

**III. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri  
Araştırmaları Kongresi  
(13 – 14 Mart 2020 / Ankara)  
(UTSAK)**

III rd International Medicine and Health Sciences  
Researches Congress  
(13 – 14 Mart 2020 / Ankara)  
(UTSAK)

**Bildiri Tam Metin Kitabı**  
Proceeding Book

**Tıp ve Sağlık Bilimleri**  
Medicine and Health Sciences

**Editör / Editor**  
Dr. Öğr. Üyesi Reşit COŞKUN



Ankara 2020

**Yayın Koordinatörü/ Broadcaste Coordinator•**  
Muhammet ÖZCAN

**Yayın Yönetmeni / General Publishing Director •**  
Reşit COŞKUN

**Editörs / Edited by •**  
Dr. Öğr. Üyesi Reşit COŞKUN

**Kapak Tasarım / Cover Design**  
Kadir ERTEKİN

**İç Tasarım / Interior**  
Kadir ERTEKİN

**Birinci Basım / First Edition• ©**  
Mart 2020 / Mart 2020-Ankara

ISBN: 978-605-7736-82-6

© copyright  
Telif ve hukuki hakları UTRAK'a aittir

**ASOS YAYINEVİ**

1st Edition / 1.baskı: December/Aralık 2019

Address / Adres: Çaydaçıra Mah. Hacı Ömer Bilginoğlu Cad. No: 67/2-4  
/MERKEZ/ELAZIĞ

Mail: asos@asosyayinlari.com

Web: www.asosyayinlari.com

Instagram: <https://www.instagram.com/asosyayinevi/>

Facebook: <https://www.facebook.com/asosyayinevi/>

Twitter: <https://twitter.com/Asosyayinevi>

Ankara – 2020

## **KURULLAR**

### **Onur Kurulu**

Prof. Dr. Fadıl HOCA, Uluslararası Vizyon Üniversitesi Rektörü  
Turgut ALTINOK, Keçiören Belediye Başkanı

### **Düzenleme Kurulu**

Prof. Dr. Ergin KARİPTAŞ  
Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK  
Prof. D. Mustafa KAVUTÇU  
Doç. Dr. Gülşen GONCAGÜL  
Doç. Dr. Emel İSLAMOĞLU  
Dr. Öğr. Üyesi Yasemin ULUTÜRK SAKARYA  
Dr. Öğr. Üyesi Kemal ÇİFTYILDIZ

### **Bilim Kurulu**

Dr. Öğr. Üyesi Meryem ALAGÖZ, Biruni Üniversitesi  
Doç. Dr. Ramiz Askeroğlu ALİYEV, Azerbaycan Sahipkarlar Teşkilatı  
Dr. Perihan ERKAN ALKAN, Bursa Uludağ Üniversitesi  
Dr. Rovida ALMOMANİ, Jordan University  
Doç. Dr. Nuray ALTAY, Harran Üniversitesi  
Prof. Dr. Dilek Sema ARICI, Bezmialem Vakıf Üniversitesi  
Dr. Öğr. Üyesi Burcu ARKAN, Uludağ Üniversitesi  
Doç. Dr. Rana ARSLAN, Anadolu Üniversitesi  
Prof. Dr. Mehmet AVCI, Harran Üniversitesi  
Doç. Dr. Teslime AYAZ, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi  
Prof. Dr. Ayşe Nefise BAHÇECİK, İstanbul Üniversitesi  
Doç. Dr. Khalid M. Al - BATAYNEH, Yarmouk University  
Dr. Amy BAXTER, Augusta University  
Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR, Harran Üniversitesi  
Prof. Dr. Tamer BAYSAL, Necmettin Erbakan Üniversitesi  
Prof. Dr. João Luis BELO, Politecnical Institute of Castelo Branco  
Doç. Dr. Asuman BİÇER, Harran Üniversitesi  
Prof. Dr. Leyla BLİLİ, Tunus Manube Üniversitesi  
Doç. Dr. Khaldın BODOOR, Jordan University  
Doç. Dr. Beyzagül BOLAT, Atatürk Ünivewrsitesi  
Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK, Kahramanmaraş Üniversitesi  
Prof. Dr. Murat BOYDAK, Selçuk Üniversitesi  
Prof. Dr. Elif ÇADIRCI, Atatürk Üniversitesi  
Prof. Dr. Taner ÇAMSARI, Dokuz Eylül Üniversitesi

Prof. Dr. Figen ÇETİNKAYA, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Doç. Dr. Şenay ÇETİNKAYA, Çukurova Üniversitesi  
Doç. Dr. Ayfer Bayındır ÇEVİK, Bartın Üniversitesi  
Doç. Dr. Özge ÇEVİK, Marmara Üniversitesi  
Öğr. Gör. Dr. Hava Gökdere ÇINAR, Uludağ Üniversitesi  
Prof. Dr. Halil DEMİR, Van Yüzüncüyıl Üniversitesi  
Prof. Dr. Recep DEMİRBAĞ, Harran Üniversitesi  
Prof. Dr. Zeliha Günnur DİKMEN, Hacettepe Üniversitesi  
Doç. Dr. Yurdanur DİKMEN, Sakarya Üniversitesi  
Dr. Öğr. Üyesi Yasemin DURDU, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Prof. Dr. Emine EFE, Akdeniz Üniversitesi  
Doç. Dr. Gülşen GONCAGÜL, Uludağ Üniversitesi  
Prof. Dr. ŞabanÇakır GÖKÇE, Ankara Üniversitesi  
Dr. Zuhâl GÖRÜŞ, Harran Üniversitesi  
Prof. Dr. Uğur GÜNŞEN, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi  
Prof. Dr. Savaş GÜR SOY, Gaziantep Üniversitesi  
Doç. Dr. Selma KAHRAMAN, Harran Üniversitesi  
Prof. Dr. Enis KARABULUT, Bingöl Üniversitesi  
Doç. Dr. Hülya KARATAŞ, Harran Üniversitesi  
Prof. Dr. Ergin KARİPTAŞ, Ahi Evran Üniversitesi  
Prof. D. Mustafa KAVUTÇU, Gazi Üniversitesi  
Prof. Dr. M. Ayfer KAYNAR, İstanbul Üniversitesi  
Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR, Erciyes Üniversitesi  
Dr. Öğr. Üyesi Semra KOCATAŞ, Cumhuriyet Üniversitesi  
Prof. Dr. Nimet Haşıl KORKMAZ, Uludağ Üniversitesi  
Doç. Dr. Esra AKIN KORHAN, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Doç. Dr. Doğan KÖSE, Harran Üniversitesi  
Doç. Dr. Sibel KÜÇÜKOĞLU, Selçuk Üniversitesi  
Prof. Dr. Ayhan LASH, Northern Illinois University  
Prof. Dr. Gülçin METE, Pamukkale Üniversitesi  
Prof. Dr. Marat MUKHAMEDYAROV, Kazan Devlet Tıp Enstitüsü  
Doç. Dr. Emre MUMCU, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Prof. Dr. Alireza Nikbakht NASRABADI, Tahran University  
Prof. Dr. Nilşel OKUDAN, Selçuk Üniversitesi  
Doç. Dr. Orhan ÖZATİK, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Prof. Dr. Erdem Ali ÖZKISACIK, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi  
Doç. Dr. Yavuz PEHLİVAN, Uludağ Üniversitesi  
Prof. Dr. Sacide PEHLİVAN, İstanbul Üniversitesi  
Dr. Öğr. Üyesi Seda PEHLİVAN, Bursa Uludağ Üniversitesi  
Prof. Dr. Aslı PINAR, Hacettepe Üniversitesi  
Doç. Dr. Oytun PORTAKAL, Hacettepe Üniversitesi  
Prof. Dr. Iryna SOKUR, Kherson Regional Oncologic Dispensary  
Prof. Dr. Emine SUSKAN, Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Erkan Melih ŞAHİN, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Prof. Dr. Nefise Özlem ŞAHİN, Mersin Üniversitesi  
Doç. Dr. Müşerref Hilal ŞEHİTOĞLU, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Prof. Dr. Mustafa Ş. ŞENOCAK, İstanbul Üniversitesi  
Doç. Dr. Ela TARAKÇI, İstanbul Üniversitesi  
Doç. Dr. Şehime G. TEMEL, Uludağ Üniversitesi  
Doç. Dr. Dilber TUKSANNOVA, Buhara Devlet Tıp Enstitüsü  
Doç. Dr. Nurcan Bektaş TÜRKMEN, Anadolu Üniversitesi  
Prof. Dr. Esra UZASLAN, Uludağ Üniversitesi  
Prof. Dr. Hugo VANKELECOM, University of Leuven  
Prof. Dr. Suphi VEHİD, Demirođlu Bilim Üniversitesi  
Prof. Dr. Roger WATSON, University of Hull  
Prof. Dr. Fatma Meriç YILMAZ, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi  
Dr. Öğr. Üyesi Derya UZELLİ YILMAZ, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Dr. Dilek YILMAZ, Bursa Uludağ Üniversitesi  
Prof. Dr. Ahmet Hilmi YÜCEL, Çukurova Üniversitesi  
Prof. Dr. Fadile Yıldız ZEYREK, Harran Üniversitesi  
Prof. Dr. Airat ZİGANŞİN, Kazan Devlet Tıp Enstitüsü

## **SEKRETERYA**

Kadir ERTEKİN

## İçindekiler

Önsöz	9
<b>Reşit COŞKUN</b> - Posteriyor Miyokart Enfarktüsü İle Sağ Dal Bloğu Birlikteliğinin Standart 12 Derivasyonlu Ekg İle Değerlendirilmesi: Olgu Sunumu ve Literatür Taraması	11
<b>Aykut AYKAÇ / M. Uğur ALTUĞ</b> - Küçük Renal Kitlelerde Açık ve Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi Sonuçlarımız	25
<b>Hasibe Gökçe ÇINAR / Erhan T. ILGIT / Mehmet ARAÇ</b> - Aterosklerotik Renal Arter Stenozlarında İntravasküler Stent Uygulaması Sonrası Spiral BT Anjiyografi İle Değerlendirme	35
<b>F. Banu ÖZTÜRK CEYHAN</b> - Clinical Periodontal Status and Inflammatory Cytokines in Gestational Diabetes Mellitus	51
<b>Nilüfer ARDA / Şevkiye SAĞBİL</b> - Baş ve Boyun Bölgesi Lenfadenopatilerinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	65
<b>Ferda CAN</b> - Farklı Tedavi Protokollerinin Helikobakter Pylori Eradikasyonu Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi	79
<b>Hayri CANBAZ / Ümit KALDIRIM / Şükrü ARDIÇ / Murat DURUSU / Mehmet ERYILMAZ</b> - Hemorajik Şok Modelinde Terlipressin ve Efedrinin Etkinliklerinin Analizi	91
<b>Hüseyin KOCAN</b> - Usability of Icd-10 Coding System, Urogenital Disease Percentages and use Rates for Related Codes	107
<b>Özer BARAN / M. Uğur ALTUĞ</b> - Radikal Sistektomi Uygulanan Mesane Tümörlü Hastalarda; Post Operatif Erken Ölümü Etkileyen Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi	115
<b>Mehmet Hüseyin AKGÜL / Veysel BURULDAY / Turgut KÜLTÜR</b> - Lomber Spinal Stenozu Olan Hastalarda Mrg'de Stenoz Derecesi ile Nörojenik Klodikasyon Arasında Bir İlişki Var Mı? Klinik Çalışma	131
<b>Yasin SARIKAYA / Sevtap ARSLAN / Onur TAYDAŞ / Yasin ERARSLAN / Orhan Macit ARIYÜREK</b> - Kardiyak Siklus Sırasında Aksiyal Pulmoner Arter Çapı Değişimi	139

<b>Necati ÖZPINAR / Zübeyde AKIN POLAT</b> - Kutanöz Leyişman-yozda Yeni Bir Tedavi Protokolü: Makrofaj Spesifik Antikor Bağlı Grafen Oksit Nanopartikülleri İle Fototermal Uygulamanın Etkisi	153
<b>Sarmad Hayder Weli WELI / Ahmad YAHYAZADEH</b> - 900 Mhz Elektromanyetik Alanın Sıçan Dilaltı Tükürük Bezlerindeki Etkilerine Karşı Timokinon Koruyuculuğunun Araştırılması	165
<b>Tuğba GÜRBÜZ</b> - Serviksin Premalign Lezyonlarında Uygulanan Soğuk Konizasyon Olgularının Histopatolojik Analizi	177
<b>Arzu Baykara TAŞKAYA</b> - XIX. Yüzyıl Osmanlı Devletinde Salgın Hastalıklar ve Tedavi Yöntemleri (Menteşe Sancağı Örneği)	185
<b>Tahir ÇAKIR / Gökhan GORGİSEN / Sinan BİLGİNER / Halise İnci GÜL</b> - Radiotherapy Sensitivity and Proliferation of Breast Cancer Cell Line Used Benzoxazolone Derived Chalcone Compound	209



## ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım;

Sağlık alanındaki çalışmalar, son yüzyılda teknolojinin gelişimiyle beraber büyük ilerleme kaydetmiştir. Meslektaşlarımın hastalara daha faydalı olmak adına tıbbın hızla değişen yeniliklerini takip etmesi önem arz etmektedir. Kongreler, hastalıkların tanı ve tedavisiyle ilgili kapsamlı ve güncel bilgilerin paylaşılması için önemli etkinliklerin başında gelmektedir. Bu amaç doğrultusunda bilim dünyasına katkı sunmak için 3.UTSAK kongresini 13-14 Mart 2020 tarihleri arasında Ankara'da büyük heyecan ve gururla gerçekleştirmiş bulunuyoruz.

Yurtdışından ve yurtiçinden tıp ve sağlık Bilimleri alanında farklı disiplinlerde akademik araştırmalar yapan bilim insanlarını bir araya getirdiğimiz bu kongrede yeni bakış açısıyla, disiplinler arasında yapılan bilgi etkileşiminin akademik çalışmalara ışık tutacağına umuyoruz. Kongrede sunulan çalışmaların kitap haline getirilmesine emeği geçen yazarlarımıza, basım aşamasında çalışmamızı kolaylaştıran yazı işleri sorumlularına, değerli yazarlarla bana bu kitapta buluşma şansı veren Sayın Prof. Dr. Osman Köse'ye teşekkürlerimi sunarım.

**Dr.Reşit COŞKUN**



# POSTERİYOR MİYOKART ENFARKTÜSÜ İLE SAĞ DAL BLOĞU BİRLİKTELİĞİNİN STANDART 12 DERİVASYONLU EKG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ: OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR TARAMASI

**Dr. Öğr. Üyesi Reşit COŞKUN**  
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

**Özet:** Akut PMI (posteriyor miyokart enfarktüsü) posteriyor derivasyonlarda ST elevasyonu saptanmasıyla kesin tanı konulan miyokart enfarktüsüdür. Erken saatlerde uygun reperfüzyon stratejisiyle PMI'ne bağlı mortalite ve morbiditede önemli derecede azalma saptanmıştır. PMI Standart 12 derivasyonlu elektrokardiyogramda (EKG) klasik ST elevasyonu görülmediği için sıklıkla yanlış yorumlanır. PMI'ne sağ dal bloğu (RBBB) eşlik ettiği zaman vektörel değişiklikler superimpoze olarak PMI tanısı koymak daha da zorlaşabilir. Her iki durumda benzer EKG bulgularının olması MI'yı maskeleyebilir ve uygun reperfüzyon tedavisi için gecikmeye neden olabilir. Bu çalışmada PMI ile RBBB eş zamanlı görüldüğü dört ender vakayı ve bizim klinikten bir vakayı 12 derivasyonlu EKG'de özellikle V1-V3 derivasyonlarına bakarak PMI tanısını kolaylaştıran kriterleri tartışmayı amaçlanmaktadır. Olgular incelendiğinde PMI'ne RBBB eşlik ettiğinde 12 derivasyonlu EKG'de karşımıza üç kriter çıkmaktadır. V2'de erken büyük R dalgaları, V2-V3'te aşırı ST depresyonu ve pozitif sivri T dalgaları. Vakaların üçünde aşırı ST depresyonu, ikisinde T sivrileşmesi ve dördünde erken büyük R dalgası görülmesi üç kriterin de dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak PMI'ne RBBB eşlik eden hastalarda 12 derivasyonlu EKG'de özellikle V1-V3 derivasyonlara bakarak PMI tanısı koymak için önemli ipuçları elde edebiliriz. Kardiyak açıdan yüksek riskli olan bu hastalarda uygun reperfüzyon tedavisine hemen başlanabilmesi için akut koroner sendrom (AKS) şüphesi olan ve EKG'de RBBB saptanan hastaların sağ pre-kordiyal derivasyonların dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir

**Anahtar Kelimeler:** Posteriyor miyokart enfarktüsü, RBBB, V1-V3 derivasyonları.

**Abstract:** Acute PMI (posterior myocardial infarction) is a myocardial infarction diagnosed with ST elevation in posterior leads. In the early hours of PMI, with appropriate reperfusion strategy significant reduction in mortality and morbidity was noted. In PMI The standard 12-lead electrocardiogram

(ECG) is often misinterpreted since classical ST elevation was not observed. When PMI is accompanied by right bundle branch block (RBBB), it may be more difficult to diagnose PMI as vectorial changes superimposed. In both cases, similar ECG findings may mask MI and cause delay for proper reperfusion therapy. In this study, it is aimed to discuss the four rare cases and case from our cardiology department where PMI and RBBB are seen simultaneously and the criteria that facilitate the diagnosis of PMI in a 12-lead ECG, especially by looking at leads V1-V3. When the PMI-RBBB cases are examined, there are three criteria detected in the 12-lead ECG. Early tall R wave in V2, excessive ST depression and positive sharp T waves in V2-V3. Excessive ST depression in three of the cases, tall T wave sharpening in two, and early tall R wave in four cases indicate that all three criteria should be evaluated carefully.

In conclusion, we can obtain important clues to diagnose PMI in 12-lead ECG in patients accompanying PMI with RBBB, especially by looking at leads V1-V3. Right precordial leads should be evaluated carefully in acute coronary syndrome (ACS) suspected and RBBB detected patients in order to start appropriate reperfusion treatment immediately to avoid major cardiac events in PMI.

**Keywords:** Posterior myocardial infarction, RBBB, V1-V3 Leads.

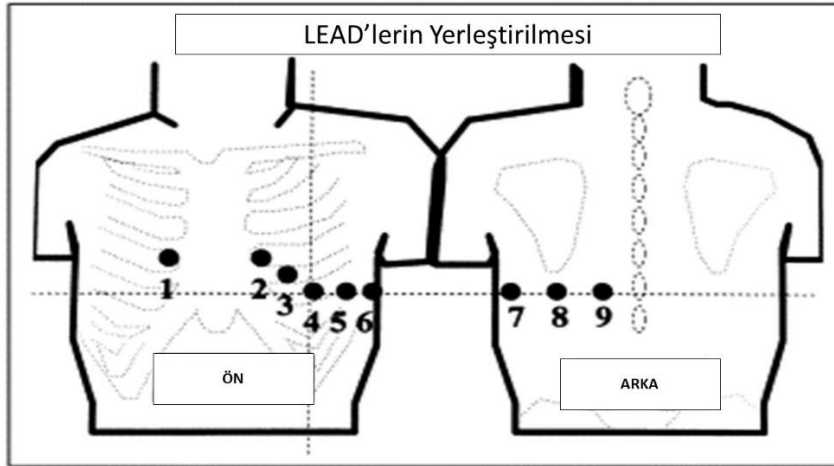
## 1. GİRİŞ

Akut PMI (posterior miyokart enfarktüsü) posterior derivasyonlarda ST elevasyonu saptanmasıyla kesin tanı konulan miyokart enfarktüsüdür. Özellikle ilk saatlerde uygun reperfüzyon stratejisiyle PMI'ne bağlı mortalite ve morbiditede önemli derecede azalma saptanmıştır. Posterior miyokart enfarktüsü (PMI), ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü (MI) olmasına rağmen sıklıkla yanlış yorumlanır veya gözden kaçırılabilir. Standart 12 derivasyonlu elektrokardiyogramda (EKG), Q dalgalı MI'da beklenen klasik ST segment değişikliği şeklinde görülmez (Boden vd., 1987:59). Bunun sebebi kalbin posterior duvarı ile ilgili vektörel değişikliklerin, standart 12 derivasyonlu EKG'ye yansımalarının farklı olmasıdır. PMI'ne sağ dal bloğu (RBBB) eşlik ettiği zaman vektörel değişiklikler superimpoze olarak PMI tanısı koymak daha da zorlaşabilir (Madias vd., 2002:122). Her iki durumda benzer EKG bulgularının olması MI'nü maskeleyebilir ve uygun reperfüzyon tedavisi için gecikmeye neden olabilir (Dunn vd., 1989:96). Bu çalışmadaki amacımız PMI ile RBBB'un eşzamanlı görüldüğü durumlarda standart 12 derivasyonlu EKG'ye bakarak nadir bildirilen olgular ışığında PMI tanısını koymak için ipuçları elde etmek. Amerikan Kalp Cemiyeti ve Avrupa Kardiyoloji Derneği ST Yükselmeli Enfarktüs

kılavuzlarında belirtilen tanımlamalara uygun şekilde diğer duvarların ST elevasyonlu enfarktüslerinde olduğu gibi akut PMI tanısı koyar koymaz derhal revaskülarize etmek gerekir (Mason vd., 2007:49, Ibanez vd., 2017:39). Tanı koymada gecikme olması geri dönüşümsüz miyokart doku kaybına neden olabilir. PMI, atriyoventriküler sulkusun altında bulunan sol ventrikülün dorsal, infraatriyal kısmının nekrozu olarak kabul edilir (Cárdenas vd., 2004:74). Tek başına (true) PMI %3 civarında görülür (Oraii vd., 1999:32). PMI gelişiminden çoğu zaman sirkumfleks arter (Cx), bazen sağ koroner arter (RCA) tam tıkanıklığı sorumludur dolayısıyla inferiyor, lateral duvar enfarktleri ile eş zamanlı görülebilir (Chou vd., 1996:54, Wagner, 1994:63)

### 1.1. PMI Akut Fazda EKG Bulguları Patofizyolojisi

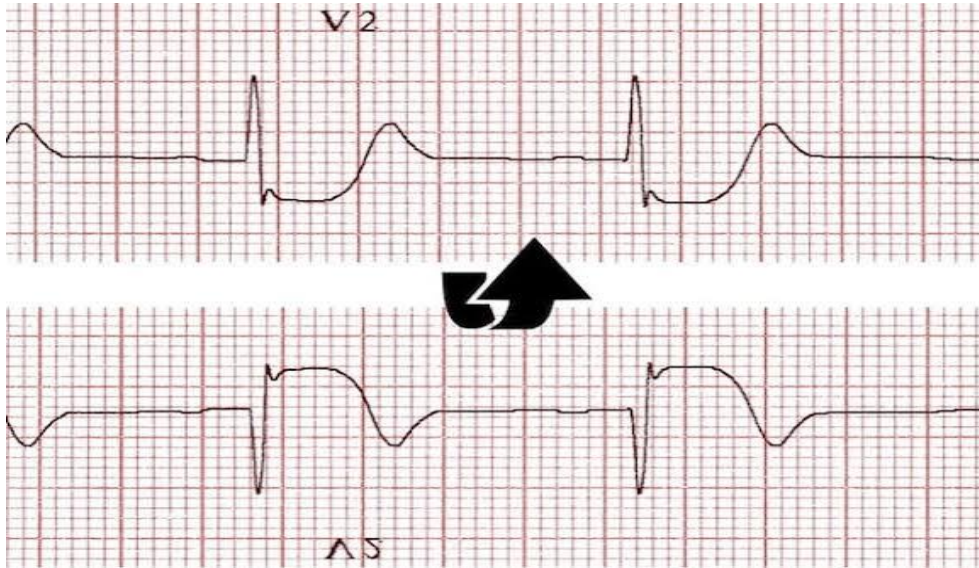
- Horizontal planda iskemik bölge vektörü sağ prekordial derivasyonlara doğru yaklaşır
  - Dolayısıyla V1–V2 derivasyonlarında büyük R oluşur
  - Hasarlı bölge'nin vektörü enfarktüs alanına doğru yaklaşır
  - Yani V7 – V9 posterior derivasyonlarda ST elevasyonu görülür (Cárdenas vd., 2004:74). (Şekil 1)
  - Enfarkt alanına yaklaşan vektöre bağlı V2-V3 derivasyonlarında ST depresyonu (Walsh vd., 1962:63)
  - Enfarkt alanından uzaklaşan vektöre bağlı olarak büyük sivri T dalgası (Perloff, 1964:30).



