarlara ve makalelere hakemlik yapan meslektaşlarıma çok teşekkür ediyorum.

Doç. Dr. Sevilay ÖZMEN

Yayın Kurulu Adına/ Baş Editör

EDİTÖR KURULU

Baş Editor: Doç.Dr. Sevilay Özmen,

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Editör: Doç. Dr. Erkan Cem Çelik,

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Yardımcı Editör: Prof. Dr. Hakkı Ulutaş,

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Yardımcı Editör: Prof. Dr. Mehmet Dumlu Aydın,

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı

Yardımcı Editör: Prof. Dr. Mine Gürsaç Çelik,

İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yardımcı Editör: Prof. Dr. Yakup Kumtepe,

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Yardımcı Editör: Doç. Dr. Ali Ahıskalıoğlu,

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Yardımcı Editör: Doç. Dr. İlknur Çalık,

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Yardımcı Editör: Doç. Dr. Ümit Arslan,

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Yardımcı Editör: Doç. Dr. Pembe Oltulu,

Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Yardımcı Editör: Doç. Dr. Korhan Kılıç,

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Yardımcı Editör: Doç. Dr. Erdem Karadeniz,

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yardımcı Editör: Doç. Dr. Ümit Arslan Nayki,

Erzincan İl Sağlık Müdürlüğü Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İstatistik Editörü: Dr. Öğr. Üyesi Kamber Kaşali Atatürk Üniveritesi Tıp
Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Dil Editörleri:

Arş.Gör. Dr. Merve Zeynep Koday, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak
Burun Boğaz Anabilim Dalı

Arş.Gör. Dr. Numan Bulut, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim
Dalı

İÇİNDEKİLER

ARAŞTIRMA MAKALESİ	
KORONER ARTER BAYPAS GREFTLEME OPERASYONU YAPILAN HASTALARDA POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLARIN VİTAMİN D SEVİYELERİYLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ	73
RETROSPECTIVE EVALUATION OF RELATIONSHIP BETWEEN POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AND VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS PERFORMED CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING OPERATION	
Izatullah JALALZAI, Hakan USTA, Ebubekir SÖNMEZ, İbrahim PİR, Yasin KILIÇ, Ümit ARSLAN [✉] Merve ÇETİN, Bilgehan ERKUT	
NEURO PHYSICAL MECHANISM OF PARKINSON'S DISEASE LINKED WITH WEAK ELECTROMAGNETIC FIELD OF SUBTHALAMIC NUCLEUS INDUCED BY DECREASED CHARGING EFFECT OF NEURENTERIC COIL: PRELIMINARY EXPERIMENTAL STUDY	80
NÖRO-ENTERİK ŞELALENİN ŞARJ EDİCİ ETKİSİNİN AZALMASIYLA GELİŞEN ZAYIFLAMIŞ SUBTALAMİK ÇEKİRDEK ELEKTROMANYETİK ALAN ŞİDDETİNİN PARKİNSON HASTALIĞINDAKİ NÖRO FİZİKSEL ROLÜ: ÖNCÜ DENEYSEL ÇALIŞMA	
Mehmet Dumlu AYDIN [✉] , Mehmet Kürşat KARADAĞ, Mehmet Hakan ŞAHİN, Mete ZEYNAL, Ali AHISKALIOĞLU, Osman Nuri KELEŞ, Sevilay ÖZMEN	
CORRELATION OF MATERNAL BLOOD, CORD BLOOD AND PLACENTAL TISSUE MALONDIALDEHYDE LEVELS WITH FETOMATERNAL DOPPLER VALUES IN PREECLAMPTIC PREGNANT WOMEN	89
PREEKLAMPTİK GEBELERDE MATERNAL KAN, KORDON KANI VE PLASENTAL DOKUDA MALONDIALDEHİT DÜZEYLERİNİN FETOMATERNAL DOPPLER DEĞERLERİ İLE KORELASYONU	
Esra Çınar TANRIVERDİ [✉] , Hamit Alper TANRIVERDİ, Ayşe Semra Demir AKÇA	
EXPLORATION OF CAUDATE NUCLEUS DEGENERATION FOLLOWING SUBARACHNOID HEMORRHAGE: AN EXPERIMENTAL STUDY	97
SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI KAUDAT ÇEKİRDEK DEJENERASYONUNUN ARAŞTIRILMASI: DENEYSEL BİR ÇALIŞMA	
Ayhan KANAT [✉] , Mehmet Hakan ŞAHİN, Mehmet Dumlu AYDIN, Osman Nuri KELEŞ	

SÜNNET OPERASYONLARINDA, BUPIVAKAİN İÇEREN KAUDAL ANESTEZİNİN POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİNLİĞİ: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA	101
POSTOPERATIVE ANALGESIC EFFICACY OF BUPIVACAINE-CONTAINING CAUDAL ANESTHESIA IN CIRCUMCISION OPERATIONS: A RETROSPECTIVE STUDY. Erkan Cem ÇELİK ☒	
DERLEME	
AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARINDA PATERN ANALİZİ VE DERECELENDİRME	105
PATTERN ANALYSIS AND GRADING IN LUNG ADENOCARCINOMAS Sevilay ÖZMEN☒, Funda DEMİRAĞ, Sare ŞİPAL	
KÖTÜ HABER VERME	118
BREAKING BAD NEWS Pınar GÜR SOY GÜVEN☒	
BASI ÜLSERLERİ	122
PRESSURE ULCERS Pınar GÜR SOY GÜVEN☒	
OLGU SUNUMU	
CASTLEMAN'S DISEASE IN CHILDHOOD: A CASE REPORT	125
ÇOCUKLUK ÇAĞI CASTLEMAN HASTALIĞI: OLGU SUNUMU Burçin ERGÜL☒, Sevilay ÖZMEN, Sare ŞİPAL	

KORONER ARTER BAYPAS GREFTLEME OPERASYONU YAPILAN HASTALARDA POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLARIN VİTAMİN D SEVİYELERİYLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

RETROSPECTIVE EVALUATION OF RELATIONSHIP BETWEEN POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AND VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS PERFORMED CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING OPERATION

Izatullah JALALZAI¹, Hakan USTA¹, Ebubekir SÖNMEZ¹, İbrahim PİR¹, Yasin KILIÇ¹, Ümit ARSLAN¹✉, Merve ÇETİN², Bilgehan ERKUT¹

1. Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Erzurum, TÜRKİYE
2. Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Zonguldak, TÜRKİYE

ORCID: 0000-0003-1591-4537, 0000-0001-5173-4694, 0000-0002-3893-7865, 0000-0002-4115-7982, 0000-0003-4657-2496, 0000-0003-0695-5089, 0000-0001-8440-2805, 0000-0002-8771-3112.

PReceived/Geliş Tarihi	Accepted/Kabul Tarihi	Published/Yayın Tarihi
28.09.2022	13.10.2022	30.12.2022

To cite this article / Bu makaleye atıfta bulunmak için:

Jalalzai I, Usta H, Sonmez E, Pir I, Kılıç Y, Arslan U, Cetin M, Erkut B. Koroner arter baypas greftleme operasyonu yapılan hastalarda postoperatif komplikasyonların vitamin d seviyeleriyle ilişkisinin retrospektif değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi. 2022; 1(3): 73-79

Abstract

Giriş: Vasküler yapılar üzerindeki negatif etkileri nedeniyle düşük Vitamin D (VD) düzeyleri koroner arter hastalığı (KAH) için önemli bir risk faktörü kabul görmesine rağmen, VD eksikliğinin koroner arter baypas greftleme (KABG) operasyonlarının postoperatif komplikasyonları ile ilişkisi net değildir. Çalışmada KABG uygulanan hastalarda gelişen postoperatif komplikasyonlar ve VD seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı. **Materyal ve Metot:** KABG operasyonu planlanan ve preoperatif dönemde VD seviyeleri ölçülmüş olan 150 hasta çalışmaya alındı. Veriler retrospektif incelenerek, VD seviyelerine göre 150 hasta kontrol grubu (Grup A; 25-80 ng/mL) ve VD eksikliği grubu (Grup B; <25ng/mL) olarak ikiye ayrıldı. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif veriler kaydedildi. İlk 30 gün içindeki hasta kayıpları ölüm, hastanede kalış süresi boyunca gelişen istenmeyen olaylar da komplikasyon olarak değerlendirildi. **Bulgular:** VD düzeyi 25-80 ng/mL olan Grup A'da 75 hastanın (erkek/kadın; 53/22) yaş ortalaması 60.2±9.2 yıl ve VD değerleri <25 ng/mL olan Grup B'de 75 hastanın (erkek/kadın; 48/27) yaş ortalaması 62.08±8.9 yıl idi. Cinsiyet (p=0,243), yaş (p=0,232), vücut kitle indeksi (VKI; p=0,137), EuroScore (p=0,512) açısından gruplar arasında fark yoktu. Ortalama VD seviyeleri Grup A'da 42.6±13.8 ng/mL ve Grup B'de 10.08±5.7 ng/mL ölçüldü. (p<0,01) Kardiyopulmoner baypas (KPB; p=0,874) ve aortik kros klemp (AKK; p=0,495) süreleri Grup B'de daha uzundu. Yapılan anastomoz sayısı Grup A'da 3,27±0.79 ortalama ile Grup B'den (2.80±0.88) daha fazlaydı (p=0,01) ancak Grup B'de daha çok hastada pozitif inotropik destek gereksinimi olduğu görüldü. (p=0,03) Kümülatif mortalite oranımız %3,3 (Grup A/B:2/3) tespit edildi. **Sonuç:** VD'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, VD eksikliğinin vasküler yapılarda yaptığı patolojik değişikliklerin KABG operasyonlarını daha komplike hale getirebileceği akıldadır. VD eksikliğinin postoperatif dönemde net etkilerinin belirlenmesi için prospektif ve geniş çaplı çalışmalarla ihtiyaç olduğu görüşündeyiz

Anahtar kelimeler; Vitamin D, koroner arter hastalığı, koroner arter baypas greft, komplikasyon

Özet

Objectives: Although low levels of Vitamin D (VD) are considered an important risk factor in coronary artery disease (CAD) due to its negative effects on vascular structures, the relationship between VD deficiency and postoperative complications of coronary artery bypass grafting (CABG) operations is not clear. In present study, we aimed to investigate the relationship between postoperative complications and VD levels in patients who underwent CABG. **Methods:** 150 patients who were decided to have CABG operation and whose VD levels were measured in the preoperative period were included in the study. The data were analyzed retrospectively, and 150 patients were divided into control group (Group A; 25-80 ng/mL) and VD deficiency group (Group B; <25ng/mL) according to their VD levels. Preoperative, intraoperative and postoperative data were recorded. Deaths within the first 30 days were accepted as mortality and morbidity during hospitalization were accepted as complications. **Results:** Group A consisted of 75 patients (Male/Female; 53/22) with a VD level of 25-80 ng/mL and mean age was 60.2±9.2 years, and Group B consisted of 75 patients (Male/Female; 48/27) with a VD value of <25 ng/mL and mean age was 62.08±8.9 years. There was no difference between the groups in terms of gender (p=0.243), age (p=0.232), BMI (p=0.137), and EuroScore (p=0.512). Mean of VD levels were 42.6±13.8 ng/mL in Group A and 10.08±5.7 ng/mL in Group B. (p<0.01) Cardiopulmonary bypass (CPB; p=0.874) and aortic cross-clamp (ACC; p=0.495) times were longer in Group B. The number of anastomoses was higher in Group A than Group B (3.27±0.79 and 2.80±0.88, respectively) (p=0.01) but the need for positive inotropic support was higher in Group B patients. (p=0.03) The cumulative mortality rate was 3.3% (Group A/B:2/3).

Conclusion: Considering the effects of VD on the cardiovascular system, it should be kept in mind that VD deficiency may make complicate CABG operations due to pathological changes in vascular structures. We think that prospective large-scale studies are needed to determine the net effects of VD deficiency in the postoperative period.

Keywords: Vitamin D, coronary artery disease, coronary artery bypass graft, complication

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü, hayat beklentisinin yükselmesiyle birlikte kalp ve damar hastalıklarının mortalite ve morbidite nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaya devam etmekte olduğunu belirtmektedir. Gittikçe artan koroner arter hastalığı (KAH) oranları nedeniyle koroner arter baypas greftleme (KABG) operasyonları günümüzde hala sık uygulanan prosedürlerdendir.(1)

KABG'nin postoperatif dönemde gelişebilecek komplikasyonları geniş bir yelpazeye sahiptir. Serebrovasküler olaylar, solunum yetmezliği, renal yetmezlik, hematolojik anormallikler, idrar ve yara yeri enfeksiyonları gibi komplikasyonlar morbidite ve mortalite oranlarını yükselterek hem sağlık harcamalarını arttırır hem de hastane yatış süresini uzatarak olumsuz etkilere neden olmaktadır.(2-6)

Vitamin D (VD) eksikliği önemli bir küresel sağlık sorunudur ve klinik olarak %50 oranına kadar tespit edilebilir.(7) VD, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında anahtar rol oynasa da kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi başta olmak üzere birçok sistem için hayati öneme sahiptir.(8) VD eksikliğinin artmış kardiyovasküler risk ve olaylarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu tanımlanmıştır.(9) Bu çalışmada, VD eksikliğinin KABG sonrası gelişen komplikasyonlar ile ilişkisinin olup olmadığını sunmayı amaçladık.

2. MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif karşılaştırmalı çalışma, Helsinki Deklarasyon İlkelerine uygun olarak hastanemiz etik kurulu tarafından (2015/10-82 sayılı karar) onaylandı ve hasta bilgileri kliniğimizin hasta dosyalarından elde edildi. Elektif şartlarda KABG operasyonu planlanan ve preoperatif dönemde VD seviyeleri ölçülmüş olan 150 hasta (46 kadın, 104 erkek), VD seviyelerine göre, kontrol grubu (Grup A; 25-80 ng/mL) ve VD eksikliği grubu (Grup B; <25ng/mL) olarak ikiye ayrıldı. Hastaların, hastane otomasyon sisteminde kayıtları retrospektif olarak incelenerek laboratuvar değerleri, EuroSCORE ortalamaları, ekokardiyografi (EKO) bulguları, vücut kitle indeksi (VKİ; ağırlık/boy² ()) gibi preoperatif; kardiyopulmoner baypas (KPB) ve aortik kros-klomp (AKK) süreleri (dakika), anastomoz sayısı gibi intraoperatif ve hemodinamik parametreler, pozitif inotrop ihtiyacı, mekanik ventilasyon süresi (MVS;saat), drenaj miktarı (cc), yoğun bakım ünitesi (YBKS; gün) ve hastanede kalış süresi (HKS;gün) gibi postoperatif veriler kayıt altına alındı. Yüksek doz pozitif inotrop ihtiyacı, sol ventrikül destek cihazı

(SVDC) gereksinimi, atriyal fibrilasyon (AF) ve diğer aritmilerin gelişimi, serebrovasküler olaylar (iskemik veya kanama), kanama nedeniyle revüzyon, diyaliz ihtiyacı, yara yeri enfeksiyonu, perikardiyal ve plevral effüzyonlar ve ilk 30 gün içinde mortalite postoperatif gelişen komplikasyon olarak tanımlandı.

Operasyon öncesi üç hafta içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü, çalışan kalpte KABG, acil operasyonlar, reoperasyonlar, eş zamanlı kapak operasyonları, hematolojik bozukluklar, kemoterapi ve osteoporoz tanısı olan ve tedavisi alan, ekstrakardiyak arteriyopati, geçirilmiş nörolojik olay öyküsü, kardiyak pace, morbid obez, kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz programında olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Anestezi, cerrahi ve KPB tüm hastalar için aynı yöntemle uygulandı. KPB, ortalama arter basıncı 60-80 mmHg olacak şekilde, membran oksijenatörü ve nonpulsatil roller pompa ile sürdürüldü.

2.1. İstatistiksel Analiz

Veri analizleri IBM® SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21.0 programı ile yapılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı.

3. BULGULAR

Hastaların demografik ve preoperatif klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.(Tablo 1). VD değerleri optimal olan Grup A'da 75 hastanın (erkek/kadın;53/22) yaş ortalaması 60.2±9.2 yıl ve VD değerleri <25 ng/mL olan Grup B'de 75 hastanın (erkek/kadın; 48/27) yaş ortalaması 62.08±8.9 yıl idi. Cinsiyet (p=0,243), yaş (p=0,232), VKİ (p=0,137), EuroScore (p=0,512), ejeksiyon fraksiyonu (EF; p=0,535) açısından gruplar arasında fark tespit edilmedi. 47 hasta sigara içiciydi, hipertansiyon tedavisi alan 47 hastanın 25'i Grup B'de idi (p=0,363). 53 hasta tip 2 diyabetes mellitus (DM) (gruplar arası p=0,247) ve 11 hasta kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) (gruplar arası p=0,267) tedavisi almaktaydı. Hastaların hiçbirinde, geçirilmiş nörolojik olay ve ekstrakardiyak arteriyopati yoktu. Ortalama VD seviyeleri Grup A'da 42.6±13.8 ng/mL ve Grup B'de 10.08±5.7 ng/mL olarak ölçüldü. (p<0,01)

Tüm hastalar, genel anestezi altında ve mediyan sternotomi yöntemi ile KPB kullanılarak opere edildi.

İntraoperatif bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir.(Tablo 2) KPB (sırasıyla, 99.8±25.09 ve 100.5±28.1 dakika; p=0,874) ve AKK (sırasıyla,48.2±14.6 ve 50.08±17.4 dakika; p=0,495) süreleri Grup B'de daha uzun olmasına rağmen her iki grup arasında anlamlı değildi. Tüm hastalarda sol internal torasik arter (LİMA) ve safen ven greftleri kullanıldı. Yapılan anastomoz sayısı Grup A'da 3,27±0.79 ortalama ile Grup B'den (2.80±0.88) daha fazlaydı.(p=0,01) Bu istatistiksel anlamlılık VD'nin vasküler endotel üzerine etkisi ile açıklanabilir.

150 hastanın 11'inde yetersiz kardiyak performans nedeniyle KPB süresi uzamış ve bu hastalarda EKMO ihtiyacı olmadan intraaortik balon pompa kateteri (İABP) kullanılmıştır. 11 hastanın dördü Grup A'da, yedisi Grup B'de idi.(p=0,267) Grup B'deki İABP ihtiyacı olan hastaların beşi kadın hastaydı ve VD değerleri 12 ng/mL'nin altındaydı. KPB sonlandırıldıktan sonra hemodinamik bozukluğu olan hastalara pozitif inotropik destek olarak noradrenalin 0,5 µg/kg/dakika, dobutamin 10 µg/kg/dakika ve dopamin 5 µg/kg/dakika dozunda intravenöz infüzyon olarak başlandı. Grup A'da 5(%6,6), Grup B'de 18(%24) hastanın pozitif inotropik destek ihtiyacı olmuştu.(p=0,03)

İlk 30 gün içinde ölümler mortalite olarak kabul edildi. Kümülatif mortalite oranımız %3,3 (5 hasta) olarak tespit edildi. A grubunda KPB'den ayrılmayan iki hasta kaybedilmiş iken; Grup B'de

yetersiz kardiyak performans ve mekanik ventilatörden ayrılamama nedeniyle üç hasta kaybedildi.(p=0,500) Eksitus olan bir hastada postoperatif SVO ve yoğun bakım ünitesinde kaybedilen üç hastada diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği gelişmiş idi. Hiçbir hastamızda EKMO ihtiyacı olmamıştır.

Hastaların postoperatif verileri Tablo 3'te verilmiştir.(Tablo 3) Her iki grup arasında MVS(p=0,586), YBKS(p=0,116) ve HKS(p=0,102) açısından fark yoktu. 150 hastanın 12'si kanama nedeniyle erken dönemde revüzyona alındı. Tüm hastalarda ilk 12 saatlik ortalama drenaj miktarı 586±120 cc iken; kanama nedeniyle revüzyona alınan 12 hastanın saatlik drenajı 100 cc/h'den fazla idi. Drenaj (p=0,09) ve revüzyon oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Grup A/B: 4/8; p=0,184).

Grup A'da 12 (%16) ve Grup B'de 15 (%20) hastada antiaritmik ilaç tedavisi gerektiren atriyal fibrilasyon (AF) gelişmiş idi.(p=0,336) Antiaritmik olarak amiodorone 1200 mg/gün infüzyonu uygulandı. AF gelişen 27 hastanın 11'i kadındı ve sekizi KOAH tedavisi almaktaydı ve 20'sinde %50'den düşük EF değeri mevcuttu.

Postoperatif dönemde en sık safen yerinde yara enfeksiyonu tespit edildi.(Grup A/B:6/12; p=0,104) Üç hastada pnömoni, yedi hastada üriner enfeksiyon gelişmiş iken hiçbir hastada mediastenit görülmedi.

Table 1: Hastaların demografik ve preoperatif klinik özellikleri

Değişken	Vitamin D 25-80 ng/mL (Grup A;n=75)	Vitamin D <25 ng/mL (Grup B;n=75)	p değeri
Yaş (yıl)	60.2±9.2	62.08±8.9	0,232
Erkek/Kadın	53/22	48/27	0,243
VKİ (kg/m ²)	27.4±3.2	28.2±3.2	0,137
Sigara	23(%30,6)	24(%32)	0,500
HT	22(%29,3)	25(%33,3)	0,363
DM	24(%32)	29 (%38,6)	0,247
KOAH	4(%5,3)	7(%9,3)	0,267
EF (%)	50.1±5.1	49.5±6.1	0,535
EuroScore	1.04±0,4	1.09±0.4	0,512
Vitamin D(ng/mL)	42.6±13.8	10.08±5.7	<0,01

VKİ, vücut kitle indeksi; HT, hipertansiyon; DM, diyabetes mellitus; KOAH, kronik obstruktif akciğer hastalığı; EF, ejeksiyon fraksiyonu

Table 2: Statistical documentation of flap viability rates. It is noteworthy that the flap survival rates of the group that received the preoperative ozone group were high

Değişken	Grup A (n=75)	Grup B (n=75)	p değeri
Distal anastomoz sayısı	3,27±0.79	2.80±0.88	0,01
KPB süresi (dakika)	99.8±25.09	100.5±28.1	0,874
AKK süresi (dakika)	48.2±14.6	50.08±17.4	0,495
İABP	4(%5,3)	7(%9,3)	0,267
Pozitif inotrop ihtiyacı	5(%6,6)	18(%24)	0,03

KPB, kardiyopulmoner baypas; AKK, aortik kros-klemp; İABP, intraaortik balon pompa kateteri

Tablo 3: Hastaların postoperative verileri

Değişken	Grup A (n=75)	Grup B (n=75)	p değeri
Drenaj(cc)	570±174	602±115	0,09
Revüzyon	4(%5,3)	8(%10,6)	0,184
Diyaliz	0	3(%4)	0,122
AF	12 (%16)	15 (%20)	0,336
SVO	0	1(%1,3)	0,510
Safen yeri infeksiyonu	6(%8)	12(%16)	0,104
Üriner infeksiyon	2(%2,6)	5(%6,6)	0,221
Pnömoni	1(%1,3)	2(%2,7)	0,17
MVS	5.90±1.2	6.02±1.3	0,586
YBKS	3.42±4.1	4.64±5.1	0,116
HKS	7.62±2.0	8.60±4.6	0,102
Mortalite	2(%2,6)	3(%4)	0,500

AF, atriyal fibrilasyon; SVO, serebrovasküler olay; MVS, mekanik ventilatör süresi; YBKS, yoğun bakım kalış süresi; HKS, hastane kalış süresi

4. TARTIŞMA

Bu çalışma, VD eksikliğinin KABG operasyonlarında anastomoz sayısını etkilediği ve KABG yapılan hastalarda pozitif inotropik gereksinimini arttırdığını ancak KABG sonrası gelişen komplikasyonlarla ilişkisinin anlamlı olmadığını göstermiştir.

VD ile ilişkili bir hastalık olan raşitizmin 1651'de Glisson tarafından tarif edilmesi ile VD'nin önemli bir vitamin olduğu ve VD eksikliğinin küresel bir sorun haline geldiği görülmektedir. Son dekatlarda, VD reseptörleri ve VD aktiveleştirici enzimin keşfi ile VD'nin sadece kemik metabolizması üzerine değil tüm sistemler üzerinde pleiotropik etkilerinin olduğu anlaşılmıştır.

VD eksikliği tanımı, ölçülen VD değerlerine göre yapılmaktadır. Birçok merkezde 25-30 ng/mL altındaki değerler VD eksikliği olarak kabul

edilmektedir ancak Endocrine Society Task Force on Vitamin D kılavuzuna göre VD eksikliğinin eşik

değeri 20 ng/mL olarak belirtilmiştir.(10) Biz, hastalarda VD eksikliği değerini <25 ng/mL olarak belirledik. 25-80 ng/mL değerleri de optimal düzey olarak kabul ettik. Preoperatif VD seviyeleri ölçülmüş hastaları, bu değerlere göre Grup A (25-80 ng/mL) ve Grup B (<25 ng/mL) olarak ikiye ayırdık. Merkezimizde yapılan tüm açık kalp cerrahisi hastalarımız sınıflandırıldı ve izole çalışma popülasyonu elde etmek için sadece KABG operasyonu yapılan hastaları çalışmaya dahil ettik. VD eksikliği çeşitli kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir.(11) Bu etkiler genellikle vasküler endotel üzerinden gerçekleşmektedir. VD eksikliğinin tetiklediği endotel disfonksiyonu, aterosklerozun erken döneminde görülen nitrik oksit etkisinin azalmasına

yol açar.(12) Brøndum-Jacobsen ve ark. (13)'nın 10170 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada, düşük VD düzeylerinin artan iskemik kalp hastalığı, miyokard infarktüsü ve 9 yıllık takip sırasında erken ölüm riski ile ilişkili olduğu açıklanmıştır.(13) VD eksikliğinin endotel üzerindeki negatif etkileri, enflamasyon ve köpük hücre aktivasyonunun fizyolojik şartlar içinde tutulmaması ve aterosklerotik plağın instabilizasyonu koroner damarlarda yaygın stenoza ve damar boyunca incelmelere yol açabilir.(14) Koroner damarların şiddetli patolojisi, KPB kullanılarak uygulanan KABG operasyonlarında, AKK ve KPB'nin uzamasına neden olur. Vasküler yapıların etkilenmesi, KABG anastomozlarının da daha zor yapılmasına yol açar.(15) Çalışmamıza dahil ettiğimiz 150 hastanın tümüne KABG operasyonu uyguladık. KPB (sırasıyla, 99.8±25.09 ve 100.5±28.1; p=0,874) ve AKK (sırasıyla,48.2±14.6 ve 50.08±17.4; p=0,495) süreleri Grup B'de daha uzun olmasına rağmen anlamlı değildi. KPB ve AKK süreleri sayısal olarak anlamlı bulunmasa da yapılan anastomoz sayısı göz önüne alındığında, Grup A'ya göre bu sürelerin yine de daha uzun olduğu düşünülmelidir. Çünkü yapılan anastomoz sayısı, Grup A'da 3,27±0.79 ortalama ile Grup B'den (2.80±0.88) daha fazlaydı.(p=0,01) Bu durum VD eksikliğinin koroner arter hastalığının şiddeti ile ilişkili olduğunu gösterebilir. Benzer şekilde, Dziedzic ve ark.(16), prospektif çalışmalarında (n=637) özellikle 70 yaş ve üzerindeki hastalarda VD eksikliği ile koroner arter hastalığı şiddeti arasında korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Grup B'de ≤2 anastomoz yaptığımız 32 hastanın %65'inin 65 yaş üzerinde ve çoğunun VD seviyesi 15 ng/mL olduğunu tespit ettik. Bu veriler Dziedzic ve ark. (16)'nın çalışmasının desteklemektedir.

VD düzeylerinin miyokardiyal yapı ve fonksiyon üzerindeki etkisi, pleiotropik role bağlanmıştır. Azalan seviyeler artmış miyokardiyal hipertrofi, sistolik ve diyastolik kan basıncı değişiklikleri ve artan endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir.(14) Düşük debi sendromu (DDS), kardiyak debisi <2.5L/dk/mt² ve KB <90mmHg olan, hastayı kardiyopulmoner baypastan ayırmak için yüksek doz inotrop tedavisi ve İABP desteği gerektiren bir sendromdur. Malhotra ve ark.(17), VD eksikliğinin DDS ve İABP kateteri uygulanması ile anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Çalışmamızda Grup A'da dört ve Grup B'de yedi hasta olmak üzere 11 hastada DDS gelişmiştir. Grup B'deki İABP ihtiyacı olan hastaların beşi kadın hastaydı ve VD değerleri 12 ng/mL'nin altında olmasına rağmen her iki grup arasında DDS gelişimi açısından fark tespit etmedik.(p=0,267) Malhotra ve ark.(17)'nin çalışmasında VD eksikliği olan 45 hastanın 10'unda (%22) DDS gelişmesi bizim çalışmamız tarafından desteklenmemektedir. Bu durum, VD eksikliğinin koroner arter hastalığının şiddetini artırması nedeniyle istenen düzeyde

miyokardiyal korumaya olanak tanımamasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak Grup B'deki 18 hastanın pozitif inotrop gereksiniminin Grup A'ya göre (5 hasta) anlamlı olması (p=0,03), VD eksikliğinin miyokard üzerindeki negatif etkisini açıklayabilir.

Atriyal fibrilasyon (AF), hipoksi, artmış enflamasyon, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) disfonksiyonu ve elektrolit dengesizliği gibi nedenlerle KABG sonrası en sık görülen aritmi tipidir. Sevil ve ark. (18), KABG operasyonu yapılmış (n=278) ve AF gelişmiş hastalarda atriyum çapları ve basınçları ile bazı biyokimyasal tetkiklerin AF gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. (18) VD eksikliğinin genel popülasyonda ve özellikle açık kalp cerrahisi hastalarında aritmojenik etkileri literatürde tanımlanmıştır ancak VD ve AF arasındaki ilişkiye ilişkin klinik veriler tartışmalıdır. (15,19) Çalışmamızda %18 (27/150) hastada AF gelişmişti. VD eksikliği olan grupta daha fazla AF görülmesine rağmen istatistiksel fark yoktu.(p=0,336) 27 hastanın 11'inin kadın hasta olması, sekiz hastanın KOAH öyküsü ve 20 hastada <%50 EF değerinin AF gelişimi açısından daha anlamlı olduğu görüşündeyiz.

Açık kalp cerrahisi uygulanan hastaların postoperatif dönemde mekanik ventilasyon sürelerinin kısa tutulması, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerinin en aza indirilmesi önemlidir. Preoperatif klinik durum ve cerrahi işlemler postoperatif morbiditenin belirleyicileridir. VD eksikliği olan hastaların uzamış mekanik ventilasyon gereksinimiyle yoğun bakım ünitesinde kalış sürelerinin uzamış olduğu belirtilmektedir.(9,17) VD'nin kas iskelet sistemi için anahtar rol oynaması, VD eksikliğinin tetiklediği enflamasyon nedeniyle gelişen miyopati ve solunum sistem üzerindeki negatif etkileri MVS ve YBKS'nin uzamasına katkıda bulunmaktadır.(20) VD eksikliği olan hastalarımızda, Grup A'daki hastalara göre MVS(p=0,586), YBKS (p=0,116) ve HKS (p=0,102) ortalama değerleri daha yüksekti ancak anlamlı bir ilişki saptayamadık. (Tablo 3) Sonuçlarımız, Zittermann ve ark. (21)'nin rapor ettikleri Vit D eksikliğinin artmış MV gereksinimi, uzamış yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ile anlamlı ilişkisi olduğu çalışmalarıyla uyumsuzdur. Bizim çalışma 150 hasta ile retrospektif yapılmışken Zittermann ve ark.(21)'nin 3371 hastayı çalışmış olmaları ve çalışmalarının prospektif kohort bir çalışma olması, sonuçların uyumsuzunu açıklayabilir.

VD eksikliğinin açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.(22) Yüksek doz inotrop gereksinimi, MVS ve YBS'de uzama gibi VD eksikliğinin yol açtığı morbidite oranlarında artışın mortalite üzerine de negatif etki etmesi mantıklı görünmektedir. Biz eksitus olan hastalarımızda ölüm

nedenini, hastaların preoperatif komorbidite ve postoperatif dönemdeki kritik durumlara bağladık. VD eksikliği ile mortalite arasında kesin bir ilişki kurmak için daha büyük bir popülasyon seti gerekli olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızı sınırlandıran en önemli faktör, retrospektif olmasıdır. Ayrıca, KABG operasyonlarından sonra gelişen komplikasyonlar multifaktöriyel olup kardiyovasküler olayların insidansını tahmin etmek için çok sayıda vakanın analiz edilmesi gereklidir. Bu nedenle küçük örneklem çalışmaları ile izole VD eksikliğinin patolojik etkilerini net olarak değerlendirmek imkansız gibi görünmektedir.

5. SONUÇ

VD eksikliği dünya çapında bir sorun olmaya devam etmektedir. VD'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, VD eksikliğinin vasküler yapılarda yaptığı patolojik değişikliklerin KABG operasyonlarını daha komplike hale getirebileceği akılda tutulmalıdır ve ayrıca VD seviyelerinin bilinmesi, postoperatif yoğun bakım ve hospitalizasyon sürecinde yaşanacak olası komplikasyonların tahmin edilmesi açısından önemlidir. Bu nedenle, sadece KABG değil tüm açık kalp cerrahisi uygulanacak hastalarda, preoperatif dönemde VD seviyelerinin çalışılmasını ve gerekirse kılavuzlara göre operasyon öncesinde VD takviyelerinin yapılmasını önermekteyiz. VD eksikliğinin postoperatif dönemde net etkilerinin belirlenmesi için prospektif geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Çıkar çatışması: Çıkar çatışması yoktur.

