



# Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi

MEDICAL JOURNAL OF MUĞLA SITKI KOÇMAN UNIVERSITY

İndeks / Indexing



## ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- A Comparison of Internal Jugular versus Subclavian Vein Approaches in Totally Implanted Venous Access Ports** 78  
Total İmplant Venöz Erişim Portlarında İnternal Juguler ve Subklavian Ven Yaklaşımlarının Karşılaştırılması  
*Murat DÖKDÖK, Kutlay KARAMAN, Ayşen YÜCEL*
  - PC-3 İnsan Prostat Kanseri Hücrelerinde Fenforminin Hücre Canlılığı ve FGFR2 Ekspresyonu Üzerine Etkileri** 84  
Effects of Fenformin On Cell Viability and FGFR2 Expression in PC-3 Human Prostate Cancer Cell Line  
*Dilan ÇETİNAVCI, Melike ÖZGÜL ÖNAL, Gürkan YİĞİTTÜRK, Volkan YAŞAR, Hülya ELBE, Feral ÖZTÜRK*
  - Anizotropik ve İzoamotropik Ambliyopili Olguların Kapama Tedavisi Sonuçlarının Karşılaştırılması** 90  
The Comparison of Occlusion Therapy Results in Anisotropic and Isoametric Amblyopia Cases  
*Baybars Barış BAŞAR, Vuslat GÜRLÜ, Göksu ALAÇAMLI*
  - Effects of Different Ozone Doses Added to the Antibiotic Treatment on Cytokine Levels in Experimental Sepsis Model** 98  
Deneysel Sepsis Modelinde Antibiyotik Tedavisine Eklenen Farklı Dozlardaki Ozonun Sitokin Düzeylerine Etkisi  
*Hamdi TÜFEKÇİ, Bulent Baris GUVEN, Enis BIÇERER, Kamer DERE, Sezai ÖZKAN, Güner DAĞLI*
  - Bir Merkeze Başvuran Çocukluk Çağı Brusellozu Tanısı Konulan Hastaların Demografik, Hematolojik ve Laboratuvar Bulgularının İncelenmesi** 104  
Evaluation of Demographic, Hematological and Laboratory Findings of Patients with Childhood Brucellosis Admitted to a Single Center  
*Merve KILIÇ ÇİL, Metin ÇİL*
  - Anti-Angiogenic and Oxidant Effects of Monosodium Glutamate at Different Concentrations in Chorioallantoic Membrane Model** 110  
Farklı Konsantrasyonlardaki Monosodyum Glutamatın Koryoallantoik Membran Modelinde Anti-Anjiyojenik ve Oksidan Etkileri  
*Mehmet Enes SOZEN, Hasan Basri SAVAS, Ozgur AKKAYA, Oguz KARAHAN*
  - Akut İskemik İnmenin İntravenöz Trombolitik Tedavisinde Muğla Deneyimleri** 115  
Experiences of Intravenous Thrombolytic Therapy of Mugla in Acute Ischemic Stroke  
*Turgay DÖLEK, Utku CENİKLİ, Semai BEK, Gülnihal KUTLU GÜNERGİN*
- ## OLGU SUNUMU / CASE REPORT
- The Reconstruction of The Lower Eyelid Defect with Lower Lateral Nasal Cartilage and Mucoperichondrium Composite Graft: A New Technique** 120  
Alt Göz Kapağı Defektinin Alt Lateral Nazal Kıkırdak ve Mukoperikondrium Kompozit Greft İle Rekonstrüksiyonu: Yeni Bir Teknik  
*Erdoğan OZGUR, Goksu ALACAMLI*
  - Immediate Frontal Nerve Repair Produces Early Facial Reanimation: A Case Report and Literature Review** 123  
Frontal Sinirin Acil Onarımı Yüz Reanimasyonunun Erken Geri Dönüşümünde Etkilidir: Vaka Raporu ve Literatür Taraması  
*Mehmet ALTIPARMAK, Ömer Doğan ALATAŞ*
  - Divertiküler Hastalığın Nadir Görülen Bir Lokalizasyonu: Gastrik Divertikül** 126  
A Rare Localization of Diverticular Disease: Gastric Diverticulum  
*Çenk YAZKAN, Okay NAZLI*
  - Pankreatik Psödokist Komplikasyonu: Kistogastrostomi Zemininde Splenik Arter Psödoanevrizma Kanaması** 129  
Complication of Pancreatic Pseudocyst: Splenic Artery Pseudoaneurysm Bleeding on The Basis of Cystogastrostomy  
*Hüseyin KILAVUZ, Çağrı ERDİM, Murat DEMİR, Ece BATUR, İdris KURTULUŞ*
  - 91 Year Old Active Patient, Two Proximal Fractures of The Proximal Femoral Nail (PFN) Applied Due to Unstable Perthorachanteric Fracture** 134  
91 Yaşındaki Aktif Hastada Unstabil Pectorachanterik Kırık Nedeniyle Uygulanan Proximal Femoral Çivinin (PFN) Proximalden İki Kez Kırılması  
*Murat SAYLIK*
  - Migration and Thrombosis of Injectable Pulmonary Valve** 138  
Enjektabl Pulmoner Kapakta Migrasyon ve Tromboz  
*Bugra HARMANDAR, Hande İSTAR*
  - Coexistence of Rheumatoid Arthritis and Sickle Cell Anemia; Case Report** 140  
Romatoid Artrit ve Orak Hücreli Anemi Birlikteliği; Olgu Sunumu  
*Nihal KARAYER, Serkan ERGÖZEN, Volkan YILMAZ, Gönen MENGİ*

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/muskutd>



**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi**



**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi**  
*Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University*  
Muğla Tıp Dergisi  
*Mugla Medical Journal*

ISSN:2148-8118  
e-ISSN: 2618-6020

**Sahibi**

**Owner**

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

Prof. Dr. Haşim OLGUN  
(Dekan / Dean)

**Yayın Dili**

**Language of the Journal**

Türkçe ve İngilizce / *Turkish and  
English*

**Yayın Türü**

**Type of Publication**

Ulusal Hakemli Dergi / *Periodical  
Publication*

**Baskı**

**Printing**

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

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

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

**Editörler Kurulu**

**Editorial Board**

Haşim OLGUN, MD (Baş Editör, Chief Editor)

Deniz AKPINAR, PhD

Tuba EDGÜNLÜ, PhD

Serkan ERGÖZEN, MD

Arife ZEYBEK, MD

Burak Can DEPBOYLU, MD

Özgür TANRIVERDİ, MD

Egemen KAYA, MD, PhD

Özcan BAŞARAN, MD

Tanju MERCAN, PhD

Özkan İLHAN, MD

Eda ÜSTÜNEL, PhD

Eralp DOĞU, PhD

Burcu KASAP, MD

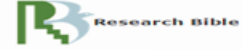
Fulden CANTAŞ TÜRKİŞ, PhD

Müslüm GÖK, PhD

**Abstracting & Indexing**



Google Akademik



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

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

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

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

**İletişim / Correspondence**

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

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

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

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

**İnternet Adresi / URL** : <https://dergipark.org.tr/tr/pub/muskutd>



**Yayın Kurulu / Publication Committee**

Ahmet Murat ÇAKMAK, Ankara

Ali ALKAN, Muğla

Ayşe SAHABOĞLU, Tübingen, Almanya

Bakiye UĞUR, Muğla

Buğra HARMANDAR, Muğla

Can Naci KOCABAŞ, Muğla

Cem ŞAHİN, Muğla

Ethem ACAR, Muğla

Evren YAŞAR, Ankara

Fatih AKIN, Muğla

Fehime Esra ÖZER, İzmir

Feral ÖZTÜRK, Muğla

Geovanny O. SANTİLLAN, Toronto,

Amerika

Gülnehal KUTLU, Muğla

Gürbüz AKÇAY, Denizli

Hakan DÖNERAY, Erzurum

Harun ÜÇÜNCÜ, Muğla

Hasan HAVİTÇIOĞLU, İzmir

Hayrettin ŞAHİN, Muğla

Hüseyin TAN, Erzurum

İbrahim CANER, Sakarya

İbrahim TEKDEMİR, Ankara

İlker TAŞÇI, Ankara

İrfan Oğuz ŞAHİN, Samsun

İsmail Çetin ÖZTÜRK, Muğla

Kemal GÜNGÖRDÜK, Muğla

Levent YAMANEL, Ankara

Mehmet KARACAN, İstanbul

Murat BOZKURT, Ankara

Mustafa BÜYÜKAVCI, Konya

Mustafa ÇIKIRIKCIOĞLU, Geneva, İsviçre

Mustafa Nazım KARALEZLİ, Muğla

Naci CEVİZ, Erzurum

Neşe ÇINAR, Muğla

Nevres Hürriyet AYDOĞAN, Muğla

Nurcan CENGİZ, Muğla

Okay NAZLI, Muğla

Önder ÖZCAN, Muğla

Semir ÖZDEMİR, Antalya

Sibel DEMİR DEVİREN, San Francisco,

Amerika

Süleyman Cüneyt KARAKUŞ, Muğla

Tunay KARLIDERE, Balıkesir

Turan DEMİRCAN, Muğla

Ümit Başar SEMİZ, Ankara

Vedat Semai BEK, Muğla

Y. Alper SÖNMEZ, Ankara

Yasemin BALCI, Muğla

Zeki ODABAŞI, Ankara



**Danışma Kurulu / Advisory Board**

Abdullah GEDİK, Diyarbakır  
Ahmet İMERCİ, Muğla  
Ahmet KADERLİ, Muğla  
Ahmet Murat ÇAKMAK, Ankara  
Alev SÜZEN, Muğla  
Ali ALKAN, Muğla  
Ayşe KURTULUŞ DERELİ, Denizli  
Ayşe SAHABOĞLU, Tübingen,  
Almanya  
Bakiye UĞUR, Muğla  
Başak ALTIPARMAK, Muğla  
Birdal YILDIRIM, Muğla  
Buğra HARMANDAR, Muğla  
Burak ÖZŞEKER, Muğla  
Burak SEZGİN, Muğla  
Bülent HUDDAM, Muğla  
Bülent ÖZLEK, Muğla  
Can Naci KOCABAŞ, Muğla  
Cem ŞAHİN, Muğla  
Çağrı GÖKDOĞAN, Muğla  
Deniz Erol ŞEN, Elazığ  
Edip Güvenç ÇEKİÇ, Muğla  
Emine Figen TARHAN, Muğla  
Emine Neşe YENİÇERİ, Muğla  
Emine Tuğba ALATAŞ, Muğla  
Emre GÜLTAÇ, Muğla  
Ercan SARUHAN, Muğla  
Erdoğan M. SÖZÜER, Kayseri  
Erdoğan ÖZGÜR, Muğla  
Eren AKBABA, Muğla  
Esin SAKALLI ÇETİN, Muğla  
Ethem ACAR, Muğla  
Evren GÜMÜŞ, Muğla  
Fatih AKIN, Muğla  
Fatih Mehmet AZIK, Muğla  
Fehime Esra ÖZER, İzmir  
Feral ÖZTÜRK, Muğla  
Feray AKGÜL ERDİL, Malatya  
Feridun BÜLBÜL, Adana  
Funda DİNÇ, Muğla  
Geovanny O. SANTİLLAN, Toronto,  
Amerika  
Gökhan PEKTAŞ, Muğla  
Gönen MENGİ, Muğla  
Gülhan AKBABA, Muğla  
Gülnehal KUTLU, Muğla

Gürbüz AKÇAY, Denizli  
Hakan DÖNERAY, Erzurum  
Harun ÜÇÜNCÜ, Muğla  
Hasan DELİKTAŞ, Muğla  
Hasan HAVITÇIOĞLU, İzmir  
Hayrettin ŞAHİN, Muğla  
Hülya ELBE, Muğla  
Hüseyin Cem ŞİMŞEK, Muğla  
Hüseyin TAN, Erzurum  
Hüseyin TARHAN, Muğla  
İlgaz KAYILIOĞLU, Muğla  
İbrahim ALTUN, Muğla  
İbrahim CANER, Sakarya  
İbrahim Önder YENİÇERİ, Muğla  
İlker AKARKEN, Muğla  
İrfan Oğuz ŞAHİN, Samsun  
İsmail Çetin ÖZTÜRK, Muğla  
Kadri KARAER, Gaziantep  
Kemal GÜNGÖRDÜK, Muğla  
Kenan KARBEYAZ, Eskişehir  
Levent YAMANEL, Ankara  
Leyla TEKİN, Muğla  
Lütfi Barlas AYDOĞAN, Adana  
Mehmet İlker KOŞAR, Muğla  
Mehmet KARACAN, İstanbul  
Melike KORKMAZ TOKER, Muğla  
Mert KÜÇÜK, Muğla  
Metin PIÇAKIEFE, Muğla  
Murat BOZKURT, Ankara  
Musa DİRLİK, Aydın  
Mustafa BÜYÜKAVCI, Konya  
Mustafa CIKIRIKCIOĞLU, Geneva,  
İsviçre  
Mustafa Nazım KARALEZLİ, Muğla  
Mustafa YILMAZ, Muğla  
Müesser ÖZCAN, Muğla  
Naci CEVİZ, Erzurum  
Nazile ERTÜRK, Muğla  
Nesrin FİLİZ BAŞARAN, Muğla  
Neşat ÇULLU, Muğla  
Neşe ÇINAR, Muğla  
Nevres Hürriyet AYDOĞAN, Muğla  
Nilay HAKAN, Muğla  
Nilfer ŞAHİN, Muğla  
Nursel DİKMEN, Hatay  
Oğuzhan ÇELİK, Muğla

Okay NAZLI, Muğla  
Onur ELMAS, Muğla  
Osman VIRIT, Muğla  
Ozan GÖKDOĞAN, Muğla  
Önder ÖZCAN, Muğla  
Özgür İLİHAN ÇELİK, Muğla  
Özgür KEŞKEK, Antalya  
Özkan GÜNGÖR, Kahramanmaraş  
Özlem ÖZ, Şanlıurfa  
Özlem SAĞIR, Balıkesir  
Özlem ŞENGÖREN DİKİŞ, Muğla  
Pınar ASLAN KOŞAR, Isparta  
Rüya ÇİNKİLİÇ, Muğla  
Sabahattin SÜL, Muğla  
Sabri KÖSEOĞLU, Muğla  
Sadık KILIÇTURGAY, Bursa  
Semir ÖZDEMİR, Antalya  
Semra ÖZDEMİR, Çanakkale  
Serkan Yaşar ÇELİK, Muğla  
Sernaz UZUNOĞLU, Edirne  
Servet KAVAK, İzmir  
Sevim KARAKAŞ ÇELİK, Zonguldak  
Sibel DEMİR DEVİREN, San  
Francisco, Amerika  
Suzan DEMİR PEKTAŞ, Muğla  
Süleyman Cüneyt KARAKUŞ, Muğla  
Süleyman DAŞDAĞ, İstanbul  
Tunay KARLIDERE, Balıkesir  
Turan DEMİRCAN, Muğla  
Turhan TOĞAN, Muğla  
Ulaş AKGÜN, Muğla  
Umut CANBEK, Muğla  
Ümit Başar SEMİZ, Ankara  
Ümit ÜNÜVAR GÖÇEOĞLU, Muğla  
Ümmühani ÖZEL TÜRKÇÜ, Muğla  
Vedat Semai BEK, Muğla  
Volkan DOĞAN, Muğla  
Yakup KUMTEPE, Erzurum  
Yalçın GÖLCÜK, Muğla  
Yasemin BALCI, Muğla  
Yaşar TOPAL, Muğla  
Yelda DERE, Muğla  
Zeki ODABAŞI, Ankara  
Zekiye HASBEK, Sivas



## AMAÇ VE KAPSAM

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

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

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

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

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

## Editörler Kurulu (Editorial Board)

Haşim OLGUN, MD (Baş Editör, Chief Editor)

Deniz AKPINAR, PhD  
Serkan ERGÖZEN, MD  
Burak Can DEPBOYLU, MD  
Egemen KAYA, MD, PhD  
Tanju MERCAN, PhD  
Eda ÜSTÜNEL, PhD  
Burcu KASAP, MD  
Müslüm GÖK, PhD

Tuba EDGÜNLÜ, PhD  
Arife ZEYBEK, MD  
Özgür TANRIVERDİ, MD  
Özcan BAŞARAN, MD  
Özkan İLHAN, MD  
Eralp DOĞU, PhD  
Fulden CANTAŞ TÜRKİŞ, PhD

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

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

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

**İnternet Adresi / URL:** <https://dergipark.org.tr/tr/pub/muskutd>

## AIMS AND SCOPE

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

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

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

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

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



## YAZARLARA BİLGİ

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

### Genel Bilgiler

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

### Bilimsel Sorumluluk

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

### Etik Sorumluluk

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

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

### Yazarların Etik Sorumlulukları:

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

### Hakemlerin Etik Sorumlulukları:

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

uzmanlık alanı ile ilgili çalışma değerlendirmeyi kabul etmelidir.

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

### Editörlerin Sorumlulukları:

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

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

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



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

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

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

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

#### Lisan

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

#### Telif Hakkı Bildirimi

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

#### Yazı Tipleri

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

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

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

#### Yazı Gönderimi

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

#### Yazının Hazırlanması

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

başlık sayfasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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





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

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

**Dergi makaleleri için örnek**

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

**Komite veya yazar grupları için örnek**

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

**Kitaptan konu için örnek**

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

**Kitap için örnek**

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

**Kontrol Listesi**

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

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



## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

### General Information

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

### Scientific Responsibility

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

### Ethical Responsibility

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

### Ethical Responsibilities of Authors:

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

### Ethical Responsibilities of Reviewers:

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

### Ethical Duties and Responsibilities of Editors:

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

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

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



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

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

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

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

#### Language

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

#### Copyright Statement

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

#### Article Types

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

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

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

#### Manuscript Submission

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

#### Preparation of Manuscripts

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

**Format for Journal Articles:**

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

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

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

**Format for Chapter from a Book:**

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

**Format for Books and Monographs:**

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

ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- **A Comparison of Internal Jugular versus Subclavian Vein Approaches in Totally Implanted Venous Access Ports** 78  
Total Implante Venöz Erişim Portlarında İnternal Juguler ve Subklavian Ven Yaklaşımlarının Karşılaştırılması  
*Murat DÖKDÖK, Kutlay KARAMAN, Ayşen YÜCEL*
- **PC-3 İnsan Prostat Kanseri Hücrelerinde Fenforminin Hücre Canlılığı ve FGFR2 Ekspresyonu Üzerine Etkileri** 84  
Effects of Fenformin On Cell Viability and FGFR2 Expression in PC-3 Human Prostate Cancer Cell Line  
*Dilan ÇETİNAVCI, Melike ÖZGÜL ÖNAL, Gürkan YİĞİTTÜRK, Volkan YAŞAR, Hülya ELBE, Feral ÖZTÜRK*
- **Anizometropik ve İzoanizometropik Ambliyopili Olguların Kapama Tedavisi Sonuçlarının Karşılaştırılması** 90  
The Comparison of Occlusion Therapy Results in Anisometropic and Isoametropic Amblyopia Cases  
*Baybars Barış BAŞAR, Vuslat GÜRLÜ, Göksu ALAÇAMLI*
- **Effects of Different Ozone Doses Added to the Antibiotic Treatment on Cytokine Levels in Experimental Sepsis Model** 98  
Deneyisel Sepsis Modelinde Antibiyotik Tedavisine Eklenen Farklı Dozlardaki Ozonun Sitokin Düzeylerine Etkisi  
*Hamdi TÜFEKÇİ, Bulent Baris GUVEN, Enis BİÇERER, Kamer DERE, Sezai ÖZKAN, Güner DAĞLI*
- **Bir Merkezde Başvuran Çocukluk Çağı Brusellozu Tanısı Konulan Hastaların Demografik, Hematolojik ve Laboratuvar Bulgularının İncelenmesi** 104  
Evaluation of Demographic, Hematological and Laboratory Findings of Patients with Childhood Brucellosis Admitted to a Single Center  
*Merve KILIÇ ÇİL, Metin ÇİL*
- **Anti-Angiogenic and Oxidant Effects of Monosodium Glutamate at Different Concentrations in Chorioallantoic Membrane Model** 110  
Farklı Konsantrasyonlardaki Monosodyum Glutamatın Koryoallantoik Membran Modelinde Anti-Anjiyojenik ve Oksidan Etkileri  
*Mehmet Enes SOZEN, Hasan Basri SAVAS, Ozgur AKKAYA, Oguz KARAHAN*
- **Akut İskemik İnmenin İntravenöz Trombolitik Tedavisinde Muğla Deneyimleri** 115  
Experiences of Intravenous Thrombolytic Therapy of Mugla in Acute Ischemic Stroke  
*Turgay DÖLEK, Utku CENİKLİ, Semai BEK, Gülnihal KUTLU GÜNERGİN*

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **The Reconstruction of The Lower Eyelid Defect with Lower Lateral Nasal Cartilage and Mucoperichondrium Composite Graft: A New Technique** 120  
Alt Göz Kapağı Defektinin Alt Lateral Nazal Kıkırdak ve Mukoperikondrium Kompozit Greft İle Rekonstrüksiyonu: Yeni Bir Teknik  
*Erdoğan OZGUR, Goksu ALAÇAMLI*
- **Immediate Frontal Nerve Repair Produces Early Facial Reanimation: A Case Report and Literature Review** 123  
Frontal Sinirin Acil Onarımı Yüz Reanimasyonunun Erken Geri Dönüşümünde Etkilidir: Vaka Raporu ve Literatür Taraması  
*Mehmet ALTIPARMAK, Ömer Doğan ALATAŞ*
- **Divertiküler Hastalığın Nadir Görülen Bir Lokalizasyonu: Gastrik Divertikül** 126  
A Rare Localization of Diverticular Disease: Gastric Diverticulum  
*Çenk YAZKAN, Okay NAZLI*
- **Pankreatik Psödokist Komplikasyonu: Kistogastrostomi Zemininde Splenik Arter Psüdoanevrizma Kanaması** 129  
Complication of Pancreatic Pseudocyst: Splenic Artery Pseudoaneurysm Bleeding on The Basis of Cystogastrostomy  
*Hüseyin KILAVUZ, Çağrı ERDİM, Murat DEMİR, Ece BATUR, İdris KURTULUŞ*
- **91 Year Old Active Patient, Two Proximal Fractures of The Proximal Femoral Nail (PFN) Applied Due to Unstable Perthorachanteric Fracture** 134  
91 Yaşındaki Aktif Hastada Unstabil Perthorachanteric Kırık Nedeniyle Uygulanan Proksimal Femoral Çivinin (PFN) Proksimalden İki Kez Kırılması  
*Murat SAYLIK*
- **Migration and Thrombosis of Injectable Pulmonary Valve** 138  
Enjektabl Pulmoner Kapakta Migrasyon ve Tromboz  
*Bugra HARMANDAR, Hande İSTAR*
- **Coexistence of Rheumatoid Arthritis and Sickle Cell Anemia; Case Report** 140  
Romatoid Artrit ve Orak Hücreli Anemi Birlikteliği; Olgu Sunumu  
*Nihal KARAYER, Serkan ERGÖZEN, Volkan YILMAZ, Gönen MENGİ*

# A Comparison of Internal Jugular versus Subclavian Vein Approaches in Totally Implanted Venous Access Ports

## Total İmplant Venöz Erişim Portlarında İnternal Juguler ve Subklavian Ven Yaklaşımlarının Karşılaştırılması

Murat DÖKDÖK<sup>1</sup>, Kutlay KARAMAN<sup>1</sup>, Ayşen YÜCEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Anadolu Sağlık Merkezi, Radyoloji, Gebze, Kocaeli

<sup>2</sup>Anadolu Sağlık Merkezi, Algoloji, Gebze, Kocaeli

### Öz

Bu çalışmanın amacı, subklavyan ven (SCV) yaklaşımına karşı ultrason rehberliğinde düşük internal juguler ven (IJV) yaklaşımı ile yerleştirilen tamamen implante edilebilir venöz erişim portlarının (TIVAP'ler) sonuçlarını ve komplikasyonlarını geriye dönük olarak gözden geçirmektir. Kateter çıkarılmaya veya çalışma süresinin sonuna kadar izlenebilen 304 kanser hastası çalışmaya alındı. 200 hastaya IJV yoluyla TIVAP ve 104 hastaya SCV yoluyla TIVAP yerleştirildi. İstatistiksel analizler hasta özellikleri ve primer malignite bölgesi açısından iki grupta fark olmadığını gösterdi, TIVAP'lerin büyük çoğunluğu sağ tarafa yerleştirilmişti. Ortalama port kalma süresi SCV grubuna kıyasla IJV grubunda daha yüksekti, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). SCV'de komplikasyonlar IJV yaklaşımına göre daha sıkı (12 hastaya karşı 3 hasta). Çalışmamız, TIVAP'in uzun süreli kemoterapi uygulaması için güvenli ve etkili bir yol olduğunu ve TIVAP'lerin doğru IJV yoluyla yerleştirilmesinin düşük uzun dönem komplikasyon oranı ile ilişkili olduğunu ortaya koydu.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, Venöz Erişim Portları, Venöz Kateterizasyon

### Abstract

The purpose of this study was to retrospectively review the outcome and complications of totally implantable venous-access ports (TIVAPs) inserted via low internal jugular vein (IJV) approach under ultrasound guidance versus subclavian vein (SCV) approach. 304 cancer patients who could be followed up to the time of catheter removal or to the end of the study period were enrolled in the study. 200 patients had the placement of TIVAPs via IJV and 104 patients via SCV. Statistical analysis showed that there were no differences with regard to the patient characteristics and to the site of primary malignancy in two groups, while the large majority of the TIVAPs had been inserted in the right side. The average port dwelling time was higher in the IJV group compared to the SCV group, the difference was statistically significant ( $p<0.001$ ). Complications were more frequent in the SCV than in the IJV approach (12 patients vs. 3 patients). Our analysis revealed that TIVAP is a safe and effective route for long-term administration of chemotherapy, and the placement of TIVAPs via the right IJV is associated with a low long-term complication rate.

**Keywords:** Cancer, Venous Access Ports, Venous Catheterization

### Introduction

Totally implantable venous access ports (TIVAPs) are valuable instruments in the care of cancer patients receiving long-term intravenous treatment including chemotherapy (1-3). Subcutaneous venous ports are preferred to external catheters, particularly in patients who have received intermittent long-term infusion therapies, due to low infection rates and high patient comfort.

However, implantation and the use of these devices are associated with some complications. In addition to the perioperative problems, long-term complications may also occur such as catheter malfunction, venous thrombosis, catheter-related infection, obstruction, disconnection, and extravasation injury (4-7).

Subcutaneous venous ports have been increasingly placed under radiological guidance

since first described by Morris et al in 1992 (8). Use of ultrasonography (US) guidance during internal jugular catheterization has determined a reduction in the rates of unsuccessful cannulation. Over time, internal jugular vein (IJV) approach has been preferred over subclavian vein (SCV) one for a couple of reasons such as straight course of and better US visualization of IJV and, pinch-off syndrome leading catheter fracture in SCV approach (4). The purpose of this study was to retrospectively review the outcome and complications of TIVAPs inserted via low IJV approach under US guidance versus conventional SCV approach in a multidisciplinary interventional oncology service.

### Material and Method

Among 376 adult patients who had the placement of TIVAPs from January 2007 to December 2013 in our hospital, 304 patients who could be followed up to the time of catheter removal or the end of the study period were enrolled in the study. 200 patients had the placement of TIVAPs via IJV and 104 patients via SCV. The patients' characteristics including type of malignancy and port dwell time are summarized in Table 1.

Prior to the procedure, platelet counts to 70,000 mL or greater, INR<1.5 were required. Prophylactic antibiotics were administered using

ORCID No  
Murat DÖKDÖK 0000-0002-1313-8557  
Kutlay KARAMAN 0000-0001-7654-8038  
Ayşen YÜCEL 0000-0002-7386-3646

Başvuru Tarihi / Received: 27.10.2021  
Kabul Tarihi / Accepted : 10.05.2023

Adres / Correspondence : Murat DÖKDÖK  
Anadolu Sağlık Merkezi, Radyoloji, Gebze, Kocaeli

e-posta / e-mail : murat.dokdok@anadolusaglik.org

ceftriaxone 1g., and sedoanalgesia was obtained using midazolam and fentanyl.

Institutional board approval-and routine informed consent forms including permission for anonymously using the material pertaining to the patient are obtained in this study accordingly to the World Medical Association Declaration of Helsinki.

#### Technique of the procedure

All jugular TIVAPs were placed in the angiography room under US and fluoroscopy guidance by interventional radiologists (M.D or

K.K) and an interventional algologist (A.Y). Initially, the patient was placed in a supine position with the head turned away to the contralateral side, and US examination of the IJVs was performed following skin site preparation in a sterile fashion. Sterile US gel and sterile drapes were used to cover the US probe and cable. Right IJV approach was preferred in all patients unless there was a mass lesion, scar tissue, right mastectomy, or right IJV occlusion. Otherwise left IJV approach was utilized.

**Table 1.** Patients characteristics and port dwell time

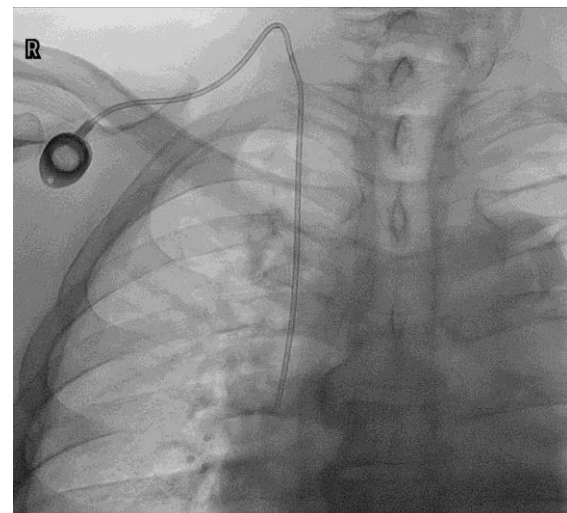
	IJV group	SCV group	p value
Number of patients	200(66%)	104(34%)	
Gender			0.086
Male	87(44%)	56(54%)	
Female	113(66%)	48(46%)	
Age (years)			0.056
Mean $\pm$ SD	51.8 $\pm$ 13.09	52.64 $\pm$ 12.04	
Range (min-max)	18 - 78	20 - 79	
Cancer location			0.963
Breast / Gynecological	34(17%)	18(17%)	
GIS	113(56.5%)	58(56%)	
Respiratory tract	24(12%)	11(11%)	
Others	29(14.5%)	17(16%)	
Port dwell time (months)			<0.001
Mean $\pm$ SD	30.32 $\pm$ 20.57	21.54 $\pm$ 20.16	
Median (range)	34 (1-68)	28(1-67)	

IJV: internal jugular vein, SCV: subclavian vein, ratios in (%)

The targeted skin area, 1–2cm above the clavicle, was infiltrated with local anesthetic. In all patients, the venous puncture was performed with a 21G needle and a 0.018-inch wire (Micro access set, Angiodynamics®, NY, USA) under US guidance, and a micropuncture sheath was placed. A 0.035-inch J tip guidewire was advanced into superior vena cava through the micropuncture sheath. After the withdrawal of it, a peel-away sheath was placed over the wire holding the tip of the guidewire at the level of the atrio-caval junction or high atrium. After removing dilatator and guidewire, port catheter was inserted through the peel-away sheath. The 2 cm length horizontal incision was made 2-3 cm caudal to the middle of the clavicle and a subcutaneous pocket was formed by blunt dissection under local anesthesia. The free tip of the catheter was drawn from the venous access site into the subcutaneous pocket using a blunt metallic tunneling tool and attached to the port hub. The port was not fixed to the underlying fascia, but the skin was sutured using the absorbable sutures. Using the Huber needle, the port was checked; the final position of the catheter was confirmed by fluoroscopy (Figure 1). At the last step, the system was flushed with 10 ml 1000U heparinized saline.

All SCV TIVAPs were placed in the angiography room by interventional algologist (A.Y), using fluoroscopic guidance. The subclavian vein was punctured in the mid or lateral third of the clavicle to avoid pinch-off. In all patients, venous entry was

performed with an 18 G Seldinger needle and the tip of the guide-wire was advanced into the vena cava. US guidance and micro access sets are not utilized in subclavian procedures. After the puncture, the subcutaneous pocket was dissected. The pocket site was the same for the IJV and SCV access; the rest of the procedure was similar.



**Figure 1.** Chest fluoroscopy showing port catheter placed via internal jugular vein approach

Most of the TIVAPs used (258 in 84.9%) consisted of a titanium port with a silicone membrane connected to a silicone catheter (Braun

Celcite®). We have used Vortex mini (Smart Port® CT Power-Injectable Port) in 46 patients and Bard® port system in 21 patients.

After the procedure, all patients were kept under observation for 2-4 hours and checked for hematoma and other immediate complications every 30 minutes. Chemotherapy was commenced on the day 0-3 post procedure. The catheter care and dressing change were performed by a pain nurse or nurses in the outpatient chemotherapy unit or hospital ward. The port catheter was flushed with 10 ml 1000U heparinized saline after each use or monthly even if it was not used.

#### Statistical Analysis

Medical records including laboratory data related to infection were reviewed for the presence of complications of infusion port and documented. All data were obtained from our files and the electronic database of the hospital information system. Normality analysis applied on the variables using IBM SPSS 21.0v statistics revealed abnormal distribution with Kolmogorov Smirnov test ( $p=0.002$ ) coefficient of variation and Q-Q plot graphics.

To summarize the basic features, descriptive statistics concerning the central tendency (mean, median) and variability (minimum, maximum and,

standard deviation) were used. After the statistical level was defined as 0.05, statistical significance of the patient age, patient gender, cancer locations were calculated using Chi-square test and Mann-Whitney U test was used to examine if differences existed between the port dwell time of IJV and SCV groups.

## Results

The two groups (IJV vs. SCV) were comparable as to patient characteristics and to the site of primary malignancy (Table 1). A chi-square test of independence showed that there was no relationship between the variables in two groups. The two groups (IJV vs. SCV) were comparable as to general patient characteristics; also, there were no differences with regard to patients age, gender and the site of primary malignancy ( $p=0.056$ ,  $0.086$  and  $0.963$  respectively). In both groups, the majority of the TIVAPs was inserted on the right side (165 patients / 82.5% in the IJV group vs. 35 patients / 33.6% in the SCV group). We have used the cephalic vein approach in 14 patients who have access problems such as radiation fibrosis, and scar tissue in both areas. The results of this group are not included, as the number of patients is not enough to make any comparison (Figure 2).

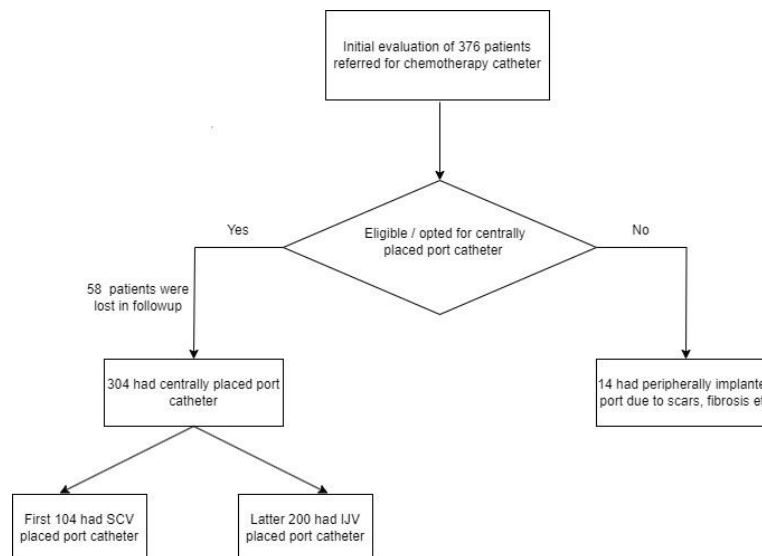


Figure 2. Flow-chart of patient selection

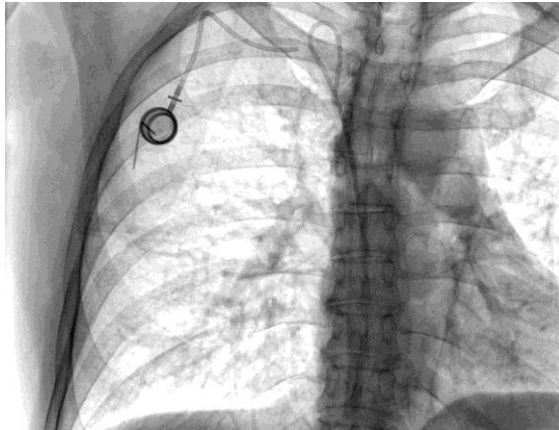
The port dwelling time was higher in the IJV group compared to the SCV group. Mann-Whitney U test yielded score of 4.197 and p-value of  $<0.001$  which is statistically significant. In both groups the patients had longer median port dwelling time than mean with moderately left sided skewed distribution of patients in both groups (IJV= 0.142 vs SCV= 0.0664).

Complications were more frequent in the SCV than in the IJV approach (respectively, 12 patients/11.53% vs. 3 patients/1.5%). Catheter malposition occurred in 2 patients (1.92%, right

side) when using the SCV and in 1 patient (0.5%, right side) for the IJV (Figure 3). 3 patients had pneumothorax in the SCV group (2.88%, two right sides, one left side) but only 1 required chest tube drainage. 1 patient (0.96%) had arterial puncture (left side), and 1 patient (0.96%) had infection (left side) in SCV group. We have not seen any pneumothorax and arterial puncture in the IJV group. 2 patients (1%, one right side, one left side) had an infection in the IJV group. We had to remove TIVAPs in 4 patients (3.84%, one right, three left side) because of the thrombosis in the SCV group.



We have not seen any thrombosis in the IJV group (Table 2). The total number of complications were too low to make any statistical comparison.



**Figure 3.** Chest fluoroscopy showing malpositioned and fractured port catheter placed via subclavian vein approach

## Discussion

In this retrospective study, we reviewed and analyzed our single institutional experience with TIVAPs via low jugular vein approaches under US guidance versus subclavian vein approaches. TIVAPs are of utmost importance in the care of oncology patients as they have a longer life and lower infection rates compared to other types of

vascular access catheters. The procedure is typically performed in an operating room in many institutes; however, image-guided minimally invasive techniques have gained popularity over the last decade.

The use of US guidance has been shown to increase the safety and efficacy in numerous studies including meta-analysis for internal jugular catheterization, which leads to a reduction in arterial puncture, and hematoma formation when compared with the blind landmark technique (9-11). Likewise, with US-guided subclavian insertion of TIVAPs, statistically, lower failure was found compared to with landmark access to the IJV and with surgical access of cephalic vein (12). However, in a meta-analysis of SCV catheterization no statistically significant difference was found between the use of US and the conventional landmark technique with regard to the total complication rate, the overall success rate, the number of attempts until success, the time to successful cannulation, and the success rate with the first attempt (13). We believe that this is probably due to the massive experience of the authors with blind puncture technique and relatively short lifespan of simple central venous catheters. It is generally considered that image-guided puncture and catheter placement decrease the early procedure-related complications such as hemorrhagic vascular complications, pneumothorax, and catheter malpositioning (14).

**Table 2.** TIVAP complications

TIVAP complications	IJV group	SCV group
Early complications	Number of patients	Number of patients
Pneumothorax	-	3
Late complications	Number of patients	Number of patients
Infection	1	1
Thrombosis	-	4
Dislocation	1	2
Decubitus	1	2
Total	3	12

TIVAP: totally implantable venous-access ports, IJV: internal jugular vein, SCV: subclavian vein

IJV puncture may be high or low depending on the patient's anatomy and operator's choice. In our institution, we prefer very low puncture to avoid from steep angulation of the port catheter (20) The near perpendicular puncture should be guided by the real-time US imaging of the needle. However, high jugular puncture might be feasible in selected cases (21). On the other hand, a very low puncture may cause the risk of extravasation when multiple lumen catheters are used (22). We also tend to puncture through the thinner cross-sectional segment of sternocleidomastoid muscle while coursing anteriorly in the distal part. Although not analyzed in our study, it may be related to reduced pain perception and better catheter position and function (17).

As inserted in the supine position, the catheter can be retracted when the patient stands up,

especially, the port catheters inserted from the left side and the catheters in obese female patients. (14, 23) Displacement of the catheter tip position up is more prominent in the jugular vein approach. In our cases, we tended to trim catheter three to four centimeters longer which is defined by the patient's body status and approach site without a predetermined length. High catheter tip position in the upper half of the superior vena cava may increase the risk of thrombosis, migration, and malfunction of the catheter (24). Ignatov et al. have stated that catheter tip location and vein access are independent predicting factors not only for thrombosis but also for TIVAPs-complications in general (3). TIVAPs placed on the right side of the chest are associated with fewer complications and longer durability than the left-sided. The left brachiocephalic vein and superior vena cava form a steep angle, which

predisposes endothelium to injuries while pushing the catheter during the left-sided approach. Besides, the chronic microtrauma caused by catheters and administered chemotherapeutic agents may lead to further injury of the endothelium that causes thrombosis and infection.

The risk of venous stenosis and thrombosis for long-term catheters were found to be higher in SCV accesses compared to IJV accesses (15,25). The thrombotic complications might be as high as 4.3% in cancer patients, even in central venous catheters (CVC) (26). The use of Alteplase (tissue plasminogen activator) might be effective to deal with thrombosis related complications in TIVAPs (27). We had to remove TIVAPs in 4 patients (3.84%) because of the thrombosis in SCV group, whereas no thrombosis detected in the IJV group.