Şekil 1. Prekordiyal ve posteriyor leadlerin yerleştirilmesi.

### 1.2. PMI'da EKG Bulguları

- V1–V3 derivasyonlarında büyük R
- V1–V2 derivasyonlarında  $R/S > 1$
- V1–V2 derivasyonlarında akut fazda ST depresyonu ve sivri T dalgası
- Enfarkt iyileştiğinde T dalga negatifliği (Galen ve Wagner, 1994:62).
- V7–V9 derivasyonlarında ST elevasyonu, V1-V3 derivasyonlarındaki görüntünün ayna görüntüsü, tersi (Dunn vd., 1989:96), ( Şekil 2).
- Posterior derivasyonlarda ST segment elevasyonu  $> 1\text{mm}$  tanıyı doğrular (Perloff, 1964:30).



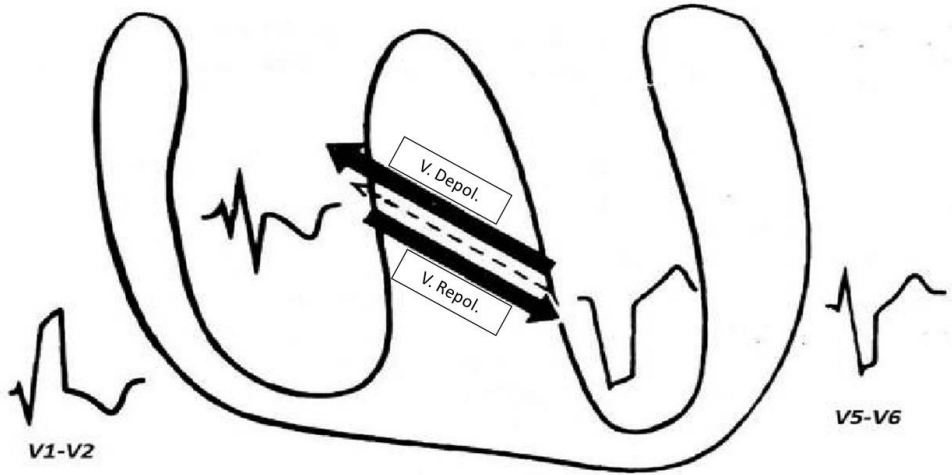
**Şekil 2.** PMI'de vektörel değişikliklere bağlı V2 derivasyonunda ST depresyonu büyük R ve posterior EKG'de saptanan ayna görüntüsü.

Bu EKG bulguları PMI için %95'e yakın spesifiteye sahip iken sensitivite oranı çok daha düşük diyebileceğimiz %35 civarındadır (Mirvis, 1993:247).

### 2. RBBB PATOFİZYOLOJİSİ

EKG'de V1 ve V2'deki büyük R dalgası ve ST depresyonu gibi bulgular sadece PMI'da değil, RBBB'da da görülür

İletim bozukluğu olmayan kalpte, ventrikül depolarizasyonunun yönü, sol ventrikül ile karşılaştırıldığında sağ ventrikülün daha ince kütlesi nedeniyle sağdan sola, aşağı yöndendir. Dolayısıyla normal EKG’de V1-V2 derivasyonlarında QRS kompleksinin karakteristik görünümü, sol ventrikülün baskın etkisine bağlı olarak rS konfigürasyonundadır. RBBB’da, intraventriküler iletim gecikmesi/bloğu gerçekleşince depolarizasyon, interventriküler septumdaki iletim sistemi yerine sağ ventrikül kitlesine doğru miyokart içinden geçer (Beckwith, 1970:78). RBBB’da depolarizasyonun erken fazı normal/normale yakındır. Ancak depolarizasyonun geç fazı blok nedeniyle ileti sistemi yerine miyokart kası tarafından sağlandığı için geç büyük R gelişir(sol ileti tarafından dengelenemediği için) (Macfarlane ve Vetch, 1989:477). Repolarizasyon vektörü dipol teorisine uygun olarak V1'den V2'ye doğru hareket eder. Bu nedenle, sağ derivasyonlarda negatif T dalgası ve genellikle hafif ST segment depresyonu görülür (discordance kuralı) (De Micheli vd., 2011:81, Goldberg ve Goldberger, 1994:64), (Şekil 3).



Şekil 3. Sağ dal bloğu varlığında ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon süreci (De Micheli ve ark.)

### 2.1. RBBB’da Bulgular

- V1-V2 derivasyonlarında geç R dalgası.
- V1-V3 derivasyonlarında ST-segment depresyonu.

- V1-V2 derivasyonlarında T negatifliği (Macfarlane ve Vetch, 1989:477).

Literatür taramalarından PMI ile RBBB eş zamanlı görüldüğü dört ender vakayı ve bizim klinikten bir vakayı derleyeceğiz. Bu vakalar ışığında 12 derivasyonlu EKG'de özellikle V1-V3 derivasyonlarına bakarak PMI tanısını kolaylaştıran kriterleri tartışacağız.

### 3. OLGULAR

#### 3.1. Olgu 1

İlk 2 hasta Madias ve ark. tarafından yayınlanmıştır. 75 yaşında erkek hasta hipertansiyon (HT) öyküsü ve eski RBBB tanısı mevcut. Göğüs ağrısı ve baş dönmesi şikayetiyle başvuruyor. Bradikardik olan hastada AV tam blok saptanıyor. Ekokardiyografide posterior duvarda hipokinezi, orta mitral yetersizliği saptanıyor. Sirkümler arter (Cx) sorumlu lezyona PKG (perkütan koroner girişim) başarısız olunca acil koroner bypass operasyonu ile revaskülarize ediliyor. AV blok nedeniyle kalıcı kalp pili takılan hasta serebrovasküler olay geçirerek ex oluyor.

##### 3.1.1. EKG Bulguları

Bilinen RBBB olan hastada PMI gelişince:

- Eski ekg ile karşılaştırıldığında V1-V2'de negatif T dalgasını sivri pozitif T dalgasına dönüşmekte.
- V3'te T dalgası amplitüdünde artış oluyor.
- QRS'nin erken bölümünü kapsayan V2 derivasyonunda büyük R dalgası gelişiyor

#### 3.2. Olgu 2

HT, diyabetes mellitus(DM) ve kronik böbrek hastalığı(KBH) olan 62 yaşında erkek hasta. Acile epigastrik ağrı, halsizlik şikayetleriyle geliyor. Bradikardik olan hastaya AV blok nedeniyle kalıcı kalp pili takılıyor, üç büyük damarında ve ana koronerde lezyonları olan hastaya başarılı koroner arter bypass ameliyatı yapılıyor.

##### 3.2.1. EKG Bulguları

- EKG'de yeni gelişmiş 2: 1 mobitz tip 2 AV blok ve yeni gelişmiş RBBB.
- V2 ve V3'te pozitif sivri T dalgaları.

- V2'de QRS'in erken bölümünü kapsayan büyük R dalgası.

### 3.2.2. PMI-RBBB Ayırt Edici EKG Bulguları

•Her iki hastada da V2-V3 derivasyonlarda erken R dalgası ve sivri T dalgaları tespit edilmesi RBBB varlığında PMI tanısı koymak için ayırt edici EKG bulgularıdır.

•PMI gelişince QRS konfigürasyonunu geç R dalgasından erkene değişmiş oldu.

•Bir başka önemli ayırıcı özellik RBBB'da repolarizasyona bağlı V2 ve V3 derivasyonlarında negatif olan T dalgaları PMI gelişince pozitif ve sivri hale gelmesi.

### 3.3. Olgu 3

Yakın zamanda Cornejo-Guerra ve ark. yayınladığı vaka: 74 yaşında erkek hasta DM, hiperlipidemi (HL) öyküsü mevcut. Acil servise göğüs ağrısı, nefes darlığı şikayetleriyle geliyor. Süresi belirtilmeyen RBBB saptanmış. Kalp yetersizliği bulguları saptanan hastaya Cx total oklüzyonuna stent implante ediliyor. Böbrek yetmezliği ile komplike olan hastada diyaliz sırasında VT gelişerek ex oluyor.

### 3.3.1. EKG Bulguları

- EKG'de, V1 ve V2'de büyük R dalgaları.
- V1-V3 4mm kadar downsloping ST-segment depresyonu.
- V7-V9 derivasyonlarında 2 mm ST elevasyonu saptanarak PMI tanısı doğrulanıyor.
- Perkütan koroner girişim ile Cx stentlendikten sonra V1-V3 teki aşırı ST depresyonu çözülüyor.

### 3.3.2. PMI-RBBB Ayırt Edici EKG Bulguları

•İzole RBBB'da V1-V3 derivasyonlarında ST segment depresyonun yaklaşık 2 mm'den daha az olması beklenir.(discordance kuralı)

•Sağ prekordiyal derivasyonlarda beklenenden daha fazla, aşırı ST depresyonu gözlenen RBBB vakalarında PMI tanısı koymak için destekleyicidir.

•Büyük R dalgaları ve T dalgaları bu vakada güvenilir ayırt edici bulgular değil.

### 3.4. Olgu 4

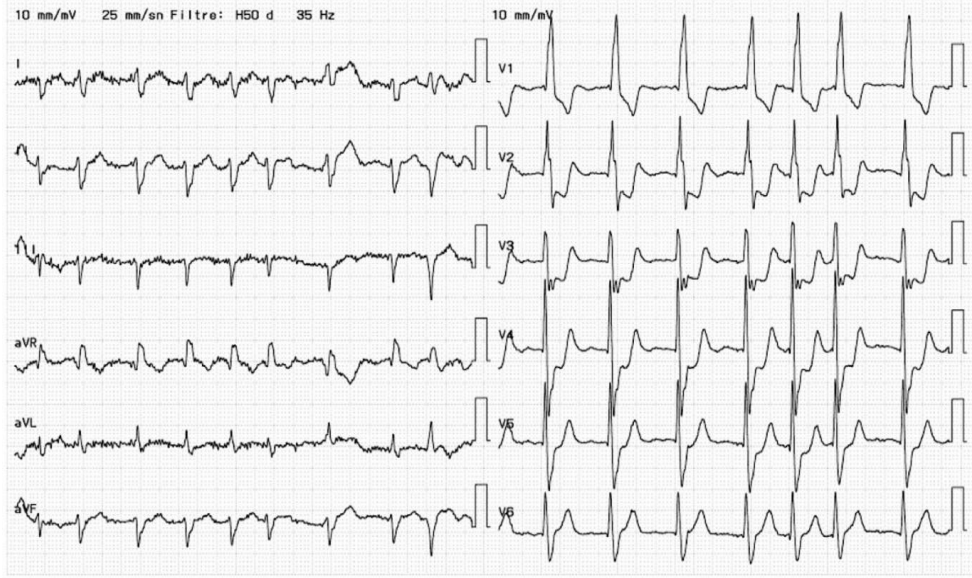
Bizim kardiyoloji kliniğimize atriyal fibrilasyon (AF), HT, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) tanıları olan 80 yaşında erkek hasta retrosternal göğüs ağrısı ile başvurdu. Ekokardiyografide posteriyor duvarda hipokinezi saptandı. Hastada, (Cx) optus marjinalis dalında TIMI 2 akım, tama yakın tıkanıklık saptandı. Cx sorumlu lezyon PKG ile açılmadı, hemodinamisi bozulan hastaya başarılı acil koroner bypass operasyonu yapıldı (Şekil 4).



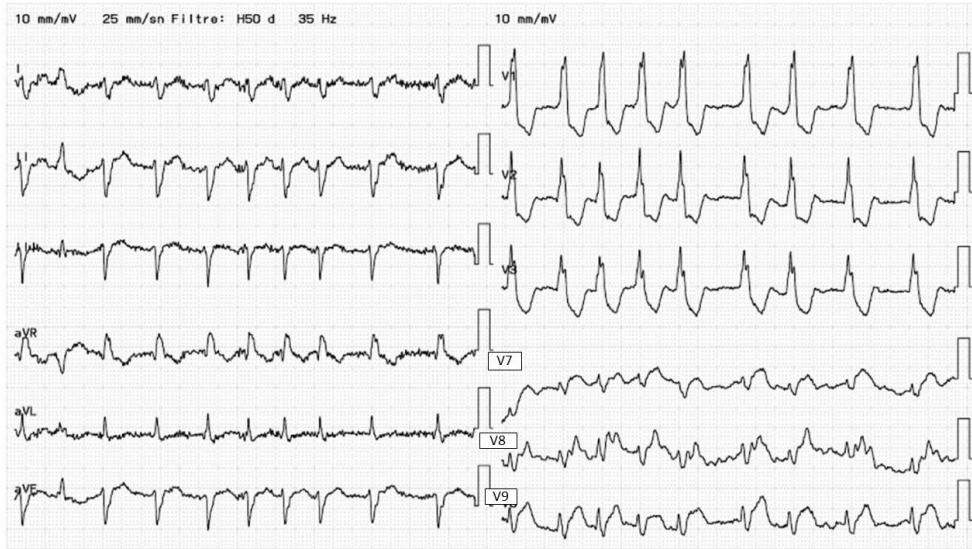
Şekil 4. Optus marjinalis dalında kritik lezyonu gösteren koroner anjiyografi görüntüsü

#### 3.4.1. EKG Bulguları

- EKG’de AF, RBBB ve 5mm kadar downsloping ST depresyonu saptandı (Şekil 5)
- V2’de erken büyük R saptandı
- PMI’nü doğrulamak için posterior derivasyonlar yerleştirildi
- V8 ve V9 derivasyonlarında 2mm ST yükselmesi saptanarak PMI tanısı doğrulandı (Şekil 6)



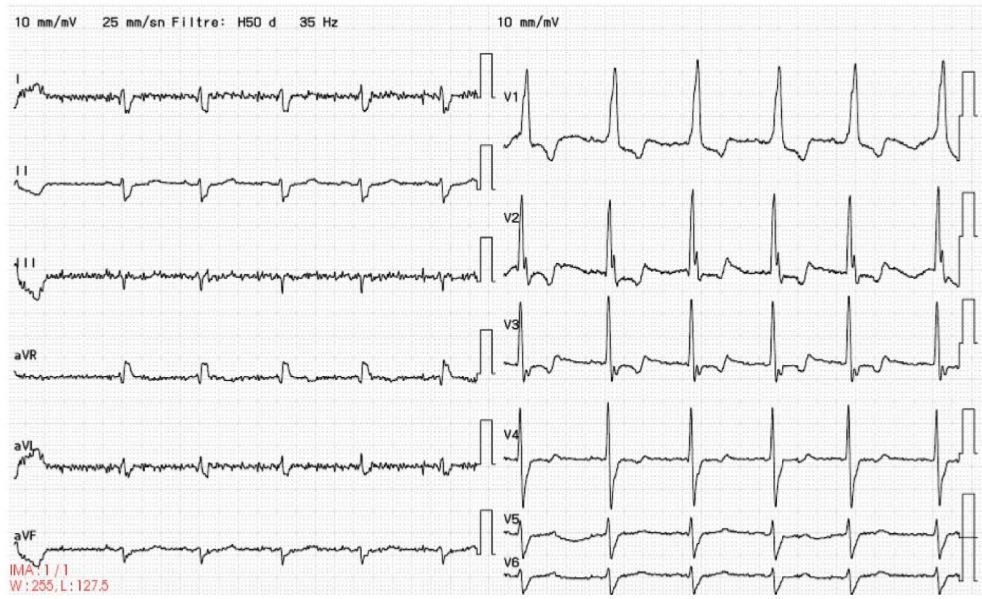
**Şekil 5.** PMI'ne RBBB eşilik eden hastanın 12 derivasyonlu EKG'sinde V2-V3 derivasyonlarında aşırı ST depresyonu ve V2 derivasyonunda erken büyük R dalgası görüntüsü



**Şekil 6.** V7-V9 derivasyonlarda PMI'nü doğrulayan ST elevasyonu EKG görüntüsü

### 3.4.2. PMI-RBBB Ayırt Edici EKG Bulguları

- V2 derivasyonu QRS konfigürasyonunun erken safhasında büyük R dalgası.
- İzole RBBB'de beklenmeyen V2-V3 derivasyonlarında 5mm kadar downsloping ST depresyonu.
- Sorumlu lezyon revaskülarize edildikten sonra sağ prekordiyal derivasyonlardaki aşırı ST depresyonu izoelektrik hatta yaklaştı(2 mm). (Şekil 7)



Şekil 7. Sorumlu optus marjinalis arteri revaskülarize edildikten sonra V2-V3'teki aşırı ST depresyonu izoelektrik hatta yaklaştı

### 3.5. Olgu 5

Okabe ve ark. 81 yaşında erkek hastayı PKG yaygın olmadığı dönemde inferoposterior MI vakasını takdim etmiştir. Konservatif olarak izlem sırasında 6. günde kardiyojenik şok gelişen hastada dinlemekle mezokardiyak odakta belirgin üfürüm saptanıyor. Bu sırada EKG'de, inferior derivasyonlarda ST segmentinde tekrar yükselme, sağ prekordiyal derivasyonlarda belirgin ST depresyonu, yeni gelişen RBBB ve AF saptanıyor (reenfarkt) ve hasta ex oluyor. Otopside proksimal sağ koroner arterde taze trombüs, diğer ana damarlarda kritik lezyonlar ve musküler VSD saptanıyor.

### 3.5.1. EKG Bulguları

- V3-V5 derivasyonlarında erken büyük R dalgası.
- V2-V3'te 5mm downsloping ST depresyonu.
- İlk EKG'de V3 derivasyonunda sivri T dalgası.
- Sonradan gelişen RBBB EKG'sinde V3 derivasyonunda T sivriliği kayboluyor.