Finansman: Çalışmada herhangi bir kurum/kuruluştan finansman destek alınmamıştır.

Yazar katkısı: Çalışmanın planlanması, verilerin toplanması, analiz ve istatistik çalışma ile makalenin yazılıp gözden geçirilmesinde tüm yazarların eşit katkısı vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Riley RF, Don CW, Powell W, Maynard C, Dean LS. Trends in coronary revascularization in the United States from 2001 to 2009: recent declines in percutaneous coronary intervention volumes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(2):193–7. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958744
2. Shahian DM, O'Brien SM, Normand ST, Peterson ED, Edwards, FH. Association of hospital coronary artery bypass volume with processes of care, mortality, morbidity, and the Society of Thoracic Surgeons composite quality score. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(2):273–82. DOI:10.1016/j.jtcvs.2009.09.007
3. Slamowicz R, Erbas B, Sundararajan V, Dharmage S. Predictors of readmission after elective

coronary artery bypass graft surgery. *Aust Health Rev*. 2008;32(4):677–83. DOI:10.1071/ah080677

4. Hannan EL, Wu C, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Gold JP, et al. Do hospitals and surgeons with higher coronary artery bypass graft surgery volumes still have lower risk-adjusted mortality rates? *Circulation*. 2003;108(7):795–801. DOI:10.1161/01.CIR.0000084551.52010.3B

5. Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Haan CK, Ferguson TB. Procedural volume as a marker of quality for CABG surgery. *JAMA* 2004;291(2):195–201. DOI:10.1001/jama.291.2.195

6. Sachdev G, Napolitano LM. Postoperative pulmonary complications: pneumonia and acute respiratory failure. *Surg Clin N Am*. 2012;92(2):321–44. DOI:10.1016/j.suc.2012.01.013

7. Doğan M. , Doğan A. G. Vitamin D yetersizliği ve eksikliğine güncel yaklaşım. *Journal of Health Sciences and Medicine*. 2019;2(2): 58-61. DOI:10.32322/jhsm.496326

8. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018;1430(1);44–79. DOI:10.1111/nyas.13968

9. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008;9;52(24):1949-56. DOI:10.1016/j.jacc.2008.08.050

10. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Berisha AT, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr* 2020;74:1498–1513. DOI:10.1038/s41430-020-0558-y

11. Wang L, Song Y, Manson J, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:819–29. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604

12. Kim D-H, Meza CA, Clarke H, Kim J-S, Hickner RC. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients*. 2020;12(2):575. DOI:10.3390/nu12020575

13. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(11):2794-802. DOI:10.1161/ATVBAHA.112.248039.

14. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014;17;114(2):379-93. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.301241

15. Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, Brambilla M, Camera M, et al. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Nutrients*. 2021;13(10):3603. DOI:10.3390/nu13103603
16. Dziedzic EA, Przychodzeń S, Dąbrowski M. The effects of vitamin D on severity of coronary artery atherosclerosis and lipid profile of cardiac patients. *Arch Med Sci*. 2016;12(6):1199-1206. DOI:10.5114/aoms.2016.60640
17. Malhotra R, Das S, Choudhury M, Makhija N, Chauhan S, Lakhsmy R. Impact of pre-operative vitamin D deficiency on post-operative outcomes in adult cardiac surgery. *Indian Journal of Clinical Anaesthesia* 2022;9(3):304-9 DOI:10.18231/j.ijca.2022.062
18. Sevil FC, Tort M, Aksu U, Becit N. Koroner Arter Baypas Greftleme Operasyonu Sonrasında Atriyal Fibrilasyon Gelişmesinde Santral Venöz Basıncın Etkisi. *Ktd*. 2022;23(1):69-74 DOI: 10.18229/kocatepetip.882650
19. Liu X, Wang W, Tan Z, Zhu X, Liu M, Wan R, et al. The relationship between vitamin D and risk of atrial fibrillation: a dose-response analysis of observational studies. *Nutr J*. 2019;14;18(1):73. DOI:10.1186/s12937-019-0485-8
20. Quraishi SA, McCarthy C, Blum L, Cobb JP, Camargo CA Jr. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels at Initiation of Care and Duration of Mechanical Ventilation in Critically Ill Surgical Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):273-8. DOI:10.1177/0148607114566276
21. Zittermann A, Kuhn J, Ernst JB, Becker T, Dreier J, Knabbe C, et al. 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and postoperative outcome in cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):72-80. DOI:10.1210/jc.2014-3013
22. Tekeli Kunt A, Tümer NB, Özişik K, Günaydın S. Preoperative Vitamin D Level Predicts Operative Mortality After Cardiac Surgery. *EJCM*. 2020;8(3):146-151. DOI:10.32596/ejcm.galenos.2020.08.0

NEURO PHYSICAL MECHANISM OF PARKINSON'S DISEASE LINKED WITH WEAK ELECTROMAGNETIC FIELD OF SUBTHALAMIC NUCLEUS INDUCED BY DECREASED CHARGING EFFECT OF NEURENTERIC COIL: PRELIMINARY EXPERIMENTAL STUDY

NÖRO-ENTERİK ŞELALENİN ŞARJ EDİCİ ETKİSİNİN AZALMASIYLA GELİŞEN ZAYIFLAMIŞ SUBTALAMİK ÇEKİRDEK ELEKTROMANYETİK ALAN ŞİDDETİNİN PARKINSON HASTALIĞINDAKİ NÖRO FİZİKSEL ROLÜ: ÖNCÜ DENEYSEL ÇALIŞMA

Mehmet Dumlu AYDIN^{1✉}, Mehmet Kürşat KARADAĞ¹, Mehmet Hakan ŞAHİN¹, Mete ZEYNAL¹, Ali AHISKALIOĞLU², Osman Nuri KELEŞ³, Sevilay ÖZMEN⁴

1. Atatürk University, Medical Faculty, Department of Neurosurgery, Erzurum, TURKEY
2. Atatürk University, Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Reanimation, Erzurum, TURKEY
3. Atatürk University, Medical Faculty, Department of Histology and Embryology, Erzurum, TURKEY
4. Atatürk University, Medical Faculty, Department of Pathology, Erzurum, TURKEY

ORCID: 0000-0002-0383-9739, 0000-0001-9123-0597, 0000-0002-5309-4165, 0000-0002-7398-443X, 0000-0002-8467-8171, 0000-0001-7740-8248, 0000-0002-1973-6101

Received/Geliş Tarihi	Accepted/Kabul Tarihi	Published/Yayın Tarihi
19.11.2022	12.12.2022	30.12.2022

To cite this article / Bu makaleye atıfta bulunmak için:

Aydin MD, Karadağ MK, Sahin MH, Zeynal M, Ahiskalioglu A, Ozmen S. Neuro physical mechanism of parkinson disease linked with weak electromagnetic field of subthalamic nucleus induced by decreased charging effect of neurenteric coil: preliminary experimental study, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi. 2022; 1(3): 80-88

Abstract

Objective: Although the neurophysical mechanism of subthalamic nucleus (STN) stimulation is still unclear, STN with decreasing electric field strength may be re-charged by battery. According to the law defined by Einstein, the unified electromagnetic field (UF) energy formed by the electrically charged Auerbach ganglia co-oscillating with bowel movements, can be transported by afferent nerves to charge the brain, like as battery. This study examines the rationality of this theory. **Methods:** In this study, 18 rats with 360±20 gr weighted were divided into 3 groups according to their intestinal pulsation ranges as: 10±3/GI; 7±2/GII and 3±1/GIII. Auerbach's ganglia density (n/AG/mm³), Auerbach ganglia neuron density (n/AGN/mm³) were estimated by taking 0.5 mm sections at 10 mm intervals from 5 different distances from the midline of the ascending colon; and STN neuron densities (n/STN/mm³) were estimated. The Auerbach ganglia neurons -accepted as vibrating particles- numbers (VPN/mm³) estimated with: $VPN=nAxnAG;q$ the unified field strength (UFS) values formed by Auerbach's ganglia was estimated by $UFS=fxVPN$ equation. UFS and n/STN values were compared Mann Whitney U test. **Results:** VPN/UFS/nSTN values were: (13.345±2.143)/(11.146±1.689)/132.863±12.654 in GI; (11.762±1.843)/(8.434±1.119)/121.371±9.872 in GII and (8.659±903)/(7.109±768)/118.127±6942 in GIII. Statistical results between UFS/nSTN were found as: p<0.005 of GI/GII; p<0.0005 of GII/GIII and p<0.00001 of GI/GIII. **Conclusion:** Electromagnetic energy emitted from the intestinal UFs which created by the Auerbach's ganglia have predestinative role on STN life with mechanisms such as batteries.

Keywords: Parkinson disease, subthalamic nucleus, unifiend field, Auerbach ganglia, Neurenteric coil

Özet

Giriş: Subtalamik çekirdek stimülasyonunun (STN) nörofiziksel mekanizması hala belirsiz olsa da, azalan elektrik alan gücü ile STN pil ile yeniden şarj edilebilir. Einstein'ın tanımladığı yasaya göre, elektrik yüklü Auerbach gangliyonlarının bağırsak hareketleriyle birlikte titreşerek oluşturduğu birleşik elektromanyetik alan (UF) enerjisi, afferent sinirler tarafından pil gibi beyni şarj etmek üzere taşınabilir. Bu çalışma, mevcut teorinin rasyonelliğini incelemektedir. **Metot:** Bu çalışmada 360±20 gr ağırlığındaki 18 rat, intestinal pulsasyon aralıklarına göre 10±3/GI; 7±2/GII ve 3±1/GIII olmak üzere 3 gruba bölündü. Çıkan

kolon orta hattından 5 farklı mesafeden 10 mm aralıklarla 0,5 mm kesitler alınarak Auerbach ganglion yoğunluğu (n/AG/mm³), Auerbach ganglion nöron yoğunluğu (n/AGN/mm³) hesaplandı ve STN nöron yoğunlukları (n/STN/mm³) tahmin edildi. Titreşen parçacıklar olarak kabul edilen Auerbach ganglia nöronlarının sayıları (VPN/mm³), VPN=nAxnAG; Auerbach ganglionlarının oluşturduğu birleşik alan kuvveti (UFS) değerleri, UFS=fxVPN denklemi ile olacak şekilde tahmin edildi. UFS ve n/STN değerleri Mann Witney U testi ile karşılaştırıldı. **Bulgular:** VPN/UFS/nSTN değerleri: (13.345±2.143)/(11.146±1.689)/132.863±12.654 GI'de; GII'de (11.762±1.843)/(8.434±1.119)/121.371±9.872 ve GIII'de (8.659±903)/(7.109±768)/118.127±6942 olarak bulunmuştur. UFS/nSTN arasındaki istatistiksel sonuçlar: GI/GII'de p<0.005; GII/GIII'de p<0,0005 ve GI/GIII'de p<0,00001 olarak bulunmuştur. **Sonuç:** Auerbach ganglionları tarafından oluşturulan bağırsak birleşik alan kuvvetlerinden yayılan elektromanyetik enerji, pil gibi mekanizmalarla STN ömrü üzerinde belirleyici bir role sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, subtalamik çekirdek, tek alanlı alan, Auerbach ganglionları, nöroenterik şelale

1. INTRODUCTION

Although the neurophysical mechanism of subthalamic nucleus (STN) stimulation is still unclear, STN with decreasing electric field strength may be re-charged by battery. Vibrating electrically charged masses create a magnetic field, and vibrating magnetic masses create an electric field; It is known that these two areas form a unified area. The combined field energy created by the vibrations of the myenteric ganglia in the vibrating intestines charges the neural tissues they reach with afferent signals and may be stored there for using when needed. The substantia nigra and subthalamic nucleus plays important roles in movement modulation (1). Parkinson's disease could begin at the bowel and spread to the basal ganglia and brain cortex secondary to abnormal brain-gut interactions (2-3). Iron deficiency anemia has also been responsible for STN degeneration in Parkinson's disease and deep brain stimulation may modulate iron metabolism in basal ganglia (4-5). The vibrating electric field also creates a magnetic field. And these two fields charge the brain by acting as Einstein mentioned in his unified field theory (6). We think that the electromagnetic field weakened as a result of neurodegeneration in the STN due to the decreasing charge effect of this neurophysical waterfall, which weakens the production power in iron deficiency anemia, may be responsible for the movement disorder, and STN stimulation also acts by increasing this power. For this reason, we say that Fe(III), which has a magnetic effect, may act like a dynamo magnet in the intestines and production of unified field area in intestines.

2. METHODS

The study protocols were approved by the Ethics Committee of Ataturk University, School of Veterinary Faculty, Erzurum-Turkey. In this study, 18 rats consisting of 6 members with an average weight of 360±20 gr were divided into 3 groups according to their intestinal pulsation frequencies as: 10±3/GI; 7±2/GII and 3±1/GIII. Auerbach's ganglia density (n/AG/mm³), Auerbach ganglia neuron density (n/AGN/mm³) were estimated by taking 0.5 mm sections at 10 mm intervals from 5 different distances from the midline of the ascending colon

and STN neuron densities (n/STN/mm³) were estimated. The specimens were embedded in paraffin blocks and sections were stained with hematoxylin-eosin and GFAP immunohistochemistry. The physical dissector method was used to estimate the numbers of neurons in AG and degenerated neuron density of STN. Each neuron was accepted as a vibrating particle and the vibrating particles numbers (VPN/mm³) estimated with: VPN=nAxnAG; the unified field strength (UFS) values formed by Auerbach's ganglia was estimated by UFS=fxVPN equation. UFS and n/STN values were compared Mann Whitney U test.

2.1. Histological Procedure

The brain and intestinal tissues of all subjects were tenderly removed. After fixation in 10% neutral formalin solution, the tissues were passed in alcohol and xylol series and embedded in paraffin blocks. Firstly, tissues divided horizontally into 10 segments, and then about 20 sections were cut from each block 4-5 micrometer in thickness with a microtome (Leica RM2125RT, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). Some specimens were stained with hematoxylin-eosin (H&E) and GFAP immunohistochemistry.

2.2. Neuron Density Estimation Method of Auerbach Ganglia/STN by Stereology

To accurately estimate the number of Auerbach ganglia and STN, colon and brainstem tissues were vertically embedded in paraffin blocks and each of them sectioned 20 histological levels was measured and shown as ra, b,c,...,x. The mean external radius value of the colon was calculated as $re = re1 + \dots + re20/20$. Moreover, the mean internal radius of the colon was calculated as: $ri = ri1 + \dots + ri20/20$. In addition, the length of the colon was shown as $h = h1 + \dots + h20 = \Sigma h$ and accepted as the total height of the cylinder-shaped channel. Next, Auerbach ganglia neuron density was calculated as: $d = n/0.5mm$ segments. The total number of Auerbach ganglia-neurons per mm³ was estimated by using Physical dissector method as our previous studies.

2.3. Statistical Analysis.

Results analyzed by using SPSS 21.0 for Windows. Multiple comparisons among groups were done by Kruskal Wallis test. Using Mann-Whitney U test, binary comparisons between groups were assessed. Values are given as the mean±standard deviation. p-value <0.05 was accepted significant. SPSS version 15.0 was used. Since the data showed a normal distribution, intergroup differences were assessed using a one-way ANOVA. A P<0.05 was accepted as statistically significant.

3. RESULTS

3.1. Histological Results

Figure-1 shows ascending colon histomorphology and architectures of Auerbach's ganglia. Auerbach's ganglia are observed in the ascending colon of a rat. Estimations of Auerbach's ganglia and neuron densities of ganglia; Consecutive 5-micron sections of 0.5 mm sections taken at 0.5 mm intervals from the midline of the ascending colon from 5 different distances were stained with the GFAP immunohistochemistry, and stereological analysis was performed using a light microscope. Intra ganglion neurons and physical formulas are seen in figure-2. In the formula, each neuron is considered as an oscillating electrically charged particle, and the product of the neuron density and the number of ganglions is considered as the total number of particles. Since the cell voltages cannot be measured and it will not break the equality when it is on both sides, it will not affect the statistical results. Figure-3: Enlarged (d2) and narrowed (d1) lumen with colon wall (CW), lumen (L), Auerbach's ganglia (G) and intestinal pulsations in the ascending colon of a rat; and (d1-2-1) diagram (A) showing the oscillation amplitudes of ganglion (G) and neurons (n) in these contraction-expansion zones; A representative picture of the ganglion (Gn) (B) and neurons (C) in each ganglion, which we consider as charged particles, are seen in one section. In Formula I, the total number of particles considered as an oscillating electrically charged particle is; In formula II, the method of how to calculate the total combined area value is given simply. Figure-4 shows localization of subthalamic nuclei in the rat brain; normal neurons/glia cells (C) in animals with a normal oscillation frequency; Figure D shows partially reduced dendrites of glial cells and slightly deformed neurons in animals with moderate oscillation frequency; and in figure E, a large number of reduced dendrites and highly deformed neurons are observed in animals with low oscillation frequency. V3 indicates the third ventricle.

3.2. Numerical Results.

VPN/UFS/nSTN values were: (13.345±2.143) / (11.146±1.689) / 132.863±12.654 in GI;

(11.762±1.843)/(8.434±1.119)/121.371±9.872 in GII and (8.659±903)/(7.109±768) /118.127±6942 in GIII)

3.3. Statistical Results

Statistical results between UFS/nSTN were found as: p<0.005 of GI/GII; p<0.0005 of GII/GIII and p<0.00001 of GI/GIII).

4. DISCUSSION

Electrically charged neurons vibrating throughout the body may be sending the combined electromagnetic field energy they create from the electrical energy arising from the vibrating magnetic energy they produce to the central nervous system to be stored and used when necessary, via afferent nerves. Vibrating electrically charged masses create a magnetic field, and vibrating magnetic masses create an electric field; It is known that these two areas form a unified area. Vibrating electrically charged masses create a magnetic field, and vibrating magnetic masses create an electric field; It is known that these two areas form a unified area. The combined field energy created by the vibrations of the myenteric ganglia in the vibrating intestines charges the neural tissues they reach with afferent signals and may be stored there for using when needed. The substantia nigra and subthalamic nucleus is an important modulator of the cortico-basal ganglia webs and the essential target of deep brain stimulation in Parkinson's disease (1). Recent studies have shown that Parkinson's disease may begin at the bowel and spread to the central nervous system via the vagal nerve further spreading to the brain cortex (2). According to new literatures, the gut microbiota regulates the brain-gut axial interaction through neural mechanisms (3). Although the iron deficiency anemia has been accused of neurodegenerative events in Parkinson's disease, the role of iron deficiency anemia has not been investigated in subthalamic nucleus degeneration (4). Iron absorption is a kinetic event which regulated by duodenum (7). A molecule called Hephaestin converts Fe(II) to Fe(III) during iron absorption in duodenal enterocytes (8). Subthalamic nucleus is deeply affected in iron metabolism disorders and associated with amyloid depositions in subthalamic nucleus with Parkinson's diseases (9-10-11). Chronic striatal inflammation in the substantia nigra

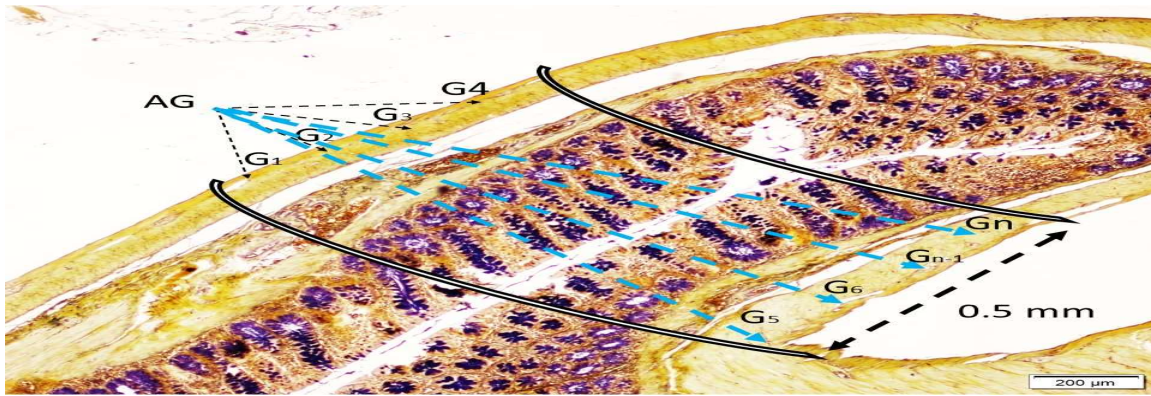


Figure-1: Auerbach's ganglia (AG) are observed in the ascending colon of a rat (LM, GFAP, x4). Estimations of Auerbach's ganglia and neuron densities of ganglia; Consecutive 5 micron sections of 0.5 mm sections taken at 0.5 mm intervals from the midline of the ascending colon were stained with the GFAP method, and stereological analysis was performed using a light microscope..

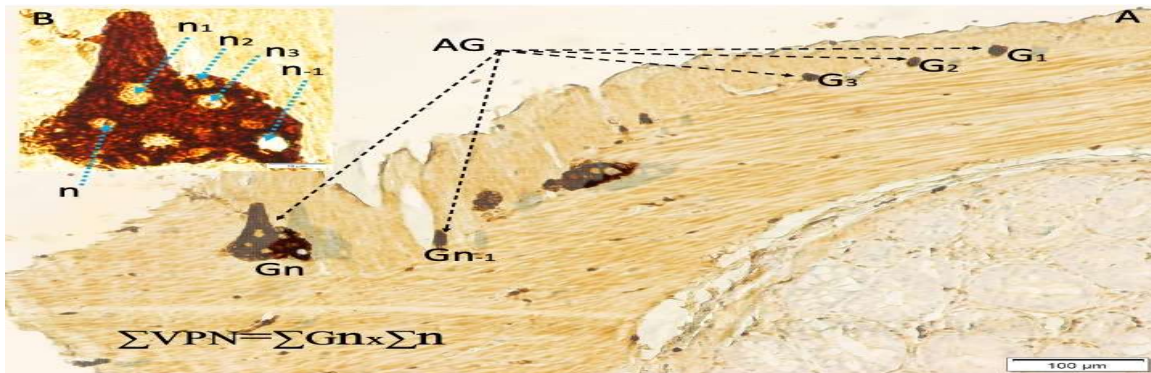


Figure-2: Auerbach's ganglia (AG/A) and neurons in the ganglion (B) are observed in the ascending colon of a rat. In the formula, each neuron is considered as an oscillating electrically charged particle, and the product of the neuron density and the number of ganglions is considered as the total number of particles. Since the cell voltages cannot be measured and it will not break the equality when it is on both sides, it will not affect the statistical results.

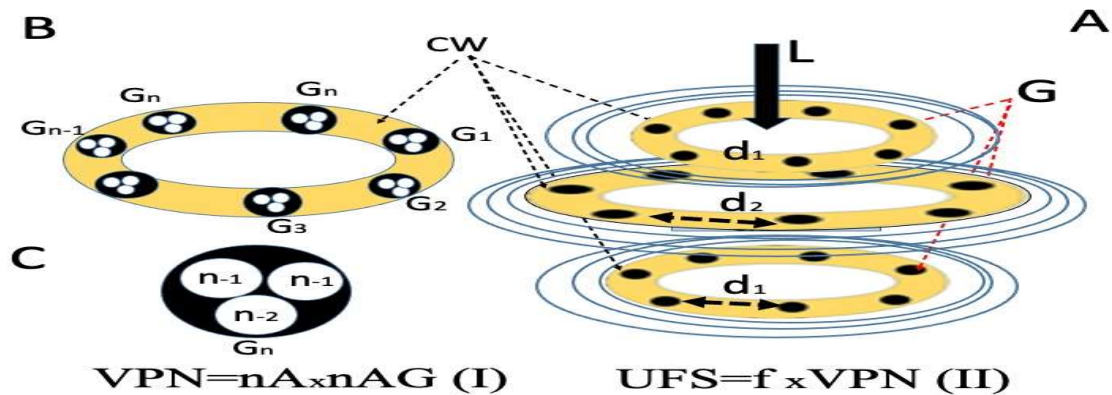


Figure-3: Enlarged (d2) and narrowed (d1) lumen with colon wall (CW), lumen (L), Auerbach's ganglia (G) and intestinal pulsations in the ascending colon of a rat; and (d1-2-1) diagram (A) showing the oscillation amplitudes of ganglion (G) and neurons (n) in these contraction-expansion zones; A representative picture of the ganglion (Gn) (B) and neurons (n) in each ganglion, which we consider as charged particles, are seen in one section. In Formula I, the total number of particles considered as an oscillating electrically charged particle is; In formula II, the method of how to calculate the total combined area value is given simply.

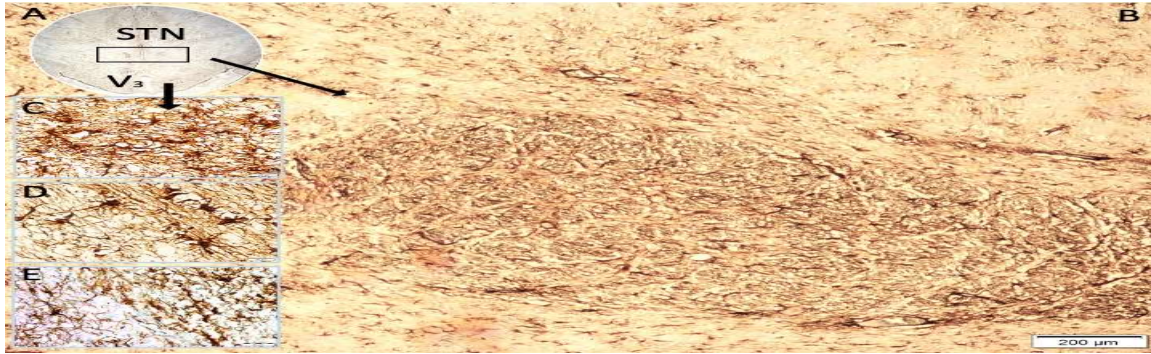


Figure-4: Localization of subthalamic nuclei (STN) in the rat brain; normal neurons/glia cells with a normal oscillation frequency owned animals (C); in figure D, partially reduced dendrites of glial cells and slightly deformed neurons in moderately oscillation frequency owned animals; and in figure E, many numbers of reduced dendrites and a highly deformed neurons in low oscillation frequency owned animals. V3 represents the third ventricle (LM, GFAP,x2/A; x4/B; x20/C-E).

causes iron deposition in subthalamic nucleus and deep brain stimulation may modulate iron metabolism in basal ganglia (12-5). The subthalamic nucleus has iron-rich subcortical structures in non-human primates (13). The working order of these myenteric energy generators, which we think is charging the brain with afferent signals, may be disrupted in iron deficiency and reduce energy production. In addition, while they were being stored in the basal ganglia, they created an electric field by vibrating due to brain pulsations. The vibrating electric field also creates a magnetic field. And these two fields charge the brain by acting as Einstein mentioned in his unified field theory (6). Since this mechanism is disrupted in iron deficiency anemia, electrical energy transfer to the brain, which is a treatment method, is considered necessary. Although STN stimulation is widely used in Parkinson's disease, its neurophysical mechanism is still unclear. We hypothesize that the stimulation process charges STN-connected network and the augmented STN network by uploaded electrical currency adequately modulates movement disorders. We think that the positively charged $Fe(III)$ ions, with the electrical energy that we think they produce as they flow through the coil-like narsaces surrounded by rich neural networks, energize the CNS, especially the basal ganglia. We think that the electromagnetic field has been weakened as a result of neurodegeneration in the STN. This result can be due to the decreasing charge effect of this neurophysical waterfall. As a result, iron deficiency anemia can occur, and this situation may be responsible for the movement disorder. STN stimulation may also act by increase this effect. For this reason, we say that $Fe(III)$, which has a magnetic effect, may act like a dynamo magnet in the intestines and production of unified field area in intestines.

Considering in the light of current physical information, it is clear that the brain's ATP will not be sufficient on its own. We guess that the electric-magnetic and combined field energies produced by all vibrating cells due to the electric and magnetic charges they contain are used in the brain areas they reach with afferent signals and are stored for use when its necessary. The electromagnetic field is mainly formed as a result of harmonic motion of a charge in one direction. As a result, electric field lines of force propagate from a stationary or moving charge; An electric field force wave propagates from an oscillating charge. According to Faraday's electric field theory, electric field force points scatter from a stationary charge in all directions of space. Since these dots scatter sequentially from the same charge in certain directions, the combined electric field force dots become a straight line. The electric field is defined as the force per charge applied to a fixed point charge at a certain point in space: It is created by moving magnetic objects. There is a relation $E=F/q$ between the electrical force felt by the F particle, q the charge of the particle, and the electric field at the position of the E particle. The magnetic or magnetic field is the area in which a magnet can exhibit its magnetic properties. The lines formed around the magnet are called magnetic field lines formed by the magnet in that region. The magnetic field is produced internally by moving electric charges, time-varying electric fields, or fundamental particles. It is generally produced by electrically charged objects in motion. Its unit is Tesla. The unit is Newtons per coulomb-meter/second. It is also referred to as $T=N(Am)^{-1}$ since it is called one ampere in coulombs per second. In practice, gauss (G) is used, since Tesla is such a large unit for everyday events. $1\ T=104\ G$ is Gauss. If the electric and magnetic fields are produced from the same center, the electric and magnetic fields intertwine and form a unified field within the frameworks

described by Albert Einstein (14). A tube-shaped and vibrating intestine can be thought of as a coil, with the electrically charged myenteric ganglia surrounding them. In this case, it is understood that both the electromagnetic field energy obtained from vibrating electrically charged neurons and the dynamo energy generated by Fe(III) ions flowing from the intestinal lumen are in enormous amounts. We imagine that this energy charges the peripheral, spinal cord and cerebral ganglia, where it goes with the afferent nerves, and is stored there for later use.

From a physical point of view, it can be thought that Parkinson's disease is caused by an electric-magnetic or electromagnetic field weakness that cannot occur or weaken within the nervous system. As a matter of fact, STN stimulation with electrical current is actually nothing but the act of electrically charging the brain. When Parkinson's disease is considered at the atomic and molecular level, it is revealed that a disease consists of metal metabolism disorders such as iron or conductive copper, which is a distorted ferromagnetic conductive metal, or cell losses that produce electrical energy in STN.

Parkinson's disease is characterized by progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Ferrum deficiency has been associated with neurodegenerative disorders. However, the role of iron in brain and bowel function is not well-known (15). Parkinson's disease is the second most frequent neurodegenerative disease of the central nervous system after Alzheimer's disease. The substantia nigra and subthalamic nucleus networks are important key structures in the treatment of movement disorders, particularly those associated with parkinsonism (1). Neurodegenerative disorders not only impair essential functions in the central nervous system, but also cause permanent intestinal dysfunctions through their action both in the central nervous system and in neurons that innervate the gut. (4). Iron is mostly absorbed from the duodenum (16). In our theory, the lack of iron atoms that play the role of magnet in the neuroenteric dynamo mechanism also leads to a decrease in the energy produced by the neuroenteric dynamo. The decrease in the energy produced in the intestines also leads to a decrease in the energy sent by the afferent nerves to support the neural circuits in the brain and the substantia nigra. This may mean denervation of the substantia nigra with the philosophy of neuropathology. And this event also leads to neurodegeneration due to denervation injury in the substantia nigra.

4.1. The Role of Iron in Biological Events

Weak magnetic fields created by bio magnets crystals (17). Animals are affected by the electromagnetic fields of the earth (18). Magnetite is

produced by brain and intestinal cells (19). Increased magnetite levels were also observed in subjects with Huntington's and Parkinson's disease (20). The subthalamic nucleus is an important core of the cortico-basal ganglia network and the main target of deep brain stimulation in Parkinson's disease. Histological studies have revealed an inhomogeneous iron distribution within the STN, which has been related to putative subdivisions within this nucleus (21). The substantia nigra, the subthalamic nucleus, and the red nucleus are deeply affected in iron metabolism disorders (9). Iron accumulation induced neurodegeneration may be treated with bilateral subthalamic nucleus stimulation (22). Deep brain stimulation may modulate iron metabolism in basal ganglia (5). Paramagnetic substances principally iron delineate the caudate, putamen, globus pallidus, red nucleus, substantia nigra, and dentate nucleus (23). Iron deficiency is determined by hypointense signal intensity in the red nucleus, substantia nigra and subthalamic nucleus in Parkinson's disease (24).

Iron is an important modulator in brain energy metabolism. The iron concentration in the subthalamic nucleus has an important role in the formation of neuropsychological findings (25). Iron is very important in bowel dynamism. The decrease in iron absorption from the intestines with age may trigger Parkinson's disease (26). Iron accumulation in the hippocampus or basal ganglia creates black holes with very high gravitational fields, similar to those in space, leading to the deletion of the memory of the neurons in the vicinity and even the destruction of neurons (27).

4.2. Similar Physical/Biophysical Laws in the Working Order of Coils and Intestines

If we compare the intestines to the coil assembly in terms of their neuroenteric architecture, the coils used in the production of electric current can be replaced by the intestines, the coil windings by the myenteric neural network and the magnets by iron atoms circulating in the intestinal lumen.