In the present study, risk factors for thrombosis were more than one insertion attempt (OR=5.5; 95% CI 1.2-24.6), ovarian cancer (OR=3.8; 95% CI 1.4-10.4), and previous CVC insertion (OR=4.8; 95% CI 1.5-15.1). In patients with solid tumors, the incidence of catheter-related thrombosis was 4.6% (8/171) in patients with chest ports and 29.8% (25/84) in arm ports respectively. We preferred the cephalic vein approach in patients who have a problem in both jugular and subclavian areas such as radiation fibrosis, scar tissue. The findings at our institution are consistent with those of previous studies, with lower complication rates. Overall, complications were more frequent in the SCV than in the IJV approach (respectively, 12 patients/11.53% vs. 3 patients/1.5%). The number of complications, however, was low to make any statistical comparison.

The frequency of infection in patients with TIVAPs varies from 2.6% to 9.3% in the literature (4, 6, 18), and the 5-year cumulative probability to be free of infectious complication is only 62.8% (28). The incidence of infections is typically lower in patients with TIVAPs when compared to short term catheters (6,29). No infection was observed in both study groups.

As a serious complication that has clinical and economical consequences, pneumothorax is more common in the SCV approach (30). In cases of a pinch-off, the risk of pneumothorax is reported to be around 0.1% to 3.2%, due to collapsed SCV (19). Although Chang et al. have suggested cephalic vein cut-down to avoid pneumothorax (31), it can be readily avoided by image-guided IJV puncture. In a study by Araújo et al., the IJV approach compared favorably to SV for the insertion of TIVAP (32). Our clinical experience supports their results as we did not encounter any pneumothorax in the IJV group.

Since the average procedure times were not measured, they are not comparable in terms of duration. As the subcutaneous route tend to be longer in the IJV approach, the time of procedure may also be longer. However, we feel that shorter

puncture time in the IJV approach with the help of US guidance equalizes both procedures.

We observed that most of the TIVAPs specific complications were common in the first 2 years of procedures. Along with evolving multidisciplinary interventional oncology teams, nursing staff gained experience through years; while the rate of complications decreased substantially. Most TIVAPs complications could be attributed to inexperienced handling of ports and be avoided with well-trained staff and with properly educated patients.

We had limitations in the study. First of all, this retrospective study was a single-center study based on relatively small numbers. Second, the technique might have been purified in later stages, as most SCV TIVAPs were included in the early stages of the study. Third, teamwork in IJV TIVAPs could have reflected better optimal outcomes compared to single-disciplinary approaches. TIVAPs as a safe and effective route for long-term administration of chemotherapy, are a requirement in patients with cancer. Our analysis revealed that the placement of TIVAPs via the right internal jugular vein in a multidisciplinary approach is associated with a low long-term complication rate. Because of the increasing popularity of TIVAPs, best policy could be developed in a high-volume center for the benefit of the patients. Likewise, all healthcare personnel should be familiar with their use and routine maintenance procedures.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was obtained from ASM Hospital Ethics Committee (ASM-EK-21/160) for the study.

## References

1. Bow EJ, Kilpatrick MG, Clinch JJ. Totally implantable venous access ports systems for patients receiving chemotherapy for solid tissue malignancies: a randomized controlled clinical trial examining the safety, efficacy, costs, and impact on quality of life. *J Clin Oncol.* 1999;17:1267.
2. Minassian VA, Sood AK, Lowe P, et al. Longterm central venous access in gynecologic cancer patients. *J Am Coll Surg.* 2000;191:403-9.
3. Ignatov A, Hoffman O, Smith B, et al. An 11-year retrospective study of totally implanted central venous access ports: Complications and patient satisfaction. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:241-6.
4. Cil BE, Canyigit M, Peynircioğlu B, et al. Subcutaneous venous port implantation in adult patients: a single center experience. *Diagn Interv Radiol.* 2006;12:93-8.
5. Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Chauhan A, et al. Management of infections related to totally implantable venous-access ports: challenges and perspectives. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:146-59.
6. Beckers MM, Ruven HJ, Seldenrijk CA, et al. Risk of thrombosis and infections of central venous catheters and totally implanted access ports in patients treated for cancer. *Thromb Res.* 2010;125:318-21.
7. Biffi R, Pozzi S, Agazzi A, et al. Use of totally implantable central venous access ports for high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation: results of a monocentre series of 376 patients. *Ann Oncol.* 2004;15:296-300.

8. Morris SL, Jacques PF, Mauro MA. Radiology assisted placement of implantable subcutaneous infusion ports for longterm venous access. *Radiology*.1992;184:149-51
9. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, et al. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. *Crit Care Med*. 1996;24:2053-8.
10. Saugel B, Scheeren TWL, Teboul JL. Ultrasound-guided central venous catheter placement: a structured review and recommendations for clinical practice. *Crit Care*. 2017;21:225.
11. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for internal jugular vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD006962.
12. Biffi R, Orsi F, Pozzi S, et al. Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial. *Ann Oncol*. 2009;20(5):935-40.
13. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD011447.
14. Biffi R, Corrado F, Braud F, et al. Longterm, totally implantable central venous access ports connected to a groshong catheter for chemotherapy of solid tumours: experience from 178 cases using a single type of device. *Eur J Cancer*. 1997;33:1190-4.
15. Macdonald S, Watt AJ, McNally D, et al. Comparison of technical success and outcome of tunneled catheters inserted via the jugular and subclavian approaches. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11:225-31.
16. Yip D and Funaki B: Subcutaneous chest ports via the internal jugular vein. A retrospective study of 117 oncology patients. *Acta Radiol*. 2002;43:371-5.
17. Plumhans C, Mahnken AH, Ocklenburg C, et al: Jugular versus subclavian totally implantable access ports: catheter position, complications and intrainterventional pain perception. *Eur J Radiol*. 2011;79:338-42.
18. Cimochoowski CE, Worley E, Rytherford WE, et al. Superiority of internal jugular over subclavian access for temporary dialysis. *Nephron*. 1990;54:154-61.
19. Lorch H, Zwaan M, Kagel C, et al. Central venous access ports placed by interventional radiologists: experience with 125 consecutive patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2001;24:180-4.
20. Silberzweig J, Mitty HA. Central venous access: Low internal jugular vein approach using imaging guidance *American Journal of Roentgenology*. 1998;170(6):1617-20.
21. Park HS, Kim YI, Lee SH, et al. Central venous infusion port inserted via high versus low jugular venous approaches: Retrospective comparison of outcome and complications. *Eur J Radiol*. 2009;72(3): 494-8.
22. McGrath BA. Low internal jugular puncture sites when using ultrasound guidance. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;(101).
23. Kowalski CM, Kaufman JA, Rivitz SM, et al. Migration of central venous catheters: Implications for initial catheter tip positioning. *J Vasc Interv Radiol*. 1997;8:443-7.
24. Puel V, Cuadry M, LeMetayer P, et al. Superior vena cava thrombosis related to catheter malposition in cancer chemotherapy given through implanted ports. *Cancer*. 1993;72:2248-52.
25. Schillinger F, Schillinger D, Montagrac R, et al. Central venous stenosis in hemodialysis: comparative angiographic study of subclavian and internal jugular access. *Nephrologie*. 1994;15:129-31.
26. Lee AY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:1404-9.
27. Semba CP, Weck S, Razavi MK, et al. Characterization of alteplase (tPA) following delivery through the AngioJet rheolytic catheter. *J Endovasc Ther*. 2005;12:123-8.
28. Crisinel M, Mahy S, Ortega-Debalon P, et al. Incidence, prevalence and risk factors for a first infectious complication on a totally implantable venous-access port. *Med Mal Infect*. 2009;39:252-8.
29. Estes JM, Rocconi R, Straughn M, et al. Complications of indwelling venous access devices in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol. Oncol*. 2003;91:591-5.
30. Machat S, Eisenhuber E, Pfarl G, et al. Complications of central venous port systems: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2019;10(1):86.
31. Chang HM, Hsieh CB, Hsieh HF, et al. An alternative technique for totally implantable central venous access devices. A retrospective study of 1311 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:90-3.
32. Araújo C1, Silva JP, Antunes P, et al. A comparative study between two central veins for the introduction of totally implantable venous access devices in 1201 cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:222-6.

# PC-3 İnsan Prostat Kanseri Hücrelerinde Fenforminin Hücre Canlılığı ve FGFR2 Ekspresyonu Üzerine Etkileri

## Effects of Fenformin On Cell Viability and FGFR2 Expression in PC-3 Human Prostate Cancer Cell Line

Dilan ÇETİNAVCI<sup>1</sup>, Melike ÖZGÜL ÖNAL<sup>2</sup>, Gürkan YİĞİTTÜRK<sup>2</sup>, Volkan YAŞAR<sup>2</sup>, Hülya ELBE<sup>2</sup>, Feral ÖZTÜRK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Histoloji ve Embriyoloji, Muğla  
<sup>2</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla

### Öz

Prostat kanseri, erkeklerde kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Kemoterapötiklere direnç gelişmesi nedeniyle prostat kanserini tedavi etmek için yeni ilaçlara ihtiyaç vardır. Fenformin biguanid grubu antidiyabetik bir ilaçtır ve antikanserijen etkileri de vardır. Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2 (FGFR2), hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını destekleyen bir membran reseptörüdür. Çalışmamızda; PC-3 insan prostat kanseri hücrelerinde fenforminin FGFR2 üzerinden etkilerinin araştırılması amaçlandı. Deney grupları; kontrol grubu, 1 mM, 2 mM, 5 mM ve 10 mM fenformin uygulanan gruplar idi. Fenformin uygulamalarından 24 saat sonra WST-1 hücre canlılığı analizi yapıldı, ayrıca FGFR2 için immunositokimyasal boyamadan sonra H-Skoru hesaplandı. İstatistiksel analizler için SPSS programı kullanıldı. WST-1 analizi sonuçlarına göre; kontrol grubu ile 5 mM fenformin grubu, kontrol grubu ile 10 mM fenformin grubu ve 1 mM fenformin grubu ile 10 mM fenformin grubu karşılaştırıldığında hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma tespit edildi ( $p<0.05$ , hepsi için). H-Skoru sonuçlarına göre; kontrol grubu ve 5 mM fenformin grubu, kontrol grubu ile 10 mM fenformin grubu, 1 mM fenformin grubu ile 5 mM fenformin grubu ve 1 mM fenformin grubu ile 10 mM fenformin grubu arasındaki FGFR2 ekspresyonunun azalması istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ , hepsi için). Çalışmamızda fenformin, doza bağlı olarak PC-3 insan prostat kanseri hücreleri üzerinde FGFR2 ekspresyonunu azaltıcı ve hücre proliferasyonunu inhibe edici etkiler göstermiştir. En etkili dozun 10 mM fenformin olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Fenformin, FGFR2, PC-3, Prostat Kanseri

### Abstract

Prostate cancer is the second most common cause of cancer-related death in men. New drugs are needed to treat prostate cancer due to the development of resistance to chemotherapeutics. Although phenformin is a biguanide antidiabetic drug, it also has anticarcinogenic effects. Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) is a membrane receptor that promotes cell proliferation and differentiation. Our study; was aimed to investigate the effects of phenformin on FGFR2 in PC-3 human prostate cancer cells. Experimental groups; control groups were administered 1 mM, 2 mM, 5 mM, and 10 mM phenformin. WST-1 cell viability analysis was performed 24 hours after phenformin administration, and H-Score was calculated after immunocytochemical staining for FGFR2. The SPSS program was used for statistical analysis. According to the WST-1 analysis; when the control group and the 5 mM phenformin group, the control group with the 10 mM phenformin group, and the 1 mM phenformin group with the 10 mM phenformin group were compared, a statistically significant decrease in cell viability was detected ( $p<0.05$ , for all). According to the H-Score results; The decrease in FGFR2 expression between control group and 5 mM phenformin group, control group and 10 mM phenformin group, 1 mM phenformin group and 5 mM phenformin group, and 1 mM phenformin group and 10 mM phenformin group was statistically significant ( $p<0.05$ , for all). Our study showed that phenformin has dose dependent effect in reducing FGFR2 expression from PC-3 human prostate cancer cells and inhibiting cell proliferation, and 10 mM phenformin was the most effective dose.

**Keywords:** Phenformin, FGFR2, PC-3, Prostate Cancer

### Giriş

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen ikinci kanser tipidir ve dünyada kanser nedeni ölümlerde beşinci sıradadır (1). Kanser tedavisinde kemoterapötik ajanlar kullanılmakla birlikte çoğu durumda hastalarda ilaca karşı direnç gelişir (2). Bu sebeple prostat kanseri tedavisi için kullanılabilen yeni ilaçların bulunmasına ihtiyaç vardır. PC-3,

kemiğe metastaz yapan prostat adenokarsinomundan elde edilmiş ve diğer prostat kanseri hücre hatlarından farklı olarak yüksek agresif davranış gösteren prostat kanseri hücre hattıdır (3). *In vitro* ve *in vivo* prostat kanseri çalışmalarında bilimsel araştırmalara katkı sağlamak amacıyla kullanılmaktadır.

Fenformin biguanid grubu antidiyabetik ve oral hipoglisemik bir ajandır. Biguanidlerden metformin ve fenformin, Orta çağ Avrupa'sında bitkisel bir ilaç olarak kullanılan *Galega officinalis* bitkisinden elde edilir (4). Fenformin 1957 yılında keşfedilmiş olup, 1958 yılında klinik çalışmalara başlanmıştır (5). Fenformin ve metformin gibi biguanidler yaygın olarak tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaktadır (6). Diyabet hastalarından metformin ile tedavi edilenlerde, kullanılan diğer ilaçlara oranla diyabet ile ilişkili kanser riskinin %31 oranında düştüğü gözlemlenmiştir (7). Biguanidlerin antikanserijen aktiviteleri de olduğu, bazı hayvan modelleri ve hücre kültürü çalışmalarında bildirilmiştir (8). Literatürde fenformin ve kanser arasındaki ilişkisi

	ORCID No
Dilan ÇETİNAVCI	0000-0002-4148-7711
Melike ÖZGÜL ÖNAL	0000-0001-6710-5729
Gürkan YİĞİTTÜRK	0000-0002-5315-253X
Volkan YAŞAR	0000-0003-3497-1238
Hülya ELBE	0000-0002-1254-0683
Feral ÖZTÜRK	0000-0003-1207-5213

Başvuru Tarihi / Received: 17.11.2021  
Kabul Tarihi / Accepted : 27.02.2023

Adres / Correspondence : Dilan ÇETİNAVCI  
Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Histoloji ve Embriyoloji,  
Muğla  
e-posta / e-mail : drdilancetinavci@hotmail.com

inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada; fenforminin kanser hücrelerine karşı metformine göre daha agresif davrandığı bildirilmiştir (9). Fenforminin AMP ile aktive protein kinaz (AMPK) yolu ve mTOR düzenleyici kompleksin blokörü olarak antikanserojen etkisi olduğu düşünülmektedir (10). Fenforminin rektum, over, meme, mesane ve tiroid gibi çeşitli kanser tiplerinde antikanserojen etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11-15).

Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2 (FGFR2), CD332 olarak da adlandırılan ve 10. kromozom üzerinde bulunan FGFR2 geni tarafından kodlanan bir proteindir (16). FGFR2 hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenleyen bir membran reseptörüdür (17). Preklinik veriler, tümör lenfanjiyogenezi ve metastatik yayılım için FGFR2 sinyalinin gerekli olduğunu göstermektedir (18). Epigenetik modifikasyonların birikmesi ve genetik değişiklikler nedeniyle FGFR2 sinyal yolunun düzensizliğinin meme, prostat, mide, deri gibi çeşitli kanserlerin gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (19).

Çalışmamızda; PC-3 insan prostat kanseri hücreleri üzerine farklı dozlarda uygulanan fenforminin antiproliferatif etkilerini, FGFR2 ekspresyonu üzerinden araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, fenformin uygulamasının doza bağlı etkisini ölçmek için PC-3 insan prostat kanseri hücre hattı (ATCC® CRL-1435™) (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, Maryland, ABD) kullanıldı. Çalışma Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı hücre kültürü laboratuvarında gerçekleştirildi.

PC-3 prostat kanseri hücreleri %1 L-Glutamin, %1 penisilin/streptomisin ve %1 amfoterisin B içeren RPMI 1640 besiyeri içerisinde ve 37°C ve %5 CO<sub>2</sub> koşullarını sağlayan nemli inkübatörde çoğaltıldı. Hücrelerin besiyerleri iki günde bir değiştirildi. Çoğaltılan PC-3 prostat kanseri hücreleri 1x10<sup>5</sup> hücre/ml olacak şekilde 96 kuyucuklu kültür kaplarına ekildi ve hücreler 24 saat inkübe edildikten sonra deney grupları oluşturuldu.

Fenformin (Sigma-Aldrich-P7045) çözeltisinin hazırlanması aşamasında çözücü olarak steril saf su kullanıldı ve deney sırasında istenilen dozlarda dilüe edildi. Kontrol grubuna herhangi bir madde uygulaması yapılmadı. Fenformin dozları 1 mM, 2 mM, 5 mM ve 10 mM olarak hazırlandı. Analizler fenformin uygulamalarının 24. saatinde gerçekleştirildi. Çalışma grupları; Grup 1: PC-3 insan prostat kanseri hücreleri (kontrol grubu), Grup 2: PC-3 insan prostat kanseri hücreleri + 1 mM fenformin uygulaması, Grup 3: PC-3 insan prostat kanseri hücreleri + 2 mM fenformin uygulaması, Grup 4: PC-3 insan prostat kanseri hücreleri + 5 mM

fenformin uygulaması ve Grup 5: PC-3 insan prostat kanseri hücreleri + 10 mM fenformin uygulaması yapılan grup olacak şekilde oluşturuldu.

### WST-1 hücre canlılığı analizi

Kültür kaplarına ekilen ve artan dozlarda fenformin uygulanan PC-3 prostat kanseri hücrelerinin 24. saatte WST ölçümleri gerçekleştirilmesi için, süre sonunda her kuyucuğa WST (Water-soluble tetrazolium salt) solüsyonundan 10 µl koyarak inkübatörde (37°C, %5 CO<sub>2</sub>) 2 saat bekletildi. İnkübasyon sonrası mikropilaka okuyucuda 450 nm absorban ölçümü yapıldı. Deneyler en az üç tekrar olacak şekilde yapıldı. Kontrol kuyucuklarından elde edilen absorban değerleri %100 canlı hücre olarak kabul edildi. Kontrole göre uygulama gruplarına ait absorban değerleri yüzde (%) cinsinden oranlanarak proliferasyon belirlendi. Microsoft Excel programı yardımı ile uygulanan doz ve % hücre canlılık grafiği oluşturuldu (20).

### İmmünohistokimyasal (ICC) boyama yöntemi

Yirmi dört kuyucuklu kültür kabına 12 mm çapında steril yuvarlak lameller yerleştirildi. Çoğaltılan PC-3 prostat kanseri hücreleri 5x10<sup>3</sup> hücre/kuyucuk olacak şekilde yuvarlak lameller üzerine ekildi ve hücrelerin yapışması için bir gece hücreler inkübe edildi. Daha sonra her bir kuyucuğa artan dozlarda fenformin içeren besiyerleri uygulandı. 24. saat sonunda kültür besiyeri uzaklaştırıldı ve steril PBS ile yıkanarak %4' lük paraformaldehit ile oda sıcaklığında 30 dakika fikse edildi. Fiksasyondan sonra 3 kez 5 dakika PBS ile yıkandı. %3'lük hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) oda ısısında 5 dk uygulandıktan sonra, 3 defa PBS ile tekrar yıkama yapıldı. Permeabilizasyon için %0.1'lik Triton-X 100 ile +4°C' de 15 dakika inkübe edildikten sonra 3 defa PBS ile tekrar yıkama yapıldı. 1 saat blokama işleminden sonra yıkama yapmadan, firmanın önerdiği dilüsyonlarda anti-FGFR2 (Elabscience Biotechnology Inc, Catalog No: E-AB-30646, Lot: DK4930) primer antikorunu ile +4°C' de bir gece inkübe edildi. Ertesi gün 3 defa PBS ile yıkandıktan sonra sekonder antikorlar biotin (30 dakika) ve ardından streptavidin (30 dakika) uygulandı. İki uygulama arasında ve son uygulamadan sonra 3 defa PBS ile yıkamalar yapıldı. Diaminobenedine (DAB) kromojeni 3-6 dakika uygulanarak immünoaktivitelerin görünürlüğü sağlandı. Daha sonra hücreler distile su ile en az 3 kez yıkanan hücreler Mayer' in hematoksileni ile 1 dakika zıt boyama yapıldıktan sonra distile su ile tekrar 3 kez yıkandı. Yıkanan lameller kültür kabından alınıp aköz kapatma maddesi ile kapatıldı. İmmünoaktivitelerin spesifik olup olmadığını test etmek amacı ile kontrol boyamaları yapıldı. Deneyler birbirinden bağımsız 3 tekrar ve her grup 3 örnek olacak şekilde çalışıldı.

ICC boyamanın değerlendirilmesi: İmmün boyama uygulanmış lameller ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse 80i, Japonya) değerlendirildi.

Lamellerdeki antikor ile işaretlenmiş alanlar 20x'lik büyütmede kör olarak (gruplar bildirilmeden) incelendi. Hücrelerin boyanma yoğunluğu boyama yok (0) (-), hafif (1) (+), orta (2) (++) ve kuvvetli (3) (+++) olarak skorlanarak reaktif olan hücre sayıları belirlendi ve skorlamadan sonra görüntü analiz sistemi ile kesitlerden fotoğraflar çekildi. Her grup için rastgele seçilmiş 3 alanda her 100 hücre içinde pozitif boyanan hücreler sayıldıktan sonra H-Skoru değerleri hesaplandı (H-Skoru:  $\sum P_i (i+1)$  ( $P_i$ : % pozitif boyanmış hücre sayısı;  $i$ : boyanma şiddeti) (21).

#### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile fenformin uygulanan çalışma gruplarındaki hücresel değişiklikler karşılaştırmalı olarak incelendi. İmmünotokimya sonucu elde edilen H-Skoru değerleri non-parametric Kruskal-Wallis ile değerlendirildi. Veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

#### Bulgular

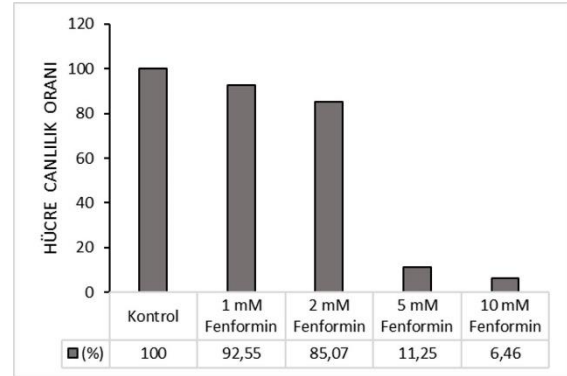
##### Fenforminin hücre canlılığı üzerindeki etkisi

Fenforminin PC-3 insan prostat kanseri hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkilerini hücre canlılığı analizi ile değerlendirdik. Kontrol grubundaki PC-3 prostat kanseri hücreleri %100 olarak kabul edildi. Diğer grupların WST-1 analizinin sonuçları; %92.55 (1 mM fenformin), %8.07 (2 mM fenformin), %11.25 (5 mM fenformin), %6.46 (10 mM fenformin) idi. Artan fenformin dozlarının hücreler üzerine antiproliferatif etki gösterdiği tespit edildi. PC-3 prostat kanseri hücreleri 5 mM ve 10 mM fenformin dozlarına karşı çok daha duyarlıydı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 5 mM ve 10 mM fenformin uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma tespit edildi ( $p=0.019$ ,  $p=0.002$  sırasıyla). 1 mM fenformin ile 10 mM fenformin grupları karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma tespit edildi ( $p=0.034$ ) (Şekil 1).

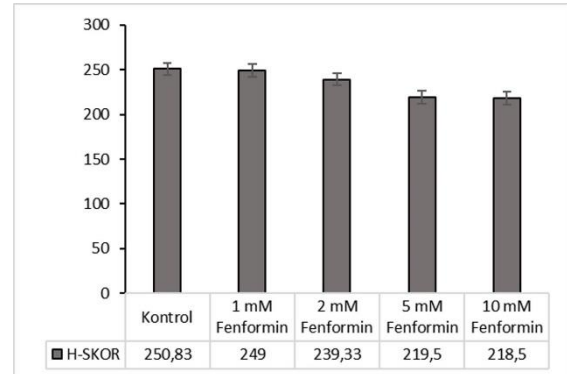
##### FGFR2 immunoreaktivitesi

FGFR2 immünotokimyasal boyaması sonrası hesaplanan H-Skoru; 250.83 $\pm$ 9.06 (Kontrol), 249 $\pm$ 15.01 (1 mM fenformin), 239.33 $\pm$ 7.11 (2 mM fenformin), 219.5 $\pm$ 8.78 (5 mM fenformin) ve 218.5 $\pm$ 10.15 (10 mM fenformin) olarak tespit edildi. Sonuçların istatistiksel analizlerine göre; kontrol grubu ile 5 mM fenformin grubu, kontrol grubu ile 10 mM fenformin grubu, 1 mM fenformin grubu ile 5 mM fenformin grubu ve 1 mM fenformin grubu ile 10 mM fenformin grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma tespit edildi ( $p=0.019$ ,  $p=0.012$ ,  $p=0.028$ ,  $p=0.018$ , sırasıyla) (Şekil 2). PC-3 prostat kanseri hücrelerine

fenformin uygulaması ile, kontrol grubu ve 1 mM fenformin grubunda orta/kuvvetli (++/+++), 2 mM fenformin grubunda orta (++) ve 5 mM fenformin grubu ve 10 mM fenformin grubunda zayıf (+) şiddette FGFR2 immunoreaktivitesi gözlemlendi. Çalışmada ayrıca 5 ve 10 mM fenformin uygulanan prostat kanseri hücreleri incelendiğinde, hücrelerin epitelial karakterlerini kaybettiği, yüzey ile bağlantılarının zayıfladığı, şeklinin yuvarlaklaştığı gözlemlendi. Piknotik nükleuslu hücrelere rastlandı. (Şekil 3).



Şekil 1. WST-1 analizine göre; kontrol grubu ile 5 mM fenformin grubu arasındaki azalma ( $p=0.019$ ), kontrol grubu ile 10 mM fenformin grubu arasındaki azalma ( $p=0.002$ ) ve 1 mM fenformin grubu ile 10 mM fenformin grubu arasındaki azalma ( $p=0.034$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.



Şekil 2. FGFR2 H-Skoruna göre; kontrol grubu ile 5 mM fenformin grubu arasındaki azalma ( $p=0.019$ ), kontrol grubu ile 10 mM fenformin grubu arasındaki azalma ( $p=0.012$ ), 1 mM fenformin grubu ile 5 mM fenformin grubu arasındaki azalma ( $p=0.028$ ) ve 1 mM fenformin grubu ile 10 mM fenformin grubu arasındaki azalma ( $p=0.018$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

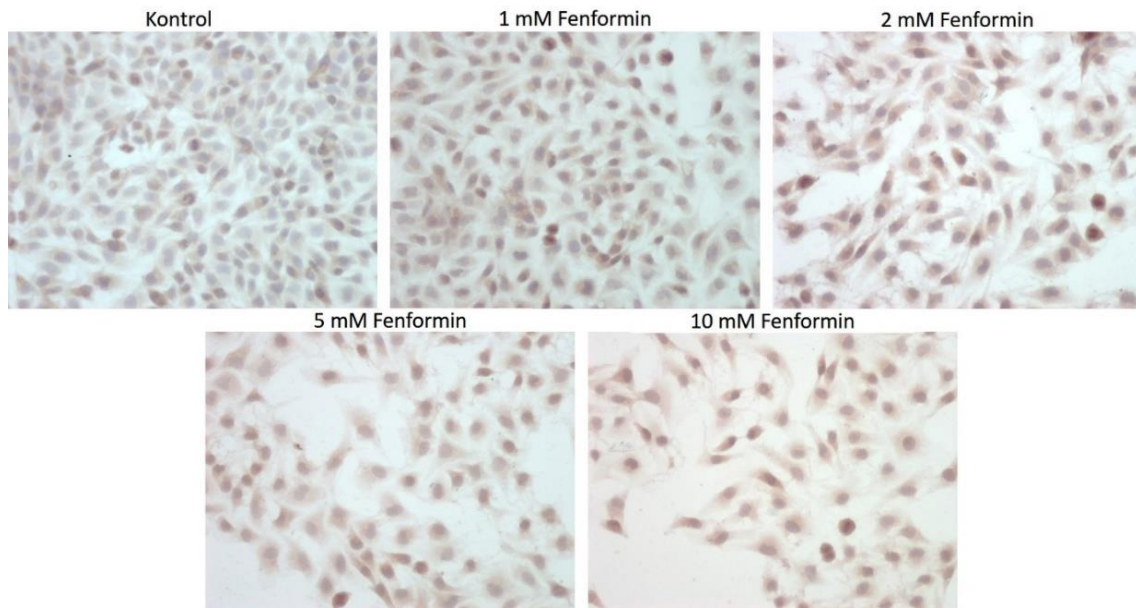
#### Tartışma

Günümüzde kemoterapi, modern kanser tedavisinin temel yöntemlerinden biridir. Fakat kısa ve uzun vadeli yan etkileri sebebiyle kemoterapötik ajanların çoğunun kullanımı sınırlıdır (22). Kemoterapötiklere karşı gelişen direnç farklı ilaç arayışlarına sebep olmuştur. Son zamanlarda yapılan

bazı araştırmalar, antidiyabetiklerin kanser tedavilerinde kullanımına odaklanmıştır (23). Obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemi sonucunda ortaya çıkan inflamasyon artışı sebebiyle, tip 2 diyabet ile kanser arasında bir ilişki olduğunu düşünülmektedir (24). Biguanidlerle tedavi edilen diyabetik hastaların kansere yakalanma riskinin düşük olduğunun bulunmasıyla birlikte, bu ilaçların kanser tedavilerindeki kullanım potansiyelleri de araştırılmaya başlanmıştır (25). Fenforminin antikanserijen özelliğinin etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Fakat fenforminin AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) üzerinden kalori kısıtlaması sağladığı ve mTOR düzenleyici kompleksinin bir blokörü olarak antikanserijen etki gösterdiği bilinmektedir (10). Ayrıca biyoenerjistik stresi indükleyen bir mitokondriyal kompleks I inhibitörüdür (26).

Yapılan çalışmalar, fenforminin kanser hücre hatları ve deney hayvanlarındaki tümör modelleri üzerinde antiproliferatif bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (11, 12, 27-29). Di Magno ve ark. (2020), Hedgehog bağımlı tümörler üzerinde fenforminin antikanserijen aktivitesinin olduğunu bildirmiştir (28). Orecchioni ve ark. (2015), fenforminin (0.5 mM, 2 mM ve 5 mM) MDA-MB-436 üçlü negatif insan meme kanseri hücreleri üzerinde 24. saat, 48. saat ve 72. saatte antiproliferatif bir etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Bu çalışma, fenforminin doza ve zamana bağlı sitotoksik etkileri olduğunu göstermiştir (29). Benzer şekilde, Jackson ve ark. (2017) fenforminin 72. saatte SKOV-3, Hey ve IGROV-1 insan over kanseri hücrelerinin büyümesi üzerinde engelleyici bir etki gösterdiğini bildirmiştir. Her üç over kanseri hücre hattının bu inhibisyonu, doza bağlı bir şekildeydi. SKOV-3,

Hey ve IGROV-1 için ortalama IC<sub>50</sub> değeri sırasıyla 0.9, 1.75 ve 0.8 mM idi (12). Fenformin SW837 ve SW1463 insan kolorektal kanser hücre hatlarıyla yapılan çalışmada, proliferasyonu inhibe etmiş, klonojeniteyi baskılamış ve apoptotik hücre ölümünü artırmıştır (11). Coperchini ve ark. (2019) 'nın yaptığı bir çalışmada TPC-1 insan papiller tiroid karsinomu ve 8505C anaplastik tiroid karsinomu hücre hatlarına fenformin uygulanmıştır. Her iki hücre hattında 10 mM fenformin 7. ve 14. saatlerde; 0.1 mM, 1 mM, 10 mM fenformin 24. saatte hücre canlılığını anlamlı olarak azaltmıştır (15). Fenforminin (25-75 µM) ErbB2'yi aşırı ekspresyon eden SKBR3 ve 78617 insan meme kanseri hücrelerinde çoğalmayı azalttığı, hücre döngüsünün ilerlemesini bozduğu ve klonojeniteyi inhibe ettiği bildirilmiştir (30). Peng ve ark. (2019)' nın yaptığı çalışmada fenforminin MB49 ve UMUC3 mesane kanseri hücre hattında Akt ve Erk1/2 fosforilasyonunu doza bağlı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir (31). Yapılan bir çalışmada fenforminin LN229 insan glioma hücrelerinde E-cadherin ve vimentinin ekspresyonunu etkileyerek LN229'un in vitro hücre göçünü önemli ölçüde önlediği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmanın devamında erkek BALB/c farelerde LN229 enjeksiyonu ile oluşturulan tümör ksenograft modelinde fenforminin LN229 hücrelerinin büyümesini ve göçünü önemli ölçüde inhibe ettiği görülmüştür (32). Çalışmamızda PC-3 prostat kanseri hücrelerine 5 mM ve 10 mM fenformin uygulandığında 24. saatte hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir (p<0.05). Böylece fenforminin PC-3 insan prostat kanseri hücrelerinde antiproliferatif etki gösterdiği ortaya konulmuştur.



Şekil 3. FGFR2 immunoreaktivitesi ve hücre morfolojisi.

FGFR2 geni tarafından kodlanan FGFR2 reseptörü, embriyonik gelişimde endokondriyal ve membranöz kemik gelişimindeki aşamalarda, hücrel proliferasyonda, differansiyasyonda, homeostaz ve doku onarımında görevlidir (33-36). FGFR2'nin mide kanseri hücre hatlarında hücre canlılığı ve proliferasyonu için gerekli olduğu Kunii ve ark. (2008) tarafından bildirilmiştir (37). Yapılan bir çalışmada SUM-52 meme kanseri hücre hattında FGFR2 gen ekspresyonunda önemli artış gözlenmiştir (38). Over kanserli hastalarda FGFR2 ekspresyonunun floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile analiz edildiği bir çalışmada kötü prognoza sahip hastaların yüksek FGFR2 gen ekspresyonuna sahip olduğu görülmüştür (39). Normalin üzerinde görülen FGFR2 sinyal aktivasyonu, kanser hücrelerinin çoğalmasını ve hayatta kalmasını indükler. Prostat kanserinin çoğalmasında ise, FGFR2b' den FGFR2c' ye sınıf geçişi rol oynar. Kronik inflamasyon, sigara içme, artan kalori alımı ve azalmış egzersiz sırasında epigenetik modifikasyonların ve genetik değişikliklerin birikmesine bağlı FGFR2 sinyal düzensizliği karsinogeneze yol açar (40). Çalışmamızda, FGFR2 immunositokimyasal boyama yoğunluğunun 5 mM ve 10 mM fenformin uygulanan gruplarda azaldığı görülmüştür.

Biguanidlerden, metformin ve fenformin 1957' de tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaya başlandı (41). Metformin ile karşılaştırıldığında fenforminin daha yüksek potensi ve doku biyoyararlanımı nedeniyle daha yüksek antikanserojen etkinliğe sahip olabileceği düşünülmektedir (42). Bununla birlikte, yapılan bir çalışmada çeşitli kanser hücreleri üzerinde fenformin, metforminden daha yüksek sitotoksikite göstermiştir. Metforminin EC<sub>50</sub> değeri DU145 prostat kanseri hücrelerinde fenforminden 25 ila 15.200.000 kat daha yüksekti (43). Dişi nude farelere MCF7, dişi SCID (Şiddetli kombine immün yetmezliği olan) farelere MDA-MB231 enjekte edilerek oluşturulan in vivo bir deneysel meme kanseri modelinde, fenformin ve metforminin etkinliğini karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada fenforminin farelerde metforminden daha fazla etkinlikle MCF-7 ve MDA-MB-231 tümörlerinin büyümesini ve gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle fenforminin antineoplastik ajan olarak klinik potansiyeli olduğu görüşüne varılmıştır (8). Çalışmamızdaki fenforminin in vitro hücre canlılığını azaltması bu çalışmayı desteklemekle birlikte metforminle karşılaştırılmalı bir çalışma yapılması literatüre katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, çalışmamızda fenforminin PC-3 insan prostat kanseri hücrelerinde FGFR2 ekspresyonu ve hücre canlılığını doza bağımlı olarak azalttığı ve en etkili dozun 10 mM fenformin olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmamızın gelecekte fenformin ile yapılacak yeni araştırmalar için yol gösterici olacağını ve literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmamızda ticari insan hücre hattı kullanılmıştır, etik kurul onayına gerek yoktur.

## Kaynaklar

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. World J Oncol. 2019;10(2):63.
2. Mansoori B, Mohammadi A, Davudian S, et al. The different mechanisms of cancer drug resistance: a brief review. Adv Pharm Bull. 2017;7(3):339.
3. Tai S, Sun Y, Squires JM, et al. PC3 is a cell line characteristic of prostatic small cell carcinoma. Prostate. 2011;71(15):1668-79.
4. Vara-Ciruelos D, Dandapani M, Russell FM, et al. Phenformin, but not metformin, delays development of t cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma via cell-autonomous ampk activation. Cell Rep. 2019;27(3): 690-8.
5. McKendry JB, Kuwayti K, Rado PP. Clinical experience with DBI (phenformin) in the management of diabetes. Can Med Assoc J. 1959;80(10):773-8.
6. Pollak M. Metformin and other biguanides in oncology: advancing the research agenda. Cancer Prev Res (Phila). 2010;3(9):1060-5.
7. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. Cancer Prev Res. 2010;3(11):1451-61.
8. Appleyard MV, Murray KE, Coates PJ, et al. Phenformin as prophylaxis and therapy in breast cancer xenografts. Br J Cancer. 2012;106(6):1117-22.
9. Huang X, Wullschleger S, Shpiro N, et al. Important role of the LKB1-AMPK pathway in suppressing tumorigenesis in PTEN-deficient mice. Biochem J. 2008;412(2):211-21.
10. García Rubiño M, Carrillo E, Ruiz Alcalá G, et al. Phenformin as an anticancer agent: challenges and prospects. Int J Mol Sci. 2019;20(13):3316.
11. Park JH, Kim YH, Park EH, et al. Effects of metformin and phenformin on apoptosis and epithelial-mesenchymal transition in chemoresistant rectal cancer. Cancer Sci. 2019;110(9):2834-45.
12. Jackson AL, Sun W, Kilgore J, et al. Phenformin has anti-tumorigenic effects in human ovarian cancer cells and in an orthotopic mouse model of serous ovarian cancer. Oncotarget. 2017;8(59):100113.
13. Jafari-Gharabaghlu D, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Dadashpour M, et al. Combination of metformin and phenformin synergistically inhibits proliferation and hTERT expression in human breast cancer cells. Iran J Basic Med Sci. 2018;21(11):1167.
14. Huang Y, Zhou S, He C, et al. Phenformin alone or combined with gefitinib inhibits bladder cancer via AMPK and EGFR pathways. Cancer Commun. 2018;38(1):1-4.
15. Coperchini F, Croce L, Denegri M, et al. The anti-cancer effects of phenformin in thyroid cancer cell lines and in normal thyrocytes. Oncotarget. 2019;10(60):6432.
16. Fu YT, Zheng HB, Zhang DQ, et al. MicroRNA-1266 suppresses papillary thyroid carcinoma cell metastasis and growth via targeting FGFR2. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22(11):3430-8.
17. Grose R, Dickson C. Fibroblast growth factor signaling in tumorigenesis. Cytokine Growth Factor Rev. 2005;16(2):179-86.
18. Larrieu-Lahargue F, Welm AL, Bouche-careilh M, et al. Blocking fibroblast growth factor receptor signaling inhibits tumor growth, lymphangiogenesis, and metastasis. PLoS One. 2012;7(6):e39540.
19. Bai A, Meetze K, Vo NY, et al. GP369, an FGFR2-IIIb-specific antibody, exhibits potent antitumor activity against human cancers driven by activated FGFR2 signaling. Cancer Res. 2010;70(19):7630-9.
20. Tu DG, Yu Y, Lee CH, et al. Hinokitiol inhibits vasculogenic mimicry activity of breast cancer stem/progenitor cells through proteasome mediated degradation of epidermal growth factor receptor. Oncol Lett. 2016;11(4):2934-40.
21. Specht E, Kaemmerer D, Sängler J, et al. Comparison of immunoreactive score, HER2/neu score and H score for the



- immunohistochemical evaluation of somatostatin receptors in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms. *Histopathology*. 2015;67(3):368-77.
22. Chabner BA, Roberts TG. Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(1):65-72.
  23. Leone A, Di Gennaro E, Bruzzese F, et al. New perspective for an old antidiabetic drug: metformin as anticancer agent. *Adv Nutr Cancer*. 2014;355-76.
  24. Scappaticcio L, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Insights into the relationships between diabetes, prediabetes, and cancer. *Endocrine*. 2017;56(2):231-9.
  25. Tokajuk A, Krzyżanowska-Grycel E, Tokajuk A, et al. Antidiabetic drugs and risk of cancer. *Pharmacol Rep*. 2015;67(6):1240-50.
  26. Totten SP, Im YK, Cepeda Cañedo EN et al. STAT1 potentiates oxidative stress revealing a targetable vulnerability that increases phenformin efficacy in breast cancer. *Nat Commun*. 2021;12(1):1-20.
  27. Zhou S, Xu L, Cao M, et al. Anticancer properties of novel pyrazole-containing biguanide derivatives with activating the adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway. *Archiv der Pharmazie*. 2019;352(9):1900075.
  28. Di Magno L, Manni S, Di Pastena F, et al. Phenformin inhibits Hedgehog-dependent tumor growth through a complex 1-independent redox/corepressor module. *Cell Rep*. 2020;30(6):1735-52.e7.
  29. Orecchioni S, Reggiani F, Talarico G, et al. The biguanides metformin and phenformin inhibit angiogenesis, local and metastatic growth of breast cancer by targeting both neoplastic and microenvironment cells. *Int J Cancer*. 2015;136(6):E534-44.
  30. Guo Z, Zhao M, Howard EW, Zhao Q, et al. Phenformin inhibits growth and epithelial-mesenchymal transition of ErbB2-overexpressing breast cancer cells through targeting the IGF1R pathway. *Oncotarget*. 2017;8(36):60342-57.
  31. Peng M, Deng J, Zhou S, et al. Dual inhibition of pirarubicin-induced AKT and ERK activations by phenformin sensitively suppresses bladder cancer growth. *Front Pharmacol*. 2019;10:1159.
  32. Wang Y, Meng Y, Zhang S, et al. Phenformin and metformin inhibit growth and migration of LN229 glioma cells in vitro and in vivo. *OncoTargets Ther*. 2018;11:6039-48.
  33. Petiot A, Conti FJ, Grose R, et al. A crucial role for Fgfr2-IIIb signalling in epidermal development and hair follicle patterning. *Development*. 2003;130(22):5493-501.
  34. Revest JM, Suniara RK, Kerr K, et al. Development of the thymus requires signaling through the fibroblast growth factor receptor R2-IIIb. *J Immunol*. 2001;167(4):1954-61.
  35. Yu K, Xu J, Liu Z, et al. Conditional inactivation of FGF receptor 2 reveals an essential role for FGF signaling in the regulation of osteoblast function and bone growth. *Development*. 2003;130(13):3063-74.
  36. Colvin JS, Bohne BA, Harding GW, et al. Skeletal over growth and deafness in mice lacking fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet*. 1996;12(4):390-7.
  37. Kunii K, Davis L, Gorenstein J, et al. FGFR2-amplified gastric cancer cell lines require FGFR2 and Erbb3 signaling for growth and survival. *Cancer Res*. 2008;68(7):2340-8.
  38. Moffa AB, Ethier SP. Differential signal transduction of alternatively spliced FGFR2 variants expressed in human mammary epithelial cells. *J Cell Physiol*. 2007;210(3):720-31.
  39. Tyulyandina A, Demidova I, Gikalov M, et al. Role of FGFR2 amplification in prognosis of patients with ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2018;29:viii354-5.
  40. Katoh Y, Katoh M. FGFR2-related pathogenesis and FGFR2-targeted therapeutics. *Int J Mol Med*. 2009;23(3):307-11.
  41. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes care*. 1992;15(6):755-72.
  42. Janzer A, German NJ, Gonzalez-Herrera KN, et al. Metformin and phenformin deplete tricarboxylic acid cycle and glycolytic intermediates during cell transformation and NTPs in cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111(29):10574-9.
  43. Miskimins WK, Ahn HJ, Kim JY, et al. Synergistic anti-cancer effect of phenformin and oxamate. *PloS one*. 2014;9(1):e85576.

