

CİLT / VOLUME: 03 - SAYI / NUMBER: 08
ISSN: 2791-7495

ATLAS ÜNİVERSİTESİ TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ



OCTOBER / EKİM 2023



atlas.edu.tr

BREAST CANCER TREATMENT IN GENETIC MUTATION CARRIERS: SURGICAL TREATMENT, PROPHYLACTIC MASTECTOMY

Merve TOKOÇİN¹ , Hakan YİĞİTBAŞ¹ , Atilla ÇELİK¹ 

GENETİK MUTASYON TAŞIYICILARINDA MEME KANSERİ TEDAVİSİ: CERRAHİ TEDAVİ, PROFİLAKTİK MASTEKTOMİ

ABSTRACT

Objective: Breast cancer is the most common type of cancer among women, and risk-reducing treatments have gained importance in recent years with the detection of genetic mutations.

Method: Patients who underwent prophylactic mastectomy in our clinic between January 2018 and January 2023 were evaluated retrospectively. Surgical procedures performed on all patients, complications developing secondary to the surgery, the time of sending the patients to adjuvant treatment, the necessity of secondary operation, and disease-free survival were evaluated.

Results: In 4 of the 15 patients with genetic mutations who underwent prophylactic mastectomy, this surgery was performed before tumor formation. Complications such as capsular contracture, skin necrosis and nipple necrosis developed in 6 patients, and reoperation was required in 4 patients. In the follow-up of all patients, oncological principles were adhered to, and no recurrence or metastasis was observed in any of them.

Conclusion: With the expansion of the genetic mutation panel, patients have started to gain time, and as physicians, we need to guide these people in accordance with oncological principles. Prophylactic mastectomy is the method we recommend in this study for tumor-free survival.

Keywords: Brca, Prophylactic Mastectomy, risk-reducing surgery.

¹Department of General Surgery, Bagcilar Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ÖZET

Amaç: Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser tipi olup son yıllarda genetik mutasyonların saptanmasıyla risk azaltıcı tedaviler önem kazanmıştır.

Yöntem: Ocak 2018- Ocak 2023 arası genetik mutasyona sahip olduğu için kliniğimizde proflaktik mastektomi yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. tüm hastalara yapılan cerrahi prosedürler, ameliyata ikincil gelişen komplikasyonlar, hastaların adjuvan tedaviye gönderilme zamanları, ikincil operasyon gerekliliği, hastalısız sağ kalım süreleri değerlendirildi.

Bulgular: Proflaktik mastektomi yapılmış 15 genetik mutasyonlu hastaların 4'ünde tümör oluşmadan bu ameliyat uygulanmıştır. 6 hastada beklenen komplikasyonlardan kapsül kontraktürü, cilt nekrozu ve meme başı nekrozu gibi komplikasyonlar gelişmiş olup 4 hastada re-operasyon gerekliliği olmuştur. Tüm hastaların takiplerinde onkolojik prensiplere bağlı kalınmış olup hiç birinde nüks veya metastaz görülmemiştir.

Sonuç : Genetik mutasyon panelinin genişlemesi ile hastalar zaman kazanmaya başlamış olup, hekim olarak bu kişilere onkolojik prensiplere uygun yol göstermemiz gerekmektedir. proflaktik mastektomi tümörsüz sağ kalım için bizim bu çalışmamızda önerdiğimiz yöntemdir.

Anahtar Sözcükler: BRCA, proflaktik mastektomi, risk azaltıcı cerrahi.

INTRODUCTION

In worldwide, breast cancer is the most common cancer type detected among women. Since 1996, molecular diagnostic tests for breast and ovarian cancers have been introduced and there has been an increase in the use of those tests. (1). Thanks to the new generation multigen panels, the analysis of people who are predisposed to cancer and at risk has become possible. The risk of developing breast cancer is associated with many factors, including genetic predisposition and genetic susceptibility, family history, lifestyle, exogenous hormone intake, and personal medical history (2). Although attempts for early diagnosis and prevention of breast cancer progression are increasing globally, prophylactic mastectomy is one of the recommended methods for surgeons in high-risk patients (3).

Hereditary breast cancers constitute 5-10% of all breast cancers. BRCA 1 and 2 are responsible for 16% of these, and pathogenic variants in PALB2, TP53 (Li-Fraumeni Syndrome), PTEN (Cowden Syndrome), STK 11 and CDH1 the lifetime risk of developing breast cancer in those with this genetic mutation is 60-80% (4,5). Prophylactic mastectomy is recommended as a method to prevent breast cancer in patients with genetic mutations who are determined to be at high risk of breast cancer, especially BRCA mutation (6). This surgical method has become popular in patients diagnosed with breast cancer or at high risk. However, the definition of high risk is difficult and should be given after detailed discussion with the patient and health care team.

Bilateral prophylactic mastectomy is an effective method in definitively preventing cancer in patients with hereditary breast cancer (7). 20-40% of patients undergo mastectomy when they have no signs of malignancy. If these patients develop complications while protecting them from cancer, they face poor cosmetic results and a significant psychological burden (8).

In patients diagnosed with breast cancer,

unilateral surgery is the first treatment method, and contralateral prophylactic breast surgery carries a risk in terms of additional complications. At the same time, the patient's comorbidities, socioeconomic status, insurance coverage also play a role in deciding this surgery (9).

In this study, we aimed to compile the surgical methods we applied in patients with known genetic mutations. We retrospectively analyzed patients who did not have breast cancer, had undergone reconstructive breast surgery, or were diagnosed with cancer and had contralateral breast surgery. We aimed to present the complications and secondary surgery requirements in this way.

MATERIAL AND METHODS

We retrospectively screened the patients who were operated in our general surgery clinic and diagnosed with genetic mutation for breast cancer. Prophylactic mastectomy was performed in 14 patients between January 2018- 2023. All patients were informed about the study and informed consent was obtained from all patients regarding the use of their data in this scientific study. For this, ethics committee approval was obtained from SBU Bagcilar Training and Research Hospital and the study was started with the decision numbered 2023/05/10/029.

Statistical Analysis

The categorical variables were reported as percentages and also continuous variables as mean with standard deviation for descriptive statistics.

RESULTS

The mean age for all 15 patients described was 49,5 years (range; 31 to 64) and all of them were female. 93,3% of the patients have BRCA 1 and BRCA 2 mutation (14 patients), 6,6% of them have TP53 mutation (Li-Fraumeni syndrom) (1 patient) (Figure 1).

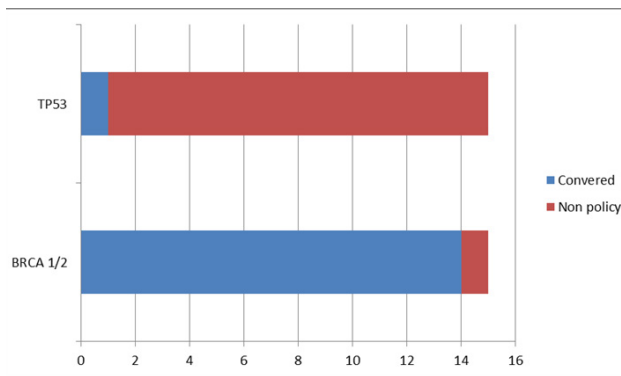


Figure 1 : Presence of genetic mutation as a potential medical necessity criteria for genetic susceptibility.

73,3% of the patients have breast cancer at diagnosis(11 patients), 26,6% of them have genetic mutation without breast cancer (4 patients). 26,6 % of the patients were Luminal A breast cancer (4 patients) , 20% of the patients were Luminal B breast cancer (3 patients), 13,3% of them were Her 2 + breast cancer (2 patients), 13,3% of them were Tripple - breast cancer (2 patients) (Figure 2). The average of the Ki-67 was 23,7(range : 1 to 65). Neoadjuvant chemotherapy was increasingly used in 3 patients, and exapt 1 patient all of the primary tumors in the breast downstaged.

Tumor distribution

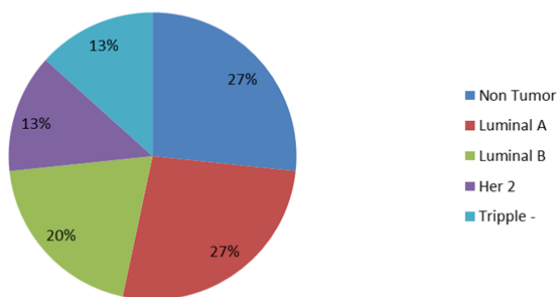


Figure 2 : Tumor distribution of patients

Bilateral prophylactic nipple sparing mastectomy were performed with implant for the patients who have genetic mutation but have not encountered with breast cancer. Nipple sparing mastectomy with sentinel lymph node biopsy and contralateral nipple sparing mastectomy

were performed with implant for 20% patients (3 patients). Nipple sparing mastectomy with axiller lymph node dissection and contralateral nipple sparing mastectomy were performed with implant for 33,3 % patients (5 patients). Modified radical mastectomy and contralateral mastectomy were performed for 13,3% patients (2 patients). Modified radical mastectomy with expander implant placement and contralateral nipple sparing mastectomy were performed with implant for 6,6 % patients (1 patient). Margins were negative in 100% (n = 11) of cases performed for cancer.

Skin flep necrosis was performed in 2 patients, for 1 of them latissimus dorsi myocutaneous flap used in reconstructive surgery. Capsular contracture was performed in 4 patients, 2 of them haven't been treated with radiotherapy. 3 of this patients were reoperated . 1 of the patient has grade 2 nipple necrosis(Photo 1).



Photo 1 : Grade 2 nipple necrosis at 12th week

Adjuvant chemotherapy has been treated with surgery for 73,3% of the patients who have breast cancer. Adjuvant radiotherapy has been treated for 66,6% of the patients who have breast cancer but TP53 mutation.

All patients have controled at 1st, 3rd, 6th and 12th months, and no complications other than previous complications were observed. All of them were followed for an average of 36 months (range 2, 65 months) and 100% of them had overall survival, breast cancer specific survival, recurrence free survival, and metastasis free survival (Photo 2).



Photo 2 : Bilateral Nipple Sparing Mastectomy at 12th month

DISCUSSION

Since the 1990s, with the first identification of the BRCA 1 and BRCA 2 hereditary mutation, genetic tests for breast cancer have been developing significantly. Thanks to these tests, it is ensured that genes with risk for breast or other cancer types are detected in a timely manner. With the expansion of these evaluated genes, the need to elaborate clinical management has increased (10). With this genetic mutation analysis, time was saved for patients. However, clinical information is scarce for patients with pathological variants detected in these large genetic panels, so there are not many clinics to guide. With this study, we aimed to help guide in this regard. Besides the BRCA 1 and BRCA 2 gene, TP53, PTEN, CDH1, and PALB2 are included in the guideline as high-risk genes associated with breast cancer. Prophylactic mastectomy operations can be recommended for these patients (11,12).

It is stated in international guidelines that the benefit of prophylactic mastectomy in reducing the risk of breast cancer in patients with high-risk genetic mutations is great. However, these guidelines are inconsistent with insurance policies (13). The lifetime risk of developing breast cancer in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations is in the range of 60-90%, and it has been documented that this risk is reduced by > 90%, with thanks to prophylactic mastectomy surgery (14). The lifetime risk of developing breast cancer in patients with TP53 and PTEN gene mutations is 90%, and prophylactic mastectomy is recommended for these patients (15). There is a life-time risk of developing breast cancer between 35-50% in CDH1 and STK11 genes, and prophylactic mastectomy is

not recommended in patients with this mutation (16). Although prophylactic mastectomy in high-risk genes is still controversial in some guidelines, other risk-reducing options such as regular screening and chemoprevention can be recommended to patients (17). At the same time, there are additional complications of performing contralateral breast surgery in patients diagnosed with breast cancer.

As in any operation, there are risks such as additional anesthesia time, bleeding, wound infection. At the same time, side effects and complications related to mastectomy can also be observed. The most common of these is seroma, and the others are capsular contracture, skin flap necrosis, nipple necrosis, postoperative pain, lymphedema, and limitation of arm movements. such complications are more common in bilateral mastectomy than in unilateral mastectomy, and their frequency varies between 5 and 35% (17). In our series, the complication rate was 40% and the necessity for reoperation was evaluated as 26.6%. Our patients underwent reconstructive surgery and we supported the finding of a higher incidence of complications than unilateral mastectomy, together with other articles in the literature. In addition, none of these complications delayed the patients' time to receive adjuvant treatment and did not go beyond oncological principles.

There are deficiencies in our study due to the relatively low number of patients. On the other hand, the flow rate is high since all patients underwent prophylactic mastectomy. We aim to contribute to the literature with the tumor free survival and overall surveillance times of the patients being 100%. Wide-panel genetic testing is an important advance in guiding treatment today. Physicians' guidance on the treatment of patients should be completely based on the person. With this article, we aimed to reveal the advisability of prophylactic mastectomy.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2018) Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68(1):7-30
2. Greene MH. Genetics of breast cancer. Mayo Clin Proc . 1997;72:54-65. doi: 10.4065/72.1.54 .

3. Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, et al. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nat Rev Clin Oncol* . 2020;17:687–705. doi: 10.1038/s41571-020-0388-9 .
4. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K et al (2015) Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer* 121(1):25–33
5. Grignol VP, Agnese DM. Breast cancer genetics for the surgeon: an update on causes and testing options. *J Am Coll Surg* 2016;222(5):906–14.
6. Fayanju OM, Stoll CRT, Fowler S, et al. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* . 2014;260:1000–1010. doi: 10.1097/SLA.0000000000000769.
7. Casella D, Di Taranto G, Marcasciano M, Sordi S, Kothari A, Kovacs T et al (2018) Nipple-sparing bilateral prophylactic mastectomy and immediate reconstruction with TiLoop® Bra mesh in BRCA1/2 mutation carriers: a prospective study of long-term and patient reported outcomes using the BREAST-Q. *Breast* 39:8–13
8. Pek W-S, Tan B-K, Ru Ng YY, Kiak Mien Tan V, Rasheed MZ, Kiat Tee Tan B, et al (2018) Immediate breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy in an Asian population: aesthetic outcomes and mitigating nipple-areolar complex necrosis. *Arch Plast Surg* 45(3):229–238
9. Jerome-D'emilia B, Trinh H. Socioeconomic factors associated with the receipt of contralateral prophylactic mastectomy in women with breast cancer. *J Women's Heal* . 2020;29:220–229. doi: 10.1089/jwh.2018.7350 .
10. American Society of Breast Surgeons. Consensus Guideline on Genetic Testing For Hereditary Breast Cancer. https://www.breastsurgeons.org/about/statements/PDF_Statements/Hereditary_Genetic_Testing_Patients_With_Without_Breast_Cancer.pdf. Accessed March 10, 2019.
11. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:1460–1468.
12. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, et al. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* . 2018;2018. doi: 10.1002/14651858.CD002748.pub4 .
13. Rachel Hae-Soo Joung, Timothy W Mullett, et al Evaluation of a National Quality Improvement Collaborative for Improving Cancer Screening *JAMA Netw Open* 2022 Nov 1;5(11):e2242354. doi: 0.1001/jamanetworkopen.2022.42354.
14. Terribile DA, Mason EJ, Murando F, et al. Surgical management of BRCA pathogenic variant carriers with breast cancer: a recent literature review and current state of the art. *Minerva Surg* . 2021. doi: 10.23736/S2724-5691.21.09009-2 .
15. De Jong MM, Nolte IM, Te Meerman GJ, et al. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. *J Med Genet* . 2002;39:225–242. doi: 10.1136/jmg.39.4.225 .
16. Hunt KK, Euhus DM, Boughey JC, et al. Society of surgical oncology breast disease working group statement on prophylactic (risk-reducing) mastectomy. *Oncol* . 2017;24:375–397. doi: 10.1245/s10434-016-5688-z .
17. Eck DL, Perdakis G, Rawal B, et al. Incremental risk associated with contralateral prophylactic mastectomy and the effect on adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21(10):3297–303.