4.3. Physical Laws Summarizing the Working Arrangement of Coils

In order to strengthen the magnetic field in the intestine and increase the inductance effect, myenteric networks consisting of somatic and autonomic nerves are wrapped together to form coils. Air or nutrients in the intestinal lumen can be compared to coil nuclei and the neuroenteric network to coil tubing. Magnetically effective iron atoms passing through the intestines also create a magnetic field by stimulating myenteric neurons. The currents of the intestinal loops lined up side by side also increase the field strength by affecting each

other. In this neuroenteric mechanism, if the neural network helix in the proximal segment of the intestine is high and the number of helices in the output segment is low, the high input voltage will be low at the output. If this situation is measured by electrophysiological tools, it manifests itself in the form of shrinking and shrinking sinusoidal waves. Since flux-current relations are linear in air coils, induction values are constant. This also applies to the intestines. Just like coils, the intestines convert the electrical energy they receive from the myenteric ganglia, which they stimulate through iron atoms, into magnetic fields and store energy in these magnetic fields. This energy is probably stored autonomously or in ganglia. In a gut where the total magnetic flux changes over time for some reason, a voltage known as electromagnetic induction occurs, just like in the coil. And this voltage creates an induction voltage. A different voltage known as electromotive induction, which occurs at varying intensities in the total magnetic flux of the coils, can also occur in the guts. The mechanism for this is that the autonomic and somatic nerves store energy (28).

Faraday's Law: When a coil placed in a constant magnetic field is moved, a voltage occurs between the two ends of this conductor as a result of the conductor cutting the magnetic field lines. With this voltage, mechanical energy is converted into electrical energy (28).

Lenz's Law: If the ends of a coil wire are joined on a load, which creates an induction voltage in a magnetic field, a current flow through the coil. The direction of the current passing through the coil is opposite to the direction of the magnetic field that creates it. When a coil placed in a fixed magnetic field is moved, a voltage occurs between the two ends of this conductor, depending on the coil's cutting of the magnetic field lines. This is the basic working principle of generators, in which electrical energy is provided and mechanical energy is converted into electrical energy (29).

The relationship between inductance value, magnetic permeability, number of turns, cross-sectional area of the core and length of the core can be summarized with the following equation.

$$L=(\mu N^2 A)/l$$

L: Inductance; μ : Magnetic permeability; N: Number of turns; A: Cross-sectional area of the core; l: Coil length

As the inductance value, magnetic permeability, number of turns and cross-sectional area of the core increase; The size of the core increases as it decreases (29).

4.4. The Use of Physical Laws That Summarize the Working Mechanism of The Coils to Explain the Working Order of The Intestines.

Iron absorption is a kinetic event that takes place in the duodenum (7). Because ultra-small superparamagnetic iron oxide nanoparticles are a new horizon in the treatment of Parkinson's disease (30). A molecule called Hephaestin converts Fe(II) to Fe(III) during iron absorption in duodenal enterocytes. Hephaestin is also localized to the enteric nervous system (8). We can easily use the physical laws that summarize the working mechanism of the coils to explain the working order of the intestines on a theoretical basis. The cylindrical structures of the intestines can be compared to the air core of the coil, and the myenteric ganglion networks on its wall can be compared to the coil windings. In this formula, L can be used as the intestinal inductance, μ the electrical permeability of the intestine, N the number of myenteric ganglia/network producing electrical current, A bowel section thickness and l the length of the bowel segment. As the intestine can be an air core model, cores with different conductivity values can be simulated when it is full of stool. In summary, we can consider the intestines as air cores, the myenteric neural network as windings, and iron atoms as free-moving cores with magnet effect. In addition, while they were being stored in the basal ganglia, they created an electric field by vibrating due to brain pulsations. The vibrating electric field also creates a magnetic field. And these two fields charge the brain by acting as Einstein mentioned in his unified field theory (6).

Limitation: Since this study is a histopathology-based theoretical physics study, clinical, electrophysiological and nanophysical data are not available.

5. CONCLUSION

According to our hypothesis, ferromagnetic iron atoms create an electric current as they pass through the coil-like intestines and cerebral arteries, and this current spreads through the enteric nervous system and charges the neural circuits. In addition, while they were being stored in the basal ganglia, they created an electric field by vibrating due to brain pulsations. The vibrating electric field also creates a magnetic field. And these two fields charge the brain by acting as Einstein mentioned in his unified field theory. Since this mechanism is disrupted in iron deficiency anemia, electrical energy transfers to the brain as a treatment method, is considered necessary. Although STN stimulation is widely used in Parkinson's disease, its neurophysical mechanism is still unclear. We hypothesize that the stimulation process charges STN-connected network and the

augmented STN network by uploaded electrical currency adequately modulates movement disorders. We think that the Fe(III) ions produce electrical energy flowing through the coil-like intestines surrounded by myenteric neural networks. Presumably, this energy is sent to the central nervous system through afferent nerves, especially the basal ganglia, to be stored and used when it is necessary. Because of the electromagnetic field strength weakened by neurodegeneration due to iron deficiency anemia, STN cannot modulate movements. Therefore, STN stimulation may be needed.

New Insights

We postulate that in the central nervous system, which has trillions of synaptic networks, ATP in the brain will be insufficient to operate these circuits, that the heat energy that will be released as the number of attached synapses increases may burn the brain, and that the main task of the cerebrospinal heat is to cool the brain. We think that the electromagnetic energy carried to the central nervous system by the afferent signals mentioned in the article charges the nervous system, is stored there as backup energy and can be used instead of ATP when it is necessary.

Future Insights: Neurocomputing interface methods that will increase iron absorption or inductance of the myenteric neural network will be used as a treatment method in the future.

Conflict of Interest: The authors declare that no conflict of interest.

Funding: None.

6. REFERENCES

1. Massey LA, Yousry TA. Anatomy of the substantia nigra and subthalamic nucleus on MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2010 Feb;20(1):7–27.
2. Sato M, Miki S, Sakakibara R. (Parkinson's Disease, Dementia with Lewy Bodies and Brain-Gut Interactions). *Brain Nerve*. 2021 Aug;73(8):863–70.
3. Dong S, Sun M, He C, Cheng H. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease: A historical review and future perspective. *Brain Res Bull*. 2022 Jun;183:84–93.
4. Singh A, Dawson TM, Kulkarni S. Neurodegenerative disorders and gut-brain interactions. *J Clin Invest*. 2021 Jul;131(13).
5. de Hollander G, Keuken MC, van der Zwaag W, Forstmann BU, Trampel R. Comparing functional MRI protocols for small, iron-rich basal ganglia nuclei such as the subthalamic nucleus at 7 T and 3 T. *Hum Brain Mapp*. 2017 Jun;38(6):3226–48.
6. Goenner HFM. On the History of Unified Field Theories. *Living Rev Relativ*. 2004;7(1):2.
7. Thomson AB, Valberg LS. Passage of iron out of the intestinal mucosa of the rat. *Can J Physiol Pharmacol*. 1980 Feb;58(2):129–33.
8. Hudson DM, Curtis SB, Smith VC, Griffiths TAM, Wong AYK, Scudamore CH, et al. Human hephaestin expression is not limited to enterocytes of the gastrointestinal tract but is also found in the antrum, the enteric nervous system, and pancreatic β -cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 Mar;298(3):G425–32.
9. Garzón B, Sitnikov R, Bäckman L, Kalpouzos G. Automated segmentation of midbrain structures with high iron content. *Neuroimage*. 2018 Apr;170:199–209.
10. Cogswell PM, Wiste HJ, Senjem ML, Gunter JL, Weigand SD, Schwarz CG, et al. Associations of quantitative susceptibility mapping with Alzheimer's disease clinical and imaging markers. *Neuroimage*. 2021 Jan;224:117433.
11. Mazzucchi S, Frosini D, Costagli M, Del Prete E, Donatelli G, Cecchi P, et al. Quantitative susceptibility mapping in atypical Parkinsonisms. *NeuroImage Clin*. 2019;24:101999.
12. Thomsen MS, Andersen MV, Christoffersen PR, Jensen MD, Lichota J, Moos T. Neurodegeneration with inflammation is accompanied by accumulation of iron and ferritin in microglia and neurons. *Neurobiol Dis*. 2015 Sep;81:108–18.
13. Yoshida A, Ye FQ, Yu DK, Leopold DA, Hikosaka O. Visualization of iron-rich subcortical structures in non-human primates in vivo by quantitative susceptibility mapping at 3T MRI. *Neuroimage*. 2021 Nov;241:118429.
14. Wiener N VM, Unified Field Theory of Electricity and Gravitation. No Title. *Nature*. 1929;123:317–8.
15. Youdim MB, Ben-Shachar D, Riederer P. Iron in brain function and dysfunction with emphasis on Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 1991;31 Suppl 1:34–40.
16. Asowata EO, Olusanya O, Abaakil K, Chichger H, Srail SKS, Unwin RJ, et al. Diet-induced iron deficiency in rats impacts small intestinal calcium and phosphate absorption. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021 Jun;232(2):e13650.
17. Nakajima K-I, Zhu K, Sun Y-H, Hegyi B, Zeng Q, Murphy CJ, et al. KCNJ15/Kir4.2 couples with polyamines to sense weak extracellular electric fields in galvanotaxis. *Nat Commun*. 2015 Oct;6:8532.

18. Bókkon I, Salari V. Information storing by biomagnetites. *J Biol Phys.* 2010 Jan;36(1):109–20.
19. Qin Y, Zhu W, Zhan C, Zhao L, Wang J, Tian Q, et al. Investigation on positive correlation of increased brain iron deposition with cognitive impairment in Alzheimer disease by using quantitative MR R2' mapping. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban.* 2011 Aug;31(4):578.
20. Beyhum W, Hautot D, Dobson J PQM biomineralisation in H disease transgenic mice. No Title. *J Phys Conf Ser.* 2015;17:50–3.
21. de Hollander G, Keuken MC, Bazin P-L, Weiss M, Neumann J, Reimann K, et al. A gradual increase of iron toward the medial-inferior tip of the subthalamic nucleus. *Hum Brain Mapp.* 2014 Sep;35(9):4440–9.
22. Ge M, Zhang K, Ma Y, Meng F, Hu W, Yang A, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in the treatment of neurodegeneration with brain iron accumulation type 1. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2011;89(3):162–6.
23. Rutledge JN, Hilal SK, Silver AJ, Defendini R, Fahn S. Study of movement disorders and brain iron by MR. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Aug;149(2):365–79.
24. Dormont D, Ricciardi KG, Tandé D, Parain K, Menuel C, Galanaud D, et al. Is the subthalamic nucleus hypointense on T2-weighted images? A correlation study using MR imaging and stereotactic atlas data. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Oct;25(9):1516–23.
25. Brown G, Du G, Farace E, Lewis MM, Eslinger PJ, McInerney J, et al. Subcortical Iron Accumulation Pattern May Predict Neuropsychological Outcomes After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: A Pilot Study. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(3):851–63.
26. Levenson CW, Tassabehji NM. Iron and ageing: an introduction to iron regulatory mechanisms. *Ageing Res Rev.* 2004 Jul;3(3):251–63.
27. Aydin MD, Aydin A, Aydin A, Ahiskalioglu EO, Ahiskalioglu A, Ozmen S, et al. New Histopathological Finding About Data Destroying Amyloid Black Holes in Hippocampus Following Olfactory Bulb Lesion Like as the Universe. *Arch Neurosci.* 2022;9(4).
28. Igal Galili, Dov Kaplan YL, Teaching Faraday's law of electromagnetic induction in an introductory physics. No Title. *Am J Phys.* 2006;74:337.
29. F Behroozi. Electromagnetic Induction and Lenz's Law Revisited. No Title. *Phys Teach.* 2019;57(2):102–4.
30. An L, Tao Q, Wu Y, Wang N, Liu Y, Wang F, et al. Synthesis of SPIO Nanoparticles and the Subsequent Applications in Stem Cell Labeling for Parkinson's Disease. *Nanoscale Res Lett.* 2021 Jun;16(1):107.

CORRELATION OF MATERNAL BLOOD, CORD BLOOD AND PLACENTAL TISSUE MALONDIALDEHYDE LEVELS WITH FETOMATERNAL DOPPLER VALUES IN PREECLAMPTIC PREGNANT WOMEN

PREEKLAMPTİK GEBELERDE MATERNAL KAN, KORDON KANI VE PLASENTAL DOKUDA MALONDIALDEHİT DÜZEYLERİNİN FETOMATERNAL DOPPLER DEĞERLERİ İLE KORELASYONU

Esra Çınar TANRIVERDİ¹, Hamit Alper TANRIVERDİ², Ayşe Semra Demir AKÇA³

1. Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Medical Education Erzurum, TURKEY
2. Adnan Menderes University, Department of Gynecology and Obstetrics, Aydın, TURKEY
3. Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Zonguldak, TURKEY

ORCID: 0000-0001-8857-3986, 0000-0003-2559-5509, 0000-0002-2092-656X

Received/Geliş Tarihi
13.12.2022

Accepted/Kabul Tarihi
20.12.2022

Published/Yayın Tarihi
30.12.2022

To cite this article / Bu makaleye atıfta bulunmak için:

Tanriverdi EC, Tanriverdi HA, Akça ASD. Correlation of maternal blood, cord blood and placental tissue malondialdehyde levels with fetomaternal doppler values in preeclamptic pregnant women. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi. 2022; 1(3): 89-96

This work is derived from the specialization thesis of Esra Çınar Tanriverdi.

Part of the study presented as an oral presentation at the 7. International Congress of Family Medicine (Edirne, Edirne, Turkey, 21 - 25 March 2018).

Abstract

Objective: In this study, it was aimed to evaluate the correlation of malondialdehyde (MDA) levels in maternal blood, fetal blood, and placental bed with fetomaternal Doppler values in preeclamptic pregnant women. **Methods:** The study was carried out with a total of 74 cases, of whom 52 were healthy and 22 were pregnant with preeclampsia. Malondialdehyde levels were measured in maternal blood, cord blood, and placenta tissues of the pregnant women. Doppler sonographic measurements were carried out for the uterine and umbilical arteries. Doppler values and MDA levels of preeclamptic and healthy pregnant women were compared. **Results:** Malondialdehyde levels in maternal blood and placental tissue in preeclamptic pregnant women were significantly higher than healthy pregnant women ($p<0.05$). Although umbilical artery and umbilical vein MDA levels were higher in the study group than in the control group, they were not statistically significant ($p>0.05$). Doppler sonographic indexes in the umbilical and uterine arteries were significantly higher in the preeclamptic group than in the control group ($p<0.05$). When all patients were evaluated, there was no significant correlation between maternal and placental malondialdehyde values and umbilical and uterine artery Doppler values. **Conclusion:** Malondialdehyde levels and fetomaternal Doppler values in blood and placental tissue were significantly higher in preeclamptic pregnant women compared to the control group. However, no significant correlation was found between MDA levels and Doppler values.

Keywords: Oxidative stress, lipid peroxidation, malondialdehyde, Doppler sonography, placental insufficiency, preeclampsia

Özet

Amaç: Bu çalışmada preeklamptik gebelerde maternal kan, fetal kan ve plasental yataktaki malondialdehit (MDA) düzeylerinin fetomaternal Doppler değerleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Materyal ve Metod:** Çalışma 52 sağlıklı, 22 preeklamptik gebe olmak üzere toplam 74 olgu ile yürütüldü. Gebelerin maternal kan, kordon kanı, plasenta dokularında MDA düzeyleri ölçüldü. Uterin ve umbilikal arterlerde Doppler sonografik ölçümler yapıldı. Preeklamptik ve sağlıklı gebelerin Doppler değerleri ile MDA düzeyleri karşılaştırıldı. Veriler SPSS programında analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi. **Bulgular:** Preeklamptik gebelerde maternal kan ve plasental dokudaki MDA seviyeleri, sağlıklı gebelere göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$). Umbilikal arter ve umbilikal ven MDA düzeyleri çalışma grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunsada istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Umbilikal arter ve uterin arterlerdeki Doppler sonografik indeksler, preeklamptik grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.05$). Tüm hastalar değerlendirildiğinde maternal ve plasental malondialdehit değerleri ile umbilikal ve uterin arter Doppler değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. **Sonuç:** Preeklamptik gebelerde, kan ve plasental dokudaki MDA düzeyleri ve fetomaternal Doppler değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş, ancak MDA düzeyleri ile Doppler değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, malondialdehit, Doppler sonografi, plasental yetmezlik, preeklampsi

1. INTRODUCTION

Preeclampsia is a multisystemic syndrome with hypertension and proteinuria that occurs after the 20th week of pregnancy. It is a pregnancy-specific disease (1, 2). It is still among the most important causes of maternal and neonatal mortality and morbidity in developing countries (3-5).

The cause of preeclampsia has not been fully determined (1). Many factors are blamed on its etiology, and one of the hypotheses put forward is oxidative stress and endothelial cell damage. The lack of placental perfusion seen in preeclampsia initiates circulatory events that cause endothelial cell damage (3). Accordingly, an imbalance between oxidative stress and antioxidant defense systems causes damage to the placental wall. It has been suggested that an increase in malondialdehyde (MDA) production due to lipid peroxidation may lead to preeclampsia (6-8). As a result, placental insufficiency occurs. Early detection of preeclampsia is of great importance for maternal and fetal health.

Oxidative stress is the intersection of the factors that cause the clinical features of preeclampsia and leads to endothelial cell dysfunction. Free radicals attract polyunsaturated fatty acids to the cell membrane, initiate lipid peroxidation, and cause the release of free radicals mediated by lipid peroxidation, thereby causing endothelial damage (9, 10). Some products are formed during lipid peroxidation and the measurement of these products is used as an indicator of oxidative stress. Malondialdehyde is the most widely used one among them (11).

Doppler ultrasonography (USG) is a noninvasive method that can be used in fetal hemodynamic studies. It helps to identify the risky fetus in high-risk pregnancies, which enables it to be used as a screening test (12, 13). Impairment of placental perfusion occurs long before the onset of clinical signs of preeclampsia and can be detected by Doppler sonography. In this respect, Doppler USG is an important tool in the prediction of preeclampsia and adverse perinatal outcomes (14, 15).

Since the uterine artery represents the maternal condition, it is the most used vessel in the Doppler sonographic evaluation of PE (16, 17). On the other hand, the umbilical artery is mostly used to evaluate fetal status (18-20). Doppler sonographic examination of the utero-fetoplacental vasculature allows evaluation of perfusion in both compartments and has a better risk estimation. It is known that the risk of developing hypertensive complications in antenatal follow-up can be estimated by uterine artery Doppler sonographic examination to be performed in the second trimester. The presence of pathological findings in both A. uterina indicates a high risk for preeclampsia, most likely due to impaired perfusion of fetal vessels (21).

The presence of end-diastolic flow in the A. umbilicalis Doppler sonography indicates a high

obstetric risk. The degree of Doppler sonographic pathologies is proportional to the degree of fetal intrauterine threat. Therefore, a reverse flow in the A. umbilicalis is a sign of serious perinatal problems. At this time, a backward flow is observed in the fetal vessels at the end-diastolic stage. In the presence of such a finding, perinatal mortality is very high. This finding reflects a dangerous situation for the fetus. Most fetuses with reverse flow can experience intrauterine death in a few days. The end-diastolic block is also a serious condition. These fetuses have a significantly increased risk for serious perinatal pathologies and neuromotor disabilities. Perinatal mortality is significantly higher in cases with the reverse flow (21). Preeclampsia poses a significant risk to the mother and fetus. Patients with placental insufficiency usually have decreased flow amounts or at least altered flow curves. Thanks to the information obtained about the deficiencies in placental function through Doppler sonography, fetal damage can be prevented by planning a perinatal approach (21).

In this study, we aimed to investigate the correlation between MDA levels and fetomaternal Doppler values in maternal blood, fetal blood, and placental tissue in preeclamptic patients.

2. MATERIAL AND METHOD

2.1. Ethical Consent

The ethical permission required for the study was obtained from Bülent Ecevit University Clinical Research Ethics Committee (Issue: 2005/02-10). The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration.

2.2. Study design and participants

The study was a prospective study in which 22 preeclamptic and 52 normal pregnant women who were admitted to the pregnant outpatient clinic were included. The preeclamptic pregnant patients were determined as the study group, whilst the normal pregnant women were accepted as the control group. Participants were given detailed information about all transactions to be carried out and their written consent was obtained. The diagnosis of preeclampsia was made according to the criteria of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) after the 20th gestational week, at least two blood pressure values measured at intervals of six hours were 140/90 mmHg or above, proteinuria was 1+ / 2+ in the urine analysis with a dipstick or 300 mg or more in 24-hour urine was detected (22). Having a metabolic or systemic disease, antihypertensive drug use, smoking, and alcohol use, and non-volunteering were determined as exclusion criteria. Since placental bed biopsy was planned to be taken during delivery, healthy-term pregnant women who did not have a

systemic or chronic disease and who were planned to undergo cesarean section for other reasons (such as elective, presentation anomalies) were included in the control group. Multiple pregnancies and those with congenital or structural malformations were excluded from the study.

2.3. Procedure

Gestational age was determined by the last menstrual period and ultrasonographic biometry. Gestational age, birth weight, placental weight, mode of delivery, perinatal mortality, 1st and 5th minute Apgar score, umbilical and uterine artery Doppler results, MDA values in placental tissue and maternal blood were examined in terms of demographic characteristics of the participant.

2.3.1. Doppler measurements

Doppler measurements of the umbilical artery and both uterine arteries were performed transabdominally using a 3.5 MHz Probe (GE Logiq 7®, Penta Elektronik, Ankara, Turkey) in all pregnant participants. Umbilical artery measurements were taken in a free umbilical cord cycle. The maximum and end-diastole flow velocities in the systole were marked in three separate waves and the systole/diastole (S/D) ratio was calculated and averaged. At the same time, resistance index (RI) and pulsatility index (PI) values were calculated. Early diastolic "notch" in uterine arteries and PI, RI, and S/D values in umbilical and uterine arteries were measured in waveform. All Doppler measurements were performed by the same person within 24 hours of birth. In the study group, S/D ratios above the percentile of 95% according to gestational age were considered pathological. In the control group, since they were all termly pregnant, an S/D value above 3 was considered pathological. Notch monitoring in uterine arteries, end-diastolic flow loss in umbilical and uterine arteries, and reverse flow monitoring were considered pathological for both groups (16, 21).

2.3.2. Taking and storing blood samples

5 cc of peripheral venous blood was taken from all pregnant women within 3 days before delivery. After birth, approximately 2 cc of blood was taken from the cord from both the umbilical artery and vein following the clamping of the cord. Following the clamping of the cord after birth, a blood sample was taken from the cord and fetal blood gas was evaluated. After waiting for 30 minutes for blood samples to coagulate in sterile tubes, centrifuged for 3000 cycles and 30 minutes, separated the serums, and stored at -80 degrees until the time of analysis.

2.3.3. Malondialdehyde (MDA) measurement

In our study, lipid peroxidation was evaluated as an indicator of oxidative stress (23, 24). Lipid peroxidation was evaluated based on the reaction of MDA with Thiobarbituric acid (TBA). 0.2 ml 8.1%

SDS (Sodium dodecyl sulfate), 1.5 ml NaOH (Sodium Hydroxide) with pH = 3.5 adjusted 20% acetic acid, 1.5 ml 0.8% TBA were added to 0.2 ml serum and the volume was completed to 4 ml with distilled water. After incubating for 60 minutes in a 95°C water bath, it was cooled with water, and added 1 ml of distilled water. 5ml n-butanol was mixed by adding pyridine (15/1, v/v) mixture. The absorbance of the organic layer at 532 nm was measured in Shimadzu Ultraviolet 1600 spectrophotometer by centrifugation at 4000 rpm for 10 minutes. 1,1,3,3 tetraethoxypropane was used as standard. Blood MDA concentrations were assessed in nmol/ml (25). Placental bed biopsy was taken in the form of approximately 3 mm 3 samples with scissors or a scalpel after the placenta was removed during cesarean section. Care was taken to ensure that the biopsy specimens included decidua and superficial myometrial tissue. The samples taken were kept in Eppendorf tubes at - 80 degrees until the day of analysis.

Placental tissues were homogenized with 1.15% KCl solution by weighing their weight and turning them into 10% tissue homogenate. 0.2 ml of 8.1% SDS (Sodium dodecyl sulfate), 1.5 ml of NaOH (Sodium Hydroxide) with pH = 3.5 adjustment of 20% acetic acid, 1.5 ml of 0.8% TBA (Thiobarbituric acid) were added to 0.2 ml homogenate and the volume was completed to 4 ml with distilled water. After incubating for 60 minutes in a 95°C water bath, it was cooled with water, and added 1 ml of distilled water. 5ml n-butanol was mixed by adding pyridine (15/1, v/v) mixture. The absorbance of the organic layer at 532 nm was measured in Shimadzu Ultraviolet 1600 spectrophotometer by centrifugation at 4000 rpm for 10 minutes. 1,1,3,3 tetraethoxypropane was used as standard. Tissue MDA concentrations were evaluated as nmol/g tissue weight.

2.4. Statistical Analysis

Patient data were collected with hospital computer automation system records and patient information sheets and analyzed using SPSS 15 (SPSS Inc., USA) statistical program. In the comparison of continuous measurements such as age, gravida, and parity of the patients, Student's t-test was used for parameters with normal distribution and equal variances. Mann-Whitney U test was used to compare measurements without normal distribution in nonparametric data. In all statistical calculations, the significance limit was accepted as $p < 0.05$.

3. RESULTS

3.1 Demographic characteristics and findings on MDA levels

Demographic characteristics of pregnant women are presented in Table 1. There was no statistically significant difference between the study and control group in terms of maternal age, gravida, parity, and abortus numbers ($p > 0.05$ for the whole).

Gestational age, birth weight, and placental weight were significantly lower in the preeclampsia group than in the control group ($p < 0.001$ for all). Apgar values (1st and 5th min) were also significantly lower in the preeclampsia group than in the control group ($p = 0.001$). Cord blood gas values were also significantly lower in the PE group ($p = 0.01$). MDA levels in both maternal blood and placental tissue were statistically significantly higher in the

study group than in the control group ($p < 0.05$, Figure 1). Although umbilical artery and umbilical vein MDA levels were higher in the preeclamptic group than in the control group, they were not statistically significant ($p > 0.05$). Comparisons between groups are shown in Table 1. The comparison of MDA levels in the preeclamptic and control group is shown in Figure 1.

Table 1: Comparison of various characteristics of preeclamptic and healthy pregnant women

	Control Mean±SD	Preeclampsia Mean±SD	p
Age	29.1±4.2	29.1±6.4	0.28
Gravida	1.8±1.0	3.0±3.2	0.56
Parity	0.7±0.8	1.2±1.5	0.15
Abort	0.1±0.6	0.4±0.9	0.39
Gestation period according to LMP (days)	264.2±15.0	229.6±35.9	0.00
Sonographically gestation period (days)	261.2±13.8	214.8±31.5	0.00
Placenta weight (g)	580 ± 124	372±153	0.00
Birth weight (g)	3236 ± 632	1691±920	0.00
Apgar 1st minute	9.1±1.3	4.2±3.6	0.00
Apgar 5th minute	9.8 ± 0.5	6.3±3.9	0.00
Cord blood PH	7.38 ± 0.3	7.35±0.5	0.01
MDA maternal blood (nmol/ml)	57.35 ±24.5	99.8±45.4	0.00
MDA placenta (nmol/g tissue)	30.3±14.5	45.9±23.9	0.00
MDA umbilical artery (nmol/ml)	32.8±21.2	34.6±7.7	0.36
MDA umbilical vein (nmol/ml)	26.2±14.0	30.9±13.3	0.17

Figure 1: Comparison of MDA levels in maternal blood and placental tissue

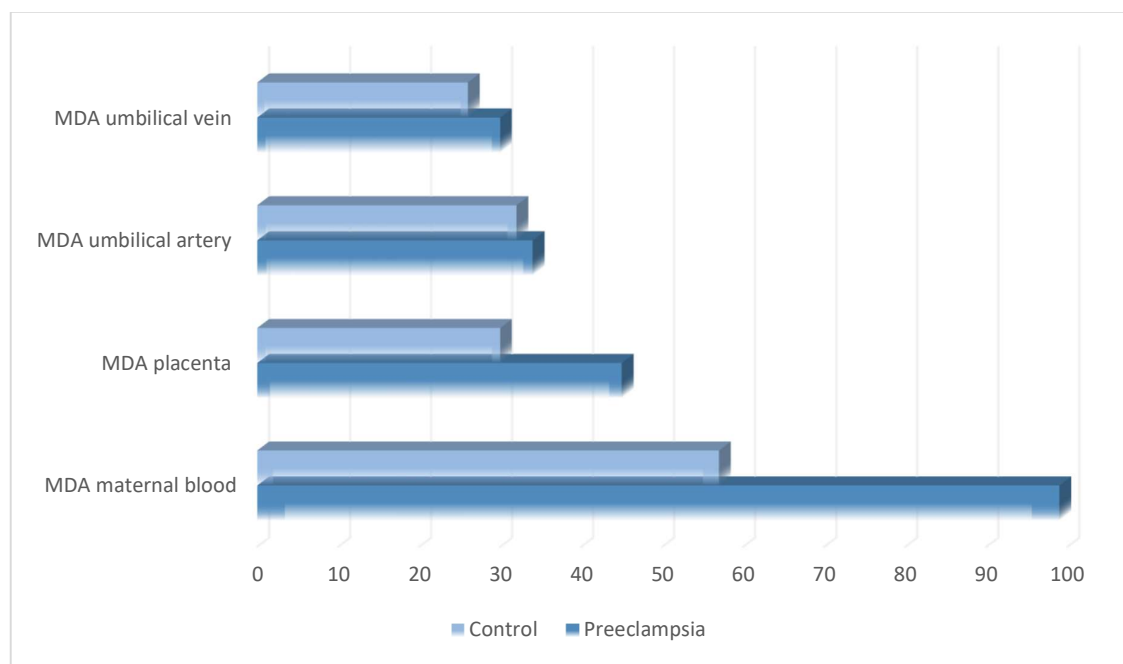


Table 2: Comparison of umbilical and uterine artery Doppler values

	Control Mean ± SD	Preeclampsia Mean ± SD	p
Umbilical artery S/D	2.5 ± 0.5	4.4 ± 3.5	.00
Umbilical artery RI	0.59 ± 0.08	1.03 ± 0.78	.00
Umbilical artery PI	0.84 ± 0.18	1.82 ± 1.62	.00
Right uterine artery S/D	1.97 ± 0.65	2.69 ± 0.98	.00
Right uterine artery RI	0.45 ± 0.15	0.61 ± 0.19	.00
Right uterine artery PI	0.59 ± 0.25	0.86 ± 0.29	.00
Left uterine artery S/D	0.18 ± 0.46	0.86 ± 0.29	.00
Left uterine artery RI	0.45 ± 0.15	0.59 ± 0.22	.01
Left uterine artery PI	0.57 ± 0.24	0.79 ± 0.33	.00

SD Standard deviation

Table 3: The frequency of pathological Doppler in the groups

	Control %	Preeclampsia %
Pathological Doppler in the umbilical artery	0	42
End Diastolic Block in the umbilical artery	0	21
Reverse current in the umbilical artery	0	0
Notch in the right uterine artery	3	42
Notch in the left uterine artery	7	42

3.2. Doppler values

All Doppler values measured in the umbilical artery were statistically significantly higher in the PE group than in the control group ($p < 0.05$ for all). All Doppler values measured in the right uterine artery were significantly higher in the PE group than in the control group ($p < 0.05$ for all). All Doppler values measured in the left uterine artery were higher in the PE group than in the control group. The difference between the groups for S/D, PI, and RI values was statistically significant ($p < 0.05$ for all parameters).

While pathological Doppler was detected in the umbilical artery in 42% of the study group, no pathological Doppler value was detected in any pregnant woman in the control group. End diastolic flow loss (EDB) in the umbilical artery was 21% in the study group, while no patients in the control group had end-diastolic flow loss. In both the study group and the control group, no reversal flow was observed in any patient. The notch rate was significantly higher in the preeclamptic group than in the control group. The incidence of notches in uterine arteries was 3% in the right uterine artery, and 7% in the left uterine artery for the control group whereas incidences of notches in the right and left

uterine arteries were 42% in the study group. In all cases, the notch was bilateralized (Table 3).

There was a statistically significant correlation between maternal blood and placental MDA values ($R = 0.35$, $p < 0.05$).

There was no correlation between maternal blood MDA levels and umbilical artery PI values. ($R = 0.076$, $p = 0.750$, Figure 3). However, there was a negative correlation between the right uterine artery PI values ($R = -0.138$, $p = 0.558$). Although there was a positive correlation with left uterine artery PI values, it was not statistically significant. ($R = 0.004$, $p = 0.987$). Although there was a positive correlation between placental MDA levels and umbilical artery and left uterine artery PI values, it was not statistically significant. (Respectively $R = 0.393$, $p = 0.087$; $R = 0.025$, $p = 0.920$). There was a statistically insignificant negative correlation between placental MDA levels and right uterine artery PI levels.

4. DISCUSSION

Preeclampsia is a pregnancy-specific syndrome. Lack of placental perfusion in preeclampsia leads to the formation of circulatory factors that cause endothelial cell damage. (3)

In this study, we aimed to investigate whether there is a correlation between malondialdehyde levels and maternal Doppler values in preeclamptic pregnant women and to evaluate its availability in the clinic. Our study results show that maternal blood, fetal blood, and placenta MDA levels are significantly higher in preeclamptic pregnant women than in healthy pregnant women and that these findings are accompanied by a disorder in Doppler values.