# Anizometropik ve İzoametropik Ambliyopili Olguların Kapama Tedavisi Sonuçlarının Karşılaştırılması

## The Comparison of Occlusion Therapy Results in Anisometropic and Isoametropic Amblyopia Cases

Baybars Barış BAŞAR<sup>1</sup>, Vuslat GÜRLÜ<sup>2</sup>, Göksu ALAÇAMLI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fethiye Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Muğla

<sup>2</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Edirne

<sup>3</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Muğla

### Öz

Anizometropik ve izoametropik ambliyopili olgu gruplarında kapama tedavisi sonuçlarını karşılaştırmak amacıyla; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ortopatik biriminde anizometropik veya izoametropik ambliyopi tanısıyla kapama tedavisi uygulanmış 74'ü anizometropik ve 73'ü izoametropik, toplam 147 ambliyop olguya ait dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan olguların ilk muayenelerine ve kapama tedavisi sonuçlarına ait bulgular, her iki ambliyopi grubunda birbirleri ile karşılaştırıldı ve kapama tedavisinin başarısını etkileyen faktörler araştırıldı. Olguların ambliyopi tespit yaşları medyan değerleri; izoametropik ambliyopi olgu grubunda 7.00, anizometropik ambliyopi olgu grubunda ise 7.50 yıl idi. Anizometropik ambliyoplarda izoametropik olgulara göre tanı yaşının daha yüksek, başlangıç görme keskinliğinin daha düşük ve kapama sürelerinin daha uzun olduğu tespit edildi. Tedavi sonucu üzerine etkili parametreler birlikte değerlendirildiğinde; tüm olgularda tedaviye başlama yaşının, kapama süresi ve tedavi süresinin başarı üzerine etkisi olmadığı, ilk görme keskinliğinin ise tedavi başarısını etkileyen en önemli faktör olduğu saptandı. Sonuç olarak, anizometropik ve izoametropik ambliyopili olgu grupları arasında ambliyopi tespit yaşları, ilk muayenedeki görme keskinlikleri ve uygulanan kapama süreleri farklılık göstermekle birlikte, kapama tedavisinin başarısı açısından iki olgu grubu arasında farklılık bulunmamıştır. **Anahtar Kelimeler:** Anizometropik Ambliyopi, İzoametropik Ambliyopi, Kapama Tedavisi

### Abstract

In order to compare the results of occlusion therapy 147 patients with amblyopia who had been followed in the orthoptic department of Trakya University Ophthalmology Clinic were included in the study. The results of the occlusion therapy was compared between two amblyopia groups and the factors effecting the success of occlusion therapy were examined. 74 patients were diagnosed as anisometropic amblyopia and 73 patients were diagnosed as isoametropic amblyopia. In isoametropic amblyopia group median amblyopia diagnose age was 7.00 and in anisometropic amblyopia group median amblyopia diagnose age was 7.50 years. In anisometropic amblyopia group; diagnose age was higher, first visual acuity was lower and the duration of occlusion therapy was longer than the isoametropic amblyopia group. We found that the start of occlusion therapy age, daily duration of occlusion and total therapy time were not effecting the success of therapy. The first visual acuity was the most important factor that was effecting the success of occlusion therapy. As a result, in anisometropic and isoametropic amblyopia patients, amblyopia diagnose age, visual acuity at the first examination and the duration of occlusion showed differences. We found no difference between two groups in terms of occlusion therapy success.

**Keywords:** Anisometropic Amblyopia, Isoametropic Amblyopia, Occlusion Therapy

### Giriş

Yunanca amblyos (tembel) ve opsi (görme) kelimelerinden oluşan "ambliyopi" genel bir tanım ile görme tembelliğini ifade eder (1). Ambliyopi, kırılma kusuru düzeltilmesi ile giderilemeyen, optik eksen ve makulada görmeyi azaltacak herhangi bir patolojinin bulunmadığı, görmenin azalmasına neden olan ancak erken tanı ve tedavi ile düzelebilen nöroanatomik ve nörofizyolojik bir oftalmolojik problemdir (1). Ambliyopi, çocukluk döneminde fark edilip tedavi edilmez ise görme düzeyinin

yaşam boyu düşük kalmasına neden olmaktadır (1-6).

Ambliyopi konusunda yapılan prevalans çalışmalarında farklı yaş gruplarında %0.5 ile %5.4 arasında değişen oranlar saptanmıştır. Genel popülasyonda ambliyopi görülme sıklığı %1-4 olarak belirtilmektedir. Günümüzde geniş popülasyonda yapılan ambliyopi çalışmalarında, iyi tıbbi hizmet alan grupta ambliyopi sıklığı %1.6-3.6 arasında olup düşük tıbbi hizmet alan grupta bu oran çok daha yüksektir (2,4,5,7).

Ambliyopi tedavisine ne kadar erken yaşta başlanırsa, binoküler tek görme ve derinlik hissi o kadar iyi gelişmektedir (2,5,7). Binoküler görme erken infantil dönemde, stereopsis ise 3-6 ay civarında gelişmeye başlar (1,2,5,8). Kritik periyodun insanlarda ne zaman sona erdiği tam olarak açıklanamamıştır, fakat sensitivitenin giderek azalmakla birlikte 6-12 yaşa kadar uzadığı düşünülmektedir (8). İlk 2 yılda ambliyopiye karşı hassasiyet en üst düzeydedir (9). Yapılan çalışmalarda kritik dönemin oküler opasiteler için ilk 6 yıl, anizometropi için 8 yıl, şaşılık için ise yaşamın ilk 7 yılı olduğu belirtilmiştir (1,2,5,10,11).

	ORCID No
Baybars Barış BAŞAR	0000-0003-2202-6335
Vuslat GÜRLÜ	0000-0001-5650-2075
Göksu ALAÇAMLI	0000-0001-5013-9981

Başvuru Tarihi / Received:	17.12.2021
Kabul Tarihi / Accepted :	26.06.2022

Adres / Correspondence :	Baybars Barış BAŞAR Fethiye Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Fethiye, Muğla
e-posta / e-mail :	barisbasar@hotmail.com

Sen (2,5,12) ilk 3 ayda görme sisteminin nisbeten dayanıklı olduğu, 3-36 ay arasında en hassas olduğu, 36. aydan sonra giderek hassasiyetin azaldığını belirtmiştir.

Ambliyopi oluşumuna yol açan durumlar izoametropi, anizometropi, şaşılık ve deprivasyondur. Bu nedenler arasında bulunan anizometropide iki göz arasında kırılma kusuru değerleri farklı olup yüksek kırılma kusuru olan gözde ambliyopi gelişmekte iken, izoametropide ise, var olan kırılma kusuru her iki gözde de ambliyopi gelişmesine neden olmaktadır (1,2,5). Hayatın erken dönemlerinde anormal görsel algılamalara yol açan nörofizyolojik ve anatomik patolojilerin düzeltilebilmesine göre ambliyopi, fonksiyonel (reversible-geri dönüşlü) ve organik (irreversible-geri döndürülemeyen) olarak ikiye ayrılabilir (1,4,5,13). Etiyolojik nedene göre ambliyopi sınıflaması şöyledir:

- 1) Şaşılık (Strabismus) Ambliyopisi
- 2) Refraktif Ambliyopi
  - Anizometropik Ambliyopi
  - İzoametropik Ambliyopi
- 3) Deprivasyon Ambliyopisi
- 4) İdiopatik Ambliyopi
- 5) Organik Ambliyopi
- 6) Nistagmusa bağlı Ambliyopi

Ambliyopi, manifest şaşılıklarda kayan gözdeki görüntünün sürekli baskılanması sonucu ortaya çıkar. Sonradan ve ileri yaşlarda ortaya çıkan şaşılığın neden olduğu binoküler sonuçlar konfüzyon ve diplopidir. Çocukluk döneminde ise kısa süre sonra kayan gözde supresyon gelişerek o taraftaki görüntü, binoküler görme koşullarında ortadan kaldırılır ve bunun sonucunda ambliyopi gelişir (14,15).

Şaşılık ambliyopisi daima tek taraflıdır. Alternan fiksasyon ve intermittan ekzotropiyada ambliyopi oluşmaz (5,15).

Anizometropi çeşitli yayınlarda iki göz arasında 0.5-2 Diyoptri (D) üzerinde refraksiyon farkı bulunması olarak ifade edilmektedir (16-20). Anizometropik ambliyopide fiksasyon noktasından çıkan odaklanmış ve odaklanmamış görüntüler bir gözün foveasında bulanık bir görüntü oluşturmakta, birbiri üzerine binen net ve bulanık görüntüye bağlı olarak bulanık gören göz aleyhine anormal binoküler etkileşim gelişmekte ve bu da foveanın inhibisyonuna neden olmaktadır (1).

İzoametropik ambliyopi, düzeltilmeyen kırma kusuru varlığında bir veya iki gözde ortaya çıkar. Buradaki mekanizma eşit olmayan retinal görüntülerin oluştuğu anizometropik ambliyopiden farklıdır. İki taraflı +5 D üzerindeki hipermetropi ve -10 D üzerindeki miyopi buna örnektir (2,21,22).

Deprivasyon ambliyopisi, hayatın erken döneminde herhangi bir görsel inhibisyonun ya da yetersiz görsel stimülasyonun görme gelişiminde aksamaya neden olmasını ifade eder. Erken çocukluk döneminde konjenital ve travmatik

katarakt, yaygın kornea opasiteleri, üveit, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı gibi optik saydamlığı bozan durumlar, blefaropitozis, konjenital pitozis, kavernöz hemanjiom gibi kapakların görme eksenini örttüğü durumlarda retinal görüntünün oluşmasında yetersizlik sonucu ortaya çıkan ambliyopi türüdür (2,5,9,23).

İdiopatik Ambliyopi, ambliyojenik hiçbir faktörün saptanamadığı tek taraflı ve nadir görülen bir ambliyopi türüdür. Klinik olarak bu hastalarda aktif supresyon vardır (1).

Organik Ambliyopi, bir patolojinin izlenemediği ancak görme keskinliğinin düşük olduğu gözlerde suboftalmoskopik morfolojik değişiklikler olabileceği düşünülmelidir (1,5).

Nistagmusa Bağlı Ambliyopi, anormal göz hareketleri olan olgularda ambliyopi gelişimi gözlenir fakat bu olgulardaki neden-sonuç ilişkisi tam olarak anlaşılammıştır (1).

Ambliyopi tedavisinde temel prensip, görmesi düşük olan ve binoküler görme koşullarında etkin olmayan gözün daha fazla uyarı almasını sağlayarak görme keskinliğini ve kalitesini arttırmaya çalışmaktır. Günümüzde kullanılan tedavi yöntemleri arasında iyi gören gözün ışık ve şekil görmesine engel olacak şekilde bir bantla kapatılarak, ambliyop gözün çalıştırılması yani 'kapama tedavisi' en etkin yöntem olarak kabul edilmektedir (1,2,4,5,24).

Ambliyopi tedavisi hekim, aile ve çocuk arasında iş birliği ve uzun süreli takip gerektiren bir sağlık sorunudur. Genel anlamda tüm ambliyopi olgularında tedavi 10-12 yaşına kadar devam ettirilmelidir (9).

Net retinal görüntü oluşturulması tedavinin birinci basamağını oluşturmaktadır. Farklı ambliyopi tiplerinin tedavisinde ilk yapılması gereken hastanın var olan kırılma kusurunun tam olarak düzeltilmesidir (2,4,24,25). Kapama Tedavisi, Penalizasyon, CAM Vizyon Stimülatör, Pleoptik Tedavi, İlaç Tedavisi, sayılabilecek tedavi seçenekleri arasındadır (26,27).

Literatürde kapama tedavisi ile ilgili yapılmış çalışmalarda kapama tedavisinin etkinliği (24,28-32) ve farklı kapama sürelerinin sonuç görme keskinliğine etkisi (33-34), tedavi sonrası görmenin tekrar azalma riski (35) ve tedavinin başarısını etkileyen faktörler (13,31,32) üzerinde durulmuştur. Ancak, bu çalışmalarda genellikle anizometropik ve strabismik ambliyopili olgu grupları değerlendirmeye alınmış, literatürde şaşılığı olmayan izoametropik ambliyopili olgulara ait özellikler ve kapama tedavisinin başarısını etkileyen faktörleri araştıran sadece 1 tane çalışma olduğu görülmüştür (36). Literatür tarandığında, şaşılığı olan izoametropik ambliyopili olguların kapama tedavisinin başarısını etkileyen faktörleri araştıran yine sadece 1 tane çalışma olduğu fark edilmiştir (37).

Bu çalışmanın amacı, anizometropik ve izoametropik olgu gruplarının klinik özelliklerini, kapama tedavisi sonuçlarını karşılaştırmak ve tedavi sonuçlarını etkileyen faktörleri araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Ortoptik Biriminde Nisan 1992- Mayıs 2008 tarihleri arasında, 74'ü anizometropik ve 73'ü izoametropik, toplam 147 olgu değerlendirildi. Çalışmaya;

-Anizometropik veya izoametropik ambliyopi tanısı almış,

-Tanı aldıktan sonra kırılma kusuru düzeltilmiş ve birlikte kapama tedavisi başlanmış,

-Görme keskinlikleri Snellen eşeli ile ölçülebilmemiş,

-En az 6 ay süre ile izlenmiş olan olgular alındı.

Bu koşullar dışında, başvuru öncesinde ambliyopi tedavisi görmüş olanlar ve foveolar fiksasyonu bulunmayan olgular çalışma kapsamında dışarı tutuldu.

Çalışmaya başlamadan önce 2009/52 protokol no.lu bu çalışma için 26.02.2009 tarihinde, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'nun onayı (Karar No: 04/26) alındı.

İlk muayenesinde organik bir nedeni olmaksızın düzeltilmiş görme keskinliği 8/10'un (0.8) altında olan gözler ambliyop olarak tanımlandı. Ambliyopi tespit edilen olgulardan her iki gözünün sferik ve/veya silindirik değerleri arasında 1 D'den fazla kırılma kusuru farkı olanlar anizometrop, 1 D'den az kırılma kusuru farkı olanlar ise izoametrop olarak değerlendirildi. Bu tanımlara uyan anizometropik ve izoametropik ambliyopili olgular çalışmaya alınarak iki grup oluşturuldu.

Olguların yaşları, cinsiyetleri ve ambliyopinin lateralitesi, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri kaydedildi.

Olguların ilk muayene esnasında ölçülen görme keskinliği düzeyleri ve yaşları göz önüne alınarak günlük kapama süreleri belirlendi. Kapama için ışık geçirmeyecek nitelikte ve periküler alanda cilde yapışan kapama bantları kullanıldı. Kapama normal gören göze, iki gözde de ambliyopi varsa bir gün sağ diğer gün sol göze olmak üzere alternan (değişmeli) olarak uygulanmıştı.

Son muayenede en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri kaydedildi.

Son muayenede ölçülen düzeltilmiş görme keskinliği ile ilk muayenede ölçülmüş olan düzeltilmiş görme keskinliği arasındaki fark göz önüne alınarak kapama tedavisinin başarısı derecelendirilmiştir:

-Tam başarılı: Tedavi süresi sonunda görme keskinliği değeri 9/10 (0.9) ve 10/10 (1.0) düzeyine ulaşmış olgular.

-Kısmi başarılı: Tedavi süresi sonunda görme keskinliği değeri 9/10 (0.9) ve 10/10 (1.0) düzeyine ulaşmamış, ancak başlangıç değerine göre en az 2 sıra görme keskinliği artışı sağlanmış olgular.

-Başarısız: Tedavi süresi sonunda görme keskinliği değeri artmamış olgular.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'nde Minitab Inc. (Seri No: WPC 1331.0997) paket programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, kategorik veriler sayı ve yüzde, nicel veriler ise normal dağılım durumunda ortalamaya (standart sapma), normal olmayan dağılım durumunda ise medyan (çeyreklik açıklığı) olarak ifade edilmiştir. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanılmıştır. Kantitatif verilerin değerlendirmesinde normal dağılıma uyup uymadığı histogram, P-P grafikleri ile Kolmogorov Smirnow veya Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan verilerin ikili karşılaştırmalarda t-testi, normal dağılıma uymayan verilerin ikili karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney-U testi uygulanmıştır. Görme keskinlik düzeyinde değişim düzeyi; normal dağılım durumunda eşleştirilmiş t-testi ile, normal olmayan dağılım durumunda ise Wilcoxon işaretli-sıralar testi ile değerlendirilmiştir. Tedavi başarısında etkili olabilecek potansiyel faktörlerin değerlendirilmesi için lojistik regresyon analizi ile yapılmıştır. Çalışmada anlamlılık düzeyi  $p \leq 0.05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Anizometropik ve izometropik ambliyopili olgu gruplarında kapama tedavisi sonuçlarını etkileyen faktörleri araştırdığımız bu çalışmaya 74'ü (%50.3) anizometropik ambliyopi ve 73'ü (%49.7) izoametropik ambliyopi tanısı ile tedavi edilmiş, çalışma koşullarına uyan 147 olgunun 224 ambliyop gözü alındı. Anizometropi grubunda 7 olgunun, anizometropiye ilave olarak, iki gözlerinde de ambliyopi mevcuttu. İzoametropik grupta, 3 olgunun tek gözlerinde görmeleri tamdı. Olguların 89'u (%60.6) erkek ve 58'i (%39.4) kadın idi. 224 ambliyop gözden 108'i sağ, 116'sı sol gözdü (Tablo 1).

Cins ve ambliyop lateralitesi açısından ambliyopi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı (sırasıyla  $p=0.660$ ,  $p=0.769$ ) (Tablo1).

Çalışmaya alınan tüm olgular ele alındıklarında, olgularının kapama tedavisine başlama yaşları medyan değeri, izoametropik ambliyopi grubunda 7.00, anizometropik ambliyop grupta ise 7.50 yıl idi. İzoametrop ve anizometrop olgu grupları kapama tedavisine başlama yaşları açısından

karşılaştırıldığında; aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0.003$ ) (Tablo 2).

Olguların ilk muayenelerinde tam düzeltme ile ölçülen görme keskinliği medyan değerleri ele alınarak değerlendirme yapıldığında; izoametropik ambliyop grupta görme keskinliği medyan değeri 0.60, anizometrop ambliyop grupta ise 0.40 idi (Tablo 2). İlk başvuru görme keskinliği medyan değerleri karşılaştırıldığında, izoametrop ve anizometrop ambliyopili olgu grupları arasında başlangıç görme keskinlikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0.001$ ) (Tablo 2).

Olgulara uygulanan kapama tedavisinin süresi medyan değer olarak; izoametropik ambliyopi

grubunda 29.00 ay, anizometropik ambliyopi grubunda ise 22.00 ay olup, tüm olgularda ise 25.00 idi. İzoametropik ve anizometropik ambliyop olgu gruplarının tedavi sürelerinin medyan değerleri açısından karşılaştırılması sonucunda, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p=0.003$ ) (Tablo 2).

Kapama tedavisi sonunda tam düzeltme ile ölçülen görme keskinliği medyan değeri; izoametrop grupta 1.00 iken anizometrop grupta 0.80 olarak ölçülmüştü (Tablo 2). Ulaşılan ortalama görme keskinliği açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0.005$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1.** Olguların demografik özellikleri

	Anizometropik Olgular	İzoametropik olgular	Toplam	p değeri*
	Olgu Sayısı (%)	Olgu Sayısı (%)	Olgu Sayısı (%)	
<b>Cinsiyet</b>				
<b>Erkek</b>	43 (%29.2)	46 (%31.4)	<b>89 (%60.6)</b>	0.660
<b>Kadın</b>	31 (%21.1)	27 (%18.3)	<b>58 (%39.4)</b>	
<b>Toplam</b>	<b>74 (%50.3)</b>	<b>73 (%49.7)</b>	<b>147</b>	
<b>Göz</b>	<b>Göz Sayısı (%)</b>	<b>Göz Sayısı (%)</b>	<b>Göz Sayısı (%)</b>	
<b>Sağ</b>	38 (%17.0)	70 (%31.2)	<b>108 (%48.2)</b>	0.769
<b>Sol</b>	43 (%19.2)	73 (%32.6)	<b>116 (%51.8)</b>	
<b>Toplam</b>	<b>81 (%36.2)</b>	<b>143 (%63.8)</b>	<b>224</b>	

\*: Ki-kare testi

**Tablo 2.** Olguların kapama tedavisine başlanılan yaşları, olguların kapama tedavisi süresi, olguların ilk görme keskinliği ve olguların son görme keskinliği

	İzoametropik Ambliyopi Grubu	Anizometropik Ambliyopi Grubu	p değeri
<b>Kapama Tedavisine Başlanılan yaş (yıl) (Medyan Değer)</b>	7.00	7.50	0,003*
<b>Kapama Tedavisi Süresi (ay) (Medyan Değer)</b>	29.00	22.00	0,003*
<b>İlk Görme Keskinliği (Medyan Değer)</b>	0.60	0.40	0.001*
<b>Son Görme Keskinliği (Medyan Değer)</b>	1.00	0.80	0.005*

\*: Mann-Whitney U testi

Olguların kapama tedavisi süresi sonunda ulaştıkları görme keskinliği düzeylerine göre yapılan başarı değerlendirmesi sonucunda 131 (%58.5) göz tam başarılı, 74 (%33) göz kısmi başarılı ve 19 (%8.5) göz de başarısızdı. Ambliyopi tipleri içinde başarı oranları ayrı ayrı değerlendirildiğinde izoametropik ambliyopide 143 gözün 84'ü (%58.7) tam başarılı, 47'si (%32.9) kısmi başarılı, 12'si (%8.4) başarısız bulundu. Anizometropik ambliyopi grubunda ise 81 gözün 47'si (%58.0) başarılı, 27'si (%33.3) kısmi başarılı ve 7'si (%8.7) başarısız olarak değerlendirildi (Tablo 3).

Olgu gruplarına göre başarı oranları karşılaştırıldığında, izoametropik ve anizometropik

olgu grupları arasında başarıya ulaşma açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p=0.059$ ) (Tablo 3).

Başarı düzeyini etkileyebilecek faktörlerin tümü (ilk görme keskinliği, kapama tedavi süresi, yaş, cinsiyet, kapama tedavisine başlanılan yaş) birlikte değerlendirildiğinde; izoametropik ambliyop grupta, ilk görme keskinliği ve tedavi süresinin başarı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi ( $p=0.000$ ,  $p=0,010$ , sırasıyla) olduğu saptanırken; anizometropik ambliyop grupta sadece ilk görme keskinliğinin istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu tespit edildi ( $p=0.000$ ) (Tablo 4).

**Tablo 3.** Olgu gruplarına göre başarı oranları

Olgu grupları	Tam Başarılı Göz Sayısı (%)	Kısmi Başarılı Göz Sayısı (%)	Başarısız Göz Sayısı (%)	P değeri*
Anizotropik Olgular	47 (%58.0)	27 (%33.3)	7 (%8.7)	0.059
İzoametropik Olgular	84 (%58.7)	47 (%32.9)	12 (%8.4)	
Tüm olgular	131 (%58.5)	74 (%33)	19 (%8.5)	

\*: Ki-kare testi

**Tablo 4.** Olgu Gruplarında, başarı düzeyini etkileyebilecek faktörlerin, lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	B	SE	Wald	p değeri	OR
<b>İzoametropik Ambliyopi Grubu</b>					
Yaş	-0.93	0.67	1.90	0.170	0.40
Cinsiyet	0.14	0.49	0.08	0.770	1.15
İlk Görme Keskinliği	10.72	2.00	28.71	<b>0.000</b>	45453
Kapama Tedavisine Başlanılan yaş (yıl)	0.67	0.65	1.09	0.300	1.96
Kapama Tedavisi Süresi (ay)	0.15	0.06	6.30	<b>0.010</b>	1.16
<b>Anizotropik Ambliyopi Grubu</b>					
Yaş	-0.72	1.36	0.28	0.600	0.49
Cinsiyet	-0.59	0.87	0.47	0.490	0.55
İlk Görme Keskinliği	8.57	2.82	9.22	<b>0.000</b>	5257
Kapama Tedavisine Başlanılan yaş (yıl)	0.76	1.33	0.33	0.570	2.15
Kapama Tedavisi Süresi (ay)	0.07	0.12	0.35	0.560	1.07

B: Regresyon katsayısı, SE: Standart Hata, OR: Odds oranı

## Tartışma

Kapama tedavisinin amacı sağlam gözün görme olayındaki etkisinin ortadan kaldırılması, az gören gözün kullanılmaya zorlanması ve ambliyop göze mümkün olan en kısa sürede en net foveal görüntünün sağlanmasıdır (2-4,25,38,39).

Literatürde, kapama tedavisi başarısı üzerine yapılmış yayınlarda olgu grupları genellikle anizotropik ve/veya strabismik olgulardan oluşmakta (24,28-34,40-47), şaşılığı olmayan izoametropik ambliyopili olgularla ilgili diğer ambliyopi olgu grupları ile kapama tedavisi sonuçlarını ve başarısını karşılaştıran sadece 1 yayın bulunmaktadır (36). Biz, çalışmamızda anizotropik ve izoametropik olguları birlikte değerlendirerek, bu iki olgu grubundan elde ettiğimiz sonuçları birbiri ile karşılaştırdık.

Literatürdeki okul tarama çalışmalarında ambliyopinin sol gözlerde ve erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (48,49). Araştırmamızda, izoametropik ve anizotropik olgu gruplarımız arasında, cinsiyet ve ambliyopi lateralitesinin anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü. Bu sonuç, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu idi.

Olgularımızın tedaviye başlama yaşları değerlendirildiğinde, anizotropik ambliyopik olguların yaş ortalamalarının, izoametropik gruba göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu sonuç, izoametropik ambliyopide genellikle iki gözde, anizotropik ambliyopide ise çoğunlukla tek gözde bulanık görme olması nedeniyle izoametropik ambliyopilerin daha erken yaşta oftalmologlara başvurduğu gerçeğini doğrulamaktadır.

İlk başvuru görme keskinliği medyan değerleri karşılaştırıldığında, izoametrop ve anizotrop ambliyopili olgu grupları arasında başlangıç görme

keskinlikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, izoametropik gruptaki değerlerin daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum, anizotropinin ambliyopi derinliğini artırması sonucunda ilk görme keskinliğinin düşük olmasına bağlandı.

Olgulara uygulanan kapama tedavisinin süresi medyan değer olarak; izoametropik ambliyopi grubunda 29.00 ay, anizotropik ambliyopi grubunda ise 22.00 ay olup, tüm olgularda ise 25.00 idi. Arıkan ve ark. (31) anizotropik, strabismik ve mikst ambliyopili olgularda kapama tedavisi sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında ortalama tedavi süresi 3 yıl 2 ay (6 ay-10 yıl) idi. Benzer bir çalışmada da ortalama tedavi süresi 55.7±39.5 (28-120) ay olarak bildirilmiştir (32). Çalışmamızda, izoametropik ambliyop olguların anizotropik olgulara göre ortalama tedavi süreleri anlamlı olarak daha uzun bulundu. Bu sonuç, izoametropik ambliyop olguların anizotropik olgulara oranla daha erken yaşta kapama tedavisine başlamış olmaları nedeni ile tedavi ve takip sürelerinin daha uzun olması ile ilişkilendirildi.

Kapama tedavisi sonunda izoametropik ambliyopi grubunda son görme keskinliği medyan değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu durum, anizotropinin ambliyopi derinliğini artırması sonucunda ilk görme keskinliğinin düşük olması ve bunun neticesinde tedavi sonrası görme keskinliği düzeylerinin izoametropik ambliyopili olgular seviyesine ulaşamadığını düşündürmektedir.

Olgular kapama tedavisi sonunda ulaştıkları görme keskinliği düzeylerine göre, 3 farklı başarı sınıflaması yapılarak değerlendirildi: Tam başarılı, kısmi başarılı ve başarısız. Tedavi süresi sonunda tüm olgularda başarı oranları; tam başarılı %58.5, kısmi başarılı %33 ve başarısız %8.5 şeklinde idi. Olgularımızın %91.5'inde görme keskinliğinde en

az 2 sıra ve daha fazla artış olduğu görüldü. Başarı düzeylerinin dağılımı, izoametropik ambliyopi grubunda sırasıyla, %58.7, %32.9, %8.4; anizometropik ambliyopi grubunda ise sırasıyla %58, %33,3 ve %8.7 olarak bulundu.

Arıkan ve ark. (31) başarı kriteri olarak tedavi sonunda derin ambliyopili olgularda görme keskinliğinin 0.5'in üzerinde olması, geri kalan olgularda ise iki göz arasında görme keskinliği farkının 0.1 veya daha az olmasını kabul etmişler ve anizometropik ambliyopili 13 olguda %65 başarı oranı bildirmişlerdir. Uzunel ve ark. (32) anizometropik 12 olguda %75 oranında en az iki sıra görme keskinliği artışı sağladıklarını bildirmişlerdir. Flynn ve ark. (28) 23 çalışmanın verilerini değerlendirdikleri meta-analiz raporunda, başarı kriteri olarak 0.5 ve üzeri görme keskinliğini kabul etmişler ve olguların %74.3'ünde bu düzeye ulaşmışlardır. Lee ve Isenberg (30) 26 anizometropik ambliyopili olgunun 25'inde (%96.2) tedavi sonunda görme keskinliğinde en az 2 sıra artış sağlamışlardır. Chekitaan ve ark. (50) 100 anizometropik olgunun tedavi sonunda %52'sinde 6/9 ve daha iyi görme keskinliğine ulaşmışlardır. Kutschke ve ark. (17) 124 anizometropik ambliyopili olguda, başarı kriteri olarak tam görme keskinliğine ulaşmayı hedeflemişler ve %18 oranında başarılı olmuşlardır. Beardsell ve ark. (51) 79 anizometropik olgunun; %95'inde 6/9 ve üstü, %100'ünde de 0.5 ve üstünde görme keskinliği başarıları elde etmişlerdir. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere literatürdeki çalışmalar arasında başarı düzeyleri arasındaki farklılık; tanımlanan başarı kriterleri arasındaki fark ve olguların yaş, ambliyopi tipi ve derinliklerinin ayrı ayrı olmasıyla ilişkilendirildi.

Literatürde, ambliyopi tipinin başarı düzeyine etkisinin irdelendiği çalışmalarda, olgu gruplarının daha çok anizometropik ve strabismik ambliyopili hastalardan oluştuğu görülmektedir. Lee ve Isenberg (30) ambliyopi tiplerindeki başarı düzeylerinin, (anizometropik ve strabismik) en az 2 sıra görme keskinliği artışı açısından, birbirleriyle farklılık göstermediğini belirtmişlerdir. Arıkan ve ark. (31) en yüksek başarı oranını (%65) anizometropik ambliyopili olgularda, en düşük başarı düzeyini (%41.03) strabismik-anizometropik olgularda elde etmişler ve ambliyopi tipleri arasında başarı açısından fark olmadığını gözlemlemişlerdir. Scott ve ark. (52), tedavi sonrası ambliyopi tiplerinin (anizometropik ve strabismik) sonuç görme keskinliğini etkilemediğini ifade etmişlerdir. Mazow ve ark. (24), Uzunel ve ark. (32), Repka ve ark. (53) strabismik ve anizometropik ambliyoplarda tedavi sonunda benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Tacagni ve ark (43) ve Levartovsky ve ark (45), kapama tedavisi sonrasında, sadece anizometropik olgularda, anizometropik ve şaşılığı olan olgulara göre daha fazla görme keskinliği kazanımı elde etmişlerdir. Beardsell ve ark. ise (46), kapama tedavisi sonrasında, anizometropik grupta, şaşılığı olan

olgulara göre daha fazla görme kazanımı elde etmişlerdir (46). Literatürde, bizim olgu gruplarımıza en çok benzeyen tek çalışmadaki araştırmacılardan Rutstein ve ark. (36), izoametropik grupta, anizometropik gruba göre daha fazla görme kazanımı elde etmişlerdir. Bu çalışmada, görme kazanımı, izoametropik grupta istatistiksel olarak anlamlı iken, anizometropik gruptaki artış istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmamıştır (36). Bu sonuç, bizim kendi çalışmamızda elde ettiğimiz, izoametropik gruptaki daha yükseğe çıkan son görme keskinliklerine benzer olarak elde edilmiştir. Rutstein, çalışmasında, gruplar arasında, başarı düzeyleri açısından bir karşılaştırma yapmamıştır. Bizim çalışmamızda da izoametropik ve anizometropik olgularımızda tedavi sonrası başarı düzeyi açısından farklılık görülmedi.

Mazow ve ark. (24), Beardsell ve ark. (51) ilk görme keskinliğinin tedavi sonrası başarıyı etkileyen önemli bir parametre olduğunu ifade etmişlerdir. Arıkan ve ark. (31), Uzunel ve ark. (32) yaptıkları çalışmalarda, tedavi başlangıcındaki görme keskinliği düzeyinin ambliyopi tedavisinde başarıyı belirleyen en önemli faktör olduğunu ve tedavi başlangıcındaki görme düzeyi ne kadar düşük ise, tedavi sonrasında görme düzeyindeki artışın daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumu; görme keskinliği tedavi öncesinde yüksek olan olgularda, tedaviyle ulaşılacak görme düzeyinin tedavi öncesindeki düzeye daha yakın olması ile açıklamışlardır. Çalışmamızda da ilk görme keskinliği ile başarı düzeyi arasında kuvvetli korelasyon olduğu görüldü. İlk görme keskinliği değeri arttıkça başarı düzeyinin de arttığı saptandı.

Mazow ve ark. (24) ambliyopi tedavi yöntemlerini değerlendirmek üzere hazırlayıp 9 ayrı merkeze ulaştırdıkları anket sonucunda tedavinin etkinliğinin; ambliyopik gözün tedavi öncesi görme keskinliği, uygulanan kapama yöntemi ve tedavinin süresi ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Arıkan ve ark. (31) tedavi sonucunu etkileyebilecek parametreleri çoklu regresyon analizi ile değerlendirmiş ve tedaviye başlangıç yaşı ne kadar küçükse, tedavi öncesi görme keskinliği düzeyi ne kadar yüksekse ve kapama süresi ne kadar uzunsa sonuç görme keskinliğinin o kadar yüksek olduğunu rapor etmiştir. Olgu gruplarında değerlendirildiğinde ise tek etkin faktörün başlangıç görme keskinliği düzeyi olduğunu belirtmiştir. Uzunel ve ark. (32) çalışmalarında aynı sonuca varmıştır. Çalışmamızda ise izoametropik ambliyop olgu grubunda kapama tedavisi başarısının, ilk görme keskinliği yüksek ve tedavi süresi kısa olan olgularda daha yüksek olduğu görüldü. Anizometropik grupta ise ilk görme keskinliğinin tedavi başarısını etkilediği saptandı.

Sonuç olarak, anizometropik ve izoametropik ambliyopi gruplarını karşılaştıran daha önce sadece bir çalışmanın olduğu literatüre katkı anlamında yapmış olduğumuz bu çalışmamızda, anizometropik ve izoametropik olgu gruplarında, kapama tedavisi

başarısını etkileyen en önemli faktörün tedavi öncesi görme keskinliği olduğu saptandı.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmaya başlamadan önce 2009/52 protokol no.lu bu çalışma için 26.02.2009 tarihinde, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'nun onayı (Karar No: 04/26) alındı.

## Kaynaklar

1. Von Noorden GK. Amblyopia. In: Lampert R. (Eds). Binocular vision and ocular motility. 6th ed. St Louis: CV Mosby Company; 2002. p.246-97.
2. Blair K, Cibis G, Gulani AC. Amblyopia. 2021 Aug 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 28613640.
3. Sen S, Singh P, Saxena R. Management of amblyopia in pediatric patients: Current insights. Eye. 2022;36(1):44-56.
4. Birch EE, Kelly KR, Wang J. Recent advances in screening and treatment for amblyopia. Ophthalmol Ther. 2021;10(4):815-30.
5. Koçak G, Duranoğlu Y. Ambliyopi ve tedavisi. Turk Oftalmol Gazetesi. 44(2):227-35.
6. Rutstein RP, Fuhr PS. Efficacy and stability of amblyopia therapy. Optom Vis Sci. 1992;69(10):747-54.
7. Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, et al. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. J AAPOS. 2000;4(4):194-9.
8. Brooks SE. Amblyopia. Ophthalmol Clin North Am. 1996;9:171-84.
9. Sanaç AŞ. Ambliyopi ve tedavisi. Şaşılık ve tedavisi. 2. baskı. Ankara: Pelin Ofset ve Tipo Matbaacılık; 2001. s.83-93.
10. Epelbaum M, Milleret C, Buisseret P, et al. The sensitive period for strabismic amblyopia in humans. Ophthalmology. 1993;100(3):323-7.
11. Hardman Lea SJ, Loades J, Rubinstein MP. The sensitive period for anisometropic amblyopia. Eye. 1989;3(6):783-90.
12. Sen DK. Results of treatment in amblyopia associated with unilateral high myopia without strabismus. Br J Ophthalmol. 1984;68(9):681-5.
13. Cobb CJ, Russell K, Cox A, et al. Factors influencing visual outcome in anisometropic amblyopes. Br J Ophthalmol. 2002;86:1278-81.
14. Sanaç AŞ. Binoküler görmenin değerlendirilmesi. Şaşılık ve tedavisi. 2. baskı. Ankara: Pelin Ofset ve Tipo Matbaacılık; 2001. s.61-81.
15. Özkan SB. Şaşılık ve tedavisi. Aydın P, Akova YA (Editörler). Temel göz hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001. s.427-58.
16. Helveston EM. Relationship between degree of anisometropia and depth of amblyopia. Am J Ophthalmol. 1966;62:757-9.
17. Kutschke PJ, Scott WE, Keech RV: Anisometropic amblyopia. Ophthalmology. 1991;98:258-63.
18. Sen DK. Anisometropic amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1980;17:180-4.
19. Townshend AM, Holmes JM, Evans LS. Depth of anisometropic amblyopia and difference in refraction. Am J Ophthalmol. 1993;116:431-6.
20. Malik SRK, Gupta AK, Choudry S: Anisometropia. Its relation to amblyopia and eccentric fixation. Br J Ophthalmol. 1968;52:773-6.
21. Bengisu Ü. Şaşılık. Göz Hastalıkları. 4. baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 1998. s.232-4.
22. Greenwald MJ. Refractive abnormalities in childhood. Pediatr Clin North Am. 2003;50(1):197-212.
23. Kanski JJ. Strabismus. Clinical Ophthalmology. 4th ed. London: Butterworth-Heinemann Ltd; 1999. p.514-50.
24. Mazow ML, Chuang A, Vital MC, et al. Outcome study in amblyopia: Treatment and practise pattern variations. J AAPOS. 2000;4:1-9.
25. Boniquet-Sanchez S, Sabater-Cruz N. Current management of amblyopia with new technologies for binocular treatment. Vision (Basel). 2021;5(2):31
26. Pamukçu K. Şaşılıkların cerrahi dışı tedavi prensipleri. MN Oftalmoloji. 1997;4:414-9.
27. Güven S, Uzunel D, Köse S, et al. Ambliyopi tedavisinde CAM görme uyarınının etkinliği. Turk Oftalmol Derg. 2007;37(2):149-55.
28. Flynn JT, Schiffman J, Feuer W, et al. The therapy of amblyopia: an analysis of the results of amblyopia therapy utilizing the pooled data of published studies. Trans Ophthalmol Soc. 1998;96:431-50.
29. Ohlsson J, Baumann M, Sjöstrand J, et al. Long term visual outcome in amblyopia treatment. Br J Ophthalmol. 2002;86:1148-51.
30. Lee SY, Isenberg SJ. The Relationship between stereopsis and visual acuity after occlusion therapy for amblyopia. Ophthalmology. 2003;110:2088-92.
31. Arıkan G, Yaman A, Berk T, et al. Ambliyopide kapama tedavisinin etkinliği ve tedavi sonucuna etkili risk faktörleri. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol. 2004;13:150-8.
32. Uzunel D, Güven S, Köse, et al. Ambliyopide kapama tedavisinin etkinliği ve başarıyı etkileyen faktörler. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol. 2007;16:1-8.
33. Singh I, Sachdev N, Brar G, et al. Part time occlusion therapy for amblyopia in older children. Indian J Ophthalmol. 2008;56:459-63.
34. Lee YR, Lee JY. Part-time occlusion therapy for anisometropic amblyopia detected in children eight years of age and older. Korean J Ophthalmol. 2006;20(3):171-6.
35. Holmes JM, Melia M, Bradfield YS, et al. Factors associated with recurrence of amblyopia on cessation of patching. Ophthalmology. 2007;114(8):1427-32.
36. Rutstein RP, Corliss DA. Long-term changes in visual acuity and refractive error in amblyopes. Optom Vis Sci. 2004;81(7):510-5.
37. Migliorini R, Comberiat A.M, Pacella F, et al. Anisometropia and isoametropia associated with microstrabismus: Effectiveness of late anti-amblyopia treatment. Clin Ter. 2019;170(5):e339-44.
38. Pugh M. Foveal vision in amblyopia. Br J Ophthalmol. 1954;38:321-31.
39. Berk AT. Ambliyopi ve tedavisi. Türk Oftalmoloji Derneği Şaşılık Birimi (Editör). Şaşılık. İstanbul: Epsilon Yayıncılık; 2008. s.57-66.
40. Park KS, Chang YH, Na KD, et al. Outcomes of 6 hour part-time occlusion treatment combined with near activities for unilateral amblyopia. Korean J Ophthalmol. 2008;22:26-31.
41. Brar GS, Bandyopadhyay S, Kaushik S, et al. Efficiency of occlusion therapy for management of amblyopia in older children. Indian J Ophthalmol. 2006;54:257-60.
42. Stewart CE, Fielder AR, Stephens DA, et al. Treatment of unilateral amblyopia: Factors influencing visual outcome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:3152-60.
43. Levartovsky S, Oliver M, Gottesman N, et al. Factors affecting long term results of successfully treated amblyopia: initial visual acuity and type of amblyopia. Br J Ophthalmol. 1995;79:225-228.
44. Datta H, Choudhuri BR, Datta S. Visual evoked response in different types of amblyopia before and after occlusion therapy. J Indian Med Assoc. 1998;96(4):109-10.
45. Tacagni, DJ, Stewart, CE, Moseley, MJ, et al. Factors affecting the stability of visual function following cessation of occlusion therapy for amblyopia. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007;245(6):811-6.
46. Beardsell R, Clarke S, Hill M. Outcome of occlusion treatment for amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1999;36(1):19-24.
47. Stewart CE, Stephens DA, Fielder AR; ROTAS Cooperative. Objectively monitored patching regimens for treatment of amblyopia: Randomised trial. BMJ. 2007;335(7622):707.
48. Woodruff G, Hiscox F, Thompson JR, et al. The presentation of children with amblyopia. Eye. 1994;8(6):623-6.
49. McNeil NL. Patterns on visual defects in children. Br J Ophthalmol. 1955;39(11):688-701.