DEPRESYONLU BİREYLERDE KURKUMİN KULLANIMI

Kardelen YOLDAŞ¹ , Müveddet Emel ALPHAN¹ , Betül KOÇAK¹ 

USE OF CURCUMIN IN DEPRESSED INDIVIDUALS

ÖZET

Depresyon ruhsal sağlığı etkileyen ve toplum sağlığını tehdit eden sorunlarından biridir. COVID-19 ile depresyon vakalarında artış bildirilmektedir. Depresyonlu bireylerin tedavisinde yer alan ilaçlardan bu bireyler yan etkileri (ağız kuruluğu, baş dönmesi, cinsel işlevlerde azalma vb) sebebiyle kullanımından kaçınılabilmektedir. Bu durum depresyonlu bireylerin tedavisinde yer alan ilaç ve psikoterapiye ek tedavi araştırmalarına yol açmıştır. Bu ek tedavilerde alternatif tıbbi ürünlerinin kullanımı da son zamanlarda kılavuzlarda yer almaya başlamıştır. Curcuma Longa bitkisinden elde edilen zerdeçalın bir biyoaktif bileşeni olan kurkumin depresyonlu bireylerde farmakolojik tedaviden bağımsız olarak tedavi edici etkilerinin olduğu tartışılmaktadır. Oral yolla alınan zerdeçaldaki kurkumin miktarı ve biyoyararlanımı düşüktür. Kurkuminin etkinliğinde artış sağlayan biyoaktif birleşenler ile tüketimi biyoyararlanımı desteklemektedir. Bu derleme depresyona sahip bireylerde kurkuminin etkilerini inceleyen güncel makalelerden derlenerek depresyonlu bireylerde kurkumin takviyesini incelemektedir.

Anahtar Sözcükler: Kurkumin, Zerdeçal, Curcuma Longa, Depresyon, Besin desteği.

¹Istanbul Atlas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Depression is one of the problems that threaten mental health protection and society threats. Cases with COVID-19 have been reported in cases. Among the drugs used in the treatment of individuals with depression, the side effects (dry mouth, headache, decrease in sex drive, etc.) can be avoided. This has led to research into adjunctive therapy to medication and psychotherapy that is involved in treating evaluative individuals. The use of alternative consumption in these additional treatments has also started to take place in the last lines. Curcumin, a bioactive component of turmeric obtained from the *Curcuma Longa* plant, is argued to have a therapeutic contribution independent of pharmacological treatment in depressed substances. The amount and bioavailability of curcumin in orally taken turmeric is insufficient. The use of curcumin with bioactive components demonstrating in the works advocates bioavailability. In people who have this download, the uninstallation of curcumin is compiled from current articles and examines the curcumin download on the devices with use.

Keywords: Curcumin, Turmeric, *Curcuma Longa*, Depression, Nutritional supplement.

GİRİŞ

Hint safranı olarak da adlandırılan zerdeçal (*Curcuma longa*), Zingiberaceae ailesinden büyük yapraklı ve çiçekli otsu bir bitkidir. Ana kök kısmı yumurta veya armut, yan kökleri parmak şeklindedir (1). Zerdeçal pridoksin, folat, niasin, riboflavin, C, E ve K vitaminlerini manganez, bakır, kalsiyum, demir, fosfor, çinko ve fosfor minerallerini içermektedir. Zerdeçal tüketimi yüksek miktarlarda olmadığı için bu besin öğelerinin zerdeçal ile vücuda alımı da az olmaktadır (1, 2). Kurkumin, zerdeçal bitki köklerindeki ağırlıkça %1-9'unu (3) içeren zerdeçaldaki kurkuminoidlerden en yüksek oranda bulunan polifenolik bileşiktir. Asya ülkelerinde antioksidan, antiinflamatuvar, antimutajenik, antimikrobiyal ve antikanser özelliklerinin olduğu varsayılarak geleneksel tıbbi bitkiler arasında yer almaktadır (4). Zerdeçalda kurkumin miktarı toprak tipine, üretilen bölgeye ve kullanılan gübrelere bağlı olarak değişmektedir.

Kurkumin medikal kullanımı haricinde turuncu-sarı renkli kristal bir bileşik olmasıyla gıda boyası olarak da kullanılmaktadır (3). Depresyon, düşünce ve davranışları olumsuz etkileyen yaygın, ciddi ve aynı zamanda tedavi edilebilen bir hastalıktır. Depresyonun çeşitli belirtileri vardır, ancak en yaygın olanı derin bir üzüntü duygusu veya faaliyetlere karşı belirgin bir ilgi veya zevk kaybıdır (5). Küresel olarak, yetişkinlerin %5'inin ve yaklaşık 280 milyon bireyin depresyondan muzdarip olduğu tahmin edilmektedir (6). Covid-19 pandemisinin yalnızca fiziksel sağlık halini değil, ruhsal yönden de sağlığa olumsuz etkileri bildirilmektedir. Pandeminin başlangıcından itibaren 1 yıl içinde depresyon ve anksiyetenin ortalama %25 arttığı tahmin edilmektedir. Yalnız yaşama, sosyal izolasyon, maddi, manevi kayıp, işsizlik yas ve enfeksiyona yakalanma korkusu halkı psikolojik yönlerden etkilerken sağlık çalışanlarında ise yoğun çalışma saatleri ile yorgunluk, sürekli hastalıkla ilgilenme ile enfeksiyon korkusunda artış sebepleriyle ruh sağlığı negatif yönde etkilenmiştir (7).

Farmakolojik ve psikoterapi tedavilerine ek olarak son kılavuzlarda alternatif tıp ürünleri de ek tedavi seçeneklerinde bahsedilmektedir. Bu derlemede son dönemlerde prevelansında artma raporlanan depresyonlu bireylerde kurkumin takviyesinin tedavideki etkilerini incelemek amaçlanmaktadır.

KURKUMİNİN BİYOYARARLANIMI

Kurkuminin zerdeçal baharatı formunda oral yolla alınması ile biyoyararlanım %1'dir (8). Oral alınan kurkumin karaciğerde metabolize edilir, bağırsaktan emilir, gaita ve idrar yolu ile vücuttan uzaklaştırılır. Emilen kurkumin karaciğerde metabolize edilir ve idrar ile vücuttan uzaklaştırılır. Biyoyararlanımı arttırmak için nanoemülsiyon, fosfolipit, lipozom formlarda kurkumin takviyeleri üretilmektedir (9). Nanoparçacık formdaki kurkumin ve karabiberin aktif bileşenlerinden olan piperin besin desteğinin birlikte vücuda alımı ile kurkuminin biyoyararlanımında yaklaşık 2 kat artış ve yağ çözücü içinde kurkuminin nanoparçacık hazırlanması ile biyoyararlanımda 5,6 kat artış olduğu bildirilmektedir (10). Oral yolla alınan kurkuminin biyoyararlanımı düşüktür, besin takviyeleri veya diğer bileşenlerle birlikte alımı ile emilimin artırılması hedeflenmektedir.

DEPRESYONLU BİREYLERDE KURKUMİNİN POTANSİYEL MEKANİZMALARI

Depresyonun patofizyolojisinde hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin ve otonom sinir sisteminin işlevlerinin değişmesi yer almaktadır. Bu değişimler sempatik aktivasyon ve parasempatik deaktivasyon şeklinde kendini göstermektedir. Depresyonlu hastalarda inflamasyon belirteçlerinden C-reaktif protein, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör-alfa seviyelerinin yüksek düzeylerde olduğu bildirilmektedir (11). Çalışmalar majör depresyon sendromu gibi nörolojik ve psikolojik bozukluklarda inflamasyon belirteçlerinde artışın kronik hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini tahmin etmektedir (12). Depresyonlu bireylerdeki inflamatuvar belirteçlerdeki artış obezitenin patogenezinde etkileyebilmektedir. Randomize çift kör çapraz bir çalışma kurkuminin obezlerde kilo kaybı, kan lipid düzeylerinde ve depresyon puanlarında anlamlı değişme olmadan anksiyete de azalma bildirmektedir (13).

Kurkuminin depresyon tedavisindeki diğer potansiyel etki mekanizmaları; depresyonda azalan nörotansmitterlerin (glutamat, serotonin, dopamin ve noradrenalin) sentezini, pestisit (Rotonen) kaynaklı dopamin tükenmesini, oksidatif stres ile mitokondri hasar sonucu oluşan nörotoksik etkiyi iyileştirme, beyin plastisitesini arttırma, beyin kaynaklı nörotrofik faktörlerin (BDNF) düzeylerini yükselterek sinir hücre fonksiyonlarını düzenleme (14), intestinal geçirgenliği azaltma, intestinal mikrobiyal kompozisyonu düzenleme, gastrointestinal inflamasyonu azaltma, beyin- bağırsak bariyerini düzenleme, astrosit aktivitesi ve mikroglial aktiviteyi normalize etme, beyin hücrelerinde azalmış apaptozu destekleme, antioksidan etki gösterme, kortizol seviyelerini düşürme ve dokosaheksaenoik asit sentez enzimlerini arttırma yolları ile etki gösterdiği tahmin edilmektedir (15,16).

DEPRESYONLU BİREYLERDE KURKUMİN TAKVİYESİ

Depresyon küresel hastalık yükünü arttırmaktadır (9). Depresyonun şiddetine bağlı olarak, yönetiminde psikolojik ve/veya farmakolojik tedaviler uygulanmaktadır (14). Farmakolojik tedaviler (antidepresan ilaçlar) esas olarak monoaminergik sistemi hedeflemektedir. Antidepresanlar serumdaki nörotransmitter seviyelerinde artış sağlamaktadır (17). Hafif depresyonu olan hastalarda antidepresanlar dikkatli, ağır depresyonu olan hastalarda ise antidepresanların düzenli kullanılması önerilmektedir. Psikoterapi ve farmakolojik kombinasyon tedavisi, şiddetli semptomları olan depresyonlu bireylerde tedavisinde yer almaktadır. Yan etkileri sebebiyle (baş dönmesi, ağız kuruluğu, araba kullanamama, kabızlık, uyuşukluk ve üzüntü) tedavide yeri olan antidepresan ilaçlara uyumda azalma veya tedaviyi reddetme durumları gözlenebilmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan depresyonlu bireylerin %75'inden fazlası tedavi görmediği tahmin edilmektedir (9).

Depresyonlu kadınların yaklaşık %50'sinin bir yıllık tedavi sürecinde tamamlayıcı ve alternatif tıp ürünlerine yöneldiği ve depresyonlu bireylerde bu ürünlere ilginin arttığı bildirilmektedir. İlginin artışı yan etkisi düşük seviyelerde olduğu veya hiç olmadığı düşünülen alternatif tıp ürünlerinin güvenli olduğu düşüncesi ile de ilişkilendirilmektedir (18).

Bu durumun sonucunda depresyona sahip hastalarda etkinlik ve tolere edilebilirliği birleştiren tamamlayıcı ve alternatif tıbbi ilgi artmaktadır (14). Kanada Ruh Hali ve Anksiyete Tedavileri Ağının klinik kılavuzunda bazı alternatif tıp bileşenlerinin (asetil-Lkarnitin, inositol, omega-3, safran, folat ve Lavandula) yetişkinlerde majör depresyon tedavisine üçüncü basamak monoterapiler veya ek tedaviler arasına eklemiştir (19). Depresyonlu bireylerin alternatif tıp ürünleri kullanımı (lavanta, hodan ve papatya) ile ilgili bir çalışmada depresyon hastalığının süresinde ve vücut kitle indeksinde anlamlı bir azalmanın gözlemlendiği bir çalışma da mevcuttur (20).

Depresyonlu bireylerde ağrı eşiği düşmektedir bu da analjezik kullanımının artması ile sonuçlanmaktadır. Monoaminlerin (serotonin, norepinefrin ve dopamin) işlevsel eksikliği veya nörokimyasal bir dengesizliğin depresyon-ağrı ilişkisinin biyokimyasal teorisinde yer aldığı düşünülmektedir. Bir hayvan çalışmasında depresyonlu bireylerde 100-200-300mg/kg kurkumin tüketimlerinde ağrı eşiğinde artış bildirilmektedir (21).

Diyabetli hastaların stres ve depresyon kaynaklı anksiyete gözlenme olasılığı iki kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetli bireylerde depresyon düşük yaşam kalitesi, kötü öz yönetim becerisi, kötü diyet, sedanter yaşam, kan şekerinin kontrolsüzlüğü ve diyabet komplikasyonları sebebiyle oluşabilmektedir (22). Bir hayvan çalışmasında, kurkumin hem antidepresan etki hem insülin düzeylerini hem de kronik stres kaynaklı metabolik anormalliklerdeki artışı engellediği bildirilmektedir (23).

Kurkumin içeren bir besin takviyesi GRAS (Genellikle Güvenli Olarak Kabul Edilir) olarak kabul edilmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi 60 kg'lık bir kişi için günde 1000 mg'a kadar GRAS kabul etmektedir. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesinin paneline göre normal diyetten günlük kurkumin alımı, günlük alımına izin verilen miktarın (ADI) (3mg/kg/gün) %7'si kadar olduğu bildirilmektedir. EFSA'nın raporunda maksimum günlük maruziyet yetişkinlerde 6,9 mg/kg vücut ağırlığı ve 3 yaşındaki çocuklar için günde 11.9 mg/kg vücut ağırlığıdır (24). Ülkemizdeki Kısıtlı Maddeler Listesinde kurkuminoidler/kurkumin takviyesi için maksimum doz olarak yetişkinlerde 0,6 g/kg vücut ağırlığı olarak belirlenmiştir (25).

Depresyonda kurkumin takviyesini inceleyen randomize kontrollü çalışmalarda 80-1500 mg/gün kurkumin 2-16 hafta aralığında uygulanması ile depresyon ölçek skorlarında anlamlı düşüşler bildirilmektedir (13,18,22,26-30). Kurkuminin depresyonlu bireylerde etkisi Tablo 1'de belirtilmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Depresyon ülke ekonomisinde ve psikolojik yük oluşturan kronik bir hastalık olduğundan, alternatif tıp ürünlerinin kullanımına ilişkin ayrıntılı bilgi sağlık çalışanları için değerli olarak nitelendirilmektedir.

Kurkumin depresyon tedavisinde farklı potansiyel yollara (nörotansmitterlerde azalma, oksidatif stres, intestinal geçirgenlik, intestinal mikrobiyota, beyin-bağırsak bariyerini düzenleme, beyin hücrelerinde apoptozun azalması, kortizol seviyelerinde artış vb) etki ederek depresyon ölçek skorlarında düşüş ile iyileşmeye fayda sağlayabileceği tahmin edilmektedir. Oral yolla tüketilen kurkuminin biyoyararlanımı düşüktür.