Oxidative stress is the intersection of factors that cause the clinical features of preeclampsia and leads to endothelial cell dysfunction. Free radicals initiate lipid peroxidation by attracting polyunsaturated fatty acids to the cell membrane, leading to the release of free radicals mediated by lipid peroxidation, thereby causing endothelial damage. (9, 26, 27)

Preeclampsia is still a disease of theories and the role of oxidative stress in the etiology is of interest. However, a consensus on systemic oxidative stress has not been reached yet.

Several products are formed during lipid peroxidation and the measurement of these products is used as an indicator of lipid peroxidation. MDA is the most widely used of these (11). Our study results showed that MDA; an indicator of lipid peroxidation, was significantly higher in both plasma and placental beds of preeclamptic women than in the control group. In the literature, it is reported that serum lipid peroxide levels of preeclamptic pregnant patients are higher than in normal pregnant women and antioxidant activity is lower in preeclamptic pregnant patients compared to normal pregnant women (9, 28). Various studies have reported a significant increase in lipoperoxidation products in the plasma of preeclamptic women similar to our results (26, 29). In one study, MDA was examined in the amniotic fluids taken in the mid-trimester of preeclamptic women and it was not found to be different from the healthy pregnant control group. In this study where contradictory results to other studies were obtained, blood MDA levels were not controlled, and only amniotic fluid was examined (30). A meta-analysis reports that MDA levels were significantly higher in preeclamptic pregnant women than in healthy pregnant women (28). In another study, it was reported that the level of MDA in amniotic fluids of preeclamptic women was lower than in controls (31). These differences may have been influenced by measurement techniques, sample size, and severity of preeclampsia. In our study, although MDA levels in the umbilical artery and especially in the vein were higher in the PE group than in the control group, the difference between the groups was not statistically significant.

Preeclampsia is known as nulliparous disease. In our results, it is thought that the lower number of pregnancies in the control group is that the majority of the pregnant participants in this group consisted of health individuals who were planned by elective

cesarean section. When the gestational ages were compared, the gestational age determined according to SAT and sonographically in preeclampsia was found to be significantly lower than the control group. In this difference, it is thought that earlier termination of pregnancy plays an important role due to the weight of clinics of preeclamptic patients and/or intrauterine fetal distress.

Pathologic vascularization is known to lead to a decrease in uteroplacental perfusion and placental weight (21). In our study, placental weight was significantly lower in the control group than in the PE group. As a result, the difference between gestational weeks is thought to be effective as well as placental dysfunction. In our study, newborn weight, placenta weight, 1st and 5th min Apgar values, and cord blood gas values were significantly lower in the PE group.

The aim of Doppler USG in preeclampsia is to detect early pregnancies that will develop PE (32). Doppler sonographic pathologies are proportional to the degree of fetal intrauterine threat (21). In our study, the rate of pathological Doppler in the umbilical artery was found to be 42% in the study group, while no pathological Doppler value was detected in the umbilical artery in the control group.

The appearance of reverse flow in the umbilical artery is a sign of serious perinatal problems. End diastolic block is also a serious condition. In these fetuses, there is a significantly increased risk of severe perinatal pathologies and neuromotor disabilities. Perinatal mortality is significantly higher in cases with the reverse flow (21). In our study, no reverse flow was observed neither in the PE group nor the control group. End diastolic flow loss in the umbilical artery was found to be 21% in the study group. In the control group, no end-diastolic flow loss was observed in any patient.

In our study, the incidence of notches in the uterine artery was 42% in the preeclamptic group. In the control group, no notches were observed in any of the patients. The presence of pathological findings in both a.uterinas indicates a high risk of preeclampsia, most likely as a result of disruption of perfusion of fetal vessels (21). In our study, the bilateral notch detected in all preeclamptic cases was remarkable. In one study, notch was detected in uterine artery in 20% of preeclamptic pregnant patients, RI and PI values of the uterine artery were not associated with PE, but abnormal umbilical artery Doppler values were detected in the preeclamptic group (13).

In our study, to evaluate the relationship between the results of oxidative stress (lipid peroxidation) and Doppler measurements and whether there is a correlation between them, the correlation of MDA results in maternal blood and placental tissue with PI values measured among themselves and on Doppler sonography was examined. The existence of this type of correlation is important in terms of creating

the possibility of using Doppler sonography and oxidative stress markers interchangeably.

In our study, to evaluate the relationship between oxidative stress (MDA level) and Doppler measurements and whether there was a correlation between them, the correlation of MDA results in maternal blood and placental tissue with PI values measured among themselves and on Doppler sonography was examined. The existence of this type of correlation is important in terms of creating the possibility of using Doppler sonography and oxidative stress markers interchangeably. However, although there was some correlation between MDA levels and Doppler values, it was not statistically significant.

Limitations

The most important limitations of our study are that the number of study groups is low and preeclamptic pregnant participants are not classified according to the severity of the disease.

Conclusion

The findings of the study show us that MDA levels in maternal blood and placental tissue are significantly higher in preeclamptic patients compared to healthy pregnancies. In addition, there is a correlation between MDA values in maternal blood and placental tissue. Accordingly, an increase in MDA in maternal blood is accompanied by an increase in MDA in placental tissue. Prediction of oxidative stress markers may be a predictor of the development of preeclampsia.

Although it does not have statistical significance, when we consider that oxidative stress is correlated with fetomaternal Doppler values, it is possible to say that new horizons are opened in the evaluation of pregnancies with the risk of placental dysfunction. However, these data should be interpreted carefully due to the small number of patients included in the study.

For future studies, we recommend large-scale and larger sample research on the subject.

Funding: No financial support was received for the study.

Conflict of interest: There is no conflict of interest between the authors.

Acknowledgments: We would like to thank Prof. Dr. Şerefden Açıkgöz for contributing to the analysis of blood and tissue samples and Prof. Dr. Mustafa Başaran for contributing to the statistical analysis of the data.

5. REFERENCES

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia. "ACOG practice bulletin, number 222." *Obstet Gynecol.* (2020); 135(6): e237-e260.
2. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annual review of pathology.* 2010;5:173.
3. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
4. Tranquilli AL, Landi B, Giannubilo SR, Sibai BM. Preeclampsia: No longer solely a pregnancy disease. *Pregnancy Hypertension: an International Journal of Women'S Cardiovascular Health.* 2012;2(4):350-7.
5. Duley L, editor *The global impact of preeclampsia and eclampsia. Seminars in perinatology;* 2009: Elsevier.
6. Brett SE, Jiang BY, Turner C, Ritter JM, Chowieńczyk PJ. Elevation of plasma homocysteine by methionine loading increases the diastolic blood pressure response to exercise. *Journal of hypertension.* 2006;24(10):1985-9.
7. Roberts JM, editor *Pathophysiology of ischemic placental disease. Seminars in perinatology;* 2014: Elsevier.
8. Nelson DM, Kay H, Wang Y. *The placenta: from development to disease: John Wiley & Sons;* 2011.
9. Luppi P, DeLoia JA. Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize pro-inflammatory cytokines. *Clinical immunology.* 2006;118(2-3):268-75.
10. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1999;222(3):222-35.
11. Kim YJ, Park H, Lee HY, Ahn Y-m, Ha EH, Suh SH, et al. Paraoxonase gene polymorphism, serum lipid, and oxidized low-density lipoprotein in preeclampsia. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology.* 2007;133(1):47-52.
12. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015(4).
13. Lopez-Mendez MA, Martinez-Gaytan V, Cortes-Flores R, Ramos-Gonzalez RM, Ochoa-Torres MA, Garza-Veloz I, et al. Doppler ultrasound evaluation in preeclampsia. *BMC research notes.* 2013;6(1):1-6.
14. Yu J, Shixia C, Wu Y, Duan T, Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology.* 2011;37(5):528-33.
15. Arauz JFR, León JCR, Velásquez PR, Jiménez GÁ, Pérez CJM. Umbilical artery Doppler velocimetry and adverse perinatal outcome in severe

pre-eclampsia. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2008;76(08):440-9.

16. Gomez O, Martinez J, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;26(5):490-4.

17. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, et al. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2005;271(1):46-52.

18. Newnham JP, Patterson LL, James IR, Diepeveen DA, Reid SE. An evaluation of the efficacy of Doppler flow velocity waveform analysis as a screening test in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;162(2):403-10.

19. Skotnicki MZ, Flig E, Urban J, Hermann TW. Doppler examinations in the prognosis of birth status of the newborn. *Medical Science Monitor*. 2000;6(3):MT611-MT5.

20. Cruz-Martinez R, Figueras F. The role of Doppler and placental screening. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2009;23(6):845-55.

21. Werner S, Obstetri KA. *Jinekolojide Renkli Doppler Sonografi çeviri editörü Ertan Kubilay, Tanrıverdi H. Alper Nobel Tıp Kitabevleri*. 2003:131-36.

22. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Hypertension in Pregnancy*. American College of Obstetricians and Gynecologists Washington, DC; 2013.

23. Wasowicz W, Neve J, Peretz A. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clinical chemistry*. 1993;39(12):2522-6.

24. Esterbauer H, Cheeseman KH. [42] Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods in enzymology*. 186: Elsevier; 1990. p. 407-21.

25. Mohseni R, Karimi J, Tavilani H, Khodadadi I, Hashemnia M. Carvacrol downregulates lysyl oxidase expression and ameliorates oxidative stress in the liver of rats with carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2020;35(4):458-64.

26. Adiga U, D'souza V, Kamath A, Mangalore N. Antioxidant activity and lipid peroxidation in preeclampsia. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2007;70(10):435-8.

27. Veronica M, Jaime L, Alvaro C. Antioxidant activity and lipid peroxidation in preeclampsia. *Biol Res*. 2006;39:229-36.

28. Gupta S, Aziz N, Sekhon L, Agarwal R, Mansour G, Li J, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia: a systematic review. *Obstetrical & gynecological survey*. 2009;64(11):750-9.

29. Aydın S, Benian A, Madazli R, Uludağ S, Uzun H, Kaya S. Plasma malondialdehyde, superoxide dismutase, sE-selectin, fibronectin, endothelin-1 and nitric oxide levels in women with preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004;113(1):21-5.

30. Çelik H, Sapmaz E, Kılınç N, Çıkım G, Tuğ N, Parmaksız C, et al. *Dergi Kimliği. Perinatoloji Dergisi*. 2002;10(3):3.

31. Bogavac M, Lakic N, Simin N, Nikolic A, Sudji J, Bozin B. Biomarkers of oxidative stress in amniotic fluid and complications in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(1):104-8.

32. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;120(4):815-22.

EXPLORATION OF CAUDATE NUCLEUS DEGENERATION FOLLOWING SUBARACHNOID HEMORRHAGE: AN EXPERIMENTAL STUDY

SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI KAUDAT ÇEKİRDEK DEJENERASYONUNUN ARAŞTIRILMASI: DENEYSEL BİR ÇALIŞMA

Ayhan KANAT¹, Mehmet Hakan ŞAHİN², Mehmet Dumlu AYDIN², Osman Nuri KELEŞ³

1. Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Rize, TURKEY
2. Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Erzurum, TURKEY
3. Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Erzurum, TURKEY

ORCID: 0000-0002-8189-2877, 0000-0002-5309-4165, 0000-0002-0383-9739, 0000-0001-7740-8248

Received/Geliş Tarihi
15.12.2022

Accepted/Kabul Tarihi
22.12.2022

Published/Yayın Tarihi
30.12.2022

To cite this article / Bu makaleye atıfta bulunmak için:

Kanat A, Sahin MH, Aydın MD. Exploration of caudate nucleus degeneration following subarachnoid hemorrhage: an experimental study . Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi. 2022; 1(3): 97-100

Abstract

Objective: Although the caudate nucleus is the closest neighbor of the lateral ventricles, it can lead to the unknown cause of many psychomotor disorders that develop after subarachnoid hemorrhages. This subject has not been adequately studied yet. The study aims to examine the histopathological changes in the caudate nucleus after subarachnoid hemorrhage. **Material and Methods:** Twenty-five wild male healthy rabbits were used. Their weights, heart and respiration rates, and blood pressure values were recorded. Animals were divided into the control (GI, n=5); SHAM (1.2 ccs of saline injected (GII, n=5), and study group (GIII, n=15). In the study group, 1.2 ccs of autologous blood was injected into the cisterna magna of animals. The animals were followed up for three weeks and sacrificed under general anesthesia. Degenerated neuron densities of the caudate nucleus were estimated by the stereological methods and analyzed by the Mann-Whitney U test. **Results:** Three rabbits were dead in the study group. Meningeal irritation signs and unconsciousness were noted in those animals. Prolonged QT intervals, ST depressions, and low voltage QRSs were observed in GIII animals. Numerical values of mean heart-respiratory rates (n/min), degenerated neuron densities of the caudate nucleus (n/mm³) as follows: 226±30/22±5/9±3 in GI; 211±18/16±4/13±4 in GII; and 188±19/14±4/9±13 GIII. P values: p<0.005 in GI/GII; p<0.0005 in GII/GIII and p<0.00001 in GI/GIII. **Conclusion:** Subarachnoid hemorrhage causes spasms of the arteries supplying the caudate nucleus, leading to ischemic injury.

Keywords: Subarachnoid hemorrhage, Caudate nucleus, psychomotor disorders

Özet

Amaç: Giriş: Kaudat çekirdek lateral ventriküllerin en yakın komşusu olmasına rağmen subaraknoid kanamalar sonrası gelişen pek çok psikomotor bozukluğun nedeni bilinmeyene yol açabilmektedir. Bu konu henüz yeterince çalışılmamıştır. Bu çalışma, subaraknoid kanama sonrası kaudat çekirdekte meydana gelen histopatolojik değişiklikleri incelemeyi amaçlamaktadır. **Materyal ve Metod:** 25 adet yabani erkek sağlıklı tavşan kullanıldı. Ağırlıkları, kalp ve solunum hızları, tansiyon değerleri kaydedildi. Hayvanlar kontrol grubuna ayrıldı (GI, n=5); SHAM (1,2 cc salin enjekte edildi (GII, n=5) ve çalışma grubuna (GIII, n=15) Çalışma grubunda hayvanların sisterna magnalarına 1,2 cc otolog kan enjekte edildi. Hayvanlar takibe alındı. kaudat çekirdeğin dejenerasyon nöron yoğunlukları stereolojik yöntemlerle tahmin edildi ve Mann-Witney U testi ile analiz edildi. **Bulgular:** Bir çalışma grubunda üç tavşan öldü. Bu hayvanlarda meningeal tahriş belirtileri ve bilinç kaybı kaydedildi. GIII hayvanlarında uzamış QT aralıkları, ST çöküntüleri ve düşük voltajlı QRS'ler gözlemlendi. Ortalama kalp-solunum hızlarının (n/dak), kaudat çekirdeğin dejenerasyon nöron yoğunluklarının (n/mm³) sayısal değerleri aşağıdaki gibidir: GI'de 226±30/22±5/9±3; GII'de 211±18/16±4/13±4; ve 188±19/14±4/9±13 GIII. P değerleri: GI/GII'de p<0,005; GII/GIII'de p<0,0005 ve GI/GIII'de p<0,00001. **Sonuç:** Subaraknoid kanama kaudat çekirdeği besleyen arterlerde spazmlara neden olarak iskemik yaralanmaya neden olur.

Anahtar Kelimeler: Subaraknoid kanama, kaudat nucleus, psikomotor bozukluklar

1. INTRODUCTION

The caudate nucleus is covered by the frontal horn floor of the lateral ventricle, the knee of the corpus callosum, the thalamus, the lenticular nucleus, and the internal capsule. Caudate nucleus injuries are often presented with behavioral abnormalities, and motor and ability disorders (1). The caudate nucleus is supplied by the middle and anterior cerebral arteries

(2). Spasms of these arteries can cause caudate degeneration (3) and amyloid angiopathy (4). Hydrocephalus might affect the caudate nucleus (5) after subarachnoid hemorrhage (6). In the general population, cerebral aneurysms occur 5 to 6% of the time (7, 8). Subarachnoid hemorrhage (SAH), which is caused by these ruptures, accounts for roughly 5-10% of strokes (9). The caudate nucleus hemorrhages can result from hypertension (10) and caudate

hemorrhages frequently cause intraventricular hemorrhages (11). There are major changes in neuroscience practice (12). With its unpredictable behavior (13) and grim prognosis, SAH is a devastating disease. It continues to explain high death rates (14). Its outcome still needs to be improved (9), but no studies have been done on the changes that SAH causes in the caudate nucleus. The study aims to examine the histopathological changes in the caudate nucleus after subarachnoid hemorrhage.

2. MATERIAL AND METHOD

Twenty-five, wild rabbits were used in this study. Weights, heart-respiration rates, and blood pressure values of animals were recorded. All animals were randomly divided into three groups: control (GI, n=5); SHAM in whom 0.75 ccs of saline was given (n=5) and study (GIII, n=16) in whom an autologous 0.75 cc blood was injected into their cisterna magna. Ethical approval for this study was obtained from our institutional ethical committee (B.30.2.ATA.0.23.85-41) by the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978). The animals were sacrificed after general anesthesia with isoflurane by a face mask, 0.2 mL/kg; Ketamine HCL, 150 mg/1.5 mL; Xylazine HCL, 30 mg/1.5 mL; and distilled water, 1 mL. Brains were removed just after intracardiac formalin injection and then fixed in 10% of formalin solution for one week. Microsections of the caudate nucleus were done parallel with an axial plane to observe neuronal numbers and stained with hematoxylin-eosin and GFAP. Twenty sections (5 μ m) of the caudate nucleus were examined to estimate degenerated neurons by the stereological methods which were described in our previous reports (15). All values are expressed as the mean \pm SD. The differences between the degenerated neuron densities of the caudate nucleus in each group were compared statistically. A one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni's Post Hoc Test was used to determine significant differences between the groups. Differences were considered to be significant at $p < 0.05$.

3. RESULTS

3.1. Clinical Results

Three rabbits of the study group were dead in the first week and three animals were added to the study group. Prolonged Q-T intervals, ST-segment depressions, and low voltage QRSs were noticed in the study group animals compared to slightly normal animals. Clinical and post-mortem findings of cerebral edema were more severe in study group animals than other two groups. Numerical documents

of heart-respiratory rates (n/min) as follows: 226 \pm 30/22 \pm 5 in GI; 211 \pm 18/16 \pm 4 in GII; and 188 \pm 19/14 \pm 4 in GIII.

3.2. Histopathological Results

Histologically, cellular angulation, nuclear shrinkage, cytoplasmic condensation, and cellular darkening were accepted as criteria for neuronal degeneration as in the study by Yilmaz et al. (16). Figure-1: Lateral ventricles, caudate nuclei (CN) in an animal of the control group. Figure 2: In an animal of the control group. (A) lateral ventricles, caudate nuclei (CN) (A); Normal caudate nucleus neurons and glial cells are observed in the control group (B). Slightly degenerated neurons and glial cells with broken branches are observed in the SHAM group (C). In the study group, highly degenerated neurons and broken glial cells with severely lost branches are observed.

3.3 Numerical Results

Three dead rabbits in the study group were represented by meningeal irritation signs and unconsciousness. Numerical documents about degenerated neuron densities of the caudate nucleus (n/mm³) are as follows: 9 \pm 3 in GI; 13 \pm 4 in GII; and 98 \pm 13 GIII.

3.4. Statistical Results

P values: $p < 0.005$ in GI/GII; $p < 0.0005$ in GII/GIII and $p < 0.00001$ in GI/GIII.

4. DISCUSSION

The caudate nucleus is an underpass between the basal ganglia and the cerebral cortex, gearing the ongoing modulation of psychomotor behavior between consciousness and unconsciousness. Its head, body, and tail are its three main sections. The telencephalic cortex is stroked by the head of the caudate nucleus, which extends behind the anterior section of the thalamus and forms the floor of the lateral ventricle along with the frontal horn. The knee of the corpus callosum covers the upper part of the head, and the thalamus, lenticular nucleus, and internal capsule make up the lower section of the head. Caudate nucleus strokes are often presented with behavioral abnormalities, dysarthria, movement disorders, language disturbances, and memory loss (1). Behavioral abnormalities are frequently seen in patients with a caudate lesion (17). The caudate nucleus is supplied by the middle cerebral artery and anterior cerebral arteries (2). Spasms of the Heubner's artery can lead to caudate nucleus degeneration (3). Subarachnoid hemorrhage-related ischemic injuries are frequently seen due to vasospasm of caudate nucleus arteries (18). Anterior choroidal artery ruptures are

Figure 1: Lateral ventricles, caudate nuclei (CN) in an animal of the control group(A); Mildly dilated lateral ventricles (B) in the SHAM group and ischemic pathology in dilated ventricles and caudate nucleus units in addition to degenerated choroid plexuses in the study group (LM, H&E, x4).

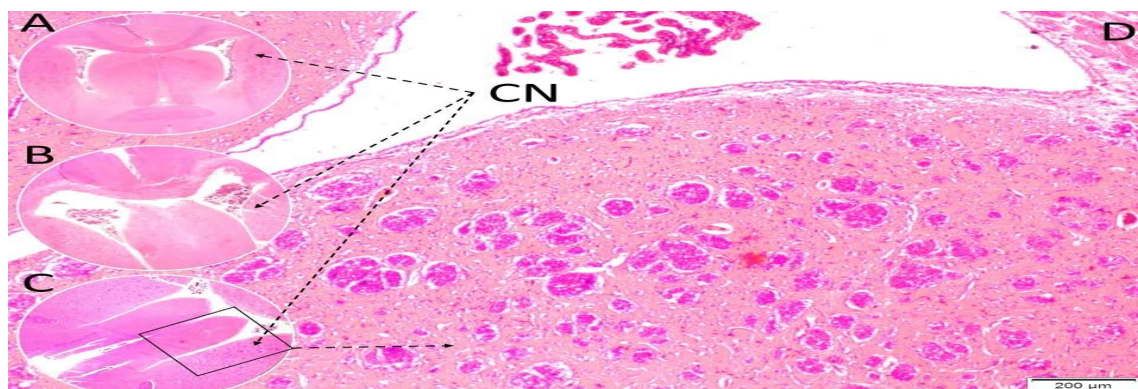
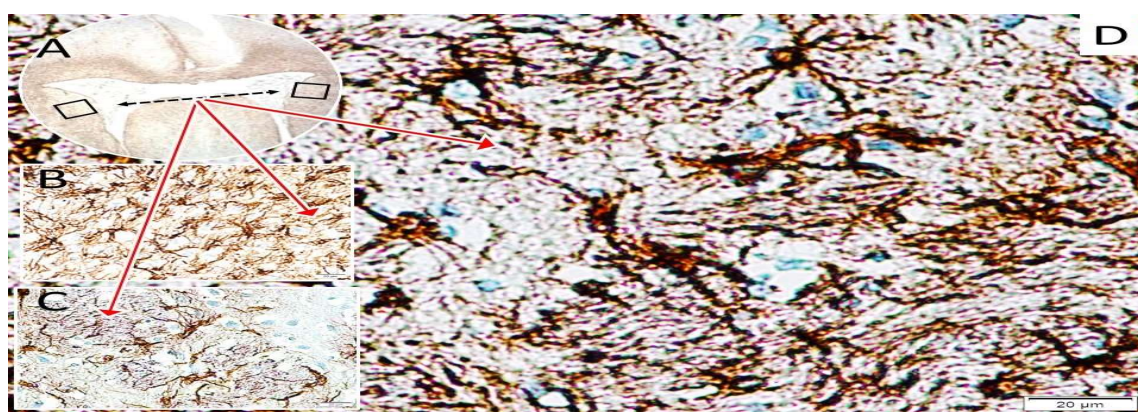


Figure 2: In a normal subject (A) lateral ventricle, caudate nuclei (CN) (A); Normal caudate nucleus neurons, and glial cells are observed in the control group (B). Slightly degenerated neurons and glial cells with broken branches are observed in the SHAM group (C). In the study group, highly degenerated neurons and broken glial cells with severely lost branches are observed (LM, GFAP, x4/A; x40/B-D).



one of the causes of caudate nucleus hemorrhages, and anterior choroidal artery vasospasm occurs in experimental SAH (16). Caudate nucleus hemorrhages can occur in SAH. When it is understood that the caudate nucleus is the most important modulator of the neural network, which is the brain's software and intelligence, a new era may begin for the basal ganglia. In this study, that ischemic injury of the caudate nucleus was observed secondary affection of SAH-induced spasm of the arteries supplying the caudate nucleus. Figures 1 and 2 show changes in the caudate nucleus in all three groups of animals. Highly degenerated neurons and broken glial cells of the caudate nucleus can be seen in Figure 2.

Limitations: This study does not include clinical data.

5. CONCLUSION:

This study indicates that subarachnoid hemorrhage might lead to spasms of the arteries supplying the caudate nucleus, leading to ischemic injury. As a result, caudate nucleus degeneration following SAH can be the source of psychological, psychiatric, and mental disability, speech and comprehension disorders, as well as severe mental destructions that will soon be enlightened. More studies are required.

Funding: No financial support was received for the study.

Conflict of interest: None

6. REFERENCES

1. Pellizzaro Venti M, Paciaroni M, Caso V. Caudate infarcts and hemorrhages. *Front Neurol Neurosci.* 2012;30:137–40.
2. Teramoto S, Tokugawa J, Nakao Y, Yamamoto T. Caudate haemorrhage caused by pseudoaneurysm of accessory middle cerebral artery. *BMJ Case Rep.* 2015 Dec;2015.
3. Fu C, Jiang P, Zhao Y, Li Y. Recurrent Artery of Heubner Aneurysm Masquerading as Caudate Hemorrhage without Subarachnoid Hemorrhage in Moyamoya Disease: A Case Report and Literature Review. Vol. 18, *Current medical imaging.* United Arab Emirates; 2022. p. 429–31.
4. Fossas P, Barrufet P, Andreu J, Navarro C. [Cerebral amyloid angiopathy and recurrent cerebral hematoma. Clinicopathological study of a case]. *Neurologia.* 1992 Mar;7(3):109–12.
5. Germanwala A V, Huang J, Tamargo RJ. Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 2010 Apr;21(2):263–70.
6. Yoshimoto Y, Ochiai C, Kawamata K, Endo M, Nagai M. Aque ductal blood clot as a cause of acute hydrocephalus in subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(6):1183–6.
7. Kanat, Aydin. Asymptomatic familial cerebral aneurysms. *Neurosurgery.* 1999 Jun;44(6):1364–5.
8. Kepoglu U, Kanat A, Aydin MD, Akca N, Kazdal H, Zeynal M, et al. New Histopathologic Evidence for the Parasympathetic Innervation of the Kidney and the Mechanism of Hypertension Following Subarachnoid Hemorrhage. *J Craniofac Surg.* 2020 Dec;31(3):865–70.
9. Celiker M, Kanat A, Aydin MD, Ozdemir D, Aydin N, Yolas C, et al. First emerging objective experimental evidence of hearing impairment following subarachnoid haemorrhage; Felix culpa, phonophobia, and elucidation of the role of trigeminal ganglion. *Int J Neurosci.* 2019 Jan;129(8):794–800.
10. Asakura K, Mizuno M, Yasui N. [Clinical analysis of 24 cases of caudate hemorrhage]. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1989 Dec;29(12):1107–12.
11. Weisberg LA. Caudate hemorrhage. *Arch Neurol.* 1984 Sep;41(9):971–4.
12. Kanat A, Tsianaka E, Gasenzer ER, Drosos E. Some Interesting Points of Competition of X-Ray using during the Greco-Ottoman War in 1897 and Development of Neurosurgical Radiology: A Reminiscence. *Turk Neurosurg.* 2022;32(5):877–81.
13. Aydin MD, Kanat A, Sahin B, Sahin MH, Ergene S, Demirtas R. New Experimental Finding of Dangerous Autonomic Ganglia Changes in Cardiac Injury following Subarachnoid Hemorrhage; A reciprocal culprit-victim relationship between the brain and heart. *Int J Neurosci.* 2022 Jun;1–15.
14. Aydin MD, Kanat A, Turkmenoglu ON, Yolas C, Gundogdu C, Aydin N. Changes in number of water-filled vesicles of choroid plexus in early and late phase of experimental rabbit subarachnoid hemorrhage model; The role of petrous ganglion of glossopharyngeal nerve. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156(7):1311–7.
15. Aydin MD, Kanat A, Yilmaz A, Cakir M, Emet M, Cakir Z, et al. The role of ischemic neurodegeneration of the nodose ganglia on cardiac arrest after subarachnoid hemorrhage: an experimental study. *Exp Neurol.* 2011 Jul;230(1):90–5.
16. Yilmaz A, Aydin MD, Kanat A, Musluman AM, Altas S, Aydin Y, et al. The effect of choroidal artery vasospasm on choroid plexus injury in subarachnoid hemorrhage: experimental study. *Turk Neurosurg.* 2011;21(4):477–82.
17. Kumral E, Evyapan D, Balkir K. Acute caudate vascular lesions. *Stroke.* 1999 Jan;30(1):100–8.
18. Chong Z, Feng Y. Protective effects of dl-3-n-butylphthalide on changes of regional cerebral blood flow and blood-brain barrier damage following experimental subarachnoid hemorrhage. *Chin Med J (Engl).* 1998 Sep;111(9):858–60

SÜNNET OPERASYONLARINDA, BUPIVAKAİN İÇEREN KAUDAL ANESTEZİNİN POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİNLİĞİ: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

POSTOPERATIVE ANALGESIC EFFICACY OF BUPIVACAINE-CONTAINING CAUDAL ANESTHESIA IN CIRCUMCISION OPERATIONS: A RETROSPECTIVE STUDY.

Erkan Cem ÇELİK [✉]

1. Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE

ORCID: 0000-0002-7773-9562

Received/Geliş Tarihi
19.12.2022Accepted/Kabul Tarihi
27.12.2022Published/Yayın Tarihi
30.12.2022

Bu makaleye atıfta bulunmak için / To cite this article:

Çelik EC. Sünnet operasyonlarında, bupivakain içeren kaudal anestezinin postoperatif analjezik etkinliği: Retrospektif çalışma. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi. 2022; 1(3):101-104

Bu çalışma 3. Palandöken Anestezi Günlerinde sözlü bildiri oturumunda sunulmuştur. (Erzurum / TÜRKİYE 24-25 Kasım 2018).

Özet

Amaç: Tüm yaş gruplarında olduğu gibi pediatrik yaş grubunda da postoperatif dönemde şiddetli ağrılar görülebilmektedir. Sünnet operasyonları için postoperatif analjezi modaliteleri içerisinde kaudal anestezide yer almaktadır. Bu çalışmada doğu anadolu bölgesinde bir devlet hastanesinde 2017 yılında sünnet operasyonu uygulanan çocuklarda kaudal anestezinin analjezik etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesini amaçlanmıştır. **Materyal ve Metod:** Bu çalışmaya 2017 yılı ocak-ekim ayları arasında üroloji kliniğinde sünnet operasyonuna alınan ve 0.5 ml/kg total mayii içinde %0.20 'lik bupivakain ile kaudal anestezi uygulanmış olan 1-13 yaşları arasındaki 223 çocuk retrospektif dosya taraması ile çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sırasında yaş, kilo, boy, peroperatif ve postoperatif kullanılan analjezikler, analjeziklerin verilme zamanları ve taburcu süreleri not edildi. **Bulgular:** Çalışma grubunun yaş ortalamaları 7,52±2,85, kilo ortalamaları 26,44±5,89 ve boy ortalamaları 123,03±17,09 idi. Ortalama anestezi süresi 20,08±2,51, ortalama cerrahi süre 10,23±1,89 olarak kaydedilmiştir. İntraoperatif dönemde indüksiyon sırasında uygulanan fentanil hariç ek bir opioid ajan kullanılmamıştır. Postoperatif dönemde 12 çocuğa üroloji servisinde intravenöz parasetamol 15 mg/kg uygulanmıştır. Postoperatif analjezi süreleri, üroloji servisinde geçen 6 saatlik takip süresi içerisinde analjezik ihtiyacı hissetmediği düşünülen analjezik verilmeyen 211 çocukta 6 saat ve üstünde, 9 çocukta 4-6 saat arasında 3 çocukta ise 3-4 saat aralığı olduğu görülmüştür. İlk 3 saat içinde operasyon ağrısı hisseden çocuklar için başarısız kaudal anestezi ihtimali düşünülerek çalışma dışı bırakıldı. Postoperatif dönemde hiçbir hastada kaudal anestezi ve lokal anesteziye bağlı komplikasyon görülmemiştir. Cerrahi bölgede kanama sebebi ile 6 çocuk 6 saatten daha uzun süre hastanede yatış yapmıştır. **Sonuç:** Sünnet operasyonlarında preoperatif dönemde uygulanan kaudal blok, operasyon sonrasında çocuk hastalarda yeterli düzeyde analjezi oluşturmada etkili bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Sünnet, kaudal anestezi, bupivakain, ağrı

Abstract

Objective: Severe pain can be seen in the pediatric age group in the postoperative period as in all age groups. Caudal anesthesia is included in the postoperative analgesia modalities for circumcision operations. In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the analgesic efficacy of caudal anesthesia in children who underwent circumcision in 2017 in a state hospital in the eastern Anatolia region. **Methods:** 223 children aged 1-13 years, who underwent circumcision operation by the urology clinic between January and October 2017 and were administered caudal anesthesia with 0.20% bupivacaine in 0.5 ml/kg total fluid, were included in the study with a retrospective file review. Age, weight, height, perioperative and postoperative analgesics used, administration times of analgesics and discharge times were noted during the study. **Results:** The mean age of the study group was 7.52±2.85, the mean weight was 26.44±5.89, and the mean height was 123.03±17.09. The mean duration of anesthesia was 20.08±2.51 and the mean duration of surgery was 10.23±1.89. While no analgesic agents including non-steroidal anti-inflammatory and opioids were used in the intraoperative period, intravenous paracetamol 15 mg/kg was administered to 12 children in the urology service in the postoperative period. Postoperative analgesia times were found to be 6 hours or more in 211 children who did not feel the need for analgesics during the 6-hour follow-up period in the urology service, and between 4-6 hours in 9 children and 3-4 hours in 3 children. Children were excluded from the study due to unsuccessful caudal anesthesia. In the postoperative period, no complications related to caudal anesthesia and local anesthetics were observed in any of the patients. Six children were hospitalized for longer than 6 hours due to bleeding at the surgical site. **Conclusion:** Caudal block applied in the preoperative period in circumcision operations is an effective method to create sufficient analgesia in pediatric patients after the operation.