### 3.5.2. RBBB-PMI Ayırt Edici Bulgular

- Madias ve ark. iki olgusunda olduğu gibi V3-V5 derivasyonlarında(V1-V2 derivasyonlarına ulaşamadı) erken büyük R dalgası
- Diğer ipucu izole RBBB'de beklenmeyen, bizim vakada ve Cornejo-Guerra olgusunda olduğu gibi aşırı downsloping ST depresyonu

## 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada daha önce yayınlanmış nadir görülen olgular ışığında ve bizim kliniğimizde saptanan PMI'ne RBBB eşlik eden hastalarda 12 derivasyonlu EKG'de özellikle V1-V3 derivasyonlarına bakarak tanıya yönelik destekleyici ipuçlarına ulaşılmaya çalışılmıştır. ST elevasyonlu MI'de mortalitede ve morbiditede azalma özellikle reperfüzyon ilk birkaç saat içinde yapılıncaya en fazladır (Xiao vd., 1992:68). ST elevasyonlu MI olan PMI diğer ST elevasyonlu MI'lerinde olduğu gibi uygun şartlarda derhal revaskülarize edilmesi gerekmektedir (Ibanez vd., 2017:39). PMI ile prezente olan hasta, 12 derivasyonlu EKG'de klasik Q dalgalı MI'da görülen ST elevasyonu görülmediği için gözden kaçabilir. PMI bağlı ST elevasyonu posteriyor derivasyonlar yerleştirilerek doğrulanacağı için standart 12 derivasyonlu EKG'nin dikkatli değerlendirilmesi ayrıca önem arz etmektedir (Galen ve Wagner, 1994:62). RBBB ile PMI eşzamanlı varlığı 12 derivasyonlu EKG'de vektörlerin superimpoze olmasıyla EKG konfigürasyonu değişerek PMI tanısını koymak daha da zorlaşabilir (Jose' Antonio vd., 2018:2) Ancak V1-V3 derivasyonları dikkatli incelendiğinde PMI'ne RBBB eşlik etse bile MI tanısını koymak kolaylaşmaktadır (Madias vd., 2002:122). Olgular incelendiğinde 12 derivasyonlu EKG'de karşımıza üç kriter çıkmaktadır.V2'de erken R dalgaları,V2-V3'te aşırı ST depresyonu ve pozitif sivri T dalgaları. Perloff ve ark. sağ prekordiyal derivasyonlarda T dalgasının anterior shifti, özellikle MI öncesi ekg varlığında salt (true) PMI için oldukça spesifik olduğunu raporlamıştı (Perloff, 1964:30). Madiasın her iki vakasında V2-V3 derivasyonlarda enfarkt alanına yaklaşan vektöre bağlı pozitif sivri T dalgalarının görülmesi

bunu doğrular niteliktedir (Madias vd., 2002:122). Ancak Okabe vakasından var olan T sivriliği RBBB gelişince kaybolması dikkat çekicidir (Okabe vd., 1997:61). RBBB'da repolarizasyon sırasında diskordansa bağlı V1-V3 derivasyonlarında bir miktar ST depresyonu olması beklenir (Goldberg ve Goldberg, 1994:64). Bizim kliniğimizde saptanan ve diğer 2 vakada olduğu gibi V2-V3 derivasyonlarında aşırı ST depresyonu görüldüğü zaman PMI göz önünde bulundurulmalıdır. Muhtemelen RBBB'da repolarizasyona bağlı V1-V3 derivasyonlarında görülen hafif ST depresyonu PMI gelişince posteriyor duvardaki enfarkt alanına yaklaşan vektörlerin etkisiyle iyice belirginleşiyor olabilir. Aşırı ST depresyonu Cornejo ve bizim olgumuzda PMI tanısını kuvvetle destekler nitelikte olmasına rağmen Okabe'nin inferoposteriyor vakasında aşırı ST depresyonun sebebi inferiyor MI'da görülebilen resiprokal değişikliğe bağlı da olabilir. Okabe'nin anlattığı PMI olgusunda daha çok yeni gelişen RBBB etyolojisine odaklanılmıştır. Ancak 12 derivasyonlu EKG'ye bakınca PMI ile RBBB superimpoze olmasına rağmen Madiasın raporladığı QRS kompleksinin erken döneminde büyük R dalgası ve bizim klinikte görülen aşırı ST depresyonu ayırt edici bulgular olarak görülmektedir. Horizontal planda iskemi vektörleri erken büyük R dalgaları oluşturmaktadırlar (Cárdenas, 2004:74) Her ne kadar RBBB'da dengelenmeyen büyük geç R dalgası meydana gelse de iskemi vektörlerin güçlü etkisiyle geç R dalgaları erken R dalgalarına dönüşüyor olabilir. İlginç bir şekilde hiçbir vakada RBBB bağlı V1'de görülen geç R dalgası konfigürasyonu değişmemiştir. Vakaların sadece üçünde aşırı ST depresyonu, ikisinde pozitif yüksek T dalga sivrileşmesi ve dördünde erken R dalgası görülmesi üç kriterin de dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Vakalar çok nadir görüldüğü için üç kriterden hangisinin daha önemli olduğunu saptamak zorlaşmaktadır. Hem kriterlerin önemini anlamak için hem yeni kriterin var olup olmadığını tespit etmek için daha fazla olgunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Daha önceki çalışmalarda RBBB'un hem inferiyor hem anteriyor MI'ünde kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Ross ve Dunning, 1970:32). Yukarda bahsedilen PMI-RBBB eşlik eden 5 olgunun tamamında kardiyak mortalite ve morbidite(MACE oranı) yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak PMI'ne RBBB eşlik eden hastalarda 12 derivasyonlu EKG'de özellikle V1-V3 derivasyonlara bakarak PMI tanısı koymak için önemli ipuçları elde edebiliriz. Kardiyak açıdan yüksek riskli olan bu hastaların erken tanı koyarak uygun reperfüzyon tedavisi uygulanması önem arz etmektedir

## REFERANSLAR

- Beckwith JR. Grant's clinical electrocardiography. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill Book Company, 1970;78–127
- Boden E, Kleiger R, Gibson R, Schwartz D, et al. Electrocardiographic evolution of posterior acute myocardial infarction: Importance of early precordial ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1987;59:782
- Cárdenas M. Posterior (dorsal) infarction and right ventricle infarction. *Arch Cardiol Mex* 2004;74:38–43
- De Micheli A, Aranda A, Medrano G, Iturralde P. Ventricular conduction disorder in presence of dead myocardium. *Arch Cardiol Mex* 2011;81:304–312
- Dunn MI, Lipman BS. Lipman-Massie clinical electrocardiography. 8th ed. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers, 1989; 96–195
- Galen S. Wagner Marriott's practical electrocardiography. 9th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1994; 62–161
- Goldberger AL, Goldberger E. Clinical electrocardiography: a simplified approach. 5th ed. St. Louis, MO: C.V. Mosby, 1994; 64–117
- GS Wagner Marriott's Practical Electrocardiography. 9th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, MD (1994), pp. 63-65.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2017;39:119–177
- Jose' Antonio Cornejo-Guerra, Daniel Manzur-Sandoval, Jose' Fernando Guadalajara-Boo, and Jose' Luis Briseño-de la Cruz, Case report: Posteriormyocardial infarction in presence of right bundle branch block: an old concept with new findings. *European Heart Journal - Case Reports*. 2018; 2, 1–5, doi:10.1093/ehjcr/yty085
- Macfarlane PW, Vetch Lawrie TD. Comprehensive electrocardiography. New York, NY: Pergamon Press, 1989; 477–480
- Madias J.E., Bravidis D., Attari M. Posterior myocardial infarction and complete right bundle-branch block. *Chest*. 2002;122:1860-4.
- Mason J, Hancock E, Gettes L, Bailey J, Childers R, Deal B., et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part II: electrocardiography diagnostic statement list: a scientific statement from the

- American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1128–1135
- Mirvis DM. *Electrocardiography: a physiologic approach*. St Louis, MO: Mosby, 1993; 247–442
- Okabe M<sup>1</sup>, Nomoto J, Fukuda K, Arakawa K, Kikuchi M. Right bundle block in a patient with acute posterior myocardial infarction. *Jpn Circ J*. 1997 Jan;61(1):78-81.
- Oraii S, Maleki M, Abbas Tavakolian A, et al. Prevalence and outcome of ST-segment elevation in posterior electrocardiographic leads during acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 1999;32: 275-8
- T Chou, TK Knilans *Electrocardiography in Clinical Practice: Adult and Pediatric*. 9th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA (1996), pp. 54-69 88-99, 121-154, 261-267, 281-295, 471-492
- Perloff JK. The recognition of strictly posterior myocardial infarction by conventional scalar electrocardiography. *Circulation* 1964; 30:706–718
- Ross JC, Dunning AJ. Right bundle branch block and left axis deviation in acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1970;32:847–851. doi: 10.1136/hrt.32.6.847
- Walsh, T. J., Tiongson, P. M., Stoddard, E. A., And Massie, E.: The vectorcardiographic QRSsR-loop findings in inferoposterior myocardial infarction. *Am Heart J*. 63: 516, 1962.
- Xiao HB, Brecker SJ and Gibson DG: Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* (1992) 68: 403-407

# KÜÇÜK RENAL KİTLELERDE AÇIK VE LAPAROSKOPIK PARSİYEL NEFREKTOMİ SONUÇLARIMIZ

**Dr. Öğr. Üyesi Aykut AYKAÇ**

Karabük Üniversitesi

**Prof. Dr. M. Uğur ALTUĞ**

Acıbadem Üniversitesi

**Özet: Amaç:** Küçük renal kitle nedeniyle açık veya laparoskopik nefron koruyucu cerrahi uyguladığımız olgulara ait sonuçlar karşılaştırıldı.

**Yöntem:** Ocak 2001 – Ocak 2010 tarihleri arasında açık parsiyel nefrektomi uygulanan 62 ve laparoskopik parsiyel nefrektomi uygulanan 13 olguya ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar demografik özellikleri, tümör boyut ve lokalizasyonları, preoperatif ve postoperatif hemoglobin ve kreatinin değerleri, iskemi süresi, operasyon süresi, JJ stent takılması, komplikasyon, taburculuk süreleri ve patoloji sonuçları bakımından karşılaştırıldılar.

**Bulgular:** Açık parsiyel nefrektomi uygulanan 62 olgunun ortalama yaşı 51 (38-76) iken, laparoskopik parsiyel nefrektomi grubunun ortalama yaşı 56 (32-77) idi ( $p=0,387$ ). Tümör boyutu değerlendirildiğinde açık parsiyel nefrektomide ortalama tümör boyutu  $4.62\pm 2.81$  cm (1.5-15cm) iken laparoskopik parsiyel nefrektomide  $4.19\pm 1.78$  cm (2-8cm) olarak bulundu ( $p=0,672$ ). Açık parsiyel nefrektomide Hb miktarında  $2.06\pm 1.54$  g/dl değişim izlenirken, laparoskopik parsiyel nefrektomide  $1.68\pm 1.14$  g/dl değişim izlendi ( $p=0,879$ ). Açık parsiyel nefrektomi olgularında serum kreatininde artış ortalama  $0.23\pm 0.2$  mg/dl iken, laparoskopik grupta bu oran  $0.18\pm 0.2$  mg/dl olarak bulundu ( $p=0,883$ ). Laparoskopik grupta ortalama sıcak iskemi süresi 28 dk (14-55), açık parsiyel nefrektomi grubunda ise 17 dk (12-28) olarak bulundu. Laparoskopik parsiyel nefrektomi ortalama operasyon süresi 123 dk (80-200dk) iken açık parsiyel nefrektomi grubunda 93 dk (75-130) idi. Açık parsiyel nefrektomi grubunda ortalama yatış günü 7 gün (3-31 gün), laparoskopik parsiyel nefrektomi grubunda ise 5 gün (2-13 gün) olarak bulundu ( $p=0,029$ ).

**Sonuç:** Küçük renal kitlelerde parsiyel nefrektomi standart tedavi yöntemi olmakla beraber laparoskopik parsiyel nefrektomi deneyimli ellerde iyi bir tedavi seçeneği olarak gözükmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Renal kitle, açık parsiyel nefrektomi, laparoskopik parsiyel nefrektomi

### **Open and laparoscopic partial nephrectomy results in small renal masses.**

**Purpose:** We compared the results of open or laparoscopic nephron sparing surgery for small renal mass.

**Materials and Methods:** A total of 75 patients underwent partial nephrectomy between January 2001 and January 2010. Of these patients, 62 underwent open surgery (OPN) and the remaining 13 were treated laparoscopically (LPN). Demographic characteristics of patients, tumor size and localization, preoperative and postoperative hemoglobin and creatinine levels, ischemia time, operative time, JJ stent insertion, complications, and pathology results were evaluated.

**Results:** Mean age of the 62 patients who underwent OPN was 51 years (range 38 to 76) and 13 patients who underwent LPN was 56 years (range 32 to 77) ( $p=0,387$ ). The mean tumor size was  $4.62\pm 2.81$ cm (1.5-15cm) in OPN group and  $4.19\pm 1.78$ cm (2-8cm) in LPN group ( $p=0,672$ ). The mean Hb change was  $2.06\pm 1.54$  g/dl and  $1.68\pm 1.14$  g/dl ( $p=0,879$ ) and serum creatinin change was  $0.23\pm 0.2$  mg/dl and  $0.18\pm 0.2$  mg/dl ( $p=0,883$ ) in OPN and LPN group respectively. The mean ischemia time was 17 min (12-28) in OPN group and warm ischemia time was 28 min(14-55) in LPN group. The mean operation time was 93 min(75-130) in OPN group and 123 min (80-200) in LPN group. The mean hospital stay was 7 days (3-31) at OPN group and 5 days (2-13) at LPN group ( $p=0,029$ ).

**Conclusion:** Although open partial nephrectomy is the gold standard treatment for small renal masses, laparoscopic partial nephrectomy is also a good treatment option with experienced hands.

**Keywords:** Renal mass, open partial nephrectomy, laparoscopic partial nephrectomy

## **GİRİŞ**

Böbrek tümörleri erişkin tümörlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır ve kansere bağlı ölümlerin %2'sinin sebebi olmaktadır.(Jemal et al., 2007) Ürogenital tümörler içerisinde prostat ve mesane kanserlerinden sonra 3. sırada en sık görülen kanserdir. Erkek/ kadın oranı 3/2'dir.(Parkin, Bray, Ferlay, & Pisani, 2005) Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 54000'den fazla hasta böbrek kanseri tanısı almakta ve yıllık 13000 hastanın ölüm sebebinin böbrek kanseri olduğu belirtilmektedir.(Linehan et al., 2009)

Günümüzde giderek yaygınlaşan görüntüleme yöntemleri sayesinde asemptomatik renal kitle insidansında artış saptanmıştır. Böbrek tümörlerinin %60'dan fazlası rastlantısal saptanmaktadır.(Janzen, Kim, Figlin, & Belldegrun, 2003) Rastlantısal olarak saptanan küçük renal kitleler için parsiyel nefrektomi kabul edilen altın standart tedavi yöntemidir. Soliter böbreği, kronik renal yetmezliği veya karşı taraf renal fonksiyonu etkileyecek sistemik hastalığı bulunan ya da bilateral tümör saptanan olgularda uygulanacak cerrahi girişimde var olan sağlam böbrek dokusunu korumak gerekmektedir. Mümkün olan en fazla fonksiyone parankimin korunarak tümörün çıkarılması anlamına gelen Nefron Koruyucu Cerrahi'de (NKC) radikal nefrektomi ile kıyaslanabilecek uzun sağ kalım süreleri elde edilmesi bu yöntemle ilgiyi arttırmıştır. Bununla birlikte günümüzde sadece anefrik kalma riski olan hastalarda değil aynı zamanda sağlıklı ve genç hastalarda küçük, periferik yerleşimli, insidental saptanmış böbrek tümörü olgularına da parsiyel nefrektomi tercih edilmektedir.

Açık parsiyel nefrektomide elde edilen başarılı sonuçlar yöntemin daha az invaziv olarak uygulandığı laparoskopik parsiyel nefrektomi açısından ilgi uyandırmıştır. Açık yöntemdeki cerrahi prensiplere bağlı kalınarak hem açık cerrahideki başarılı onkolojik sonuçları elde etme hem de laparoskopinin sağladığı avantajları (magnifikasyon, daha az kanama, daha az analjezik ihtiyacı, daha kısa yatış süresi) kullanma amaçlanmıştır. Laparoskopik parsiyel nefrektomi ile alınan başarılı sonuçlar bu yöntemle ilgili ümitleri arttırmıştır.

Biz bu çalışmamızda renal kitle nedeniyle laparoskopik veya açık parsiyel nefrektomi yapılan hastaların demografik özelliklerini, operasyon bilgilerini, patolojik sonuç ve onkolojik takiplerini ve komplikasyonlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## **MATERYAL-METOD**

Ocak 2001 – Ocak 2010 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi 2. Üroloji kliniğinde renal kitle nedeniyle parsiyel nefrektomi uygulanan 75 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. 2008 -2010 yılları arasında 13 hastaya laparoskopik parsiyel nefrektomi uygulandığı saptandı. Hastalar demografik özellikleri, tümör boyut ve lokalizasyonları, preoperatif ve postoperatif hemoglobin ve kreatinin değerleri, iskemi süresi, operasyon süresi, JJ stent takılması, komplikasyon, taburculuk süreleri ve patoloji sonuçları bakımından değerlendirildiler. İnsidental olarak saptanan renal kitle nedeniyle kliniğimizde değerlendirilen hastaların detaylı anamnez ve fizik muayene değerlendirmeleri yapıldı. Operasyon öncesi hemogram, sedimentasyon, serum biyokimyası, tam idrar tetkiki, PA akciğer grafisi ve kitleyi görüntülemeye yönelik USG ve BT uygulandı, gerekli görülen hastalarda MRG gerçekleştirildi.

Açık parsiyel nefrektomi iki cerrah, laparoskopik parsiyel nefrektomi ise tek cerrah tarafından gerçekleştirildi. Hasta operasyondan 1 gün önce hastaneye yatırıldı. Hastadan yapılacak olan ameliyata ilişkin onam alındı. Kan grubu tayini yapılan hastaya operasyondan önceki gece bağırsak temizliği için X-M solüsyon verildi. Tromboprofilaksi protokolü olarak iyi hidrasyon, alt ekstremitelere varis çorabı ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanıldı. Hastanın penisilin alerjisi yoksa operasyon öncesi tek doz ikinci kuşak sefalosporin profilaksisi uygulandı. Laparoskopik parsiyel nefrektomi kitlenin lokalizasyonuna göre transperitoneal veya retroperitoneal olarak gerçekleştirildi.

### BULGULAR

Ocak 2001- Ocak 2010 tarihleri arasında 75 hastaya renal kitle nedeniyle parsiyel nefrektomi uygulandı. 62 olguya parsiyel nefrektomi açık yöntem ile uygulanırken 13 olguda laparoskopik yöntem tercih edildi. Hastaların demografik verileri Tablo 1’de gösterildi.

Tablo 1: Demografik veriler

Açık parsiyel nefrektomi		Laparoskopik parsiyel nefrektomi	
34 ♂(%54.8)	28 ♀(%45.2)	7 ♂(53.8)	6 ♀(%46.2)
51 (38-76) yaş		56 (32-77)yaş	
ort. tm boyutu 4.62±2.81cm (1.5-15 cm)		ort. tm boyutu 4.19±1.178cm (2-8cm)	
36 sağ bb tm (%58.1)	26 sol bb tm (%41.9)	6 sağ bb tm (%46.2)	7 sol bb tm (%53.8)

Açık parsiyel nefrektomi olgularında üst pol tümörü 21 olguda (%33.8), orta pol tümörü 25 olguda (%40.3), alt pol tümörü 16 olguda (%25.9) saptanmıştır. 33 olguya (%53.2) intraoperatif JJ üreteral stent takılmıştır. Laparoskopik parsiyel nefrektomi yapılan olguların 5’inde (%38.6) üst polde, 4’ünde (%30.7) orta polde, 4’ünde (%30.7) ise alt polde tümör tespit edilmiştir. Laparoskopik parsiyel nefrektomi 5 (%38.6) olguda transperitoneal yoldan gerçekleştirilirken, 8 (%71.4) olguda retroperitoneal yöntem uygulanmıştır. 8 (%71.4) olguya intraoperatif JJ üreteral stent takılmıştır.

İntraoperatif kanama miktarını tayin etmek için perioperatif hemoglobin miktarındaki değişim değerlendirildi. Açık parsiyel nefrektomide Hb miktarında  $2.06 \pm 1.54$  g/dl değişim izlenirken, laparoskopik parsiyel nefrektomide  $1.68 \pm 1.14$  g/dl değişim izlendi ve istatistiksel olarak benzer bulundu ( $p=0,879$ ). Renal fonksiyon serum kreatinin ölçümü ile değerlendirildi. Açık parsiyel nefrektomi olgularında serum kreatinininde artış ortalama  $0.23 \pm 0.2$  mg/dl iken, laparoskopik grupta bu oran  $0.18 \pm 0.2$  mg/dl olarak bulundu. Cerrahi grupları arasında preopa göre postop dönemdeki kreatin düzeyindeki artış miktarları istatistiksel olarak benzer bulundu ( $p=0,883$ ). Laparoskopik grupta ortalama sıcak iskemi süresi 28 dk(14-55) olarak bulundu. Açık parsiyel nefrektomi grubunda iskemi süresi 17 dk(12-28) olarak bulundu. Laparoskopik parsiyel nefrektomi ortalama operasyon süresi 123 dk (80-200dk) olarak saptandı. Açık parsiyel nefrektomi grubunda ortalama operasyon süresi 93 dk (75-130) idi. Açık parsiyel nefrektomi grubunda ortalama yatış günü 7 gün (3-31 gün), laparoskopik parsiyel nefrektomi grubunda ise 5 gün (2-13 gün) olarak bulundu. Cerrahi grupları arasında yatış süreleri yönünden fark olup laparoskopik cerrahi grubunda yatış süresi daha kısa idi ( $p=0,029$ ).

Açık parsiyel nefrektomi grubunda patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 44 renal hücreli karsinom, 9 onkositom, 7 anjiomyolipom ve 2 basit kist olarak raporlandı. 4 olguda cerrahi sınıra yakın tümör izlendiği belirtildi. Laparoskopik parsiyel nefrektomi grubunda 7 olgu renal hücreli karsinom, 4 olgu kronik pyelonefrit, 2 olgu ise basit kist olarak raporlandı. Hiçbir olguda cerrahi sınır pozitifliği saptanmadı.