Sonuç olarak kurkuminin, depresyon ve anksiyete üzerinde umut verici sonuçları olabileceğini gösteren çalışmalar olsa dahi çoğu çalışmanın Asya ülkelerinde yapılmış olması ve beslenme alışkanlıklarının incelenmemiş olması ve çalışmaya dahil edilen kişi kısıtlılığı sebebiyle sınırlamalar bulunmaktadır.

Depresyonlu bireyler kurkumin kullanımından önce sağlık personeline danışmalıdır ve bu konu ile ilgili örneklem sayısı geniş, yüksek kanıt düzeyine sahip çalışmaların gerçekleştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERENCES

1. Delikanlı Akbay, G., & Pekcan, A. G. (2016). Zerdeçal: Beslenme ve sağlık yönünden değerlendirilmesi. *Beslenme Ve Diyet Dergisi*, 44(1), 68-72.
2. Ahmad, R. S., Hussain, M. B., Sultan, M. T., Arshad, M. S., Waheed, M., Shariati, M. A., ... & Hashempur, M. H. (2020). *Biochemistry*,

safety, pharmacological activities, and clinical applications of turmeric: a mechanistic review. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2020.

3. Ali, Z., Saleem, M., Atta, B. M., Khan, S. S., & Hammad, G. (2019). Determination of curcuminoid content in turmeric using fluorescence spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 213, 192-198.
4. Pulido-Moran, M., Moreno-Fernandez, J., Ramirez-Tortosa, C., & Ramirez-Tortosa, M. (2016). Curcumin and health. *Molecules*, 21(3), 264.
5. American Psychiatric Association (APA). "What Is Depression?". Access: June 19, 2023. Available at: <https://psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>
6. World Health Organization (WHO). "Depression". Access: June 19, 2023. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
7. Hyland, P., Shevlin, M., McBride, O., Murphy, J., Karatzias, T., Bentall, R. P., ... & Vallières, F. (2020). Anxiety and depression in the Republic of Ireland during the COVID-19 pandemic. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 142(3), 249-256.
8. Prasad, S., Tyagi, A. K., & Aggarwal, B. B. (2014). Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 46(1), 2.
9. Vecchione, R., Quagliariello, V., Calabria, D., Calcagno, V., De Luca, E., Iaffaioli, R. V., & Netti, P. A. (2016). Curcumin bioavailability from oil in water nano-emulsions: In vitro and in vivo study on the dimensional, compositional and interactional dependence. *Journal of Controlled Release*, 233, 88-100.
10. Liu, W., Zhai, Y., Heng, X., Che, F. Y., Chen, W., Sun, D., & Zhai, G. (2016). Oral bioavailability of curcumin: problems and advancements. *Journal of drug targeting*, 24(8), 694-702.
11. Lee, C. H., & Giuliani, F. (2019). The role of inflammation in depression and fatigue. *Frontiers in immunology*, 1696.

12. National Institute of Mental Health. "Chronic Illness and Mental Health: Recognizing and Treating Depression." Access: June 25, 2023. Available at: <https://www.nimh.nih.gov/health-publications/chronic-illness-mental-health>
13. Esmaily, H., Sahebkar, A., Iranshahi, M., Ganjali, S., Mohammadi, A., Ferns, G., & Ghayour-Mobarhan, M. (2015). An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals: A randomized controlled trial. *Chinese journal of integrative medicine*, 21(5), 332-338.
14. Fusar-Poli, L., Voza, L., Gabbiadini, A., Vanella, A., Concas, I., Tinacci, S., ... & Aguglia, E. (2020). Curcumin for depression: a meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(15), 2643-2653.
15. Lopresti, A. L. (2022). Potential role of curcumin for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*, 1-19.
16. Ramaholimihaso, T., Bouazzaoui, F., & Kaladjian, A. (2020). Curcumin in depression: potential mechanisms of action and current evidence—a narrative review. *Frontiers in Psychiatry*, 1302.
17. Hoffmann, K., Emons, B., Brunnhuber, S., Karaca, S., & Juckel, G. (2019). The Role of Dietary Supplements in Depression and Anxiety - A Narrative Review. *Pharmacopsychiatry*, 52(6), 261-279.
18. Lopresti, A. L., & Drummond, P. D. (2017). Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of affective disorders*, 207, 188-196.
19. Ravindran, A. V., Balneaves, L. G., Faulkner, G., Ortiz, A., McIntosh, D., Morehouse, R. L., ... & CANMAT Depression Work Group. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 5. Complementary and alternative medicine treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61(9), 576-587.
20. Ashraf, H., Salehi, A., Sousani, M., & Shari-fi, M. H. (2021). Use of complementary alternative medicine and the associated factors among patients with depression. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021.
21. Arora, V., Kuhad, A., Tiwari, V., & Chopra, K. (2011). Curcumin ameliorates reserpine-induced pain-depression dyad: Behavioural, biochemical, neurochemical and molecular evidences. *Psychoneuroendocrinology*, 36(10), 1570-1581.
22. Asadi, S., Gholami, M. S., Siassi, F., Qorbani, M., & Sotoudeh, G. (2020). Beneficial effects of nano-curcumin supplement on depression and anxiety in diabetic patients with peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 34(4), 896-903.
23. Shen, J. D., Wei, Y., Li, Y. J., Qiao, J. Y., & Li, Y. C. (2017). Curcumin reverses the depressive-like behavior and insulin resistance induced by chronic mild stress. *Metabolic brain disease*, 32(4), 1163-1172.
24. European Medicines Agency Science Medicines Health. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). (25 September 2018). Assessment report on *Curcuma longa* L., rhizoma final / EMA/HMPC/329745/2017.
25. Tarım ve Orman Bakanlığı. Takviye Edici Gıdalar Kısıtlı Maddeler Listesi (Son Güncelleme Tarihi: 22/04/2022) Erişim adresi: https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Gida_Isletmeleri/Takviye_Edici_Gidalar_Kisitli_Maddeler_Listesi.pdf
26. Sanmukhani, J., Satodia, V., Trivedi, J., Patel, T., Tiwari, D., Panchal, B., ... & Tripathi, C. B. (2014). Efficacy and safety of curcumin in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Phytotherapy research*, 28(4), 579-585.
27. Yu, J. J., Pei, L. B., Zhang, Y., Wen, Z. Y., & Yang, J. L. (2015). Chronic supplementation of curcumin enhances the efficacy of antidepressants in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 35(4), 406-410.

28. Kuszewski, J. C., Howe, P., & Wong, R. (2020). An exploratory analysis of changes in mental wellbeing following curcumin and fish oil supplementation in middle-aged and older adults. *Nutrients*, 12(10), 2902.

29. Kanchanatawan, B., Tangwongchai, S., Sughondhabhirom, A., Suppapitiporn, S., Hemrunrojn, S., Carvalho, A. F., & Maes, M. (2018). Add-on treatment with curcumin has antidepressive effects in Thai patients with major depression: results of a randomized double-blind placebocontrolled study. *Neurotoxicity research*, 33(3), 621-633.

30. Lopresti, A. L., Maes, M., Maker, G. L., Hood, S. D., & Drummond, P. D. (2014). Curcumin for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *Journal of affective disorders*, 167, 368-375.

Tablo 1: Kurkuminin depresyonlu bireylerde etkisi (13,18,22,26-30)				
Çalışma	Katılımcılar	Besin desteği miktarı ve içeriği	Süre	Sonuç
Esmaily H ve arkadaşları (13)	30 obez birey	1.grup: Günde 2 kere 500 mg kurkumin ve 5 mg bioperin 2.grup: Plasebo	30 gün müdahale 2 hafta ara ve çaprazlama	Kurkumin-bioperin takviyesi ile depresyon ölçek skorlarında anlamlı değişim yok
Lopresti AL ve Drummond PD (18)	160 birey	1.grup: Düşük doz kurkumin (500 mg/gün) 2.grup: Yüksek doz kurkumin (1000 mg/gün) 3.grup: Düşük doz kurkumin ve safran (500 mg kurkumin/gün + 30 mg safran /gün) 4.grup: Plasebo	12 hafta	Depresyonlu bireylerde tek başına kurkumin takviyesinin tüketiminin miktardan bağımsız olarak depresyon ölçek skorlarında anlamlı düşüş.
Asadi S ve arkadaşları (22)	80 diyabetli birey	80 mg nano-kurkumin	8 hafta	Depresyon ve kaygı ölçek puanlarında azalma
Sanmukhani J ve arkadaşları (26)	60 birey	1.grup: 20 mg Fluoksetin ilaç 2.grup: 1000 mg Kurkumin takviyesi 3.grup: 1000 mg Kurkumin + 20 mg Fluoksetin	6 hafta	Yalnızca kurkumin alan grupta depresyon skorlarında daha fazla azalma
Yu JJ ve arkadaşları (27)	108 erkek birey	Günde 2 kere 500 mg kurkumin	6 hafta	Depresyon ölçek skorlarında, interlökin-1 β , tümör nekroz faktörü- α ve tükürük kortizolunda azalma, plazma beyin kaynaklı nörotrofik faktör seviyelerinde artış
Kuszewski JK ve arkadaşları (28)	152 depresyonu olmayan 50-80 yaş arasındaki aşırı kilolu veya obez bireyler	1. grup: 400 mg EPA ve 2000 mg DHA balık yağı kapsülleri/gün 2.grup: 160 mg kurkumin/gün 3.grup: Kurkumin ve balık yağı kapsüllerinin kombinasyonu 4.grup: plasebo	16 hafta	Kurkumin takviyesi alan grupta duygu durum profil ölçüğünde iyileşme, APOE4 geni taşımayan bireylerde sadece balık yağı duygu durumunda iyileşme
Kanchanatawan B ve arkadaşları (29)	92 depresyonlu birey	1.hafta 500 mg/gün kurkumin ve haftalık 250 mg artış ile maksimum 1500 mg/gün kurkumin	12-16 hafta	12-16.haftada depresyon skorlarında ve kadınlarda daha fazla depresyon ölçek skorlarında anlamlı azalma
Lopresti AL ve arkadaşları (30)	56 depresyonlu birey	1000 mg/gün kurkumin	8 hafta	Kurkumin takviyesi 4-8. haftada depresyon skorunda anlamlı azalma

APOE4: Apolipoprotein E 4

ŞİZOFRENİ VE GLUTENSİZ DİYET

Melis BOZOĞLU¹ 

SCHIZOPHRENIA AND GLUTEN-FREE DIET

ÖZET

Gluten bazı hastalıkların etiyolojisindeki rolü nedeniyle sağlık profesyonelleri için önemli bir araştırma konusudur. Glutenin vücuttaki inflamatuvar etkisi gluten ile birçok hastalığın arasındaki ilişkinin incelenmesine neden olmuştur. Gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi arasında mevcut olan ilişki sebebiyle, bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu durumlarda nöropsikiyatrik hastalıkların ortaya çıkabilme olasılığı son yıllarda gündeme gelmiştir. Patofizyolojisinde glutenin rolü olduğu düşünülen birçok nöropsikiyatrik hastalık bulunmaktadır. Otizm spektrum bozukluğu, epilepsi, iki uçlu bozukluk ve şizofreni bunlardan bazılarıdır. Bunların arasında şizofreni ve gluten ilişkisi 1960'lı yıllardan beri araştırılmaktadır. 2.Dünya Savaşı sırasında buğday tüketiminin azalması ile orantılı şekilde, şizofreni tanısı alan insanların sayısındaki azalma bilim insanlarının dikkatini çekmiştir. Kesin tedavisi olmayan şizofreni hastalığı için alternatif tedavi arayışları bu konuda yapılan araştırmaları yoğunlaştırmıştır. Bu arayış sonunda şizofreni hastalarında glutensiz diyet denenmiştir. Şizofreni hastalarında glutensiz diyet uygulaması konusunda yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, ortak bir kanıya varılmıştır. Bir kişide şizofreni gelişmesinin risk faktörü eğer gluten maruziyetiyse, glutensiz diyet şizofreninin bazı alt gruplarının ilaçsız tedavisinde yeni bir umut olabilir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, Gluten, Glutensiz diyet, İmmünoloji.

¹Istanbul Atlas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik (İngilizce) Bölümü

ABSTRACT

Gluten is an important research topic for health professionals because of its role in the etiology of some diseases. The inflammatory effect of gluten in the body has led to the examination of the relationship between gluten and many diseases. Due to the relationship between the gastrointestinal system and the central nervous system, the possibility of neuropsychiatric diseases in cases of impaired intestinal permeability has come to the fore. There are many neuropsychiatric diseases that are thought to have a place in the pathophysiology of gluten. Autism spectrum disorder, epilepsy, bipolar and related disorders and schizophrenia are some of them. The relationship between schizophrenia and gluten has been investigated since the 1960s. The decrease in the number of people diagnosed with schizophrenia, in proportion to the decrease in wheat consumption during World War II, attracted the attention of scientists. The search for alternative treatments for schizophrenia, which has no definitive cure, has intensified research on this subject. At the end of this search, gluten-free diet was tried in patients with schizophrenia. Although there are conflicting results in studies on gluten-free diet practice in schizophrenia patients, a consensus has been reached. If gluten exposure is a risk factor for a person to develop schizophrenia, the gluten-free diet may offer new hope for the non-drug treatment of some subgroups of schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia, Gluten, Gluten-Free Diet, Immunology.

GİRİŞ

Gluten son yıllarda bazı hastalıkların etiyolojisindeki rolü nedeniyle başta beslenme uzmanları ve diğer sağlık profesyonelleri için önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Buğday, arpa ve çavdar gibi tahıl tanelerinin prolin depolama proteinleri için kullanılan ortak bir terim olan gluten, gündelik hayatımızda soframızdan eksik olmayan ekmek gibi birçok tahıl ürününün özünü oluşturduğu için toplumun her kesimini etkileyen bir konu olmaya devam etmektedir (1). Glutenin beslenme bilimindeki güncelliğini koruması, gluten ile birçok hastalık arasındaki ilişkinin incelenmesine neden olmuştur. Bu hastalıklardan başlıcaları dünyada en sık görülme oranlarına sahip olan Çölyak Hastalığı (%1), Çölyak dışı gluten duyarlılığı (%0,63-6) ve buğday alerjisidir (%0,1- 0,6)(2,3). Gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü ve karmaşık ilişki glutenin nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisindeki rolünü de gündeme getirmiştir(4). Glutenin patofizyolojisinde yeri olduğu düşünülen otizm spektrum bozukluğu, epilepsi, anksiyete, depresyon, psikoz (şizofreni) ve iki uçlu bozukluk gibi birçok nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalık bulunmaktadır (5). Bu hastalıklar arasında varsanılar, delüzyonlar, düzensiz konuşma ve düzensiz davranış semptomlarıyla kendini gösteren bir beyin fonksiyon bozukluğu olan şizofreni ile gluten ilişkisi en geniş kapsamda çalışılmış nöropsikiyatrik hastalık-gluten ilişkisi olmuştur (1, 6).