Keywords: Circumcision, caudal anesthesia, bupivacaine, pain

1. GİRİŞ

Sünnet; İnsan glans penisinin ucundaki uç derinin (prepuce) cerrahi olarak alınmasıdır. Sadece erkek çocuk yaş popülasyonu incelendiğinde en sık uygulanan operasyondur.(1) Prepsiyumun ağrı hassasiyetinin yüksek olması nedeniyle cerrahi sonrası şiddetli ağrılar görülebilmektedir.

Postoperatif dönemde sünnet cerrahisine sekonder olan ağrının azaltılması için cilt infiltrasyon anestezisi, penil blok, kaudal blok, genitofemoral sinir bloğu gibi farklı teknikler uygulanmıştır. Bu teknikler sedasyon veya genel anestezide ek olarak uygulanmış veya bazı hasta gruplarında hem anestezide hem de postoperatif analjezik olarakta kullanılmıştır. Sünnet cerrahisinin gününbirlik cerrahiye uygun olması nedeniyle erken mobilizasyon sağlayan, düşük maliyetli, postoperative dönemde takibi kısa olan anestezik ve analjezik medikasyon veya yöntemlerin tercih edilmesi de rasyonel gözükmektedir. Özellikle gününbirlik cerrahiye uygun sedasyon ve analjezi ile uygulanan bir sünnet cerrahisi için laringeal maske veya maske anestezisinin yanında kısa uzun etkili lokal anesteziklerin kullanıldığı kaudal anestezide uygun bir tercih olabilmektedir. Literatür incelendiğinde kaudal anestezide için lokal anesteziklerden lidokain, bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin kullanıldığı birçok çalışma bulunmaktadır.(2) Gerek adjuvan ilaçlar gerekse, %0.125 ve üstü dozlarda kullanılan lokal anesteziklerle bu çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada Doğu Anadolu bölgesinde bir devlet hastanesinde 2017 yılında sünnet operasyonu uygulanan çocuklarda %0.20 bupivakain (1 mg/kg) içeren salin ile uygulanan kaudal anestezinin analjezik etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesini amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif çalışma yerel etik kurul onayı akabinde, hastane yetkili kurum onayı sonrası başlatıldı. 2017 yılı ocak-ekim ayları arasında üroloji kliniğince sünnet operasyonuna (Paket Kodu: 621071) alınan ve 0.5 ml/kg total mayii içinde %0.20 'lik bupivakain ile kaudal anestezide uygulanmış olan 1-13 yaşları arasındaki 223 çocuk, retrospektif olarak medikal dosya taraması ile çalışmaya dahil edildi. Dosya taramasında hastane rutin anestezide indüksiyonu

uygulanması olan 2-3 mg/kg propofol ve 1 mcg/kg fentanyl ile gerçekleştirilen anestezide indüksiyonu sonrası 1 MAC sevofluran anestezisi ve laringeal maske uygulaması altında kaudal anestezide girişimi haricinde anestezide girişimi uygulanan hastalar çalışma haricinde sayıldı. Çalışma da anestezide uyanma odasında motor blok yönünden yapılan değerlendirmeler not alındı ve motor blok gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bupivakainin epidural etkinlik süresi düşünülerek optimal sonuca ulaşabilmek açısından cerrahi sonrası 3 saat içerisinde ağrı şikayeti olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.(3) Çalışma sırasında yaş, kilo, boy, cerrahi süresi, anestezide süresi, peroperatif ve postoperatif kullanılan analjezikler, analjeziklerin verilme zamanları, taburcu süreleri ve komplikasyonları not edildi. Veriler SPSS 20.0 programı ile değerlendirildi. Numerik veriler ortalama \pm standart sapma [minimum-maksimum] olarak ifade edildi.

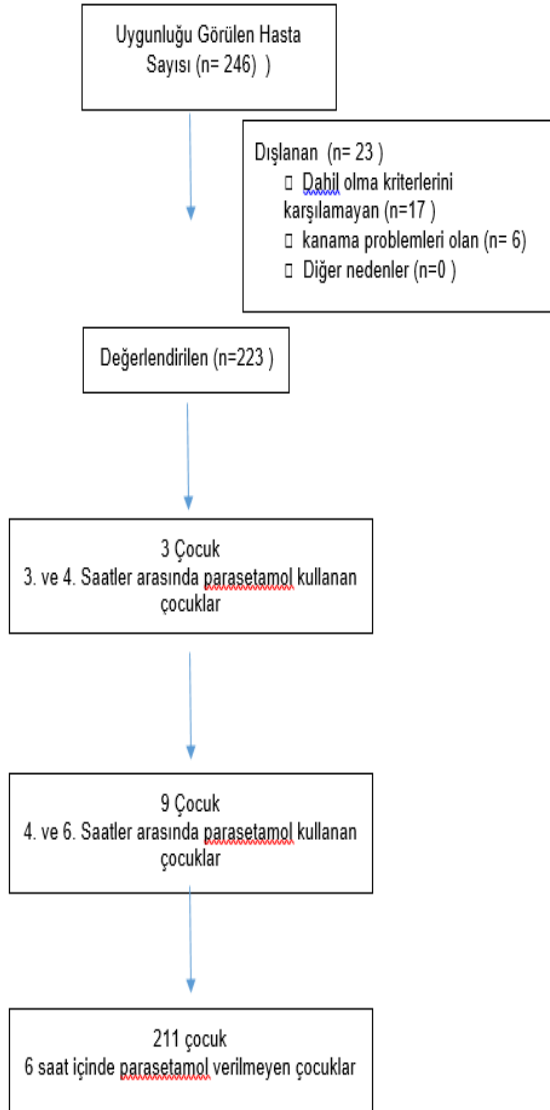
3. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun toplam 246 hastanın medikal dosyaları değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 17 tanesinde ilk 3 saat içinde operasyon ağrısı hisseden çocuklar için başarısız kaudal anestezide düşünülerek, cerrahi bölgede kanama sebebi ile de 6 çocuk 6 saatten daha uzun süre hastanede yatış yapması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya kriterleri karşılayan 223 hasta dâhil edilmiştir. Çalışma grubunun yaş ortalamaları $7,52 \pm 2,85$ yıl, kilo ortalamaları $26,44 \pm 5,89$ kg ve boy ortalamaları $123,03 \pm 17,09$ cm idi. Ortalama anestezide süresi $20,08 \pm 2,51$ dakika, ortalama cerrahi süre $10,23 \pm 1,89$ dakika olarak kaydedilmiştir. (Tablo 1) İntraoperatif dönemde parasetamol, nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) ve indüksiyon dozu haricinde ek anestezide indüksiyonu haricinde ek opioid dahil hiçbir analjezik ajan kullanılmamışken, postoperatif dönemde 12 çocuk için üroloji servisinde intravenöz parasetamol 15 mg/kg uygulanmış ve ek başka analjezik kullanılmamıştır. Postoperatif analjezi süreleri, üroloji servisinde geçen 6 saatlik takip süresi içerisinde analjezik ihtiyacı hissetmediği düşünülerek analjezik verilmeyen 211 çocukta 6 saat ve üstünde, 9 çocukta 4-6 saat arasında, 3 çocukta ise 3-4 saat aralığı olduğu görülmüştür. Postoperatif dönemde hiçbir hastada kaudal anestezide ve lokal anesteziklere bağlı komplikasyon görülmemiştir.

Tablo 1: Sünnet operasyonu geçiren çocukların demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri, analjezik ihtiyacı, taburcu süreleri ve komplikasyon oranları.

Yaş	7,52±2,85 [1-13]
Kilo	26,44±5,89[10-38]
Boy	123,03±17,09[72,80-158,30]
Anestezi Süresi	20,08±2,51[16,00-25,00]
Cerrahi Süresi	10,23±1,89[8,00-15,00]
Peroperatif Ek Analjezikler	0
Postoperatif Analjezikler	211/12
Taburcu Süreleri (<6 saat, >6 saat)	217/6
Komplikasyonlar	0

Figür 1: Consort Diagram



4. TARTIŞMA

Bu çalışmada %0.20'lik bupivakain içeren kaudal anestezi uygulamasının postoperatif dönemde analjezik etkinlik sağladığı analjezik tüketimlerini azalttığı görülmüştür.

Sünnet cerrahisi erkek çocuk popülasyon değerlendirildiğinde en sık uygulanan cerrahi olarak ön plana çıkmaktadır. Operasyon sonrası en sık görülen morbiditelerden biri olan ağrının dayanılabilecek düzeye dindirilmesi çok önemlidir. Ağrının azaltılmasında gecikme ve yetersizlik uzamış ağrı periyodu, mobilitede gecikme, uzamış yatışlar, maliyet artışı gibi ekstra sıkıntıları da doğurmaktadır.

Literatürde sünnet anestezi uygulamaları değerlendirildiğinde anesteziyolojistlerin sıklıkla laringeal maske uygulaması ile inhaler anestezi kullanımı ve rejyonel anestezi olarak ise kaudal anesteziyi tercih etmekte oldukları görülmektedir. Kaudal anestezi yerine penil blok tercih eden hekimlerin erken dönem motor bloktan çekinmeleri nedeniyle kaudal anesteziyi tercih etmedikleri bir çalışmada bildirilmiştir.(4) Postoperatif dönemde görülen ağrı içinde çoğunlukla parasetamol tercih edildiği görülmüştür. Kaudal anestezi uygulamaları içerisinde uzun etki süreleri gözetilerek sıklıkla bupivakain, ropivakain ve levobupivakain kullanıldığı görülmüştür.(5) Kaudal anestezi dozları incelendiğinde %0.125'lik levobupivakain dozunun motor blok oluşturmadığı %0.25 'lik levobupivakain dozunun ise %40 hastada ilk 1 saatte motor blok oluşturduğu, %0.20 'lik levobupivakain dozunun ise motor blok oluşturmadığı ve yeterli süre analjezik etkinlik gösterdiği görülmüştür.(6) Hatta %0.20'lik bupivakain ve %0.20'lik levobupivakain in %0.20'lik ropivakaine kıyasla daha efektif olduğu gösterilmiştir.(7) Farklı bir çalışmada ise %0.25 'lik bupivakain %0.25 levobupivakain ve %0.25 'lik ropivakaine kıyasla rezidu motor blok

oluşturduğu görülmüştür.(8) Bu çalışma da kaudal 0.5 ml/kg oranında %0.20'lik bupivakainin 211 çocukta 6 saat ve üstünde, 9 çocukta 4-6 saat arasında, 3 çocukta ise 3-4 saat aralığında analjezik etkinlik sağladığı görülmüştür. Hastanemizde kaudal anestezi uygulanan, saf sünnet cerrahilerinde herhangi bir adjuvan medikasyon (fentanil, morfin, molar sodyum bikarbonat vb) uygulaması rutin kullanımda bulunmamaktadır. Retrospektif değerlendirmemizde de %0.20 'lik bupivakain ile kaudal anestezi uygulaması haricinde hiçbir kaudal anestezi girişimi çalışmaya dâhil edilmemiştir. 3 saatten daha kısa sürede analjezik ihtiyacı olan hastalarda kaudal anestezinin yetersiz olabileceği düşünülmüş ve çalışma dışı bırakılmıştır.

Literatürde sünnet cerrahisinde analjezik amaçlı parasetamol, NSAİİ, dorsal penil blok, subkütanöz morfin gibi medikasyonların ve girişimlerin uygulandığı görülmüştür. Dorsal penil blok, subkütanöz morfin ve kaudal anestezinin kıyaslandığı bir çalışmada dorsal penil blok, subkütanöz morfin kullanılan grupta kaudal blok uygulanan hastalarla kıyaslandığında ağrı skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.(9) Benzer bir çalışmada da kaudal blok ve penil bloğun sünnet cerrahisi ağrı skorlarını düşürdüğü kaudal blok süresinin daha uzun olduğu, bir başka çalışmada etkinlik süreleri ve etkinlikleri arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Sonuç itibari ile postoperatif ağrı için her iki tekniğinde etkinlik gösterdiği ama etkinlik süreleri için farklı sonuçların olduğu görülmüştür.(10,11) Subkütanöz morfin tepe plazma düzeyine ulaşma süresi 30 dk'ya yakındır. Erken dönemde postoperatif analjezi oluşturma ihtimalinin düşük olması nedeniyle subkutan morfin uygulaması erken postoperatif dönemde ağrıyı dindirmede yetersiz olabilmektedir.(12)

Bu çalışma da bazı limitasyonlar bulunmaktadır. Çalışmanın retrospektif bir çalışma olması, anestezi formları ve servis takip formlarının eksik olarak doldurulma ihtimali çalışma için bir limitasyon olarak düşünülebilir. Ayrıca kaudal anestezi sonrası ilk 3 saat içerisinde parasetamol kullanımının tarafımızca başarısız kaudal anestezi olarak düşünülmesi çalışmanın limitasyonları arasında değerlendirilebilir.

Sonuç olarak; sünnet operasyonlarında preoperatif dönemde uygulanan %0.20 bupivakain içeren kaudal blok, operasyon sonrasında çocuk hastalarda yeterli düzeyde analjezi oluşturmada etkili bir yöntemdir.

Çıkar çatışması: Yok

Mali Destek: Yok

5. REFERENCES

1. Altaş C, Küçükosman G, Yurtlu BS, Okyay RD, Aydın BG, Pişkin Ö, et al. Anesthesia methods used by anesthetic specialists for circumcision cases.

National survey study for Turkey. Saudi Med J. 2017 Jan;38(1):75–81.

2. Erol A, Tavlan A, Tuncer S, Topal A, Yurtcu M, Reisli R, et al. Caudal anesthesia for minor subumbilical pediatric surgery: a comparison of levobupivacaine alone and levobupivacaine plus sufentanil. J Clin Anesth. 2008 Sep;20(6):442–6.

3. Nydahl PA, Philipson L, Axelsson K, Johansson JE. Epidural anesthesia with 0.5% bupivacaine: influence of age on sensory and motor blockade. Anesth Analg. 1991 Dec;73(6):780-6. doi: 10.1213/00000539-199112000-00017. PMID: 1952179.

4. Kazak Bengisun Z, Ekmekci P, Haliloğlu AH. Levobupivacaine for postoperative pain management in circumcision: caudal blocks or dorsal penile nerve block. Agri. 2012;24(4):180–6.

5. She YJ, Xie GT, Tan YH, Kuang XH, Yu GF, Lian GH, et al. A prospective study comparing the onset and analgesic efficacy of different concentrations of levobupivacaine with/without dexmedetomidine in young children undergoing caudal blockade. J Clin Anesth. 2015 Feb;27(1):17–22.

6. Ivani G, de Negri P, Lonnqvist PA, Eksborg S, Mossetti V, Grossetti R, et al. A comparison of three different concentrations of levobupivacaine for caudal block in children. Anesth Analg. 2003 Aug;97(2):368–71.

7. Ingelmo PM, Locatelli BG, Sonzogni V, Gattoni C, Cadisco A, Lorini M, et al. Caudal 0.2% ropivacaine is less effective during surgery than 0.2% levobupivacaine and 0.2% bupivacaine: a double-blind, randomized, controlled trial. Paediatr Anaesth. 2006 Sep;16(9):955–61.

8. Locatelli B, Ingelmo P, Sonzogni V, Zanella A, Gatti V, Spotti A, et al. Randomized, double-blind, phase III, controlled trial comparing levobupivacaine 0.25%, ropivacaine 0.25% and bupivacaine 0.25% by the caudal route in children. Br J Anaesth. 2005 Mar;94(3):366–71.

9. Canakci E, Yagan O, Tas N, Mutlu T, Cirakoglu A, Benli E. Comparison of preventive analgesia techniques in circumcision cases: Dorsal penile nerve block, caudal block, or subcutaneous morphine? J Pak Med Assoc. 2017 Feb;67(2):159–65.

10. Cyna AM, Middleton P. Caudal epidural block versus other methods of postoperative pain relief for circumcision in boys. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct;2008(4):CD003005.

11. Vater M, Wandless J. Caudal or dorsal nerve block? A comparison of two local anaesthetic techniques for postoperative analgesia following day case circumcision. Acta Anaesthesiol Scand. 1985 Feb;29(2):175–9.

12. Kundra P, Deepalakshmi K, Ravishankar M. Preemptive caudal bupivacaine and morphine for postoperative analgesia in children. Anesth Analg. 1998 Jul;87(1):52–6

AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARINDA PATTERN ANALİZİ VE DERECELENDİRME

PATTERN ANALYSIS AND GRADING IN LUNG ADENOCARCINOMAS

Sevilay ÖZMEN^{1✉}, Funda DEMİRAG², Sare ŞİPAL¹

1. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum/TÜRKİYE
2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

ORCID: 0000-0002-1973-6101, 0000-0003-4790-8369, 0000-0003-4790-8369

Received /Geliş Tarihi	Accepted /Kabul Tarihi	Published/Yayın Tarihi
13.09.2022	11.10.2022	30.12.2022

To cite this article/Bu makaleye atıfta bulunmak için:

Ozmen S, Demirag F, Sipal S. Akciğer adenokarsinomlarında patern analizi ve derecelendirme. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi. 2022; 1(3):105-116

Özet

Adenokarsinom, akciğer kanserinin en sık görülen histolojik tipidir. tedavi seçimi artık bütünsel olarak histolojik fenotipe ve moleküler genotipe bağlıdır. Akciğer adenokarsinomunun onkolojisi, moleküler biyolojisi, patolojisi, radyolojisi ve cerrahisindeki ilerlemeleri ele almak için, 2011 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği, Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Demeği tarafından uluslararası bir multidisipliner sınıflandırma yapıldı. 2015 yılında, sınıflandırmayı daha doğru hale getirmek için immünohistokimyanın kullanılması özellikle vurgulandı. 2021 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akciğer tümörlerinin sınıflandırılması güncellendi. Klinik, patolojik ve moleküler olarak heterojen olan bu tümörlerin multidisipliner bir yaklaşıma dayanan teşhisinde önce immünohistokimya ve ardından moleküler tekniklerle desteklenen morfoloji esastır. Bu derleme akciğer adenokarsinomlarının heterojen morfolojisine odaklanmaktadır.

Abstract

Adenocarcinoma is the most common histological type of lung cancer. The choice of treatment now holistically depends on the histological phenotype and molecular genotype. To address advances in the oncology, molecular biology, pathology, radiology, and surgery of lung adenocarcinoma, an international multidisciplinary classification was made in 2011 by the International Society for Lung Cancer Research, the American Thoracic Society, and the European Respiratory Society. In 2015, special emphasis was placed on the use of immunohistochemistry to make classification more accurate. Updated 2021 WHO classification of lung tumors. In the diagnosis of these tumors, which are clinically, pathologically and molecularly heterogeneous, based on a multidisciplinary approach, morphology supported first by immunohistochemistry and then by molecular techniques is essential. This review focuses on the heterogeneous morphology of Lung adenocarcinomas.

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri erkeklerde; en sık tanı konulan kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenidir. Kadınlarda ise meme kanseri en sık tanı konulan kanser olup kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. İnsidans sıralamasında meme kanserinden sonra kolorektal kanser ve akciğer kanseri gelir. Ölüm oranlarında ise meme kanserini akciğer kanseri ve kolorektal kanser takip eder (1). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2017 verilerine göre ise erkeklerde akciğer kanseri en sık görülen kanser türü iken; kadınlarda görülen 4. en sık kanser türüdür (2). Akciğer kanserlerinin büyük bir kısmını küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (KHDAK) oluşturur. Bunların çoğunluğu adenokarsinomdur

(ADK). İkinci sıklıkta skuamöz hücreli karsinom (SHK), daha az sıklıkta büyük hücreli karsinom (BHK) ve adenoskuamöz karsinom dâhil olmak üzere birçok alt grup oluşturur (2-4). Ülkemizde akciğer kanseri olgularının yaklaşık %45-50'sini ADK, %35'ini SHK, %2'sini BHK, geri kalanını ise diğer tiplerin oluşturduğu belirtilmektedir (2). ADK'ü şu anda en yaygın akciğer kanseri türüdür ve göreceli sıklığı da artmaktadır (5, 6). Olguların %70'inden fazlasına ileri evrede tanı konulmaktadır. Akciğer kanserinde son zamanlarda tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen, halen 5 yıllık sağ kalım %20'den düşüktür (4, 7, 8). Akciğer adenokarsinomunun morfolojik ve moleküler sınıflandırmasında, son yıllarda önemli değişiklikler olmuştur ve hasta prognozu ve sağ kalımı ile daha uyumlu bir sınıflandırma oluşturulmuştur. Tümör

evreleme sistemi, bu son değişiklikleri içerecek şekilde önemli

ölçüde güncellenmiştir. Benzer şekilde, moleküler bilgilerimiz de güncellendi çünkü hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ile EGFR mutasyonunun tespiti rutin incelemenin bir parçası haline geldi. EGFR dışında BRAF sürücü mutasyonu ile ALK, ROS1 rearanjmanı ilk aşamada aktif olarak çalışılmaktadır. Genişletilmiş panellerde ise HER2, MET, RET, KRAS ve NTRK varlığı araştırılmaktadır. Yeni moleküllerin birçoğu hedeflenebilir özelliklere sahiptir ve genellikle mevcut klinik uygulama standardının bir parçasıdır. Uygulamadaki bu değişim, tanı yöntemlerinin daha da geliştirilmesini gerektirir (9). 2015 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Akciğer Tümörlerinin Sınıflandırması ile immünohistokimya kullanımının gerekliliği ortaya

konmuş ve genetik çalışmaların da önemi vurgulanmıştır. Böylece özellikle ileri evre akciğer kanseri hastalarında tedavi stratejilerini kişiselleştirmeye yardımcı olmak için moleküler testlerin entegrasyonu sağlanmış oldu (10). 2021 DSÖ Akciğer tümörü sınıflandırması morfolojik bir sınıflandırma olup, önce immünohistokimya ve ardından moleküler tekniklerle desteklenmektedir. 2021 sınıflamasında moleküler patolojideki ilerlemeler oldukça ön plandadır (11). Bireysel moleküler anormallikler, örneğin EWSR1-CREB1 füzyonlu pulmoner miksoid sarkom gibi daha nadir tümörlerin birkaçı için tanı kriterlerinin bir parçasını oluşturur (11, 12). Ancak birçok moleküler anormallik henüz spesifik tümör alt tiplerinin sınıflandırılmasını etkilemese de, hasta yönetimini etkileyebilir (11). DSÖ 2021 sınıflamasında aynı histogeneze sahip benign prekürsör, preinvaziv ve invaziv lezyonlar aynı guruba toplanmıştır. Her bir tümör tipinde farklı histolojik patern ve klinik özelliklere sahip tümörlerin subtip olarak tanımlandığını görmekteyiz. İnvaziv non-müsinöz karsinomlarda 5 subtip yine korunuyor (13). Akciğer adenokarsinomları preinvaziv lezyonlardan invaziv adenokarsinoma kadar uzanan bir spektruma sahiptir. İnvaziv nonmüsinöz adenokarsinomlar, akciğer kanserinin en yaygın alt tipidir ve glandüler farklılaşmanın morfolojik veya immünohistokimyasal kanıtını taşıyan malign epitelyal tümörlerden oluşur. Glandüler farklılaşmanın morfolojik kanıtı lepidik, asiner, papiller veya mikropapiller büyüme paternlerinden oluşur. Tamamen solid tümörlerde, tanı için adenokarsinomatóz farklılaşmanın immünohistokimyasal veya histokimyasal (PAS, Müsin) kanıtı gereklidir (11). Pulmoner adenokarsinomlar histolojik olarak heterojendir ve çoklu patern ve oran kombinasyonları ile bulunur (13). Baskın histolojik paterni (alt tip) ve tümör derecesini belirlemek için her histolojik patern yüzdesi, %5'lik artışlarla kaydedilmelidir. İnvazyonu belirlemek için, lepidik dışındaki (asiner,

papiller, mikropapiller, solid veya daha az sıklıkla kolloid, enterik, fetal tip veya IMA miyofibroblastik stromayı infiltre eden tümör değerlendirmeye dahil edilir (11). 2011 yılında Akciğer Kanseri Çalışmaları Uluslararası Birlięi/ Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği (IASLC / ATS / ERS) tarafından önerilen adenokarsinomların yeni sınıflandırması ile birlikte akciğer adenokarsinom paternlerinin tanımları kesinleştirdi. Önce 2015 ve ardından 2021 DSÖ sınıflamasında yerlerini aldılar. Sekizinci TNM Sınıflandırması tarafından tavsiye edildiği gibi kısmen lepidik müsinöz olmayan akciğer adenokarsinomlarında T-faktör boyutu belirlenmesi için sadece invaziv boyutun kullanılması önerilmektedir(11).

2. AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARI

Preinvazif Lezyonlar ve Minimal İnvaziv Adenokarsinom

- 1-Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) (invazyon yok)
 - 2-Adenokarsinom in situ (≤ 3 cm) (AKİ) (invazyon yok)
 - 3-Minimal invaziv adenokarsinom (MİA) (≤ 5 mm invazyonlu ≤ 3 cm lepidik baskın tümör)
- Morfolojik devamlılık sağlayan bu lezyonlarda radyolojik-patolojik korelasyon çok önemlidir. AAH ve AKİ prekürsör lezyonlar olup bunlarda invazyon görülmez. MİA da ise 5mm nin altında olan bir invazyon vardır. Bu 3 lezyon lepidik patern göstermekte ve tam rezeksiyon ile %100 kür sağlanmaktadır. AAH ve AIS'nin ince kesitli BT' sinin özellikleri, AAH' den AIS veya adenokarsinoma ilerleyen morfolojik değişiklikleri yansıtmaktadır (14).

Tablo 1: Akciğer Adenokarsinom ve Prekürsör lezyonlarının 2021 DSÖ sınıflaması

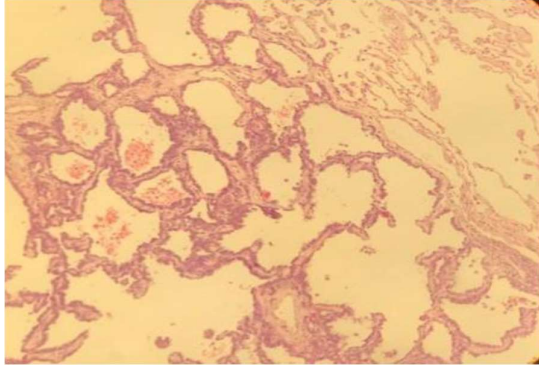
Prekürsör glandüler lezyonlar	
•	Atipik adenomatöz hiperplazi
•	Adenokarsinoma in situ (≤ 3 cm)
•	Adenokarsinoma in situ, non-müsinöz
•	Adenokarsinoma in situ, müsinöz

Adenokarsinom	
•	Minimal invaziv adenokarsinom (≤ 5 mm invazyonlu ≤ 3 cm lepidik baskın tümör)
•	Minimal invaziv adenokarsinom, non-müsinöz
•	Minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz
•	İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom
•	Lepidik adenokarsinom
•	Asiner adenokarsinom
•	Papiller adenokarsinom
•	Mikropapiller adenokarsinom
•	Solid adenokarsinom

- İnvaziv müsinöz adenokarsinom
- Mikst İnvaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom
- Kolloid adenokarsinom
- Fötal adenokarsinom
- Adenokarsinom, enterik tip
- Adenokarsinom, NOS

Atipik Adenomatöz Hiperplazi (AAH)

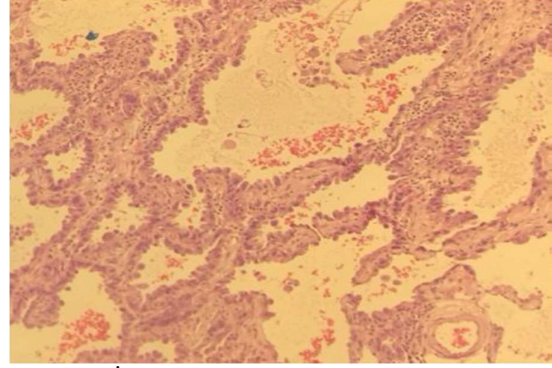
Genellikle periferik ve subpleval yerleşimli lezyonlardır. Görüntülemeye ince kesitte buzlu cam şeklinde görülebilir. Alveolar duvarlar boyunca çoğalan atipik pnömositlerden oluşan 5 mm'lik nodüler lezyonlardır. İnvazif bileşen yoktur. Nükleer irileşme ve hiperkromazi gösteren atipik pnömositler kübiktir ve hücreler arasında boşluklar bulunur (Resim-1). Cerrahi spesmenlerde tümöre komşu alanlarda insidental görebiliyoruz. KRAS ve EGFR mutasyonlarını bunlarda da görmekteyiz, ADK' larda daha yüksek oranda olmakla birlikte diğer kanserlerle de birlikte görülebilirler. ADK' larla aynı patogenezi gösterdiği öngörülmektedir (14, 15).



Resim 1: Atipik adenomatöz hiperplazi : Son derece küçük, bir mikroskopik alana sığan, 5 mm altında tek sıralı hafif veya orta düzeyde atipi gösteren pnömositlerle döşeli lezyonlardır (HE x40)

Adenokarsinoma İnsitu (AİS)

AİS, tip II pnömosit / Clara hücrelerinin tamamen lepidik, noninvaziv bir proliferasyonudur (Resim-2). Bu tanıyı koyabilmek için stromal, pleval, vasküler invazyon olmamalı ve papiller, mikropapiller yapılar içermemelidir. AIS, küçük hücreli olmayan tüm kansinomların (KHDAK) %3 ila 4'ünü oluşturan nadir bir durumdur. Bu lezyonlar çoğunlukla müsinöz değildir. AİS, AAH'den daha büyük olup 5mm den büyük-3cm den küçük lezyonlardır (16, 17). BT' de buzlu cam görünümünde, solid-semisolid lezyon şeklinde ortaya çıkıyor. TNM sınıflamasında Tis (AİS) olarak yerini almaktadır (18, 19).