Açık parsiyel nefrektomi grubunda ortalama 51 aylık (10- 97 ay) izlemde kansere özgü sağ kalım %98.3 iken; laparoskopik parsiyel nefrektomi grubunda ortalama 13 aylık (8-30 ay) izlemde kansere özgü sağ kalım %100 olarak bulunmuştur.

Açık parsiyel nefrektomi yapılan 5 olguya eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. 1 olguya kolon yaralanması sonucu kolostomi açıldı. 1 olgu ise postop 1. ayda perirenal abse gelişmesi üzerine hospitalize edildi. Abse drenajı sonrası genel durumu düzelen hastanın takipte renal fonksiyonda kayıp izlenmesi üzerine nefrektomi yapıldı. 1 olgu postoperatif kanama nedeniyle tekrar eksplore edildi. 15 cm'lik anjiomyolipom nedeniyle opere edilen olgunun sürrenalinde kanama odağı saptanılması üzerine sürrenalektomi yapıldı. Laparoskopik parsiyel nefrektomi yapılan 1 olgu, postop 1 hafta sonra hematüri izlenmesi üzerine hospitalize edilerek yapılan değerlendirme sonucu retroperitoneal hematoma izlendi, takipte hematomun gerilediği görüldü. Laparoskopik parsiyel nefrektomi sonrası cerrahi sınır negatif gelen renal hücreli karsinomlu 1 olgu takipte operasyon sahasında şüpheli nodüler oluşum izlenmesi üzerine açık parsiyel nefrektomi yapıldı. Patoloji sonucu benign olarak geldi.

## TARTIŞMA

EAU (European Association of Urology) renal hücreli kanser kılavuzunda <4cm renal kitleler için nefron koruyucu cerrahiden küratif tedavi seçeneği olarak bahsedilmektedir. 4 ile 7 cm arası tümörlere deneyimli ellerde ve seçilmiş hasta grubunda parsiyel nefrektominin uygulanabileceğini belirtmektedir.(Porpiglia, Volpe, Billia, & Scarpa, 2008) Buna benzer şekilde AUA (American Urological Association) T1a renal kitleler için parsiyel nefrektomi standart yöntem olarak tanımlamıştır.(AUA,2009) Parsiyel nefrektomi için 4 cm sınırı yaygın kabul bulmuştur. Lokal rekürrens ve tümör multifokalitesine yönelik kaygılar bunda rol oynamıştır.

Çok merkezli bir çalışmada T1b tümör nedeniyle parsiyel nefrektomi uygulanan 65 hasta ile radikal nefrektomi uygulanan 576 hastanın kansere özgü ölüm, lokal ve uzak rekürrens oranları yönünden karşılaştırılmış ve fark bulunmamıştır. (Patard et al., 2004) Uzun dönem onkolojik sonuçları karşılaştıran bir başka çalışmada yine benzer şekilde T1a olan 372 hasta ve T1b olan 102 hastaya yapılan parsiyel nefrektomi sonuçları, kansere özgü sağkalım ve lokal rekürrens oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Pahernik, Roos, Rohrig, Wiesner, & Thuroff, 2008) Kitlenin boyutu arttıkça cerrahin yeteneği daha önem kazanmaktadır. Gill ve arkadaşlarının 1800 vaka-yı değerlendirdikleri çok merkezli çalışmada bile 4 cm'den büyük tümör parsiyel nefrektomi oranı sadece %8.8'dir.(Gill et al., 2007) Renal kitle boyutu arttıkça komplikasyon riski artmaktadır.(Lifshitz et al., 2010) Buna rağmen deneyimli ellerde parsiyel nefrektomi için tümör boyutu kısıtlayıcı bir faktör olarak kabul edilmemektedir.(Bensalah, Crepel, & Patard, 2008) Bizim çalışmamızda ortalama tümör boyutu LPN grubu için  $4.19 \pm 1.78$ cm, açık PN grubu için  $4.62 \pm 2.81$ cm olarak bulunmuştur.

LPN sonrası renal fonksiyonu değerlendirmek için kreatinin değerindeki değişimi ölçtük. Çalışmamızda kreatin değerinde LPN grubunda 0,18 mg/dl, açık PN grubunda 0,23 mg/dl değişiklik izlendi. Sorbellini ve arkadaşlarının 7 yıl takip ettikleri 857 radikal nefrektomi ve 161 parsiyel nefrektomi içeren serilerinde radikal nefrektomi grubunda %12,3, parsiyel nefrektomi grubunda ise %3,7 böbrek yetmezliği geliştiği görülmüştür. (Sorbellini et al., 2006) LPN'de amaç sadece onkolojik sonuçlar üzerine odaklanmamalı hastanın renal kapasitesinin korunması da sağlanmalıdır. Go ve ark. yaptıkları çalışmada kronik böbrek hastalığı veya renal fonksiyon kaybı gelişen hastalarda ölüm riskinde, kardiyovasküler problem gelişmesinde ve hastaneye yatış oranlarında artış saptamıştır. (Go, Chertow, Fan, McCulloch, & Hsu, 2004) Weight ve ark. T1b tümör nedeniyle radikal nefrektomi sonrası renal fonksiyon kaybı gelişen hastaların kardiyak ölüm riskinde %25, herhangi bir sebepten ölüm riskinde %17 artış saptamıştır. (Weight et al., 2010) Küçük renal kitleler için parsiyel nefrektomi bu yönü ile de önem kazanmaktadır.

Açık parsiyel nefrektomi ile ilgili yapılan çalışmalarda 5 yıllık kansere özgü sağkalım %89 ile %98 arasında, 10 yıllık kansere özgü sağkalım ise %73 ile %97 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar vardır.(Lane & Novick, 2007) Bu geniş aralık açık parsiyel nefrektomi uygulanan hasta popülasyonu çeşitliliğine bağlıdır. Açık parsiyel nefrektominin zorunlu endikasyonla uygulandığı serilerde 5 ve 10 yıllık kansere özgü sağ kalımın %88 ve %73 olduğu bildirilmiştir.(Fergany, Hafez, & Novick, 2000) Laparoskopik parsiyel nefrektomi için uygun hasta grubu açık parsiyel nefrektomi uygulanan serilerin alt gruplarının değerlendirilmesi ile daha netlik kazanacaktır. Laparoskopik parsiyel nefrektomi serilerinde ortalama tümör çapının 3 cm'den küçük olduğu görülmekte, bundan da LPN için daha uygun hastaların seçildiği düşünülmektedir. Gill ve arkadaşlarının ortalama tümör boyutu 2.9 cm olan 56 olguluk laparoskopik parsiyel nefrektomi serilerinde 5 yıllık kansere özgü ve rekürrenssiz sağ kalım oranları sırasıyla %100 ve %97.3 olarak bulunmuştur. (Lane & Gill, 2007) Patard ve ark. retrospektif çalışmasında, ortalama 51 aylık takipte kansere özgü sağ kalım LPN grubunda %97, APN grubunda ise %94 olarak bulunmuştur.(Patard et al., 2004) Tümör boyutu arttıkça komplikasyon riski artmaktadır, fakat kansere özgü sağ kalımda önemli faktör tümörün patolojik evresiyle ilişkilidir. Fergany ve arkadaşları T1a tümörlerde ortalama 70 ayda rekürrens izlerken, T3b tümörlerde ise bu süre 29 ay olarak saptanmıştır.(Fergany et al., 2000) Bizim çalışmamızda açık parsiyel nefrektomi grubunda ortalama 51 aylık (10- 97 ay) izlemde kansere özgü sağ kalım %98.3 iken; laparoskopik parsiyel nefrektomi grubunda ortalama 13 aylık ( 8-30 ay) izlemde kansere özgü sağ kalım %100 olarak bulunmuştur.

## SONUÇ

Küçük renal kitlelerde parsiyel nefrektomi altın standart tedavi yöntemidir. Laparoskopik parsiyel nefrektomi henüz açık parsiyel nefrektomi kadar yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Bunda laparoskopik yöntemin öğrenme eğrisindeki ve uygulamadaki güçlükler yatmaktadır. Alınan başarılı onkolojik sonuçlar ve cerrahların bu yöntem ile elde edeceği tecrübeler gelecekte daha farklı ve daha kolay uygulanır tekniklere imkân doğuracaktır. Renal kitle boyutu, parsiyel nefrektomide kısıtlayıcı bir faktör gibi gözüke de daha büyük kitlelerde de başarıyla uygulandığını bildiren yayınlar mevcuttur. Sıcak iske mi süresine yönelik olarak damar kontrolü ve sütürasyon tekniklerindeki gelişmeler olumlu sonuç vermekle birlikte halen istenilen düzeyde değildir. Parsiyel nefrektomide amaç sadece onkolojik sonuçlar üzerine odaklanmamalı negatif cerrahi sınır sağlanarak mümkün olan en fazla renal parankimin korunmasına özen gösterilmelidir.

## KAYNAKLAR

- American Urological Association. Management of the clinical stage 1 renal mass. <https://www.auanet.org/content/product/clinicalguidelines>. September 17, 2009
- Bensalah, K., Crepel, M., & Patard, J. J. (2008). Tumor size and nephron-sparing surgery: does it still matter? *Eur Urol*, 53(4), 691-693. doi:10.1016/j.eururo.2007.11.023
- Fergany, A. F., Hafez, K. S., & Novick, A. C. (2000). Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol*, 163(2), 442-445.
- Gill, I. S., Kavoussi, L. R., Lane, B. R., Blute, M. L., Babineau, D., Colombo, J. R., Jr., . . . Novick, A. C. (2007). Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*, 178(1), 41-46. doi:10.1016/j.juro.2007.03.038
- Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., & Hsu, C. Y. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 351(13), 1296-1305. doi:10.1056/NEJMoa041031
- Janzen, N. K., Kim, H. L., Figlin, R. A., & Belldgrun, A. S. (2003). Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am*, 30(4), 843-852. doi:10.1016/s0094-0143(03)00056-9
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., & Thun, M. J. (2007). Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*, 57(1), 43-66. doi:10.3322/canjclin.57.1.43
- Lane, B. R., & Gill, I. S. (2007). 5-Year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol*, 177(1), 70-74; discussion 74. doi:10.1016/j.juro.2006.08.093
- Lane, B. R., & Novick, A. C. (2007). Nephron-sparing surgery. *BJU Int*, 99(5 Pt B), 1245-1250. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.06831.x
- Lifshitz, D. A., Shikanov, S. A., Deklaj, T., Katz, M. H., Zorn, K. C., & Shalhav, A. L. (2010). Laparoscopic partial nephrectomy for tumors larger than 4 cm: a comparative study. *J Endourol*, 24(1), 49-55. doi:10.1089/end.2009.0348
- Linehan, W. M., Pinto, P. A., Bratslavsky, G., Pfaffenroth, E., Merino, M., Vocke, C. D., . . . Srinivasan, R. (2009). Hereditary kidney cancer: unique opportunity for disease-based therapy. *Cancer*, 115(10 Suppl), 2252-2261. doi:10.1002/cncr.24230

- Pahernik, S., Roos, F., Rohrig, B., Wiesner, C., & Thuroff, J. W. (2008). Elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol*, *179*(1), 71-74; discussion 74. doi:10.1016/j.juro.2007.08.165
- Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, *55*(2), 74-108. doi:10.3322/canjclin.55.2.74
- Patard, J. J., Shvarts, O., Lam, J. S., Pantuck, A. J., Kim, H. L., Ficarra, V., . . . Beldegrun, A. S. (2004). Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol*, *171*(6 Pt 1), 2181-2185, quiz 2435. doi:10.1097/01.ju.0000124846.37299.5e
- Porpiglia, F., Volpe, A., Billia, M., & Scarpa, R. M. (2008). Laparoscopic versus open partial nephrectomy: analysis of the current literature. *Eur Urol*, *53*(4), 732-742; discussion 742-733. doi:10.1016/j.eururo.2008.01.025
- Sorbellini, M., Kattan, M. W., Snyder, M. E., Hakimi, A. A., Sarasohn, D. M., & Russo, P. (2006). Prognostic nomogram for renal insufficiency after radical or partial nephrectomy. *J Urol*, *176*(2), 472-476; discussion 476. doi:10.1016/j.juro.2006.03.090
- Weight, C. J., Larson, B. T., Fergany, A. F., Gao, T., Lane, B. R., Campbell, S. C., . . . Novick, A. C. (2010). Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol*, *183*(4), 1317-1323. doi:10.1016/j.juro.2009.12.030



# ATEROSKLEROTİK RENAL ARTER STENOZLARINDA İNTRAVASKÜLER STENT UYGULAMASI SONRASI SİRAL BT ANJİOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRME

**Dr. Hasibe Gökçe ÇINAR**

Dr. Sami Ulus Hastanesi

**Dr. Erhan T. İLGİT**

Gazi Üniversitesi

**Dr. Mehmet ARAÇ**

Gazi Üniversitesi

**ÖZET:** Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi, vasküler uygulamaların birçoğunda konvansiyonel anjiyografiden önce kullanılmaktadır. Spiral BT nin en önemli avantajı, solunum ve hasta hareketinden kaynaklanan artefaktları minimuma indirmesi ve tek bir nefes tutulum süresinde intravenöz yolla verilen kontrast maddenin arteriyel fazını yakalayarak veri elde edilmesini sağlamasıdır. **Amaç:** Bu çalışmadaki amaç; renal artere stent yerleştirilmesini takiben yapılan spiral BT anjiyografinin stent bütünlüğü, patensisi ve stent-renal arter ilişkisini göstermesi yönünden yeterliliğini araştırmaktır. **Yöntem:** Bu çalışmaya, renal arter darlığı nedeniyle renal artere intravasküler metalik stent uygulamasına gidilen 15 olgu dahil edildi. Ortalama yaşları 58.4 yıl olan 12 si erkek, üçü kadın 15 olgu, stent yerleştirilmesi kontrollerinde Spiral BT Anjiyografi ile incelendi. Stent sonrası kontroller, üç hastaya iki kez olmak üzere Spiral BT Anjiyografi ve ayrıca DSA incelemesi ile yapıldı. İnceleme için 100-130 cc arasında non iyonik kontrast madde 2.5-3 cc/sn hızla verildi spiral taramaya başlandı. İnceleme ortalama 36 saniyede sona erdi. **Bulgular:**8 olguda stent bütünüyle izlendi. 7 olguda ise stent bütünüyle izlenemedi. 13 olguda MPR görüntüleri içerisinde lümeni en iyi gösteren düzlem aksiyel olarak izlenmiştir. 1 olguda aksiyel düzlemde lümen, stentin yaptığı artefakt nedeni ile kısmen görüntülenebilmiştir. 1 olguda ise stentin aorta ile yaptığı açığı nedeni ile stent bütünlüğü sagittal ve koronal düzlemde gösterilmiştir. Tüm elde edilen görüntülerde 14 olguda renal arter ve stent düzeyi patent olarak izlendi. 1 olguda stent tarafındaki renal arter proksimalinde oklüzyon saptandı. Tüm olgularda stent kontrast maddeden ayrı olarak izlendi. **Sonuç:** Spiral BTA, renal arter stenozlarında intravasküler stent uygulaması sonrası, stent bütünlüğü, stent patensisi ve stent – renal arter ilişkisinin değerlendirilmesinde non invazif bir yöntem olarak uygulanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Spiral BT Anjiyografi, renal arter darlığı, renal arter stent

**ABSTRACT:** Computed Tomography Angiography frequently precedes conventional angiography in most instances. Reduced respiratory and motion artifacts and ability to catch arterial phase during one inspiration are the advantages of Spiral CT. **Purpose:** To evaluate value of Spiral CT in demonstrating the integrity of the stent, stent patency and renal artery/stent relationship after renal artery stenting. **Method:** 15 patients who had renal artery metallic stents were included in this study. 15 patients (12 male, 3 female, mean age 58,4 years) were examined by CTA after renal artery stenting. Post stent controls were done by CTA and DSA. 3 patients were examined by CTA twice. After administration of 100-130 cc non ionic contrast 2,5 - 3 cc/sec arterial phase of the examination took 36 sec. **Findings:** The whole stent was visualized in 8 cases. In 7 cases the stent was visualized partially. Among the MPR images, the axial plane was the best to depict the lumen in 13 cases. In one case the lumen was partially visualized due to stent artifacts. In the last case because of the angle between stent and aorta the stent could be visualized only in coronal and sagittal planes. In all cases the stent and contrast medium could be differentiated. In 14 out of 15 cases the stent lumen was patent. In one case there was thrombus in renal artery lumen proximal to the stent. **Results:** Spiral CTA is a noninvasive procedure in evaluating the integrity of the stent, stent patency and renal artery/stent relationship after renal artery stenting.

**Key Words:** Spiral CT Angiography, renal artery stenosis, renal artery stenting

## 1.GİRİŞ:

Spiral taramanın gelişiminden beri Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi, vasküler uygulamaların bir çoğunda konvansiyonel anjiyografiden önce kullanılmaktadır ( Reimer et al. 1998).Spiral BT'nin en önemli avantajı, solunum ve hasta hareketinden kaynaklanan artefaktları minimuma indirmesi ve tek bir nefes tutulum süresinde intravenöz yolla verilen kontrast maddenin arteriyel fazını yakalayarak veri elde edilmesini sağlamasıdır. Spiral BT'deki en önemli gelişmeler “Multiplanar Reformat”, “Maximum intensity Projection”, “Shaded Surface Display” ve “Virtual Intravascular Endoscopy” yi içeren “post-procesing” yöntemlerin kullanımı sayesinde olmuştur. Tarama parametreleri ve postprosesing yöntemlerinin birlikte uygun değerler seçilerek kullanılması, torasik aorta ve abdominal aortanın anevrizma ve diseksiyonları, akut ve kronik pulmoner emboli, karotid ve renal arter stenozu gibi patolojilerin değerlendirilmesinde yaygın kullanım alanı bulmaktadır ( Reimer et al 1998; Bass et

al 1997).Bu çalışmadaki amaç; renal artere stent yerleştirilmesini takiben yapılan spiral BT anjiografinin stent bütünlüğü, patensisi ve stent-renal arter ilişkisini göstermesi yönünden yeterliliğini araştırmaktır.

## 2.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Anjiyografi ve Girişimsel Radyoloji Biriminde Ağustos 1996-Mart 2001 tarihleri arasında renal arter darlığı nedeniyle renal artere intravasküler metalik stent uygulamasına gidilen 15 olgu dahil edildi. 12'si erkek, üçü kadın 15 olgu, stent yerleştirilmesi sonrası 1.gün-44. ay kontrollerinde Spiral BT Anjiyografi ile incelendi. Stent sonrası kontroller, üç hastaya iki kez olmak üzere Spiral BT Anjiyografi ve ayrıca DSA incelemesi ile yapıldı. Spiral BT anjiyografi incelemesi HiSpeed CT/i (GE Medical Systems, Milwaukee, ABD) cihazı ile gerçekleştirildi.

Renal stentlerin lokalizasyonunu belirlemek amacıyla intravenöz kontrast madde verilmesi öncesinde ilk değerlendirme yapıldı. Hastalar gantry içine supin pozisyonda yatırıldı ve anterior-posterior öncü görüntü elde edildi. Stent öncü görüntüde izlendikten sonra böbrekler de boyut, kontrastlanma ve kortikal kalınlık yönünden değerlendirileceğinden torakal 12. vertebra düzeyinden başlanarak böbreklerin alt polüne kadar inceleme gerçekleştirildi. İnceleme süresi ortalama 19 saniye idi. Lokalizasyon belirlendikten sonra antekubital ven yoluyla, 20 G intravenöz kanül aracılığı ile otomatik enjektörden en az 100 cc (1.5 cc/kg) olacak şekilde 100-130 cc arasında noniyonik kontrast madde 2,5-3 cc/sn hızla verildi.

Tüm hastalar için aksiyel BT görüntülerine ek olarak Multiplanar reformat, MIP (maximum intensity projection), SSD (shaded surface display) ve VIE (virtual intravascular endoscopy) görüntüleri standart yazılımlar kullanılarak oluşturuldu. Ayrıca tüm olgularda 1 mm'lik rekonstrükte edilmiş standart aksiyel görüntülerden stent düzleminden stent referans alınarak elde edilen ve stentin koronal düzlemde bütünüyle değerlendirilmesini sağlayan oblik reformat görüntülerde stent uzunluğu ve 1 mm'lik rekonstrükte edilmiş standart aksiyel görüntülerde stentin en iyi görüldüğü kesitlerde maksimum çap ölçümü yapıldı. Bu ölçümler ile stent serbestleştirildikten sonraki uzunluk ve çaplar, stent serbestleştirilmeden önceki ölçümler ile karşılaştırıldı.nSpiral BT Anjiyografi ile değerlendirilen renal stent yerleştirilmiş olgularda stentler üretim verilerine göre önerilen nominal basınç ile balon şişirilmesi sonucu genişletilip serbestleştirilmiş olup bu nedenle önerilen ve istenilen çapa ulaştıkları kabul edilmiştir.

Tüm olgularda rekonstrükte edilmiş 1 mm'lik standart aksiyel görüntülerde böbrek boyutları, kontrastlanması ve kortikal kalınlık da değerlendirilmiştir.

Renal arter ve aort kontrastlanması ile stent patensisini değerlendirmek amacıyla tüm olgularda dansite ölçümleri de yapıldı. Dansite ölçümleri için rekonstrükte edilmiş 1 mm'lik standart aksiyel görüntülerde lümenin en iyi görüldüğü kesit seçildi. Renal arterler düzeyinde abdominal aorta orta kesiminden, stent distalindeki renal arter kesiminden ve diğer renal arterden 5 mm<sup>2</sup>'lik bir alanda HU olarak dansiteler ölçüldü.