Şizofreni ile gluten arasındaki ilişki aslında 1960'lı yıllara dayanmaktadır. 2.Dünya Savaşı sırasında buğday tüketiminin azalması ile orantılı şekilde, diğer değişkenlerden bağımsız olarak, şizofreni tanısı koyulan insanların sayısındaki azalma bilim insanlarının dikkatini çekmiştir. Bu azalma çalışmacıların aklına glutenin şizofreni gelişiminde bir rolü olabilir mi sorusunu getirmiştir (7). Günümüzde ise şizofreni hastalarının sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek pozitif anti-gliadin serolojisine sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu iki bağlantı sonucunda bilim insanları şizofreninin

glutene karşı geliştirilmiş bir immün yanıt olması fikrinden şüphelenmişlerdir (8). Günümüze kadar şizofreni ile gluten arasındaki ilişkiyi anlayabilmek için birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunu glutene karşı immünolojik yanıtın araştırıldığı ve şizofreni hastalarında bir tedavi yöntemi olarak glutensiz diyetin denendiği çalışmalar oluşturmuştur. Fakat mevcut sonuçlar çelişkilidir ve daha kapsamlı araştırmalara gerek vardır.

AMAÇ

Özellikle 2014'ten bu yana popüler diyetlerden biri haline gelen glutensiz diyetin hangi gruplar üzerine yararlı etkileri olacağı konusu halen tartışılmaya, gluten ve şizofreni arasındaki ilişkinin bilinmesi glutensiz diyetin şizofreni tedavisinde ilaç dışı yeni bir yaklaşım olarak kabul edilmesi açısından oldukça değerlidir. Bu makalede glutensiz diyetin şizofreni hastalığının semptom yönetiminde kullanımının incelenmesi amaçlanmıştır.

Glutene Karşı İnflamatuar Yanıt

Gluten prolin içeriğinden ötürü insanlarda bulunan proteolitik (proteinleri sindirebilen) enzimlere ve diğer sindirim enzimlerine direnç göstermektedir. Bu direnç sonucunda gluten tam sindirilemediğinden ince bağırsak hücrelerinde uzun zincirli 33mer gliadin peptidleri şeklinde kalır. Bu peptitler, epitel bariyer fonksiyonunun azalması nedeniyle aktif taşıma ile transepitel yoldan veya pasif taşıma ile hücreler arası akış yardımıyla lamina propria denilen ince bağırsaktaki ince fibröz bağ dokuya ulaşır. Lamina propria'da immünojenik (bağışıklık cevabına sebep olan) gluten peptitleri gluten kalıntılarının glutamik asite deamine olmasını sağlayan doku transglutaminazı tarafından modifiye edilir (1). Bu değişim sonucunda gluten peptidlerinin insan lökosit antijeni olarak dilimize geçmiş olan (HLA)-DQ2 ya da HLA-DQ8'e olan bağlanma eğilimleri artar.

Değiştirilmiş gluten peptitlerinin, HLA-DQ2 ya da HLA-DQ8 molekülleri ile birleştiği an immünolojik olaylar tetiklenir. HLA II tip moleküllere bağlanma eğiliminin artması TG2 ile etkileşen sindirim enzimlerine dirençli 33mer peptidleri duyarlı bireylerdeki bağırsak kaynaklı insan T hücreleri için de tetikleyicidir (9). Toksik içerikteki gliadin, bağırsak epitelinde yıkıma sebep olarak interlökin-15 salgılanmasını arttırmaktadır. Artmış interlökin-15 salgılanması ise epiteller arasındaki lenfositleri aktive eder. Yukarıda bahsedildiği gibi, artmış geçirgenlik veya enfeksiyonlar sonucu lamina propria'da gliadin antijen sunan hücrelerin üstündeki HLA II tipi moleküllerle etkileşime girer (10). Bundan sonra gliadin T hücre reseptörü aracılığı ile CD4 T hücrelerine sunulur. Daha sonra sitokinler salınır ve doku hasarı meydana gelir. Villüs atrofi ve kript hiperplazisi de bu şekilde meydana gelmektedir (11). Bunların yanında, gliadin ve doku transglutaminazı arasında çapraz protein bağlantısıyla oluşan kompleks yapı bu infalamatuar yanıtın daha da artmasına sebep olan otoantikor cevabı yaratır (12).

Gluten ve Şizofreni İlişkisi

Gluten ve şizofreni arasındaki ilişkinin incelenmesi 1960'lı yıllara dayanmaktadır (4). Geri dönüşümsüz hasarlar bırakan ve hayati tehlike yaratan bir hastalık olan şizofreninin altında yatan etiyolojik faktörlerin anlaşılabilmesi (13). Araştırmacılar şizofreniyi önlemek adına etiyolojik faktörleri anlamaya çalışırken, kesin bir sonuç bulamamışlar fakat genetik ve immünolojik faktörleri öncelikli olarak belirlemişlerdir (4). İmmünolojik faktörlerin bu kadar öne çıkması sonucu oklar vücudumuzdaki en büyük immün sistem olarak adlandırılan gastrointestinal sisteme yöneltilmiştir. Gastrointestinal sistem hastalıkları ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki hakkında yapılan araştırmalar sonucunda çölyak hastalığı ve artmış gluten duyarlılığı patolojilerinin şizofreni hastalarında beklenenden daha yaygın olduğu göze çarpmıştır (14).

Bu araştırma sonuçlarıyla beraber glutenin yol açtığı immün tepkilerin sadece ince bağırsaklarla sınırlı kalmadığı aynı zamanda ince bağırsaklar dışında ve spesifik olmayan birçok çeşitli belirtiyi kendini gösterdiği anlaşılmıştır (15). 1960 yılında Dohan'ın 2.Dünya Savaşı süresince hastanelerde yatan şizofreni tanılı hastaların sayısındaki azalmayı, azalmış tahıl tüketimine bağladığı çalışma sonucunda gluten ve şizofreni arasındaki ilişki daha ayrıntılı ele alınmaya başlanmıştır (7).

Ortak İmmünolojik Yolaklar

Şizofreni ve inflamasyon arasındaki ilişki yıllardır birçok araştırma ile desteklenerek kanıtlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar şizofreni hastalarının birçoğunda otoimmün hastalıklara sık rastlandığını iddia etmektedirler. Buna rağmen şizofreni gelişimi için öne sürülen inflamasyon hipotezi şizofreninin bütün bileşenlerini açıklamada yetersiz kalmıştır. Bunun nedeni bütün şizofreni tanılı hastaların immünolojik bir tepki olan inflamasyon sürecini yaşamamasıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, inflamasyonun şizofreni tanılı hastaların bir kısmında önemli bir rol oynadığı ve bu grubun inflamasyon sürecini kontrol edecek tedavilerden yararlanabileceğini öne sürmektedir (16).

Bu doğrultuda, inflamasyon sürecinin hangi şizofreni hastalarında önemli olduğunun anlaşılması gerekmektedir. Bunun için yapılan çalışmalarda, şizofreni tanısı koyulmuş bireylerin üçte birinde sağlıklı kontrol grubuna göre üç kat fazla anti-gliadin antikorlarına (AGA IgG) rastlanmıştır. AGA IgG antikorları vücudun glutene karşı verdiği immün yanıt sonucu oluşan antikorlardır. Buna ek olarak şizofrenide artmış AGA IgG antikorlarının periferik sitokinlere (interlökin-1β ve tümör nekrozitan faktör alfa) bağlı olan kronik inflamatuvar süreçle ilişkili olduğu anlaşılmıştır (17). Araştırmalar bunun sebebinin şizofreni hastalarındaki kan-beyin bariyerinde sızıntı olmasına bağlanmaktadır. Severance ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre, şizofrenik hastaların kan ve beyin omurilik sıvılarında AGA IgA antikor seviyeleri yüksek bulunmuş fakat sağlıklı kontrol grubunda buna rastlanmamıştır.

Ortak Genetik Bulgular

Dohan, yaptığı araştırmalarda gluteni şizofreni patogenezi için hızlandırıcı bir çevresel faktör olarak tanımlamıştır. Bu araştırmasında şizofreni ve çölyak hastalığının benzer genleri paylaştığını öne sürmüştür (7). Dohan'dan sonra Wei ve Hemmings ince bağırsaktaki geçirgenliğin artmasının iki hastalık için de ilk adım olduğundan bahsetmişlerdir. Bundan yola çıkarak ince bağırsaktaki bariyer geçirgenliğinin genlerin ve çevresel faktörlerin birleşmesi ile ortaya çıktığını belirtmişlerdir (19).

HLA Molekülü: Gluten doku transglütaminaz enzimi için çok uygun bir substrattır. Glutene duyarlı bireylerde, doku transglütaminazı gluten peptidlerini deamine ederek HLA allelerine daha kolay bağlanmasını sağlar. Böylelikle glutene karşı immün bir cevap oluşur (20). HLA moleküllerinden olan HLA-DQ-2 ve HLA-DQ-8 ve alelleri ise çölyak hastalığı için olan genetik riskin %40'ını oluşturmaktadır (20). Bu genlerin şizofreni hastalarında da bulunduğu dair birbiriyle çelişen araştırmalar bulunmaktadır. Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda, HLA-DQB1 molekülü şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede fazla bulunmuştur (21). Buna karşılık olarak, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), HLA-DQ-2 geni tarafından kodlanan DQA1*0501 ve DQB1*0201 alelleri ile şizofreni arasında negatif ilişki olduğunu öne sürmüştür (22).

Myosin IxB (Myo9B): Çölyak hastalığı ve şizofreni arasındaki benzer genlerden biri de Miyozin IxB genidir. Bu gen 19.kromozomda bulunmaktadır ve bağırsağın geçirgenliğinin arttığı çölyak hastalığı ve ülseratif kolit gibi hastalıklarda rolü olduğu düşünülmektedir. MYO9B aleli taşıması açısından riskli olan homozigot bireylerde çölyak hastalığı oluşma riskinin 2,3 kat arttığı bulunmuştur. Çalışmalarda MYO9B genine sahip olma olasılığının şizofrenik hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir.

Eğer şizofreni, gluten duyarlılığı ve Miyozin IxB geni arasında nedensel bir ilişki varsa bu genin şizofreni hastalarının %28'inin patogenezinde rol oynadığı söylenebilir (23). Bunun aksine, Law ve arkadaşları şizofreni ve MYO9B geni arasında hiçbir ilişkinin olmadığını vurgulamıştır (24).

Bağırsak Beyin Eksenini

Homeostaz denilen fizyolojik dengeyi sağlamada önemli bir rolü olan bağırsak-beyin eksenini (gut-brain axis) son yıllarda psikiyatri alanında popülerleşmiştir. Bu sistemdeki herhangi bir fonksiyon bozukluğu psikiyatrik olan ve olmayan birçok hastalığa sebep olabilmektedir. Mikrobiyom ve mikrobiyota kavramları insan vücudunda yaşayan bütün mikroorganizmaları tanımlamak için kullanılmaktadır. Vücudumuzda bulunan mikroorganizmalardan 10 üzeri 4 tanesi bağırsağımızda bulunmaktadır ve bu diğer vücut bölgelerinde bulunan mikroorganizma sayısından yaklaşık on kat fazladır (25). Mikrobiyota olarak adlandırılan bu mikroorganizmalar metabolizma ve immün sistemin sağlanmasında ve bağırsak hareketliliğinde çok önemlidirler. Bu özellikleri nedeniyle insan vücudunu patojenlere karşı korumak, besinlerin sindirimini kolaylaştırmak ve ilaçların etkililiğini arttırmak gibi birçok etkisi vardır (26). Mikroorganizmaların büyük bir kısmına ev sahipliği yapan bağırsak içsel biyolojik çevre ve dışsal patojenleri birbirinden ayıran bir savunma duvarıdır. İnflamasyonlar, enfeksiyonlar ve stres bu duvarın bütünlüğünü bozan çevresel faktörlerdir. Gluten ve şizofreni ilişkisi bu çevresel faktörler bağlamında da incelenmiştir (25).

Zonulin ve Kan-Beyin Bariyeri

Zonulin, şizofreni hastalığı için kanıtlanmış bir akut faz proteini olan haptoglobulin-2'nin öncü maddesidir. Sindirime dayanıklı gluten peptitlerinin, intestinal epitel hücrelerden zonulin salgılanmasını uyarak bağırsak hücrelerinin geçirgenliğinin artmasına neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu kanıtlara göre Zonulinin bağırsak geçirgenliğini etkilediği ve ince bağırsaktaki sıkı bağlantıları bozduğu öne sürülmektedir.

Bir araştırmaya göre, zonulinin bu özelliği ince bağırsak dışındaki epitel dokular için de geçerlidir. Fasano'ya göre zonulin ince bağırsak üzerindeki bu etkisini, beyni kanda dolaşan toksinlere karşı koruyan kan beyin bariyeri üzerinde de göstermektedir (27). Bu iddiaya göre, gluten peptitlerinin zonulin salgılanmasını uyarması, kan beyin bariyeri geçirgenliğini arttıracığından şizofreni gelişimini tetiklemektedir (28).

Toxoplasma Gondii

Toxoplasma gondii (T.gondii), toxoplazma hastalığına neden olan zorunlu hücre içi parazittir. Seksüel döngü denilen evresini kedilerde konakçı olarak geçiren T.gondii, bu evreyi tamamladıktan sonra kedinin dışkıyla beraber dışarı atılmaktadır. Aseksüel siklus denilen ikinci evreyi ise insan da dâhil olmak üzere memeli vücudunda geçiren T.gondii, memelilerde santral sinir sistemi dâhil birçok organa yayılım göstermektedir (29).

Şizofreni hastalarında ince bağırsak inflamasyonu ve bakteriyel translokasyon ilişkisini inceleyen araştırmalar, şizofreni hastalarının gastrointestinal sistemlerinde yapısal hasar olduğu sonucuna varmışlardır (30). Araştırmalara göre, bu hasar sonucu en sık görülen bakteriyel translokasyon T.gondii'ye aittir. Şizofreni hastalığının başlangıç evresinde hastalarda artmış olarak görülen T.gondii aynı zamanda şizofreni belirtilerinde artışa neden olmaktadır (31).

T.gondii ve gluten peptitleri arasındaki ilişki ise T.gondii parazitinin ince bağırsak hücrelerinden gıda antijenlerinin emilimini arttırması ile ortaya çıkmıştır. Farelerle yapılan bir araştırmada, T.gondii parazitiyle enfekte edilen farelerde, edilmeyenlere göre anti gluten antikoları önemli derecede yüksek bulunmuştur. Yine bu araştırmanın devamında, T.gondii seropozitif olan farelerin yavruları, enfekte olmamış farelerin yavrularına göre anlamlı şekilde daha yüksek anti gluten IgG antikolarına sahip olmuştur. Bu araştırma sonuçlarına göre, T.gondii enfeksiyonu ile artmış anti gluten antikoları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (32).

Şizofreni Hastalarında Glutensiz Diyet Araştırmaları

1960 yılında Dohan tarafından ilk kez denenmiş olan bu uygulama "tahıllar şizofreni patogenezi için bir faktör olabilir" dayanağı ile uygulanmıştır. Dohan'ın 2.Dünya Savaşı'nda tahıl tüketiminin azalması ile şizofreni tanısı alma sıklığında azalma görmesi sonucu, diğer bütün çevresel faktörleri dışladıktan sonra, glutenin şizofreni patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını düşünerek şizofreni hastalarının diyetlerinden gluteni çıkardığı araştırmalar sürdürmüştür. Dohan ilk araştırmasında 5 ülkeden (Finlandiya, Norveç, İsveç, Kanada ve Amerika) aldığı bilgileri kullanmıştır. Bu araştırma sonuçları, tahıl tanelerinin şizofreni belirtilerinin artmasında rolü olduğunu ileri sürülmüştür (7). Dohan daha sonra tahıl tüketiminin aslında az ve nadir görüldüğü ülkelerde (Papua Yeni Gine, Solomon Adaları ve Mikronezya Adaları) şizofreni görülme sıklığının az olduğunu ve diyetlerindeki "batılılaşma" ile şizofreni tanısı alma sıklığının Avrupa ülkelerine yaklaştığını öne sürdüğü araştırmalarıyla bu konuyu incelemeye devam etmiştir (33).