Resim 2: İn situ müsinöz olmayan adenokarsinom: Sınırlı, müsinöz olmayan tümör, tamamen lepidik bir büyüme gösterir. Herhangi bir invazyon görülmez. Tümör hafif kalınlaşmış, ancak korunmuş alveolar duvarlar boyunca çoğalan atipik pnömositlerden oluşur (HE x200)

Minimal İnvaziv Adenokarsinom (MİA)

Bu terminoloji ilk defa 2015 DSÖ sınıflamasında kullanıldı. 3cm den küçük bu lezyonlarda bir odakta 5 mm ve daha az invazyon olmalıdır. Bunlar multipl olabilir, yine en büyük invaziv alan 5 mm den küçük olmalıdır (18). Evrelemede sadece invaziv boyut kullanılıyor. Lepidik bileşenli müsinöz olmayan ADK' larda sekizinci TNM evrelemede pT1mi olarak yerini almaktadır (19) . Lenfovasküler, invazyon, pleval invazyon ve hava boşlukları boyunca yayılım (STAS) görüyorsak bu terminolojiyi kullanamayız (18). Lepidik patern gösteren bu lezyonlarda tanı lezyonun eksizyonu ve tamamının incelenmesi ile konabilir, küçük biyopside AİS ve MİAK tanısı kullanılmaz. Bu nedenle küçük biyopsilerde lepidik patern gösteren adenokarsinom terimi tercih edilir. (19)

İnvaziv Adenokarsinomlar

Akciğer Adenokarsinom 2021 DSÖ sınıflaması

İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom
Lepidik adenokarsinom
Asiner adenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Mikropapiller adenokarsinom
Solid adenokarsinom
İnvaziv müsinöz adenokarsinom
Mikst İnvaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom
Kolloid adenokarsinom
Fetal adenokarsinom
Adenokarsinom, enterik tip
Adenokarsinom, NOS

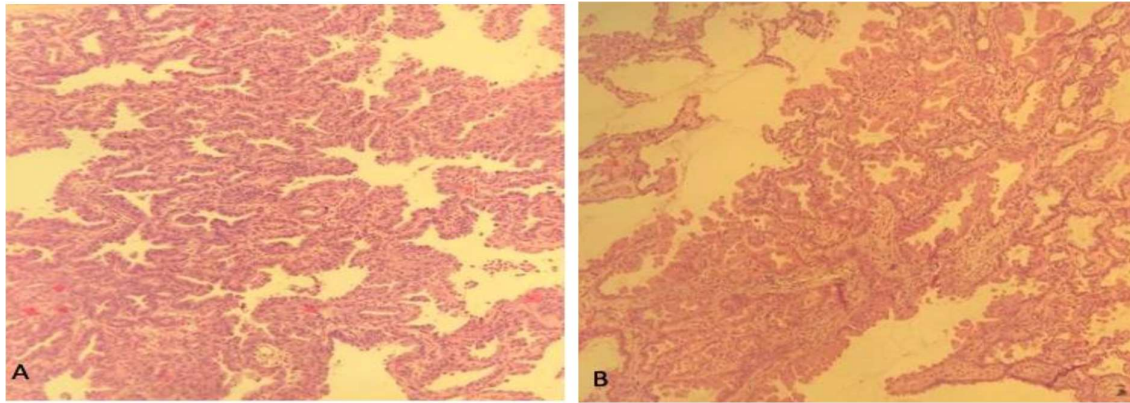
İnvaziv ADK' lar yeni DSÖ sınıflandırmasında, nadir varyantlara ek olarak, müsinöz olmayan ve

müsinöz tipler olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmıştır. Müsinöz olmayan tip klinik pratikte daha sık karşılaşılmamasına rağmen, müsinöz tip hala invaziv adenokarsinomların %3 ila %10'unu oluşturmaktadır (11, 15). Rezeke edilen ADK'lerin en az % 70'ini temsil eden invaziv ADK, 5 mm'den büyük invaziv bir bileşenin varlığı ile tanımlanır (İnvaziv adenokarsinom diyebilmemiz için en az bir odakta 5mm den fazla invazyon varlığını görmeliyiz) (15). Özellikle lepidik baskın lezyonlar için miyofibroblastik stromada invaziv tümör hücresi görülmelidir (15). İnvaziv ADK'ler patolojik olarak heterojendir ve genellikle asiner, papiller, mikropapiller, lepidik ve solid paternlerin değişik orandaki kombinasyonundan oluşur. Baskın histolojik yapıya göre isimlendirilirler. Bu alt tiplerin bazıları spesifik prognozla ilişkilidir: örneğin lepidik baskın ADK'ler % 90'luk mükemmel bir rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağ kalım ile karakterizedir (15). Aksine, tümörün içinde mikropapiller patern varlığı prognozu önemli ölçüde kötüleştirir (18, 20). AIS, MIA, lepidik

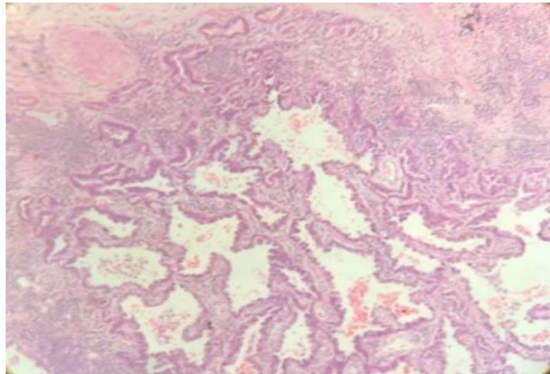
ve papiller baskın invaziv ADK'ler daha sık EGFR mutasyonuna uğrarken, asiner ve solid alt tipler daha sık KRAS mutasyonuna uğrar (18). Hava sahaları yoluyla yayılım (STAS) prognostik önemi olan histolojik bir özellik olarak tanımlanmaktadır (11).

Lepidik Adenokarsinom

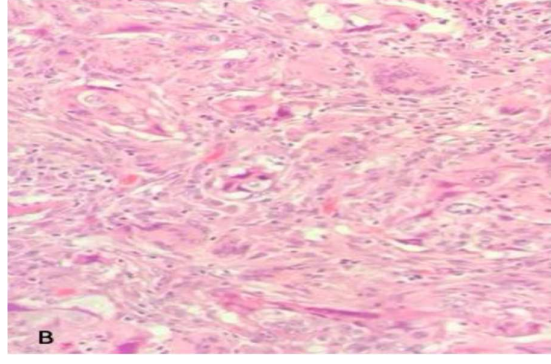
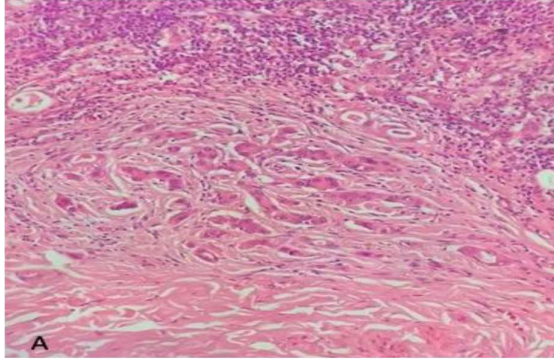
Lepidik ADK tipik olarak, AIS ve MIA ile ilgili tanımlanan morfolojiye benzer şekilde alveolar duvarların yüzeyi boyunca büyüyen pnömositik hücrelerden (tip II pnömositler veya Clara hücreleri) oluşur (Resim-3). En büyük boyutu 5 mm'den daha büyük olan en az bir odakta invaziv adenokarsinom mevcuttur. İnvazyon; lepidik patern dışındaki (yani asiner, papiller, mikropapiller ve/veya solid) histolojik alt tipler (Resim-3) veya invaziv tümör hücreleriyle ilişkili miyofibroblastik stroma (Resim-5) olarak tanımlanır (15).



Resim 3: Lepidik patern: Tümör hafif kalınlaşmış alveolar duvarların yüzeyi boyunca çoğalan kalabalık atipik pnömositlerden oluşur (HE x100)



Resim 4: İnvazyon alanı (HE x00)

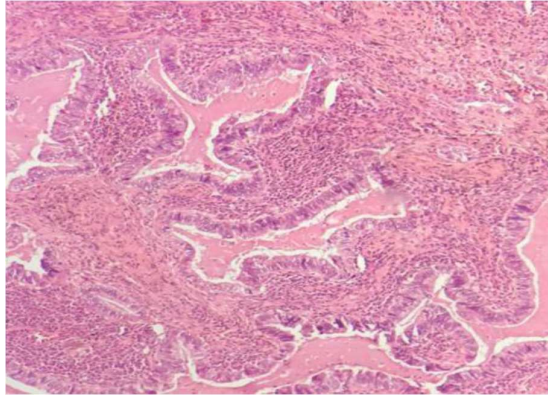


Resim 5 : Stromal invazyon (A-HE x100, B-HE x200)

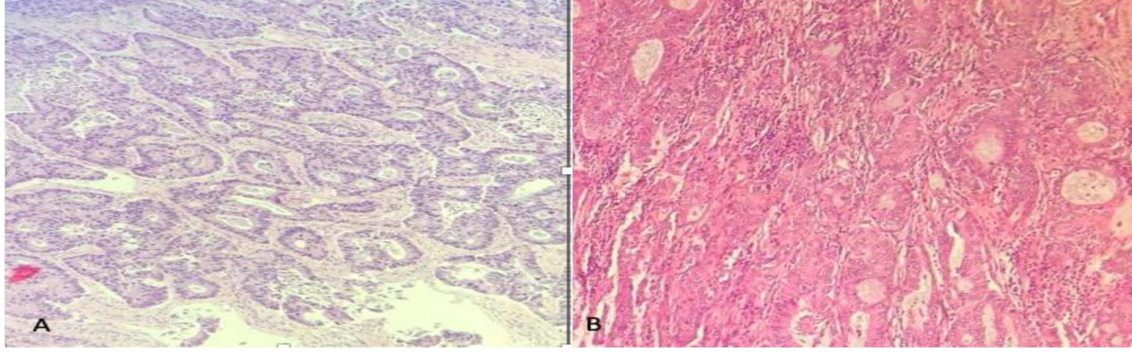
Alveoler yüzeyler boyunca pnömositlerin olması gereken lokalizasyonda tümör hücrelerinin proliferasyonu izlenir ve alveollerin normal organizasyonu bozulmamıştır. Lepidik paterndeki karsinomda alveoler içinde makrofaj kümeleri görebilmekteyiz. Lepidik paterni diğer paternlerden ayırmak için elastik boyası kullanılabilir. Akciğerin interstisyumunda yer alan normal elastik lifleri lepidik paternde devam etmektedir. Dolayısıyla elastik liflerin varlığı ve kesintisiz bir şekilde devam etmesi lepidik paterni diğer paternlerden ayırt etmekte işe yaramaktadır (21). TNM Sınıflandırması tarafından tavsiye edildiği gibi kısmen lepidik müsinöz olmayan akciğer adenokarsinomlarında T-faktör boyutu belirlenmesi için sadece invaziv boyutun kullanılması önerilmektedir (11). Müsinöz ve non-müsinöz lepidik patern gösteren ADK'lar evre-klinik ve tedavi açısından çok farklı tümörlerdir. Non-müsinöz tipler EGFR mutasyonu gösteriyor ve TKI lerine iyi cevap veriyor, Müsinöz tiptekilerde ise TKI lerine cevap yoktur. Ayrıca bunların radyolojileri de çok farklı (22).

Asiner Adenokarsinom

Asiner patern ADK tümör hücreleri ile döşeli yuvarlak-oval şekilli glandüler yapılarla karakterlidir (Resim-6). Asiner yapıları döşeyen tümör hücreleri içerisinde veya luminal boşluklarda müsin bulunabilir. Alveoler çatı bozulmuştur. Lepidik paternde izlenmeyen miyofibroblastik stroma da burada izlenmektedir. Asiner paternde sırt sırta vermiş, içiçe geçmiş glandüler yapılardan oluşan, arada stromanın görülmediği veya desmoplastik stromada küçük gruplar, trabeküller ve tek tek hücreler şeklinde infiltrasyon oluşturan kribriform patern ve kompleks glandüler patern (Resim-7) diye bir tanım daha var. Bunlar asiner paternin az diferansiye hali olarak bilinmektedir (23). Karmaşık asiner oluşumların veya kribriform düzenlemelerin baskın olduğu akciğer ADK'ları, tümörlerin ağırlıklı olarak basit asiner yapılardan oluştuğundan daha kötü prognoza sahiptir (24).



Resim 6: Asiner patern: Tümör nükleer hiperkromazi ve belirgin nükleoller gösteren atipik epitel hücrelerinden oluşan; yuvarlak-oval şekilli bezlerden oluşur (HE x200)



Resim 7: Kribriform ve kompleks glandüler patern: Karmaşık asiner , kribriform oluşumların baskın olduğu akciğer adenokarsinomudur. Kribriform ve kompleks glandüler patern, yüksek dereceli patern olarak sınıflandırılır(A-HEx100,B-HEx200)

Papiller Adenokarsinom

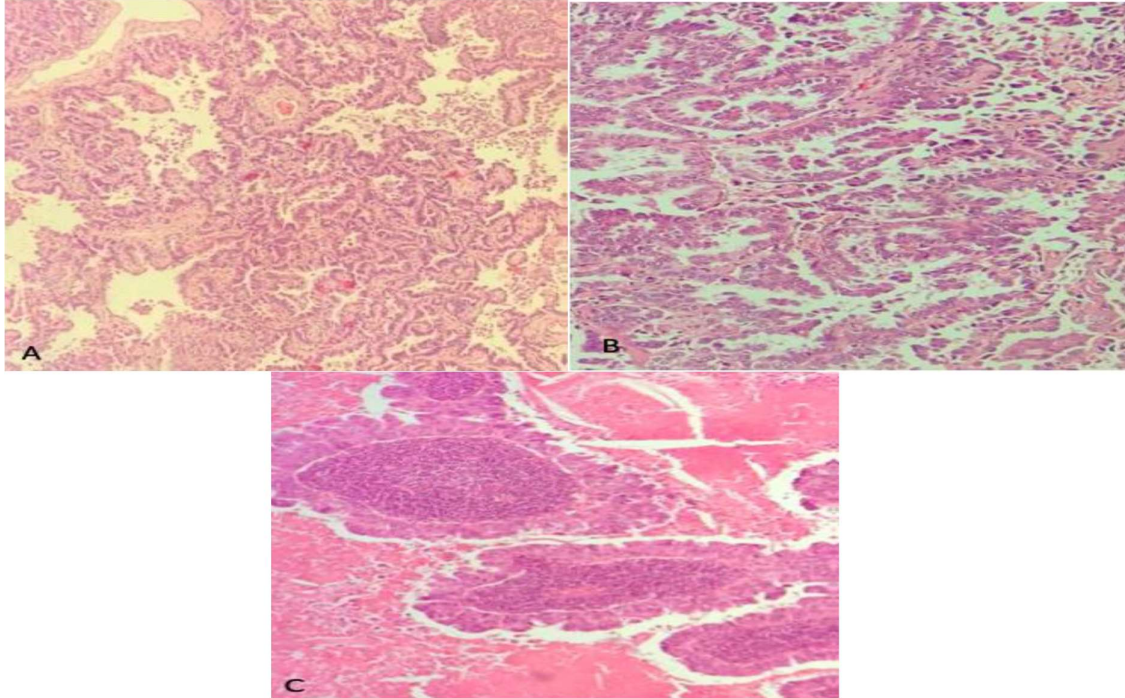
Papiller patern ADK, tümör hücrelerinin fibrovasküler korlar üzerinde proliferasyonu ile karakterlidir (Resim-8). Asiner paternde izlenen miyofibroblastik stroma burada olmayabilir (15, 25). Bir takip çalışmasında papiller akciğer ADK'ları yapısal ve sitolojik özelliklerine göre üç gruba ayrılmıştır:

1- Küçük ila orta büyüklükte papilla ve hafif nükleer atipi ile "psödolepidik" büyüme,

2- Orta derecede atipi gösteren ve papiller tiroid karsinomu benzeri büyümeye sahip papilla

3- Belirgin atipi olan oldukça değişken boyutlu papilla

Bu çalışmada gruplar arasında hastalısız sağ kalımda da bir fark bulunmuştur. Lepidik paterne daha çok benzeyen 1. grupta hastalısız sağ kalım 62 ay iken tip 2 papilla olanlarda 57 ay ve üzerinde, grup 3 de ise 50 aya düşmüştür (24, 26)



Resim 8: Papiller patern: Tümör fibrovasküler çekirdeklerin yüzeyi boyunca büyüyen küboidal tümör hücreleri ile papiller bir patern gösterir (A,B-HE x100, C-HE x200)

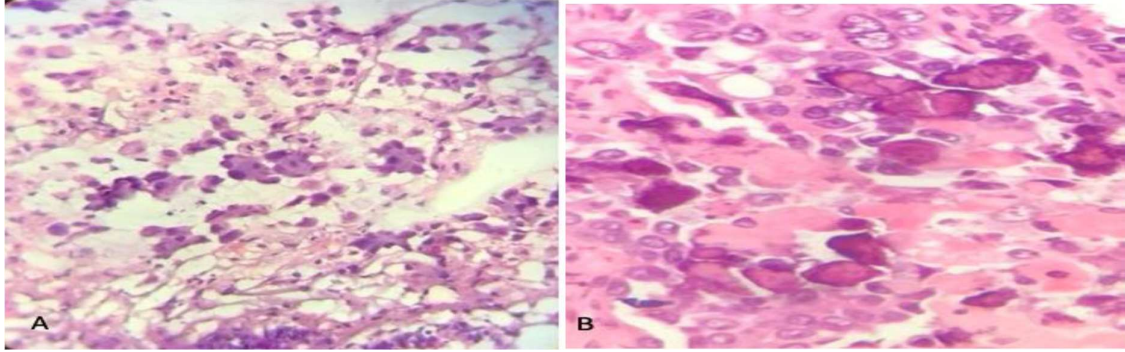
Mikropapiller Adenokarsinom

Fibrovasküler koru olmayan, alveol duvarına bağlı olabilecek veya bunlardan ayrı lümene dökülebilen

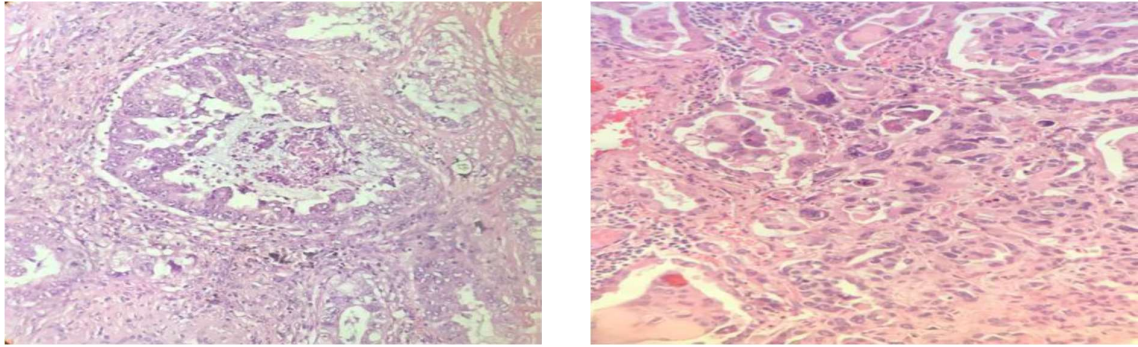
çiçek şeklinde gruplar veya alveoller içinde yüzer gibi küçük glandlar ve psammom cisimlerinden oluşuyor (Resim-9) (27). Daha yakın zamanda olumsuz prognoza sahip diğer mikropapiller patern formları tanımlanmıştır. Filigree patern denen

fibrovasküler koru olmayan, en az üç çekirdek yüksekliğinde yığılmış hassas dantel benzeri dar tümör hücreleri yığınlarından oluşur. Bunlar da yine birbirine bağlı olarak görünüyor ve lümen içine uzanıyor (Resim-10) (24, 28). Mikropapiller paternin stromal formunda ise tümör hücrelerinin kümeleri yarık benzeri boşluklar içinde stromaya infiltre olur (Resim-11) (24, 29). Akciğer ADK'unda mikropapiller büyüme, lenfatik ve plevral invazyon, nodal metastazlar ve ileri evre

hastalık gibi bir dizi olumsuz prognostik faktörle ilişkilidir (24, 30). Az miktarda mikropapiller patern bile olumsuz bir klinik etkiye sahiptir. Genel sağkalm, %1 kadar az mikropapiller paternli tümörlerde bile önemli ölçüde daha kötüdür (24, 31). Bir hava sahası, bir mikropapiller patern içerdiğinde, lepidik veya asiner yapılarla dolu olsa bile, mikropapiller patern olarak sınıflandırılmalıdır (Resim-12) (11)

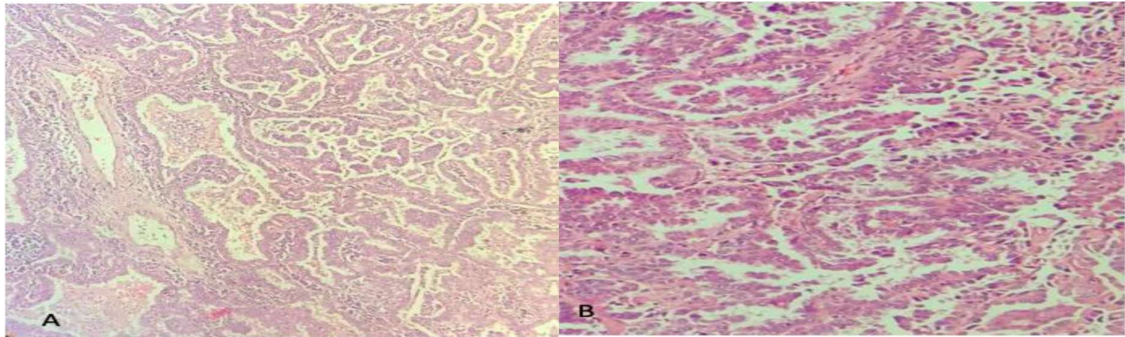


Resim 9: Mikropapiller patern: Tümör fibrovasküler çekirdekleri olmayan küçük papiller kümelerden oluşur ve yoğun mikrokalsifikasyon alanları içerebilir (A-HE x100, B-HE x200)



Resim 10: Filigree (Telkari) mikropapiller (MIP) patern: En az 3 tümör hücresi çekirdeğine sahip fibrovasküler koru içermeyen dantel benzeri dar tümör hücresi yığınları, bazal tümör hücresi katmanının üzerine yığılır (HE x200).

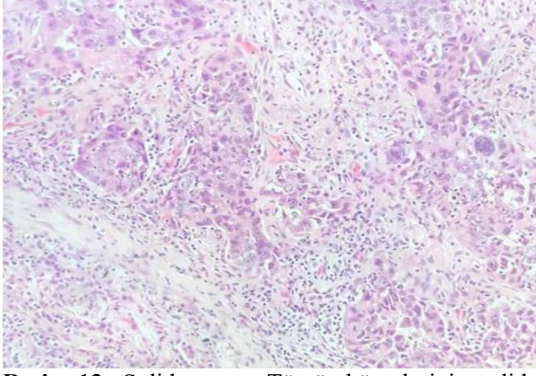
Resim11: Stromada klasik MIP patern örnekleri: Mikropapiller yapılar, bağ dokuları ile çevrili boşluklarda bulunur (HE x200)



Resim 12: Hava boşluklarında klasik MIP paterni: Asiner ve papiller yapılar olmasına rağmen, mikropapiller adenokarsinom ile dolu oldukları için, tümörün bu alanı asiner ve papiller adenokarsinom değil mikropapiller olarak sınıflandırılmalıdır (A-HE x200, B-HE x200).

Solid Patern Adenokarsinom

Morfolojik olarak glandüler diferansiasyonun izlenmediği, bol sitoplazmalı, tabakalar halinde yapılanma oluşturan tümörlerdir. Hematoksilin eozin kesitlerde glandüler yapılanmalar farkedilemez (Resim-13). Önceden büyük hücreli karsinom gurubunda değerlendirilirlerdi. Asiner, papiller veya lepidik patern görülmez, ancak daha fazla hücrede intrasitoplazmik müsin düşündürülen intrasitoplazmik bazofilik globüller bulunur. D-PAS

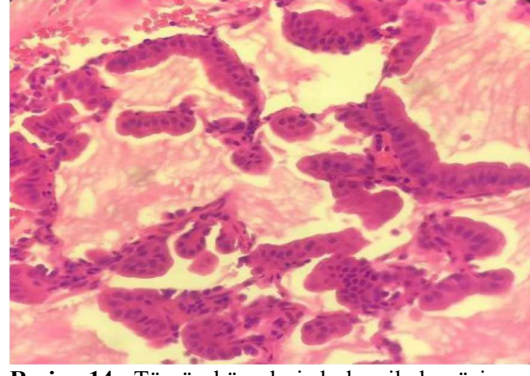


Resim-13: Solid patern: Tümör hücrelerinin solid tabakalarından oluşur (HE x200)

İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom

Yeni DSÖ sınıflandırması altında, invaziv adenokarsinom, nadir varyantlara ek olarak, müsinöz olmayan ve müsinöz tipler olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmıştır. Klinik uygulamada müsinöz olmayan tipe daha sık rastlanmasına rağmen, müsinöz tip hala invaziv adenokarsinomların %3 ila %10'unu oluşturmaktadır (11). Alveoller boyunca yayılan ve bol miktarda alveolleri dolduran mukus salgılayan müsinöz hücrelerden oluşur (Resim-14) ve 5 mm'den büyük bir invaziv alanı içerir. İmmünofenotip genellikle CK7+, TTF-1-, CDX2 odaksal +, CK20 odaksal + ve HNF4a+ ile karakterizedir (11, 34-37). Klinik radyolojik ve biyolojik özellikler açısından non-müsinöz ADK lardan son derece farklılık gösterir. Radyolojik görünümü de bazı durumlarda oldukça tipiktir ve diğer akciğer ADK'larından farklıdır. Aerojen yayılım, multisentrisite, bilateralite bunlarda daha fazladır. Bu özellikler ile klinik incelemede organize pnömoniye düşündürür (18). Genetik olarak, bu tümör sık KRAS mutasyonları (%62-76, çoğunlukla G12D ve G12V), ardından NRG1 füzyonu, ERBB2 değişiklikleri ve diğer nadir

boyası ile çok sayıda intrasitoplazmik müsin varlığı izlenir (15). Solid baskın akciğer ADK'u, mikropapiller baskın akciğer ADK'u ile birlikte yüksek dereceli alt tipler olarak gruplandırılır (24, 32, 33). Solid adenokarsinom tanısı düşünüldüğünde, TTF-1 gibi akciğere özgü immünohistokimyasal belirteçler ve müsin saptamak için histokimyasal boyama kullanılarak tümörün aslında bir ADK olduğunu ve akciğer kaynaklı olduğunu belirlemek önemlidir (10, 24, 32).



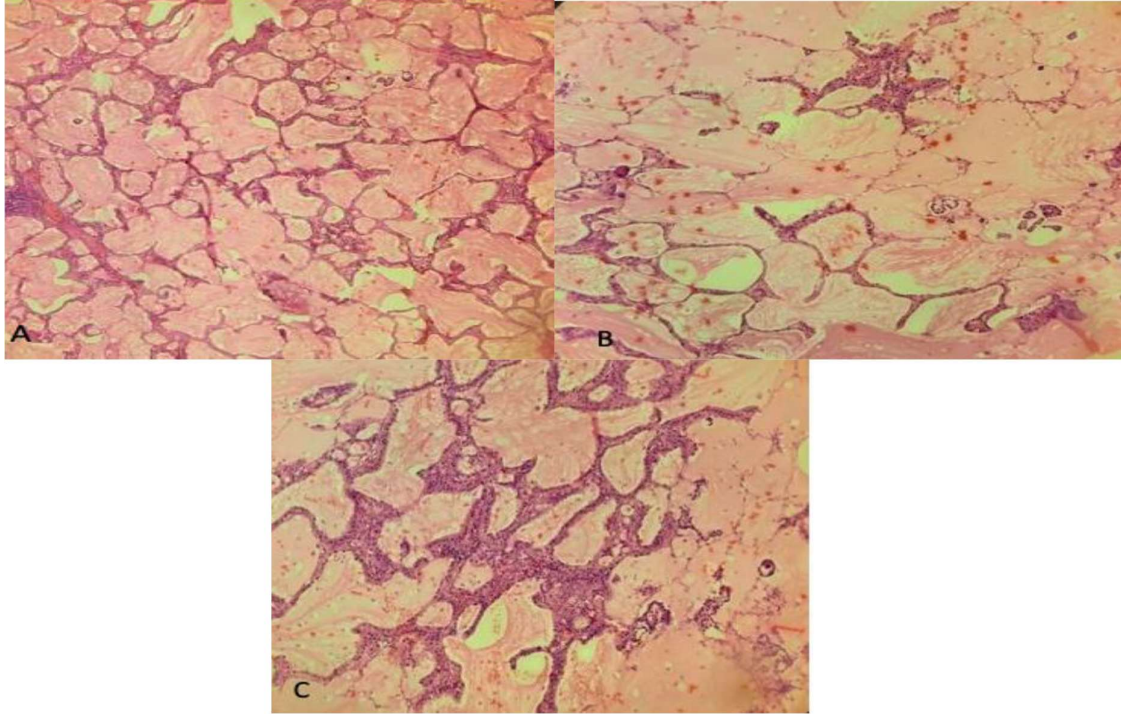
Resim 14: Tümör hücreleri, bol apikal müsin ve küçük bazal yerleşimli çekirdeklere sahip kübik ya da kolumnar hücrelerden oluşur (HE x200)

değişiklikler (ALK , ROS1 , NTRK1 , BRAF füzyonları) ile karakterizedir (RET , FGFR2/3 ve

NRG2 ve ERBB3 ve BRAF mutasyonları) (11, 38, 39) ve invaziv müsinöz olmayan adenokarsinomların aksine EGFR ve TP53 mutasyon oranları bunlarda düşüktür (11). KRAS mutasyonu daha sık olduğu için tedavi cevabı düşüktür ve TKI'lerine cevap yoktur. Yaşam süresi non-müsinözlerden daha kısa, daha çok pnömotik infiltrasyon ile karakterlidir (40-42).

Kolloidal Adenokarsinom

Kolloidal ADK, son derece geniş mukus göllenmeleri ile karakterizedir. Odaksal olarak iyi farklılaşmış müsinöz glandüler epitel müsin havuzları içinde izlenir. Çok yoğun müsin içinde tümör hücreleri çok göze çarpmayabilir (Resim-15) (15). İyi farklılaşmış kübik veya kolumnar müsinöz epitel ile kaplanmıştır (40). intestinal belirteçler (CDX2, CK20 ve Villin) için pozitif ve pnömosit belirteçleri (TTF-1 ve Napsin A) için negatif veya sadece fokal ve zayıf pozitif olabileceğinden, metastazdan ayırım genellikle klinik yollarla yapılır (11, 43, 44).



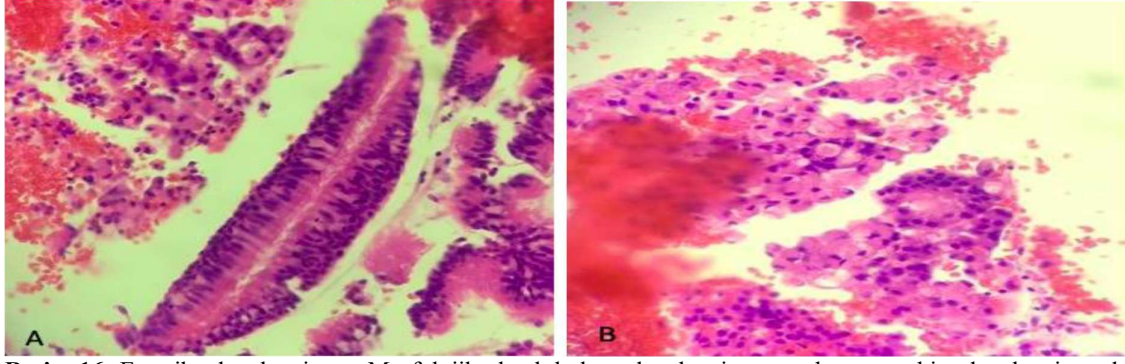
Resim 15: Kolloidal adenokarsinom, hava boşluklarını dolduran bol miktarda müsin havuzlarından oluşur. Fokal olarak iyi farklılaşmış müsinöz glandüler epitel fibröz septa yüzeyi boyunca ve müsin havuzları içinde büyür. Tümör hücreleri çok göze çarpmayabilir (A, B-HE x100, C-HE x200)

Fötal Adenokarsinom

Fötal ADK, fötal akciğer tübüllerine benzeyen, glikojen bakımından zengin, siliyer olmayan hücrelerden oluşan tübüllere sahip glandüler elemanlardan oluşur (45). Bu tümör hücreleri, belirgin şeffaf sitoplazmaya sahiptir ve skuamoid morüller mevcuttur (10, 40). Çoğu, iyi prognoza sahiptir ve düşük derecelidir. Yüksek dereceli olanları da vardır. Diğer histolojik alt tiplerle karışım oluştuğunda, tümör baskın bileşene göre sınıflandırılmalıdır (15, 46). Bu tümör tipik olarak diğer adenokarsinomlardan daha genç hastalarda ortaya çıkar. β -katenin ve WNT sinyal yolundaki anormallikler, düşük dereceli veya iyi farklılaşmış fötal adenokarsinomların patogenezinde çok önemlidir ve onları geleneksel adenokarsinomlardan moleküler olarak farklı kılar. Tümör hücreleri, immünohistokimyasal olarak β -katenin antikoru ile anormal nükleer ve sitoplazmik ekspresyon gösterir (11, 15, 47).

Enterik Adenokarsinom

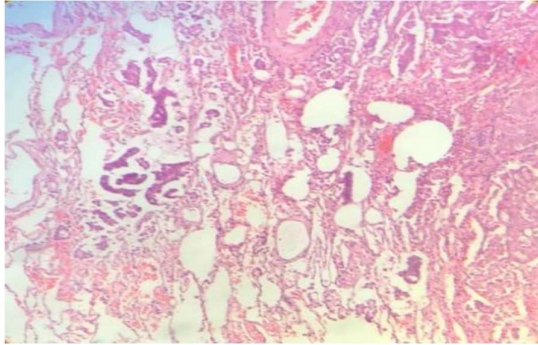
Enterik ADK, kolon adenokarsinomlarına benzer histomorfolojik özellik gösterirler. Nükleer pseudostratifikasyon gösteren kübik hücrelerden oluşan asiner yapılar ile karakterizedirler (Resim-16). Geniş nekroz alanları mevcuttur (15, 40). Vakaların yarısından fazlasında, enterik farklılaşmanın tipik immünohistokimyasal belirteçlerinden en az birini, yani CDX2, CK20 veya MUC2'yi ekspresye eden 'entero benzeri' bir patolojik morfoloji sergiler. Bu yüzden, bu malignite genellikle kolorektal kanser metastazından ayırt edilemez görünür ve ayırıcı tanıyı zorlaştırır (48). Histolojik inceleme, kolorektal kanser metastazlarının monomorfik özelliklerinin aksine, hem kolon hem de akciğer kanseri ayırt edici belirteçleri ekspresye edebilen hücrelerle özel bir tümör içi heterojenite gösterir. Bununla birlikte, bu tanı için, tümör örneğinin yarısından fazlasında 'entero benzeri' hücrelerin tanımlanması zorunludur (48, 49).