### 3.BULGULAR

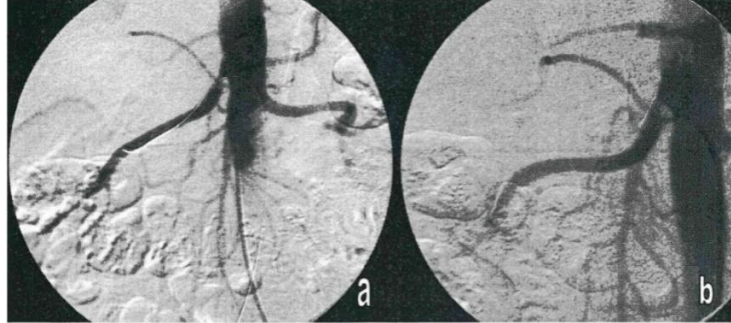
Çalışmaya yaşları 40-70 arasında (ortalama 58 ± 10,4) değişen 12'si erkek, üçü kadın 15 hasta katılmıştır. Olguların 14'ü hipertansif, 1'i normotansif idi. Altı olguda renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin >1.4 mg/ml) mevcuttu. İşlem öncesi hipertansif olguların ortalama sistolik kan basıncı 161.6 ± 20.1 mm/Hg ve ortalama diastolik kan basıncı 95.3 ± 10.2 mm/Hg idi. Stent uygulamasını takiben yapılan kontrollerde ortalama sistolik kan basıncı 140 ± 22.9 mm/Hg ve diastolik kan basıncı 86 ± 20.2 düzeyine inmiştir. Yine işlem öncesi serum kreatinin değeri ortalama 1.35 ± 0.5 mg/dl olup işlem sonrası ortalama 1.2 ± 0.39 mg/ düzeyine inmiştir. İşlem öncesi 6 olguda saptanan kreatinin yüksekliği işlem sonrasında 2 olguda saptanmış olup 4 olguda ise değerlerde azalma izlenmiştir.

Stent uygulaması yapılan darlıkların 1'i proksimal renal arter, 4'ü mid-renal arter ve 10'u ostial yerleşimliydi.

Spiral tarama ile elde edilen veriler konsolda, 1 mm'lik kesit kalınlığında rekonstrükte edildi. Rekonstrükte edilmiş 1 mm'lik standart aksiyel görüntülerde 8 olguda stent bütünüyle izlendi. Yedi olguda ise bu görüntülerde stent bütünüyle izlenemedi

Tüm olgularda stent lümeninin görülebilirliği aksiyel ve koronal düzlemlerdeki oblik MPR ve kesit kalınlığı artırılarak elde edilen MIP görüntülerinde araştırıldı.

On üç olguda MPR görüntüleri içerisinde lümeni en iyi gösteren düzlem aksiyel olarak izlenmiştir. Bir olguda ise aksiyel düzlemde lümen stentin yaptığı artefakta bağlı olarak kısmen görüntülenebilmiştir. Bir olguda ise stentin aorta ile yaptığı açı nedeniyle stent bütünlüğü sagittal ve koronal düzlemde izlendiğinden stent lümeni en iyi bu düzlemlerde gösterilmiştir. (Resim 1, 2)



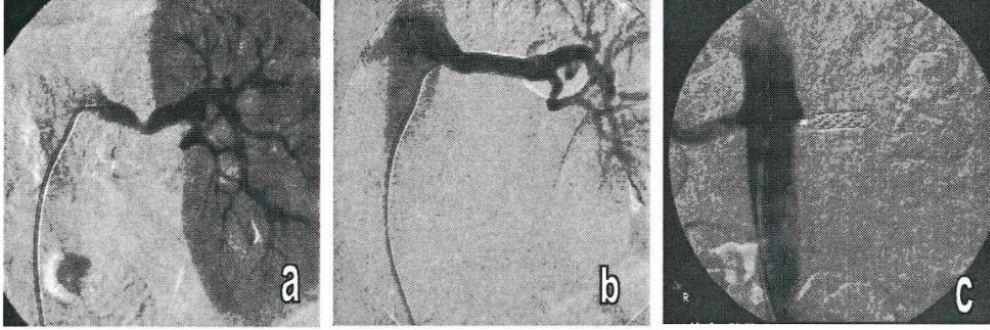
**Resim 1:** Sağ renal arterdeki %75'lik ostial stenoz segmente (a) stent uygulanmasını takiben (b) segmentin patent olduğu izlenmektedir.



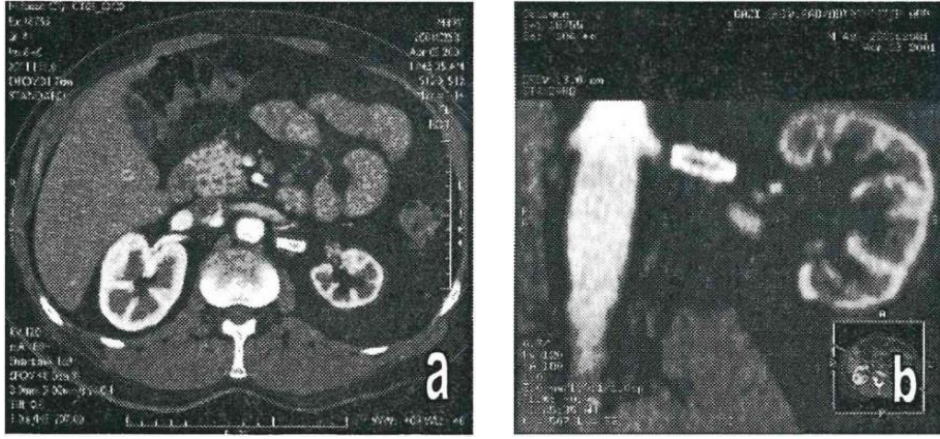
**Resim 2:** Aynı olgunun stent düzleminde stent referans alınarak elde edilen sagittal düzlemde 0.6 mm kalınlığındaki oblik MPR görüntüsünde; stent patent olarak izlenmektedir, (a'da vasküler yapıları, b'de stente yönelik pencereleme kullanılmıştır.)

Kesit kalınlığı artırılarak elde edilen MIP görüntülerinde 10 olguda stent lümeninin en iyi görüntülenebildiği düzlem 1.5- 2.1 mm kalınlıklar arasındaki aksiyel düzlemdir. 4 olguda 1.2- 2.1 mm kalınlıklar arasındaki aksiyel düzlemde stent lümeni kısmen görüntülenebilmiştir. Sonuç olarak stent lümeni en iyi aksiyel düzlemdeki oblik MPR görüntülerde izlenmiştir. Kesit kalınlığı artırılmış MIP görüntülerinde ise kesit kalınlığındaki artışa bağlı olarak stent lümeninin görülebilirliği de azalmıştır.

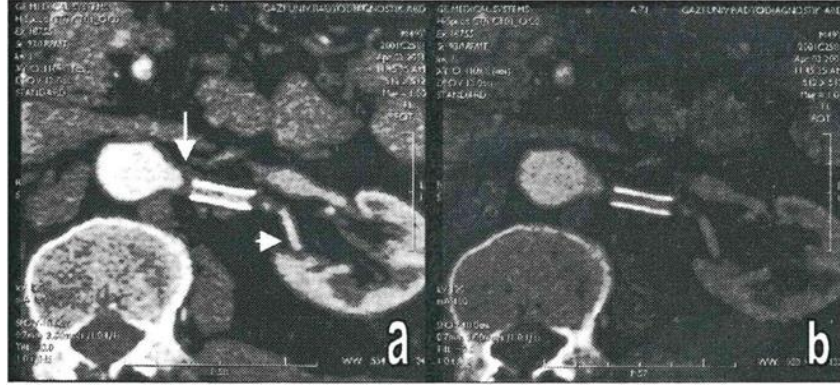
Tüm elde edilen görüntülerle yapılan değerlendirmede on dört olguda renal arter ve stent düzeyi patent olarak izlendi. Bir olguda ise stent tarafındaki renal arter proksimalinde oklüzyon saptandı ve stent lümeninde kontrastlanma gösterilemedi (Resim 3, 4, 5, 6,7).



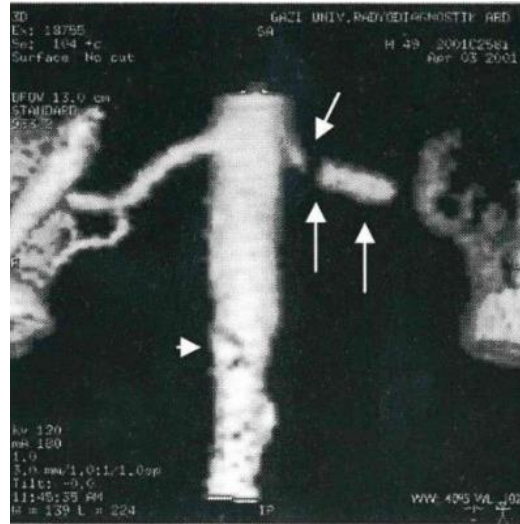
**Resim 3:** Bu olguda sol renal arter orta kesimindeki % 70'lik stenoza balon dilatasyon sonrası diseksiyon gelişen olguda stent uygulamasını takiben (a,b) 4,5.yıl anjiyografik kontrolde oklüzyon izlenmektedir.



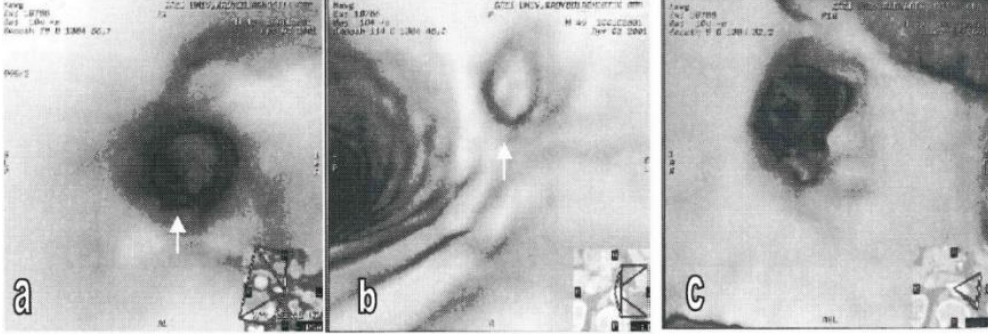
**Resim 4:** Aynı olgunun 4.5.yıl spiral BTA kontrolünde volümetrik veriden elde edilen 1 mm'lik rekonstrükte edilmiş standart aksiyel görüntüde (a) ve koronal düzlemde 0.7 mm kalınlığındaki MPR görüntüde (b) sol böbrek boyutunda küçülme (uzun boyut 60 mm) ve kortikal incelme izlenmektedir. Ancak her iki böbrek nefrogram fazında görüntülenmektedir.



**Resim 5:** Aynı olguda stent düzleminde stent referans alınarak elde edilen, aksiyel düzlemde 0.7 mm kalınlığındaki oblik MPR görüntüde; sol renal arter proksimalinde oklüzyon (**ok**) mevcut olup stent lümeninin opaklaşmadığı izlenmektedir (**a**). Ancak stent distalinde renal arter segmental dallarında opaklaşma mevcuttur (**ok başı**). Sol böbrekte kortikal incelme dikkati çekmektedir, (a'da vasküler yapılar, b'de ise stente yönelik pencereleme kullanılmıştır.)



**Resim 6:** Aynı olgunun anteriordan izlenen SSD görüntülerinde; sağ renal arterin patent olduğu, sol renal arter proksimalindeki oklüzyon (**ok**) izlenmektedir. Stent (**çift ok**), intralümenal kontrast madde ve aort duvar kalsifikasyonu dansite açısından seçilen eşik değer üzerinde olduklarından aralarındaki ayırım yapılamamaktadır. Aort duvar kalsifikasyonu kontur düzensizliği şeklinde izlenmektedir (**ok başı**)



**Resim 7:** Aynı olgunun VIE görüntülerinde; stent proksimalindeki oklüzyon (ok) stent lümeninden görüntülenmektedir (a). Aort lümeninden sol renal arter proksimalindeki oklüzyon (ok) b’de gösterilmiştir. Eşik değeri düşüldükçe oklüzyon distalindeki tıkalı stent lümenininin aort lümeninden görünümü c’de verilmiştir.

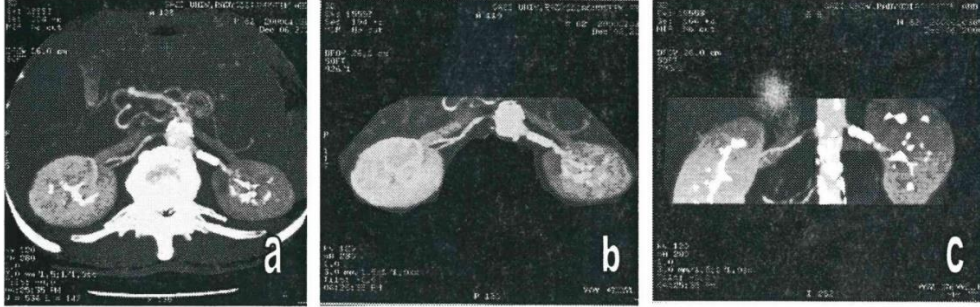
Diğer bir olguda aksiyel düzlemde elde edilen oblik MPR görüntülerde, stentin hemen proksimalinde renal arterde anjiyografi ile uyumlu stenoz saptandı. Stent içi intimal hiperplaziye bağlı stenoz düşünülen olgularda MPR ve MIP görüntülerinde stenotik görünüm izlenmedi.

Tüm olgularda MPR ve MIP görüntülerinde stent kontrast maddeden ayrı olarak izlendi. MPR ve MIP ile 13 olguda vasküler duvar kalsifiyonları kontrast maddeden ayrı olarak saptandı. Olguların tümünde stent distalindeki vasküler yapılar, kontrastlanmanın derecesi ile uyumlu olarak MIP görüntülerinde gösterildi. Vasküler yapıların devamlılığı en iyi 7.3- 10.7 mm kalınlıklar arasındaki MIP görüntülerinde izlendi.

SSD ile stent tüm olgularda, kontrast madde ve vasküler duvar kalsifikasyonlarından ayırt edilemedi. Ancak lokalizasyon bölgesinde stent renal arterin çapına göre daha geniş olarak izlendi.

VIE görüntülerinde eşik değeri 97-206 arasında seçildi. Olguların hepsinde renal arter ostiumu ve stent aort lümeninden görüntüldü, stent lümeni ve stent distali değerlendirildi. 14 olguda stent patent olarak izlendi. Bir olguda ise stent proksimalinde oklüzyon gösterildi. Olguların tümünde stent lümeni kontur düzensizliği şeklinde izlendi.

Bir olguda anjiyografide saptanan bilateral aksesuar arterler hem MIP hem de SSD görüntülerinde izlendi. Ayrıca anjiyografilerinde karşı renal arterde stenoz saptanan 3 olguda MIP ve SSD görüntülerinde stenotik segment gösterildi (Resim 8).



**Resim 8:** Resim 8a’da ilk oluşturulan tüm tarama volümünü içeren MIP görüntüsü izlenmektedir, b ve c’de ise kemik yapılar görüntüden çıkarıldıktan sonra elde edilen sırasıyla inferior ve anteriordan izlenen tüm tarama volümünü içeren MIP görüntüleri gösterilmektedir. Resimlerde vasküler yapıları görüntüleyecek şekilde pencereleme kullanılmıştır. Bu olguda sağ renal arter proksimalinde %90’a varan darlık ve sol renal arterde stent izlenmektedir.

Stent oklüzyonu olan bir hastada stent distal ucu komşuluğundan yapılan dansite ölçümleri belirgin düşük olarak bulunmuştur. Diğer tüm olgularda ise dansite değerleri arasında belirgin farklılık saptanmamıştır.

#### 4.TARTIŞMA

Genel hipertansif populasyonun % 0.5 ile % 5’ini renovasküler hipertansiyon oluşturur. Ancak hipertansif hastalardaki renal arter stenozunun düşük prevalans göstermesi nedeniyle başlangıç aşamasında tanısal yöntemler önem taşımaktadır. Tanıda selektif anjiyografi altın standarttır. En büyük avantajı tanı amaçlı incelemeyi hemen sonra PTA veya stent yerleştirilmesi gibi yaygın kabul gören kesin tedavi edici girişimlerin de uygulanabilmesidir.

Renkli Doppler Ultrasonografi, noninvazif ve tekrarlanabilir olması nedeniyle RAS tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Ancak bu yöntemde ana renal arterin görüntülenmesi uzun inceleme zamanı gerektirir. Yapılan çalışmalarda duyarlılık %87-100 ve özgüllük %91-95 arasında değişmektedir (Hillman et al.1989).

Manyetik Rezonans Anjiyografi’nin de noninvazif bir yöntem olarak kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. Time of flight (TOF), faz kontrast tekniklerin yanı sıra paramagnetik kontrast madde kullanılarak da MRA yapılmaktadır. Duyarlılık ve özgüllük faz kontrast tekniğe göre TOF ‘da daha düşüktür ve renal arter distaline doğru gidildikçe bu oran azalmaktadır (De Cobelli et al 1997; Beek et al. 1997).

Spiral BT'nin gelişimi ile birlikte spiral BT Anjiyografi ile periferik kontrast madde enjeksiyonunu takiben arteriyel vasküler opasifikasyonun en üst düzeyinde solunum artefaktları olmaksızın volümetrik bilgiler elde edilmekte ve 2B, 3B'lu görüntüler oluşturulabilmektedir. Helikal taramanın gelişiminden bu yana BT anjiyografi, vasküler uygulamaların bir çoğunda konvansiyonel anjiyografiden önce kullanılmaktadır (Beek et al. 1997).

Rekonstrüksiyon intervali kolimasyondan daha küçük seçildiğinde ve her rotasyonda üç görüntü rekonstrükte edildiğinde 3B'lu tanı için yeterli görüntüler oluşturulmaktadır. İntervalin azalması ile birlikte parsiyel volüm etkisi de azalır ve küçük damarların görüntülenmesi sağlanır (Brink et al. 1994). Yine rekonstrüksiyon intervalinin azaltılması tarama volümünü oluşturan görüntülerin sayısını, "post-processing" ve değerlendirme zamanını ve bu görüntülerin saklanması için gerekli yer ihtiyacını artıracaktır. (Rubin et al 1995, Urban et al. 1993). Bizim bu çalışmamızda tüm olgularda 1 mm'lik rekonstrüksiyon kullanılmıştır

Dar kolimasyon hem aksiyel hem de longitudinal rezolüsyonda artış sağlar. Ancak beraberinde piksel gürültüsü artarken işlem süresi içindeki taranacak mesafe azalır. Vasküler görüntüleme ilgili damar çapından daha ince kolimasyon kullanıldığında ve tarama mesafesini artırmaya yönelik pitch'in artırılması ile en iyi sonuç alınmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki 2 mm kolimasyon ve "pitch" 1.5-2, renal arterlerin görüntülenmesinde ve optimal görüntü rezolüsyonunun sağlanmasında en uygun değerdir (Brink et al. 1995). Bu çalışmada renal arterlerin ve stentlerin gösterilmesi amacıyla yönelik olarak 14 olguda 3 mm kolimasyon, 3 mm/sn masa hızı ve "pitch" 1/1, 1 olguda 3 mm kolimasyon, 4.5 mm/sn masa hızı "pitch" 1.5/1 (olgu 2) olarak uygulandı. Dolayısıyla 3 mm kolimasyon kullanılması ve pitch'in artırılmaması ile longitudinal rezolüsyonda bir miktar azalma meydana gelmiştir.

Spiral BT'de görüntü alırken hasta z eksenine yönünde hareket ettiğinden (masa hareket yönü) volümetrik olarak elde edilen bilgiden aksiyel görüntü elde etmek için interpolasyon algoritmalarına ihtiyaç vardır. 180° lineer interpolasyon tekniği kullanılarak yapılan rekonstrüksiyonda aralarında 180° fark olan iki açıdan gelen bilgiler rekonstrüksiyonda kullanılır. Bu sayede parsiyel volüm etkisinden kaynaklanan artefaktlar en aza indirgenir (Palmas et al. 1985). Bu çalışmada sistemde kullanılan interpolasyon algoritmi 180° idi.

Spiral BT incelemelerinde diğer önemli bir nokta da kontrast madde uygulamasıdır. Başarılı bir spiral BT Anjiyografi için tercih edilen minimal venöz ve parankimal opaklaşmaya karşılık yeterli arteriyel kontrastlanmadır (Fishman et al. 1997). Bu da uygun bir tarama gecikme zamanı kullanıldığında mümkün olabilmektedir. Gecikme zamanı üç şekilde belirlenebilir. Birincisi kalp hızı, kan basıncı, hastanın

dolaşım durumuna göre gecikme zamanının tahmin edilmesi, ikincisi küçük test enjeksiyonlarının kullanılması, üçüncüsü Smart Prep (General Electric Medical Systems) gibi ilgili vasküler alanda atenüasyon artışı görüldüğü an taramanın başlatıldığı tekniklerin kullanımınıdır. Kaatee ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada renovasküler HT ve iskemik nefropati klinik bulguları taşıyan 70 kişiden oluşan hasta grubunda sabit gecikme zamanı ile test enjeksiyonu yaparak elde ettikleri gecikme zamanlarını, renal arterlerdeki maksimal opasifikasyonu sağlaması yönünden değerlendirmişlerdir. 1. grupta sabit bir gecikme zamanını, 2. grupta ise test enjeksiyonu (15 ml kontrast madde, 3ml/sn hızda) sonrası bulunan süreye 5,10,15 ve 20 saniye eklediklerinde elde edilen gecikme zamanlarını uygulamışlardır. İstatistiksel analiz sonucu iki metod arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Kaatee R et al. 1998). Çalışmamızda tüm olgularda renal arter ve stentleri görüntülemek için 1.5 cc/kg, 100 cc'den az olmayacak şekilde 100-130 cc kontrast madde, 2.5-3 ml/sn enjeksiyon hızında uygulandı. Olguların 7'sinde gecikme zamanı 25 saniye, 4'ünde 20 saniye ve 1 inde 10 saniye olarak belirlendi.