Bu bulguların ardından yapılan birkaç vaka raporu glutensiz diyeti şizofreni hastalarının üstünde denemiş ve dramatik biçimde psikotik belirtilerde iyileşme olduğunu raporlamışlardır. Örneğin, Kraft ve Westman'ın 2009 yılında yayınladığı vaka raporunda, 70 yaşındaki şizofreni hastası bir kadının diyeti düşük karbonhidratlı olarak düzenlenerek gluten miktarı azaltılmıştır. Bu girişimden bir hafta sonra hastanın varsanılarında azalma rapor edilmiştir. 12 ay süreyle uygulandıktan sonra bu süre zarfında ve sonrasında şizofrenik belirtilerde bir nöks görülmemiştir (34).

Potkin'in 8 şizofrenik hasta ile gerçekleştirdiği çift-kör bir çalışmada hastalara 13 hafta boyunca gluten ve süt ürünleri içermeyen bir diyet verilmiştir. İlk 5 haftada her hasta 30 gram gluten veya plasebo etkisine maruz bırakılmışlardır. Çalışmanın sonucunda BPRS (Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği) skorları açısından gluten alan grup ve plasebo alan grup arasında bir farka rastlanmamıştır.

Dahası, glutensiz beslenen grupta da bu skorlar arasında bir farklılık görülmemiştir (35). Şizofreni hastalarında glutensiz diyetin bir yarar sağladığını gösteren bir başka araştırma da Storm ve arkadaşları tarafından 26 şizofreni tanılı hastayı glutensiz ve yüksek glutenli beslenen 2 grup olarak ayırdığı çalışmadır. 10 gün süren araştırma sonucunda grupların psikiyatrik test sonuçlarında hiçbir fark görülmemiştir (36).

Çalışmalardaki çelişkili sonuçları doğuran birçok faktör mevcuttur. Dohan'ın yaptığı gluten-şizofreni ilişkisini doğrulayan çalışmalarının çift kör olmadığı ve bu nedenle araştırma yönteminden kaynaklanan hatalı sonuçların olabileceği tartışılmaktadır. Diğer yandan negatif sonuç veren diğer araştırmalar da araştırma yöntemindeki yetersizlikler açısından eleştirilmektedir. En önemli faktörler hasta sayısı, glutensiz diyetin uygulanma süresi ve hastaların çalışmaya dâhil edilme kriterleri açısından bir standardizasyon olmamasıdır. Örneğin rastgele seçilen şizofreni hastalarının önceden çölyak hastalığı taşıması ve tedavi almamış olması glutensiz diyetten diğer gruba göre farklı etkilenmelerine neden olmuştur. Aynı zamanda bu araştırmaların kronik şizofreni hastaları üzerinde yapılmış olması da çelişkili sonuçlara zemin hazırlamaktadır. Çünkü kronik şizofreni hastalarında bilgisayarlı tomografi görüntülerine göre %66 geri dönüşümsüz beyin hasarı bulunmaktadır. Bu beyin hasarı hastaların psikiyatrik testlerde karşılaştırılabilmesini engellemektedir (37).

Eleştirilen bir başka faktör ise bu çalışmalarda glutensiz diyetin şizofreni hastalarında serolojik testler üzerindeki etkisine bakılmamasıdır. Glutensiz diyet çölyak hastaları üzerinde 1 ay uygulandığında, anti-TTG'nin %58 oranında, anti-EMA'nın %74 oranında ve anti gliadin antikorlarının %53 düşme olduğu kanıtlanmıştır (37). Anti-TTG seviyelerindeki bu düşüş motor fonksiyon, dikkat ve sözel iletişimi değerlendiren bilişsel fonksiyon testinde pozitif yönde gelişme olması ile ilişkilendirilmiştir. Günümüzde çalışmalar eleştirilen yöntemsel sınırlılıkları gidererek ve immünolojik belirteçlere odaklanarak planlanmaktadır.

Örneğin Pozitif anti-TTG ve anti-EMA antikorlarına sahip olan şizofreni hastalarından oluşturulan iki grupta yapılan bir çalışmada, glutensiz diyet uygulamasının hastaların ekstrapiramidal sistem bulguları ve psikiyatrik bulguları üstünde iyileşme sağladığı görülmüştür (5). Çalışmaların sonuçlarına genel olarak bakıldığında; bazı çalışmalar glutenin şizofreni hastalarının diyetlerinden çıkarılmasının hastaların hastanede yatış süresini kısalttığını, hastaların akut dönemde kapalı servislerde yatış sürelerini ve hasta sayılarını azalttığını, çeşitli davranış alanlarında iyileşme sağladığını ve ekstra piramidal belirtilerde azalma sağladığını savunmaktadır (38). Araştırmaların çoğunda glutensiz diyetin etkisinin şizofreni hastalarında ilk 1. veya 2. haftada ortaya çıktığı ve eğer hasta grubu yarar göreceyse bunun 1 ay içinde olduğu gösterilmiştir. Glutensiz diyetin şizofreni hastalarının üzerinde bir etkisi olmadığını savunan araştırmalar ise, hastaların olumlu bir etki görmemesinin nedenini her şizofreni hastasında glutene karşı inflamatuvar bir cevabın olmamasına bağlamışlardır.

Dohan'dan sonra günümüze kadar uzanan şizofreni hastalarında glutensiz diyet uygulamaları çelişkili sonuçlar verse de araştırmacılar glutensiz diyetin şizofreni hastalarının belli gruplarında ilaçsız tedavi için bir umut olduğunu belirtmektedirler. Önceki yıllarda şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanısı almış hastalara uygulanan bu diyet, çelişkili sonuçlar ortaya çıktıktan sonra anti gliadin IgG seropozitifliği taşıyan şizofreni hastalarında denenmeye başlanmıştır (4).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Şizofreni ve gluten ilişkisi hakkında yapılan birçok çalışmaya rağmen altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. İlişkiyi kanıtlayabilecek genetik ve immünolojik bulgular, bağırsak – beyin eksenini bağlantısı, bazı enfeksiyon ajanları ve gluten eksorfinleri gibi hipotezler hakkında daha çok araştırılma yapılmasına ihtiyaç vardır. Gluten ile şizofreni arasında bir ilişki olması glutensiz diyetin şizofreni hastalarında denenmesine yol açmıştır.

Şizofreni hastalarında glutensiz diyet uygulamasının çelişkili sonuçları bulunmaktadır. Fakat son yıllarda yapılan araştırmalara göre, glutensiz diyet bazı özellikli şizofreni hastalarında terapötik etki gösterme potansiyeline sahiptir. Özellikle glutene karşı duyarlı olan (IgG antikor geliştirmiş) yani inflamatuvar bir yanıt geliştiren ve çölyak hastası olduğu halde resmi bir tanısı olmayan şizofreni hastaları glutensiz diyetten yararlanabilmektedirler. Eğer gluten şizofreni gelişimi için bir risk faktörüyseniz, glutensiz diyet bilim dünyası için şizofreninin bazı alt gruplarının ilaçsız tedavisinde yeni bir umut olacaktır. Bu ilişkiyi açıklamak için yeni araştırmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Lerner BA, Green PHR, Lebowitz B. Going Against the Grains: Gluten-Free Diets in Patients Without Celiac Disease-Worthwhile or Not? *Dig Dis Sci*. 2019;64(7):1740-1747.
- Venter C, Maslin K, Arshad SH, et al. Very low prevalence of IgE mediated wheat allergy and high levels of cross-sensitisation between grass and wheat in a UK birth cohort. *Clin Transl Allergy*. 2016; 6:22.
- Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*. 2014; 12:85.
- Ergün C, Urhan M, Ayer A. A review on the relationship between gluten and schizophrenia: Is gluten the cause? *Nutr Neurosci*. 2018;21(7):455-466.
- Jackson J, Eaton W, Cascella N, et al. A gluten-free diet in people with schizophrenia and anti-tissue transglutaminase or anti-gliadin antibodies. *Schizophr Res*. 2012;140(1-3):262-263.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5*, (Çev. Prof. Dr. Ertuğrul Köroğlu). Ankara: HYB Yayıncılık.
- Dohan FC, Wheat "consumption" and hospital admissions for schizophrenia during World War II. A preliminary report. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1966; 18(1):7-10.
- Samaroo D, Dickerson F, Kasarda DD, et al. Novel immune response to gluten in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;118(1-3):248-255.
- Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):3. Published 2019 Jan 10.
- Barone MV, Zanzi D, Maglio M, et al. Gliadin-mediated proliferation and innate immune activation in celiac disease are due to alterations in vesicular trafficking. *PLoS One*. 2011;6(2): e17039.
- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1731-1743.
- Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, et al. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr Bull*. 2011;37(1):94-100.
- Bromet EJ, Fennig S. Epidemiology and natural history of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;46(7):871-881. doi:10.1016/s0006-3223(99)00153-5
- Dickerson F, Stallings C, Origoni A, et al. Markers of gluten sensitivity and celiac disease in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2011;13(1):52-58.
- Ruuskanen A, Kaukinen K, Collin P, et al. Gliadin antibodies in older population and neurological and psychiatric disorders. *Acta Neurol Scand*. 2013;127(1):19-25.
- Kelly DL, Demyanovich HK, Rodriguez KM, et al. Randomized controlled trial of a gluten-free diet in patients with schizophrenia positive for antigliadin antibodies (AGA IgG): a pilot feasibility study. *J Psychiatry Neurosci*. 2019;44(4):269-276.
- Jackson J, Eaton W, Cascella N, et al. Gluten sensitivity and relationship to psychiatric symptoms in people with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014;159(2-3):539-542.
- Severance EG, Gressitt KL, Alaedini A, et al. IgG dynamics of dietary antigens point to cerebrospinal fluid barrier or flow dysfunction in first-episode schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2015; 44:148-158.
- Wei J, Hemmings GP. Gene, gut and schizophrenia: the meeting point for the gene-environment interaction in developing schizophrenia. *Medical Hypotheses*. 2005;64(3):547-52.

20. Voisine J, Abadie V. Interplay Between Gluten, HLA, Innate and Adaptive Immunity Orchestrates the Development of Coeliac Disease. *Front Immunol.* 2021; 12:674313.
21. Nimgaonkar VL, Rudert WA, Zhang XR, et al. Further evidence for an association between schizophrenia and the HLA DQB1 gene locus. *Schizophr Res.* 1995;18(1):43-49.
22. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009;460(7256):748-752.
23. Jungerius BJ, Bakker SC, Monsuur AJ, et al. Is MYO9B the missing link between schizophrenia and celiac disease?. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147(3):351-355.
24. Law MH, Bradford M, McNamara N, et al. No association observed between schizophrenia and non-HLA coeliac disease genes: integration with the initial MYO9B association with coeliac disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011;156B(6):709-719.
25. Chen LL, Abbaspour A, Mkoma GF, et al. Gut Microbiota in Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Psychosom Med.* 2021;83(7):679-692.
26. Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, et al. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(12):1343-1354.
27. Fasano A. Regulation of intercellular tight junctions by zonula occludens toxin and its eukaryotic analogue zonulin. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 915:214-222.
28. Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr Res.* 2016;176(1):23-35.
29. Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(11):1375-1380.
30. Szeligowski T, Yun AL, Lennox BR, et al. The Gut Microbiome and Schizophrenia: The Current State of the Field and Clinical Applications. *Front Psychiatry.* 2020; 11:156. Published 2020 Mar 12.
31. Prandota J. Possible Link Between *Toxoplasma Gondii* and the Anosmia Associated With Neurodegenerative Diseases. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®. 2014;29(3):205-214.
32. Severance EG, Kannan G, Gressitt KL, et al. Anti-gluten immune response following *Toxoplasma gondii* infection in mice. *PLoS One.* 2012;7(11):e50991.
33. Dohan FC, Harper EH, Clark MH, Rodrigue RB, Zigas V. Is schizophrenia rare if grain is rare?. *Biol Psychiatry.* 1984;19(3):385-399.
34. Kraft, B.D., Westman, E.C. Schizophrenia, gluten, and low-carbohydrate, ketogenic diets: a case report and review of the literature. *Nutr Metab (Lond)* 6, 10 (2009).
35. Potkin SG, Weinberger D, Kleinman J, et al. Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1981;138(9):1208-1211.
36. Storms LH, Clopton JM, Wright C. Effects of gluten on schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39(3):323-327.
37. Midhagen G, Aberg AK, Olcén P, et al. Antibody levels in adult patients with coeliac disease during gluten-free diet: a rapid initial decrease of clinical importance. *J Intern Med.* 2004;256(6):519-524.
38. Levinta A, Mukovozov I, Tsoutsoulas C. Use of a Gluten-Free Diet in Schizophrenia: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2018;9(6):824-832.

THE GROIN REGION ANATOMY AND CLINICAL ANATOMICAL APPROACH TO ATHLETIC GROIN PAIN REVIEW OF LITERATURE

Hurriyet CETINOK¹ , Busra SANCAKLI¹ 

INGUINAL BÖLGE ANATOMİSİ VE ATLETİK PUBALJİYE KLİNİK ANATOMİK YAKLAŞIM İLE LİTERATÜR İNCELEMESİ

ABSTRACT

The anatomy of the groin region is complex and involves a confluence of structures. Groin pain is a chronic symptom located in the inguinal region. In this review, it is aimed to give an overview of inguinal pain in the literature, to examine surgical and rehabilitation interventions and to compare the time to return to sports. In addition, different diagnostic approaches are indicated. To create a map for further studies by compiling in detail the studies in the literature on the anatomy of the groin region and the definition, treatment and return to sports after the treatment of athletic groin pain. The results of this review showed a comparable return to play rate and return to play time between surgical and rehabilitative interventions. We believe that dealing with the reasons of groin pain in detail in the treatment process will affect the duration of treatment and return to play.