Resim 16: Enterik adenokarsinom: Morfolojik olarak kolon adenokarsinomuna benzeyen bir adenokarsinomdan oluşur. Tümör, nükleer psödostratifikasyon ile küboidal ve kolumnar hücrelerden oluşur (A, B-HE x200)

STAS

STAS, ana tümörün kenarının ötesindeki hava boşlukları içindeki tümör hücreleri olarak tanımlanır (Resim-17). Prognostik önemi olan histolojik bir özellik olarak tanımlanmaktadır. Adenokarsinomdaki STAS, mikropapiller yapılar, solid adalar ve diskoheziv tek hücreler dahil olmak üzere üç morfolojik modelden oluşur (50). Atipik morfoloji, hücreleri alveolar makrofajlardan ayırır (11).



Resim 17: STAS: Ana tümörün kenarının ötesindeki hava boşluklarında tümör hücreleri izlenmektedir (HE x100)

STAS, rezeke edilmiş akciğer adenokarsinomunda ve araştırılan tüm majör histolojik akciğer kanseri tiplerinde daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (11, 50-58). Lobektomili hastalara kıyasla sınırlı rezeksiyon yapılan hastalarda STAS'ın daha kötü prognozla ilişkisi daha güçlü görünmektedir (11, 50). STAS, bir tümör yayılım paterni olarak kabul edildiğinden, paternlerin toplam yüzdesine veya evreleme için tümör boyutuna dahil edilmez (11) .

Adenokarsinomların Derecelendirilmesi

Müsinöz olmayan adenokarsinomların baskın histolojik paterne dayalı sınıflandırması prognoz ile iyi bir korelasyon ortaya koymaktadır. Genel olarak, lepidik baskın tümörler asiner veya papiller baskın adenokarsinomdan daha iyi bir prognoza sahiptir,

mikropapiller ve solid baskın tümörler ise en kötü prognoza sahiptir (11, 30, 59-63) . “Baskın alt tip” sınıflandırmasının prognostik değerindeki özel bir eksiklik, “baskın olmayan” miktarlarda kötü prognostik paternlerin, özellikle mikropapiller paternlerin, bir tümörün sadece küçük bir bileşeni içerdiğinde bile olumsuz bir sonuçla ilişkilendirilmiş olmasıdır (11, 64-66). Bu nedenle, IASLC patoloji komitesi tarafından; invaziv müsinöz olmayan adenokarsinomlar için üç kademeli bir derecelendirme sistemi ile küçük miktarlarda yüksek dereceli bileşenleri içeren bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir (11, 67). Bu geliştirilen derecelendirme sistemi, özellikle yüksek dereceli paternleri (mikropapiller, solid, kribriform ve kompleks glandüler paternler tümörün en az %20'sini oluşturuyorlarsa) hesaba katan baskın histolojik patern artı en kötü patern kombinasyonuna dayanmaktadır (Tablo 2). Bu önerilen IASLC derecelendirme şeması, geniş bir doğrulama kohortunda nükleer veya sitolojik derece, STAS varlığı, nekroz veya diğer olumsuz prognostik özellikleri içeren modellerden üstün olduğunu kanıtlamıştır (11, 67).

Tablo 2: İnvaziv Müsinöz Olmayan Adenokarsinomların Derecelendirilmesi

Derece 1 (iyi diferansiye)	Yüksek dereceli patern yok veya <%20 olan lepidik baskın
Derece 2 (orta derecede diferansiye)	Asiner veya papiller baskın, yüksek dereceli patern yok veya <%20
Derece 3 (zayıf diferansiye)	≥%20 yüksek dereceli paterni olan herhangi bir tümör

yüksek dereceli patern: (solid, mikropapiller veya kompleks glandüler) herhangi bir tümör. Baskın ve yüksek dereceli paternlere dayalı bu derecelendirme sistemi, invaziv Pulmoner adenokarsinom için pratik ve prognostiktir. Gözlemler arası tekrarlanabilirlik, iyi bir uyum ortaya koymuştur (67).

3. KAYNAKLAR

1. Sung, H., et al., Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021. 71(3): p. 209-249.
2. Sağlık Bakanlığı, T.C., Türkiye Kanser İstatistikleri. 2017, T.H.S. Kurumu, Editor. 2021, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ankara
3. Howlader, N., et al., SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013 (p. based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016).
4. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2016. Howlader, N., et al., SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2020.
5. Horn, L., Pulmonary adenocarcinoma: approaches to treatment. 2018: Elsevier Health Sciences.
6. Travis, W.D., et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2016. 11(8): p. 1204-1223.
7. Ettinger, D.S., et al., NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016. 14(3): p. 255-64.
8. Ge, C., et al., Phase I clinical trial of a novel autologous modified-DC vaccine in patients with resected NSCLC. *BMC Cancer*, 2017. 17(1): p. 884.
9. Pal, P., M. Cabanero, and M.S. Tsao, Chapter 2 -Pulmonary Adenocarcinoma -Pathology and Molecular Testing, in *Pulmonary Adenocarcinoma: Approaches to Treatment*, L. Horn, Editor. 2019, Elsevier. p. 13-33.
10. Travis, W.D., et al., The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*, 2015. 10(9): p. 1243-1260.
11. Nicholson, A.G., et al., The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol*, 2022. 17(3): p. 362-387.
12. Thway, K., et al., Primary pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 fusion: a new tumor entity. *The American journal of surgical pathology*, 2011. 35(11): p. 1722-1732.
13. Saito, R., et al., Novel Histologic Classification of Small Tumor Cell Nests for Lung Adenocarcinoma With Prognostic and Etiological Significance: Small Solid Nests and Pure Micropapillary Nests. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2021. 45(5): p. 604-615.
14. Xing, Y., et al., Analysis of pre-invasive lung adenocarcinoma lesions on thin-section computerized tomography. *The clinical respiratory journal*, 2015. 9(3): p. 289-296.
15. Travis, W.D., et al., International association for the study of lung cancer/American thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2011. 6(2): p. 244-85.
16. Sacks, D., et al., Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*, 2018. 13(6): p. 612-632.
17. Sakurai, H., et al., Bronchioloalveolar carcinoma of the lung 3 centimeters or less in diameter: a prognostic assessment. *Ann Thorac Surg*, 2004. 78(5): p. 1728-33.
18. Cohen, J.G., et al., Lung adenocarcinomas: correlation of computed tomography and pathology findings. *Diagn Interv Imaging*, 2016. 97(10): p. 955-963.
19. Nicholson, A.G., et al., Eighth Edition Staging of Thoracic Malignancies: Implications for the Reporting Pathologist. *Arch Pathol Lab Med*, 2018. 142(5): p. 645-661.
20. Yeh, Y.C., et al., Stromal invasion and micropapillary pattern in 212 consecutive surgically resected stage I lung adenocarcinomas: histopathological categories for prognosis prediction. *J Clin Pathol*, 2012. 65(10): p. 910-8.
21. Thunnissen, E., et al., Elastin in pulmonary pathology: relevance in tumours with a lepidic or papillary appearance. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint. *Histopathology*, 2022. 80(3): p. 457-467.
22. Zugazagoitia, J., et al., The new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification from a clinical perspective: current concepts and future prospects. *J Thorac Dis*, 2014. 6(Suppl 5): p. S526-36.
23. Moreira, A.L., et al., Cribriform and fused glands are patterns of high-grade pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol*, 2014. 45(2): p. 213-20.
24. Butnor, K.J., Controversies and challenges in the histologic subtyping of lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res*, 2020. 9(3): p. 839-846.
25. Borczuk, A.C., Prognostic considerations of the new World Health Organization classification of lung adenocarcinoma. *Eur Respir Rev*, 2016. 25(142): p. 364-371.
26. Warth, A., et al., Clinical Relevance of Different Papillary Growth Patterns of Pulmonary

- Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40(6): p. 818-26.
27. Ninomiya, H., et al., Correlation between morphology and EGFR mutations in lung adenocarcinomas Significance of the micropapillary pattern and the hobnail cell type. *Lung Cancer*, 2009. 63(2): p. 235-40.
 28. Emoto, K., et al., Expansion of the Concept of Micropapillary Adenocarcinoma to Include a Newly Recognized Filigree Pattern as Well as the Classical Pattern Based on 1468 Stage I Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*, 2019. 14(11): p. 1948-1961.
 29. Ohe, M., et al., Stromal micropapillary component as a novel unfavorable prognostic factor of lung adenocarcinoma. *Diagn Pathol*, 2012. 7: p. 3.
 30. Yoshizawa, A., et al., Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol*, 2013. 8(1): p. 52-61.
 31. Lee, G., et al., Clinical impact of minimal micropapillary pattern in invasive lung adenocarcinoma: prognostic significance and survival outcomes. *Am J Surg Pathol*, 2015. 39(5): p. 660-6.
 32. Russell, P.A., et al., Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol*, 2011. 6(9): p.1496-504.
 33. Murakami, S., et al., Prognostic value of the new IASLC/ATS/ERS classification of clinical stage IA lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 2015. 90(2): p. 199-204.
 34. Matsubara, D., et al., Inactivating mutations and hypermethylation of the NKX2-1/TTF-1 gene in non-terminal respiratory unit-type lung adenocarcinomas. *Cancer Sci*, 2017. 108(9): p. 1888-1896.
 35. Hwang, D.H., et al., KRAS and NKX2-1 Mutations in Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol*, 2016. 11(4): p. 496-503.
 36. Snyder, E.L., et al., Nkx2-1 represses a latent gastric differentiation program in lung adenocarcinoma. *Mol Cell*, 2013. 50(2): p. 185-99.
 37. Sugano, M., et al., HNF4 α as a marker for invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37(2): p. 211-8.
 38. Chang, J.C., et al., Comprehensive Molecular and Clinicopathologic Analysis of 200 Pulmonary Invasive Mucinous Adenocarcinomas Identifies Distinct Characteristics of Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res*, 2021. 27(14): p. 4066-4076.
 39. Nakaoku, T., et al., Druggable oncogene fusions in invasive mucinous lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2014. 20(12): p. 3087-93.
 40. Kuhn, E., et al., Adenocarcinoma classification: patterns and prognosis. *Pathologica*, 2018. 110(1): p. 5-11.
 41. Cha, M.J., et al., Micropapillary and solid subtypes of invasive lung adenocarcinoma: clinical predictors of histopathology and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. 147(3): p. 921-928.e2.
 42. Kadota, K., et al., KRAS Mutation Is a Significant Prognostic Factor in Early-stage Lung Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40(12): p. 1579-1590.
 43. Rossi, G., et al., Primary mucinous (so-called colloid) carcinomas of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study with special reference to CDX-2 homeobox gene and MUC2 expression. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(4): p. 442-52.
 44. Chen, M., et al., Distinctive features of immunostaining and mutational load in primary pulmonary enteric adenocarcinoma: implications for differential diagnosis and immunotherapy. *J Transl Med*, 2018. 16(1): p. 81.
 45. Travis, W.D., Pathology and Genetics Tumours of The Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumours, 2004.
 46. Nakatani, Y., et al., Pulmonary adenocarcinomas of the fetal lung type: a clinicopathologic study indicating differences in histology, epidemiology, and natural history of low-grade and high-grade forms. *Am J Surg Pathol*, 1998. 22(4): p. 399-411.
 47. Nakatani, Y., et al., Aberrant nuclear localization and gene mutation of beta-catenin in low-grade adenocarcinoma of fetal lung type: up-regulation of the Wnt signaling pathway may be a common denominator for the development of tumors that form morules. *Mod Pathol*, 2002. 15(6): p. 617-24.
 48. Palmirotta, R., et al., Pulmonary enteric adenocarcinoma: an overview. *Expert Rev Mol Med*, 2020. 22: p. e1.
 49. Truini, A., et al., Classification of different patterns of pulmonary adenocarcinomas. *Expert Rev Respir Med*, 2015. 9(5): p. 571-86.
 50. Kadota, K., et al., Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*, 2015. 10(5): p. 806-814.
 51. Warth, A., et al., Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2015. 39(6): p. 793-801.
 52. Bains, S., et al., Procedure-Specific Risk Prediction for Recurrence in Patients Undergoing

- Lobectomy or Sublobar Resection for Small (≤ 2 cm) Lung Adenocarcinoma: An International Cohort Analysis. *J Thorac Oncol*, 2019. 14(1): p. 72-86.
53. Aly, R.G., et al., Spread Through Air Spaces (STAS) Is Prognostic in Atypical Carcinoid, Large Cell Neuroendocrine Carcinoma, and Small Cell Carcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol*, 2019. 14(9): p. 1583-1593.
54. Liu, H., et al., Prognostic Impact of Tumor Spread Through Air Spaces in Non-small Cell Lung Cancers: a Meta-Analysis Including 3564 Patients. *Pathol Oncol Res*, 2019. 25(4): p. 1303-1310.
55. Lu, S., et al., Spread through Air Spaces (STAS) Is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer-Specific Death in Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol*, 2017. 12(2): p. 223-234.
56. Yokoyama, S., et al., Tumor Spread Through Air Spaces Identifies a Distinct Subgroup With Poor Prognosis in Surgically Resected Lung Pleomorphic Carcinoma. *Chest*, 2018. 154(4): p. 838-847.
57. Kadota, K., et al., Limited Resection Is Associated With a Higher Risk of Locoregional Recurrence than Lobectomy in Stage I Lung Adenocarcinoma With Tumor Spread Through Air Spaces. *Am J Surg Pathol*, 2019. 43(8): p. 1033-1041.
58. Eguchi, T., et al., Lobectomy Is Associated with Better Outcomes than Sublobar Resection in Spread through Air Spaces (STAS)-Positive T1 Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *J Thorac Oncol*, 2019. 14(1): p. 87-98.
59. Yoshizawa, A., et al., Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol*, 2011. 24(5): p. 653-64.
60. Tsuta, K., et al., The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. *Lung Cancer*, 2013. 81(3): p. 371-376.
61. Song, Z., et al., Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification in stage I lung adenocarcinoma patients--based on a hospital study in China. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39(11): p. 1262-8.
62. Russell, P.A., et al., Correlation of mutation status and survival with predominant histologic subtype according to the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification in stage III (N2) patients. *J Thorac Oncol*, 2013. 8(4): p. 461-8.
63. von der Thüsen, J.H., et al., Prognostic significance of predominant histologic pattern and nuclear grade in resected adenocarcinoma of the lung: potential parameters for a grading system. *J Thorac Oncol*, 2013. 8(1): p. 37-44.
64. Wang, W., et al., Both the presence of a micropapillary component and the micropapillary predominant subtype predict poor prognosis after lung adenocarcinoma resection: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*, 2020. 15(1): p. 154.
65. Yuan, Y., et al., Presence of micropapillary and solid patterns are associated with nodal upstaging and unfavorable prognosis among patient with cT1N0M0 lung adenocarcinoma: a large-scale analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018. 144(4): p. 743-749.
66. Zhao, Y., et al., Minor Components of Micropapillary and Solid Subtypes in Lung Adenocarcinoma are Predictors of Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis. *Ann Surg Oncol*, 2016. 23(6): p. 2099-105.
67. Moreira, A.L., et al., A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol*, 2020. 15(10): p. 1599-1610.

KÖTÜ HABER VERME

BREAKING BAD NEWS

Pınar GÜRSOY GÜVEN ^{1✉}

1. Erzurum Sağlık İl Müdürlüğü, Dr. Filiz Dolunay Aile Sağlığı Merkezi, Erzurum/TÜRKİYE

ORCID: 0000-0002-8782-8403

Received/Geliş Tarihi	Accepted/Kabul Tarihi	Published/Yayın Tarihi
26.09.2022	10.10.2022	30.12.2022

Bu makaleye atıfta bulunmak için / to cite this article:

Guven PG. Kötü haber verme, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi. 2022; 1(3):117-120

Özet

Kötü haber; bireyin yerleşik hayat biçimini altüst etme riski olan, ümit etme duygusunun olmadığı, içeriğinde yaşamdaki seçimleri azaltma yönünde anlam taşıyan mesajdır. Hekimlik mesleği zaman zaman hastalara ve yakınlarına kötü haber verme görevini zorunlu kılar. Kötü haber verme becerisi; kötü haberin uygun bir dille verilmesini ifade eden, belirli gereklilikleri olan bir iletişim becerisidir. Bu becerinin hekimde olması, kötü haber vermenin zor sürecini, hekim hasta ve hasta yakını için kolaylaştırır ve daha kolay kabul edilebilir hale getirir

Anahtar kelimeler: Kötü haber, iletişim, beceri, eğitim

Abstract

Bad news; it is a message that has the risk of upsetting the settled life style of the individual, that there is no sense of hope, and that means reducing the choices in life. From time to time, the profession of medicine makes it necessary to give bad news to patients and their relatives. Ability to breaking bad news; It is a communication skill with certain requirements that expresses the delivery of bad news in an appropriate language. Having this skill in the physician makes the difficult process of giving bad news easier and more acceptable for the physician, patient and patient relatives.

Keywords: Bad news, communication, skill, education

Keywords: Bad news, communication, skill, education

1. TANIM

Kötü haber; kişiye verilecek, şahsın geleceğini olumsuz yönde etkileyecek olan, ciddi bir bilgiyi içeren mesaj olarak tanımlanabilir (1).

Kötü haber; bireylerin fiziksel ve ruhsal iyilik haline tehdit oluşturan, sahip olduğu yaşantı halinden daha olumsuz sonuçları olan, mevcut yaşantısına ve geleceğe bakış açısına ciddi ölçüde olumsuz etki edecek haberdır. Literatürde kötü haber, bireyin yerleşik hayat biçimini altüst etme riski olan, ümit etme duygusunun olmadığı, içeriğinde yaşamındaki seçimleri azaltma yönünde anlam taşıyan mesaj olarak tarif edilmiştir (2,12).

Hekimlerin ana gayreti kişilerin sağlığının korunması veya iyilik halinin tekrar sağlanmasıdır. Bunun dışında kalan durumlar zorlayıcı olsa da, mesleğin bir gerekliliği olarak, tanı ve tedavi sürecinde birçok farklı durumda kötü haber vermek zorunluluğu her hekim için yadsınamaz bir gerçektir. Hekimler acildeki hastanın ölümünün, kronik ve/veya ölümcül bir hastalığın, hayatı etkileyecek genetik bir test sonucunun, belirli bir zamandır devam eden bir tedavinin işe yaramadığının, tedavi sürecinde durumu kötüleşen ve yoğun bakıma alınması gereken bir hastanın, yoğun bakımdaki hastanın ölüm haberi bilgisinin verilmesi gibi birçok farklı durumda kötü haber vermek durumunda kalırlar. Olumsuz sonuçların daima ihtimal dahilinde olduğu durumların

kötü haberiyle, beklenmedik ve ani gelişen bir durumun kötü haberinin verilmesinin benzer ve farklı tarafları vardır(3,13).

Kötü haber verme becerisi, hasta-hekim diyalogunda olumsuzların önüne geçebilecek olan, hastalarda oluşabilecek iletişim kaynaklı psikolojik etkiler ve bağlantılı oluşabilecek sorunların asgaride tutulmasında ve önlenmesinde büyük önemi olan temel bir iletişim becerisidir.

Kötü haber vermenin uygun bir şekilde uygulanamaması, hekimin iletişim becerisinin yeterli olmadığı durumlar, hastanın ve yakınının hekimden memnuniyetinde, diğer sağlık çalışanları ile diyaloglarında, hastanın tedaviye uyumunda, iyileşme sürecinde olumsuzluklara ve hasta yaşam kalitesinin düşmesine neden olmaktadır. Haberin veriliş biçimi, hastanın durumuyla baş etme biçimiyle yakından ilişkilidir. Durumunu anlayan, soruları yanıtlanan ve yakın geleceğini tahmin edebilen hastanın kötü haber ile daha iyi başa çıkabildiği görülmüştür(3,13). Genellikle hekimin yaşadığı tecrübeleri, mesleki deneyimi, kişilik yapısı ve söylem tarzını belirlemektedir. Hekimlerin klinik becerileri yanında iletişim becerilerinin de yüksek olması süreçlerin yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Yapılan bir araştırmaya göre doktorların %42'sinin kötü haber verme konusunda herhangi bir eğitim almadıkları, %47'sinin bu konuda kendilerini yetersiz gördükleri belirlenmiştir (4,5). Tıp

Eğitiminde kötü haber verme konusu eğitim planı ve içeriğinde bulunmaktadır. Hekimlik mesleğinin öğrenildiği ilk öğrencilik yılları itibari ile temel ve klinik bilimlere ek olarak iletişim becerilerinin öğrenimi ve bu yeteneğin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Kötü haber verme konusunda destekleyici ve eğitici programların önemsenmesi, uygulamaya konması, pekiştirilmesi kötü haber verme süreci ve sonrasını hem hekim hem hasta açısından önemli ölçüde kolaylaştıracaktır. Hastalar kritik dönemlerde en büyük ruhsal destekçileri olarak doktorlarını görmektedirler. Doktorlarıyla iyi bir diyalogları olan, içten bir hekim desteği hisseden hastaların tedavi uyumlarının arttığı, hastalığı kabul etme ve başa çıkma oranlarının yüksek olduğu, anksiyete gibi ruhsal sıkıntıları daha az yaşadıkları belirlenmiştir (8,9,10,16).

Haberin verileceği ortamın belirlenmesi, ön hazırlık yapılması, haberin verilme şekli ve habere verilen tepkilerin kontrolü kötü haber vermede dikkat edilmesi gereken değişmez unsurlar olarak sayılabilir. Kötü haber mümkün oldukça yeterli zaman ayrılmış haldeyken, özel ve mahremiyete dikkat edilen bir ortamda verilmelidir. Ön hazırlık süreci hastanın ve hastalığın tüm yönleriyle tekrar gözden geçirilerek yapılabilir. Kişinin durumu baş edebilmesi haberin verilmiş şekliyle yakından ilişkilidir. Soruları yanıtlanan, durumu tüm yönleriyle kavrayan, sonrası için fikir yürütebilen hasta durumu çok daha iyi başa çıkabilmektedir. Bununla birlikte bir de haberin ortaya çıktığı şekillerinden kaynaklanan farklılıklar nedeniyle yaklaşımların farklı olmasını gerektiren durumlar da mevcuttur. Yeni konulan kötü prognozlu bir tanının haberi verilirken farklı, ani ve ölümcül bir gelişmede veya uzun süredir uygulanan bir tedaviye yanıt alınmadığında daha farklı yaklaşımlar benimsenerek haber içeriği paylaşılmalıdır(2,5,12).

2. KÖTÜ HABER VERME YÖNTEMLERİ

Kötü haberlerin verilmesinde tavsiye edilen, hastanın kendisine veya yakınına haber verilirken belirli prensipleri olan özel bir yol rehberliğinde, özel bir iletişimle bilginin aktarımıdır. Bu yolda hekimin asıl yapması gereken, bilgi verilecek kişinin bilgi isteğini doğru değerlendirmesidir. Kişiye, hastalıkla alakalı kendini doğru ifade etme şansını sunmak için hekimin eğitilmiş, gelişmiş bir dinleme becerisiyle hastanın duygularını doğru tanınması ve ortaya çıkarabilmesi gerekir. Bunun için de hekimin kötü haber verme becerisi ile ilgili eğitilmesi kaçınılmaz bir gerekliliktir(10,14).

Kötü haber verme görüşmelerinde değişmez temel bazı prensipler bulunur. Bunlardan ilki hekimin beklentileri belirlemesi ve kötü haberi duymaya hazırlanması amacıyla hastanın durumundan ne kadar haberdar olduğunun sorgulanmasıdır. İkincisi hastayı gerçeklere uygun olarak isteği ölçüsünde bilgilendirmektir. Bir diğeri haber sonrası duygusal destek sağlamak ve son olarak tedavi planının birlikte

belirlemektir (2,6,13). Bu prensipleri temel ilke alan kötü haber verme yöntemi olarak en çok kullanılanlar, içerikleri bir akronim haline getirilerek isimlendirmeleri yapılan ABCDE ve SPIKES yöntemleridir.

ABCDE yöntemi, kötü haber vermenin temel özelliklerini kolay hatırlayabilmek adına Rabow ve McPhee tarafından geliştirilen bir modeldir. ABCDE modeli; Ön hazırlanma (Advance preparation), tedavi edici bir ortam oluşturmak (Build a therapeutic environment), iyi iletişim sağlamak (Communicate well), hasta ve ailesinin tepkilerini kontrol edebilmek (Deal with patient and the family reactions), duyguların açığa çıkarılmasının teşviki ve onaylanması (Encourage and validate emotions) olarak özetlenebilir.

Ön hazırlanma; hasta bilgilerinin gözden geçirilmesi, kesintisiz iletişim için zaman ve yer planlaması, zihinsel hazırlıkla kullanılacak ifadelerin düşünülmesi ve duygulanım hazırlığını içeren bir ifadedir.

Tedavi edici ortam oluşturmak; görüşmede bulunması gereken kişilerin belirlenmesi, mesajı verecek hekimin kendini tanıtmaması, haberin gelişiyi ilgili uyarının yapılması, hastanın bilgiyi ne kadar bilmek istediğinin belirlenmesi, gerektiğinde temas kurulması ve takip görüşme tespitini içerir.

İyi iletişim sağlamak; sevecen, samimi, anlaşılır ve açık bir konuşma tarzıyla hasta veya yakının durumdan ne kadar haberdar olduğunun belirlenmesi, haberi algılayışı anlamak için kendini ifadeye imkan tanınması, kişinin hızına uyarak sessizliğe ve duygulanıma imkan sağlanması, yazılı bilgiye ve soru cevaba imkan verilmesi ve her görüşme sonunda toparlayıcı bir özet yapılarak takip planından söz edilmesini kapsar.

Hasta ve ailesinin tepkilerini kontrol edebilmek; hekim empati kurarak, her görüşmede duygusal tepkileri iyi değerlendirip, meslektaşlarını eleştirilmeden uygun cevapları sunabilmelidir.

Duyguların açığa çıkarılmasının teşviki ve onaylanması; multidisipliner yaklaşımlar benimsenerek, sağlık personelinin ve kendinin gereksinimleri de dikkate alınarak, hastaya göre tanının ne anlama geldiği araştırılması ve hastanın ne hedeflediği göz önüne alınarak, gerçekçi önerilerle olumlu olana yönlendirmenin benimsenmesi olarak açıklanabilir(10,14).

Baile ve Buckman' ın geliştirdiği SPIKES protokolü, kötü haber vermede en çok tercih edilen modeldir. Altı aşamayı temsil eden altı adımın baş harflerinin birleşmesinden ismini alan bu yöntem, görüşmenin yapılandırılması, görüşmeye hazırlanma, hasta algısının tespiti, kişinin neyi ne kadar bilmek istediğinin değerlendirilmesi ve bilgilendirilmesi, kişiyle empati kurma ve son olarak kişiye uygun stratejinin tespit edilmesi ve özetleme basamaklarından oluşur. Bu akronimin açılımı;

Setting, Perception, İnvitation, Knowledge, Empathy, Strategy and Summary şeklindedir (7,15).

3. SPIKES Yaklaşımının Basamakları

1) Görüşmenin yapılandırılması (Setting):

Görüşme için özel bir fiziksel ortamın hazırlanması ve hasta ile yapılacak görüşmenin zihinsel provasının yapılması esasını oluşturur. Anlatım planının önceden gözden geçirildiği, duygusal reaksiyonlarla nasıl başa çıkılacağına planlandığı, mahremiyete dikkat edilen, gerekli yakınlığın dahil edildiği, oturarak görüşmeye imkan sağlayan, bölünme olmaması için gerekli tedbirlerin alındığı ve hasta ile uygun temasın kurulduğu bir görüşme olması çok önemlidir.

2) Hasta algısının değerlendirilmesi (Perception):

"İfade etmeden önce sor" prensibiyle açık uçlu sorular sorularak hastanın algısının gerçeğe en yakın düzeyde belirlenmesi sağlanır. Hekimin yaklaşımının gereklilikleri ve haberin ne düzeyde verilmesi gerektiği bilgisine ulaşılmasını sağlar. Bu yolla mesajın hastanın anlayabileceği şekilde uyarlanması sağlanabilir.

3. Davetin alınması (Invitation): Bu basamakta hastanın hastalığıyla ilgili ne kadar bilgilendirilmek istediği, tanıdan, prognozdan vs. ne ölçüde haberdar olmayı tercih ettiği hastadan öğrenilmelidir. Gelecekte kişinin fikrinin değişebileceği düşünülerek ilerleyen görüşmelerde bu basamak tekrar sorgulanabilir.

4. Hastanın bilgilendirilmesi (Knowledge):

Başlangıçta kötü haber verileceği ile ilgili algıyı oluşturarak, hastanın hazırlıklı olmasını sağlayacak giriş ifadelerine yer verilmelidir. Durumla ilgili tıbbi veriler küçük parçalar halinde bölünerek, anlaşılması zor tıbbi terimlerden uzak kalınarak, anlaşılır yalın bir dille, kişinin anlayıp anlamadığı takip edilerek paylaşılmalıdır. Kişinin anlama ve bilgi düzeyi dikkate alınarak, sosyokültürel düzeyi, yaşı ve inançları göz önünde bulundurularak bilgilendirme yapılmalıdır. Bilgi verme sırasında pervasız ve duyarsız ifadelerden kaçınılmalıdır. Prognozun kötü olduğu durumlarda terk edilme çağrışımına neden olacak ifadelerin kullanılmaması gerekir.

5) Duygusal iletişim (Empathy-Emotion): Kötü haber sonrası hastaların reaksiyonları reddetme, aşırı öfke gösterimi, ağlama, sessiz kalma şeklinde farklılık gösterebilir. Hastanın duygulanma ipuçları iyi izlenmeli, açık uçlu sorular sorularak duygulanımın ifade edilmesi sağlanmalıdır. Sıklıkla duygulanımın nedeni verilen kötü haber olsa da, başka bir sebebin de olabileceği düşünülerek sebep sorgulanmalıdır. Kişiye duygularını rahatça yaşayabilmesi için kısa süreler tanınmalı ve duygularının anlaşıldığı ve önemsendiği vurgulanmalıdır. Gösterilen tepkilerin doğal ve beklenilir olduğu söylenerek, onaylayıcı ifadelerle kişi rahatlatılmalıdır.

6) Strateji belirleme ve Özetleme (Strategy and Summary):

Geleceğe yönelik strateji ve tedavi planlaması görüşmesinden önce, hastaya sorularak,

hazır olup olmadığı belirlenmelidir. Gelecekle alakalı net bir planın oluşturulması kişide endişe ve kaygıda ciddi bir rahatlama sağlayacaktır. Bu nedenle kişiyle somut bir strateji oluşturulması, hekim ve hastanın beraber karar verdiği bir tedavi planının oluşturulması oldukça önemlidir (7,15).

Girgis ve Sanson-Fisher ise kötü haber vermenin temel özelliklerini şöyle belirlemiştir:

- Kötü haber verme görüşmesi sakın ve özel bir yerde yapılmalıdır.
- Kesintisiz bir görüşme için yeterli süre ayrılmalıdır.
- Gerçeğe uygun, dürüst ve yakın bilgi verilmelidir.
- Hastanın verilen bilgiyi anlayıp anlamadığı izlenmelidir.
- Verilen haber sonrası duygularını ifade etmesine imkan tanınmalıdır.
- Kesinleşmiş belirli bir zaman limiti vermekten kaçınılmalıdır.
- Yeni görüşme planlanmalıdır.
- Tedavi hakkında bilgilendirilme yapılmalıdır.
- Verilen bilgiler kayıt altına alınmalıdır (11).

Sonuç olarak; gerek içeriği gerekse aktarımdaki zorluk nedeniyle kötü haber verme zor bir sorumluluktur ve eğitim gerektirir.

Türkiye’de Ulusal Çekirdek Eğitim Programı kapsamında Tıp Fakültelerinde iletişim becerileri eğitimleri verilmektedir. Kötü haber verme becerisi bu eğitimler kapsamında verilmektedir.