50. Chekitaan, Karthikeyan B, Meenakshi S. The results of treatment of anisomyopic and anisohypermetropic amblyopia. *Int Ophtalmol.* 2009;29:231-7.
51. Beardsell R, Clarke S, Hill M. Outcome of occlusion treatment for amblyopia. *J Pediatr Ophtalmol Strabismus.* 1999;36:19-24.
52. Scott WE, Kutschke PJ, Keech RV, et al. Amblyopia treatment outcomes. *J AAPOS.* 2005;9:107-11.
53. Repka MX, Beck RW, Holmes JM, et al. A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophtalmol.* 2003;121:603-11.

# Effects of Different Ozone Doses Added to the Antibiotic Treatment on Cytokine Levels in Experimental Sepsis Model

## DeneySEL Sepsis Modelinde Antibiyotik Tedavisine Eklenen Farklı Dozlardaki Ozonun Sitokin Düzeylerine Etkisi

Hamdi TÜFEKÇİ<sup>1</sup>, Bulent Baris GUVEN<sup>2</sup>, Enis BİÇERER<sup>3</sup>, Kamer DERE<sup>4</sup>, Sezai ÖZKAN<sup>5</sup>, Güner DAĞLI<sup>6</sup>

<sup>1</sup>University of Health Sciences Turkey, Sultan 2. Abdulhamid Han Training and Research Hospital, Department of Anesthesia and Reanimation, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Dr. Suat Günsel University of Kyrenia Hospital, Department of Anesthesia and Reanimation, Kyrenia, Turkish Republic of Northern Cyprus

<sup>3</sup>Istanbul Dr. Enis BİÇERER Clinic, Şişli, Istanbul, Turkey

<sup>4</sup>Istanbul Acıbadem Maslak Hospital, Department of Algology, Istanbul, Turkey

<sup>5</sup>Medipol University Çamlıca Hospital, Department of Anesthesiology, Istanbul, Turkey

<sup>6</sup>Sanko University Hospital, Department of Anesthesia and Reanimation, Gaziantep, Turkey

### Öz

Bu çalışmada E.coli endotoksini ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde antibiyotik tedavisine eklenen ozon tedavisinin proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokin düzeylerinde yaptığı değişiklikleri incelemeyi amaçladık. Her birinde 10 rat olan 6 deney grubunun 5 tanesinde intraperitoneal E.coli endotoksini enjeksiyonuyla sepsis oluşturuldu. İlk 3 grupta antibiyotik tedavisine 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg ve 1.1 mg/kg dozlarında ozon tedavisi eklenirken, 4. gruba sadece antibiyotik tedavisi verildi. 5. gruba tedavi verilmedi. 6. gruba ise diğer gruplarla eş zamanlı olarak intraperitoneal serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı. Tüm tedavilere 5 gün boyunca devam edildi. 6. günde sakrifiye edilen ratlardan alınan kanların serumlarında IL-1, IL-10 ve TNF-alfa düzeylerini çalışıldı. Ozon tedavisi verilen tüm gruplardaki proinflamatuar sitokin düzeylerinin (IL-1, TNF-alfa) diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük olduğunu tespit edildi. Ozon tedavisi verilen grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmada, IL-1 düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığı, TNF-alfa düzeylerinin ise daha düşük doz verilen iki grupta (0.6 mg/kg ve 0.9 mg/kg) yüksek doz verilen gruba (1.1 mg/kg) göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi. Antiinflamatuar bir sitokin olan IL-10'un serum düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Sonuç olarak, sepsiste antibiyotik tedavisine eklenen ozon tedavisinin inflammatuar süreci baskılayarak sağ kalım oranlarına olumlu etki yapabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** IL-1, IL-10, Sepsis, Ozon, TNF-alfa

### Abstract

We aimed to examine the changes caused by ozone therapy added to the antibiotic treatment on proinflammatory and anti-inflammatory cytokine levels in an experimental sepsis model formed with E. coli endotoxin. Rats were divided into 6 groups of 10 rats. Sepsis was formed by dosing 5 groups of rats with intraperitoneal E. coli endotoxin injection. For the first 3 groups, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, and 1.1 mg/kg doses of ozone therapy were added to the antibiotic treatment and group-4 only received antibiotic treatment. Group-5 was not treated. Group-6 received intraperitoneal serum physiologic injection simultaneously with the other groups. All treatments were sustained for 5 days. IL-1, IL-10, and TNF-alpha levels were detected in blood serum taken from rats sacrificed on day 6. It was seen that IL-1, TNF-alpha levels are significantly lower than the levels in other groups that received ozone therapy. In the comparisons amongst the groups receiving ozone therapy, it was observed that IL-1 levels do not have a significant difference and TNF-alpha levels are significantly lower in the two groups receiving lower doses than the group receiving a higher dose. There were no significant differences detected between groups at serum levels of IL-10 which is an anti-inflammatory cytokine. It was concluded that ozone added to the antibiotic treatment in sepsis could have a positive effect on survival rates by suppressing inflammatory process.

**Keywords:** IL-1, IL-10, Sepsis, Ozone, TNF-alpha

### Introduction

Sepsis is a systemic inflammatory reaction mediated by endogen mediators that affects all organs and systems (1).

It was seen that release of various metabolites such as tumor necrosis factor (TNF), interleukins, platelet activating factor (PAF), arachidonic acid

metabolites in the etiopathogenesis of sepsis. Bacteria or bacterial endotoxin cause the secretion of cytokine from endothelial cells, macrophages and mono cysts. Proinflammatory cytokines; TNF, IL-1, IL-6, IL-8, interferon gamma (IFN-gamma) and anti-inflammatory cytokine IL-10 are the main cytokines that participate in the sepsis pathogenesis of soluble cytokine receptors. It was seen that during sepsis, these compounds reach high numbers in circulation (1, 2). However, these cytokines and their soluble receptors rise also in cases other than infection such as pancreatitis, trauma, burns, surgery and even heart failure. All moderate or severe bacterial infections cause the creation of protein and cytokines specific to the acute phase of inflammation. Changes in the density of acute phase proteins and cytokines may be used as signs of bacterial infections. However, due to the rise of cytokines also in nonspecific inflammation, the progression of sepsis, the fact that they do not indicate changes in the terminal period reliably and

	ORCID No
Hamdi TÜFEKÇİ	0000-0002-3647-0480
Bulent Baris GUVEN	0000-0002-3628-7408
Enis BİÇERER	0000-0002-9934-3083
Kamer DERE	0000-0001-7540-8738
Sezai ÖZKAN	0000-0003-0143-8947
Güner DAĞLI	0000-0002-5547-9093

Başvuru Tarihi / Received: 05.04.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 10.05.2023

Adres / Correspondence : Bulent Baris GUVEN  
Health Science University, Sultan 2. Abdulhamid Han Hospital,  
Department of Anesthesia, Istanbul, Turkey  
e-posta / e-mail : barguv@gmail.com

the high cost of and long duration needed for measurements, they are not used in routine diagnosis (3).

Endotoxemia is the most important reason for systemic inflammatory response (4). Endotoxin circulation activates the complementary system and ensures the secretion of cytokines and secretion of TNF-alpha and IL-6. Inflammatory mediators secreted from leukocytes cause hypotension, metabolic acidosis, damage tissues and cause organ dysfunction (5, 6).

Endotoxemia and endotoxic shock are the main problems of intensive care units and have a high rate of mortality. Cardiovascular dysfunction is usually seen with endotoxemia and frequently resistant. Endotoxemia causes changes in proinflammatory and anti-inflammatory cytokine levels as a consequence of a series of events. Not only endotoxins but cytokines are also effective in endotoxic shocks and cardiovascular dysfunctions (7-10).

After being discovered by Christian Friedrich Schönbein in 1840, the medical use of Ozone increased worldwide and healthcare professionals were more interested in how Ozone was effective and what its benefits were. The number of Ozone therapists continues to increase worldwide and more patients benefit from this therapy day by day. On the other hand, it is a fact that it is not easy to be accepted by everyone, that there is a resistance against ozone therapy among the medicine community and that more and coordinated efforts are necessary in order for it to be functional in the legal area (11).

According to the Madrid Declaration on Ozone Therapy published in June 2010, sepsis and multiple organ failures are listed amongst the third category diseases which ozone could be applied. The same declaration also indicates that combined use of ozone could be beneficial for these diseases however there is a lack of factual proof regarding this issue.

In this study, we compared the effects of different doses of ozone therapy added to antibiotic treatment on cytokine levels in the experimental sepsis model.

## Material and Method

After obtaining the approval of Marmara University Animal Experiments Ethical Committee (MÜHDEK) numbered 14.2011.mar dated 11.03.2011, the study on "Effects of different doses of ozone therapy added to antibiotic treatment on cytokine levels in the experimental sepsis model" was conducted in Marmara University Experimental Animals Laboratory.

### Animals:

12-week old, 250-300g 60 female rats of Wistar albino strain were used in the study. They were housed to include 10 rats in each cage in the same conditions and fed with standard feed in controlled laboratory environment temperature.

### Experimental Design:

In line with the study criteria, 60 rats were divided into 6 groups where n=10.

Group 1: Group to receive 0.6 mg/kg ozone therapy + antibiotic

Group 2: Group to receive 0.9 mg/kg ozone therapy + antibiotic

Group 3: Group to receive 1.1 mg/kg ozone therapy + antibiotic

Group 4: Group to receive only Antibiotics.

Group 5: Group that will receive no treatment after sepsis.

Group 6: Group to receive intraperitoneal serum physiologic.

### Induction of Sepsis

Sepsis was formed in 50 rats from study groups 1, 2, 3, 4 and 5 with  $2.1 \times 10^9$  CFU Escherichia (E.) coli (ATCC 25922) in 1 ml saline given intraperitoneally. Rats in Group 6 received 1 ml intraperitoneal serum physiologic.

### Anti-biotherapy

Following the skin cleaning of rats 24 hours after creating sepsis with E.coli, implementation of the treatments that were planned according to the groups were started. Treatments were given daily and in one dose. 50 mg/kg cefepime was given as an antibiotic treatment (12). Ozone generator (Dr. Hansler Ozonasan Photonic) was used to produce ozone/oxygen mixture for ozone therapy. Medical ozone was applied intraperitoneally with 20 mcg/ml for five days. Every day we gave all doses of ozone by a single shot (0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, or 1.1 mg/kg)

### Experimental procedure:

Treatments were given at the same time daily for 5 days. The application of only intraperitoneal serum physiologic was continued for Group 6 concomitantly. At the end of day 5, 2 ml blood was taken by tracheotomy from rats sacrificed by applying 100 mg/kg intraperitoneal thiopental.

In the serum of blood taken, IL1, IL10 and TNF-alpha levels were studied by using ELISA method. RayBio®Rat TNF-alpha (Catalog #: ELR-TNFa) and IL1 beta (Catalog #: ELM-IL1b) ELISA kits and eBioscience®Rat IL10 (Catalog #: E-EL-R0016) ELISA kit were used during this study.

Simultaneously, E. coli endotoxin was analyzed in the related serum by using endotoxin kit (ToxinSensor™ Endotoxin Detection System) in the spectrophotometer device (Beckman-Coulter DU 800).

### Statistical analyses:

Data were analyzed statistically to determine the differences between groups. "Statistical Package for Social Sciences for Windows 17.0" (SPSS17inc) program was used to analyze the data obtained from the study. Descriptive statistical method (Mean, Standard Deviation) was used to analyze the study data. Whether the distribution was normal was tested by using Kolmogorov Smirnov test. Since the range of IL- 1 and TNF-Alpha values were not normal,

Kruskal-Wallis test was applied. As the range of IL-10 values were normal, One-Way Anova test was used to evaluate. Results were evaluated at 95% reliability interval and  $p < 0.05$  significance level.

## Results

Firstly, a study on E.coli endotoxin was conducted on the serum of all experiment groups by spectrophotometric method. Values other than zero in concentration measurement were considered to indicate the presence of endotoxins. It was determined that Group 1, 2, 3, 4 and 5 had E. coli

and absence of E.coli endotoxin in rats in Group 6 was confirmed. Then, interleukin levels in related serums were analyzed (Table 1).

### Comparison of IL-1 Values

Median values of Group-1 (0.6mg/kg ozone+AB), Group-2 (0.9mg/kg ozone+AB) and Group-3 (1.1mg/kg ozone+AB) show statistical differences from the median values of Group-4 (only AB), Group-5 (not treated) and Group-6 (placebo). There was no significant difference statistically between the values of Group-1, Group-2 and Group-3 to whose antibiotic treatment ozone therapy was added (Figure 1).

**Table 1.** Comparison of serum IL-1, IL-10, and TNF-alpha levels of the groups after treatment.

	IL-1 (pg/ml) median (IQR)	IL-10 (pg/ml) mean $\pm$ SD	TNF-alpha (pg/ml) median (IQR)
Group 1 (n=10)	11.00 (9.81-12.56)	148.51 $\pm$ 36.49	0.52 (0.39-0.54)
Group 2 (n=10)	16.81 (12.94-18.64)	148.46 $\pm$ 12.96	0.51 (0.25-0.58)
Group 3 (n=10)	13.28 (11.45-14.61)	155.96 $\pm$ 22.96	0.77 (0.69-0.84)
Group 4 (n=10)	30.83 (27.09-32.03)	160.91 $\pm$ 28.78	1.50 (1.16-1.60)
Group 5 (n=10)	31.38 (29.29-34.94)	165.94 $\pm$ 28	2.03 (1.97-2.39)
Group 6 (n=10)	94.66 (92.47-99.83)	171.6 $\pm$ 23.54	5.17 (4.83-5.51)
<b>p-Value</b>	0.001**	0.295*	0.001**

Data are presented as median  $\pm$  Interquartile Range (IQR) for IL-1, and TNF-alpha levels. Data are presented as mean  $\pm$  Standard Deviation (SD) for IL-10 levels. \*OneWay Anova Test, \*\*Kruskal Wallis Test

### Comparison of IL-10 Values

According to the comparison between IL-10 values, it was identified that there was no statistical difference between the groups (Figure 2).

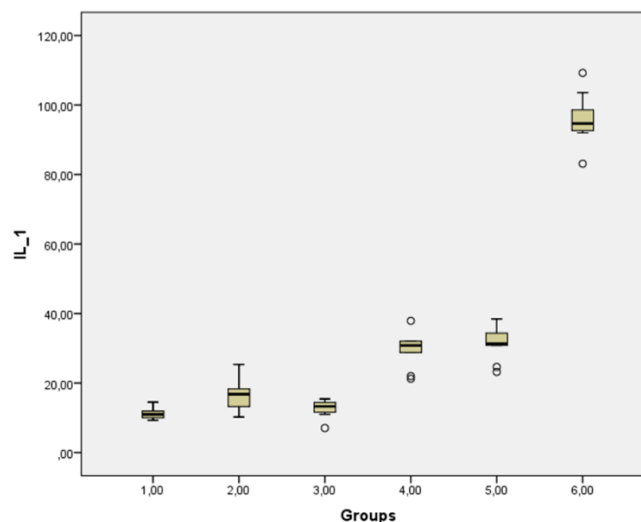
### Comparison of TNF-alpha values

There were statistical differences between Group-4 (only AB), Group-5 (not treated) and Group-6 (placebo) with the values obtained from Group-1 (0.6 mg/kg ozone+AB), Group-2 (0.9 mg/kg ozone+AB) and Group-3 (1.1 mg/kg ozone+AB). It was found that the median values of Group 1 and Group 2 were lower than the median values of Group-3, Group-4, Group-5, and Group-6.

It was seen that there was a statistical difference between Group-3 (1.1mg/kg ozone+AB) and other groups. The median value of Group-3 was higher than the median values of Group-1 and Group-2 and lower than the median values of Group-4, Group-5 and Group-6 (Figure 3).

## Discussion

Ozone is a gas with a high oxidative potential. It shows bactericidal effect by disintegrating membranes by the oxidation of lipoproteins and phospholipids in bacterial cell membranes (13).



**Figure 1.** Comparison of serum IL-1 levels of the groups.

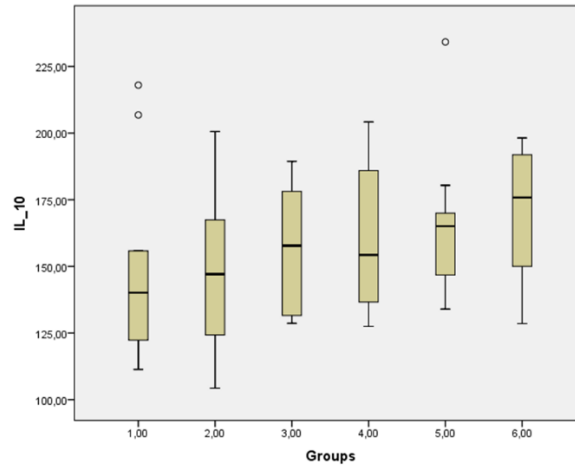


Figure 2. Comparison of serum IL-10 levels of the groups.

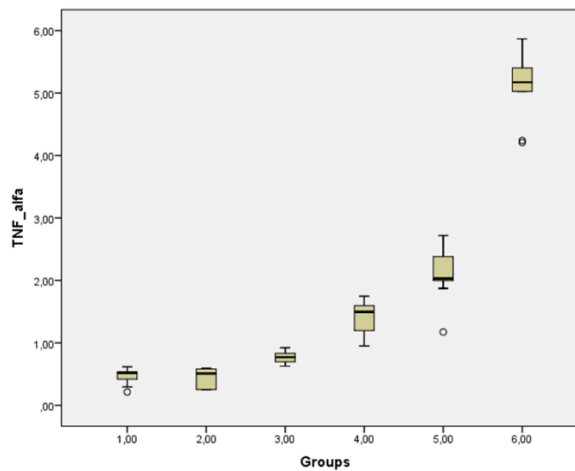


Figure 3. Comparison of serum TNF-alpha levels of the groups.

Use of ozone as a potent antimicrobial agent was subject of various studies (14-19). However, there are still not enough studies regarding the systemic use of ozone. Use of ozone on humans and animals is still being debated because of its side effects. These side effects are especially the effect on the formation of free radicals and its irritant effect on the respiratory system. For these reasons, the use of ozone therapy in clinical practice is quite limited and studies on this subject are mostly experimental. In the studies conducted despite all these limitations, effects of ozone on the immune system were detected and published. Regulation of the phagocytic activities of peritoneal and alveolar macrophages which are the first defense units against bacteria and toxins could be given as an example (20,21). While planning our study, we aimed at bringing a new perspective to the questions about the routine clinical use of ozone regarding the inflammatory process.

Main topics in sepsis treatment generally include source control, supplementary treatment and anti-biotherapy for the factor. In our study, we analyzed and compared different doses of ozone therapy added to the antibiotic treatment for rats in gram (-) sepsis on the levels of cytokine. We conducted our

analysis on one anti-inflammatory (IL-10) and two proinflammatory (IL-1, TNF-alpha) cytokine levels.

In the literature, it is mentioned that intraperitoneal ozone injection directly effects peritoneal macrophages and modify its phagocytic activities (22). This is explained by the hypothesis that intraperitoneal ozone injection effects the production and secretion of proinflammatory cytokines in different abdominal organs just like the mechanism where in vitro ozonized blood increase the secretion of TNF-alpha, GM-CSF, IL-2 and IFN-alpha (23-25). Results of our study showed that ozone suppresses the proinflammatory process.

Zullyt B. Zamora et al. (26) analyzed the effect of ozone therapy on TNF-alpha secretion in a study with rats in endotoxic shock and found that TNF-alpha levels are lower in rats receiving ozone therapy. They applied ozone in three different doses (0.2 mg/kg, 0.4 mg/kg, 1.2 mg/kg) and for five days and found that TNF-alpha levels in rats receiving higher doses of ozone were lower. They reported that the effect of ozone applied to septic rats on TNF-alpha levels is caused by the antioxidant system stimulated by the ozone. We also applied three different doses of ozone (0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.1

mg/kg) on rats for five days and found that TNF-alpha levels in groups receiving ozone are lower. However, in our results, TNF-alpha levels of the group receiving higher doses of ozone (1.1 mg/kg) was higher than the groups receiving lower doses. The fact that TNF alpha values are lower in two groups receiving lower doses of ozone may lead us to think that we should use ozone in the lowest doses possible. When the undesired effects of ozone are taken into consideration, it could be said that this comment may encourage the use of lower doses of ozone.

According to the common results of various studies conducted in 1990s, TNF-alpha secretion is a requirement for the secretion of many other inflammatory cytokines (26). We thought that we have to analyze the TNF-alpha parameter while planning our study.

Endotoxemia, sepsis and septic shock are cases related to the formation of reactive oxygen radicals. Formation of reactive oxygen radicals in high numbers causes a considerable increase in oxidative stress with lipid peroxidation in shock. A study shows that 100 mg/kg intraperitoneal lipopolysaccharid (endotoxin) injection to mice caused a marked increase in reactive oxygen radicals and an increase in TNF-alpha and IL-1 secretion from peritoneal leukocytes (27). We studied IL-1 levels as well as TNF-alpha levels as proinflammatory cytokine in our study groups.

Bette et al. (28) applied tazobactam/piperasilin antibiotic regime after creating pneumoperitoneum by ozone/oxygen mixture to wistar rats in sepsis and found an increase in the survival rates and a decrease in the levels of TNF-alpha and IL-1 which are proinflammatory cytokines. In our study, we applied ozone therapy by adding it to a standard antibiotic regime and we saw that ozone increased the activity of antibiotic in the suppression of proinflammatory process.

In another promising study on this subject, Schulz et al. (29) found that mortality rates decreased after intraperitoneal ozone therapy given in repeating doses to rats with polymicrobial peritonitis. In our study, no deaths were recorded for 5 days; however, according to our results we believe we can conclude that mortality in sepsis would decrease.

Rodriguez et al. (30) determined that ozone therapy given to the rats in which they created fecal peritonitis caused an increase in the levels of superoxide dismutase (SOD) and glutadionperoxidase (GPx) and interpreted this as the protective effect. We did not have a chance to analyze the levels of SOD or GPx. More detailed results could be obtained by taking our study one step further and analyzing levels of SOD and GPx.

Torossian et al. (31) obtained results from their study that could be interpreted somewhat differently. Torossian et al. applied ozone therapy to rats induced

with peritoneal sepsis for 5 days and determined that survival rate decreased from 50% to 35% and in addition to that there was an increase of TNF-alpha and macrophage inflammatory protein levels in rats receiving ozone therapy. Therefore, authors published that the ozone therapy is proinflammatory by interpreting it. This study claims opposite results to our study and our source studies.

In our study we also examined the levels of anti-inflammatory cytokine, IL-10. IL-10 peak could be observed 24 hours after systemic damages (32,33). IL-10 production is known as a part of the protective mechanism which suppresses the induction of TNF-alpha and IL-1 which are known as proinflammatory cytokines. IL-10 secretion is stimulated by monocytes and macrophages during sepsis (34,35). Sewnath et al. (36) determined that endogen IL-10 plays a role in host's local bacterial defense mechanism and SIRS development during abdominal sepsis. Accordingly, they stated that IL-10 increases the bacterial clearance. We saw in the results we achieved that there is no statistically meaningful difference of IL-10 levels between groups. When the mean values are analyzed directly, we saw that values of the groups receiving ozone therapy are slightly lower than values of other groups, however, this difference was not significant. As stated above, IL-10 peak during sepsis is seen at the end of first 24 hours. Our study was 5 days long. Serums we used were taken from rats at the end of day 5. We think that lack of a significant increase in anti-inflammatory cytokine levels proves that we were able to suppress the proinflammatory process by the treatment we gave.

The fact that we analyzed the presence of E. coli endotoxin in the serums in our study increases the reliability of our study as it shows that we were able to form sepsis in rats.

Many biological markers (such as complement system activation, chemokines, and oxygen radicals) are effective in the diagnosis and follow-up of sepsis. We used only IL-1, IL-10, and TNF-alpha in our study. Therefore, the most significant limitation of our study is that we worked with a limited number of biomarkers.

In conclusion, in our study in which we analyzed the effects of three different doses of ozone added to the antibiotic treatment for rats on cytokine levels in experimental sepsis model, we determined that;

- a. IL-1 and TNF-alpha levels in all groups receiving ozone therapy were statistically significantly lower than the groups receiving no therapy and receiving only antibiotic treatment,
- b. There was no statistical difference in IL-1 values between three groups receiving ozone therapy,
- c. TNF-alpha levels were not statistically different from each other in two groups (0.6 mg/kg and 0.9 mg/kg) receiving lower doses of ozone

therapy, but significantly higher in the group receiving high doses of ozone (1.1 mg/kg),

d. IL-10 levels were not statistically significantly different in all treatment groups.

According to these results, we think that ozone therapy added to classic treatments in the treatment of sepsis which affects all organs and systems and which is a significant cause for mortality in intensive care units could supplement the treatment by decreasing the severity of the systemic inflammatory response.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by Marmara University Animal Experiments Ethical Committee (approve date: 11.03.2011, approval number: 14.2011).

## References

1. Matot I, Srung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27:3-9.
2. Charalambos AG, Eugenia D, Harry PB, et al. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis.* 2000;181:176-80.
3. Braithwaite SS. Procalcitonin: New insights on regulation and origin. *Crit Care Med.* 2000;28:586-8.
4. Members of the American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine consensus conference committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-73.
5. Wintroub BU. Inflammation and mediators. *Int J Dermatol.* 1980;19:436-42.
6. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science.* 1986;234:470-74.
7. Wakabayashi G, Gelfard JA, Jung WK, et al. Staphylococcus epidermidis induces complement activation, tumor necrosis factor and interleukin-1, a shock like state and tissue injury in rabbits without endotoxemia: Comparison to Escherichia coli. *J Clin Invest.* 1991;87:1925-35.
8. Marty C, Misset B, Tamion F, et al. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med.* 1994;22:673-9.
9. Damas P, Reuter A, Gysen P, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med.* 1989;17:975-8.
10. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med.* 1989;169:823-32.
11. International\_Scientific\_Committee of Ozone\_Therapy: Madrid Declaration on Ozone Therapy. Erişim tarihi 10.11.2021, <https://isco3.org/producto/madrid-declaration-on-ozone-therapy-3rd-edition-online-access-english/>
12. Oter S, Edremitlioglu M, Korkmaz A, et al. Effects of hyperbaric oxygen treatment on liver functions, oxidative status and histology in septic rats. *Intensive Care Med.* 2005;31:1262-8.
13. Moraes MM, Coelho MS, Nascimento WM, et al. The antimicrobial effect of different ozone protocols applied in severe curved canals contaminated with Enterococcus faecalis: ex vivo study. *Odontology.* 2021;109(3):696-700.
14. To T, Zhang K, Maguire B, et al. UV, ozone, and COVID-19 transmission in Ontario, Canada using generalised linear models. *Environ Res.* 2021;194:110645.
15. Dyas A, Boughton BJ, Das BC. Ozone killing action against bacterial and fungal species: microbiological testing of a domestic ozone generator. *J Clin Pathol.* 1983;36:1102-04.
16. Silva EJNL, Prado MC, Soares DN, et al. The effect of ozone therapy in root canal disinfection: a systematic review. *Int Endod J.* 2020;53(3):317-32.
17. Traore MB, Sun A, Gan Z, et al. Antimicrobial capacity of ultrasound and ozone for enhancing bacterial safety on inoculated shredded green cabbage (*Brassica oleracea* var. capitata). *Can J Microbiol.* 2020;66(2):125-37.
18. Sechi LA, Lezczano I, Nunez N, et al. Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (oleozon). *J Appl Microbiol.* 2001;90:279-84.
19. Fan L, Song J, McRae KB, et al. Gaseous ozone therapy inactivates *Listeria innocua* in vitro. *J Appl Microbiol.* 2007;103:2657-63.
20. Canning BJ, Hmieleski RR, Spannhake EW, et al. Ozone reduces murine alveolar and peritoneal macrophage phagocytosis: the role of prostanoids. *Am J Physiol.* 1991;261:277-82.
21. Chatterjee D, Mukherjee SK. Destruction of phagocytosis-suppressing activity of aflatoxin B1 by ozone. *Lett Appl Microbiol.* 1993;17:52-4.
22. Canning BJ, Hmieleski RR, Spannhake EW, et al. Ozone reduces murine alveolar and peritoneal macrophage phagocytosis: the role of prostanoids. *Am J Physiol.* 1991;261(4):277-82.
23. Peralta C, Closa D, Xaus C, et al. Hepatic preconditioning in rats is defined by a balance of adenosine and xanthine. *Hepatology.* 1998;28(3):768-73.
24. Peralta C, Xaus C, Bartrons R, et al. Effect of ozone therapy on reactive oxygen species and adenosine production during hepatic ischemia-reperfusion. *Free Radic Res.* 2000;33(5):595-605.
25. Klosterhalfen B, Bhardwaj RS. Septic shock. *Gen Pharmacol.* 1998;31(1):25-32.
26. Zamora ZB, Borrego A, López OY, et al. Effects of ozone oxidative preconditioning on *tnf- $\alpha$*  release and antioxidant-prooxidant intracellular balance in mice during endotoxic shock, mediators of inflammation. 2005;1:16-22.
27. Victor VM, De la Fuente M. Several functions of immune cells in mice changed by oxidative stress caused by endotoxin. *Physiol Res.* 2003;52(6):789-96.
28. Bette M, Nuesing RM, Mutters R, et al. Efficiency of tazobactam/piperacilin in lethal peritonitis is enhanced after preconditioning of rats with O3/O2 pneumoperitoneum. *Shock.* 2006;1:26-9.
29. Schulz S, Rodriguez ZZ, Mutters R, et al. Repetitive pneumoperitoneum with ozonized oxygen as a preventive in lethal polymicrobial sepsis in rats. *Eur Surg Res.* 2003;35:26-34.
30. Rodríguez ZZ, Guanche A, Álvarez RG, et al. Preconditioning with ozone/oxygen mixture induces reversion of some indicators of oxidative stress and prevents organic damage in rats with fecal peritonitis. *Inflamm Res.* 2009;58:371-5.
31. Torossian A, Ruehlmann S, Eberhart L, et al. Pre-treatment with ozonized oxygen (O3) aggravates inflammation in septic rats. *Inflamm Res.* 2004;53:122-5.
32. Seghaye MC, Duchateau J, Bruniaux J, et al. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:545-53.
33. Kıpıcıbaşı HO, Kiraz HA, Demir ET, et al. Pulmonary effects of ozone therapy at different doses combined with antibioticotherapy in experimental sepsis model. *Acta Cir Bras.* 2020;35(6):e202000604.
34. Kato T, Murata A, Ishida H, et al. Interleukin 10 reduces mortality from severe peritonitis in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1336-40.
35. Van der Poll T, Marchant A, Buurman WA, et al. Endogenous IL-10 protects mice from death during septic peritonitis. *J Immunol.* 1995;155:5397-401.
36. Sewnath ME, Olszyna DP, Birjmohun R, et al. IL-10-deficient mice demonstrate multiple organ failure and increased mortality during *Escherichia coli* peritonitis despite an accelerated bacterial clearance. *J Immunol.* 2001;166:6323-31.

# Bir Merkeze Başvuran Çocukluk Çağı Brusellozu Tanısı Konulan Hastaların Demografik, Hematolojik ve Laboratuvar Bulgularının İncelenmesi

## Evaluation of Demographic, Hematological and Laboratory Findings of Patients with Childhood Brucellosis Admitted to a Single Center

Merve KILIÇ ÇİL<sup>1</sup>, Metin ÇİL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çocuk Enfeksiyon Hastalıklar Bilim Dalı, SBÜ Adana Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi, Adana  
<sup>2</sup>Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, SBÜ Adana Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi, Adana

### Öz

Enfekte hayvanlardan ve ürünlerinden insanlara bulaşan bruselloz, ülkemizde ve tüm dünyada halen yaygın olarak görülen zoonotik bir enfeksiyondür. Çalışmamızda tek merkeze başvuran pediatrik bruselloz vakalarının demografik özellikleri, hematolojik ve laboratuvar anormalliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada Haziran 2020 ile Haziran 2021 tarihleri arasında bruselloz nedeni ile takip edilen 47 çocuk hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızdaki 47 hastanın 23 (%48.9)'ü erkek, 24 (%51.1)'ü kızdı ve yaş ortalaması  $9.96 \pm 4.26$  (1.3-17.5 yaş) idi. Hastaların %48.9'u kırsalda yaşıyordu, 37 (%78.7)'sinde çiğ süt veya süt ürünü tüketim öyküsü vardı. Hastaların %44.7'sinde ise hanede benzer hastalık öyküsü mevcuttu. Başvuru şikayetlerine bakıldığında; en sık başvuru şikayetleri ateş, kas-eklem ağrısı ve halsizlikti. Kas ve eklem ağrısı olan 20 hastadan (%42.6) beş tanesinin artriti vardı (%10.6), en sık tutulan eklem dizdi (%6.4). En sık saptanan fizik muayene bulgusu ateş idi (%12.8). Hastaların %57.4'ünde en az bir seride hematolojik tutulum gözlemlendi. En yaygın hematolojik bulgu anemiydi (%46.8). Dörder hastada trombositopeni ve lökopeni tespit edildi (%8.5). Hastaların üçünde bisitopeni (%6.4), birisinde ise pansitopeni gözlemlendi (%2.1). Brucella aglütinasyon testleri olguların tamamında pozitif. Kan kültürü pozitiflik oranı %12.8 idi. Hastaların %21.3'ü hastaneye yatırılarak takip edildi. Tüm hastalara kombine tedavi verildi. Tedavi ilişkili yan etki gözlenmedi. Bir hastada relaps görüldükten, mortalite saptanmadı. Bruselloz, klinik bulgularının özgül olmaması, komplikasyonlarının fazla olması ve geniş kitleleri etkileyebilmesi nedeniyle halen ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hematolojik bulgularda bozulma da görülebilmesi nedeniyle endemik bölgede yaşayan hastalarda sitopeninin ayrırcı tanısında bruselloz mutlaka akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Bruselloz, Çocuk, Hematolojik Bulgular, Sitopeni

### Abstract

Brucellosis, transmitted to humans from infected animals and their products, is a zoonotic infection still common in our country and worldwide. We aimed to evaluate the demographic characteristics, and hematological and laboratory abnormalities of pediatric brucellosis cases admitted to a single center. In this study, 47 pediatric patients who were followed up with the diagnosis of Brucellosis between June 2020-2021 were retrospectively analyzed. Of the 47 patients, 48.9% were male and 51.1% were female, mean age was  $9.96 \pm 4.26$  years. 48.9% of patients lived in rural areas, 78.7% of patients had a history of using raw milk. 44.7% had a similar disease history in the household. Five of 20 patients with muscle and joint pain had arthritis (10.6%), the most commonly involved joint was the knee and the most common abnormal physical examination finding was fever (12.8%). Hematological involvement was observed in at least one series in 57.4% of patients. The most common hematological finding was anemia (46.8%). Thrombocytopenia and leukopenia were detected in four patients (8.5%). In all cases, agglutination tests were positive. The rate of blood culture positivity was 12.8%. 21.3% of patients were hospitalized. Combined therapy was given to all patients. No treatment-related side effects were observed. While relapse was observed in 1 patient, no mortality was detected. Brucellosis still continues to be an important health problem, because its clinical findings are not specific, and complications are high. It should definitely be kept in mind in the differential diagnosis of cytopenia in patients living in endemic areas because of the presence of deterioration in hematological findings.

**Keywords:** Brucellosis, Children, Hematological Findings, Cytopenia

### Giriş

Ülkemizde ve tüm dünyada yaygın olarak görülen bruselloz; insanlara enfekte hayvanların vücut sıvılarıyla temas, pastörize olmayan süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi veya enfekte damlacıkların inhalasyonu ile bulaşabilen, hem hayvan sağlığını

hem de halk sağlığını tehdit edebilen zoonotik bir hastalıktır (1). İlk kez 1886 yılında Malta Adası'nda izole edildiği için 'Malta Humması' olarak da adlandırılmaktadır. Etkeni küçük, aerobik, hareketsiz, spor oluşturmeyen gram negatif kokobasildir (1). İnsanları enfekte eden türler; Brucella melitensis, Brucella abortus, Brucella suis ve Brucella canis'dir (2). Bulaştan sonra bölgesel lenf düğümlerinde çoğalıp kana geçerek farklı klinik tablolara neden olmaktadır. Değişik klinik tablolarda görülebilmesi nedeniyle tanı güçlüklerine neden olabilmektedir. Uygun tedavi edilmediği takdirde kronikleşme gözlenebilir, komplikasyonlar ve relapslar görülebilmektedir (3).

Hastalık ayrıca hematolojik parametrelerde anormalliklerle de seyredebilir. Çoğunlukla lökopeni ve anemi, nadiren pansitopeni ve

ORCID No  
Merve KILIÇ ÇİL 0000-0002-0924-5739  
Metin ÇİL 0000-0001-7373-4986

Başvuru Tarihi / Received: 17.07.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 19.06.2023

Adres / Correspondence : Merve KILIÇ ÇİL  
SBÜ Adana Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adana  
e-posta / e-mail : klcmrwe@gmail.com



trombositopeni gözlenir (4). Ayrıca belirgin hematolojik anormalliği olan bazı bruselloz vakaları primer hematolojik hastalığı da taklit edebilir (5).

Bu çalışmada, Haziran 2020 ile Haziran 2021 tarihleri arasında bruselloz tanısı ile kliniğimizde takip ve tedavi edilen olguların retrospektif olarak incelenmesi ve hematolojik durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmış olup; hastaların epidemiyolojisi, klinik, laboratuvar ve tedavi durumları gözden geçirilerek klinik tabloların çeşitliliği ve birçok hastalığın ayırıcı tanısında yer alması gerektiği vurgulanmak istenilmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Haziran 2020 ile Haziran 2021 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde izlenen brusellozlu 47 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

Spesifik tedaviye başlanmadan önce bakılan hemogram bulguları çalışmaya dahil edildi. Tüm değerler çocuklukta belirlenmiş referans değerlere dikkat edilerek alındı. Yaşa göre düzeltilmiş beyaz kan hücreleri (WBC), trombosit (PLT) sayısı veya hemoglobin parametrelerinden ikisinde düşüklük varsa bisitopeni olarak değerlendirildi (6).