Keywords: Athletic groin pain, groin region, inguinal region, groin pain treatment, surgical interventions, rehabilitative interventions, femoral triangle, groin injuries

¹*Istanbul Atlas University, School of Medicine, Istanbul, Turkey*

Sorumlu Yazar: Hurriyet CETINOK (hurriyet.cetinok@atlas.edu.tr)

ÖZET

Inguinal Bölge anatomisi karmaşıktır ve çeşitli yapıların organizasyonunu içerir. Pubalji kasık bölgesinde lokalize olan kronik bir semptomdur. Bu derlemede pubalji konusunda literatürde yer alan genel bilgilerin verilmesi, cerrahi ve rehabilitasyon müdahalelerinin incelenmesi ile spora dönüş sürelerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Ayrıca farklı tanı yaklaşımları belirtilmektedir. Inguinal bölgenin anatomisi ve atletik pubaljinin tanımı, tedavisi ve tedavi sonrası spora dönüş konularında literatürde yer alan çalışmaları detaylı bir şekilde derleyerek ileriki çalışmalar için bir harita oluşturmaktır. Bu derlemenin sonuçları, cerrahi ve rehabilitasyon müdahaleleri arasında spora dönüş oranı ve süresinin karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. Tedavi sürecinde pubalji nedenlerinin detaylı olarak ele alınmasının tedavi süresini ve spora dönüş süresini etkileyeceği belirtilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Atletik Pubalji, Inguinal Bölge, Pubalji tedavisi, cerrahi müdahaleler, rehabilite edici müdahaleler, femoral üçgen, Inguinal Bölge yaralanmaları

INTRODUCTION

The inguinal region, which is defined as the groin, is located at the intersection of the abdomen and thigh (1). The pain in the groin area can be of gynecological, urogenital, gastrointestinal, or neurological origin. It may confuse research examining groin pain (GP) (2). Groin injuries in connection with physical activity, in particular sports, are very common and in football they are among the most common and most time-consuming injuries. The difficulties in understanding the etiology and pathology of groin injuries are partly a result of the groin being an anatomical region connected to several other regions and also an area where pain from pathology elsewhere often radiates. The complexity of the anatomy and biomechanics is a well-known problem with a continued need for further research (3). Athletic groin pain (AGP) is a chronic injury to the inguinal region (which is located at the intersection of the torso and lower limb) in a population that physically active (4). GP in athletes is important for clinicians because of its high incidence, time to return to sports, superior prevalence and high recurrence rates. It is an important topic for sports physiotherapy and sports medicine research (5). There have been many studies in the literature about GP. Some of these are studies on a specific nationality(1), some in certain age groups (6, 2); some by applying a certain treatment (2, 4, 7, 8, 9), and some of them are carried out for a specific sport (1). For GP, the source of the pain is important. Pain can be caused by many reasons (1, 5). Various methods are used during clinical examination to make a clear diagnosis of GP(5).

In a systematic review of 72 studies by Serner et al, 72 studies are divided as follows; in 18 studies include conservative interventions and 54 studies include surgical interventions. Conservative treatment studies contained passive physical therapy modalities and/or exercise therapy which are 10 studies of total 18 studies or injection therapy (corticosteroids or dextrose) which are 8 studies of total 18 studies.

This shows that a wide variety of conservative

treatment protocols are applied. Surgical studies included open hernia repair which are 12 studies of total 54 studies, laparoscopic hernia repair which are 10 studies of total 54 studies, and adductor tenotomy which are 9 studies of total 54 studies. Many surgical treatments were combined (16 studies), and additional neurotomy of the ilioinguinal, genitofemoral, and/or iliohypogastric nerve was constantly performed(12 studies). From this situation, it is understood that the surgical procedures applied for treatment also vary(2).

This review article aims to examine GP in detail, compile the research, determine the clinical projections, and create a map for further studies.

MAIN BODY

Pathogenesis

To better understand the pathogenesis of chronic groin pain in athletes, a precise anatomical knowledge of the pubic symphysis and surrounding soft tissues is required (10). Despite consensus that athletic pubalgia results from injury to muscular and/or fascial attachments to the anterior pubis, there is considerable debate in the literature about the pathogenesis and the exact anatomical areas of disruption (11). Since no gold standard exists regarding diagnosis for most of the soft tissue related groin pain, this approach offers a possibility to identify the anatomical structures that are painful in athletes with groin pain and thereby differentiate between the different pathologies. This is no attempt to label the groin pain with a diagnosis at this stage, but merely to create a basis for which the further research into "real diagnoses" can begin and to be able to compare cohorts of patients in relation to epidemiology, investigations, treatment, and prevention(3).

The Groin Region and Triangle

If we want to define the groin region briefly, we can say the point where the thigh and abdomen meet and in addition, we can use landmarks such as anterior superior iliac spine and pubic tubercle. It is the area that contains the pubic tubercle medially, the anterior superior iliac spine superolaterally, the inguinal ligament superiorly, and the adductor group muscles inferiorly.

The neuroanatomy of the groin is complicated and also so many variations can be seen from the terminal branches of retroperitoneal lumbar plexus which is exiting through the inguinal canal. In-depth knowledge of the neuroanatomy of the region is essential to avoid nerve injury (7,12,13).

According to the study by Falvey et al. study, the corners of the groin triangle are determined as follows; the anterior superior iliac spine ; the pubic tubercle, and the point of 3G. If we briefly explain the 3G point, the 3G point is actually a point defined for the top of the triangle. This point corresponds to the following alignments; midpoint between anterior superior iliac spine and upper end of patella on anterior coronal plane - in the line of posterior coronal plane the femur double the distance extends from the spinous process of the 5th lumbar vertebra to the ischial tuberosity (14). And at the same study borders were determined as follows; the superior border of the triangle forms by the line between the pubic tubercle and the anterior superior iliac spine, the medial border of the triangle forms by the line from the pubic tubercle to the 3G point, the lateral border of the triangle forms by the line from the anterior superior iliac spine to the 3G point. The representation of the borders of the groin triangle and the anatomical landmarks on it is shown in figure 1.

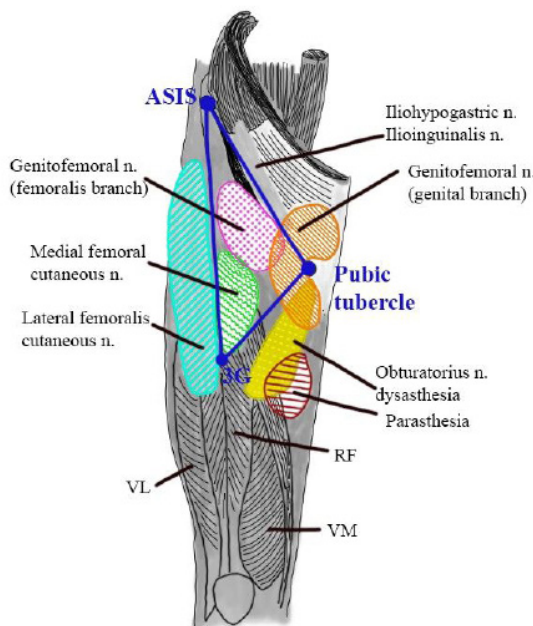


Figure 1. The groin triangle with its borders

Pubic Symphysis

Pubic symphysis is the structure where the left pubic and right pubic bones meet in the midline. The medial surfaces of the pubic bones are the articulating surfaces. Pubic symphysis is shown at the Figures 2 and 3.

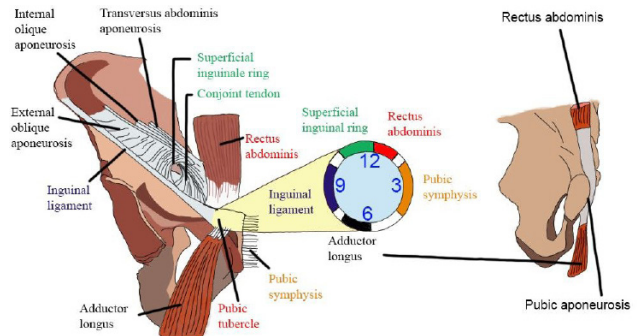


Figure 2. Inguinal region organization

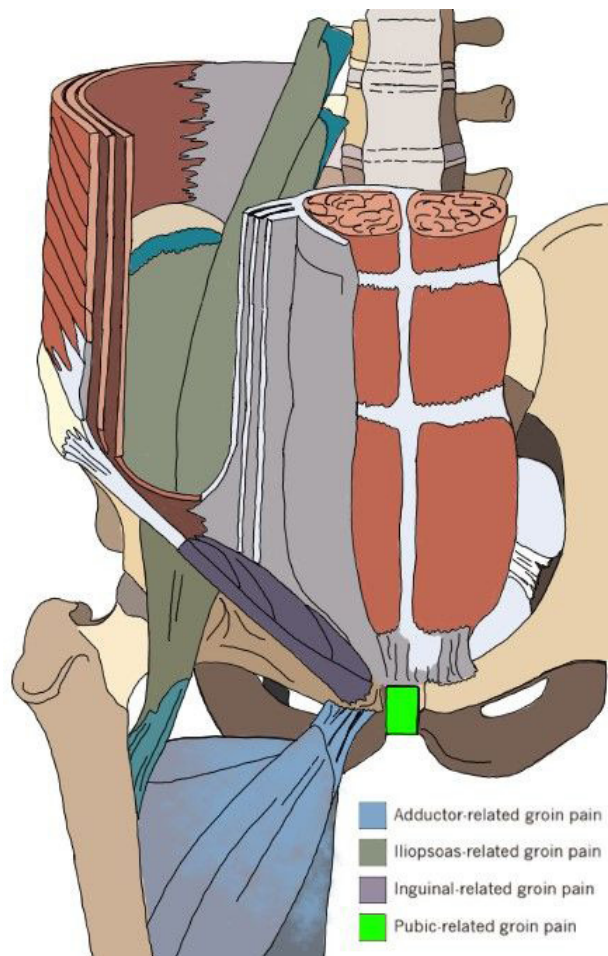


Figure 3. Junction of the abdomen and thigh

Pelvic Girdle, Gluteal Region and Thigh

The arterial supply for psoas minor muscle is from the lumbar arteries, although there are minor helps from other vessels that supply psoas major. A branch of L1 (first lumbar nerve) innervates psoas minor muscle. Iliacus muscle is a triangular muscle that originates from the superior of the the iliac fossa concavity, the iliac crest, iliolumbar ligaments and the sacrum superior surface. Its fibers converge into the psoas major, and the muscles then attach to the lesser trochanter of femur, but some of the fibers' insertions are directly to the below of the femur and in front of the lesser trochanter. The anterior surface of the iliacus muscle is related to the lateral femoral cutaneous nerve, the caecum. The iliac fossa is at the posterior surface of the iliacus muscle, and medial border of iliacus muscle is psoas major. Anterior surface of the iliacus muscle is related to a lot of structures like; fascia lata, sartorius and rectus femoris muscles and deep femoral artery. Posterior surface of the iliacus muscle is related to the hip joint capsule. Its arterial supply is similar with psoas major muscle. The main supply comes from the iliac branches of the iliolumbar artery. Iliacus is innervated by femoral nerve's branches, L2 and L3. Psoas major muscle has a flexion role on the thigh on the pelvis. Psoas major muscle is effective in balance of the trunk in a several positions like sitting or squat. Tests for iliopsoas have been made in a clinic by flexing the hip against resistance while body is in the supine position. Also at this test hip and knee flexed position (15,8).

Femoral Triangle

The femoral triangle, an important triangular shaped landmark to examine the region and understand relationships in the groin. In vivo, it shows up as a triangular shaped depression while thigh's moving flexion, abduction, and lateral rotation. The femoral triangle's boundaries:

- At the superior; inguinal ligament. Inguinal ligament schematized at the Figure 3.
- At the medial; adductor longus muscle's lateral border.
- At the lateral; sartorius.

Lateral side of the femoral triangle floor is formed by the iliopsoas muscle and medial side of it is formed by the pectineus muscle.

The femoral triangle roof is formed by several fascias like fascia lata and cribriform fascia and also subcutaneous tissue, and skin.

The contents of this triangular landmark, in order of from lateral side to medial side, are the:

- Femoral nerve and femoral nerve's branches.
- Femoral sheath and femoral sheath's contents:
- Femoral artery and several of femoral artery's branches.
 - Femoral vein and vein's tributaries (profunda femoris veins etc.).
 - Lymph nodes (deep inguinal) and several lymphatic vessels (8).

What is exactly groin pain?

GP is usually seen in athletes. A few studies reported that for soccer players which are male the incidence of GP is 10-18%. (16, 17, 18). There is no concurrence on criteria of diagnosis or definitions. The pain which seen in adductor muscle group is a mostly cause of it. And the pain causes lots of related problems which takes a longer time (19, 20).

GP is frequently hip related pathology. Symptomatic hip arthritis is so common by the age of 85. It develops in about one in four people in the population till this age. Groin injuries count for almost 1 in 20 athletic injuries. And 1 in 10 patient visits clinic with this cause. Most athletes with this pathology have multiple different pathologies spanning a few disciplines. In treating process for these patients, the orthopedic surgeon must be aware of both this region's musculoskeletal disorders and non-orthopedic cases that can exist as GP. A large history should be taken from the patient and a physical examination should be performed (21).

What can cause Groin Pain?

In athletic population GP is so common. It occurs mostly in those sports which require kicking (soccer etc.). Lots of the causes of pathology in these areas are related to the musculoskeletal system. Nevertheless, almost all of the problems are non-orthopedic. It should be kept in mind that clinical conditions such as pelvic tumor may also cause pain in the relevant region and therefore a detailed examination is required.

In this kind of case, diagnosis which is correct for this situation is frequently delayed for a long time like months. This situation has destructive outcomes for the athlete. GP causes can be medical causes, stress fractures, avulsion fractures, osteitis pubis, and nerve compression (22).

Medical causes of pain can include intestinal and intra-abdominal problems (Crohn's disease and/or diverticulitis, appendicitis, and intestinal obstruction etc.). Intestinal problems ought to be doubted in athletic population with complaints like lower abdominal and/or pelvic pain, with nausea and vomiting.

Stress fractures are mostly felt to happen from a overload by submaximal forces, but the precise etiology is unknown. Many situation like this presumably go unknown because the most of the patients treat themselves by resting until the pain improves.

For stress fractures, the most affected bone is the tibia. Stress fractures are so common in bones which are weight-bearing in lower extremity. These fractures of the pubic rami are widespread among athletes that long-distance runners.

Avulsion fractures on the pelvis happen nearly only in the adolescent population. There are 3 locations which are typical for avulsion fractures of the pelvis (Anterior superior iliac spine, anterior inferior iliac spine and ischial tuberosity). These typical avulsion fractures can happen from a hard and strong contraction of the muscles during several activities like jumping and running in sports such as basketball or kicking sports such as soccer etc. Osteitis pubis is a disorder whose cause is not yet fully known. It is mostly seen with pain at the pubic symphysis. Nerve entrapment at the groin region is not so common. Pain occurs because the nerve is compressed while it is passing through fibrous tunnels and between muscles. There are many extrinsic factors for this clinical situation (Local edema, excess scar formation etc.)

Studies about soccer have reported of this region injury rate is around 10-18% (17, 18). Adductor muscles, iliopsoas muscle, abdominal muscles and symphysis joint are some of the anatomical structures that aches most frequently in athletes with GP. Techniques that evaluate the strength and flexibility of the mentioned muscles, as well as pain due to these anatomical structures, are therefore important tools in the clinical examination of athletes with GP (23). In

1980, Renström and Peterson (24) reported the idea of separating groin injuries into diagnoses corresponding with the anatomy. Injuries can come from many sources, but 62% of injuries were from the muscle-tendon unit of adductor longus. In a study of 189 cases, the cause of chronic pain in this region was attributed to adductor injury with a rate of 30% and osteitis pubis in 20% of the total number of cases (25). In 2007, studies were further developed and presented as a clinical entity concept. This concept, relating the groin pain to the anatomical structures, is still a fairly rough way of separating the injuries of the groin, however, it allows for further diagnostic methods to be more precisely aimed as well as it can direct the treatment strategy (26). The same researchers demonstrated this approach in a randomized controlled trial with a specific exercise therapy for adductor muscles and their function (27). Inguinal disruption, explain to the patient that the injury is related to overuse of muscles and tendons in the groin. If a inguinal disruption is causing severe discomfort, consider non-steroidal anti-inflammatory drugs and simple analgesics to relieve pain (28).