Çalışmamızda "post-processing" uygulanan tüm olgularda MPR, MIP, SSD ve VIE görüntüleri oluşturuldu.

MPR, aksiyel kesitlerin üst üste bindirilmesiyle oluşan koronal, sagittal veya oblik tek voksel kalın düzlemlerdir. Herhangi bir yön boyunca değişen anatomik bağlantıların gösterilmesinde oldukça iyidir. Bu çalışmamızda olguların tümünde stent intralüminal kontrastdan ayrı olarak izlendi ancak stent, kalsifikasyon ve kemik yapılar dansite açısından benzer görünümde görüntülendi. MPR görüntüleri ile metalik stent ve vasküler yapıların ilişkisi, patensisi ve stentin pozisyonu değerlendirilebilir (Kaatee R et al.1998; Kalender et al. 1990).

MIP, rekonstrükte edilmiş görüntü verisinin üç boyutlu matriksi arasına hayali ışınlar projekte ederek ve her ışın boyunca seçtiği maksimum atenüasyon değerini gri skala görüntüsüne işaretleyerek oluşturur. Her ışın tarafından karşılaşılan maksimum atenüasyon değeri iki boyutlu projeksiyonel görüntü içine kodlanır. MIP gri skalası relatif X-ışını atenüasyonunu yansıtır. Ayrıca MIP'de eşik değerin olmaması farklı atenüasyondaki yapıların değerlendirilmesini mümkün kılar.( Kalender et al. 1990). MIP vasküler kalsifikasyonun intralüminal kontrastdan ayırımında oldukça sensitiftir. Kalsiyum MIP'de SSD'ye göre 5 kat daha fazla oranda görüntülenir. Ayrıca MIP, intravasküler metalik stentlerin intralüminal kontrastdan ayırımını da sağlar (Brink et al. 1997; Rubin et al. 1994) .Biz bu çalışmamızda MIP ile tüm olgularda stent ve intralüminal kontrast ayırımını görüntüledik. Ancak tüm olgularda yüksek atenüasyona sahip olmalarından dolayı stent ile vasküler kalsifikasyon ve kemik yapılar dansite açısından benzer görünümde izlendi.

On dört olguda stent distalindeki renal arterin devamlılığı kalınlaştırılmış oblik MIP görüntülerinde izlendi. Bir olguda ise MIP görüntülerinde stent proksimalinde oklüzyon saptandı ve ancak kollateral akıma bağlı olarak stent distalindeki vasküler yapılar görüntüledi.

Tüm olgularda stent düzleminden stent referans alınarak elde edilen kalınlaştırılmış oblik MIP ve tüm tarama volümünü içeren MIP görüntülerinde vasküler yapıları değerlendirmek için kullanılan pencerelemede, stent lümeni stentin yüksek atenüasyona sahip olmasından dolayı görüntülenemedi. Geniş pencerelemede lümen daha iyi görüntüledi.

MIP'in en önemli sınırlaması, arteriyel kontrastlanmanın derecesine bağlı olmasıdır. Bizim bu çalışmamızda, renal arterlerde optimal kontrastlanmanın sağlanmadığı olgularda stent distalinde kalan vasküler yapılar daha zayıf olarak izlendi. MIP ile metalik stent ve vasküler yapıların ilişkisi, stentin pozisyonu değerlendirilebilir.

SSD görüntüleri herhangi bir kullanıcı tarafından eşik değeri seçilerek oluşturulur. Atenüasyon değeri, eşik değerinden büyük olan rekonstrükte edilmiş görüntü verisinin üç boyutlu matriksindeki vokseller beyaza ve atenüasyon değeri eşik değerinden küçük olan vokseller de siyaha ayarlanır. Böylece dijital görüntü oluşturulur. Vasküler kalsifikasyon, intralüminal kontrast ve metalik stentin atenüasyonu seçilen eşik değerin üzerinde olduğundan bu yapılar beyaz olarak görüntülenir. Stent lümeni ayırt edilemez. SSD görüntüleri ile stent yerleştirilen segment darlık veya patensisini değerlendirmek olanaklı değildir (McFarland et al. 1997; Skutta et al. 1999). Bizim çalışmamızda, tüm olgularda stent SSD görüntülerinde damarda kontur taşması şeklinde izlendi ve stent, kalsifikasyon ile intralüminal kontrast benzer görünümde izlendi.

VIE, sanal fiberoptik endoskopinin üç boyutlu perspektifidir (Neri et al. 2000). VIE, cerrahi veya girişimsel tedavinin planlanmasında preoperatif değerlendirmeyi sağlar ve tedavi takibinde non invazif bir yöntemdir. VIE ile renal arter stenozunda ostial veya lüminal daralma gösterilebilir. Ostial ve distal lümeninde bulunan ekzentrik ve kalsifiye plakların ayırımı yapılabilir. Greft veya stentleri detaylı olarak gösterir, pozisyonu ve aorta ve dalları ile ilişkisi değerlendirilebilir (Beek et al. 1997; Neri et al. 2000). Ayrıca metalik protezlerin aort lümeninden gösterilmesinde ve böylelikle patensi ve pozisyonu değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar (Rodenwaldt et al. 1997). Biz de çalışmamızda tüm olgularda VIE görüntüleri oluşturuldu. 14 olguda stent lümeni patent olarak izlendi. Bir olguda ise stent proksimalindeki oklüzyon hem aort lümeninden hem de stent lümeninden görüntüledi.

Spiral BT Anjiografinin en önemli avantajı non invazif bir yöntem olmasıdır ve arteriyel enjeksiyona gerek duyulmamasıdır. Ayrıca hızlı bir tekniktir ve kullanılan radyasyon dozu daha düşüktür ( Ruiz-Cruces et al. 1997). Spiral BT'nin en önemli dezavantajı ise kontrasta bağlı nefrotoksisite gelişimidir. Daha önceden varolan renal disfonksiyon durumlarında bu risk artmaktadır ( Parfrey et al. 1989).

Sonuç olarak; Spiral BTA, tarama parametreleri ve "post-processing" birliğinde renal arter stenozlarında intravasküler stent uygulaması sonrası, stent bütünlüğü, stent patensisi ve stent-renal arter ilişkisinin değerlendirilmesinde noninvazif bir yöntem olarak uygulanabilir.

#### **KAYNAKLAR**

- Bass JC, Prince MR, Londy FJ, Chenevert TL. Effect of gadolinium on phase-contrast MR angiography of the renal arteries. *AJR American journal of roentgenology*. 1997;168(1):261-6.
- Beek FJA, Kaatee R, Beutler JJ, van der Ven PJ, Mali WPTM. Complications during renal artery stent placement for atherosclerotic ostial stenosis. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 1997;20(3):184-90.
- Brink J. Spiral CT angiography of the abdomen and pelvis: interventional applications. *Abdominal imaging*. 1997;22(4):365-72.
- Brink JA, Heiken JP, Wang G, McEnery KW, Schlueter FJ, Vannier M. Helical CT: principles and technical considerations. *Radiographics*. 1994;14(4):887-93.
- Brink JA, Lim JT, Wang G, Heiken JP, Deyoe LA, Vannier MW. Technical optimization of spiral CT for depiction of renal artery stenosis: in vitro analysis. *Radiology*. 1995;194(1):157-63.
- De Cobelli F, Vanzulli A, Sironi S, Mellone R, Angeli E, Venturini M, et al. Renal artery stenosis: evaluation with breath-hold, three-dimensional, dynamic, gadolinium-enhanced versus three-dimensional, phase-contrast MR angiography. *Radiology*. 1997;205(3):689-95.
- Fishman EK. High-resolution three-dimensional imaging from subsecond helical CT data sets: applications in vascular imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 1997;169(2):441-3.

- Hillman BJ. Imaging advances in the diagnosis of renovascular hypertension. *American Journal of Roentgenology*. 1989;153(1):5-14.
- Kaatee R, Van Leeuwen MS, De Lange EE, Wilting JE, Beek FJ, Beutler JJ, et al. Spiral CT angiography of the renal arteries: should a scan delay based on a test bolus injection or a fixed scan delay be used to obtain maximum enhancement of the vessels? *Journal of computer assisted tomography*. 1998;22(4):541-7.
- Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology*. 1990;176(1):181-3.
- McFarland EG, Brink JA, Loh J, Wang G, Argiro V, Balfe DM, et al. Visualization of colorectal polyps with spiral CT colography: evaluation of processing parameters with perspective volume rendering. *Radiology*. 1997;205(3):701-7.
- Neri E, Bonanomi G, Vignali C, Cioni R, Ferrari M, Petrucci P, et al. Spiral CT virtual endoscopy of abdominal arteries: clinical applications. *Abdominal imaging*. 2000;25(1):59-61.
- Palmaz JC, Sibbitt R, Reuter S, Tio F, Rice W. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. *Work in progress. Radiology*. 1985;156(1):73-7.
- Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(3):143-9.
- Reimer P, Landwehr P. Non-invasive vascular imaging of peripheral vessels. *Eur Radiol*. 1998;8(6):858-72.
- Rodenwaldt J, Kopka L, Lotfi S, Grabbe E. CT-supported virtual intra-arterial endoscopy after stent implantation: phantom studies and the initial clinical results. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 1997;166(3):180-4.
- Rubin GD, Dake MD, Napel S, Jeffrey Jr RB, McDonnell CH, Sommer FG, et al. Spiral CT of renal artery stenosis: comparison of three-dimensional rendering techniques. *Radiology*. 1994;190(1):181-9.
- Rubin GD, Dake MD, Semba CP. Current status of three-dimensional spiral CT scanning for imaging the vasculature. *Radiologic clinics of north America*. 1995;33(1):51-70.
- Ruiz-Cruces R, Perez-Martinez M, MartIn-Palanca A, Flores A, Cristofol J, Martinez-Morillo M, et al. Patient dose in radiologically guided interventional

vascular procedures: conventional versus digital systems. *Radiology*. 1997;205(2):385-93.

Skutta B, Fürst G, Eilers J, Ferbert A, Kuhn F-P. Intracranial stenocclusive disease: double-detector helical CT angiography versus digital subtraction angiography. *American Journal of Neuroradiology*. 1999;20(5):791-9.

Urban B, Fishman EK, Kuhlman J, Kawashima A, Hennessey J, Siegelman S. Detection of focal hepatic lesions with spiral CT: comparison of 4-and 8-mm interscan spacing. *AJR American journal of roentgenology*. 1993;160(4):783-5.



# CLINICAL PERIODONTAL STATUS AND INFLAMMATORY CYTOKINES IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

**F. Banu ÖZTÜRK CEYHAN**

Aydın Özel Medinova Hastanesi

**Objectives:** The aim of the present cross-sectional study was to compare clinical periodontal findings as well as gingival crevicular fluid (GCF) and serum levels of tumour necrosis factor-alpha (TNF-a), interleukin-10 (IL-10), and IL-33 between women with and without gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods:** Serum and GCF samples were collected, full-mouth recordings comprising plaque index, bleeding on probing and probing depth were performed in 96 females with GDM (cases) and 65 nondiabetic pregnant females (controls). Age, smoking status, pre-pregnancy body mass index, pregnancy outcomes were recorded. Serum and GCF IL-10, IL-33, TNF-a levels were determined. **Results:** The GDM group was significantly older than the control group with an age difference of 3.27 years (mean ages were 32.05 and 28.78 years, respectively)( $p < 0,0001$ ). Plaque Index (50,0 and 30,0  $p = 0.005$ ), bleeding on probing (50,0 and 30,0  $p = 0.003$ ) values were significantly higher in the GDM group. Serum TNF-a concentrations were significantly higher in the nonGDM group than the GDM group ( $p = 0.001$ ). GCF IL-10 concentrations and total amounts were significantly higher in the GDM group than the controls ( $p = 0.004$  and  $p < 0,0001$ , respectively). **Conclusion:** Elevated GCF IL-10 levels may be a consequence of higher levels of inflammation as indicated by higher PI and BOP in the GDM group. However, the investigated clinical parameters may not have prominent effects on TNF-a and IL-33 levels. These findings provide further supportfor the importance of periodontal health during pregnancy.

## **Introduction**

Periodontal disease is an inflammatory disease of the toothsupporting tissues leading to attachment loss, bone loss, and possibly tooth loss if left untreated. Predominantly pathogenic microorganisms colonized in the subgingival area may cause

local and systemic elevations of pro-inflammatory cytokines, such as tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-10 (IL-10), resulting in periodontal tissue destruction. Association between periodontal and systemic diseases including metabolic syndrome, cardiovascular disease and diabetes have been reported (Kinane, Boucard, Group of European Workshop on Periodontology, 2008). Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as glucose intolerance with first onset or presentation in pregnancy. There is a progressive insulin resistance during the third trimester of gestation and GDM may develop if pancreas fails to respond with an appropriate increase in  $\beta$ -cell mass (Rieck & Kaestner, 2010) and insulin secretion (Buchanan, Xiang, Kjos, & Watanabe, 2007). GDM that has a prevalence of 4–10% among pregnant women is associated with significantly increased risks of maternal and infant morbidity such as preeclampsia, preterm birth, macrosomia and also the risk of developing diabetes in later life (ACOG Practice Bulletin, 2001; Xiong, Saunders, Wang, & Demianczuk, 2001; Pridjian & Benjamin, 2010). An estimated 35–60% of women with GDM will develop type 2 diabetes mellitus (DM) within 10 years (Kim, Newton, & Knopp, 2002). Type 2 DM is one of the most common chronic diseases globally (Harris, 1998). Thus, GDM is important for early identification of risk factors and early interventions to prevent later DM development in young females.

The interleukin-1 (IL-1) family of cytokines is important in destructive inflammatory disorders, such as rheumatoid arthritis and periodontitis (Barksby, Lea, Preshaw, & Taylor, 2007). IL-33 is the most recently discovered member of the IL-1 family (Schmitz et al., 2005). It has been reported that modest levels of IL-33 were detected in lipopolysaccharide-activated human monocytes (Schmitz et al., 2005). Strong evidence exists for a role of IL-33 in regulating T helper type 2 (Th2) cytokines and in stimulating mast cell development and associated pathologies. But the expression and regulation of IL-33 in periodontal tissue cells or biologic fluids have not been clarified yet. There is immune system modulation during pregnancy (Raghupathy, 1997). IL-10 seems to be a key cytokine that is fundamental to promote normal pregnancy outcomes. Recent findings show a reduction of pro-inflammatory cytokines, such as tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , and IL-6 and an increase of counter regulatory cytokines, such as IL-10 during pregnancy (Brogin Moreli, Cirino Ruocco, Vernini, Rudge, & Calderon, 2012; Taylor, Verhagen, Blaser, Akdis, & Akdis, 2006). On the other hand, pregnancy is a stressful state with increased inflammatory activity (Redman, Sacks, & Sargent, 1999), gingival inflammation (Laine, 2002; Sooriyamoorthy & Gower, 1989), and insulin resistance (Kuhl, 1991; Williams, 2003). Pancreatic  $\beta$ -cell destruction has been suggested to be related with the proinflammatory imbalance created by a sustained elevation of cytokines like IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  (Moller, 2000). High TNF- $\alpha$  levels have been related

with pregnancy complications such as preeclampsia, GDM and preterm birth may also reduce IL-10 levels (Denney et al., 2011; Raghupathy, 2001; Peraçoli, Rudge, & Peraçoli, 2007). Viable bacteria, bacterial products like lipopolysaccharide from the subgingival plaque as well as pro-inflammatory cytokines like TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , -6, -8, and C-reactive protein secreted by the inflamed periodontal tissues can enter the circulation to trigger a maternal systemic inflammatory response (Amar & Han, 2003; Garcia, Henshaw, & Krall, 2001). IL-33 is another cytokine activating innate immunity during tissue damage and infection (D'Aiuto et al., 2008; Cayrol & Girard, 2009). Current evidence shows that DM and persisting hyperglycaemia lead to exaggerated immune-inflammatory response to challenges of periodontopathogens, which cause more rapid and severe periodontal tissue destruction (Kingman & Albandar, 2002). On the other hand, infection is known to cause insulin resistance (Agwunobi, Reid, Maycock, Little, & Carlson, 2000). A relationship between periodontal disease and type 2 DM has been suggested (Agwunobi et al., 2000; Chapple, Genco, Working group 2 of joint EFP/AAP workshop, 2013). However, few studies so far have examined a possible relationship between GDM and periodontal disease (Xiong, Buekens, Fraser, Beck, & Offenbacher, 2006; Xiong, Buekens, Vastardis, & Yu, 2007; Xiong et al., 2013; Gümüş et al., 2015). It is hypothesized that maternal gingival inflammation could induce a systemic inflammatory response causing insulin resistance (Santos Tunes, Foss-Freitas, & Nogueira-Filho Gda, 2010). Such an infection-induced insulin resistance could exacerbate the pre-existing pregnancy-induced insulin resistance and impair glucose tolerance eventually leading to GDM. The aim of the present study was to evaluate the clinical periodontal status as well as gingival crevicular fluid (GCF) and serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-10, and IL-33 in women with or without GDM.

## **Materials and methods**

**2.1 Study population:** Ninety-six non-obese females with GDM (aged 22–44 years) and 65 pregnant women without GDM (aged 19–38 years) visiting the Endocrinology and Metabolism outpatient clinic, State Hospital of Aydın were recruited for this cross-sectional study between September 2012 and March 2013. The study was conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association's Declaration of Helsinki, as revised in 2008. Protocol of the study was approved by the Ethics Committee of Ege University Medical Faculty (Protocol number; 13-2/9). The study protocol was explained to each individual at the beginning of the study and written informed consent was received before enrolment in the study. The study conforms to STROBE guidelines for case-control studies (von Elm

et al., 2007). Detailed medical and dental histories were obtained from each individual before any clinical examination and biofluid sampling. GDM was diagnosed according to the criteria for the diagnosis of diabetes (American Diabetes Association, 2013). Participants who had a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) with plasma glucose measurement fasting and at 1 h, 2 h, at 24–28 weeks of gestation in women not previously diagnosed with overt diabetes were diagnosed as GDM. GDM was based on only one blood glucose value above the specified cut-off points (Fasting: 92 mg/dL (5.1 mmol/L), 1 h: 180 mg/dL (10.0 mmol/L), 2 h: 153 mg/dL (8.5 mmol/L)). Non-obese pregnant women with no known diabetes and not meeting the diagnostic criteria for GDM were included in the control group. Smoking status was determined according to the self-reports and those currently smoking as well as those who used to smoke before pregnancy were excluded from the study. GCF and serum sampling were described previously (Gümüş et al., 2015). All GCF and serum samples were stored at 40 C until the laboratory analyses and thawed immediately before assay.

**2.2. Clinical periodontal measurements:** During the 24–28 weeks of gestation, clinical periodontal measurements including probing depth (PD), plaque index (PI) and bleeding on probing (BOP) were recorded using a periodontal probe (Williams periodontal probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) at four sites (mesio-buccal, mid-buccal, disto-buccal, mid-lingual) of each tooth present, except the third molars. BOP was deemed positive if it occurred within 15 s after periodontal probing. Visible plaque accumulation was recorded dichotomously by visual examination. The measurements were conducted by three periodontists who were trained and calibrated before the beginning of the study and every 6-month during the study (ÖÖ, AA, PG). Weighted k scores were above 85% and considered nearly perfect (Landis & Koch, 1977). The endocrinologist (BCO) knew whether the pregnant woman had GDM or not and the three periodontists were blinded to the study group during the clinical periodontal measurements.

**2.3. Measurement of TNF-a, IL-10 and IL-33 in GCF and serum samples:** The pooled GCF samples from the two paper strips from each patient were eluted into 0.5 mL phosphate-buffered saline. Specific enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits for IL-10, TNF-a and IL-33 were used for quantitative analyses (eBioscience, San Diego, CA). The assays were performed according to the manufacturer's recommendations. The minimum detection limits were 1.0 pg/mL, 5 pg/mL, and 0.2 pg/mL for IL-10, TNF-a, and IL-33, respectively. Fifty microliter aliquots of GCF or serum were used for all assays and each assay was performed in duplicate.

**Statistical analysis:** A previous study, in which IL-33 levels were measured and a 20% difference was obtained, was used for statistical power calculations (Buduneli, Özçaka, & Nalbantsoy, 2012). With a power of 80% and  $\alpha = 0.05$ , the minimum number of individuals required for the comparisons was 25 for each group. The Shapiro-Wilk test for Equality of Variances indicated that the data were not normally distributed; therefore, medians and IQR are presented and distribution free statistical tests; Kruskal-Wallis test and MannWhitney U test were used to compare the study groups. Spearman correlations were performed to evaluate the relationship between clinical and biochemical data. All comparisons were based on crude analysis, without adjusting for any covariates and at a significance level of  $\alpha = 0.05$ . All statistical calculations were performed using the SPSS version 19.0 statistical software package (SPSS Version 19, Chicago, IL).