Bruselloz tanı kriterleri olarak; hastalık ile uyumlu klinik bulguların yanı sıra; Rose Bengal pozitifliği ve/veya Wright aglutinasyon titresinin 1/160 titre veya üzerinde saptanması veya kültürde Brucella spp. üremiş olması anlamlı olarak kabul edildi. Kan kültürleri, otomatik kan kültür cihazı BACTEC (Becton Dickinson Diagnostic Instruments, Sparks, MD) ile çalışıldı. Üremesi olan hastalardan antibiyogram çalışıldı. Tedavide 8 yaşın altındaki çocuklara trimetoprim-sülfametoksazol, rifampisin ve/veya gentamisin kombinasyonu uygulandı. Sekiz yaşından büyük çocuklara doksisisiklin, rifampisin ve/veya gentamisin kombinasyonu verildi. Başvuru şikayetlerinde ateş, belirgin kas/eklem ağrısı ve artrit olan hastalara üçlü tedavi, başvuruda şikayeti olmayan veya kardeşlerine bruselloz tanısı konulduğu için insidental olarak bruselloz saptanan hastalara standart ikili tedavi verildi.

Etik kurul onayı Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.07.2021 tarihli toplantısında alındı (Karar no:1493). Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı.

### İstatiksel Analiz

Olguların; cinsiyet, yaş, memleket, başvuru şikayetleri, çiğ süt ve çiğ süttten yapılan ürün yeme öyküsü, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve mikrobiyolojik tetkikleri) uygulanan tedavi ve tedavi yanıtları SPSS

istatistik programında kaydedilerek değerlendirmeye alındı. SPSS 23.0 versiyonu kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik ölçümler artı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama sapma ve minimum-maksimum olarak özetlendi.

## Bulgular

Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında; %48.9'u erkek, %51.1'i kızdı. Hastaların yaş ortalaması  $9.96 \pm 4.26$ , ortanca yaş 9.5 idi. Hastaların %57.4'ü Adana'da, %48.9'u ise kırsalda yaşıyordu. Hastaların 37 (%78.7)'sinde çiğ süt veya süt ürünü kullanın öyküsü vardı. Hastaların %51.1'inin ailesi hayvancılıkla uğraşıyordu. %44.7'sinde ise hanede benzer hastalık öyküsü mevcuttu (Tablo 1).

**Tablo 1.** Olguların demografik özellikleri (n=47)

Özellikler	n (%) / Ortalama $\pm$ SS
Cinsiyet	
Kız	24 (%51.1)
Erkek	23 (%48.9)
Başvuru yaşı*	$9.96 \pm 4.26$
(Min - Maks)	(1.3-17.5)
Memleket	
Adana	27 (%57.4)
Adana Dışı	20 (%42.6)
Kırsalda yaşam	23 (%48.9)
Hayvancılıkla uğraş	24 (%51.1)
Çiğ süt veya çiğ süttten yapılan ürün yeme öyküsü	37 (%78.7)
Ailede benzer hastalık	21 (%44.7)

\*Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Başvuru şikayetlerine bakıldığında; en sık başvuru şikayetleri ateş, kas-eklem ağrısı ve halsizlikti (Tablo 2). Hastalarda karın ağrısı, kilo kaybı veya baş ağrısı daha az sıklıkta idi. Hastaların %6.4'ünde ise hiç şikayet yoktu. Ortalama semptom süresi 15 (2-150) gün olarak saptandı.

**Tablo 2.** Olguların başvuru şikayetleri (n=47)

Özellikler	n (%) / Ortalama $\pm$ SS
Ateş	22 (%46.8)
Kas ve eklem ağrısı	20 (%42.6)
Halsizlik	15 (%31.9)
Kilo kaybı	4 (%8.5)
Karın ağrısı	1 (%2.1)
Baş ağrısı	1 (%2.1)
Diğer (Kusma, iştahsızlık..)	4 (%8.5)
Şikayeti yok	3 (%6.4)
Başvuru şikayetlerinin başlangıç süresi (gün)*	$24.7 \pm 27.3$
(Min - Maks)	(2-150)

\*Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Hastaların başvuru fizik muayenelerine bakıldığında ise; en sık görülen hastaların fizik muayenelerinin normal oluşuydu (%78.7). Kas ve eklem ağrısı olan çoğu hastanın aktif artrit yoktu, artrit olan hastaların oranı %10.6 idi. En sık tutulan eklem dizdi (%6.4). En sık saptanan anormal fizik muayene bulgusu ateşti (%12.8). Hastalarımızda patolojik boyutlarda lenfadenopati veya hepatosplenomegali yoktu. Santral sinir sistemi tutulumu olan hiç hastamız yoktu (Tablo 3).

**Tablo 3.** Olguların başvuru fizik muayene bulguları (n=47)

Özellikler	n (%)
Fizik muayene doğal	37 (%78.7)
Ateş	6 (%12.8)
Artrit	5 (%10.6)
Lenfadenopati	0 (%0)
Hepatosplenomegali	0 (%0)
Santral sinir sistemi tutulumu	0 (%0)
Artritte en sık tutulan eklem	
Diz	3 (%6.4)
Sakroiliak/Kalça	2 (%4.3)

Hiçbir hastada öncesinde herhangi bir hematolojik hastalık öyküsü yoktu. Hastaların %57.4'ünde en az bir seride hematolojik tutulum gözlemlendi. Hastalarda en yaygın saptanan hemogram bulgusu, çocuklukta belirlenen referans değerlere göre anemiydi (n=22, %46.8). Daha az sıklıkla bunu

lökopeni ve trombositopeni izledi (%8.5). Bisitopeni üç (%6.4), pansitopeni ise bir hastada gözlemlendi (%2.1). Üç hastada lökositoz (%6.4) ve iki hastada ise trombositoz vardı (%4.3) (Tablo 4). Tedavi öncesi lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, ESR, CRP, AST ve ALT değerlerinin ortalama ve ortanca değerleri Tablo 5'te gösterildi. Brucella Wright Aglutinasyon testlerine bakıldığında; her hastanın titresi 1/160 ve üzerinde idi. Yine tüm hastaların Rose Bengal testleri pozitif. Hastanede yatırılarak izlenen 10 hastanın 9'unda kan kültürü alınmış; 7'sinde üreme olmuştu (%14.8). Bunlardan 6 tanesinde B. Melitensis üremesi oldu (%12.8). Santral sinir sistemi tutulumu olan hastamız yoktu olmadığı için ise BOS kültürü alınan hastamız yoktu (Tablo 6).

**Tablo 4.** Olguların Laboratuvar Bulguları (Yüzdeleri) (n=47)

Hematolojik Özellikler	n (%)
Hematolojik tutulum oranı	27 (%57.4)
Anemi	22 (%46.8)
Lökopeni	4 (%8.5)
Trombositopeni	4 (%8.5)
Lökositoz	3 (%6.4)
Bisitopeni	3 (%6.4)
Trombositoz	2 (%4.3)
Pansitopeni	1 (%2.1)

**Tablo 5.** Olguların Laboratuvar Bulguları (Ortalama, Minimum ve Maksimum Değerleri) (n=47)

Özellikler	Ortalama ± SS	Minimum	Maksimum
Lökosit (mm <sup>3</sup> )	6942 ± 2316	2200	15.600
Hemoglobin (g/dL)	12.0 ± 1.34	8.3	15.8
Hematokrit (%)	35.0 ± 3.6	25.5	43.7
Trombosit (mm <sup>3</sup> )	279.170 ± 98.413	73.000	523.000
CRP (mg/dL)	13.4 ± 23.3	0.3	150.7
ESR (mm/saat)	15.0 ± 14.3	2	73
AST (IU/mL)	45.1 ± 25.0	14	125
ALT (IU/mL)	37.0 ± 29.1	6	141

Değerler ortalama ± standart sapma (SS) olarak verilmiştir. CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Tedavi durumlarına baktığımızda; olguların 11'ine (%23.4) trimetoprim-sülfametoksazol, rifampisin ve gentamisin; 5'ine (%10.6) trimetoprim-sülfametoksazol ve rifampisin; 6'sına (%12.8) doksisisiklin ve rifampisin; 25'ine ise (%53.2) doksisisiklin, rifampisin ve gentamisin tedavileri verildi. Tedavi süresi en az 6 haftaya tamamlandı, şikayetlerinde tam düzelme olmayan 9 hastanın tedavisi 3 aya uzatıldı. Bu hastalar genellikle osteoartiküler tutulumu olan hastalardı. Hastalarda ilaca bağlı herhangi bir yan etki veya mortalite gözlemlenmedi. Sadece bir hastada relaps görüldü (Tablo 7).

## Tartışma

Ülkemizde ve tüm dünyada yaygın olarak görülen ve halen eradike edilemeyen bruselloz insanlara enfekte keçi ve koyun gibi hayvanların vücut sıvılarıyla teması, pastörize olmayan süt veya süt ürünlerinin tüketilmesi ve enfekte damlacıkların inhalasyonu ile bulaşabilen zoonotik bir hastalıktır (1). Dünyada her yıl yaklaşık 500 bin yeni bruselloz vakası gelişmekte ve yaklaşık 2.4 milyon insanın risk altında olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ülkemizdeki insidansı %1.3 ile %26.7 arasında bulunmuştur (7). Enfeksiyon Türkiye'nin özellikle güney ve doğu bölgelerinde endemik olarak görülmektedir. Bunun en önemli nedeni pastörize olmayan süt veya süt ürünleri ile beslenme ve hayvancılığın yaygın olmasıdır. 148 olguluk bir

seride %64.1 oranında çiğ süt veya süt ürünü ile bulaş saptanmışken (8), Özcanaslan ve ark. (9)'nın yaptığı çalışmada ise bulaş oranı %92.3 bulunmuştur. Bizim olgularımızın %78.7'sinde çiğ süt ve süt ürünü tüketim öyküsü mevcuttu, %48.9'u kırsalda yaşıyor, hastaların yarısından fazlası hayvancılıkla uğraşıyordu (%51.1). Hastaların %44.7'sinin ailesinde de bruselloz hikayesi mevcuttu. En sık bulaş yolunun gıda kaynaklı olması ve aile bireylerinin ortak gıda tüketimi nedeniyle ailede bruselloz öyküsü bulunması bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (10). Bu nedenle, brusellozlu vaka tespit edildiğinde aile taraması yapılması oldukça önemlidir. Literatürde ortalama yaş 5-11 yıl arasında, cinsiyet ise erkek lehine raporlanmıştır (11, 12). Bizim hastalarımızda erkek:kız oranı çok benzer olmakla birlikte, ortalama yaş 9.96 idi.

**Tablo 6.** Olguların mikrobiyolojik bulguları (n=47)

Özellikler	n (%)
AST ve ALT yüksekliği	11 (%23.4)
Brucella agglutinasyon testi	
1/160	4 (%8.5)
1/320	5 (%10.6)
1/640	10 (%21.3)
1/1280	22 (%46.8)
1/2560	3 (%6.4)
1/5120	1 (%2.1)
1/10.240	2 (%4.3)
Kan kültürü alınma oranı	9 (%19.1)
BOS kültürü alınma oranı	0 (%0)
Kan kültür pozitifliği	7 (%14.8)
Kan kültüründe üreyen etken	
<i>Brucella Melitensis</i>	6 (%12.8)
<i>Staphylococcus hominis</i> .	1 (%2.1)

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, BOS: Beyin omurilik sıvısı

Bruselloz özgün olmayan ve başka hastalıklarla karışabilen, farklı semptom ve bulgularla ortaya çıkabilmektedir. En sık yakınmalar ateş, artralji ve terlemedir (13). Diğer ilişkili semptomlar arasında karın ağrısı, baş ağrısı, ishal, kilo kaybı, döküntü, gece terlemeleri, halsizlik/yorgunluk ve kusma yer almaktadır. Çalışmamızda en sık başvuru şikayetleri; ateş, halsizlik ve kas/eklem ağrıları idi. Yine brusellozda çoğu sistem veya organa ait tutulumlar ve komplikasyonlar görülebilmektedir. Klinik bulgulardaki değişkenliğe rağmen birçok hastada görülen fizik muayene bulguları; ateş, artrit/artralji ve hepatosplenomegalidir. Bakteriyemili vakalarda hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopatiye sık rastlanır (1). Bizim hastalarımızda kültür pozitifliği olanlarda dahi patolojik boyutlarda lenfadenopati veya hepatosplenomegali yoktu. Fakat retikuloendotelial tutulumla bağlı olarak bazı hastalarımızda ALT ve AST değerleri yüksekti (%23.4).

Brusellozda elde edilen rutin laboratuvar sonuçları nonspesifiktir, tanı koydurmaz ve hematolojik değişiklikler genelde tedavi

gerektirmez. Çocukluk çağı brusellozunda anemi, trombositopeni, lökositoz, lökopeni ve pansitopeni şeklinde hematolojik bozukluklar görülebilmektedir (14). ESR, CRP, AST ve ALT değerleri de tanıda kullanılan spesifik olmayan laboratuvar testlerindedir. Bruselloz olgularında akut faz reaktanları genellikle hafif düzeyde artış göstermektedir. Bizim hastalarımızın %57.4'ünde en az bir seride hematolojik anormallik gözlemlendi. Bununla birlikte, kanama veya pıhtılaşma bozukluğu gibi ciddi hematolojik komplikasyonlara rastlanmadı. Brusellozda hafif anemi ve lökopeni yaygın iken, trombositopeni ve bisitopeni daha nadir gözlenir. Pansitopeni ise çocuklarda çok az görülür. Çin'de bruselloz tanılı 590 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %45.3'ünde anemi, %19.9'unda trombositopeni, %9.3'ünde lökopeni ve %15.4'ünde lökositoz saptanmıştır (15). Ülkemizde Tanır ve ark. (16)'nın yaptığı çalışmada ise, bruselloz tanısı konulan 90 hastanın %26.7'sinde anemi, %10'unda lökopeni, %5.6'sında trombositoz ve %3.3'ünde trombositopeni olduğu bildirilmiştir. Bizim hastalarımızda da en sık anemi (%46.8) gözlenirken, lökopeni ve trombositopeni daha nadirdi (%8.5).

**Tablo 7.** Olgulara uygulanan tedaviler, süresi ve prognozları (n=47)

Özellikler	n (%)
Uygulanan Tedavi	
Dox + Rif + Genta	25 (%53.2)
TMP-SMX + Rif + Genta	11 (%23.4)
Dox + Rif	6 (%12.8)
TMP-SMX + Rif	5 (%10.6)
Tedavi Süresi	
6 hafta	38 (%80.9)
3 ay	9 (%19.1)
Yan etki	0 (%0)
Hastaneye yatış	10 (%21.3)
Relaps	1 (%2.1)
Prognoz	
Yaşıyor	47 (%100)
Mortalite	0 (%0)

Dox: Doksisisiklin, Rif: Rifampisin, Genta: Gentamisin, TMP-SMX: Trimetoprim-sülfametoksazol

Brusellozda tanı, uyumlu kliniğin yanı sıra, serolojik test pozitifliği ve/veya kültürde etkenin üretilmesi ile konulmaktadır. Kültürde üretilmesi her zaman mümkün olmadığından tanıda sıklıkla serolojik testler kullanılmaktadır. Bu amaçla ELISA, tüp ve lam aglütinasyon testi kullanılmaktadır. Ülkemizde en sık tüp aglütinasyon testi yapılmaktadır (17). Aktif enfeksiyon bulunan hastalarda 1/160 ve üzerindeki titreler pozitif olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda serolojik testlerden Rose Bengal ve Wright aglütinasyon testleri kullanılmış ve pozitiflik oranları ikisinde de %100 olarak bulunmuştur. Antikor titreleri 1/160 - 1/10.240 arasında değişmekteydi. Bu oranlar literatüre göre oldukça yüksekti (11,18). Tanıda altın standart etkenin kan, kemik iliği, beyin

omurilik sıvısı veya doku kültürlerinde üretilmesidir. Pourakbari ve ark. (19)'nın yaptığı çalışmada brusellozlu çocuklarda etkenin kan kültüründe üretilme oranı %30 iken, kemik iliğinde üretilme oranı %31 idi. Çalışmamızda kan kültüründe anlamlı üreme oranı %12.8 olarak saptandı. Bunun diğer çalışmalara göre az olma nedeni; hastaların çoğunun ayaktan izlenmesi, sadece yatarak takip edilen hastalardan kan kültürü alınması olarak düşünülmüştür (Hastaneye yatış oranı: %21.3). Aynı zamanda bruselloz şüphesi olgular olduğunda, bakterinin uzun sürede kültürde üretilmesi nedeniyle, bu hastaların kültürlerinin uzun ekimde kalması için laboratuvara haber verilebileceği, bu durumda üreme oranlarının daha fazla olabileceği düşünüldü (8).

Çocuk hastalarda bruselloz tedavisi yaşa ve tutulan organ veya sisteme göre belirlenmektedir. B. melitensis hücre içine yerleştiğinden dolayı hücre içine geçebilen antibiyotikler kullanılmalıdır. Tekli tedavi relaps gelişebilme ihtimali nedeniyle tercih edilmez (12). Uzun süreli ve kombine verilen tedavinin prognozu olumlu etkilediği ve relapsları önlediği bilinmektedir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada kür oranının altı haftalık tedavi ile %89.1, sekiz haftalık tedavi ile %95.5 olduğu bildirilmiştir (20). Çalışmamızda sadece bir hastada relaps saptandı. Bunun nedeninin ise hastanın ilaçlarını düzgün kullanmaması ve maruziyetin devam etmesi olarak düşünüldü. Çalışmamızda tüm hastalara en az 6 hafta süre ile kombine antibiyotik rejimleri verildi. Şikayetlerinde tam düzelme olmayan 9 hastanın tedavisi 3 aya uzatıldı, bu hastalar osteoartiküler tutulumu olan hastalardı.

Hayvan vakalarının azaltılmasına yönelik kontrol ve eliminasyon programları yürütülmektedir. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün önerileri neticesinde hastalıktan korunmak için kaynağı belli olmayan hayvansal ürünler tüketilmemeli, pastörize edilmiş veya iyice kaynatılmış süttten yapılan ürünler tercih edilmelidir. Sık sık düşük ve ölü doğum yapan hayvanlar hemen bir veteriner hekime muayene ettirilmeli, atık yavrulara, yavru zarlarına çıplak elle dokunulmamalıdır. Hayvanların atıkları ve bu atıkların temas ettiği yemler etrafa bulaştırılmadan, sızdırmaz poşetler içinde gömülmeli, ahırda hasta hayvan varsa ve bu hayvanlarla temas halinde olanlarda ateş, halsizlik, kas ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi belirtiler görülürse, mutlaka bir sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır. Hayvanlar mutlaka bruselloza karşı aşılatılmalıdır (21).

Sonuç olarak, ülkemiz bruselloz açısından endemik bir bölgedir. Erken tanı ve tedavi önemlidir. Klinik bulgularının özgül olmaması, komplikasyonlarının fazla olması ve geniş kitleleri etkileyebilmesi nedeniyle halen ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hematolojik anormalliklerin de görülebilmesi nedeniyle endemik bölgede yaşayan hastalarda

sitopeninin ayırıcı tanısında bruselloz mutlaka akılda tutulmalıdır.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için etik kurul onayı Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 14.07.2021 tarihli toplantısında alınmıştır (Karar no:1493).

## Kaynaklar

1. American Academy of Pediatrics. Brucellosis. In: Pickering LK, ed. Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL; 2021-2024.
2. Keşli R, Bilgin H, Yılmaz H. Determination of in vitro susceptibilities of Brucella spp. Strains against 11 different antibacterial gents isolated from blood cultures. Mikrobiyol Bul. 2017;51(3):260-8.
3. Njeru J, Wareth G, Melzer F, et al. Systematic review of brucellosis in Kenya: disease frequency in humans and animals and risk factors for human infection. BMC Public Health. 2016;16:853.
4. Pappas G, Kitsanou M, Christou L, et al. Immune thrombocytopenia attributed to brucellosis and other mechanisms of Brucella-induced thrombocytopenia. Am J Hematol. 2004;75:139-41.
5. Yılmaz M, Tiryaki O, Namiduru M, et al. Brucellosis-induced immune thrombocytopenia mimicking ITP: a report of seven cases. Int J Lab Hematol. 2007;29(6):442-5.
6. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. Hematological reference values. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 6th edition. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2016:709-28.
7. Yumuk Z, O'Callaghan D. Brucellosis in Turkey -- an overview. Int J Infect Dis. 2012;16(4):228-35.
8. Gündeşlioğlu ÖÖ. Brucella infection in children: Evaluation of 148 pediatric patients. J Clin Anal Med. 2019;10(1):99-103.
9. Özcanaslan FÇ, Çay Ü, Özgür Gündeşlioğlu Ö, et al. Retrospective evaluation of pediatric brucella patients followed and family screening with household members for brucella infection. J Pediatr Inf. 2021;15(2):69-74.
10. Çiftdoğan DY, Aslan S. Unrecognized pediatric and adult family members of children with acute brucellosis. Braz J Infect Dis. 2017;21(5):520-4.
11. Helvacı M, Atıla D, Barışık V. Çocukluk çağı brusellozlu 57 vakanın geriye dönük değerlendirilmesi. Tepecik Eğit Hast Derg. 2011;21(3):135-8.
12. Çelebi S, Hacımustafoğlu M, Demirtaş F, et al. Çocukluk çağında bruselloz. J Pediatr Inf. 2011;5:59-62.
13. Kazanas H, Geter S. Investigation of the sensitivity and specificity of laboratory tests used in differential diagnosis of childhood brucellosis. Cureus. 2020;12(1):e6756.
14. Aypak A, Aypak C, Bayram Y. Hematological findings in children with brucellosis. Pediatr Int. 2015;57(6):1108-11.
15. Jia B, Zhang F, Lu Y, et al. The clinical features of 590 patients with brucellosis in Xinjiang, China with the emphasis on the treatment of complications. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(5):e0005577.
16. Tanir G, Tufekci SB, Tuygun N. Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. Pediatr Int. 2009;51(1):114-9.
17. Yılmaz K, Bayraktaroğlu Z, Sivash E, et al. Bruselloz tanımlı çocuk hastalarda klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. Çocuk Derg. 2004;4(2):102-6.
18. Kanık Yüksek S, Gülhan B. Çocukluk çağında bruselloz: tek merkez deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg. 2019;13(6):435-41.
19. Pourakbari B, Abdolsalehi M, Mahmoudi S, et al. Epidemiologic, clinical, and laboratory characteristics of childhood brucellosis: A study in an Iranian children's referral hospital. Wien Med Wochenschr. 2019;169(9-10):232-9.

20. Roushan MR, Mohraz M, Janmohammadi N, et al. Efficacy of cotrimoxazole and rifampin for 6 or 8 weeks of therapy in childhood brucellosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(6):544-5.
21. Bruselloz. Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. Erişim tarihi 10 Haziran 2023, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-bruselloz>.

# Anti-Angiogenic and Oxidant Effects of Monosodium Glutamate at Different Concentrations in Chorioallantoic Membrane Model

## Farklı Konsantrasyonlardaki Monosodyum Glutamatın Koryoallantoik Membran Modelinde Anti-Anjiyojenik ve Oksidan Etkileri

Mehmet Enes SOZEN<sup>1</sup>, Hasan Basri SAVAS<sup>2</sup>, Ozgur AKKAYA<sup>3</sup>, Oguz KARAHAN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Alanya Alaaddin Keykubat University, Medical Faculty, Department of Histology and Embryology, Antalya, Turkey

<sup>2</sup>Mardin Artuklu University, Medical Faculty, Department of Medical Biochemistry, Mardin, Turkey

<sup>3</sup>Alanya Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Antalya, Turkey

<sup>4</sup>Alanya Alaaddin Keykubat University, Medical Faculty, Department of Cardiovascular Surgery, Antalya, Turkey

### Öz

Monosodyum glutamat (MSG), lezzet artırıcı bir gıda katkı maddesidir. İşlenmiş gıda tüketimindeki yükselişe bağlı olarak MSG maruziyeti her geçen gün artmaktadır. MSG maruziyeti çeşitli doku ve organlara zarar vermektedir. Bu çalışmanın amacı, MSG'nin anjiyogenez ve oksidan-antioksidan dengesi üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Üç farklı konsantrasyonda MSG ( $10^{-4}$  M,  $10^{-5}$  M ve  $10^{-6}$  M), kontrol ve bevasizumab ( $10^{-6}$  M) hazırlanıp, embriyoların koryoallantoik membranına (CAM) yerleştirildi. Deneyden önce ve sonra tavuk yumurtalarından sıvı alındı. Yumurta kabuğu üzerinde açılan pencereden anjiyogenez araştırıldı. Kontrol ve  $10^{-6}$  M MSG grubunda (ortalama skor: 0.3) anjiyogenez normal bulundu. Anti-anjiyojenik etkilerin,  $10^{-5}$  M MSG grubunda (ortalama puan: 0.5) ve  $10^{-4}$  M MSG grubunda (ortalama puan: 0.7) orta düzeyde ve bevasizumab grubunda (ortalama puan: 1.1) güçlü olduğu tespit edildi. Sonuçlarımıza göre MSG daha yüksek dozlarda anti-anjiyojenik özellikler göstermektedir. Araştırmamızın sonuçlarına göre MSG'nin CAM modelinde anjiyogenezi doza bağımlı bir şekilde inhibe ettiği ve oksidan-antioksidan dengesini bozarak oksidatif hasarda artışa neden olabileceği görülmektedir. MSG'nin CAM modelinde anjiyogenez ve oksidan-antioksidan denge üzerindeki etkilerine ilişkin literatürde daha önce yapılmış bir çalışma tespit edilemediği için araştırma sonuçlarımızın literatürdeki önemli bir eksikliği gidereceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Anjiyogenez, Koryoallantoik Membran Modeli, Monosodyum Glutamat, Oksidatif Stres

### Abstract

Monosodium glutamate (MSG) is a flavor-enhancing food additive. MSG exposure is rising day by day because of the high commercial food consumption. MSG exposure causes damage to various tissues and organs. The aim of this study is to investigate the effects of MSG on angiogenesis and oxidant-antioxidant balance. Three different concentrations of MSG ( $10^{-4}$  M,  $10^{-5}$  M, and  $10^{-6}$  M), control, and the bevacizumab ( $10^{-6}$  M) were prepared and placed on the chorioallantoic membrane (CAM) of the embryos. Albumen was taken from the embryos before and after the experiment. Angiogenesis was investigated through the window that was opened on the eggshell. Angiogenesis was found to be normal in the control and  $10^{-6}$  M MSG group (average score: 0.3). Anti-angiogenic effects were moderate in the  $10^{-5}$  M MSG group (average score: 0.5) and in the  $10^{-4}$  M MSG group (average score: 0.7), and strong in the bevacizumab group (average score: 1.1). According to our results, MSG shows anti-angiogenic properties in higher doses. MSG increased oxidative stress. According to the results of our research, it is seen that MSG inhibits angiogenesis in a dose-dependent manner in the CAM model and may cause an increase in oxidative damage by disrupting the oxidant-antioxidant balance. Since no previous study has been found in the literature regarding the effects of MSG on angiogenesis and oxidant-antioxidant balance in the CAM model, we think our results will fill an important gap in the literature.

**Keywords:** Angiogenesis, Chorioallantoic Membrane Model, Monosodium Glutamate, Oxidative Stress

### Introduction

Monosodium glutamate (MSG), known with the international code E621, is a flavor-enhancing food additive frequently added to processed foods and ready meals as a flavor enhancer. Among the food and ready meals where MSG can be added as a flavor-enhancing food additive, mainly hamburgers, chips, salami, sausage, crackers, French fries, fish, grills, ready-made meatballs, and raw meatballs, instant soups, broth tablets, chicken broth tablets, canned food, frozen appetizers, sausage can be

counted (1,2). The effects of MSG, which is widely used worldwide, on human health are being investigated as an essential question. Various experimental studies have shown that MSG exposure can cause damage to various tissues and organs, especially the brain and nerve tissue (3,4). However, the mechanism by which the harmful effects of MSG occur has not been fully elucidated. It is thought that MSG can cause these harmful effects by increasing oxidative stress and inhibiting angiogenesis that causes cell and tissue damage and delaying the healing of the damage (5-7).

The chick embryo chorioallantoic membrane (CAM) is an extra-embryonic membrane that mediates gas transfer between the embryo and the air. The mesodermal layers of the allantois and chorion fuse and form the CAM. It has an extensive vascularization which is easy to access. Therefore, the CAM is commonly used to investigate angiogenesis, especially to evaluate the efficacy and mechanisms of molecules for angiogenic and anti-angiogenic effects (8,9).

	ORCID No
Mehmet Enes SOZEN	0000-0002-5007-6631
Hasan Basri SAVAS	0000-0001-8759-4507
Ozgur AKKAYA	0000-0001-6460-5066
Oguz KARAHAN	0000-0003-0044-9476

Başvuru Tarihi / Received: 29.06.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 21.03.2023

Adres / Correspondence : Hasan Basri SAVAS  
Mardin Artuklu University, Medical Faculty, Medical  
Biochemistry Department, Mardin, Turkey  
e-posta / e-mail : hasan.savas@alanya.edu.tr

In this study, it was aimed to show the changes in oxidative stress and angiogenesis inhibition, which may be possible mechanisms in the damage caused by MSG exposure, on an experimental CAM model.

## Material and Method

The CAM model does not require ethics committee approval, and the document stating this was nevertheless obtained from Akdeniz University Animal Ethics Committee.

Ross 308 genus fertilized chickens' eggs were used. Embryos were placed at 37.5°C and 60% relative humidity. 6 days after the incubation 5 mL of albumen was aspirated with a syringe and used to evaluate oxidative stress markers, and the eggshell was removed on the opposite side. Normal embryo development was evaluated (Figure 1A) through the aperture, and malformed or dead embryos were excluded. Embryos were divided into five groups, 10 for each group. Each group consisted of ten chorioallantoic membrane models, which were applied as given below, respectively. Negative Control; Contains only agar. MSG  $10^{-4}$  M; Agar containing  $10^{-4}$  M monosodium glutamate (MSG). MSG  $10^{-5}$ ; Agar containing  $10^{-5}$  M MSG. MSG  $10^{-6}$  M; Agar containing  $10^{-6}$  M MSG. Bevacizumab; Agar containing  $10^{-6}$  M Bevacizumab. Doses were determined based on previous studies (10). Pellets were placed on the CAM. The aperture was covered with stretch film, and embryos were put into an incubator for 2 days. On the eighth day of incubation, the vascular densities were evaluated. After that, 5 ml of albumen was taken to assess oxidative stress markers.

### Angiogenesis Scoring

Vascular development and the effects of the pellets on capillary density were evaluated and photographed and then scored as described. If the score was 0, then there is no effect, this means normal embryo formation and no change with respect to surrounding capillaries. If the score was 0.5, then there is a weak effect and this means no capillary-free areas and decreased capillary density but not more than the pellet. If the score was 1, then there is a moderate effect and this means the small capillary-free area or capillary density decreased in a specific area, and effects are not bigger than twice the pellet size. If the score was 2, then there is a strong effect, and this means a capillary-free area around the pellet at least twice the pellet size. Ten embryos were used for each group, and pellets just containing agar were used as a negative control group. A developed mean scoring system was used to evaluate the active ingredients used on the CAM. The following formula was used for the determination of the average score:

Average score= [number of embryos (score 2) X 2+ number of embryos (score 1)]/ total number of embryos (score 0, 1, 2).

According to the average score, the obtained values were expressed as follows: Normal development or no anti-angiogenic activity: score < 0.5, Mild or moderate anti-angiogenic property: score 0.5-1, and Marked or powerful anti-angiogenic property: score >1 (10).

### Biochemical Analysis

Total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS) levels were measured colorimetrically using a commercial kit (Mega Tip Inc. Gaziantep, Turkey) (6). The oxidative stress index (OSI) was calculated with the TOS/TAS formula (7). The Erel method in the literature formed the basis of oxidant and antioxidant measurements (6,7).

### Statistical Analysis

The angiogenesis scores were compared with an average score system described in previous studies. The raw values were presented as the mean  $\pm$  standard deviation (SD). Oxidative stress markers were compared by the one-way analysis of variance (ANOVA) test. For post-hoc comparing, the groups, Tukey and Duncan's tests were used. A p of less than 0.05 was determined as statistically significant.

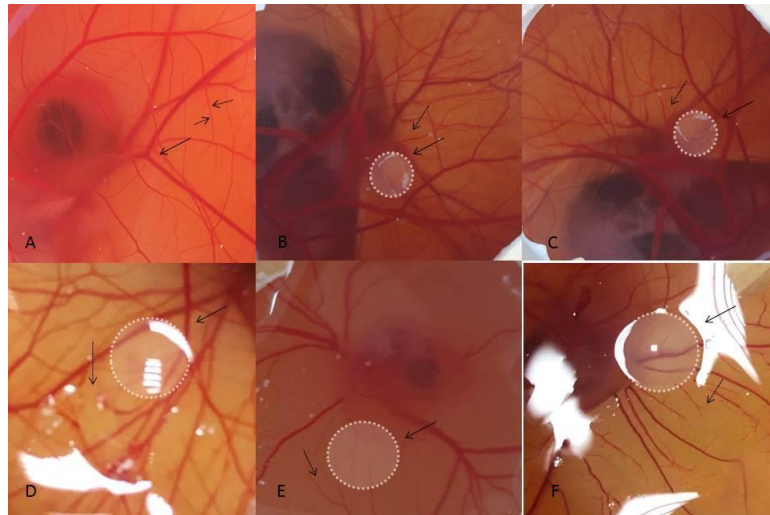
## Results

The number of embryos were shown according to the degree of anti-angiogenesis on the CAM (Table 1). In the control (drug-free pellet) group, normal vessel development formation was detected on all CAMs (Figure 1B). Although a weak anti-angiogenic effect was detected on some CAMs in the  $10^{-6}$  M MSG group, vascular development was normal in general (Figure 1C), and MSG did not show any significant anti-angiogenic effect according to the mean score (Table 1). A moderate anti-angiogenic effect on 5 CAMs (50%) was detected in the  $10^{-5}$  M MSG group (Figure 1D), while a moderate anti-angiogenic effect on 3 (30%) CAMs in the  $10^{-4}$  M MSG group and a strong anti-angiogenic effect on 2 (20%) CAMs in the  $10^{-4}$  M MSG group (Figure 1E) anti-angiogenic effect was detected. When evaluated according to the mean score, angiogenesis was found to be mild to moderately affected in the  $10^{-5}$  M MSG group (average score: 0.5) and in the  $10^{-4}$  M MSG group (average score: 0.7) (Table 1). In the positive control group, the mean score was 1.1, and as expected, bevacizumab strongly suppressed angiogenesis (Figure 1F). ANOVA analyses of TAS, TOS, and OSI values in MSG-exposed groups were given in Figures 2, 3, and 4.

**Table 1.** Anti-angiogenic scoring of MSG and Bevacizumab at different doses

Score	0	0.5	1	2	Average score**
Control group	10	0	0	0	0
*MSG 10 <sup>-4</sup> M n(10)	3	2	3	2	0.7
MSG 10 <sup>-5</sup> M n(10)	2	3	5	0	0.5
MSG 10 <sup>-6</sup> M n(10)	4	3	3	0	0.3
Bevacizumab 10 <sup>-6</sup> M n(10)	0	2	5	3	1.1

\*MSG: Monosodium glutamate. \*\* Score < 0.5: Normal development or no anti-angiogenic activity. Score 0.5-1: Mild or moderate anti-angiogenic property. Score>1: Marked or powerful anti-angiogenic property.



**Figure 1.** **A:** Normal development of chick embryo (black arrow shows the normal main vessel formation) with normal capillary vessel (dashed arrows) formation. **B:** Drug-free pellet with a non-disrupted main vessel (black arrow) and normal capillary formation (dashed arrow). **C:** Unaffected main vessel (black arrow) and capillary (dashed arrow) formation on pellet-applied CAM treated with 10<sup>-6</sup> M MSG concentration. **D:** Unaffected main vessel (black arrow) growth with disrupted capillary (dashed arrow) formation on pellet-applied CAM treated with 10<sup>-5</sup> M MSG concentration (weak anti-angiogenic effect). **E:** Marked decreased vascularity (black arrow) with decreased capillary density on pellet-applied CAM treated with 10<sup>-4</sup> M MSG concentration (marked anti-angiogenic effect). **F:** Marked disruption on the main vessel (black arrow) formation with a marked decrement of capillary density (dashed arrow) on pellet-applied CAM treated with 10<sup>-6</sup> M bevacizumab concentration (marked anti-angiogenic effect).

## Discussion

MSG can be added as a flavor-enhancing food additive, mainly to hamburgers, chips, salami, sausage, crackers, French fries, fish, grills, etc. It is widely used around the world and exposure is rising day by day. MSG exposure causes damage to various organs and tissues (1,2). There is not enough research on MSG's anti-angiogenic and oxidant-antioxidant balance in the CAM model.

According to our results, MSG shows anti-angiogenic properties in higher doses. These findings are among the first results presenting the anti-angiogenic effects of MSG in different doses. Moreover, our results show that MSG experimentally increased oxidative stress in each dose.

There are conflicting results about the effects of MSG on angiogenesis, especially in studies on enteropathy, it has been claimed that MSG has beneficial effects on ulcerated or damaged tissues. It has been explained that these curative effects

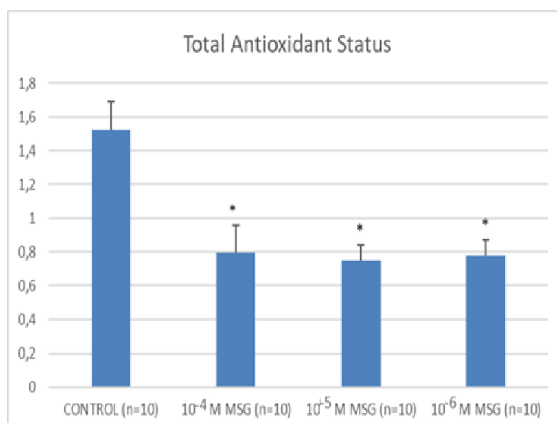
increase mucus secretion in various ways and stimulate angiogenesis by increasing vascular endothelial growth factor (VEGF) (11,12). On the contrary, in another study investigating the effects of MSG on the endometrium, it was suggested that MSG has a toxic effect on the endometrium by suppressing VEGF release (13). In another study investigating the effects of MSG on mouse mesenchymal stem cells, it was determined that MSG did not cause cytotoxicity. In this study, which experimentally investigated the toxic effects, the effects of MSG on leptin stimulating angiogenesis were investigated and it was claimed that no effect was observed at the doses used in the experiment (14). In a study that investigates neonatal excitotoxicity, the findings support VEGF-mediated signaling taking the role in excitotoxicity triggered by neonatal MSG treatment. Investigators found fast incremental immunoreactivity levels to VEGF-A protein in both the cerebral motor cortex and hippocampus following the administration of MSG (15). We did not evaluate VEGF levels, but we



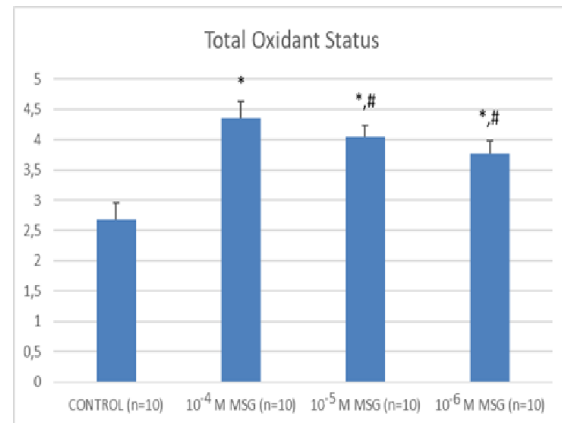
identified the direct effects of MSG on capillaries in the CAM model. Depending on our findings, MSG shows different effects according to dosage. There was an anti-angiogenic effect at high doses, while there was no effect at low doses. The contradictory results presented in different studies in the literature may be due to this dose-related effect.

If the increase in oxidative stress cannot be balanced by the antioxidant system in the cell, then oxidative damage occurs. Various harmful effects such as degradation of DNA structure, lipid peroxidation, deterioration and destruction of protein structure, destruction of membranes as a result of damage to proteins and lipids of membrane structures, and deterioration of enzyme structures occur in the cell with the effect of oxidative damage (16-20). Nowadays, researchers have gained importance to show the role of free radicals in human diseases. The harmful effects of free radicals have been shown to play a role in the formation mechanisms of diseases such as cancer, heart diseases, diabetes mellitus, and many vascular pathologies (21-27).

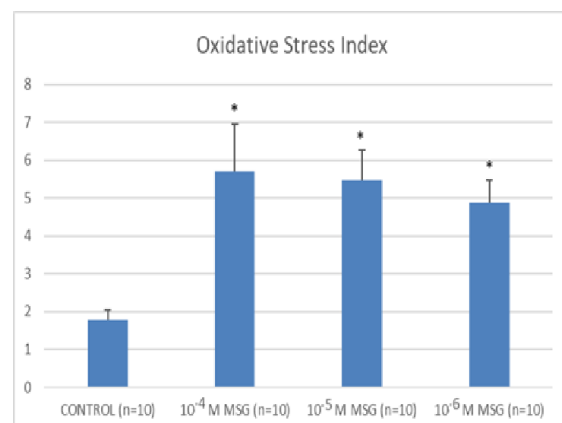
According to the results of our research, it is seen that MSG inhibits angiogenesis in a dose-dependent manner in the CAM model and may cause an increase in oxidative damage by disrupting the oxidant-antioxidant balance. There is not enough data in the literature on the subject. We think that will make an essential contribution to the literature with the data obtained from this study. If the oxidant and angiogenesis inhibitory effects of MSG are demonstrated by new studies, various suggestions, such as limiting the use of MSG or adding antioxidants to products using MSG may come to the fore.



**Figure 2.** Significant difference compared to the control group. All the experimental groups differ significantly from the control group ( $p < 0.001$ ). The  $10^{-4}$  M MSG,  $10^{-5}$  M MSG, and  $10^{-6}$  M MSG groups did not differ significantly ( $p > 0.05$ ).