At the Junction of the abdomen and thigh figure is schematized of the causes of the GP (Figure 3).

CONCLUSIONS

In an article examining the anatomical and biomechanical causes of GP, pathological conditions of the hip and groin are two parts; acute and chronic injuries). It was observed that the speed of returning to sports of the athletes who applied MMT was faster than the athletes who applied ET.

There was no significant difference between the MMT and ET groups in the number of athletes who could return to sports activities (9). When the literature is searched, various interventions for GP catch our attention.

In a study in terms of examining the results of conservative treatment, NSAIDs, stretching and strengthening, mobilizing reduced activity and acupuncture the complete recovery process took 7 months for women and 9.5 months for men (30). Hölmich et al. (27) emphasized the importance of active physical therapy program. The active physical therapy program applied on the pelvic stabilizer muscles was more successful than the passive local applications.

Rodriguez et al reported a program that included rehabilitation. This program includes many methods. They combined regional passive application methods (Electrotherapy modalities, ultrasound, cryo massage etc.) and a program that includes progressive increased physical loading for athletes with osteitis pubis (31). Symptoms disappeared in all athletes after 10 weeks of treatment. A study by Extrand and Ringborg has mentioned that patients treated with strengthening exercises experienced some short-term positive effects (32). The long-term effects were not significantly more different than a control group that did not receive therapy. Holt et al., in their study, all athletes returned to sports within 16 weeks. The reason for this success is the steroid injection they apply when they cannot get results from rest and progressive exercise. This injection was performed directly into the pubic symphysis(33).

In a study by O'Connell et al., in which persistent complaints were observed 6 months after steroid injection, 31% of the group complained of this condition (34). In one study, prolotherapy was applied when the athletes could not get a successful result from rest or different physical therapy modalities. And all the athletes returned to sports within about 3 months (35). After open approach surgery for single adductor tenotomy, a high rate of return to sports was achieved in approximately 14 weeks and full athletic activation of the athletes was observed(36, 25, 8). More than half of the group showed a return to the same or lower level of sport (25) and a large majority of athletes have generally returned to the same level as before (8). Extrand and Ringborg obtained various results with the surgical method they applied to the ilioinguinal nerve. More successful results were obtained in those who underwent surgery than those who received conservative treatment within 3 to 6 months (32). A surgical intervention such as laparoscopic (hernia) repair provides a faster recovery process than open surgery. In a study in which both approaches were used, the group that underwent laparoscopic surgery had a very high rate of return to sports within approximately 4 weeks (37). Similar results were acquired by Genitsaris et al. (38) (100 % of patients returned to the sport in 3 weeks), Paajanen et al. (24) (90% returned at 1 month), and Van veen et al. (39) (returned in 6–8 weeks). Considering that the basic mechanism underlying this whole situation is a strong instability of the pelvic ring, arthrodesis may be an alternative, and indeed this has shown good short-term

outcomes (40). Although many studies in the literature mention surgical methods, this method has some risk factors. In addition to the normal risks commonly observed in surgeries, many different risks can be observed such as numbness (permanent or in the labia which in females that can interfere with sexual sensation), deafferentation hypersensitivity and also testicular atrophy and loss of a cremasteric reflex which seen in male patients etc. Risks associated with reoperation in a same area may include a lots of parameters (bleeding, disruption of the prior hernia repair, vascular injury, and testicular loss)(7).

There are also studies comparing physiotherapy and rehabilitation and surgical interventions, but this makes it difficult because there is still not enough research in this area and it becomes difficult to make an objective comment on the subject. There was little argument directly comparing two methods which are surgical and physical therapy for AGP. A study by Paajanen et al. indicated a much a lot higher return to play rate for surgical intervention (90%) than conservative management (around half of all) for pathology which is abdominal-related (41). A study on this topic showed that rehabilitation had a significantly quicker return to play time for pain which is pubic-related than surgery (4). Although the majority of the literature about the superior return to play rate and time about GP is in favor of surgical interventions, King et al.'s study argues the opposite of the literature (4).

Rehabilitation has specified a better return to play time than surgery for pain which is pubic-related. A slight difference was observed between the two groups (abdominal and adductor) in terms of return to play rate and return to playtime.

In this review article, in which the definition and causes of GP are examined in detail, many articles in the literature are compared in terms of GP treatment protocols, return to play time, and rates. The causes of GP have a wide variety. The main objective should be to work for the elimination of the cause and, if the cause is not in a position to eliminate it, modify it and reduce the effects.

Treatment protocols can be classified as conservative treatment and surgical intervention. Studies in the literature have generally mentioned the importance of physiotherapy and rehabilitation (including ET) in this regard. There is a wide variety of approaches to surgical procedures applied in this situation.

According to our review, there is no clear consensus on the treatment of GP in the literature. However, some studies have emphasized the superiority of physical therapy. It has been seen in some studies in the literature that surgery and physiotherapy have been compared for abdominal-related GP return-to-play times gave similar results for the two groups, but in some of the studies, the return-to-play times of physiotherapy were ahead.

In clinic there are lots of parameters can affect the decision to surgery. These parameters can be the level of sports, the athlete's active period, season's time, previous conservative management's type and duration, athlete's choices, age, gender and a lot more. Conservative treatment is the first option but if it fails surgical approach is first-line treatment. There are so many varied surgical approaches.

In the light of all these studies that we scanned in literature, we need more detailed researches for the standardization of the treatment procedure.

This study was carried out based on the definition of AGP and the examination of the anatomy of the region. In the literature, many methods have been used for the treatment method of AGP. This study is important in terms of compiling and comparing the methods used with each other. This study, which has such a wide scope, contributed to the literature on this subject. A map has been created for future studies.

DECLARATIONS

Acknowledgements

Persons or institutes who contributed the paper but not enough to be co-authors may be introduced.

Funding

Sources of funding should be disclosed (if applicable).

REFERENCES

1. Falvey ÉC, King E, Kinsella S, et al. Athletic groin pain (part 1): a prospective anatomical diagnosis of 382 patients—clinical findings, MRI findings and patient-reported outcome measures at baseline *British Journal of Sports Medicine* 2016;50: 423-430.
2. Serner A, van Eijck CH, Beumer BR, Hölmich P, Weir A, de Vos RJ. Study quality on groin injury management remains low: a systematic

review on treatment of groin pain in athletes. *Br J Sports Med.* 2015 Jun;49(12):813.

3. Hölmich P. Groin injuries in athletes—development of clinical entities, treatment, and prevention. *Dan Med J.* 2015;62(12):B5184.
4. King E, Ward J, Small L, Falvey E, Franklyn-Miller A. Athletic groin pain: a systematic review and meta-analysis of surgical versus physical therapy rehabilitation outcomes. *Br J Sports Med.* 2015 Nov;49(22):1447-51.
5. Delahunt E, Thorborg K, Khan KM, et al. Minimum reporting standards for clinical research on groin pain in athletes *British Journal of Sports Medicine* 2015;49:775-781.
6. Pålsson A, Kostogiannis I, & Ageberg E. Physical impairments in longstanding hip and groin pain: Cross-sectional comparison of patients with hip-related pain or non-hip-related groin pain and healthy controls. *Physical Therapy in Sport*, 2021; 52, 224-233.
7. Hu QL, Chen DC. Approach to the Patient with Chronic Groin Pain. *Surgical Clinics of North America*, 2018; 98(3), 651-665.
8. Kalebo P, Karlsson J, Sward L, Peterson L. Ultrasonography of chronic tendon injuries in the groin. *Am J Sports Med* 1992; 20: 634-639.
9. Weir A, Jansen JA, van de Port IG, Van de Sande HB, Tol JL, Backx FJ. Manual or exercise therapy for long-standing adductor-related groin pain: a randomised controlled clinical trial. *Man Ther.* 2011 Apr;16(2):148-54.
10. Robertson BA, Barker PJ, Fahrer M, Schache AG. The anatomy of the pubic region revisited: implications for the pathogenesis and clinical management of chronic groin pain in athletes. *Sports Med.* 2009;39(3):225-234.
11. Elattar O, Choi HR, Dills VD, Busconi B. Groin Injuries (Athletic Pubalgia) and Return to Play. *Sports Health.* 2016;8(4):313-323.
12. Rab M, Ebmer And J, Dellon AL. Anatomic variability of the ilioinguinal and genitofemoral nerve: implications for the treatment of groin pain. *Plast Reconstr Surg* 2001;108(6):1618-23.
13. Amid PK, Hiatt JR. New understanding of the causes and surgical treatment of postherniorrhaphy inguinodynia and orchalgia. *J Am Coll Surg* 2007;205(2): 381-5.
14. Falvey EC, Franklyn-Miller A, McCrory PR. The groin triangle: a patho-anatomical approach to the diagnosis of chronic groin pain in athletes *British Journal of Sports Medicine* 2009;43:213-220.

15. Hopkins C. Standring S, editor. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 41st ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2016.
16. Ekstrand J, Gillquist J. Soccer injuries and their mechanisms: a prospective study. *Med Sci Sports Exerc*. 1983;15(3):267-70.
17. Nielsen AB, Yde J. Epidemiology and traumatology of injuries in soccer. *Am J Sports Med*. 1989 Nov-Dec;17(6):803-7.
18. Engström B, Forssblad M, Johansson C, et al. Does a major knee injury definitely sideline an elite soccer player? *Am J Sports Med* 1990 Jan-Feb; 18: 101-5
19. Renström P, Peterson L. Groin injuries in athletes. *Br J Sports Med*. 1980 Mar;14(1):30-6.
20. Lovell G. The diagnosis of chronic groin pain in athletes: a review of 189 cases. *Aust J Sci Med Sport* 1995; 27: 76-9
21. Suarez, Juan C. MD; Ely, Erin E. MD; Mutnal, Amar B. MD; Figueroa, Nathania M. MD; Klika, Alison K. MS; Patel, Preetesh D. MD; Barsoum, Wael K. MD. Comprehensive Approach to the Evaluation of Groin Pain. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*: September 2013 - Volume 21 - Issue 9 - p 558-570.
22. Lynch SA, Renström PA. Groin injuries in sport: treatment strategies. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 1999; 28(2), 137-144.
23. Holmich P. Adductor related groin pain in athletes. *Sports Medicine and Arthroscopy Review* 1997;5(4):285-91.
24. Paajanen H, Syvahuoko I, Airo I. Totally extraperitoneal endoscopic (TEP) treatment of sportsman's hernia. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2004; 14: 215-218.
25. Martens MA, Hansen L, Mulier JC. Adductor tendinitis and musculus rectus abdominis tendopathy. *Am J Sports Med* 1987; 15: 353-356.
26. Holmich P. Long-standing groin pain in sportspeople falls into three primary patterns, a "clinical entity" approach: a prospective study of 207 patients. *Br. J. Sports Med*. 2007;41(4):247-52
27. Hölmich P, Uhrskou P, Ulnits L, Kanstrup IL, Bachmann Nielsen M, Bjerg AM, Krogsgaard K. Effectiveness of active physical training as treatment for long-standing adductor-related groin pain in athletes: Randomised trial. *Lancet*, 1999; 353(9151), 439-443.
28. Rolph R, Morgan C, Chapman G, Marsh S. Groin pain in athletes (published correction appears in *BMJ*. 2021 Nov 16;375: n2805). *BMJ*. 2020;368:m559.
29. McSweeney SE, Naraghi A, Salonen D, Theodoropoulos J, White LM. Hip and groin pain in the professional athlete. *Can Assoc Radiol J*. 2012 May;63(2):87-99.
30. Fricker P, Taunton J, Ammann W. Osteitis pubis in athlete: infection, inflammation or injury? *Sports Med* 1991; 12: 266-279.
31. Rodriguez C, Miguel A, Lima H, Heinrichs K. Osteitis pubis syndrome in the professional soccer athlete: a case report. *J Athl Train* 2001; 36: 437-440.
32. Ekstrand J, Ringborg S. Surgery versus conservative treatment in soccer players with chronic groin pain: a prospective randomised study in soccer players. *Eur J Sports Traumatol Rel Res* 2001; 23: 141-145.
33. Holt MA, Keene JS, Graf BK, Helwig DC. Treatment of osteitis pubis in athletes: results of corticosteroid injections. *Am J Sports Med* 1995; 23: 601-606.
34. O'Connell MJ, Powell T, McCaffrey NM, O'Connell D, Eustace SJ. Symphyseal cleft injection in the diagnosis and treatment of osteitis pubis in Athletes. *Am J Roentgen* 2002; 179: 955-959.
35. Topol GA, Reeves KD, Hassanein KM. Efficacy of dextrose prolotherapy in elite male kicking-sport athletes with chronic groin pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 697-702.
36. Akermark C, Johansson C. Tenotomy of the adductor longus tendon in the treatment of chronic groin pain in athletes. *Am J Sports Med* 1992; 20: 640-643.
37. Ingoldby CJ. Laparoscopic and conventional repair of groin disruption in sportsmen. *Br J Surg* 1997; 84: 213-215.
38. Genitsaris M, Goulimaris I, Sikas N. Laparoscopic repair of groin pain in athletes. *Am J Sports Med* 2004; 32: 1238-1242.
39. Van Veen RN, de Baat P, Heijboer MP, Kazemier G, Punt BJ, Dwarkasing RS, Bonjer HJ, van Eijk CHJ. Successful endoscopic treatment of chronic groin pain in athletes. *Surg Endosc* 2007; 21: 189-193.
40. Williams PR, Thomas DP, Downes EM. Osteitis pubis and instability of the pubic symphysis: when nonoperative measures fail. *Am J Sports Med* 2000; 28: 350-355.
41. Paajanen H, Brinck T, Hermunen H, Airo I. Laparoscopic surgery for chronic groin pain in athletes is more effective than nonoperative treatment: a randomized clinical trial with magnetic resonance imaging of 60 patients with sportsman's hernia (athletic pubalgia). *Surgery*. 2011 Jul;150(1):99-107.

EVALUATION OF PULMONARY FUNCTION TESTS IN OBESE PATIENTS RELATION TO SMOKING: PRELIMINARY REPORT

Ayça Sultan ŞAHİN¹ , Süreyya ÖZKAN¹ , Pelin EROL KILIÇ¹ , Kadir ARSLAN¹ , Naime YALÇIN¹ 
Ziya SALİHOĞLU¹ 

OBEZ HASTALARDA SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNİN SİGARA İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: ÖN DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to evaluate expiratory flows in smoker or non-smoker obese patients who underwent elective surgery.

Material & Method: The ages, weight and height, BMI, smoking status, pulmonary function test (FVC, FEV 1, PEF, FEV 25/75, FEV 25, FEV 50, FEV 75, FEV 1/ FVC) values of the morbidly obese patients who admitted to the Anesthesiology polyclinic were recorded.

Results: Of the 16 patients who smoker, BMI: 39.87 ± 5.42 and non-smoker 24 patients had BMI: 40.28 ± 5.17 , no statistically significant difference was found between the two groups. When the parameters of the respiratory function tests were evaluated, the values of the patients who were smoker were found to be lower than those who were non-smoker and there was a statistically significant difference.