### **Results 3.1.**

**Clinical periodontal and anthropometric findings:** The GDM group exhibited significantly higher pre-pregnancy body mass index (BMI) and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) than the control group ( $p < 0.0001$ ). Fasting and 1-, 2-, and 3-h blood glucose levels were significantly higher in the GDM group ( $p < 0.0001$ ) (Table 1). Clinical periodontal measurements in the study groups are outlined in Table 2. The mean maternal age in the GDM group was significantly higher than that in the control group (32.05 and 28.78 years, respectively  $p < 0,0001$ ). Median values for PI and BOP scores were significantly higher in the GDM group ( $p = 0.005$  and  $p = 0.003$ , respectively).

**Table 1** Anthropometric parameters of the study groups.

	GDM N = 96 Mean (SD)	NonGDM N = 65 Mean (SD)	P value
Age (years)	32.05 (4.14)	28.78 (4.24)	<0.001
Pre-gestation weight (kg)	71.01 (14.96)	56.75 (6.69)	<0.001
Pre-gestation BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.63 (4.72)	21.61 (2.91)	<0.001
Fasting glucose (mmol/L)	91.39 (14.14)	82.38 (8.04)	<0.001
1. hour (mmol/L)	202.65 (21.36)	160.89 (14.56)	<0.001
2. hour (mmol/L)	176.92 (20.33)	130.37 (15.84)	<0.001
3. hour (mmol/L)	113.44 (34.15)	87.94 (15.23)	<0.001
Fasting insulin (mUL/mL)	14.5 (3.51)	11.6 (1.98)	<0.001
HOMA-IR	3.27 (0.99)	2.33 (0.44)	<0.001
Baby weight (kg)	3384.69 (418,14)	3197.5 (283,76)	=0.008
Systolic Blood Pressure	116.1 (11.18)	116.67 (9,3)	=0.792
Dystolic Blood Pressure	71.36 (8.54)	70 (8.67)	=0.691

GDM: Gestational Diabetes Mellitus group; NonGDM: Non-Gestational Diabetes Mellitus group; HOMA-IR: Homeostasis model assessment–insulin resistance; SD: Standard deviation.

**Table 2** Clinical periodontal measurements of GDM and non-GDM women.

Clinical variable	GDM N = 96 Median (IQR)	NonGDM N = 65 Median (IQR)	P value
PD (mm)	2.0(2)	2.0(1)	=0.049
BOP (%)	50.0(60)	30.0(40)	=0.003
PI (%)	50.0 (60)	30.0(50)	=0.005

GDM: Gestational Diabetes Mellitus group; Non GDM: Without Gestational Diabetes Mellitus group; PD: probing depth; BOP: bleeding on probing; PI: plaque index; IQR: Interquartile range

**3.2. TNF-a, IL-10 and IL-33 levels:** The GCF total amounts and concentrations of IL-33, TNF-a and serum concentrations of IL-10 were similar in the study groups ( $p > 0.05$ ). The GCF total amounts and concentrations of IL-10 were significantly higher in the GDM group than the nonGDM control group ( $p < 0.0001$  and  $p = 0.004$ , respectively). Serum TNF-a concentrations were significantly higher in the control than in the GDM group ( $p = 0.001$ ).

**3.3. Correlations:** GCF IL-10 levels correlated with serum IL-10 and TNF-a levels as well as with the clinical periodontal parameters PD, BOP, and PI. GCF concentrations of IL-10, TNF-a and IL-33 also correlated with each other, as well as with BOP and PI. PD significantly correlated with GCF IL-33 and TNF-a levels (data not shown).

## Discussion

The aim of the present study was to compare the clinical periodontal findings as well as GCF, serum levels of TNF-a, IL-10, and IL-33 between women with and without GDM. To the best of our knowledge, this is the first study reporting data on local and systemic inflammatory markers in relation with GDM and gingival inflammation. The GCF IL-10 concentrations were higher in women with GDM than those in the control group. The women without GDM had higher serum TNF-a concentrations than those with GDM. Obesity is linked with increased serum concentrations of TNF-a and IL-6, and these adipokines are involved in the development of insulin resistance. Moreover, obesity is a major risk factor for periodontal disease together with smoking and DM (Xie et al., 2014). Therefore, obese and smoker females were excluded from the present study. However, although obese women were excluded,

BMI was still higher in GDM group than in control group, which was not taken into account when comparing the inflammatory cytokines between the groups and this can be considered as a limitation of the study. The obtained findings are not likely generalizable to smoker or obese females. Furthermore, the present study population consisted women with rather low socioeconomical status and likewise, if the study group were with relatively high socioeconomical status the results may not be the same. Pregnancy is not a cause but a modifying factor for pre-existing periodontal disease (Laine, 2002) and clinical periodontal findings may deteriorate with increasing stage of pregnancy (Taani, Habashneh, Hammad, & Batieha, 2003; Xie et al., 2013). The newly developed periodontal pockets resolve after delivery (Moss, Beck, & Offenbacher, 2005). In a case-control study, Xiong et al. (2009) reported that women with GDM were more likely to have at least one site with BOP and the mean PD was higher in the GDM group than the controls. However, no information about plaque scores was provided. In the present study, higher BOP and PI scores, higher PD values were found in the GDM group than the non-GDM controls. The pregnant women with high-carbohydrate diet may have higher PI scores and a higher risk for GDM. The association between a low-carbohydrate diet and risk of GDM is unknown. In a recently published prospective cohort study, Bao et al. (2014) stated that women of reproductive age who follow a lowcarbohydrate diet may consider consuming vegetable and fat rather than animal sources of protein to minimize their risk of GDM. The present findings of higher PI scores and slightly higher PD in the GDM group are consistent with these reports. Dasanayake et al. (2008) stated that inflammatory mediators triggered by periodontal disease may aggravate pregnancy-induced insulin resistance and impair glucose tolerance observed in GDM. The present GDM group exhibited higher insulin resistance during pregnancy, but impairment of glucose tolerance was similar with the non GDM group. Pre-pregnancy BMI and family history of DM are known risk factors for GDM (Xiong et al., 2001). Accordingly, pre-pregnancy BMI was significantly higher in the present GDM group than the control group. Additionally, the present finding of more prevalent macrosomia and abortion in the present GDM group is in line with the previous reports linking GDM to pregnancy complications (Dasanayake et al., 2008; Xiong et al., 2001). IL-10 is one of the key cytokines acting during pregnancy, which is involved in events such as placenta formation and has a protective role on the foetal-placental unit. It inhibits secretion of inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- $\alpha$  (Mosmann & Coffman, 1989). In the present study, serum IL-10 levels were similar in the study groups, but GCF IL-10 levels were significantly higher in the GDM group. This finding suggests that the increase in GCF IL-10 levels may be related to gingival inflammation rather than GDM. Indeed, increased number of IL-10 producing T cells has been reported

before in inflamed gingiva compared with the healthy controls (Kobayashi et al., 2011) and our present findings are in line. Higher IL-10 levels in GCF might be a consequence of higher levels of inflammation at the gingival crevice, which is probably due to attempts by host to control the inflammatory process to the plaque biofilm. Coughlan, Oliva, Georgiou, Permezel, & Rice (2001) stated that increased circulating levels of TNF- $\alpha$  could exacerbate insulin resistance and favour development of GDM. Available data on serum levels of TNF- $\alpha$  is controversial as some studies reported higher levels in women with GDM (Winkler et al., 2002; McLachlan, O'Neal, Jenkins, & Alford, 2006; Gao, Yang, & Zhao, 2008) and some others reported indifferent levels (Montazeri, Nalliah, & Radhakrishnan, 2010). The present finding of higher serum TNF- $\alpha$  levels in the non-GDM group is rather unexpected and needs to be confirmed in further studies. Other effects of TNF- $\alpha$  have been described in the new-borns of diabetic and non-diabetic mothers and in other high-risk pregnancies. TNF- $\alpha$  decreases in the macrosomic offspring of mothers with GDM (Atègbo et al., 2006), and contrarily, it increases in the placenta of pregnancies that are complicated by foetal growth restriction (Holcberg et al., 2001). Increased TNF- $\alpha$  concentrations were observed in pregnant women with preeclampsia (hypertension with proteinuria) when compared with those with gestational hypertension (hypertension without proteinuria) (Brogin Moreli et al., 2012). TNF- $\alpha$  has been suggested as a marker of severity in pregnancy hypertensive syndromes (Bullon et al., 2009). The systolic blood pressure in the present non-GDM group was significantly higher than the GDM group. The present findings of higher circulating TNF- $\alpha$  levels may be related with the increase in systolic blood pressure in the non-GDM pregnant females.

### **Conclusion**

The nature and extent of a possible relationship between gingival inflammation and GDM remain to be clarified. Clinical periodontal parameters seem to be more pronounced in women with GDM. Elevated GCF IL-10 levels in the GDM group may be a consequence of higher levels of inflammation at the gingival crevice, which is likely to reflect the attempts by host to control the inflammatory process to the plaque biofilm. However, the investigated clinical parameters may not have prominent effects on TNF- $\alpha$  and IL-33 levels. Present findings provide further support for the importance of periodontal health during pregnancy.

## References

- ACOG Practice Bulletin (2001). Clinical management guidelines for obstetrici-angynecologists. (Replaces technical bulletin number 200, december 1994). Gestational diabetes. *Obstetrics and Gynecology*, 98, 525–538.
- Agwunobi, A. O., Reid, C., Maycock, P., Little, R. A., & Carlson, G. L. (2000). Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 3770–3778.
- Amar, S., & Han, X. (2003). The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Medical Science Monitor*, 9, RA291–RA299.
- American Diabetes Association (2013). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 36, S67–S74.
- Atègbo, J. M., Grissa, O., Yessoufou, A., Hichami, A., Dramane, K. L., Moutairou, K., et al. (2006). Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91, 4137–4143.
- Bao, W., Bowers, K., Tobias, D. K., Olsen, S. F., Chavarro, J., Vaag, A., et al. (2014). Prepregnancy low-carbohydrate dietary pattern and risk of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99, 1378–1384.
- Barksby, H. E., Lea, S. R., Preshaw, P. M., & Taylor, J. J. (2007). The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clinical & Experimental Immunology*, 149, 217–225.
- Brogini Moreli, J., Cirino Ruocco, A. M., Vernini, J. M., Rudge, M. V., & Calderon, I. M. (2012). Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: Aspects of interest in clinical obstetrics. *ISRN Obstetrics and Gynecology*, 2012, 230742.
- Buchanan, T. A., Xiang, A., Kjos, S. L., & Watanabe, R. (2007). What is gestational diabetes? *Diabetes Care*, 30, 105–111.
- Buduneli, N., Özçaka, Ö., & Nalbantsoy, A. (2012). Interleukin-33 levels in gingival crevicular fluid, saliva, or plasma do not differentiate chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 83, 362–368.
- Bullon, P., Morillo, J. M., Ramirez-Tortosa, M. C., Quiles, J. L., Newman, H. N., & Battino, M. (2009). Metabolic syndrome and periodontitis: Is oxidative stress a common link? *Journal of Dental Research*, 88, 503–518.

- Cayrol, C., & Girard, J. P. (2009). The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106, 9021–9026.
- Chapple, I. L., Genco, R., & Working group 2 of joint EFP/AAP workshop (2013). Diabetes and periodontal diseases: Consensus report of the joint EFP/AAP workshop on periodontitis and systemic diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(Suppl. 14), S106–112.
- Coughlan, M. T., Oliva, K., Georgiou, H. M., Permezel, J. M. H., & Rice, G. E. (2001). Glucose-induced release of tumour necrosis factor-alpha from human placental and adipose tissues in gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 18, 921–927.
- D’Aiuto, F., Sabbah, W., Netuveli, G., Donos, N., Hingorani, A. D., Deanfield, J., et al. (2008). Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 3989–3994.
- Dasanayake, A. P., Chhun, N., Tanner, A. C., Craig, R. G., Lee, M. J., Moore, A. F., et al. (2008). Periodontal pathogens and gestational diabetes mellitus. *Journal of Dental Research*, 87, 328–333.
- Denney, J. M., Nelson, E. L., Wadhwa, P. D., Waters, T. P., Mathew, L., Chung, E. K., et al. (2011). Longitudinal modulation of immune system cytokine profile during pregnancy. *Cytokine*, 53, 170–177.
- Gümüş, P., Özçaka, Ö., Ceyhan-Öztürk, B., Akcali, A., Lappin, D. F., & Buduneli, N. (2015). Evaluation of biochemical parameters and local and systemic levels of osteoactive and B-cell stimulatory factors in gestational diabetes in the presence or absence of gingivitis. *Journal of Periodontology*, 86, 387–397.
- Gao, X. L., Yang, H. X., & Zhao, Y. (2008). Variations of tumor necrosis factor- $\alpha$ , leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal*, 121, 701–705.
- Garcia, R. I., Henshaw, M. M., & Krall, E. A. (2001). Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology 2000*, 25, 21–36.
- Harris, M. I. (1998). Diabetes in America: Epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care*, 21(Suppl. 3), C11–4.
- Holcberg, G., Huleihel, M., Sapir, O., Katz, M., Tsadkin, M., Furman, B., et al. (2001). Increased production of tumor necrosis factor- $\alpha$  by IUGR human placenta. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 94, 69–72.

- Kim, C., Newton, K. M., & Knopp, R. H. (2002). Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*, 25, 1862–1868.
- Kinane, D., Bouchard, P., & Group of European Workshop on Periodontology (2008). Periodontal diseases and health: Consensus report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(Suppl. 8), 333–337.
- Kingman, A., & Albandar, J. M. (2002). Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 29, 11–30.
- Kobayashi, R., Kono, T., Bolerjack, B. A., Fukuyama, Y., Gilbert, R. S., Fujihashi, K., et al. (2011). Induction of IL-10 producing CD4+ T-cells in chronic periodontitis. *Journal of Dental Research*, 90, 653–658.
- Kuhl, C. (1991). Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes*, 40(Suppl), 18–24.
- Laine, M. A. (2002). Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontologica Scandinavica*, 60, 257–264.
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33, 159–174.
- McLachlan, K. A., O’Neal, D., Jenkins, A., & Alford, F. P. (2006). Do adiponectin, TNF $\alpha$ , leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with or without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 22, 131–138.
- Moller, D. E. (2000). Potential role of TNF- $\alpha$  in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 11, 212–217.
- Montazeri, S., Nalliah, S., & Radhakrishnan, A. K. (2010). Association between polymorphisms in human tumor necrosis factor- $\alpha$  (-308) and - $\beta$  (252) genes and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 88, 139–145.
- Mosmann, T. R., & Coffman, R. L. (1989). Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. *Advances in Immunology*, 46, 111–147.
- Moss, K. L., Beck, J. D., & Offenbacher, S. (2005). Clinical risk factors associated with incidence and progression of periodontal conditions in pregnant women. *Journal of Clinical Periodontology*, 32, 492–498.

- Peraçoli, J. C., Rudge, M. V. C., & Peraçoli, M. T. S. (2007). Tumor necrosis factor- $\alpha$  in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology*, 57, 177–185.
- Pridjian, G., & Benjamin, T. D. (2010). Update on gestational diabetes. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 37, 255–267.
- Raghupathy, R. (1997). Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunology Today*, 18, 478–482.
- Raghupathy, R. (2001). Pregnancy: Success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Seminars in Immunology*, 13, 219–227.
- Redman, C. W., Sacks, G. P., & Sargent, I. L. (1999). Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180, 499–506.
- Rieck, S., & Kaestner, K. H. (2010). Expansion of beta-cell mass in response to pregnancy. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 221, 151–158.
- Santos Tunes, R., Foss-Freitas, M. C., & Nogueira-Filho Gda, R. (2010). Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *The Journal of the Canadian Dental Association*, 76, a35.
- Schmitz, J., Owyang, A., Oldham, E., Song, Y., Murphy, E., McClanahan, T. K., et al. (2005). IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*, 23, 479–490.
- Sooriyamoorthy, M., & Gower, D. B. (1989). Hormonal influences on gingival tissue: Relationship to periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 16, 201–208.
- Taani, D. Q., Habashneh, R., Hammad, M. M., & Batiha, A. (2003). The periodontal status of pregnant women and its relationship with sociodemographic and clinical variables. *Journal of Oral Rehabilitation*, 30, 440–445.
- Taylor, A., Verhagen, J., Blaser, K., Akdis, M., & Akdis, C. A. (2006). Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor- $\beta$ : The role of T regulatory cells. *Immunology*, 117, 433–442.
- Williams, D. (2003). Pregnancy: A stress test for life. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 15, 465–471.
- Winkler, G., Cseh, K., Baranyi, E., Melczer, Z., Speer, G., Hajós, P., et al. (2002). Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 56, 93–99.

- Xie, Y., Xiong, X., Elkind-Hirsch, K. E., Pridjian, G., Maney, P., Delarosa, R. L., et al. (2013). Change of periodontal disease status during and after pregnancy. *Journal of Periodontology*, 84, 725–731.
- Xie, Y., Xiong, X., Elkind-Hirsch, K. E., Pridjian, G., Maney, P., Delarosa, R. L., et al. (2014). Prepregnancy obesity and periodontitis among pregnant females with and without gestational diabetes mellitus. *Journal of Periodontology*, 85, 890–898.
- Xiong, X., Saunders, L. D., Wang, F. L., & Demianczuk, N. N. (2001). Gestational diabetes mellitus: Prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 75, 221–228.
- Xiong, X., Buekens, P., Fraser, W., Beck, J., & Offenbacher, S. (2006). Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: A systematic review. *BJOG*, 113, 135–143.
- Xiong, X., Buekens, P., Vastardis, S., & Yu, S. M. (2007). Periodontal disease and pregnancy outcomes: State-of-the-science. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 62, 605–615.
- Xiong, X., Elkind-Hirsch, K. E., Vastardis, S., Delarosa, R. L., Pridjian, G., & Buekens, P. (2009). Periodontal disease is associated with gestational diabetes mellitus: A case-control study. *Journal of Periodontology*, 80, 1742–1749.
- Xiong, X., Elkind-Hirsch, K. E., Xie, Y., Delarosa, R., Maney, P., Pridjian, G., et al. (2013). Periodontal disease as a potential risk factor for the development of diabetes in women with a prior history of gestational diabetes mellitus. *Journal of Public Health Dentistry*, 73, 41–49.
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandenberghe, J. P. (2007). The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Medicine*, 4, e296.

# BAŞ VE BOYUN BÖLGESİ LENFADENOPATİLERİNDE İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ

**Uzman Dr. Nilüfer ARDA**

Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum Hastanesi

**Uzman Dr. Şevkiye SAĞBİL**

SSK Dışkapı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**ÖZET:** Lenf nodları, enfeksiyondan maligniteye uzanan çok geniş bir spektrumda büyüme gösterir. Bu büyüme, klinik olarak da sıklıkla, bazen de ilk saptanan bulgudur. Lenfadenopatilere tanısal yaklaşımda, ince iğne aspirasyon biyopsisi kolay uygulanabilir, non-invaziv, hızlı sonuç veren bir yöntem olarak sıklıkla tercih edilen bir sitopatolojik uygulamadır. Bu çalışmamızda, baş ve boyun bölgesinde lenfadenopati olduğu düşünülen 90 vakaya ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmıştır. Uygulama sonrasında, bazı vakalarda hafif ağrı ve hafif kanama olmuş, enfeksiyon, nekroz, tromboz gibi ciddi komplikasyonlara rastlanmamıştır. Vakaların 41'inde sitolojik ve histopatolojik tanımlar karşılaştırılmış, 49 vakada ise sadece sitolojik inceleme yapılmıştır. Lenfadenopatiye yol açan benign nedenin, enfeksiyöz mü, reaktif bir durum mu olduğu, enfeksiyöz ise ajan patojenin spesifiye edilmesi, malign ise primer mi metastatik bir malignite mi olduğu belirlenmeye çalışılmış, bilinen malignitesi olan hastalarda evreleme amacıyla da ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmıştır. Sitoloji ve histopatolojileri karşılaştırılan 41 olgunun 14'ü benign tanı almış olup, 26 olguya malignsitolojik tanı verilmiştir. 1 olguda benign ve malignproçesbirarada izlenmiştir. 14 benign olgunun 13'üne doğru tanı konmuş olup, çalışmamızda malignite için sensitivite %88.5, spesifite %93 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda tanı hatası olan olgularımızda, hataya sebep olan faktörler belirlenmiştir. İyi bir klinisyen ve tecrübeli sitopatolog iş birliği ile, vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi, ince iğne aspirasyon biyopsisi, baş ve boyun bölgesinde de tanısal açıdan oldukça anlamlı ve pratik bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:**İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Lenfadenopati, Baş ve Boyun Bölgesi

### **Fine Needle Aspiration Biopsies of Head and Neck Region Lymphadenopathies**

**ABSTRACT:** Lymph nodes enlarge in a wide spectrum ranging from infection to malignancy. This enlargement is often clinically and sometimes the firstly determined finding. In the diagnostic approach to lymphadenopathies, fine needle aspiration biopsy is a frequently preferred cytopathological practice as an easy-to-apply, non-invasive and a rapid-yielding method. In this study, fine needle aspiration biopsy was applied to 90 cases considered to have lymphadenopathy in the head and neck region. After the application, a slight pain and a slight bleeding were observed in some of the cases, without any serious complications such as infection, necrosis and thrombosis. Cytological and histopathological diagnoses were compared in 41 of the cases whereas only cytological examination was made in 49 of the cases. It was tried to determine whether the benign cause leading to lymphadenopathy was infectious or reactive or specification of the agent pathogene if it was infectious or primary or metastatic malignancy if it is malignant; and a fine needle aspiration biopsy was applied to patients with known malignancy for staging. Of 41 adult cases whose cytology and histopathologies were compared, 14 were diagnosed as benign, and 26 cases were diagnosed as malignant cytological. In only 1 case, benign and malignant processes were observed together. Diagnosis was made correctly in 13 of 14 benign cases, and in our study, the sensitivity for malignancy was determined as 88.5% whereas the specificity was 93%. In our study, the factors that caused mistake in the facts having diagnostic problems were determined. Fine needle aspiration biopsy, as in other parts of the body, is a very meaningful and practical method in the head and neck region, in collaboration with a good clinician and an experienced cytopathologist.