**Figure 3.** Significant difference compared to the control group. # = Significant difference compared to the  $10^{-4}$  M MSG group. All the experimental groups differ significantly from the control group ( $p < 0.001$ ). When the  $10^{-4}$  M MSG group was compared with the  $10^{-5}$  M MSG and  $10^{-6}$  M MSG groups, there were significant differences between both groups (0.03,  $< 0.001$ , respectively).  $10^{-5}$  M MSG and  $10^{-6}$  M MSG groups did not differ significantly ( $p > 0.05$ ).



**Figure 4.** Significant difference compared to the control group. All the experimental groups differ significantly from the control group ( $p < 0.001$ ). The  $10^{-4}$  M MSG,  $10^{-5}$  M MSG, and  $10^{-6}$  M MSG groups did not differ significantly ( $p > 0.05$ ).

In conclusion, according to the detailed results of our research, it has been shown that MSG causes an increase in TOS and OSI values, a decrease in TAS, an increase in oxidative damage, and inhibits angiogenesis in a dose-dependent manner. Limiting the use of MSG may be an important measure to protect the health of living organisms.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was obtained from ASM Hospital Ethics Committee (ASM-EK-21/160) for the study.

## References

1. Chakraborty SP. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol Mech Methods*. 2019;29(6):389-96.

2. Vorhees CV. A test of dietary monosodium glutamate developmental neurotoxicity in rats: a reappraisal. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(5):36-42.
3. Olney JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science.* 1969;164(3880):719-21.
4. Hajihassani MM, Soheili V, Zirak MR, et al. Natural products as safeguards against monosodium glutamate-induced toxicity. *Iran J Basic Med Sci.* 2020;23(4):416-30.
5. Gültekin F, Nazıroğlu M, Savaş HB, et al. Calorie restriction protects against apoptosis, mitochondrial oxidative stress and increased calcium signaling through inhibition of TRPV1 channel in the hippocampus and dorsal root ganglion of rats. *Metab Brain Dis.* 2018;33(5):1761-74.
6. Temelli B, Yetkin Ay Z, Savaş HB, et al. Circulation levels of acute phase proteins pentraxin 3 and serum amyloid A in atherosclerosis have correlations with periodontal inflamed surface area. *J Appl Oral Sci.* 2018;26:e20170322.
7. Savran M, Ozmen O, Erzurumlu Y, et al. The impact of prophylactic lacosamide on lps-induced neuroinflammation in aged rats. *Inflammation.* 2019;42(5):1913-24.
8. Ribatti D. Chicken chorioallantoic membrane angiogenesis model. *Methods Mol Biol.* 2012;843:47-57.
9. Ribatti D. The chick embryo chorioallantoic membrane (CAM) assay. *Reprod Toxicol.* 2017;70:97-101.
10. Yavuz C, Caliskan A, Karahan O, et al. Investigation of the antiangiogenic behaviors of rivaroxaban and low molecular weight heparins. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(4):303-8.
11. Amagase K, Ochi A, Kojo A, et al. New therapeutic strategy for amino acid medicine: prophylactic and healing promoting effect of monosodium glutamate against NSAID-induced enteropathy. *J Pharmacol Sci.* 2012;118(2):131-7.
12. Amagase K, Kimura Y, Wada A, et al. Prophylactic effect of monosodium glutamate on NSAID-induced enteropathy in rats. *Curr Pharm Des.* 2014;20(16):2783-90.
13. Wahyuni DE, Situmorang C, WisnuBarlianto C, et al. Combination of vitamin C and E modulated monosodium glutamate-induced endometrial toxicity in female Wistar rat. *Asian Pac J Reprod.* 2014;3:106-9.
14. Dal S, Arslan S, Nurok NK, et al. Monosodium glutamate below the neurotoxic doses has no cytotoxic effect on Mouse mesenchymal stem cells. *Cumhuriyet Medical J.* 2017;39(3):525-30.
15. Castañeda-Cabral JL, Beas-Zarate C, Gudiño-Cabrera G, et al. Glutamate neonatal excitotoxicity modifies VEGF-A, VEGF-B, VEGFR-1 and VEGFR-2 protein expression profiles during postnatal development of the cerebral cortex and hippocampus of male rats. *J Mol Neurosci.* 2017;63(1):17-27.
16. Savas HB, Kara E. The oxidative stress and antioxidants in scientific research. *Turk J Health S.* 2021;2(3):28-30.
17. Cankara FN, Özmen Ö, Savaş HB, et al. Gastroprotective effect of tarantula cubensis extract in the indomethacin-induced peptic ulcer model in rats. *Acta Med Alanya* 2020;4(3):278-84.
18. Savas HB, Gultekin F, Ciris İM. Positive effects of meal frequency and calorie restriction on antioxidant systems in rats. *North Clin Istanbul.* 2017;4(2):109-16.
19. Cuce G, Canbaz HT, Sozen ME, et al. Vitamin E and selenium treatment of monocrotaline induced hepatotoxicity in rats. *Biotech Histochem.* 2017;92(1):59-67.
20. Seflek HN, Kalkan S, Cuce G, et al. Effects of nigella sativa oil on ovarian volume, oxidant systems, XIAP and NF-kB expression in an experimental model of diabetes. *Biotech Histochem.* 2019;94(5):325-33.
21. Erdem D, Savas HB, Erdem N, et al. Ischemia modified albumin as a new marker for diagnosis of early pregnancy losses. *Int J Acad Med Pharm.* 2020;2(3):222-7.
22. Savas HB, Sayar E. Oxidant antioxidant balance and trace elements in children with functional dyspepsia. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2021;41(1):70-9.
23. Savas HB, Sayar E, Kara T. Thiol disulfide balance oxidative stress and paraoxonase 1 activities in children and adolescents aged 6-16 years with specific learning disorders. *Electron J Gen Med.* 2021;18(3):em290.
24. Etili M, Savas HB. Ischemia modified albumin as a novel biochemical indicator in peripheral artery patients. *J Clin Exp Invest.* 2021;3(12):em00774.
25. Savas HB, Etili M. Paraoxonase 1 activity as a new biochemical marker in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Turk J Clin Lab.* 2021;12(1):29-32.
26. Savas HB, Erdem D. Paraoxonase 1 activities in first trimester miscarriages. *Jinekolojoloji Neonatoloji Tıp Derg.* 2021;18(2):770-5.
27. Etili M, Karahan O, Akkaya Ö, et al. Cilostazol induces angiogenesis and regulates oxidative stress in a dose-dependent manner: A chorioallantoic membrane study. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2021;29(4):449-56.

# Akut İskemik İnmenin İntravenöz Trombolitik Tedavisinde Muğla Deneyimleri

## Experiences of Intravenous Thrombolytic Therapy of Mugla in Acute Ischemic Stroke

Turgay DÖLEK, Utku CENİKLİ, Semai BEK, Gülnihal KUTLU GÜNERGİN

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

### Öz

Akut iskemik inmede ilk 4.5 saat içinde uygulanan rekombinan doku plazminojen aktivatörü etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada 01.01.2018-01.12.2021 tarihleri arasında trombolitik tedavi uygulanan 71 akut iskemik inme hastasının verilerini analiz etmeyi ve merkezimizin deneyimlerini paylaşmayı amaçladık. Hastaların nörolojik durumları Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Skalası (NIHSS), engellilikleri ise Modifiye Rankin Skalası (mRS) ile değerlendirildi. Trombolitik tedaviden 24 saat ve 7 gün sonraki NIHSS, geliş NIHSS'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (her ikisi için  $p<0,001$ ). 3. ay mRS skoru, 24. saat mRS skorundan anlamlı düşüktü ( $p<0,001$ ). Kapıdan-iğneye veya semptomdan-iğneye zamanı ile rt-PA bitiş NIHSS, 24. saat NIHSS, 7. gün NIHSS, 24. saat mRS ve 3. ay mRS skorları arasında anlamlı ilişki bulunmadı. 24. saat NIHSS, 24. saat mRS ve 7. gün NIHSS ile 3. ay mRS skoru arasında güçlü korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0,77$ ,  $0,907$  ve  $0,857$ ,  $p<0,001$ ). rt-PA bitiş NIHSS ile 3 aylık mRS skoru arasında orta düzeyde bir korelasyon vardı ( $r=0,597$ ,  $p<0,001$ ). Sonuç olarak trombolitik tedavi prognoza olumlu katkı sunmaktadır. Ayrıca 24. saat ve 7. gündeki klinik durum, 3. aydaki prognozu öngörmeye önemlidir ve 3. ay mRS ile NIHSS arasındaki korelasyon zamanla artmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İntravenöz Trombolitik Tedavi, İskemik İnme, mRS, NIHSS

### Abstract

Recombinant tissue plasminogen activator administered within the first 4.5 hours of acute ischemic stroke is a proven treatment method. In this study, we aimed to analyze the data of 71 patients with acute ischemic stroke who underwent thrombolytic therapy between 01.01.2018 and 01.12.2021 and to share the experience of our center. The neurological status of the patients was evaluated by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and their disability was evaluated by the Modified Rankin Scale (mRS). NIHSS score at the 24 hours and 7 days after administration of thrombolytic therapy was significantly lower than the initial NIHSS ( $p<0.001$  for both). 3-month mRS score was significantly lower than the mRS score at 24 hours ( $p<0.001$ ). No significant correlation was found between the door-to-needle time or the symptom-to-needle time and the initial NIHSS, 24-hour NIHSS, 7-day NIHSS, 24-hour mRS and 3-month mRS scores. The 3-month mRS score was strongly correlated with the 24-hour NIHSS, 24 hour-mRS and the 7-day NIHSS ( $r=0.770$ ,  $0.907$  and  $0.857$ , respectively,  $p<0.001$ ). There was a moderate correlation between the NIHSS at the end of the administration of rt-PA and the 3-month mRS score ( $r=0.597$ ,  $p<0.001$ ). As a result, thrombolytic therapy positively contributes to the prognosis. In addition, clinical status at 24 hours and 7 days predicts 3-month prognosis and correlation coefficients between NIHSS and the final mRS increase over time.

**Keywords:** Intravenous Thrombolytic Therapy, Ischemic Stroke, mRS, NIHSS

### Giriş

Dünya Sağlık örgütü tanımına göre inme; hızlı başlayan, 24 saat veya daha uzun süren veya ölüme neden olan, yalnızca vasküler nedenden kaynaklanan fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğudur (1). İnme bütün ülkelerde engellilik ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Dünyadaki toplam ölümlerin %11.8'inde neden olarak saptanır ve ölüm nedenleri arasında koroner arter hastalığından sonra ikinci sırada yer alır. İnme aynı zamanda hastalıktan kaynaklanan kaybedilen yılları ifade eden DALY (Disability Adjusted Life Year; Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı) kayıplarının gelişmekte olan ülkelerde ikinci, gelişmiş ülkelerde

ise üçüncü sık nedenidir (2). Ülkemizde ise toplam ölüm oranında ikinci, DALY kayıplarında ise üçüncü sırada yer almaktadır (3).

İskemik olaylar inme hastalığının %80'ini teşkil eder. Akut iskemide, iskemik beyin dokusunun ciddi hipoperfüzyona uğrayan geri dönüşümsüz bölgesi kor, etrafındaki henüz nekroz gelişmemiş alan ise penumbra olarak adlandırılır. Normal şartlar altında beyin kan akımı 100 gr. doku için dakikada ortalama 60 ml'dir. Bu kan akımı dakikada 20 ml'den daha az olduğunda elektrofizyolojik sessizlik olur fakat geri dönüşümsüz hasar henüz başlamamıştır. Eğer beyin kan akımı 100 gr. doku için dakikada 10 ml'nin altına inerse geri dönüşümsüz hücre hasarı başlar (4). Akut iskemik inme tedavisinde hedef penumbra alanını kurtarmaktır.

Son 30 yılda inme tedavisinde trombolitik ve mekanik trombektomi tedavisi iki önemli reperfüzyon odaklı yaklaşım olmuştur. Akut iskemik inmede tek medikal tedavi seçeneği olan intravenöz rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) ilk kez 1996 yılında Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve İnme Enstitüsü rt-PA Çalışma Grubu (NINDS) (5) çalışmasıyla akut iskemik inmenin ilk 3 saatinde uygulanmak üzere Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.

	ORCID No
Turgay DÖLEK	0000-0003-2124-2968
Utku CENİKLİ	0000-0001-8433-5657
Semai BEK	0000-0003-4913-976X
Gülnihal KUTLU GÜNERGİN	0000-0002-9325-4151

Başvuru Tarihi / Received: 11.09.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 24.04.2023

Adres / Correspondence : Turgay DÖLEK  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye  
e-posta / e-mail : turgaydolek@gmail.com

2008 yılında Avrupa Ortak Akut İnme Çalışması (ECASS-3) rt-PA'nın 4.5 saate kadar etkin olduğunu göstermiş (6), Amerikan Kalp Derneği (AHA) 2009 yılında rt-PA'nın 4.5 saate kadar kullanımını önermiştir (7). Endovasküler müdahale yöntemi olan trombektomi ise 2015 yılında akut inme kılavuzlarında sınıf 1a öneri olarak yer almaya başlamıştır (8).

Bu çalışmada ilimiz genelinde iyi belirlenmiş bir semptom başlangıcından sonra ilk 4.5 saatte hastaneye başvuran ve rt-PA (alteplaz) tedavisi verilen akut iskemik inmeli hastaların verilerini incelemeyi ve merkezimizin deneyimini paylaşmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 01 Ocak 2018 - 01 Aralık 2021 tarihleri arasında trombolitik tedavi uygulanan ve Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesinde takibi yapılmış 71 hastanın retrospektif verileri alındı. İlk 4.5 saat içinde hastaneye başvuran, ölçülebilir nörolojik defisiti olan ve trombolitik tedaviye kontrendikasyonu olmayan hastalara IV rt-PA uygulandı. IV rt-PA uygulaması ile birlikte trombektomi yapılan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların nörolojik durumları Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Skalası (NIHSS), engellilikleri Modifiye Rankin Skalası (mRS) ile değerlendirildi. İlk başvuru anında hemogram, biyokimya, parmak ucu kan şekeri, Uluslararası Normalize Edilmiş Oran (INR), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) değerleri ölçüldü. Acil serviste beyin tomografileri (BT) elde edildi. Acil BT'de kanama, Alberta İnme Programı Erken BT Skoru (ASPECTS) <7, tansiyon arteriyel (TA) >185/110, platelet sayısı <100.000, INR >1.7, PT >15 sn, aPTT >40 sn olanlara rt-PA uygulanmadı. Nazogastrik ve idrar sondası rt-PA uygulamasının öncesinde takıldı. Hastanın kendisi veya yakınından imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı. 0.9 mg/kg dozunda rt-PA %10'u bolus, kalanı 1 saatte IV infüze edildi. Trombolitik uygulamasından sonraki ilk 24 saatte oral alım kesildi, antiagregan veya antikoagülan verilmedi. 24 saatlik takibin ilk 2 saatinde 15 dakika arayla, sonraki 4 saatte 30 dakika aralarla ve sonrasında saatlik TA ve NIHSS değerlendirmesi yapıldı. Trombolitik tedavi uygulamasının 24. saatinde kontrol beyin BT'leri elde edildi. Hastaların başvuru tarihleri ve başvuru şekilleri, ilk semptom saatinden trombolitik tedavi saatine kadar geçen süre (semptomdan-iğneye), acil servise girişi ile trombolitik aldığı saate kadar geçen süre (kapıdan-iğneye), geliş NIHSS, trombolitik tedavi bitiminden sonra, 24. saatte ve 7. günde NIHSS, 24. saat mRS ve 3. ay mRS skorları, acil servisteki ilk EKG, 24 saatlik ritim holter raporu, anti-koagülan bilgisi, ek hastalıkları, etkilenen vasküler sistem bilgisi, komplikasyon, endarterektomi ve dekompresyon

cerrahisi bilgileri kaydedildi. Çalışma, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Etik Kurulu'nun 4/I sayılı kararıyla 16.02.2022 tarihinde onaylandı.

İstatistiksel analizler için SPSS 25 (IBM, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler (Ortalama, standart sapma, ortanca, sıklık, yüzde) elde edildi. Normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi açısından Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon'un işaretli sıralar testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikleri ortanca (25-75. persantil) şeklinde ifade edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırmasında bağımlı örneklem t testi kullanıldı ve demografik özelliklerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ± standart sapma ve minimum-maksimum olarak belirtildi. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Spearman'ın korelasyon analizi kullanıldı. p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

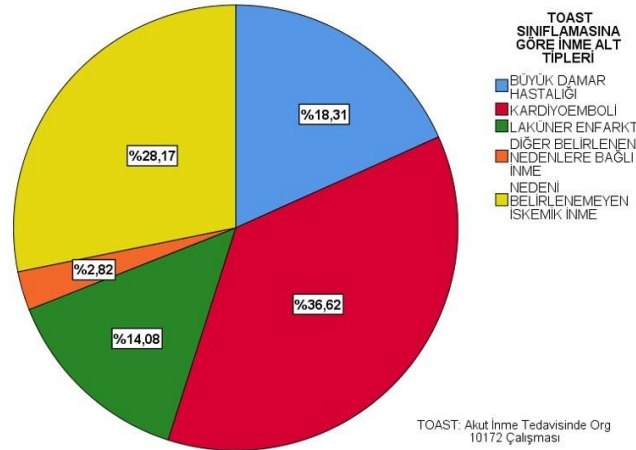
Çalışmaya alınan 71 hastanın %53.5'i (n=38) erkek, %46.5'i (n=33) kadın ve yaş ortalaması 66.46±14.68 (23-88) yıl idi. Bunların 44'ü (%62) hipertansiyon, 23'ü (%32.4) diabetes mellitusa sahipken sigara kullananlar 22 (%31) kişiydi. Kalp kapak hastalığı 6 kişide (%8.5) vardı (protez kapak, mitral yetmezlik, aort yetmezliği). Acil servise başvurularında çekilen ilk EKG'lerin 19'unda (%26.8) atriyal fibrilasyon (AF), ilk EKG'si sinüs ritminde olanların 24 saatlik ritim holter sonucuna göre 11'inde (%15.5) paroksizmal AF saptandı. Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışması (TOAST) sınıflamasına göre inme alt gruplarında büyük damar hastalığı 13, kardiyemboli 26, diğer belirlenen nedenlere bağlı inme 2, kriptojenik inme 20, laküner enfarkt 10 hastada bulundu (Şekil 1). Enfarktüs lokalizasyonunda, ön sistem %77.5 (n=55), arka sistem %14.1 (n=10), ön ve arka sistemin kombine enfarktleri %8.5 (n=6) oranındaydı. Serebrovasküler sistemin baş-boyun BT anjiyografi ile değerlendirmesinde oklüzyon oranları; ipsilateral internal karotid arter (İKA) %4.2 (n=3), orta serebral arter (OSA) M1 ve M2 dalı %19.7 (n=14), OSA üst dal %14.1 (n=10), anterior serebral arter %1.4 (n=1), ipsilateral proksimal İKA ve OSA (tandem oklüzyon) %7 (n=5), ipsilateral posterior serebral arter (PSA) %1.4 (n=1) şeklindeydi. 37 hastada oklüzyona rastlanmadı. Sağ İKA'da %50'nin altında stenozu olan ya da hiç stenozu olmayan %90 (n=63), %50-70 arasında olan %2.9 (n=2), %70-100 arasında olan %7.1 (n=5) oranındaydı. Sol İKA'da stenozu %50'nin altında olan ya da hiç stenozu olmayan %84.5 (n=60), %50-70 arasında olan %5.7 (n=4), %70-100 arasında olan %8.6 (n=6) oranındaydı.

Hastaların hastanemize ulaşma şekilleri %50.7 (n=36) ambulans çağırısı, %18.3 (n=13) kendi aracı,

%15.5 (n=11) ilçede rt-PA aldıktan sonra sevk, %15.5 (n=11) ilçede rt-PA almadan ambulans ile sevk yoluyla idi. Hastanemizde trombolitik tedavi uygulanan hasta sayısı 60'dı. rt-PA sonrası 9 (%12.7) hastada hemorajik transformasyon gelişti. Hemorajik transformasyon gelişen hastaların 1'i inme, 1'i sepsis ve 2'si bakteriyel pnömoniden dolayı kaybedildi. Çalışmaya dahil edilen 71 hastanın ise 8'i (%11.3) kaybedildi (ölüm nedenleri:

inme 3, sepsis 2, pnömoni 3 hasta). Ortalama sağkalım süresi 17.50 (7.25-35.50) gün idi.

Üçü ön sistem, biri arka sistem enfarktlı 4 hastaya dekompresyon cerrahisi uygulandı. Dekompresyon cerrahisi uygulanan grupta bir hasta sepsis nedeni ile kaybedildi. Sağ İKA'da %70 ve %85 stenozu olan iki hastaya kalp ve damar cerrahisi kliniğinde başarılı endarterektomi uygulandı.



Şekil 1. İnmenin TOAST'a göre etyolojik alt grup dağılımı

Hastaların sekonder profilakside antikoagülan kullanım oranı %39.4 idi (n=28). Antikoagülan ajan seçiminde kardiyolog önerisi de alındı. Hastaların 18'i varfarin kullanıyordu. Varfarin kullanımına uyum sağlayamayan ve etkin INR değerine ulaşamayan hastalara yeni nesil oral antikoagülan başlandı. Apiksaban 5, dabigatran 1, edoksaban 2, rivaroksaban 2 hasta tarafından kullanılıyordu. Özellikle hasta grubunda atriyal flutter, hipertrofik kardiyomiopati, kardiyak pacemaker, patent foramen ovale, Takayasu arteriti olan 1'er hasta vardı.

Ortalama kapıdan-iğneye, semptomdan-iğneye zamanları 55.50 (42.75-87.25) ve 137.50 (108.25-186.25) dk idi. Geliş, rt-PA bitiş, 24. saat ve 7. gün NIHSS ortalamaları sırasıyla 11 (7-16), 8 (4-13.25),

8 (3-12) ve 5.50 (2-9.75) idi. 24. saat ve 3. ay mRS skorları sırasıyla 3 (0.50-4.50) ve 2 (0-4) idi.

24. saat ve 7. gün NIHSS, geliş NIHSS'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (her ikisi için p<0.001). 3. ay mRS skoru, 24. saat mRS skoruna göre anlamlı düşüktü (p<0.001). Kapıdan-iğneye ve semptomdan-iğneye zamanı ile rt-PA bitiş NIHSS, 24. saat NIHSS, 7. gün NIHSS, 24. saat mRS ve 3. ay mRS skorları arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 1). 24. saat NIHSS, 7. gün NIHSS ve 24. saat mRS ile 3. ay mRS skoru arasında ayrı ayrı pozitif yönde güçlü ilişki saptandı (sırasıyla r=0.770, 0.857 ve 0.907, her biri için p<0.001). 3. ay mRS skoru ile rt-PA bitiş NIHSS arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptandı (r=0.597, p<0.001). Trombolitik tedavinin 24. saatinde bağımsız (mRS: 0-2) hasta sayısı 29 (%40.8) iken 3. ayda bu sayı 35 (%49.3) idi

Tablo 1. Kapıdan-iğneye ve semptomdan-iğneye zamanları ile NIHSS ve mRS skorları arasındaki korelasyon analizi sonuçları

			rt-PA bitiş NIHSS	24. saat NIHSS	7. gün NIHSS	24. saat mRS	3. ay mRS
Spearman Korelasyon Analizi	Kapıdan-İğneye Zamanı (dk)	Korelasyon Katsayısı	-0.097	-0.096	-0.146	-0.140	-0.233
		p	0.423	0.426	0.234	0.266	0.064
Spearman Korelasyon Analizi	Semptomdan-İğneye Zamanı (dk)	Korelasyon Katsayısı	0.040	-0.073	-0.187	-0.185	-0.223
		p	0.742	0.545	0.126	0.141	0.077
		n	71	71	68	65	64

rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü, NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Skalası, mRS: Modifiye Rankin Skalası, dk: Dakika.

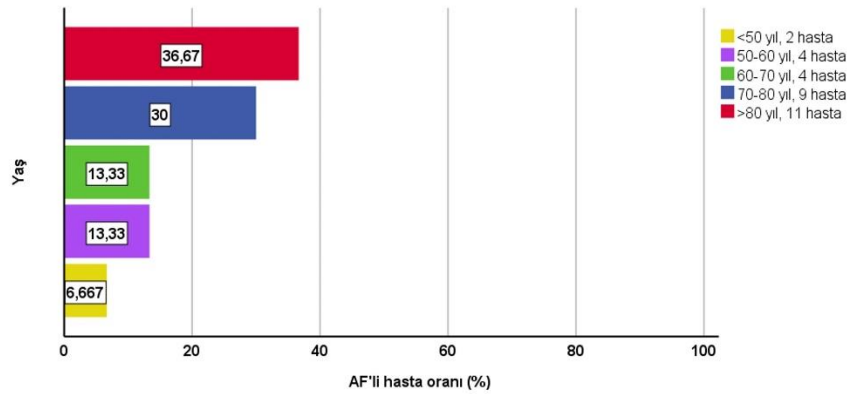
## Tartışma

İnme bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Her yıl binlerce hasta inme nedeniyle hayatını kaybetmekte veya engelli yaşamak zorunda kalmaktadır. Akut iskemik inmede reperfüzyon tedavisi yaklaşımı öncelikle hastayı hayatta tutmayı ve ardından engelliliği azaltmayı hedeflemektedir. Reperfüzyon tedavisinde kullanılan rt-PA Avrupa'da 2001, ülkemizde ise 2006 yılında ruhsat almıştır. rt-PA uygulaması, birçok çalışmada iskemik inmeli hastaların prognozu üzerine olumlu etki göstermiştir (9,10). İlk 4.5 saat içinde başvuran belirgin nörolojik defisite sahip iskemik inmeli hastalara BT, nöroloji uzmanı ve uygun koşulları olan hastanelerde rt-PA uygulaması bir gerekliliktir.

Aterosklerotik damar hastalığı ya da AF gibi patolojiler iskemik inme risk faktörleridir. Etiyolojik bir neden saptanamayan inmeler kriptojenik inme olarak ifade edilir. Tüm inmelerin yaklaşık %30'unu nedeni belirlenemeyen grup oluşturur. Bizim çalışmamızda bu veriye benzer şekilde nedeni

belirlenemeyen inme oranı %28.17 idi. Kriptojenik inmede sebebin küçük damar hastalığından ziyade uzak bir emboli kaynağı olduğu ve subklinik AF ataklarının neden olarak saptanabileceği ifade edilmektedir (11).

İnme etyolojisinde AF'ye atfedilen önem her geçen gün artmaktadır. AF Avrupa'da %1-2 oranında saptanmıştır ve yaş ile prevalansı artmaktadır. İnme riskini yaklaşık 3-5 kat artırmakta ve inme etyolojisinde %25 oranında saptanmaktadır. Paroksizmal AF ile kronik AF'nin inme riski açısından farkı yoktur (12). Gelecek yıllarda kardiyobolinin inme etyolojisindeki payının daha da artacağı tahmin edilmektedir (13). Buna, değiştirilebilir risk faktörleri konusunda toplumsal bilinç düzeyindeki artış katkı sağlıyor olabilir. Bizim hastalarımızdaki AF oranı %36.62 ile literatür verilerine göre daha yüksek oranda bulundu. Ayrıca artan yaş ile birlikte toplam AF sıklığında artış saptandı (Şekil 2). Yıllık periyodlarla tekrarlanan ritim holter çalışmaları subklinik AF'nin ortaya çıkarılmasını sağlayabilir.



Şekil 2. Artan yaş ile atriyal fibrilasyon (AF) sıklığı arasındaki ilişki

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada rt-PA uygulanan hastalardaki intrakraniyal kanama oranı %22 idi ve ölümlerin %30'unun hemorajiden kaynaklandığı bildirildi (14). Bizim çalışmamızda toplam kaybedilen hasta sayısı 8'di. rt-PA sonrası intrakraniyal hemorajik transformasyon gelişen 9 hastanın ise 4'ü mortal seyretti. Hemorajik transformasyon gelişen gruptaki kaybedilen hasta sayısının genel mortalite içindeki oranı %50 (n=4) idi. Bununla birlikte intrakraniyal hemorajinin primer olarak ölüme neden olduğu yalnızca 1 hasta (%12.5) vardı.

Daha erken uygulanan rt-PA tedavisinin prognoz üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (15-17). Geniş kapsamlı bir meta-analizde semptomdan-igneye süresindeki her 15 dakikalık azalma, hastane içindeki mortalite ve semptomatik intrakraniyal hemoraji oranlarında daha fazla düşme, bağımsız yürüme ve eve taburculuk oranlarında ise daha fazla

artış ile ilişkili bulunmuştur (18). Biz çalışmamızda kapıdan-igneye ve semptomdan-igneye zamanları ile NIHSS ve mRS skorundaki zamansal değişimler arasında anlamlı ilişki saptamadık.

mRS skorundaki zamanla azalmanın NIHSS'yle zamansal bağı gösterilmiştir. Buna göre 90. gündeki mRS skoru ile NIHSS arasındaki korelasyon katsayısının zaman ile paralel olarak arttığı saptanmıştır (19). Fakat bahsedilen çalışmada mRS skoru ile yalnızca periyodik ölçülen NIHSS ilişkisi değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda NIHSS'ın (rt-PA bitiş, 24. saat, 7. gün) yanında 24. saat mRS ile 3. ay mRS skorları arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik ve tüm değişkenlerde pozitif yönde anlamlı ilişki saptadık. Ayrıca bu ilişkinin zamanla arttığını saptadık (Tablo 2). Bu sonuçlara göre özellikle 24. saat NIHSS, 7. gün NIHSS ve 24. saat mRS skoru uzun dönem prognoz için iyi birer belirteci olabilir fakat daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Tablo 2.** Üçüncü ay mRS skoru ile farklı zamanlardaki NIHSS değerlerinin uyum ilişkisi

Spearman Korelasyon Analizi	rt-PA bitiş NIHSS	24. saat NIHSS	7. gün NIHSS	3. ay mRS
<i>r</i>	0,597	0,770	0,857	

Bütün değişkenler için  $p < 0,001$ . rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü, NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüleri İnce Skalası, mRS: Modifiye Rankin Skalası

Sonuç olarak, akut inmede rt-PA tedavisi literatürle uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da mRS skorundaki düşmeye katkı sunmaktadır. Literatür, tedavinin zamanı ile faydalı olma olasılığı arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır. Biz çalışmamızda ilk 4.5 saatlik zaman dilimi içinde, daha erken uygulanan rt-PA zamanı ile hastalık prognozu arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bununla birlikte etkin ve güvenli olduğu kanıtlanan ilk 4.5 saatte rt-PA uygulamasının önemini düşündüğümüzde akut inmeye yaklaşımın multidisipliner ve zamanla yarışır şekilde olması gerekliliği aşikardır.

Ayrıca çalışmamızda saptadığımız üzere tedavi sonrası 3. ay prognozu tahmin etmede 1. ve 7. günlerdeki klinik durumun önemini vurgulamak isteriz. Bu çalışmada Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesinde akut inme nedeniyle tedavi edilen hastaların verileri literatür bilgileri göz önünde bulundurularak paylaşılmıştır.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için etik kurul onayı Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Etik Kurulu'nun 4/I sayılı kararıyla 16.02.2022 tarihinde onaylandı.

### Kaynaklar

1. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, et al. The definition of stroke. *J R Soc Med.* 2017;110:9.
2. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiol.* 2015;45:161-76.
3. Arsava M. Beyin damar hastalıkları ve demans. *Ulusal Hastalık Yükü Çalışması Sonuçları ve Çözümleri* 2017;9.
4. Bahar SZ, Bakaç G, Ekizoğlu E. Beyin kan dolaşımının anatomi ve fizyolojisi. *İçinde: İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji*

- Kitabı. Editörler: Öge AE, Betül B, Başar B. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2021. s: 301-302.
5. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-8.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-29.
7. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2009;40:2945-8.
8. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. *Stroke.* 2015;46(10):3020-35.
9. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA.* 2015;313:1451-62.
10. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: A pooled analysis of 9 trials. *Stroke.* 2016;47:2373-9.
11. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13:429-38.
12. Ceomodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and management of atrial fibrillation and stroke: Review of data from four European countries. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:8593207.
13. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke. *Circ Res.* 2017;120:514-26.
14. Kutluk K, Kaya D, Afsar N, et al. Analyses of the Turkish National Intravenous Thrombolysis Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25:1041-7.
15. Goyal M, Almekhlafi M, Dippel DiW, et al. Rapid alteplase administration improves functional outcomes in patients with stroke due to large vessel occlusions. *Stroke.* 2019;50:645-51.
16. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379:2364-72.
17. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384:1929-35.
18. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA.* 2013;309:2480-8.
19. Saver JL, Altman H. Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengths during first hours after onset. *Stroke.* 2012;43:1537-41.

# The Reconstruction of The Lower Eyelid Defect with Lower Lateral Nasal Cartilage and Mucoperichondrium Composite Graft: A New Technique

## Alt Göz Kapağı Defektinin Alt Lateral Nazal Kıkırdak ve Mukoperikondrium Kompozit Greft İle Rekonstrüksiyonu: Yeni Bir Teknik

Erdoğan OZGUR<sup>1</sup>, Goksu ALACAMLİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman University, Medical Faculty, Department of Otorhinolaryngology, Muğla, Turkey

<sup>2</sup>Muğla University Education and Research Hospital, Ophthalmology Department, Muğla, Turkey

### Öz

Bu yazıda, 83 yaşında bir kadın hastada alt göz kapağı defektinin rekonstrüksiyonu için yeni bir kompozit greft ve yeni bir teknik anlatılmaktadır. Sunulan olguda alt nazal alar kıkırdak, paramedian alın flebi ile kombine greft olarak kullanılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Alar Nasal Kıkırdak, Alın, Rekonstrüktif Cerrahi Girişimler, Göz Kapağı, Greft

### Abstract

In this paper, we describe a new composite graft and a new technique for reconstruction of a lower eyelid defect in an 83-year old female patient. Lower nasal alar cartilage is used as a composite graft combined with a paramedian forehead flap in the presented case.

**Keywords:** Alar Nasal Cartilages, Forehead, Reconstructive Surgical Procedures, Eyelids, Graft

### Introduction

Lower eyelid reconstruction is challenging as it requires good aesthetic and functional outcomes. The eyelid reconstruction techniques vary from primary closure to free flap use according to the size and location of the defect. Although primary closure is appropriate for small defects, defects exceeding 30% of the eyelid compel the use of grafts or flaps (1). The main strategy for an acceptable functional outcome is to use tissues that are similar to the defect. At least two layers of closure are required for repair of the lower eyelid. The outer lamella of the eyelid is composed of skin and orbicularis oculi muscle and the inner lamella consists of the tarsal plate, lamellae, and conjunctiva. In consideration of the histological features, two-layer repair of the eyelid may decrease the risk of complications such as epiphora, exposure keratopathy, ectropion, entropion, and lagophthalmos.

Although many techniques for lower eyelid defects have been reported in the literature, an ideal surgical technique for all defects has not yet been described. It is noteworthy that the most critical point of a surgical technique is the construction of a supporting system for the tarsal plate. Different methods such as nasal septal cartilage, ear cartilage, hard palate mucosa, or other autologous grafts have

been described and used to provide acceptable support systems similar to the tarsus (2-4). It is important to restore a conjunctiva-like structure to not cause discomfort in the eye, which can be achieved successfully by mucosal graft harvested from the oral or nasal cavity (5). The use of autologous nasal mucosa is an effective method for conjunctival reconstruction due to its histological features and goblet cells (6). In this case report, we present a new method for the reconstruction of the lower eyelid partial defect by using lower lateral nasal cartilage and its mucoperichondrium combined with a forehead flap.

### Case

An 83-year-old female patient applied to our Muğla Education and Training Hospital ENT outpatient clinic, with a 3×2.2 cm expanding and non-healing ulcerated lesion located at the left infraorbital region, lateral nasal wall, and lower eyelid (Figure 1A). Incisional biopsy was performed with the preliminary diagnosis of skin cancer reported as basal cell carcinoma. Total excision of the tumor and reconstruction was planned under general anesthesia in our Muğla Education and Training Hospital ENT clinic operation room.

Tumor excision was performed with a safe surgical margin of at least 5 mm and deepened down to the periosteum. After the excision, a 3x4 cm defect formed involving the medial canthus, lower punctum, 2 mm of the lower canaliculi and approximately 50% of the lower eyelid and part of the left lateral nasal wall (Figure 1B). Upper punctum and canaliculi was preserved. The specimen was sent to the pathology department for permanent examination. Then, the lid and skin defect was reconstructed. The left lower lateral nasal

Erdoğan OZGUR ORCID No  
0000-0002-5182-8831  
Goksu ALACAMLİ 0000-0001-5013-9981

Başvuru Tarihi / Received: 14.03.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 16.05.2022

Adres / Correspondence : Goksu ALACAMLİ  
Muğla University Education and Research Hospital,  
Ophthalmology Department, Muğla, Turkey  
e-posta / e-mail : goksu.alacamlı@yahoo.com



cartilage was explored from the present defect similar to the skin elevation of a rhinoplasty operation. The lower lateral cartilage was harvested similar to an alar cephalic resection but contained the perichondrium and mucosa below it as a composite graft (Figure 1C). The composite graft was shaped for proper fitting palpebral continuity. At least 1-2 mm mucoperichondrium beyond the cartilage on all sides was left to facilitate suturing it to the conjunctival plane. The composite graft was then positioned by following the concavity of the mucosal side facing internally. Only the mucosa was in contact with the conjunctiva. The graft was sutured to the periosteum of the nasal bone medially with 6/0 Prolene and laterally and inferiorly to the tarsal stumps and residual eyelid conjunctiva with absorbable sutures (Vicryl Rapid 7/0).



**Figure 1.** a-c. Nodular type basal cell carcinoma located at the left infraorbital region (a), defect of lower eyelid and infraorbital area after tumor excision (b), harvesting the composite graft from lower lateral cartilage and its mucosa (c).

The median or paramedian forehead flap is a workhorse for the reconstruction of nasal or midfacial defects. The most important advantage of these flaps is, they have good vascularity. (7).

The paramedian forehead flap technique is applied in two steps; the first step involves repair of the defect and the second step involves the separation of the pedicle. In the flap design, the medial cantus and the superior orbital rim are touchstones. The boundaries of the pedicle are lines that are drawn 7 mm lateral and 7 mm medial vertically from the medial cantus. The lower border of the pedicle was designated by measuring 1 cm above the superior orbital rim. (8). Subsequently, the flap was harvested and transferred to the defect side and sutured with 5/0 Prolene (Figure 2A). Three weeks later at the second stage of the technique, the pedicle was separated under local anesthesia (Figure 2B and 2C). The signs in figure 2B, indicate the composite graft, used for lower eyelid defect repair. Because that, upper punctum and canaliculi was preserved the patient did not have epiphora or eye

discomfort during the follow-up period. Informed consent was taken.



**Figure 2.** a-c: Appearance after first step of the procedure is completed (a), appearance after three weeks from the first operation (b), the signs in figure 2b, indicate the composite graft, used for lower eyelid defect repair. appearance after paramedian forehead flap pedicle separated (c).

## Discussion

Although many techniques have been described in the literature, there is no widely accepted or "gold standard" method for reconstruction of the lower eyelid. In literature, studies have demonstrated that cartilage graft harvested from the nasal septum or auricular conchal cartilage in tarsal plaque repair may provide successful outcomes. (4, 9, 10). The conchal cartilage graft has advantages because it is easy to harvest, and the convex shape may adapt to the eyeball. It has shown to be a strong supporting tissue for the lower eyelid. Although perichondrium formation on the conjunctival surface is an important advantage of this technique, it is suggested that an inner layer repair with nasal or oral mucosa provides better functional and aesthetic outcomes (5). This suggestion is associated with improved lubricity of the oral or nasal mucosal surface due to containing goblet cells and minor salivary glands (6). To the best of our knowledge, this is the first description for the use of lower nasal cartilage with its mucoperichondrium for eyelid reconstruction.

In conclusion, a new technique for repair of a lower eyelid partial defect is described. This technique may provide some advantages in lower eyelid reconstruction but further studies with more cases are needed to support this method.

**Written consent:** Written consents of the patients were obtained on 12.12.2018.

## References

1. Renner G, Kang T. Periorbital reconstruction: brows and eyelids. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2005;13:253-65.
2. Yaqub A, Leatherbarrow B. The use of autogenous auricular cartilage in the management of upper eyelid entropion. *Eye (Lond).* 1997;11:801-5.

3. Holds JB. Lower eyelid reconstruction. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2016;24(2):183-91.
4. Krastinova D, Franchi G, Kelly MB, et al. Rehabilitation of the paralysed or lax lower eyelid using a graft of conchal cartilage. *Br J Plast Surg.* 2002;55:12-9.
5. Mai C, Bertelmann E. Oral mucosal grafts: old technique in new light. *Ophthalmic Res.* 2013;50:91-8.
6. Kim JH, Chun YS, Lee SH, et al. Ocular surface reconstruction with autologous nasal mucosa in cicatricial ocular surface disease. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:45-53.
7. Joseph AW, Truesdale C, Baker SR. Reconstruction of the Nose. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2019;27(1):43-54.
8. Eskiizmir G, Tanyeri Toker G, Ozgur E, et al. Hemodynamic changes in paramedian forehead flap. *J Craniofac Surg.* 2018;29:159-62.
9. Scuderi N, Ribuffo D, Chiummariello S. Total and subtotal upper eyelid reconstruction with the nasal chondromucosal flap: a 10-year experience. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115:1259-65.
10. Matsuo K, Sakaguchi Y, Kiyono M, et al. Lid margin reconstruction with an orbicularis oculi musculocutaneous advancement flap and a conchal cartilage graft. *Plast Reconstr Surg.* 1991;87:142-5.