Conclusion: In our study, tests showed that smokers had lower FEV1/ FVC than non-smokers. In conclusion, in obese patients, smoking adversely affects pulmonary function tests.

Keywords: obese, smoker, respiratory function tests

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı, elektif cerrahi uygulanan sigara içen ve içmeyen obez hastalarda ekspiratuar akımları değerlendirmektir.

Gereç&Yöntem: Anesteziyoloji polikliniğine başvuran morbid obez hastaların yaş, kilo ve boy, BMI, sigara içme durumu, solunum fonksiyon testi (FVC, FEV 1, PEF, FEV 25/75, FEV 25, FEV 50, FEV 75, FEV 1/ FVC) değerleri kaydedildi.

Bulgular: Sigara içen 16 hastanın BMI: $39,87 \pm 5,42$ ve sigara içmeyen 24 hastanın BMI: $40,28 \pm 5,17$ olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Solunum fonksiyon testleri parametreleri değerlendirildiğinde sigara içen hastaların değerleri sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda testler sigara içenlerin FEV1/FVC değerlerinin sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğunu gösterdi. Sonuç olarak obez hastalarda sigara kullanımı solunum fonksiyon testlerini olumsuz etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: obez, sigara içicisi, solunum fonksiyon testleri

¹SBU Kanuni Sultan Suleyman Education and Training Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul

Introduction

Spirometry is the most comprehensive screening method for lung functions. Obesity (BMI 30 kg/m² or greater) could be another risk factor for respiratory function disorders. FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC(Tifno) are the most important indicators in the diagnosis of obstructive and restrictive functional changes. FEV₅₀ and FEV_{25/75} give information about the disorders. FEV₁/FVC and FEV_{25/75}, and to a lesser extent FEV₁, change more significantly as a result of cigarette smoking.

The main objective of this study is to evaluate expiratory flows in smoker or non-smoker obese patients who underwent elective surgery.

Methods

The ages, weight and height, BMI, smoking status, pulmonary function test (FVC, FEV₁, PEF, FEV_{25/75}, FEV₂₅, FEV₅₀, FEV₇₅, FEV₁/FVC) values of the morbidly obese patients who admitted to the Anesthesiology polyclinic were recorded. The inclusion criterias of the study were; morbidly obese patients aged > 18 years and BMI > 30.

Results

Total of 40 patients were included in the study. Twenty-three were female and 1 was male of the 24 patients who non-smoker, 6 were female and 10 were male of the 16 patients who smoker.

10 of the smokers used less than 20 packs / year and 6 of them used more than 20 packs / year. The mean age of the 16 smokers was 56.25 years. Of the 16 patients who smoker, BMI: 39.87 ± 5.42 and non-smoker 24 patients had BMI: 40.28 ± 5.17, no statistically significant difference was found between the two groups. When the parameters of the respiratory function tests were evaluated, the values of the patients who were smoker were found to be lower than those who were non-smoker and there was a statistically significant difference (Table 1).

Discussion

One of the most commonly used indicators of respiratory function, FEV₁, shows significant decrease with increased duration of smoking. Bottai M. et al. reported that lower values of FVC and FEV₁ in the general population were linked to an increased BMI and after a weight reduction the respiratory parameters had improved (1). Another popular indicator in the diagnostic practice is FEV₁/FVC. Khalid G. et al. (2) found reverse correlation between FEV₁/FVC and pack years. In our study, tests showed that smokers had lower FEV₁/FVC than non-smokers. In conclusion, in obese patients, smoking adversely affects pulmonary function tests.

Table 1. Mean %pred of spirometric parameters in groups

	Non-smokers (n:24)	Smokers (n:16)
FVC	88.54*	75.06
FEV ₁	91.13*	74.56
PEF	75.75*	65.94
FEV _{25/75}	85.25*	73.50
FEV ₂₅	77.92*	68.63
FEV ₅₀	79.33*	68.06
FEV ₇₅	77.83*	67.03
FEV ₁ /FVC	92.88*	79

*p < 0.05, Statistically significant differences in spirometric parameters between groups

References

1. M. Bottai, F. Pistelli, F. DiPede, L. Carrozzi, S. Baldacci, G. Matteelli, A. Scognamiglio, G. Viegi. European Respiratory Journal 2002 20: 665-673.
2. Ansari, Khalid (2012) A Critical Evaluation of Prognostic Indicators of the Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Doctoral thesis, University of Sunderland. Downloaded from: <http://sure.sunderland.ac.uk/id/eprint/3790/>

MİYOPATİLİ HASTADA ANESTEZİ YÖNETİMİ; OLGU SUNUMU

Naime Yalçın¹ , Gökhan Kına¹ , Necmiye Ay¹ , Ayça Sultan Şahin¹ , Abdurrahim Derbent¹ ,
Ziya Salihoğlu¹ 

ANESTHESIA MANAGEMENT IN A PATIENT WITH MYOPATHY; CASE REPORT

ÖZET

Bu olguda miyopatili bir hastada, triomalleolar kırık operasyonu nedeni ile uygulanan genel anestezi yöntemi ile dikkat edilmesi gereken önemli noktalar belirtilerek, anlatıldı.

Anahtar Sözcükler: Miyopati, anestezi yönetimi, genel anestezi, malign hipertermi.

ABSTRACT

In this case, the general anesthesia method applied to a patient with myopathy due to triomalleolar fracture operation was explained and the important points that should be taken into consideration were stated.

Keywords: Myopathy, anesthesia management, general anesthesia, malignant hyperthermia.

¹SBU Kanuni Sultan Suleyman Education and Training Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul

GİRİŞ

Miyopatiler, kas liflerinin yapısal veya fonksiyonel düzeyde etkilendiği, klinik planda kas güçsüzlüğü en sık olmakla birlikte egzersiz intoleransı, ağrı, miyotoni, psödohipertrofi gibi semptom ve bulgularla seyreden hastalıklardır. İskelet kaslarının ön planda tutulduğu miyopatilerde bazen kalp kası ve solunum kasları ile kranyal alandaki kaslar da etkilenir (1).

Bu olguda, miyopati teşhisi alıp henüz sınıflandırılmamış hastada, gelişebilecek komplikasyonlara karşı, intravenöz anestezi ajanları ve LMA kullanımına ilişkin klinik deneyimimizi sunmayı amaçladık.

OLGU

Olgudan bilgilendirilmiş olur formu alındı. 33 yaşında, 76 kilo, 165 cm boyunda bayan hasta 9 yıl önce yürürken dengesizlik, ayaklar ve ellerde kramplar, ağrı ve tüm vücutta güçsüzlük şikayeti ile başvurduğu dış merkezde kalıtsal motor ve sensorial nöropati öntanısı ile izlenilmiş daha sonraki takiplerinde miyopati teşhisi ile takip ve tedavi edilmiş. Preoperatif anamnezinde, 9 yıl önce başlayan kaslarda kuvvetsizlik şikayeti alt ekstremitede daha yoğun olmak üzere, dört ekstremitede de hafiflemiş bir şekilde devam ediyormuş. Öyküsünde aynı rahatsızlık babaannesinde benzer yaşaralığında gözlenilmiş. Preoperatif nöroloji muayenesinde, DTR'leri simetrik hipoaktif, ilk muayenesine göre hafiflemiş bilateral pitozu mevcut olan hastanın, kardiyoloji ve göğüs konsültasyonları da öneriler doğrultusunda tamamlandı. Laboratuvar değerlerinde hemogram ve koagülasyon parametreleri normal, seroloji negatif, biyokimyasında ALT:131 ve AST:116, folat, tiroid paneli ve B12 değeri normal sınırlarda olan olgunun CK değeri 2069 ve preoperatif birgün önce bakılan değer ise 715 idi. Dideral, Lustral 100 ve Benexol kullanan hastanın, ek sistemik hastalığı ve geçirilmiş operasyon öyküsü yoktu. Hasta ASA 2 risk grubunda olarak değerlendirildi.

Preoperatif nörolojik muayenesi miyopati olan hasta, malign hipertermi duyarlılığı açısından riskli kabul edilerek Dantrolen hazırlığına başlandı. Olgunun semi-acil olması nedeniyle yurt içinde bulunan 20 adet Dantrolen temin edildi. Preoperatif dönemde anestezi makinası ve ventilatör 18 saat süreyle 4lt/dk %100 O₂ ile çalıştırılarak hazırlandı. Ameliyathaneye alınan hastaya EKG, non invaziv kan basıncı, puls oksimetre ve end-tidal CO₂ monitorizasyonu yapıldı. İdrar sondası ve axiller ısı probu takıldı. Anestezi indüksiyonu, 2 mg midazolam, 50 µcg fentanyl ve 200 mg propofol ile sağlandı. İndüksiyonu takiben, 10 mg/kg/st %2 propofol ve 0.08 µcg/kg/dak remifentanil infüzyonu başlatılarak, 4.0 numara laringeal maske yerleştirildi. Anestezi idamesi 10 mg/kg/st %2 propofol ve 0.08 µcg/kg/dak remifentanil infüzyonu TİVA eşliğinde ve %50 oksijen-hava karışımı ile gerçekleştirildi. Operasyon süresince, kalp hızı 80-90 atım/dak, non-invaziv kan basıncı 120-130/75-90 mmHg, puls oksimetre %99-100, end-tidal CO₂ 28-30 ve axiller ısı 34-35C° aralığında seyretti. Anestezi süresi 2 saat, cerrahi süresi 100 dk olan olguda spontan solunum mevcutken uyarılara yanıt alındığında laringeal maske çıkartıldı. Postoperatif takip amacıyla yoğun bakım ünitesine devredildi.

TARTIŞMA

Miyopatiler, kazanılmış veya kalıtsal olarak sınıflandırılabilirler(2). Tipik olarak, çoğunlukla çocukluk ve genç- orta yaşta ortaya çıkar(3). Kaslarda halsizlik, kuvvetsizlik gözlenir. İlerleyici eksternal oftalmopleji, pitozis, kas biyopsisinde yağ depolanması izlenir(4)

Periferik ve nöroaksiyel rejyonal anestezi, nörolojik durumda hızlı bozulma olmazsa, nöromuskuler hastalıklarda kontrendike değildir(5,6). Nöromuskuler hastalığı bulunan olgumuzun, mevcut olan hastalığının tetiklenmemesi amacı ile rejyonal anesteziyi tercih etmedik. Genel anestezi amaçlı uygulayacağımız her anestezi ajanı da uzamış etkileri ve malign hipertermi ile ilişkili olabilmesi açısından değerlendirdik.

Bu amaçla genel anestezi indüksiyonuna güvenilirliği bilinen, benzodiazepin, opioid ve propofol ile herhangi bir nöromuskuler bloker ajan kullanmadan başladık. Nöromuskuler bloker, hem ekstremite cerrahisi olup LMA uygulayacağımız için, hem de miyopatili hastalarda artmış sensitivite oluşturabileceği için kullanılmadı. Mitokondrial miyopatili olan bir olguda, benzer şekilde nöromuskuler bloker kullanılmadan güvenli anestezi yönetimi sağlanıldığı bildirilmiştir (7). Mitokondrial miyopatili hastalar, nöromuskuler gevşeticilere daha sensitif olduğu için, nöromuskuler blokaj mutlaka monitorize edilmeli yada blokajdan kaçınılması gerekir (8,9). Non depolarizan nöromuskuler blokaja karşı artmış sensitivite ve antikolinesterazlara yetersiz revers etki, bu hastalarda gecikmiş derlenmeyle sonuçlanabilir (10). Konjenital muskuler distrofisi olan bir çocukta, propofol infüzyonuna kombine kaudal blok ile kas gevşeticisi uygulamadan spontan ventilasyonda LMA ile konjenital kalça subluksasyonu operasyonu yapılmıştır (11).

Malign hipertermi duyarlılığı, genellikle volatil anestezikler ve suxametonyum tarafından tetiklenen hayati tehdit edici krizlerle seyreden, genetik bir yatkınlıktır. Malign hipertermi reaksiyonu süresince, Ca^{+2} kontrolsüzdür, mutant riyanodin Tip 1 reseptörü yolu ile sarkoplazmik retikulumdan salınır (12). Anestezik ajanlardan propofol, malign hipertermiye yatkın hastalarda riyanodin reseptörü Ca^{+2} kanallarını aktive etmez ve in vitro test sırasında kontraktür oluşturmaz, bu nedenle inhalasyon ajanları yerine güvenle kullanılabilir (13). Olgumuzda, nöromuskuler bloker ve inhalasyon ajanlarına yer verilmeden propofol ve remifentanil gibi kısa etkili, metabolizması karaciğer ve böbrekten bağımsız ajanlar kullanılarak TİVA uygulanmıştır.

SONUÇ

Miyopati teşhisi olan, semi acil olgumuzda, dikkatli bir preoperatif değerlendirme sonrası nöromuskuler bloker kullanılmadan LMA eşliğinde TİVA uygulanarak güvenli anestezi ve hızlı

derlenme sağlandı.

KAYNAKLAR

1. Reha Kuruoğlu, İhsan Şengün. Nöromuskuler Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi 2006.
2. David Hilton- Jones. Myopathies in the adult patient. Oxford and Milton Keynes University 2016.
3. Andoni Echaniz-Laguna, Michel Mohr, Beatrice Lannes, Christine Tranchant. Myopathies in the elderly: A hospital-based study. *Neuromuscular disorders* 20(2010) 443-447.
4. Uzun Ş, Şener Z. Mitokondriyal miyopati ve adrenolökodistrofide anestezi. *Journal of Clinical Experimental Investigations* 2014;5(3):459-461.
5. Lirk P, Birmingham B, Hogan Q. Regional anesthesia in patients with preexisting neuropathy. *Int Anesthesiol Clin* 2011; 49:144-165. 45.
6. Lu E, Zhao Y, Dahlgren L, et al. Obstetrical epidural and spinal anesthesia in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260:2620-2628.
7. Younghoon Jeon, Hyunjae Kim, Byungdo Son. General anesthesia without neuromuscular blockade for a child with mitochondrial myopathy. *Korean J Anesthesiol* 2012 August 63(2): 181-182.
8. Shipton EA, Prosser DO. Mitochondrial myopathies and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21: 173-8.
9. Vilela H, Garcia-Fernandez J, Parodi E, Reinoso-Brbero F, Duran P, Gilsanz F. Anesthetic management of a patient with MERRF syndrome. *Paediatr Anaesth* 2005;15:77-9.
10. Allison KR. Muscular dystrophy versus mitochondrial myopathy: the dilemma of the undiagnosed hypotonic child. *Paediatr Anaesth* 2007;17:1-6.

11. Bahattin Tuncali. Caudal block combined with propofol infusion using laryngeal mask airway in a spontaneously ventilating child with merosin-positive occidental type congenital muscular dystrophy. *Journal of Clinical Anesthesia*(2016)32, 196-197.
12. Werner Kligner, Frank Lehmann-Horn, Karin Jurkat-Rott. Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscular disorders* 15(2005)195-206.
13. Fruen BR, Mickelson JR, Roqhair TJ, Litterer LA, Louis CF. Effects of propofol on Ca²⁺ regulation by malignant hyperthermia susceptible muscle membranes. *Anesthesiology* 1995; 82: 1274-82.

ANADOLU CD.NO:40 KAĞITHANE İSTANBULTÜRKİYE
info@atlas.edu.tr    @atlasunv  +90 850 450 34 39
atlas.edu.tr 444 34 39