Bu görevi yerine getirirken etkili yöntemler rehberliğinde hareket etmek hekim-hasta ve hasta yakını için zorluğu azaltarak, haberi daha kolay kabul edilebilir bir hale getirilebilir. Gerek mezuniyet öncesi, gerek mezuniyet sonrası tıp eğitiminde konu ile ilgili beceri geliştirici eğitimlere yer verilmesi önemlidir

4. KAYNAKLAR

1. Gautam S, Nijhawan M. Communicating with cancer patients. *Br J Psychiatry* 1987; 150:760-764.
2. Tanrıverdi EÇ. (2019). Tıpta Kötü Haber Verme. In E. Akpınar (Ed.), *Aile Hekimliğinde Güncel Yaklaşımlar* (pp. 59-67). Ankara: Akademisyen Kitapevi.
3. Randall T, Wearn A. Receiving bad news: patients with hematological cancer reflect on their experienced. *Palliative Medicine* 2005; 19, 594-601
4. Boz Y. K, Muslu E. C, Badem A, Yıldız C. M, Küçük İ. F, Ulaş, S. B, Özcan S. Bir Özel Çalışma Modülü Deneyimi: Hastaya Kötü Haber Verme. *Tıp Eğitimi Dünyası*. 2016; 15(47).
5. Tanrıverdi E.Ç. (2021). Tıpta Kötü Haber Verme, Hayatı Değiştiren Bilgileri Paylaşma. In K. Taştan (Ed.), *İletişimin Temel Prensipleri* (pp. 195-209). Konya: Eğitim Yayınevi.
6. Brewin TB. Three Ways of Giving Bad News. *Lancet* 1991; 337:1207-09.
7. W F Baile 1, R Buckman, R Lenzi, G Glober, E A Beale, A P Kudelka. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist*. 2000;5(4):302-11. doi: 10.1634/theoncologist.5-4-302.
8. Mack JW, Block SD, Nilsson M, Wright A, Trice E, Friedlander R, Paulk E, Prigerson HG. Measuring therapeutic alliance between oncologists and patients with advanced cancer. *Cancer* 2009;15:3302-11.
9. Parker PA, Baile WF, de Moor C, Lenzi R, Kudelka AP, Cohen L. Breaking bad news about cancer patients' preferences for communication. *J Clin Oncol* 2001;19:2049-56.
10. Atabay, G. (2021). Kötü haber verme. In Çınar Tanrıverdi E (Ed.), *Tıp Eğitiminde İletişim Becerileri* (Vol. 1. baskı, pp. 40-44). Ankara: Türkiye Klinikleri.
11. Girgis A, Sanson-Fisher R. W. Breaking Bad News 1: Current Best Advice For Clinicians. *Behavioral Medicine*, 1998; 24(2): 53-59.
12. Ptacek JT, Eberhardt TL. Breaking bad news. A review of the literature. *JAMA*. 1996 14;276(6):496-502.
13. Yardım S, Şenol Y. (2018). Kötü Haber Vermede İletişim Becerileri. *Tıp Eğitimi Dünyası*. 53, 60-68
14. Tanrıverdi EÇ. (2021). Tıp eğitiminde iletişim becerilerinin yeri ve önemi, kanıta dayalı bulgular. Editör. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.10-6.
15. İlgili Ö, Onan A, Odabaşı O. (2019) Kötü Haber Verme Becerisi Eğitiminin SPIKES Yaklaşımı Işığında Değerlendirilmesi. 2019, *STED*: 28(6); 410-417
16. Türkiye Klinikleri; 2021. p.10-6. In Ç. T. E (Ed.), *Tıp Eğitiminde İletişim Becerileri*. (Vol. 1, pp. 10-16). Ankara: Türkiye Klinikleri

BASI ÜLSERLERİ

PRESSURE ULCERS

Pınar GÜRSOY GÜVEN^{1✉},

1. Erzurum Sağlık İl Müdürlüğü, Dr. Filiz Dolunay Aile Sağlığı Merkezi, Erzurum/TÜRKİYE

ORCID: 0000-0002-8782-8403

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
05.12.2022	09.12.2022	30.12.2022
Bu makaleye atıfta bulunmak için / to cite this article:		
Güven PG. Bası ülseri, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi .2022 1(3):121-123		

Özet

Bası ülseri dokuların uzun süre basınca veya sürtünmeye bağlı olarak gelişen iskemik doku kayıplarıdır. Bası ülseri oluşumunda en önemli faktör basınca maruziyettir. Oluştuktan sonra tedavi uzun zaman alır ve zahmetlidir. Bu nedenle önlemek tedavi etmekten daha büyük önem taşır. Başta Diyabetes Mellitus (DM) olmak üzere kronik hastalıklar, ileri yaş, immobilizasyon, yetersiz beslenme, oksijen yetersizliği, duyu ve motor kayıpların görüldüğü nörolojik hastalıklar, enfeksiyon ve sepsis gibi faktörler de bası yaralanmalarının oluşumunu kolaylaştıran etkenlerdir. Tedavide ilk amaç yara gelişimini önlemek, böylece hem komplikasyonların hem de masrafların önüne geçmektir. Tüm önlemlere karşı bası ülseri oluşmuşsa, amaç enfeksiyonun önlenmesi, oluşmuşsa giderilmesi ve iyileşmesinin hızlandırılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Bası ülseri, basınç, önlem, tedavi.

Abstract

Pressure ulcers are ischemic tissue losses due to prolonged pressure or friction of tissues. The most important factor in the formation of pressure ulcers is exposure to pressure. Once it occurs, treatment takes a long time and is laborious. Therefore, prevention is more important than cure. Factors such as chronic diseases, especially Diabetes Mellitus (DM), advanced age, immobilization, malnutrition, oxygen deficiency, neurological diseases with sensory and motor losses, infection and sepsis are also factors that facilitate the formation of pressure injuries. The primary aim of treatment is to prevent wound development, thus avoiding both complications and costs. If a pressure ulcer has occurred against all measures, the aim is to prevent the infection, to remove it if it has occurred, and to accelerate its healing

Key Words: Pressure ulcer, pressure, prevention, treatment.

1. GİRİŞ

Bası ülserleri dokuların uzun süreli basınca veya sürtünmeye bağlı olarak gelişen, genellikle kemik çıkıntılarının üzerinde oluşan iskemik doku kayıplarıdır. Yatak yarası olarak da adlandırılan bu doku hasarları, ciltteki küçük bir renk değişikliğinden, kas ve kemik yapıları da içeren ileri nekrotik hasarlı dokulara kadar değişebilir. Bu ülserlerin çoğunluğu yatağa bağımlı hastalarda görülse de, bir kısmı tekerlekli sandalye kullanan ve mobilize hastaların basınca maruz kalan vücut bölgelerinde de görülmektedir. En sık sakrum ve topuklarda olmak üzere %95 oranında vücudun alt yarısında görülür. (1,4,7)

2. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Bası ülseri oluşumunda en önemli faktör basınca maruziyettir. Devamlı mekanik bası ve sürtünme doku oksijenlenmesini bozar ve nekroz oluşumuna neden olur. Nem doku direncini etkileyerek bu lezyonlar için uygun ortam oluşturur. Başta Diyabetes Mellitus (DM) olmak üzere kronik

hastalıklar, ileri yaş, immobilizasyon, yetersiz beslenme, oksijen yetersizliği, duyu ve motor kayıpların görüldüğü nörolojik hastalıklar, enfeksiyon ve sepsis gibi faktörler de bası yaralanmalarının oluşumunu kolaylaştıran etkenlerdir.

Bası ülserleri, etkilenen hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına, enfeksiyon ve ağrı gibi sebeplerle kişinin ek tedaviye ihtiyaç duymasına, hastane yatış süresinin uzamasına ve fazladan bakım maliyetine neden olan, büyük oranda önlenemeyen ciddi komplikasyon lezyonlarıdır. Oluştuktan sonra tedavi uzun zaman alır ve zahmetlidir. Bu nedenle önlemek tedavi etmekten daha önemlidir. (2,4,6,7) Etiyolojik sebepler ve kolaylaştırıcı faktörler kontrol altına alınamazsa bası ülserleri tam tedavi edilemez. İyileşme görülse bile tekrarlama riski çok yüksektir. Bu nedenle hastaların genel değerlendirilmesi, risk faktörlerinin analizi ve gerekli risk değerlendirmesi titizlikle yapılmalıdır. Hastanın genel sağlık durumu, cildi, beslenmesi, sıvı alımı, eşlik eden hastalıklar, pozisyonlama dikkat edilmesi gereken konuların başlıcalarıdır. (2,3,8)

3. RİSK DEĞERLENDİRMESİ VE EVRELEME

Bası ülseri tedavisinde lezyonun önlenmesi ve erken tespit edilmesi önemlidir. Bası ülseri riski değerlendirmeye yönelik çok sayıda risk skalası mevcuttur. En yaygın kullanılan skala Braden Skalasıdır. Bu skalada 12 puan ve altı yüksek riskli,

13-14 puan orta derece riskli, 15-16 puan, (75 yaş üzerindeki için 15-18 puan) düşük riskli olarak değerlendirilir.

Bası ülserine yaklaşım, tedavi planı ve takibi lezyonun evresi belirlenerek yapılır. Hastada bulunan tüm lezyonlar ayrı ayrı değerlendirilmeli, her birinin evresi belirlenmeli ve planlama buna göre yapılmalıdır. (4,5,6,7)

Tablo 1: Braden Skalası Risk Değerlendirmesi.

ÖZELLİK	1 Puan	2 Puan	3 Puan	4 Puan
Duyusal algılama	Tamamen Sınırlı	Çok Sınırlı	Hafif Sınırlı	Bozulma yok
Nem	Her zaman nemli	Genellikle nemli	Ara sıra nemli	Nadiren nemli
Aktivite	Tamamen hareketsiz	Sınırlı hareketsiz	Az hareketli	Tam hareketli
Mobilite	Yatağa bağımlı	Sandalyeye bağımlı	Destekle yürüyor	Yardımsız yürüyor
Beslenme	Kötü	Yetersiz	Yeterli	Çok iyi
Sürtünme	Sorunlu	Potansiyel sorunlu	Sorunsuz	-
Yırtılma	Sorunlu	Potansiyel sorunlu	Sorunsuz	-

Tablo 2: Bası Ülserlerinin Evrelemesi

Evre	Özellik
Evre 1	Deri bütünlüğü korunmuştur. Cilt üzerinde basmakla solmayan kızarıklık, sertlik ve parlaklık mevcuttur. Bası tekrarı olmazsa ülser oluşmaz.
Evre 2	Kısmi deri kaybı vardır. Derin olmayan açık ülser şeklindedir. Kırmızı-pembe renkli yara yatağı vardır. Sarı nekrotik doku yoktur.
Evre 3	Tam kat deri kaybı vardır. Yara zemininde deri altı yağ dokusu görülebilir. Kas, kemik ve tendon yapıda tutulma yoktur.
Evre 4	Tam doku kaybı vardır. Kemik, tendon veya kasları etkileyen doku kaybı vardır. Sarı nekrotik doku veya eskar dokusu olabilir. Sıklıkla yarada oyulma ve tünel mevcuttur.
Sınıflandırılmayan	Üstte sarı nekrotik doku veya eskar dokusu vardır. Eskar dokusu altında herhangi bir evrede bası ülseri ile karşılaşılabilir.

4. TEDAVİ

Tedavide ilk amaç yara gelişimini önlemek, böylece hem komplikasyonların hem de masrafların önüne geçmektir. Bunun için hastanın mobilizasyonu ve doğru pozisyonlanması çok önemlidir. Hasta eritemli bölge üzerine pozisyonlanmamalıdır. Deri temiz ve kuru tutulmalıdır. Bariyer ürünlerle neme maruziyetin önüne geçilmelidir. Gelişmiş destek yüzeyler kullanılarak derinin ısı ve neminin kontrolü yapılabilir. Basınca, sürtünmeye ve yırtılmaya sık maruz kalan bölgeler hastanın ihtiyacına uygun yara örtüleri ile korunabilir. Hasarı azaltmak için deri üzerine uygun nemlendiriciler kullanılmalıdır. Yatak örtüsü olarak ipek türevi örtüler tercih edilebilir. Tüm önlemlere karşı bası ülseri oluşmuşsa amaç enfeksiyonun önlenmesi, oluşmuşsa giderilmesi ve iyileşmesinin hızlandırılmasıdır. (1,3,4,6)

Yara bakımı günlük yapılmalıdır. Düzenli tedaviye

rağmen 2 hafta içerisinde iyileşme görülmemişse beslenme, hidrasyon, pozisyonlama, eşlik eden hastalıklar gibi iyileşmeyi etkileyen durumlar bakımından sorgulanmalıdır.

Bası ülserlerinin iyileşme süreleri değişkendir. Evresine göre lila 7 günden, 1 yıla kadar değişen zamanlarda iyileşme görülebilir. İleri doku kayıplarının olduğu kontrol edilemeyen bası ülserlerinde iyileşme görülmeyebilir. Tedavi yaranın durumuna göre belirlenir. Yara yatağı ve eksuda durumu kontrol edilmelidir. Pürülan eksuda enfeksiyonu aklı getirmelidir. Sarı yara yatağında fibrin mevcuttur. Temizlenmeli, ancak debride edilmemelidir. Yara yatağı siyah renkli ise nekrotik doku vardır. Temizlenmeli ve debridman yapılmalıdır. Yara yatağı pembe kırmızı renkli ise bu garnülasyon dokusudur ve iyileşme için korunması önemlidir. Ülser evresine uygun olarak içme suyu veya serum fizyolojik ile temizlenebilir.

Enfekte olmuş veya şüphelenilen lezyonlar yüzey aktif maddeler veya antimikrobiyal ajanlarla temizlenebilir. Ölü ve nekrotik dokuların bulunduğu yaralar debride edilebilir. Enfeksiyon belirtisi yoksa sert, kuru, stabil yaralar debride edilmemelidir. Gerekli durumlarda tanı koymak ve antibiyotik tedavisini belirlemek amacıyla yara kültürü alınmalıdır. Ancak yara kültürünün derin dokudan alınması gerektiği ve tanı için her zaman yeterli olmadığı da akılda tutulmalıdır. Enfeksiyon varlığında topikal antibiyotikli pomatlar tercih edilmelidir. Bası ülseri enfeksiyonları çoklu mikroorganizmalar nedeniyle oluşabildiğinden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı uygundur. (4,5,6,9)

Bası ülserlerinde yara yerini nemli tutacak, doku oksijenasyonu için yardımcı, bakteriyel yük oluşumunu engelleyecek ve iyileşmeyi kolaylaştıracak çeşitli yara örtüleri mevcuttur. Hidrokolloid yara örtüleri, transparan film örtüler, aljinat, hidrojel, köpük, silikon, kollojen matriks, gümüş veya bal emdirilmiş yara örtüleri mevcuttur. Hastanın ve yarının durumuna göre uygun olan yara örtüsü tercih edilebilir. Günlük pansumana göre maliyetlidir.

Bası ülserlerinin tedavisinde önemli noktalardan biri de ağrı tedavisidir. Yaşlı hastalarda ağrıya yaklaşırken hastanın bilişsel durumu önemlidir. Ağrı kesici ilaçlar oral veya lokal olarak uygun dozda ve sıklıkta verilmelidir. İlaç yan etkilerinden korumak için ilaç dışı ağrı giderici yöntemler düşünülebilir. Ağrı kontrolünde ağrı kesici özellikli yara örtülerinden yararlanılabilir. (4,6)

Bası ülserlerinde beslenmenin ve pozisyonlamanın önemi

Riskli hastalarda ülserlerin oluşmaması ve oluşan ülserlerin iyileşmesi için yeterli beslenme ve hidrasyon çok önemlidir. Yara iyileşmesinin kolaylaşması için günlük 30 kcal/kg kalori ve en az 1,5 gr/kg protein alınması gereklidir. Anemi dokunun oksijen desteğini azalttığından bası altındaki dokularda daha hızlı nekroz gelişmektedir. Bu nedenle anemi tedavisi risk altındaki kişilerde ve bası ülseri bulunanlarda çok önemlidir. Bu kişilerde C vitamin, D vitamini, çinko ve diğer eksiklikler bakımından sorgulanmalı ve gerekirse takviye verilmelidir. Hastalar malnutrisyon yönünden de değerlendirilmelidir.

Bası ülserinin önlenmesinde ve tedavisinde pozisyonlama çok önemlidir. Bu hastalarda yatak başı 30 derece olacak şekilde ayarlanmalıdır. Yatağa bağımlı hastalar iki saatte bir yön değişimi yapılmalı ve sürtünmeye açık olan ve kemik çıkıntılarının bulunduğu noktalar koruyucu ekipman ile desteklenmelidir. (4,6,8,9)

5. KAYNAKLAR

1. Özel B. Bası Yarası Olan Hastaların Yönetimi, Archives Medical Review Journal, 2014;(23)3:492-505.
2. Jaul E., Calderon-Margalit R. Systemic factors and mortality in elderly patients with pressure ulcers. International Wound Journal Jun;12(3):254-9, 2015.
3. Mervis JS, Phillips TJ. Pressure ulcers: Pathophysiology epidemiology, risk factors and presentation. J Am Acad Dermatol. 2019 Oct;81(4):881-90.
4. Çayır Y. Evde Sağlık Hizmetleri. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care, 2020;14(1):147-52.
5. Sumarno AS. Pressure ulcers: the core, care and cure approach. Br J Community Nurs. 2019 Dec 1;24(Sup12): S38-42.
6. Kurtoğlu AH, Karataş A. Yara Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Modern Yara Örtüleri, Fac. Pharm, 2009;38(3):211-32.
7. Pieper B. Pressure Ulcers: Impact, Etiology, And Classification:124-39.
8. Yücel, A. Bası Yaraları. Yoğun Bakım Dergisi. 6(2): 73-82, 2008.
9. Çelik S., Dirimeşe E., Taşdemir N., Aşık Ş., Demircan S., Eyican S. ve ark. Hemşirelerin Bası Yaralanmasını Önleme Ve Yönetme Bilgisi. Bakırköy Tıp Dergisi.13:133-39, 2017

CASTLEMAN'S DISEASE IN CHILDHOOD: A CASE REPORT

ÇOCUKLUK ÇAĞI CASTLEMAN HASTALIĞI: OLGU SUNUMU

Burçin ERGÜL¹, Sevilay ÖZMEN¹, Sare ŞİPAL¹

1. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum, TURKEY

ORCID: 0000-0003-4300-0599, 0000-0002-1973-6101, 0000-0002-5369-5251

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
13.09.2022	01.11.2022	30.12.2022
Bu makaleye atıfta bulunmak için / to cite this article:		
Ergül B, Ozmen S, Sipal S. Castleman's disease in childhood: a case report. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi. 2022; 1(3):124-127		

Abstract

Castleman's Disease (CD) is a rare disease characterized by lymph node hyperplasia described by Benjamin Castleman in 1956. CD is divided into subtypes based on its etiology, pathology, involved lymph nodes number, and regions. Mediastinal lymph nodes are often affected, but any lymph node may be involved, including the neck, axilla, and abdomen. CD is initially classified as Unicentric (UCD) and Multicentric (MCD) Castleman's Disease based on the number of regions of enlarged lymph nodes. CD is histopathologically divided into three types; hyaline vascular, plasma cell, and mixed type. There are two subtypes of MCD; HHV-8 (hMCD) associated and idiopathic (iMCD). The etiology of UCD and iMCD has not been clarified. Four possible causes (virus, acquired or inherited genetic mutation, autoimmunity) are considered. The diagnosis of CD is problematic because it mimics other neoplastic and autoimmune diseases. Excision of the mass and histopathological examination is the gold standard in diagnosis. The prognosis changes according to the localization and multicentricity of the lesion. Although surgery is the first-line treatment option, chemo-radiotherapy and rituximab are also used. Since all Castleman Disease types, reactive and neoplastic lymph node pathologies are rare in childhood, Castleman Disease in childhood should be defined in more detail and its differential diagnosis should be made carefully. This article discusses Hyalinized Vascular Type Castleman Disease in the supraclavicular lymph node in a 14-year-old female patient, which is very rare especially in children, in light of current literature

Key words: Castleman disease, childhood, hyaline vascular type, lymphoma**Özet**

Castleman Hastalığı (CH), 1956 yılında Benjamin Castleman tarafından tanımlanan, lenf nodu büyümesi ile karakterize nadir bir hastalıktır. CD, etiolojisi, patolojisi, tutulan lenf nodu sayısı ve bölgelerine göre alt tiplere ayrılır. Mediastinal lenf bezleri sıklıkla etkilenmekle birlikte boyun, koltuk altı ve karın dahil olmak üzere herhangi bir lenf nodu etkilenbilir. CD başlangıçta genişlemiş lenf nodlarının bölgelerinin sayısına göre Unisentrik (UCD) ve Multisentrik (MCD) Castleman Hastalığı olarak sınıflandırılır. CD histopatolojik olarak üçe ayrılır; hyalin vasküler, plazma hücreli ve karışık tip. MCD'nin iki alt tipi vardır, HHV-8 (hMCD) ile ilişkili ve idiyopatik (iMCD). UCD ve iMCD'nin etiolojisi açıklığa kavuşturulmamıştır. Dört olası neden (virüs, edinilmiş veya kalıtsal genetik mutasyon, otoimmünite) dikkate alınır. Diğer neoplastik ve otoimmün hastalıkları taklit ettiği için CH tanısı sorunludur. Kitlenin eksizyonu ve histopatolojik inceleme tanıda altın standarttır. Prognoz lezyonun lokalizasyonuna ve multisentrikliğine göre değişir. Cerrahi birinci basamak tedavi seçeneği olmakla birlikte kemo-radyoterapi ve rituximab da kullanılmaktadır. Çocukluk çağında tüm Castleman Hastalığı tipleri, reaktif ve neoplastik lenf nodu patolojileri nadir görüldüğünden, çocukluk çağındaki Castleman Hastalığı daha ayrıntılı tanımlanmalı ve ayırıcı tanısı dikkatli yapılmalıdır. Bu yazıda özellikle çocuklarda oldukça nadir görülen 14 yaşındaki kadın hastada supraclaviküler lenf nodunda görülen Hyalinize Vasküler Tip Castleman Hastalığı güncel literatür ışığında tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Castleman hastalığı, çocukluk çağı, hyalin vasküler tip, lenfoma**1. INTRODUCTION**

Castleman's Disease (CD) is a rare disease with unclear etiology, characterized by focal or diffuse massive enlargement of lymph nodes, described by Benjamin Castleman in 1956. CD has different subtypes based on its etiology, pathology, and clinical presentation. It can affect lymph nodes in any body region, mimicking both benign and malignant malformations, primarily including the chest, neck, abdomen, and axilla (1,2).

In our case, we aimed to present CD in the supraclavicular lymph node, which is extremely rare

especially in children, in a 14-year-old female patient.

2. CASE REPORT:

A 14-year-old female patient was admitted to the pediatric surgery department of our hospital with complaints of increasing swelling in the supraclavicular region for about 5 months, and fever and night sweats recurring every 3-4 days recently. In the ultrasound examination, two lymph nodes, 4 cm and 1,5 cm in diameter, were observed in the supraclavicular region. In this examination, no pathological lymph node was detected in a different

location. Laboratory values were normal. Lymph node excisional biopsy was performed and macroscopic examination of the material sent to our department revealed two lymph nodes, the largest measuring 4x3,5x1,5 cm and the smaller 1,5x1,5x0,5 cm, with smooth cross-sectional surface, solid appearance and gray-beige in color. In the microscopic examination, lymphoid follicles, which were not limited to the cortex and scattered throughout the entire parenchyma, were noted in the lymph nodes. It was observed that the involuted, twinning finding was observed in places, the collagenized germinal centers were radially

penetrated by the capillaries and the lymphoid follicle had a typical lollipop appearance. The germinal centers are hyalinized and the concentric layers of small lymphocytes are surrounded by a "typical onion peel appearance". There is marked vascular proliferation covered by hyperplastic endothelial cells and surrounded by a collagen sheath in the interfollicular areas. HHV-8 and EBV were evaluated as negative in the immunohistochemical study. The present findings were considered compatible with Hyaline Vascular Type Castleman's Disease.

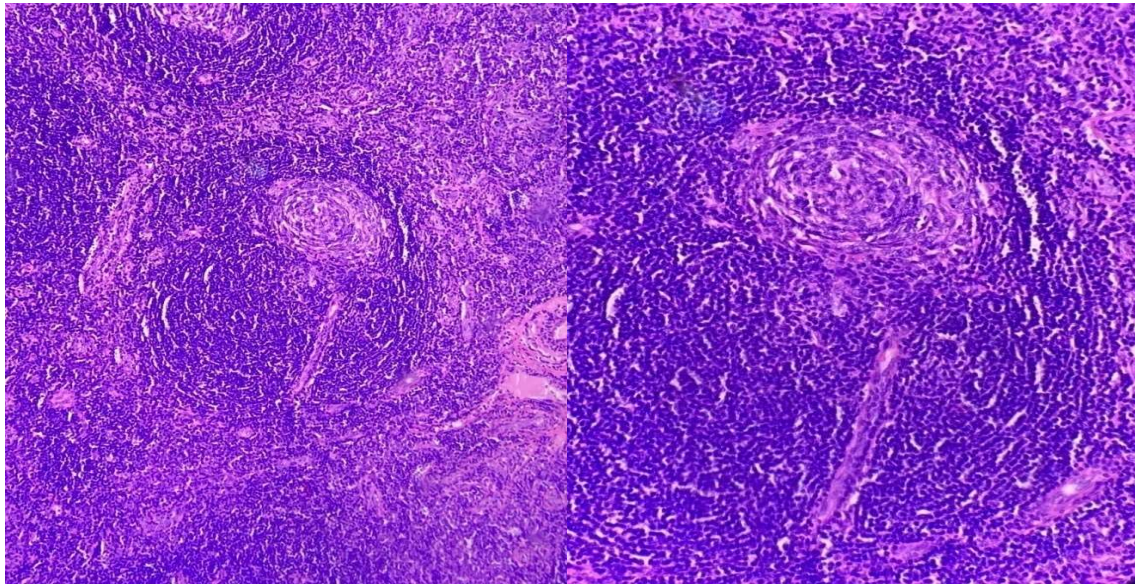


Figure 1: Typical lollipop appearance of the lymphoid follicle. (H&Ex4 and H&Ex20)

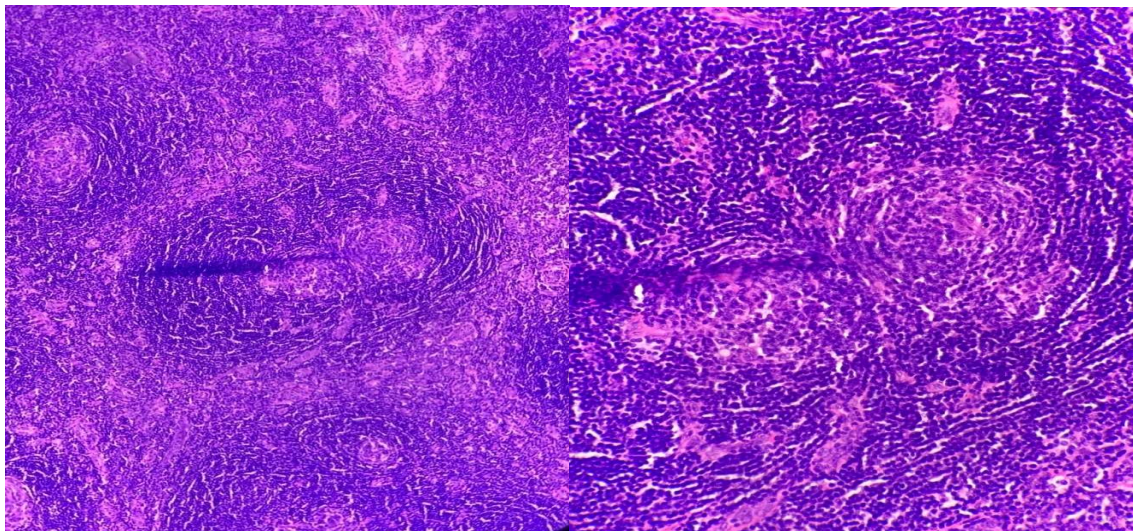


Figure 2: Finding of twinning in germinal centers (H&Ex4 and H&Ex20)

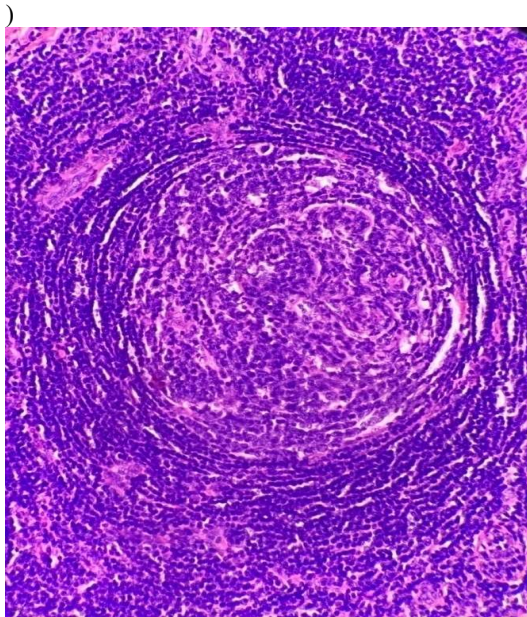


Figure 3: Mantle zone thickening and typical onion skin appearance (H&Ex20)

3. DISCUSSION

CD, first described in 1956 in a patient with a localized mediastinal mass, is also known as angiofollicular lymph node hyperplasia, giant lymph node hyperplasia, lymph node hamartoma, and benign giant lymphoma. CD is first classified according to the number of regions of enlarged lymph nodes (often the mediastinum) (3). Unicentric Castleman's Disease (UCD) includes a pathological single lymph node or a single site, while Multicentric Castleman's Disease (MCD) includes multiple pathological lymph node sites. UCD can affect all age groups and is most common in the 4th decade. There is no gender predilection. MCD, on the other hand, can be seen at any age, but is most common in the 5th and 7th decades. There are two subtypes of MCD as HHV-8 (hMCD) associated and idiopathic (iMCD) (4).

CD is examined histopathologically under three headings; hyaline vascular, plasma cell and mixed type. Although the hyaline vascular type, which we described in our case, is the most common, it is usually asymptomatic and the focal lymph node is affected. With the enlargement of the lymph node, it gives symptoms because of compression. The plasma cell type is a systemic lymphoproliferative disorder associated with immunological abnormalities that appear mostly multifocal. Its prognosis is worse (5). In childhood, as in our case, UCH and Hyalinized Vascular Type are seen more frequently (6).

The etiology of UCD and iMCD has not been clearly elucidated. Recently, four possible causes have been postulated: viruses, an acquired genetic mutation, an inherited genetic mutation, or autoimmunity. HHV-

8 is the best-known cause of hMCD, accounting for approximately 25-50% of all MCD cases. Approximately 50-75% of MCD cases are HHV-8 negative and thus "idiopathic" (4,7,8).

Although the gold standard diagnostic method in CD is histopathological evaluation (incisional/excisional biopsy), radiological findings and laboratory tests are helpful.

Surgery is considered the first-line treatment option. If surgical excision is not possible, rituximab, IL-6, chemotherapy, radiotherapy, and stem cell transplantation are preferred (9).

4. CONCLUSION

CD is a mostly benign proliferation of lymphocytes and vascular structures, also known as giant lymph node hyperplasia, lymph node hamartoma, angiofollicular lymph node hyperplasia (10). CD is easily confused with lymphoma or other solid tumors. Therefore, it is essential to accurately diagnose the complete type of CD and differentiate it from other diseases with clinical history and laboratory diagnostic measures, along with additional imaging techniques for rapid treatment and management procedures. Although CD has been described as a benign lymphoproliferative disease, systemic forms are particularly associated with related neoplasms and autoimmune disorders such as Kaposi's sarcoma and Follicular dendritic cell (FDC) tumors (8). Because of the rarity of all types of CD, which can give the impression of malignancy such as lymphoma etc. Clinically and radiologically and diagnosed by histopathological examination in children, and its wide variety in treatment, there is a need for continuous definition of diagnosis, treatment, and outcomes in this population (6,11).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: Nothing

5. REFERENCES

1. Monteiro-Cunha, S., Vasconcelos, S., Neto, C., Oliva, T., & Salgado, M. (2021). Castleman disease. A rare diagnosis in childhood. *Nascer e Crescer-Birth and Growth Medical Journal*, 30(1), 52-55.
2. Erdogan, F., Altas, S., Altas, E., Yoruk, O., & Ozmen, S. A. (2008). A rare location of Castleman's disease: parotid region. *The New Zealand Medical Journal (Online)*, 121(1278).
3. Erdede, Ö., Temel, Ö., Degirmenci, S., Ulutas, A. P., & Yildiz, F. (2016). Castleman's Disease of the Cervical Region: A Pediatric Case Report. *The Journal of Pediatric Research*, 3(2), 117.

4. Ehsan N, Zahra F. Castleman Disease. [Updated 2022 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
5. Dupin, N., Diss, T. L., Kellam, P., Tulliez, M., Du, M. Q., Sicard, D., Weiss, R. A., Isaacson, P. G., & Boshoff, C. (2000). HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood*, 95(4), 1406–1412.
6. Sopfe, J., Endres, A., Campbell, K., Hayes, K., Trout, A. T., Liang, X., Lorsbach, R., O'Brien, M. M., & Cost, C. R. (2019). Castleman disease in pediatrics: Insights on presentation, treatment, and outcomes from a two-site retrospective cohort study. *Pediatric blood & cancer*, 66(5), e27613. <https://doi.org/10.1002/pbc.27613>
7. Casper C. (2005). The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *British journal of haematology*, 129(1), 3–17.
8. Shahidi, H., Myers, J. L., & Kvale, P. A. (1995). Castleman's disease. *Mayo Clinic proceedings*, 70(10), 969–977.
9. Liu, A. Y., Nabel, C. S., Finkelman, B. S., Ruth, J. R., Kurzrock, R., van Rhee, F., Krymskaya, V. P., Kelleher, D., Rubenstein, A. H., & Fajgenbaum, D. C. (2016). Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *The Lancet. Haematology*, 3(4), e163–e175.
10. Hung, D. V., Thao, N. T. T., Le Tho Duc, N. M. T., & Hieu, D. T. Castleman disease in children: diagnosis and treatment. *pain*, 178, 4-4.
11. Borocco, C., Ballot-Schmit, C., Ackermann, O., Aladjidi, N., Delaleu, J., Giacobbi-Milet, V., Jannier, S., Jeziorski, E., Maurier, F., Perel, Y., Piguet, C., Oksenhendler, E., Koné-Paut, I., & Galeotti, C. (2020). The French paediatric cohort of Castleman disease: a retrospective report of 23 patients. *Orphanet journal of rare diseases*, 15(1), 95.