# Immediate Frontal Nerve Repair Produces Early Facial Reanimation: A Case Report and Literature Review

## Frontal Sinirin Acil Onarımı Yüz Reanimasyonunun Erken Geri Dönüşümünde Etkilidir: Vaka Raporu ve Literatür Taraması

Mehmet ALTIPARMAK<sup>1</sup>, Ömer Doğan ALATAŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Emirbeyazıt Mahallesi, Zübeyde Hanım Caddesi Üntaş Rezidans, C Blok Kat 4 Daire:11, Muğla, Turkey  
<sup>2</sup>Mugla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Eğitim Araştırma Hastanesi, Acil Anabilim Dalı, Muğla, Turkey

### Öz

Frontal sinirin hasarı yüzde kalıcı asimetriye sebep olabilmektedir. Bunun sonucunda hastaların sosyal hayatı ve psikolojisi ciddi derecede etkilenmektedir. Frontal sinirin erken dönem onarımlarının geç döneme göre daha etkili olduğu bilinmektedir. Literatürde acil müdahale sonucu frontal sinirin fonksiyonunun ne kadar süre içerisinde geri geldiği bilinmemektedir. Olguda 27 yaşında bir erkek hastanın travma sonrası sağ frontotemporal kesisi meydana gelmiştir. Hastanın acil müdahalesi yapılmış, sinir mikroskop altında eksplore edilmiştir. Frontal sinirin, cilt kesisinin her iki yanındaki uçları görülerek onarımı yapılmıştır. Hastanın 1 hafta sonraki kontrolünde kaşlarının hareket etmeye başladığı bildirilmiş, 1 ay sonra ise tama yakın fonksiyon kazandığı görülmüştür. House-Brackmann Evre VI olan sinir hasarının direkt onarımı sonrasında 1 ay içerisinde Evre II'ye geldiği görülmüştür. Sonuç olarak frontal sinir kesilerinde acil müdahalenin yüz hareketlerinde tama yakın geri dönüşün sağlanmasında etkili olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Frontal Sinir, Yüz Felci, Yüz Reanimasyonu

### Abstract

Frontal nerve injury may result with permanent facial asymmetry. This may severely affect social and psychological status. It is known that early repair of frontal nerve is more effective than delayed repair. However, it is not well defined how the frontal nerve repairment responds to emergency coaptation. A case report of a 27 years old male whom had a right frontotemporal laceration after a trauma has been presented. The patient was operated immediately and the frontal nerve was explored under microscope. Either ends of the frontal nerve were found within the injury zone and repaired. Frontal muscle reanimation started after one week and recorded to be nearly fully gained in post-operative one month. House-Brackmann Grade VI injury improved to a Grade II nerve function within 1 month after operation. In conclusion, emergency coaptation of frontal nerve injuries may result with full reanimation of the muscle.

**Keywords:** Frontal Nerve, Facial Palsy, Facial Reanimation

### Introduction

Facial nerve injuries may cause psychological, functional and social disturbances. The most common causes of facial palsy are Bell's palsy, tumor resections and traumas. Frontal nerve injuries are mostly seen after traumas (1). Among the 5 distal branches of the facial nerve, the frontal branches are more susceptible to damage as it has little amount of subcutaneous fat for the nerve protection (2). Permanent functional damage in the long term after injury is also high due to low amount of interconnections between other branches (3).

Frontal nerve injuries result with low localization and immobilization of the eyebrow with asymmetry on the face. Although frontal nerve paralysis does not cause functional disturbance such as drooling from the mouth or keratitis, it has a severe impact on psychology of the patients. The best chance of frontal nerve re-animation is immediate coaptation of the nerve ends (4). To the best of our knowledge, the duration of regaining the stimulation after frontal nerve coaptation has not been described. This case

report aims to present a frontal nerve coaptation and the timing of the restimulation.

### Case

A 26 years old male patient referred to our clinic approximately 2 hours after a facial laceration. He had a head injury due to a heavy tinplate falling on his face. A 5cm horizontal hairline laceration and a C shaped 7cm frontotemporal deep laceration had occurred on the right side of his face (Fig 1). The wounds were closed with dressings and not sutured elsewhere. His main complaint was the asymmetry on the face which manifested itself mainly with eyebrow lifting. Frontal muscle paralysis with blepharoptosis was observed (Fig 2). The patient was operated in a full-fledged private hospital. Frontal nerve was explored under the microscope and nerve gap was not observed. Both ends of the frontal nerve were found approximately 2cm superior of the lateral end of the eyebrow (Fig 3). Nerve coaptation was done via 3 epineural sutures of 11/0 nylon in an end-to-end manner without tension. Lacerations were approximated with 5/0 and 6/0 absorbable sutures.

The right eyebrow started its movements 1 week post-operatively and gained full strength and movement after 1 month. Frontal mimic lines and symmetrical eyebrow elevation could be observed (Fig 4). The patient was fully satisfied after the procedure.

Mehmet ALTIPARMAK ORCID No  
0000-0002-9971-7137  
Ömer Doğan ALATAŞ 0000-0003-1574-3846

Başvuru Tarihi / Received: 08.04.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 29.08.2022

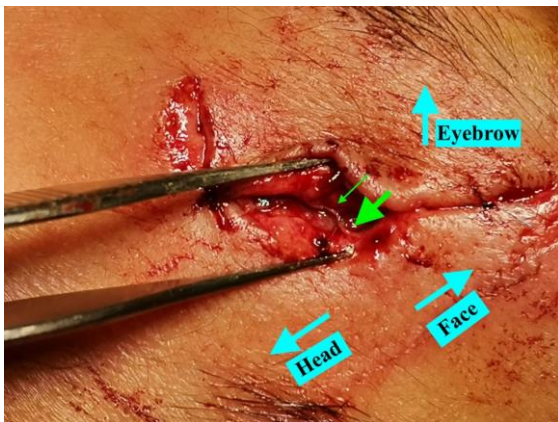
Adres / Correspondence : Mehmet ALTIPARMAK  
Emirbeyazıt Mahallesi, Zübeyde Hanım Caddesi Üntaş Rezidans,  
C Blok Kat 4 Daire:11, Muğla, Turkey  
e-posta / e-mail : dr.maltiparmak@gmail.com



**Figure 1.** A 5cm long 'C' shaped deep laceration on the frontotemporal region.



**Figure 2.** Paralysis of the right side of the frontalis muscle due to damage of frontal nerve.



**Figure 3.** Nerve coaptation was done via 3 epineurial sutures of 11/0 nylon in an end-to-end manner without tension.

## Discussion

Facial palsy is a devastating disorder including social, psychological and functional problems. Tumor resections, Bell's palsy and direct injuries are the most common causes of facial nerve paralysis. The golden standard treatment method of facial nerve paralysis is direct coaptation of the nerve and should be overcome in an urgent manner. Complete rupture of the facial nerve is challenging and the treatment is surgery, which requires careful planning (5). It is highly effective if it is done in a way that the re-approximation procedure results in a tensionless repair (6). Although it is well known that immediate coaptation of the frontal nerve creates the best result, the timing of re-animation has not been well defined after frontal nerve coaptation. This case report aims to present the definition of 'early' recovery.



**Figure 4.** Right eyebrow elevation with obvious frontal crease after 1 month post-operation. Please note the weak motion of the most medial part of the eyebrow.

There is no singular technique in order to achieve facial re-animation. However, end-to-end repair is the simplest form of nerve repair and that should be accomplished in a tensionless manner. Tension will reduce the vascularization of the nerve and cause severe damage. Wallerian degeneration starts by 24 hours after injury and completes around 72 hours (6). Thus, nerve coaptation should be approached as an emergency surgery. 'The earlier, the better' is the key factor for a satisfying symmetry and function of the facial muscle (7). The best result in late repairment of frontal nerve has a recovery time of 5.5 months and House-Brackmann (HB) Grade III

(8). Recovery time also depends on the type of injury as well. A crush injury may not be able to heal as rapid as a guillotine type nerve injury (9). A clean cut on the frontotemporal region of the face, made it easy to find and coapt the nerve.

Anatomic landmarks are helpful in finding the location of branches of the facial nerve. Frontal branch of the facial nerve can be detected by Pitanguy's line which is drawn from the root of the ear lobe to the midpoint between the root of the helix and the lateral cantus (10). Pitanguy's line is also defined as an imaginary line drawn from 0.5 cm inferior to the tragus to a point 1.5 cm superolateral to the eyebrow. Temporal/frontal branch of the facial nerve lies between the superficial and deep temporal fascia and is vulnerable to traumas. Direct coaptation is mostly done under microscope with 9/0 or 10/0 sutures in the literature (10, 11). However, distal branches get more smaller in size and thus necessitate super-micro sutures such as 11/0 as we used in this case.

Recovery of immediate frontal nerve repair has not been well defined in the literature. Injuries to the distal frontal nerve may not be amenable to repair as it is far more smaller in diameter than the proximal segments. Additionally, the recovery of the frontalis muscle function is often poorer than other mimic muscles (12). According to a literature review, patients with facial nerve repair most often achieve a HB score of III or IV with a mean time to first facial movements to be reported as 5 to 7 months (12). Surgery after 1 month of injury recovers within several months in 'good' improvement (13). Kannan et al. (7) shown full recovery return 6 months post-operatively in immediate nerve repair while it was 18 months in the late group (7). Our case presented first facial movement in 1 week and full recovery in 1 month after surgery. The onset of weak facial movements at the end of 1 week post-operatively is the major signal of a successful nerve coaptation. However, there are no recognized evidence of first muscle motions after frontal nerve repair. There was

not much edema after surgery thus the possible recoveries may not be due to edema relief.

In conclusion, immediate repair of frontal nerve maintains an early and almost excellent result even in the most distal part of the nerve. Early mobilization of frontal muscles indicates promising results of nerve repair.

**Written consent:** Written consents of the patients were obtained on 11.01.2022.

## References

1. Zhang W, Xu L, Luo T, et al. The etiology of Bell's palsy: a review. *J Neurol.* 2020;267(7):1896-905.
2. Davies J, Al-Hassani F, Kannan R. Facial nerve disorder: a review of the literature. *Int. J. Surg. Oncol.* 2018;3(7):65.
3. Myckatyn TM, Mackinnon SE. A Review of Facial Nerve Anatomy. *Semin Plast Surg.* 2004;18(1):5-12.
4. Li L, Fan Z, Wang H, et al. Efficacy of surgical repair for the functional restoration of injured facial nerve. *BMC Surg.* 2021;21(1):32.
5. Shafaiee Y, Shahbazzadegan B. Facial nerve laceration and its repair. *Trauma Mon.* 2016;21(2):20-2.
6. Surgery M. Facial reanimation through nerve repair: A review literature. 2020;7(4):1499-504.
7. Kannan RY, Hills A, Shelley MJ, et al. Immediate compared with late repair of extracranial branches of the facial nerve: A comparative study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(2):163-9.
8. Nakamura Y, Takanari K, Ebisawa K, et al. Repair of temporal branch of the facial nerve with novel polyglycolic acid-collagen tube: A case report of two cases. *Nagoya J Med Sci.* 2020;82(1):123-8.
9. McGee DL, Dalsey WC. The mangled extremity. Compartment syndrome and amputations. *Emerg Med Clin North Am.* 1992;10(4):783-800.
10. McElwee TJ, Poche JN, Sowder JC, et al. Management of acute facial nerve and parotid injuries. *Facial Plast Surg.* 2021;37(4):490-9.
11. Sánchez-Ocando M, Gavilán J, Penarrocha J, et al. Facial nerve repair: the impact of technical variations on the final outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(12):3301-8.
12. Condie D, Tolkachjov SN. Facial nerve injury and repair: a practical review for cutaneous surgery. *Dermatol Surg.* 2019;45(3):340-57.
13. Emamhadi MR, Mahmoudi D. Recovery of facial nerve paralysis after temporal nerve reconstruction: A case report. *Trauma Mon.* 2015;20(4):4-6.

# Divertiküler Hastalığın Nadir Görülen Bir Lokalizasyonu: Gastrik Divertikül

## A Rare Localization of Diverticular Disease: Gastric Diverticulum

Cenk YAZKAN, Okay NAZLI

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

### Öz

Gastrik divertikül endoskopik değerlendirmeler sırasında genellikle rastlantısal olarak karşılaşılan ve nadir görülen bir patolojidir. Asemptomatik olgularda tedavi gerektirmez. Az sayıda olguda masif kanama ve perforasyon gibi hastalığa bağlı ciddi komplikasyonlar ile karşıımıza çıkabilir. Bu yazıda midenin endoskopik değerlendirmesi sırasında tanı konulmuş olan; fundus yerleşimli divertikül olgusu sunuldu.

### Abstract

Gastric diverticulum is a rare pathology that is usually encountered incidentally during endoscopic evaluations. Asymptomatic cases do not require treatment. In a small number of cases, it may present with serious complications related to the disease such as massive bleeding and perforation. In this article, we present a case of fundus-located diverticulum that was diagnosed during endoscopic evaluation of the stomach.

**Anahtar Kelimeler:** Divertikül, Endoskopi, Mide

**Keywords:** Diverticulum, Endoscopy, Stomach

### Giriş

Gastrik divertikül mide duvarının dışarıya doğru protrüze olarak lüminal bir poş oluşturması olarak tanımlanabilir. Genel yerleşim yeri mide fundusu olup, posterior duvarı etkiler (1). Son derece nadir görülmekle birlikte tanı alma sıklığı endoskopik değerlendirmelerde %0.01–0.11 arasında değişmektedir. Kadın ve erkeklerde görülme oranları benzerdir (2).

Genellikle asemptomatiktir. Başka sebeplerle yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopik değerlendirmeleri sırasında rastlantısal olarak tanı alır (3). Ancak az sayıda olguda dispeptik şikayetlerden yaşamı tehdit edebilecek kanama ve perforasyon gibi hastalığa bağlı ciddi komplikasyonlara kadar farklı klinik prezentasyonlar ile karşıımıza çıkabilir (4).

Tedavi hastaya özel planlanır. Semptomatik olgularda tedavi gerekebilir. Tedavi şekli semptomların şiddetine ve gelişebilecek komplikasyon durumlarına göre belirlenir (5).

Bu yazıda dispeptik şikayetler sebebiyle gastroskopi yapılan 62 yaşında kadın hastada fundus yerleşimli gastrik divertikül olgusu sunuldu.

### Olgu

62 yaşında kadın hasta dispeptik şikayetler sebebiyle başvurdu. Özgeçmişinde diyabet hastalığı

dışında özellik saptanmadı. Fizik muayene bulguları ve kan tetkik sonuçları normal olan hastaya gastroskopi planlandı. Gastroskopik değerlendirmede retrofleksiyonda mide fundus, arka duvar yerleşimli yaklaşık 2x1.5x1 cm ebatlarında, lümeninden dışarıya doğru cep şeklinde izlenen gastrik divertikül görüldü (Resim 1 ve 2). Korpusta mukozal ve lüminal bir patoloji izlenmedi. Antrumda yaygın hiperemik mukozal alanlar, çok sayıda yüzeysel ülser saptandı. Endoskopik biyopsi sonucunda helicobacter pylori pozitifliği (h.pylori) rapor edilen hastaya 14 gün eradikasyon tedavisi (Tetrasiklin 500 mg 4x1 + metronidazol 500 mg 3x1 + lansoprazol 2x1) uygulandı. Medikal tedavi sonrası aktif şikayetleri gerileyen hasta takibe alındı. Hastanın 6 aylık takibi sonrasında kontrol endoskopi düşünülmüdü. Hastada gastrik divertiküle bağlı olduğu düşünülen bir semptomun olmaması, medikal tedavi sonrasında aktif şikayetlerin gerilemesi sebebiyle divertiküle yönelik cerrahi bir işlem planlanmadı.

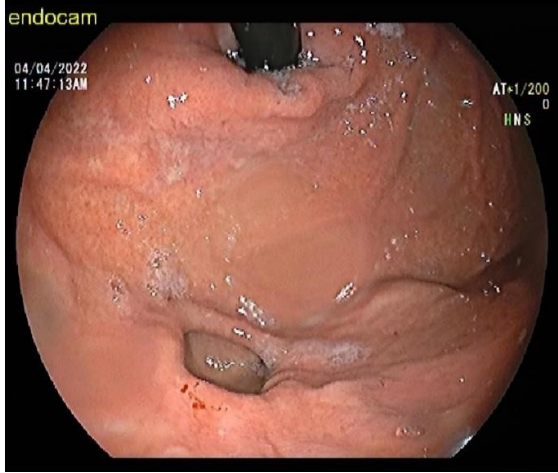
### Tartışma

Gastrik divertikül üst gastrointestinal sistemin endoskopik değerlendirmeleri sırasında endoskopistin karşılaşılabileceği son derece nadir görülen bir patolojidir. Görülme sıklığı %0.01–0.11 arasında değişmektedir. Mide duvarının cep şeklinde lümeninden dışarıya doğru protrüzyonu olarak karşılaşılan bu durum sıklıkla herhangi bir semptoma yol açmaz. Başka bir sebepten dolayı gerçekleştirilen endoskopiler sırasında rastlantısal olarak karşılaşırlar (1, 2, 15). Olgumuzda da benzer şekilde insidental olarak tanı konuldu.

Tespit edilen olgularda divertikül boyutları değişkendir. Ancak; genellikle boyutları 1-3 cm arasında değişmektedir. Divertikül boyutları ile klinik prezentasyon direk olarak ilişkilidir (2). Olgumuzda divertikülün yaklaşık olarak 2x1.5x1 cm

	ORCID No
Cenk YAZKAN	0000-0002-4252-8490
Okay NAZLI	0000-0001-8500-5510
Başvuru Tarihi / Received:	27.04.2022
Kabul Tarihi / Accepted :	19.10.2022
Adres / Correspondence :	Cenk YAZKAN
Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Muğla, Türkiye	
e-posta / e-mail :	cenkyzkn@gmail.com

boyutlarında görülmüş olması literatürdeki genel tariflenen divertikül boyutları ile uyumludur.



**Resim 1.** Fundus yerleşimli gastrik divertikülün endoskopik görüntüsü.



**Resim 2.** Gastrik divertikülün kardiaya komşuluğu.

Gastrik divertiküllerin görülebileceği anatomik lokalizasyon değişebilmektedir. Midede en sık görüldüğü yer fundus (%75) lokalizasyonudur. İkinci sıklıkla prepilorik bölge yerleşimli olabilir. Daha az sıklıkla da midenin diğer bölümlerinde görülebilir (6). Olgumuzda da benzer şekilde fundus lokalizasyonunda tespit edildi.

Fundus lokalizasyonunun patogenezinde longitudinal kas liflerinin ayrılmasından dolayı meydana gelen fokal zayıflık, peritoneal membranın ve perforan arteriollerin yokluğu sorumlu tutulmuştur (7).

Doğuştan ya da edinsel olarak karşımıza çıkabilir. Konjenital tip olarak da adlandırılan doğumsal divertikül gerçek divertiküldür. Olguların %75'ini bu grup oluşturur. Konjenital divertiküller en sık kardiaya yakın ve fundus lokalizasyonludur. Edinsel olgular daha çok prepilorik antrum bölgesinde görülüp başka bir cerrahi patolojiye sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Konjenital olgular gerçek divertiküller olması sebebiyle mide duvarının tüm katlarını içermektedir (8). Olgumuzun

fundus yerleşimli ve kardiaya yakın komşulukta olması, hastada eşlik eden ve bu duruma sebebiyet verebilecek başka bir ek cerrahi patoloji görülmemiş olması sebebiyle tespit edilen divertikülün konjenital tip divertikül olduğu düşünüldü.

Semptomatik olgularda sıklıkla karşılaşılan semptomlar epigastrik bölgede ağrı şikayeti, bulantı ve kusmadır. Bunun yanı sıra hastalarda halitozis, gastrik reflü semptomları görülebilmektedir. Özellikle proton pompa inhibitörlerine dirençli reflü semptomları olan hastalarda nadir görülse de gastrik divertikül akla gelebilir. Semptomlar divertikül boyutu ve lokalizasyonuna göre değişebilmektedir. Masif kanama ve perforasyon hastalığa bağlı en önemli komplikasyonlardır ve acil cerrahi tedavi gerektirebilir (4, 9, 16).

Asemptomatik olgularda divertiküle yönelik herhangi bir tedavi gerekmez (10). Semptomatik olgularda ise öncelikli olarak medikal tedavi tercih edilir. Medikal tedavi ile düzelmeyen az sayıda olguda divertiküle yönelik cerrahi tedavi gerekebilir (5, 8, 11). Cerrahi tedavi açık yöntem ya da laparoskopi ile uygulanabilir. Laparoskopi pratik ve güvenli bir minimal invazif cerrahi tedavi yöntemidir (12, 13). Ancak laparoskopinin de kısıtlılıkları vardır. Divertikülün kollabe olması, kısa gastrik damarlarla olan ilişkisine bağlı olarak dalak hilusuna gizlenmiş olması veya komşu anatomik yapılara adhere olması laparoskopide zorluklara sebep olabilir (14). Bunun yanı sıra laparoskopi sırasında optimal rezeksiyonun sağlanabilmesi için işlemin intraoperatif endoskopi ile kombine edilmesi önerilmektedir. Endoskopi sırasında insuflasyon divertiküler keseyi gererek zor gastrik divertikülleri lokalize etmeye olanak sağlar (17).

Sonuç olarak, gastrik divertikül klinik pratikte nadir görülen bir patolojidir. Bu durum tanınan güçlüklerle ve tedavi planlanmasında belirsizliklere sebep olabilir. Endoskopi tanıda kullanılan en önemli yöntemdir. Tanı konulan asemptomatik olgularda tedavi gerekmez, az sayıda semptomatik olguda öncelikli olarak medikal tedavi tercih edilir. Masif kanama ve perforasyon acil cerrahi tedavi gerektiren önemli durumlardır.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı 04.04.2022 tarihinde alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Palmer ED. Gastric diverticulosis. Am Fam Physician. 1973;7(3):114-7.
2. Gockel I, Thomschke D, Lorenz D. Gastrointestinal: gastric diverticula. J Gastroenterol Hepatol. 2004;19(2):227.
3. Ciftci AO, Tanyel FC, Hicsonmez A. Gastric diverticulum: An uncommon cause of abdominal pain in a 12 year old. J Pediatr Surg. 1998;33(3):529-31.
4. Marano L, Reda G, Porfida R, et al. Large symptomatic gastric diverticula: two case reports and a brief review of literature. World J. Gastroenterol. 2013;19(36):6114-7.
5. Muis MO, Leitao K, Havnen J, et al. Gastric diverticulum and halitosis—a case for surgery. Int. J. Surg. Case Rep. 2014;5(7):431-3.

6. Clemens M, Langhans P, Heger RA, et al. Diverticula of the stomach diagnosis of their importance. *Rontgenblatter*, 1977;30:126-32.
7. Carucci LR. Miscellaneous disorder of the stomach (Gastric diverticulum). In, Levy AD, Morteale KJ, Yeh BJ. *Gastrointestinal imaging*, 1st edition, New York: Oxford press. 2015;99-100.
8. Mahafza WS, Taib AA, Shahait AD, et al. Chronic gastritis in a gastric diverticulum misdiagnosed as a left adrenal mass. *Indian J Surg*. 2015;77(Suppl 1):150-2.
9. Rodeberg DA, Zaheer S, Moir CR. Gastric diverticulum: a series of four pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(5):564-7.
10. Rashid F, Aber A, Iftikhar SY. A review on gastric diverticulum. *World J. Emerg. Surg*. 2012;7(1):1.
11. Feng YE, Zhang Z. Gastric diverticulum simulating a left adrenal mass: A case report and review of the literature. *Oncol. Lett*. 2015;10(4):2477-80.
12. Globke B, Fikatas P, Beck A, et al. Multidisciplinary laparo-endoscopic management of a subcardial gastric diverticulum. *Endoscopy*. 2013;45 Suppl 2 UCTN:E138-9.
13. Zelisko A, Rodriguez J, El-Hayek K, et al. Laparoscopic resection of symptomatic gastric diverticula. *JLS*. 2014;18(1):120-4.
14. Shah J, Patel K, Sunkara T, et al. Gastric diverticulum: a comprehensive review. *Inflamm Intest Dis*. 2019;3(4):161-6.
15. Baloyi ERJ, Rose DM, Morare NMT. Incidental gastric diverticulum in a young female with chronic gastritis: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020;66:63-67.
16. Mahajan S, Naik S, Giri A, et al. A case of gastric diverticulum presenting as upper gastrointestinal bleeding in rural central India. *Cureus*. 2022;14(8):e28403.
17. Shea C, Sheets A, Tuma F. Prepyloric gastric diverticulum case report: A rare anatomic abnormality with limited clinical consequences. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;74:103288.



# Pankreatik Psödokist Komplikasyonu: Kistogastrostomi Zemininde Splenik Arter Psödoanevrizma Kanaması

## Complication of Pancreatic Pseudocyst: Splenic Artery Pseudoaneurysm Bleeding on The Basis of Cystogastrostomy

Hüseyin KILAVUZ<sup>1</sup>, Çağrı ERDİM<sup>2</sup>, Murat DEMİR<sup>1</sup>, Ece BATUR<sup>1</sup>, İdris KURTULUŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık bilimleri üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye.

<sup>2</sup>Muğla Sağlık bilimleri üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Girişimsel Radyoloji Birimi, İstanbul, Türkiye

### Öz

Pankreas psödokistinin nadir bir komplikasyonu olan splenik arter psödoanevrizmasına bağlı gelişen üst gastrointestinal kanama bulgularıyla başvuran olguya yaklaşımımızı sunmayı amaçladık. Geçirilmiş kronik pankreatit cerrahisi ve gastrojejunostomi ameliyatı ve bu ameliyattan 6 ay sonra gelişen pankreatik psödokiste bağlı endoskopik kistogastrostomi öyküsü bulunan 67 yaş erkek hasta üst gastrointestinal kanama bulgularıyla acil servisimize başvurdu. Radyolojik değerlendirmede splenik arter psödoanevrizmasının kistogastrostomi hattına rüptüre olarak kanamaya sebep olduğu saptandı. Girişimsel radyoloji kliniği tarafından yapılan invaziv anjiyografide splenik arter psödoanevrizmasına ve erode olmuş olan gastroduodenal artere yönelik coil embolizasyon işlemi gerçekleştirildi. İşlem sonrası kontrol gastroskopide aktif kanamanın durduğu görüldü ve takiplerinde ek kan ürünü replasmanına ihtiyaç duyulmadı. Yoğunbakım takiplerinde ventilatör pnömonisi ve katater sepsisi gelişen hasta, işlem sonrası 10. günde ağır sepsis nedeniyle eksitus oldu. Gastrointestinal kanama bulguları ile başvuran geçirilmiş pankreas cerrahisi ve pankreatik psödokist öyküsü olan hastalarda endoskopik girişimlere ek olarak bilgisayarlı tomografi anjiyografisi ile değerlendirme yapılmalıdır. Pankreas psödokisti birçok ciddi komplikasyonların yanı sıra masif kanamaların sebebi olabileceği arteriyal psödoanevrizmalara da neden olabilmektedir. Kronik pankreatite sekonder psödoanevrizma en sık splenik arterde sonra da gastroduodenal arterde görülmektedir. Splenik arter psödoanevrizmalarının yönetiminde hemodinamik stabilite, pıhtılaşma durumu ve kanama kaynağı dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin dikkate alınması gerekir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada peripankreatik kanamalı psödoanevrizmaların tedavisinde transkateter endovasküler embolizasyon, cerrahi sırasındaki yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle, cerrahiye güvenli bir alternatif olarak sunulmaktadır. Etiyolojisi bilinmeyen masif gastrointestinal kanamalarda, özellikle pankreas cerrahisi, pankreatit veya psödokist öyküsü olan hastalarda, olası bir kanama nedeni olarak splenik arter psödoanevrizması rüptürünün olabileceği akıld tutulmalı ve tedavi yaklaşımı buna göre belirlenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrointestinal Kanama, Coil Embolizasyon, Pankreatik Psödokist, Splenik Arter Psödoanevrizması

### Abstract

We aimed to present our case who presented with upper gastrointestinal bleeding findings due to splenic artery pseudoaneurysm, a rare complication of pancreatic pseudocyst. A 67-year-old male patient with a history of chronic pancreatitis surgery and gastrojejunostomy surgery and endoscopic cystogastrostomy due to a pancreatic pseudocyst that developed 6 months after this surgery was admitted to our emergency department with the findings of upper gastrointestinal bleeding. In the radiological evaluation, it was determined that the splenic artery pseudoaneurysm ruptured to the cystogastrostomy line and caused bleeding. In the invasive angiography performed by the interventional radiology clinic, coil embolization was performed for the splenic artery pseudoaneurysm and the eroded gastroduodenal artery. After the procedure, active bleeding stopped in control gastroscopy, and additional blood product replacement was not needed in the follow-ups. The patient, who developed ventilator pneumonia and catheter sepsis during the intensive care follow-up, died on the 10th day after the procedure due to severe sepsis. Computed tomographic angiographic evaluation should be performed in addition to endoscopic interventions in patients with previous pancreatic surgery and a history of pancreatic pseudocyst presenting with signs of gastrointestinal bleeding. Pancreatic pseudocyst can cause arterial pseudoaneurysms, which may be the cause of massive bleeding, as well as many serious complications. Pseudoaneurysm secondary to chronic pancreatitis is most commonly seen in the splenic artery and then in the gastroduodenal artery. Various factors need to be considered in the management of splenic artery pseudoaneurysms, including hemodynamic stability, coagulation status, and source of bleeding. In many studies conducted in recent years, transcatheter endovascular embolization in the treatment of peripankreatic hemorrhagic pseudoaneurysms has been presented as a safe alternative to surgery due to high morbidity and mortality rates during surgery. Splenic artery pseudoaneurysm rupture should be kept in mind as a possible cause in massive gastrointestinal hemorrhages of unknown etiology, especially in patients with a previous history of pancreatic surgery, pancreatitis or pseudocyst, and the treatment approach should be determined accordingly.

**Keywords:** Coil Embolization, Gastrointestinal Bleeding, Pancreatic Pseudocyst, Splenic Artery Pseudoaneurysm

	ORCID No
Hüseyin KILAVUZ	0000-0001-8860-0630
Çağrı ERDİM	0000-0002-2869-6842
Murat DEMİR	0000-0003-3097-1441
Ece BATUR	0000-0002-8931-6241
İdris KURTULUŞ	0000-0001-9101-6363

Başvuru Tarihi / Received: 28.05.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 02.10.2022

Adres / Correspondence : Hüseyin KILAVUZ  
Sağlık bilimleri üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
e-posta / e-mail : drhuseyinkilavuz@gmail.com

### Giriş

Pankreas psödokistleri (PP), kronik pankreatitin yaygın bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca akut pankreatit, pankreas travması veya geçirilmiş pankreas cerrahi öyküsü de etiolojide yer almaktadır. Bu kistler epitel ile döşeli olmayan, fibröz bir duvara sahip, amilaz ve diğer pankreatik enzimler açısından zengin, lokalize koleksiyonlardır (1).

Pankreas psödokisti; nekroz, enfeksiyon ve gastrointestinal sistem duvarının erozyona sekonder perforasyonu gibi ciddi komplikasyonların yanında

masif kanamaların sebebi olabilecek arteriyel psödoanevrizmalara da neden olabilmektedir (2).

Peripankreatik arterlerin psödoanevrizmaları, arter duvarının proteolitik enzimatik sindirime bağlı gelişmektedir. Kronik pankreatitte, görülen psödoanevrizma yerleri görülme sıklığına göre splenik arter (%40), gastroduodenal arter (%30), pankreatikoduodenal arter (%20), sol gastrik arter (%5) ve ortak hepatic arter (%2) olarak sıralanmaktadır (3).

Psödoanevrizmalar periton boşluğuna, retroperitona, pankreas kanalına veya gastrointestinal organlar gibi komşu yapılara rüptüre olarak masif kanamalara neden olabilir (4). Buna bağlı olarak yoğun kanama nedeniyle hastanın durumunda ani kötüleşmeye yol açabileceğinden hızlı tedavi gerektirir. Etkili terapötik prosedürler arasında transarteriyel embolizasyon (TAE) veya acil laparotomi yer alır. Son yıllarda ek cerrahi komplikasyonlardan kaçınmak adına kanamanın kontrolü için TAE'nin ilk seçenek olması önerilmektedir ve acil cerrahi, embolizasyonun başarısız olduğu durumlarda tavsiye edilmektedir (5).

Pankreas cerrahisine sekonder gelişen PP için uygulanan endoskopik kistogastrotomi öyküsü olan ve splenik arter psödoanevrizmasına (SAPA) bağlı gelişen akut üst gastrointestinal sistem (GIS) kanaması ile başvuran vakamıza yaklaşımımızı sunmaktayız.

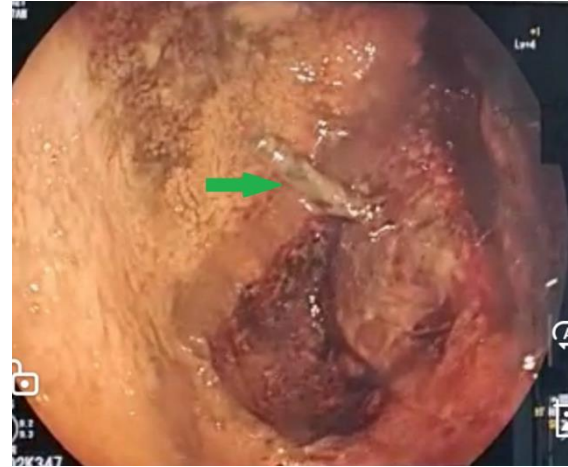
## Olgu

Acil servisimize hematemez ve melena şikayetleri başvuran 67 yaş erkek hastanın, koroner arter hastalığı ve mitral kapak replasman öyküsü nedeniyle oral warfarin kullanımı mevcut. Anamnezinden yaklaşık 1 yıl önce dış merkezde pankreas cerrahi geçirdiği öğrenildi. Gastrointestinal kanama bulguları ile acil servisimizde değerlendirilen hastanın geliş vital bulguları nabız 98/dk, tansiyon 100/68 mm/hg, ateş 36.2 saturasyon %97 olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde epigastrik hassasiyet dışında batın muayene bulgusu yoktu. Taze kanlı kusması ve rektal tuşede melenası mevcuttu. Laboratuvar bulgularında hemoglobin 8.9 g/dL, hemotokrit %25.1, kreatinin 1.77 mg/dL, international normalize ratio (INR) 2.11 olarak ölçüldü.

Aktif üst GIS kanama şüphesi ile acil serviste gastroenterolog tarafından yapılan gastroskopide mide lümeninde yoğun pıhtılaşmış kan ve gastroenterostomi anastomoz hattına komşu plastik stent varlığı izlendi (Şekil 1). Plastik stent kenarından sızıntı şeklinde kanama görülerek stentin ucunun bağlantı noktası değerlendirilemediği için ek işlem yapılmayarak hasta genel cerrahi branşının değerlendirilmesine alındı Abdominal vasküler bir yapının mideye fistülizasyonu şüphesi ile genel cerrahi servise yatışı yapılarak eritrosit süspansiyon

(ES) replasmanı, semptomatik tedavisi ve ek tetkiklerine başlandı.

Hastanın başvuru anında, geçirilmiş batın cerrahisine ait epikriz olmaması ve aileden yeterli anamnez alınmaması nedeniyle eski ameliyat notları getirildi. Ameliyat notlarından pankreas korpus malignitesi bulguları ile batın orta hat laparotomisi yapıldığı öğrenildi. Eksplorasyonda pankreas korpusundan kaynaklı çevre dokulara ileri derece bası oluşturan kitlesel lezyonun varlığı ve bu lezyonun hepatic arteri, çölyak aksı ve süperior mezenterik damarları invaze ettiği öğrenildi. Ayrıca basıya bağlı pilor pasajı darlığı olması ve mevcut bulgularla lezyonun unrezektabl olması nedeniyle gastrik pasaj için antekolik loop gastrojejenostomi anastomozu yapıp pankreastan çoklu doku biyopsileri alındığı öğrenildi. Postoperatif patoloji sonuçlarında maligniteye rastlanılmadığı örneklerin kronik pankreatit ile uyumlu geldiği görüldü. Aynı merkezde takiplerine devam eden hastanın kronik karın ağrıları olması nedeniyle yaklaşık 3 ay sonra çekilen abdominal bilgisayarlı tomografisinde (BT) 12 x 9 cm çaplarında PP saptandığı (Şekil 2) ve semptomatik olması nedeniyle endoskopik olarak kistogastrotomi yapılarak içerisine plastik stent yerleştirildiği öğrenildi. Sonraki süreçte karın ağrısı şikayetlerinde gerileme olması nedeniyle takiplerine düzenli devam etmediği öğrenildi.



**Şekil 1.** Kistogastrotomi hattındaki plastik stentin endoskopik görünümü. “Yeşil ok” plastik stenti göstermektedir.

Genel cerrahi servisimize yatışı sonrasında edinilen epikriz bilgileri neticesinde kistogastrotomi içerisine anevrizmal bir kanama olma ihtimali kuvvetli ön tanı olması nedeniyle 2 ünite ES ve 2 ünite taze donmuş plazma (TDP) replasmanı sonrasında tomografik değerlendirme yapılması planlandı ve hasta yakın vital takibi için genel yoğunbakımda izleme alındı. Yapılan trifazik abdominal BT görüntülemesinde PP'nin boyutunun gerilediği ancak kistogastrotomi hattındaki plastik stentin komşuluğundaki splenik arterde psödoanevrizma geliştiği ve kanamanın buradan

psödokist içerisine oradan da mide lümenine geçtiği tespit edildi. Hastanın bu süreçte 2 ünite ES ve 2 ünite TDP replasmanına rağmen hemoglobin ve hemotokrit değerlerinde yeterli düzelme olmaması üzerine olası cerrahi girişimin ek komorbiditesini oluşturmamak için girişimsel radyoloji kliniği ile görüşülerek TAE işlemine alındı. Anjiyografide SAPA yeri saptanarak (Şekil 3) splenik arter anevrizmasının antegrad ve retrograd akımını engellemek için anevrizma boynunun proksimal ve distaline koiller sarılarak embolizasyon yapıldı (Şekil 4). Ayrıca gastroduodenal arterin (GDA) duvarının erode görünümde olması nedeniyle olası kanama riskine karşı GDA'ya koil embolizasyon işlemi aynı seansta yapıldı (Şekil 3 ve 4).

İşlem sonrası hastanın hemodinamisinin replasmanı amacıyla 3 ünite ES ve 2 ünite TDP daha verilerek yoğunbakımda takiplerine devam edildi. Oligoüri, kreatinin değerlerinde artış, hipotansiyonda düzelmeme, solunum parametrelerinde bozulma nedeniyle inotropik destek tedavisi ve entübasyon sonrası mekanik ventilatör ile izleme devam edildi. Hastanın işlemden 1 gün sonra yatak başı yapılan gastroskopisinde aktif kanama olmadığı görüldü.

Takiplerinde hemoglobin değerleri stabil seyrederek ES ve TDP replasman ihtiyacı olmadı. Koil embolizasyondan sonra karaciğer fonksiyon testlerinde gelişen geçici yükseklik düşüş gösterdi. Kontrol akciğer grafilinde yoğun akciğer infiltrasyonu ve santral venöz katater yerinde akıntı nedeniyle enfeksiyon hastalıkları tarafından ventilatör pnömonisi ve katater sepsisi düşünülerek piperasilin sodyum ve tazobaktam sodyum ile flukanazol tedavisi başlandı. Antibiyoterapi ve destek tedavilerine rağmen genel durumu stabilleşmeyen hasta İşlem sonrası 10. gününde ağır sepsis nedeniyle eksitus oldu.

### Tartışma

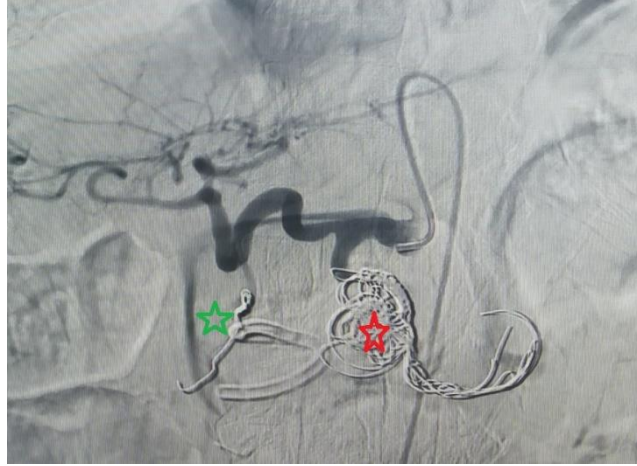
Vasküler yapıların erozyonu, PP'nin nadir fakat ciddi bir komplikasyonudur. Tüm komşu damarlar tutulabilir ve bu komplikasyonun klinik seyrini erozyonun anatomik yerleşimi ve kan kayıplarının hızı belirler. Kanama ile ilişkili PP insidansı yaklaşık %5-10'dur (6,7). Splenik arter, psödoanevrizmalardan en sık etkilenen visceral arterdir. Tessier ve ark. SAPA vakalarının %41'inde psödokistlerle ilişki bildirmiştir (8).



Şekil 2. Psödokistin abdominal bilgisayarlı tomografi görüntüsü. “Kırmızı yıldız” psödokisti göstermektedir.



Şekil 3. Anjiyografik görüntü. “Yeşil ok” gastroduodenal arterin erozyonunu, “kırmızı ok” splenik arteri, “kırmızı yıldız” splenik arter psödoanevrizmasını göstermektedir.



**Şekil 4.** Koil embolizasyon sonrası görüntü.”Yeşil yıldız” gastroduodenal artere, “kırmızı yıldız” splenik artere yerleştirilen koili göstermektedir.

Splenik arter psödoanevrizmalarının sadece %2.5'i tesadüfen saptanırken çoğunlukla hematemez, hematokezya veya melana, karın ağrısı ya da karında pulsatil kitle gibi klinik semptomlar ile tanı konulur (8, 9). Splenik arter psödoanevrizmaları tedavi edilmezse rüptür riski %37-47 aralığında ve mortalite oranı %90 olarak bildirilmiştir (10). Tesiier ve ark. 157 SAPA hastasından 74'ünde (%47) başvuru semptomu olarak kanama bildirdi. Bu hastalardan 59'unda kanama bölgesi tespit edilebildi ve dağılımları %42 pankreatik kanal, %22 mide, %20 periton boşluğu ve %15 kolondu (8).

Gastrointestinal kanama bulguları ile başvuran bu tür vakalarda bizim hastamızda da olduğu gibi ilk istenen tetkikler genellikle diagnostik endoskopi ve kolonoskopidir. Kanama yerinin doğru bir şekilde lokalizasyonu çok önemlidir. Ana tanı araçları arasında ultrasonografi (US), doppler US, kontrastlı US, BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yer almaktadır. Ayrıca bu tür vakalarda BT anjiyografinin, kanama döneminde tanısal pozitiflik oranı yüksektir. Altın standart olan invaziv anjiyografinin önemli bir avantajı, arteriyel yatağın gerçek zamanlı olarak değerlendirilerek hem tanı hem de tedavide yol gösterici olmasıdır (11). Bizim olgumuzda hastaneye başvuruda GİS kanama bulguları ön planda olması ve kreatinin değeri yüksek olması nedeniyle ilk olarak gastroskopi işlemi yapıldı.

Splenik arter psödoanevrizmalarının yönetiminde hemodinamik stabilite, pıhtılaşma durumu ve kanama kaynağı dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin dikkate alınması gerekir. Geleneksel cerrahi tedavi; arteriyel ligasyon, doğrudan intrapsödokistik ligasyon veya pankreasın bir bölümünün rezeksiyonunu gibi müdahaleleri kapsamaktadır. Cerrahi müdahalelerin morbiditesi %16 ile %50 arasındadır (12). Buna karşın endovasküler tedavinin, açık cerrahi onarıma kıyasla birçok avantajı bildirilmektedir. Dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA), psödoanevrizmanın doğru lokalizasyonuna ve kollateral damarların

değerlendirilmesine olanak tanır. Cerrahiye kıyasla daha düşük postoperatif morbidite ve mortalite (%4-19) ve yüksek teknik başarı oranı (%67-97) bildirilmiştir. Bu nedenle, stabil olmayan vital bulguların eşlik ettiği masif kanama riski olan hastalarda, kanama yerini belirlemek için seçici olarak DSA incelemesi yapılmalı ve kanamanın kontrolü için TAE uygulanmalıdır (13).

Embolizasyon tekniğinde, açık cerrahiye kıyasla daha az transfüzyon ihtiyacı ve daha kısa hastanede kalış süresi çalışmalarda gösterilmiştir (14). Pankreatitin neden olduğu psödoanevrizmalarda literatürde bildirilen embolizasyon başarı oranları %75-100 aralığında olup mortalite oranlarının %0-14, morbidite oranları %14-25 olarak bildirilmektedir (15,16). Endovasküler embolizasyon sonrası bildirilen başlıca komplikasyonlar kronik pankreatitin akut alevlenmesi, pankreas nekrozu, dalak enfarktüsü ve apse oluşumu, bağırsak enfarktüsü, enfeksiyon, ateş, embolik ajanların yerinden çıkması ve migrasyonu, perkütan arter giriş yerinde hematoma veya psödoanevrizma ve kontrast madde kaynaklı akut böbrek yetmezliğidir (17). Bizim olgumuzda işleme bağlı komplikasyonlardan karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve akut böbrek yetmezliği bulguları izlenmiştir. Hastaların sahip oldukları yandaş hastalıklar da mortalite ve morbidite üzerine olumsuz katkı sağlamaktadır. Miao ve ark. sundukları vakalarında aort kapak replasmanı öyküsü ve antiagregan kullanımı nedeniyle SAPA rüptürüne bağlı aktif üst GİS kanama bulguları ile hastanın eksitus olduğunu bildirmişlerdir (18). Benzer şekilde bizim vakamızda da mitral kapak replasman öyküsü ve oral warfarin kullanımı mevcuttu.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada peripankreatik kanamalı psödoanevrizmaların tedavisinde transkateter endovasküler embolizasyon, cerrahi sırasındaki yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle cerrahiye güvenli bir alternatif olarak sunulmaktadır. Bizim vakamızda

oral warfarin kullanımı, geçirilmiş pankreas cerrahisi ve kistogastrostomi öyküsü olması ve hemodinamisinin cerrahi girişim açısından yeterince stabil olmaması nedeniyle endovasküler işlem yapılmasını tercih ettik.

Bildirdiğimiz olgumuzun gastrojejunostomi anastomozu olması, kistogastrostomi içerisinde plastik stent bulunması ve oral warfarin kullanımı nedeniyle literatürde bildirilen vakalara göre daha komplike bir vaka olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, etiyojisi bilinmeyen masif GİS kanamalarında, özellikle pankreas cerrahisi, pankreatit veya psödokist öyküsü olan hastalarda, olası bir neden olarak splenik arter psödoanevrizması rüptürünün olabileceği akıld tutulmalıdır. Bu nedenle, anjiyografik bilgisayarlı tomografi bu hastaların değerlendirilmesinde istenilecek ilk tetkikler arasında yer almalıdır. Böylece pankreas çevresindeki vasküler komplikasyonlar belirlenerek gerekli tedavi yöntemlerinin erken yapılması sayesinde morbidite ve mortalite oranları azaltılabilir.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı 03.02.2022 tarihinde alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Tan JH, Chin W, Shaikh AL, et al. Pancreatic pseudocyst: Dilemma of its recent management. *Exp Ther Med*. 2021;21(2):159.
2. Jin Z, Xiang YW, Liao QS, et al. Massive gastric bleeding - perforation of pancreatic pseudocyst into the stomach: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2021;9(2):389-395.
3. Prette PR, Fagundes FB, Marchon LRC, et al. Endovascular treatment of acute gastrointestinal bleeding from a large splenic artery pseudoaneurysm: Case report and literature review. *J Vasc Bras*. 2018;17(3):234-42.
4. De Rosa A, Gomez D, Pollock J, et al. The radiological management of pseudoaneurysms complicating pancreatitis. *JOP*. 2012;13(6):660-6.
5. Hoshimoto S, Aiura K, Shito M, et al. Successful resolution of a hemorrhagic pancreatic pseudocyst ruptured into the stomach complicating obstructive pancreatitis due to pancreatic cancer: a case report. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):46.
6. Ben Moussa M, Feki MN, Baraket O, et al. Pancreatic pseudocysts complicated by hemorrhage and infection. *Tunis Med*. 2011;89(4):383-5.
7. Gagliano E, Barbuscia MA, Tonante A, et al. Pancreatic pseudocyst: case report and short literature review. *G Chir*. 2012;33:415-419.
8. Tessier DJ, Stone WM, Fowl RJ, et al. Clinical features and management of splenic artery pseudoaneurysm: case series and cumulative review of literature. *J Vasc Surg*. 2003;38(5):969-74.
9. Tulsyan N, Kashyap VS, Greenberg RK, et al. The endovascular management of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. *J Vasc Surg*. 2007;45(2):276-83.
10. Sawicki M, Marlicz W, Czaplak N, et al. Massive upper gastrointestinal bleeding from a splenic artery pseudoaneurysm caused by a penetrating gastric ulcer: case report and review of literature. *Pol J Radiol*. 2015;80:384-7.
11. Yagmur Y, Akbulut S, Gumus S, et al. Giant splenic artery pseudoaneurysm: a case report and literature review. *Int Surg*. 2015;100(7-8):1244-8.
12. Bhasin DK, Rana SS, Sharma V, et al. Non-surgical management of pancreatic pseudocysts associated with arterial pseudoaneurysm. *Pancreatol*. 2013;13(3):250-3.
13. Kim J, Shin JH, Yoon HK, et al. Endovascular intervention for management of pancreatitis-related bleeding: a retrospective analysis of thirty-seven patients at a single institution. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21:140-147.
14. Batagini NC, El-Arousy H, Clair DG, et al. Open versus endovascular treatment of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. *Ann Vasc Surg*. 2016;35:1-8.
15. Laganà D, Carrafiello G, Mangini M, et al. Multimodal approach to endovascular treatment of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. *Eur J Radiol*. 2006;59(1):104-11.
16. Klauss M, Heye M, Stampfl U, et al. Successful arterial embolization of a giant pseudoaneurysm of the gastroduodenal artery secondary to chronic pancreatitis with literature review. *J Radiol Case Rep*. 2012;6(2):9-16.
17. Borzelli A, Amodio F, Pane F, et al. Successful endovascular embolization of a giant splenic artery pseudoaneurysm secondary to a huge pancreatic pseudocyst with concomitant spleen invasion. *Pol J Radiol*. 2021;86:e489-95.
18. Miao YD, Ye B. Intra-gastric rupture of splenic artery aneurysms: Three case reports and literature review. *Pak J Med Sci*. 2013;29(2):656-9.

# 91 Year Old Active Patient, Two Proksimal Fractures of The Proksimal Femoral Nail (PFN) Applied Due to Unstable Perthorachanteric Fracture

## 91 Yaşındaki Aktif Hastada Unstabil Pertorakhanterik Kırık Nedeniyle Uygulanan Proksimal Femoral Çivinin (PFN) Proksimalden İki Kez Kırılması

Murat SAYLIK

Istinye University Department of Orthopaedics and Traumatology / VM Medikalpark Bursa Hospital, Bursa, Turkey

### Öz

Toplumda yaşam süresinin uzamasıyla beraber, ileri yaş hasta popülasyonunun artışıma bağlı pertorakhanterik kalça kırıkları daha sık görülür hale gelmiştir. Özellikle unstabil pertorakhanterik kalça kırıklarında kırığın internal rijid fiksasyonu ve hastanın erken mobilizasyonu için Proksimal Femoral Nail (PFN) sıklıkla tercih edilir. PFN sonrası proksimal kayıcı vidanın geri gelmesi veya kırılması, distal vidanın kırılması, PFN' nin proksimal veya distalden kırılması gibi implant yetmezlik bulguları nadir olarak görülür. Bizim vakamızda unstabil pertorakhanterik kalça kırıklı ileri yaş aktif kadın hastamızın, PFN sonrası iki kez proksimal PFN kırığı gelişimi ve iki kez PFN+ grefle revizyonu sunuldu. Literatürde 91 yaşında, düşme veya yüksek enerjili travma olmadan iki kez proksimal PFN kırığı gelişen ve PFN ile revizyon uygulanan başka vakaya rastlamadığımız için bu olguyu sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Femur, Kalça, Pertorakhanterik, PFN

### Abstract

With prolonged life expectancy in society and an increasing elderly patient population, pertrochanteric hip fractures have become more common. Particularly in unstable pertrochanteric hip fractures, Proximal Femoral Nail (PFN) is often preferred for internal rigid fixation of the fracture and early mobilization of the patient. Implant failure findings such as relapse or fracture of the proximal sliding screw after PFN, fracture of the distal screw, and fracture of the PFN from the proximal or distal area are rare. We present the case of an advanced-age active female patient with an unstable pertrochanteric hip fracture who developed two proximal PFN fractures after PFN, and we document the two revisions with PFN+ graft we introduced for her. We present this case because in the literature we had not encountered any 91-year-old patient who developed proximal PFN fractures twice without falling or high-energy trauma and who achieved union of the fracture with through revisions performed twice with PFN and graft.

**Keywords:** Femur, Hip, Pertrochanteric, PFN

### Introduction

Petrochanteric hip fractures have become common in the elderly patient population with prolonged life expectancy in the community. In these fractures, internal fixation is the first surgical method used to mobilize the patient as soon as possible. Intra-medullary (IM) nails are the most commonly used implants, especially in unstable petrochanteric fractures (1,2).

V developed Proximal Femoral Nail (PFN) to treat unstable petrochanteric femur fractures. PFN use resulted in earlier weight-bearing and lower reoperation advantages compared to Dynamic Hip Screw (DHS) (3). Yet despite implant design changes and surgical technique development, PFN complications like relapse or fracture of the proximal sliding screw, fracture of the distal screw, and proximal or distal PFN fracture due to implant failure have been reported (4). PFN fracture is

atraumatic at a rate of 87%; it occurs proximal to the nail at a rate of 84%; and the mean duration of the fracture has been reported to be 9.4 months (1-84 months) (5).

Few case reports and reports in small case groups related to implant fracture have been presented in the literature. Mechanical failure of IM implants rarely causes fractures, but it poses both surgical risks and economic costs for the patients. (6, 7).

We present our 91-year-old patient, who underwent PFN for unstable perthorachanteric fracture and underwent revisions twice at 6 months and 18 months with PFN and graft due to proximal PFN fracture. We found no other 91-year-old case in the literature who developed proximal PFN fractures twice without falling or high-energy trauma and who achieved fracture union with revisions performed twice with PFN.

### Case

Our 91-year-old female patient with no history of fracture presented to the emergency service with hip pain and inability to walk. An unstable petrochanteric fracture was detected radiographically. Pelvic AP and hip AP radiographs taken in the emergency service revealed that the type of petrochanteric fracture was type R according to Evans-Jansen classification, type 3 according to

Murat SAYLIK ORCID No  
0000 0002 1023 4164

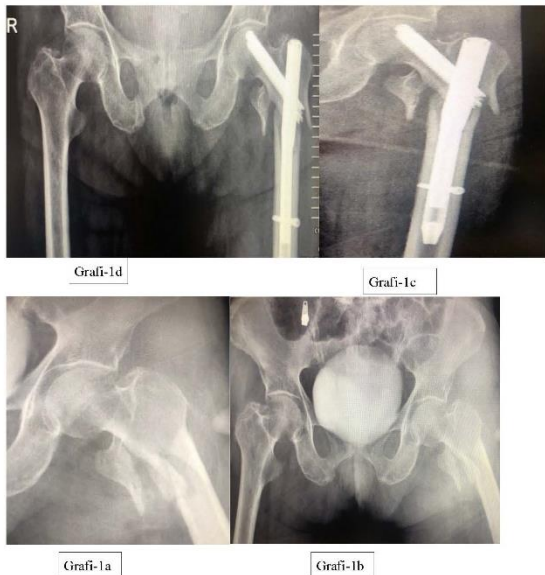
Başvuru Tarihi / Received: 06.06.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 02.10.2022

Adres / Correspondence : Murat SAYLIK  
Istinye University Department of Orthopaedics and Traumatology  
/ VM Medikalpark Bursa Hospital, Bursa, Turkey  
e-posta / e-mail : drmuratsaylikster@gmail.com

Boyd Griffin classification, and type 31 A3 according to AO classification (Figure 1a, 1b). The patient had no history of falling or trauma. She weighed 66 kg, was 167 cm tall, and had a Body Mass Index of 23.7 (BMI). She said that because her husband was partially in need of care, she made effort to turn him or make him sit in bed. In the preoperative anesthesia evaluation of the patient, the ASA score was 3 and she did not need intensive care after the operation. There was no need for blood replacement in any of the surgeries, including the revisions.

#### 1st surgery

The patient was hospitalized in the emergency service and the next day, February 3, 2020 underwent closed reduction in the lateral decubitus position with spinal anesthesia; internal fixation was performed with a PFN nail (cytronail proximal femoral nail with a sliding hole, produced in Turkey) (Figure 1c, 1d). The PFN was 200 mm long and 10-11mm in diameter, with proximal slide screws of 100\*9 mm and 100\*5 mm. No problem followed in wound healing. The day after the operation, the patient was made to walk partially weight-bearing with walker support, stepping as pain permitted ensued for one month. Fracture union was checked with monthly hip radiographs. In the second month, the patient was made to walk almost fully weight-bearing with walker support. In the third month, full steps with a cane were allowed. Since adequate fracture healing was observed in the hip radiography in the fourth month, the monthly controls were terminated, and a follow-up appointment was made for the end of the first year.



**Figure 1. a:** AP X-ray of the left hip, pertrochanteric hip fracture. **b:** Pelvis AP X-ray, pertrochanteric hip fracture. **c:** Hip AP X-ray at 1 month after 1st PFN surgery. **d:** Pelvic AP X-ray at 1 month after 1st PFN surgery.

#### 2nd surgery

On August 7, 2021, the patient applied to the outpatient clinic with hip and groin pain. There was no history of trauma. She said that her pain started after she picked up a flowerpot on the balcony. Hip AP and pelvis AP radiographs (Figure 2a) revealed fracture in the proximal PFN (Figure 2a). The patient underwent revision on August 8, 2021. The PFN was removed under spinal anesthesia, and the fracture line was resuscitated by curettage and rongeur. Internal fixation was performed with a PFN nail (cytronail proximal femoral nail with a sliding hole, produced in Turkey) using closed reduction under scopy control. The PFN was 200 mm long and 10-11 mm in diameter, the proximal slide screws were 100\*9 mm and 100\*5 mm long, the distal static screw was 36\*4.9 mm long. Set graft granule was 4-7 mm; the defect at the fracture line was filled with 30 cc granule. During the operation, the proximal screw guide wire was broken distally during drilling and 1 cm of it remained in the joint. In the first month after the operation, the patient was mobilized with a walker without any weight-bearing. Monthly radiographs were taken. In the second month, the patient was made to walk partially bearing weight with a walker. In the third month she was allowed to step with a cane. At the 6th month postoperative follow-up, her pain stopped, and she was capable of stepping fully unsupported. Hip radiograph revealed bone union, and monthly follow-ups were terminated (Figure 2b, 2c). The patient was given a follow-up appointment for 1 year later.



**Figure 2. a:** Hip AP X-ray, 1st PFN fracture occurring 6 months after the surgery. **b:** Hip AP X-ray, fracture healing at the 6th month after revision with PFN and graft performed following the 1st PFN fracture. **c:** Pelvis AP X-ray, fracture healing at the 6th month after revision with PFN and graft performed following the 1st PFN fracture. About 1 cm of the guide wire remained in the joint.

### 3rd surgery

On August 14, 2021, the patient was brought to the outpatient clinic in a wheelchair with complaints of hip pain and inability to step. She said that after her husband fell at home, she had to carry him to bed and her hip pain started. Radiographs of the hip and pelvis revealed a fracture in the proximal PFN and a fracture in the proximal locking screw head (Figure 3a, 3b). The patient underwent revision on August 15, 2021. Under general anesthesia, the fractured PFN was removed using the previous incision site and the fracture line was resuscitated with curettage and rongeur. Closed reduction was performed with internal fixation with PFN (trauma proximal femoral nail with sliding hole, produced in Turkey). The PFN was 200 mm long and 10-11 mm in diameter, the proximal sliding screws were 8\*95 mm and 8\*75 mm, the distal static screw was 4.9\*36 mm long. Corticospongiosis graft was taken from the spine iliac anterior superior on the same side. The defect at the fracture line was filled with graft laterally to medially. The first month after the operation, the patient was not allowed to step. In-bed exercises were given accompanied by a physiotherapist. Monthly radiographies were taken. In the second month, she was mobilized with a walker without weight-bearing. In the third month, she was made to walk with a walker with partial weight-bearing. Since the fracture line was healed in the fourth month, the patient was allowed to step fully with a cane (Figure 3c, 3d). The patient was allowed to step without any support in the fifth month.

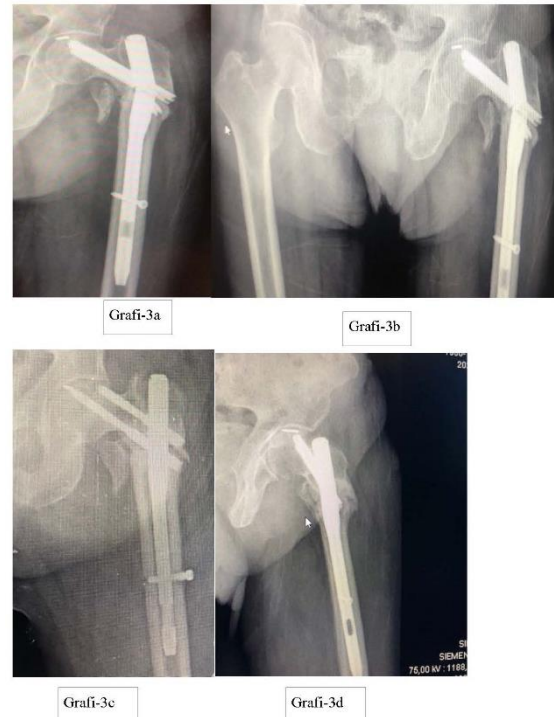
Written informed consent to publish her medical data was obtained from the patient on February 15, 2022.

### Discussion

PFN fracture is a rare complication seen in elderly patients with unstable pertrochanteric fractures (3). A 92.9% correlation has been reported between delayed union or nonunion unstable pertrochanteric fractures and PFN fracture due to metal fatigue developing in the implant (5). It has been reported that inadequate fracture reduction and inappropriate IM nailing in unstable complex pertrochanteric fractures may cause delayed healing or non-healing of the fracture, leading to nail

breakage (8, 10). The rate of IM nail breakage has been reported between 0.87-0.88 and 2.9-5.7 (8,9). In our literature review, we found 70 cases of PFN fractures after PFN applied in unstable trochanteric fractures, with an average of 0.38% (Table 1).

A study of factors increasing implant fracture risk in pertrochanteric fractures associated subtrochanteric fractures, pathological fractures, and low American Society of Anesthesiologists (ASA) scores with increased fracture of the IM nail, with young patients with low ASA scores constituting the highest risk group (11).



**Figure 3. a:** Hip AP X-ray, Proximal PFN fracture occurring 12 months after the 1st PFN fracture revision, and the proximal fracture of the screw locking the sliding screw. **b:** The trochanter minor was seen to be displaced on the pelvic AP X-ray. **c:** On the 2nd hip AP X-ray, 5 months after the 2nd PFN fracture revision, the fracture healed but the trochanter minor was seen to be displaced. **d:** Callus development at the fracture line was seen on the hip lateral radiograph, 5 months after the 2nd PFN fracture revision

**Table 1.** The fracture incidence of PFN applied to unstable pertrochanteric fractures, which we found in the literature, was 70 and the total rate was 0.38%.

Van de Brink (1995), Wozasek (2002), Karladani (2006), Yoshino (2006), Wee (2009), Giannoudis (2013), Iwakura (2013), Maniscalco (2013), Sbiyaa (2016), Zheng (2017), Rollo (2018)	1 PFN fracture
Gaebler (1999), Rappold (2001), Kasimatis (2007)	2 PFN fracture
Álvarez (2004)	4 PFN fracture
Li Pengfei (2021)	6 PFN fracture
Cruz-Sánchez (2015)	8 PFN fracture
von Rügen (2015), Lambers (2019)	11 PFN fracture
Tomás-Hernández (2018)	13 PFN fracture



Differently designed IM nails may be associated with implant fracture. It has been reported that even in the Gamma nail, considered to have a very high metal density and production quality, displays weakness where the proximal screw passes into the nail at the narrowest cross-sectional diameter of the nail; a this region may be damaged during drilling, causing proximal fracture (9). In addition, it has been reported that the dynamization of the distal screw in the PFN caused by breakage or loosening negatively affects fracture healing and may lead to proximal PFN fracture (8, 10). These articles explain why the implant breaks in the proximal region. In our case, none of the radiographs showed insufficiency of the distal screw.

A proximal PFN fracture, which develops simultaneously with the healing of the pertrochanteric fracture, can only be detected during sensitive radiological examination or during removal of the implant (9).

A study on the duration of IM nail fracture reported that 12.9% of fractures were seen in the first 3 months, 32.9% of the fractures were seen between 3-6 months and 54.3% of the fractures were seen after 6 months (5). In our case, the first proximal PFN fracture was seen 6 months after the surgery, and the second proximal PFN fracture was seen 12 months after the second surgery. For this reason, we think that the follow-up period should be extended to 12 months, even if the fracture appears healed in the first 6 months after the surgery.

In cases of PFN fracture revision with IM or EM fixation, a second failure rate of 15.2% was reported in both. Fracture of the distal screw or PFN dynamization on direct X-ray have been reported as evidence that the fracture has not healed, indicting the need for PFN revision (5). After a PFN fracture, the individual characteristics of the patient, type of fracture, quality of bone stock in the trochanteric region and the femoral head, age and functional expectations of the patient, and the surgeon's experience with internal fixation methods determine the type of revision surgery to be performed (1, 8).

In conclusion, proximal PFN fracture is a rare complication that may occur with insufficient

reduction and/or inappropriate PFN application in unstable pertrochanteric fractures, resulting in delayed union or nonunion of the fracture. In our case the fact that the fracture was subtrochanteric and serious bone loss would occur if we applied the revision with a prosthesis, we performed revision with PFN nail and graft twice. We observed callus formation at the fracture line in the roentgenograms after the revisions.

**Written consent:** Written consents of the patients were obtained on 15.02.2022.

## References

1. Bhandari M, Swionkowski M. Management of acute hip fracture. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2053–62.
2. Roberts KC, Brox WT. AAOS clinical practice guideline: management of hip fractures in the elderly. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015;23:138–40.
3. Hoffman MF, Khoriaty JD, Sietsema DL, et al. Outcome of intramedullary nailing treatment for intertrochanteric femoral fractures. *J Orthop Surg.* 2019;14:360.
4. Koyuncu S, Altay T, Kayali C, et al. Mechanical failures after fixation with proximal femoral nail and risk factors. *Clin Interv Agin.* 2015;10:1959–65.
5. Pengfei L, Zhishan Z, Fang Z, et al. Characteristics of intramedullary nail breakage in pertrochanteric femur fractures: a summary of 70 cases. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):676.
6. Lambers A, Rieger B, Kop A, et al. Implant fracture analysis of the TFNA proximal femoral nail. *J Bone Joint Surg Am.* 2019;101:804–11.
7. Rollo G, Rinonapoli G, Pichierrri P, et al. Breakage in two points of a short and undersized "affixus" cephalomedullary nail in a very active elderly female: a case report and review of the literature. *Case Rep Orthop.* 2018;2018:9580190.
8. Tomas-Hernandez J, Nunez-Camarena J, Teixidor-Serra J, et al. Salvage for intramedullary nailing breakage after operative treatment of trochanteric fractures. *Injury.* 2018;49(Suppl 2):S44–50.
9. Von Ruden C, Hungerer S, Augat P, et al. Breakage of cephalomedullary nailing in operative treatment of trochanteric and subtrochanteric femoral fractures. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135:179–85.
10. Giannoudis PV, Ahmad MA, Mineo GV, et al. Subtrochanteric fracture non-unions with implant failure managed with the "Diamond" concept. *Injury.* 2013;44(Suppl 1):S76–81.
11. Johnson NA, Uzoigwe C, Venkatesan M, et al. Risk factors for intramedullary nail breakage in proximal femoral fractures: a 10-year retrospective review. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017;99:145–50.

# Migration and Thrombosis of Injectable Pulmonary Valve

## Enjektabl Pulmoner Kapakta Migrasyon ve Tromboz

Bugra HARMANDAR, Hande ISTAR

Department of Cardiovascular Surgery, Muğla Sıtkı Koçman University Medical Faculty, Muğla, Turkey

### Öz

Pulmoner kapak replasmanı, Fallot tetralojisi operasyonları sonrası ya da sağ ventrikül çıkım yolu genişletme operasyonları sonrası gerekebilir. Tıp pratiğinde hasta konforu için girişimsel yöntemler daha çok tercih edilmektedir. Olgu sunumumuzda, 14 yaşındaki erkek hastamızda pulmoner kapak replasmanı girişimi sonrası gelişen migrasyon ve tromboz komplikasyonları ve bu komplikasyonların, ikinci bir cerrahi ile başarılı tedavisi sunulmaktadır.

**Ahtar Kelimeler:** Fallot Tetralojisi, Pulmoner Kapak, Tromboz

### Abstract

Pulmonary valve replacement is required after tetralogy of Fallot or surgery performed for relief of right ventricular outflow obstruction. Interventional methods are more preferable for patient comfort in medical practice. Here we introduce a 14-year-old male patient who developed complications of migration and thrombosis after intervention for pulmonary valve replacement, and was successfully treated with a second operation.

**Keywords:** Tetralogy of Fallot, Pulmonary Valve, Thrombosis

### Introduction

Approximately 20% of newborns with congenital heart disease have anatomic dismorphism of the pulmonary valve or right ventricular outflow tract (1). Tetralogy of Fallot, common arterial trunk, or pulmonary atresia are the most common congenital heart diseases which require pulmonary valve repair or intervention. Surgery was the solely option for replacement of pulmonary valve since Bonhoeffer and his team realized the first transcatheter pulmonary valve replacement (2). Here we report a 14-year-old male patient who developed complications of migration and thrombosis after intervention for pulmonary valve replacement.

### Case

A 14-year-old male patient was admitted to our institution due to severe cyanosis. On physical examination, cardiac murmur was detected in the pulmonary valve. The patient was hospitalized because of congestive heart failure and acute onset cyanosis. There was a history of surgery for total correction of tetralogy of Fallot at the age of 1.5 years old, and 6 months ago, due to pulmonary valve insufficiency, pulmonary valve replacement (PVR) (Matrix plus N) was performed with a hybrid procedure through the right ventricle using a sternotomy approach. No further information or

preimplantation measurement values of right ventricle outflow diameter could be obtained from the previous medical records. Informed consent was taken from the patient's relatives in January 2016.

Current echocardiography revealed severe pulmonary valve insufficiency, and right ventricular insufficiency. The artificial pulmonary valve was seen to have moved through the main pulmonary artery and repositioned next to the pulmonary bifurcation, and acute thrombosis of this valve inside the pulmonary artery occurred even though the patient was taking acetylsalicylic acid.

A redo cardiac surgery was performed to remove the pulmonary valve and clean thrombus material through a longitudinal pulmonary artery incision (Figure 1A, 1B, 1C, 1D). PVR using pulmonary homograft was performed. Intraoperative and postoperative follow-up were uneventful. On discharge, warfarin was administered as there was no evidence of hypercoagulability. The postoperative echocardiogram revealed no pulmonary insufficiency.

### Discussion

Pulmonary valve replacement via transcatheter or directly through a right ventricle approach is safe and effective for patients suffering right ventricle outflow dysfunction. In clinical practice, there are various kinds of tissue-engineered pulmonary valves. These can be dilated by transcatheter balloon intervention to match the diameter of the right ventricle outflow tract and pulmonary anulus according to age.

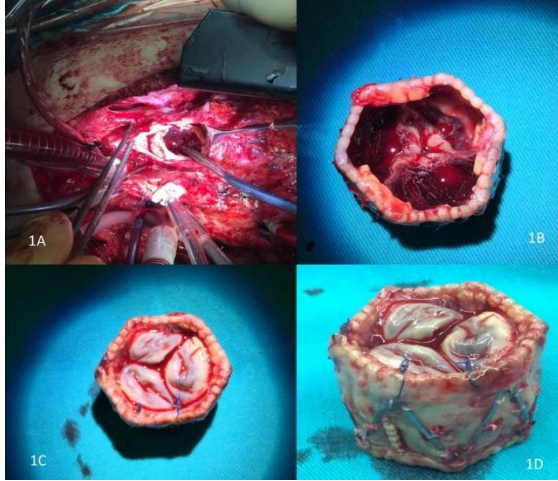
However, neither mechanical nor biological valves are ideal for pulmonary valve replacement in pediatric patients. The homogeneous allogeneic pulmonary valve still remains the best option (1). Cryopreserved, homogeneous valves have good hemodynamic performance, a low incidence of thromboembolism and infection, and better

Bugra HARMANDAR ORCID No  
0000-0002-7487-1779  
Hande ISTAR 0000-0002-7150-0171

Başvuru Tarihi / Received: 09.06.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 30.10.2022

Adres / Correspondence : Hande ISTAR  
Department of Cardiovascular Surgery, Muğla Sıtkı Koçman  
University Medical Faculty, Muğla, Turkey  
e-posta / e-mail : handeistar@yahoo.com

durability than other biological replacements. The major disadvantage during follow up is the degradation of homograft valves over time. Moreover, due to the scarcity of raw materials, calcification due to the high rate of calcium turnover, can occur (1).



**Figure 1. A:** Thrombosis on the pulmonary valve, view through pulmonary arteriotomy. **B:** Intraoperative view of thrombosis on the pulmonary valve (Matrix Plus N). **C and D:** Pulmonary valve after removal of the thrombus material. Coaptation was adequate in the natural position

Frequent complications of pulmonary valve replacement are infective endocarditis and stenosis occurring in time (3). However, in our case, the reason for reintervention was displacement of the valve. In any case of pulmonary valve replacement, exact measurements should be taken of the diameter of the pulmonary annulus or right ventricle outflow tract prior to the intervention or surgery. Thus, an

appropriate valve can be inserted. In cases of mismatch, the pulmonary valve stent profile may be dislodged due to the flow through right ventricle outflow tract. Although Deorsola et al. emphasized the safety of implanted oversized injectable valves in growing children (4), it can be considered that an oversized previously implanted pulmonary valve may result in the valve folding in on itself, then moving distally, which will result in obstruction of pulmonary blood flow with inevitable thrombosis formation and acute onset severe cyanosis.

In conclusion, tissue-engineered pulmonary valves are indispensable instruments after the repair of many congenital heart diseases related to the right ventricle outflow tract, with the intent to decrease the number of redo-surgeries. However, it should be kept in mind that it is important to select the appropriate size. In case of unsuitable artificial pulmonary valve insertion, spontaneous dislodgement of the valve can result in severe complications such as cyanosis.

**Written consent:** Written consents of the patients were obtained on 10.10.2021.

## References

1. Xiling Z, Puehler T, Seiler J, et al. Tissue engineered transcatheter pulmonary valved stent implantation: current state and future prospect. *Int J Mol Sci.* 2022;23:723.
2. Tannous P, Nugent A. Transcatheter pulmonary valve replacement in native and nonconduit right ventricle outflow tracts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(3):967–70.
3. Jalal Z, Valdeolmillos E, Malekzadeh-Milani S, et al. Mid-Term Outcomes Following Percutaneous Pulmonary Valve Implantation Using the “Folded Melody Valve” Technique. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021;14(4):e009707.
4. Deorsola L, Abbruzzese PA. Use of oversized injectable valves in growing children: For total repair of right ventricular outflow tract anomalies (preliminary results). *Tex Heart Inst J.* 2014;41(4):373–80.

# Coexistence of Rheumatoid Arthritis and Sickle Cell Anemia; Case Report

## Romatoid Artrit ve Orak Hücreli Anemi Birlikteliği; Olgu Sunumu

Nihal KARAYER<sup>1</sup>, Serkan ERGÖZEN<sup>2</sup>, Volkan YILMAZ<sup>3</sup>, Gönen MENGİ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

<sup>2</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

<sup>3</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Kliniği, Muğla, Türkiye

### Öz

Romatoid artrit (RA) primer olarak sinovyal eklemleri etkileyen, kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Orak hücreli anemi, hemoglobin yapısında bozuklukla ilişkili vazo-oklüziv ataklarla seyreden kalıtsal, kronik bir hastalıktır. Romatoid artrit ve orak hücreli anemi birlikteliği literatürde nadir olarak bildirilmektedir. Bu vaka sunumunda 26 yaşında orak hücreli anemi tanısı olan bilateral el artrit bulgularıyla polikliniğimize başvuran kadın hastanın literatür eşliğinde tanı ve tedavi planı sunulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, Orak hücreli anemi, Avasküler nekroz

### Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic, autoimmune disease that primarily affects the synovial joints. Sick cell anemia is a chronic inherited disease with vaso-occlusive attacks associated with hemoglobin structure defect. The coexistence of rheumatoid arthritis and sickle cell anemia is rarely reported in the literature. In this case report, the diagnosis and treatment plan of a 26-year-old female patient who was diagnosed with sickle cell anemia and applied to our outpatient clinic with bilateral hand arthritis findings will be presented in the light of the literature.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, Sick cell anemia, Avascular necrosis

### Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic, autoimmune disease that primarily affects the synovial joints (1). Sick cell anemia is a chronic disease with inherited vaso-occlusive attacks associated with hemoglobin structure defect (2). The coexistence of rheumatoid arthritis and sickle cell anemia is very rarely reported in the literature (3). In this case report, a 26-year-old female patient who was diagnosed with sickle cell anemia and presented to our outpatient clinic with bilateral hand arthritis findings will be presented.

### Case

A 26-year-old female patient was consulted to our outpatient clinic with the complaints of swelling and pain in the bilateral 2nd metacarpophalangeal (MCP) joints. The patient previously stated that she had swelling and pain in her joints from time to time. She stated that her morning stiffness has been more than half an hour for the last 3 months. The patient had a known diagnosis of sickle cell anemia. In the examination, warmth, swelling and redness were

detected in bilateral 2nd MCPs. Hand MRI was requested to differentiate arthritis and avascular necrosis (AVN) due to significant erosive changes in bilateral 2. MCPs in the direct hand X-ray (Figure 1) of the patient. Besides, rheumatological markers were requested. Contrast material could not be used because stasis was detected in the renal scintigraphy of the patient. The patient's CRP is 4 mg/L(N:0-5), erythrocyte sedimentation rate:9 mm/hour, RF 16.7 IU/ml (0-14), anti-CCP>200 RU/ml (0-4.99). It was evaluated as RA according to 2010 ACR-EULAR rheumatoid arthritis diagnostic criteria (2 small joints involvement, anti-CCP high titer positivity, symptoms lasting more than 6 weeks). In MRI (Figure 2), synovitis, bone marrow edema and erosions were detected in bilateral 2nd MCPs. When evaluated together with the clinic, joint involvement of RA was considered. Because of the previously detected bilateral femoral head AVN and osteonecrotic changes in the hand joints, the case was consulted with an orthopedics and traumatology specialist. Orthopedics and traumatology specialist recommended "core decompression surgery" for femoral head AVN. The patient did not agree the operation. Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) was recommended to the patient who was referred to the underwater medicine and hyperbaric medicine outpatient clinic. After having an approval from hematology, the patient commenced 1\*200 mg/day hydroxychloroquine and also 1\*7.5 mg/day prednisolone for RA treatment. Follow-up care and treatment plan of the patient continue in a multidisciplinary manner by our rheumatology, hematology, underwater medicine and hyperbaric medicine clinics.

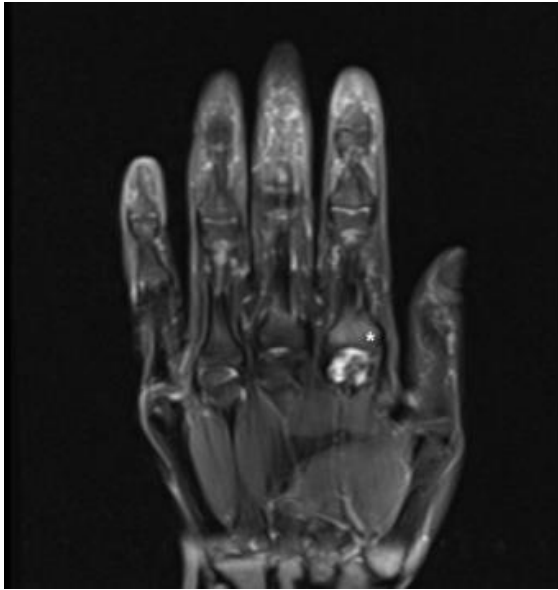
	ORCID No
Nihal KARAYER	0000-0002-9618-2835
Serkan ERGÖZEN	0000-0003-1171-3703
Volkan YILMAZ	0000-0003-1478-3002
Gönen MENGİ	0000-0001-5804-5680

Başvuru Tarihi / Received: 05.07.2022  
Kabul Tarihi / Accepted : 30.10.2022

Adres / Correspondence : Nihal KARAYER  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye  
e-posta / e-mail : nihalkarayer505@gmail.com



**Figure 1.** Erosion in bilateral 2.MCP



**Figure 2.** Bone marrow edema, synovitis and erosion in the second MCP

## Discussion

It has been reported in the literature that rheumatoid arthritis and sickle cell anemia are rare (3). In particular, there are articles in the nature of

case reports (4). No dmard therapy has been shown to be superior than others (5). The patient was consulted to the hematology department, and hydroxychloroquine and steroids were initiated with consensus. The patient's symptoms regressed significantly after the treatment.

When the literature is examined, it has been reported that the coexistence of sickle cell anemia and rheumatoid arthritis causes more erosion and periarticular osteopenia. This type of patient tends to be younger and more seropositive compared to the RA population without sickle cell anemia (4-5). Considering that the coexistence of sickle cell anemia and rheumatoid arthritis is rare and has a worse prognosis, it should be kept in mind that early diagnosis and treatment are crucial. The treatment of rheumatologic disease should be planned considering the accompanying vaso-occlusive crisis, hemolysis, asplenia, and adverse reactions. Multidisciplinary approach should remain at the forefront in follow-up and treatment steps.

**Written consent:** A written patient consent certificate was taken from the patient that her medical data may be published on 31.03.2022.

## References

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.
2. Gravitz L, Pincock S. Sickle-cell disease. *Nature*. 2014;515(7526):S1.
3. Leung MHK, Hughes M, Lane J, et al. Severe disability in a patient with rheumatoid arthritis and sickle cell anemia. *J Clin Rheumatol*. 2015;21(8):458-9.
4. Nistala K, Murray KJ. Co-existent sickle cell disease and juvenile rheumatoid arthritis. Two cases with delayed diagnosis and severe destructive arthropathy. *J Rheumatol*. 2001;28(9):2125-8.
5. McFarlane IM, Ozeri DJ, Saperstein Y, et al. Rheumatoid arthritis in sickle-cell population: pathophysiologic insights, clinical evaluation and management. *Rheumatology (Sunnyvale)*. 2017;7(3):225.

## YAYIN HAKKI DEVİR FORMU COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT

### Makale Başlığı / Manuscript Title

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

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

### Yazışmadan Sorumlu Yazar / Corresponding Author

### İmza / Signature

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

### Adı Soyadı / Full Name

### Tarih / Date

### İmza / Signature

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

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

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

[muglatipdergisi@mu.edu.tr](mailto:muglatipdergisi@mu.edu.tr)

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

48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

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