**Keywords:** Fine Needle Aspiration Biopsies, Lymphadenopathy, Head and Neck Region

### **GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmamızda, baş ve boyun bölgesinde lenfadenopati (LAP) olduğu düşünülen 90 palpabl kitleye ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmıştır. 90 olgunun 41'inde sitolojik tanımlar, daha sonra eksize edilen kitlelerin histopatolojik tanımlarıyla karşılaştırılmıştır. İİAB yapılan vakalarımızın 53'ü erkek, 37'si kadındır. Olgularımız 10-80 arası yaş dağılımı göstermektedir.

Baş ve boyun bölgesindeki LAP üzeri cilt, önce antiseptik-dezenfektan sıvı ile temizlendi. Sol el baş ve işaret parmakları ile LAP sabitlendi. 10cc.lik disposable en-

jektör ve 18-22 gaugeluk iğne ucu kullanıldı. Önce piston geriye çekilerek enjektörü-  
çerisine 2-3cc hava çekildi. İğne ile kitleye girildi ve kitle içerisinde, iğne değişik  
yönlerde hareket ettirildi. İğne ucunda kan görülmüş ise aspirasyon işlemi sonlandı-  
rıldı. Enjektörün pistonunu çekerek, iğne kitleden çıkarıldı. Bu bölgeye gazlı bez ile  
kompres uygulandı. Aspiratlar lamlara püskürtüldü. Kalın düşen damlalara ince  
yayma yöntemi uygulandı. Ortalama 4-5 preparat hazırlandı. H&E, PAP ve Giemsa  
ile boyandı. Eksize edilen LAP doku biyopsi materyalleri %10'luk formalinle fiske  
edildi. Parafinde bloklandı. Hazırlanan seri kesitler H&E ile boyandı.

Vakaların İİAB tanıları ile histopatolojik tanıları karşılaştırıldı. Sitolojik tanı-  
lar: benign, şüpheli malign, malign, sitolojik inceleme için yetersiz materyal şeklinde  
verildi. Benign ve malign vakalarda tiplendirme yapıldı. İİAB sonuçları şu kategori-  
lerde değerlendirildi:

Malignite İçin Sensitivite (Hastalık İçin Pozitif):%:( GP/GP+YN)x100

Spesifite (Hastalık İçin Negatif)%:( GN/GN+YP)x100

Doğruluk Yüzdesi: (GP+GN/toplam)x100

Gerçek Pozitif(GP): Malignite varlığında doğru sitolojik tanı

Gerçek negatif (GN): Malignite yokluğunda doğru sitolojik tanı

Yanlış Pozitif (YP): Benign lezyon varlığında sitolojik olarak şüpheli ya da ke-  
sin malign tanı

Yanlış Negatif(YN): Malign Lezyon Varlığında sitolojik tanının doğru olma-  
ması

Non-diyagnostik: Sitolojik inceleme için yetersiz materyal

## BULGULAR

Baş ve boyun bölgesinde LAP olduğu düşünülen 90 vakaya İİAB uygulanmış-  
tır. 90 vakanın 41'inde sitolojik ve histopatolojik tanıları karşılaştırılmıştır. 49 vakada  
ise sadece sitolojik inceleme yapılmıştır. Bu 49 vakanın 40'ı benign, 5'i malign, 2'si  
şüpheli malign, 2'si sitolojik inceleme için yetersiz olarak değerlendirildi. Benign tanı  
alan 40 vakanın 23'ü sadece benignprocess olarak rapor edildi, 17'sinde spesifik tanı  
verildi: 4 lenfadenit, 3 granümatöz LAP, 3 lipom, 2 tükrük bezinde benignmikst  
tümör ve 2 siyaladenit olmak üzere sitolojik olarak malign tanı alan 5 vakanın 2'si  
anaplastik karsinom metastazı, 1'i epidermoid karsinom metastazı, 1'i tiroglossal kist  
zemininde gelişen malign tümör olarak değerlendirildi. Bu vakalar arasında benign  
tanı alanlara medikal tedavi uygulandı. Doku biyopsileri bölümümüzde incelenen  
ancak lenf nodu haricinde olan materyaller çalışmamıza dahil edilmedi. Aspirasyon

biyopsisi ile tanı konan olgularımızın doku spesimenlerinin histopatolojik incelemesinde 14 olgu benign, 26 olgu malign, 1 olgu benign ve malign proses birlikte olarak değerlendirildi. Toplam 26 malign olgunun 6'sında primer malignite, 21 olguda metastatik malign tümör saptandı.

LOKALİZASYON	BENİGN	PRİMER MALİGN	METASTATİK MALİGN	TOPLAM
SERVİKAL	9	3	11	23
SUPRAKLAVİKULER	1	2	3	6
SUBMANDİBULER	1	-	-	1
OKSİPİTAL	1	-	-	1
RETROAURİKÜLER	-	-	1	1
BİLATERAL MULTİPL	1	1	2	4
UNİLATERAL MULTİPL	2	-	4	6
TOPLAM	15	6	21	42

**TABLO 1:** Lenfadenopatiye Neden Olan Hastalıkların Lokalizasyona Göre Dağılımları

<b>HASTANIN YAŞI VE CİNSİ</b>	<b>İİAB TANISI</b>	<b>HİSTOPATOLOJİK TANI</b>
17, E	Reaktif LAP	Reaktif LAP
23, K	Benign süreç	Reaktif LAP
38, K	Granümatöz lenfadenit	Granümatöz lenfadenit
65, E	Granümatöz lenfadenit	Tüberküloz lenfadenit
40, K	Granümatöz lenfadenit	Granümatöz lenfadenit
31, E	Reaktif LAP	Reaktif LAP
10, K	Reaktif LAP	Reaktif LAP
13, E	Reaktif LAP	Reaktif LAP
43, K	Benign süreç	Tüberküloz lenfadenit
27, K	Tüberküloz lenfadenit	Tüberküloz lenfadeniti
21, E	Akut süpuratif lenfadenit	Non-spesifik lenfadenit
20, K	Granümatöz lenfadenit	Non-spesifik lenfadenit
50, K	Tüberküloz lenfadenit	Tüberküloz lenfadeniti

**TABLO 2:**Malignite Yokluğunda Doğru Sitolojik Tanı Alan Vakalar

YAŞ,CİNS	İİAB TANISI	HİSTOPATOLOJİK TANI
46, K	Epitelyal malign tümör metastazı	Epitelyal malign tümör metastazı
57, E	Malign proçes	Hodgkin hastalığı' lenfosit predom.
50, E	AnaplastikCa metastazı	Anaplastik Ca metastazı
35, E	AdenoCa metastazı	AdenoCa metastazı
53, E	Hodgkin hastalığıI	Hodgkin hastalığı mikstsellüler
75, K	Epitelyal malign tümör metastazı	Epitelyal malign tümör metastazı
50, E	Epitelyal malign tümör metastazı	Epitelyal malign tümör metastazı
30, K	Tiroid medüller Ca metastazı	Tiroid medüller Ca metastazı
39, E	Skuamoz hücreli Ca metastazı	Skuamoz hücreli Ca metastazı
64, E	Anaplastik Ca metastazı	Anaplastik Ca metastazı
65, K	Epitelyal malign tümör metastazı	Epitelyal malign tümör metastazı
52, E	Skuamoz hücreli Ca metastazı	Skuamoz hücreli Ca metastazı
58, E	Skuamoz hücreli Ca metastazı	Skuamoz hücreli Ca metastazı
39, E	Epitelyal malign tümör metastazı	Epitelyal malign tümör metastazı
38, K	Non-Hodgkin lenfoma	Non-Hodgkin lenfoma diffüz small cleaved
65, E	Skuamoz hücreli Ca metastazı	Skuamoz hücreli Ca metastazı
80, K	Non-Hodgkin lenfoma	Non-Hodgkin lenfoma diffüz smal lcleaved
12, E	HodgkinHastalığı mikstsellüler	Hodgkin hastalığı mikst sellüler
61, E	AdenoCa metastazı	AdenoCa metastazı
50, E	Skuamoz hücreli Ca metastazı	Skuamoz hücreli Ca metastazı
46, E	Epitelyal malign tümör metastazı	Epitelyal malign tümör metastazı
40, E	Şüpheli malignite	İndiferansiye Ca metastazı
62, E	Şüpheli malignite	Paraganlioma metastazı

**TABLO 3:** Malignite Varlığında Doğru Tanı Alan Gerçek Pozitif Vakalar

AdenoCa metastazı tanısı alan 1 vakamızda primer tümör pankreasta, epitelyal malign tümör metastazı tanısı alan 2 vakada primer, nazofarinkste, anaplastik karsinom metastazı tanısı alan 1 vakada primer akciğerde, epidermoid karsinom metastazı tanısı alan bir vakada primer tümör larinkste saptandı. Malign olarak değerlendirilen 5 olgumuzda malignite nüks olup epitelyal malign tümör tanısı alan bir olgu daha önce alt dudakta karsinom, indifferansiye Ca metastazı tanısı alan 2 vakamız önceden nazofarinkste indifferansiyeCa, tiroid medüllerCa tanısı alan bir vakamız daha önce aynı tanıyı tiroid dokusunda almıştı. Skuamöz hücreli karsinom tanısı alan bir vakada larinkste, epidermoid karsinom tanısı konmuş olup, hasta parsiyel larenjektomil iidi

Çalışmamızda 23 olgu gerçek pozitif, 14 olgu gerçek negatif, 3 olgu yanlış negatif, 1 olgu yanlış pozitif olarak sonuçlanmıştır. Bu bulgularla: Malignite için sensitivite: % 88,5, spesifite % 93.0, testin doğruluk oranı % 88.0 olarak saptanmıştır. Baş ve boyun bölgesindeki lenfadenopatilere İİAB işlemi sırasında ve sonrasında erken ya da geç, önemli bir komplikasyona rastlanmamıştır. Sadece İİAB sırasında bazı vakalarda ağrı ve işlem sonrası hafif kanama olmuş, ancak kanama, gazlı bez kompresyonu ile kısa sürede önlenmiştir.

## TARTIŞMA

Lenf nodları, enfeksiyondan maligniteye uzanan çok geniş bir spektrumda büyüme gösterir. Bu büyüme klinik olarak da en sık, bazen ilk saptanan bulgulardandır. Lenf nodunda İİAB'nin uygulandığı durumlar: 1-Lenf nodunun akut, kronik, spesifik, non-spesifik iltihabi hastalıklarında tanıyı koymak ve etkeni izole etmek.2-Lenfoid dokunun primermalign tümörlerinin tanısını koymak. 3-Daha önce lenfoma tanısı alan vakalarda evreleme yapmak.4-Metastatik maligniteleri teşhis etmek.5-Daha önceden lenfoma dışında tanı konmuş bir malignneoplazmın yaygınlığını saptamak6-Debilitesi olan hastalarda, kanama ve enfeksiyon riski olmadığından tanısal amaçla uygulamak.7-Hücre kültürü, histokimyasal, immunohistokimyasal, sitomorfolojik, nükleik asit flow sitometrik, elektron mikroskopik ve moleküler hibridizasyon çalışmaları yapmak.Kline T.A, (1976) , Bibbo M,(1991),Das D.K, (1990), Pontifex A.H (1984), Sneige N (1991) ,Shaha A (1986).

Lenf bezlerinden aspirasyon işlemi oldukça kolaydır. Patologlar tarafından da uygulanabilir. Aspiratların boyanmasına ait yöntemler arasında, kurularak tespit ve ardından May-Grünwald-Giemsa ile boyama, % 95'lik alkolde tespit etme ve Papanicolaou ile boyama iki esas yöntemdir. Biz çalışmamızda preparatları kısa süre havada kurularak tespit ettikten sonra, H&E ile boyama yöntemini uyguladık. Aspirasyon biyopsilerinde H&E'nin diğer boyalardan daha üstün olduğu kullanım alanı: On-

kositlerin granülitesinin, diğer granüller ve endokrin hücrelerin sitoplazmik özelliklerinin ve diferansiyel hücrelerin keratinizasyonunun iyi görünmesidir. Shaha (1986), Layfield L.J, (1985). Sitolojik olarak lenfoid dokunun değerlendirilmesinde, preparatlarda dört önemli özellik göz önüne alınmalıdır: 1-Sellülarite derecesi. 2- Zemindeki hücrelerin özellikleri.3- Hücrelerin dizilim paterni. Ve 4-Predominant hücre tipi. Shaha A(1986)

Biz de çalışmamızda bu özellikleri dikkate alarak preparatlarımızı değerlendirdik.

Sitolojik olarak benign tanı alan vakalarımızda, aspirasyon materyalinin genellikle daha az hücre içerdiği, malign vakalarımızda aspiratların hücresel elemandan daha zengin olduğunu izledik. Kline ve arkadaşlarının 130 vakalık bir çalışmada da, benign vakalarda sellülaritenin nispeten daha az olduğu bildirilmişti. Metastatik neoplazmlarda ise yüksek sellülarite ve kötü damarlanmaya bağlı olarak aspiratlar hücreden zengindir ve genellikle kanla karışmaz Engzell U,(1971)

Lenf nodu aspirasyonlarında metastatik malign tümör, highgrade NHL ve Hodgkin hastalığında tanı doğruluğu fazladır. Low grade NHL ve lenfosit predominant tip Hodgkin hastalığında tanı koymak güçtür. Pilotti S (1993). İİAB epitelyal malign tümörlerin tanısında oldukça doğru sonuçlara götürmektedir.

26 malign olgumuzun 23üne (% 88.5) sitolojik olarak doğru tanı konmuştur. Kline ve arkadaşları 88 malign olguya % 95 doğru tanı koymuştur. S,Pilotti ve arkadaşları malignitelere doğru tanı oranını % 99.1, tiplerede doğruluğu % 96.5 olarak saptamışlardır-(<sup>45</sup>).14 benign olgumuzun 13üne (% 93) doğru sitolojik tanı kondu.19 malignmetastatik tümör vakamızın 17'sinde doğru tanı konmuş olup 16'sında (% 84,2) doğru tiplendirilmiştir.

<b>HİPERPLAZİ</b>	<b>NON-HODGKİN LENFOMA</b>	<b>HODGKİN HASTALIĞI</b>
Polimorfizm	Monomorfizm	Polimorfizm
Küçük lenfositler	Büyük lenfositler Lenfositlerde nükleoluslar	Büyük lenfositler Lenfositlerde nükleoluslar
Küçük histiyositler		Epiteloid histiyositler
Fagositler	Mitozlar	Reed-Sternberg hücreleri, eozinofiller, mitozlar

**TABLO 4:** Ayırıcı Sitomorfolojik Özellikler

<b>SİTOMORFOLOJİK ÖZELLİK</b>	<b>HİPERPLAZİ (23 vaka)</b>	<b>NON-HODGKİN LENFOMA (20 Vaka)</b>	<b>HODGKİN HASTALIĞI (8 Vaka)</b>
Reed-Sternberg hücresi		5	38
Bol mitoz		25	12
Fagositoz	30	5	12
Polimorfizm	66	45	88
Büyük lenfositler	30	65	50
Nükleolus	39	65	63
Küçük histiyosit	70	40	75
Büyük histiyosit	22	25	50
Eozinofiller	13	15	50

**TABLO 5:** Ayırıcı Sitomorfolojik Özellikler

TANI	YAZARLAR	VAKA SAYISI	TANI DEĞERİ %
Lenfadenopatiler	Kline ve ark. (1984)	340	
	Ramzey ve ark. (1985)		
		350	83
	Shaha (1986)		94
	Bizim çalışmamız (1994)	140	96
		14	93
Lenfomalar	Carter ve ark. (1988)	133	
	Gupta ve ark. (1977)	50	
	Morrison ve ark. (1952)		
	Quizilbash ve ark. (1985)	101	88
	Russel ve ark. (1983)	49	84 80
	Bizim çalışmamız (1994)	59	86
		6	90
			83
Metastatik neoplazmlar	Engzel ve ark. (1971)		
	Kline ve Neal (1976)		90
	Piccioli ve ark. (1985)		96
	Zadeiza ve ark. (1976)	257 376 71	93
	Bizim çalışmamız (1994)	72	96
		19	96

**TABLO 6:** Literatürlerden Çeşitli Yazarlara Ait Sonuçlar ve Çalışmamızla Karşılaştırılması (Bibbo M,1991)

21 metastatik malign tümör vakamızdan 5 olgu nüks malignite idi. 16 olgu ilk semptom olarak baş boyun bölgesinde LAP şeklinde ortaya çıktı (% 76 olguda ilk semptom) ve metastatik malign tümör tanısı aldı. Bu olguların primer odakları, 2 vakada nazofarinks, 1 vakada akciğer, 1 vakada larinks, 1 vakada pankreas olarak saptandı. Literatürde primer tümörü baş boyun bölgesinde lokalize olan vakaların % 68.3 - % 92.5unda servikal bölge lenf nodlarında metastaz görülmektedir.Engzel U,(1971).

Lenf nodu İİAB'lerinde yanlış negatif sonuçların nedenleri şöyle sıralanabilir:

- 1-Örnekleme hatası.
- 2-Fibrozis.
- 3-Metastatikskuamoz hücreli karsinom.
- 4-Lenfoma ve
- 5-Bazı sarkomlar

Örnekleme hatasında, aspirasyon biyopsisi işleminin deneyimi azklinikisyen ya da cerrah tarafından yapılması önemli bir faktördür. Soliter kitleden yapılan İİAB'de ufak tümör implantları geniş inflamasyon, nekroz ve yağ dokusu ile karışabileceğinden, kitlenin farklı alanlarından multipliİİAB yapılmalıdır. Geniş nekroz, fibröz doku gelişimi belirgin olan dezmoplastik lezyonlarda, materyal yetersiz olarak aspire edilebilir. Lenfomaların iyi diferansiye tiplerinin reaktif hiperplaziden, az diferansiye tiplerin metastatikmalignitelerden ayırımında, nodüler ve diffüzlenfomalarınayırımının yapılmasında önemli güçlükler vardır. Genellikle anjioimmunoblastik LAP gibi lezyonlara, İİAB ile tanı konamaz. Yanlış negatif olarak sonuçlanan 1 olgumuzda lowgradenon-Hodgkinlenfomaya ait ufak, lenfosit benzer, oldukça iyi diferansiye olan hücreler, lenfosit olarak yorumlanmış ve benignproces olarak değerlendirilerek hata yapılmıştır. Yanlış negatif sonuç aldığımız ve sitolojisini tüberküloz lenfadenit olarak değerlendirdiğimiz 1 vakamızda, histopatolojik incelemede epidermoidkarsinom metastazını ve tüberküloz lenfadenitini bir arada izledik. Laboratuvarımıza gönderilen materyalin sadece tbc olan bölgeye ait olduğu izlenimi alındı. Bu nedenle hatalı sonuca gitmemek için, lenf nodunun farklı bölgelerine girilerek bir kaç kez İİAB yapılması gerektiğine karar verdik. Bu hatayı ömekleme hatası olarak değerlendirdik.

Yanlış negatif sonuç alan, sitolojisini granüloamatöz lenfadenit olarak değerlendirdiğimiz, histopatolojik olarak epitelyalmalign tümör tanısı alan vakamızda

yaymalarda, sıkı koheziv gruplar halinde izlenen lenfohistiyositik agregatları, malignepitelyal tümör hücre adaları şeklinde yorumladık. Literatürde de bu antitelerin karıştırılıp yanlış sonuca yol açabileceğinin vurgulandığını izledik.

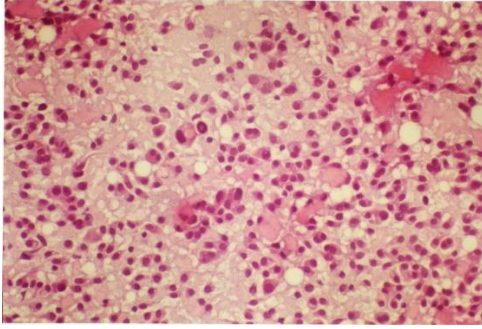
Yanlış pozitif sonuçların nedenleri şöyle sıralanabilir: 1-Benign lenfadenopati: Reaktif lenfadenopatideki histiyositler, germinel merkez hücreleri lenfoma hücreleri ile karışabilir. Reed-Sternberghücreleri ve atipik lenfositler, tbc ve enfeksiyöz mono nükleozis ile karışabilir. 2- Radyasyon etkisindeki hücreler: İrradyasyon, belirgin hücresel atipiye yol açabilir. Radyasyona bağlı anizositoz, poikilositoz, makronükleolus, kaba kromatin olabilir. 3- Yabancı hücreler: Benign görünmekle birlikte servikal lenf nodundaki heterotopik dokular, örneğin tiroid dokusu, nevüs hücreleri, metastatik folliküler Ca ya da malign melanom gibi algılanabilir.

Primer lenfoid doku lezyonlarında lenf nodu İİAB'nin yeri ve yararı konusunda pek çok farklı görüş bildirilmiştir. Daha önce lenfoma tanısı almış vakada evreleme, nüks ve tip değişikliklerinin belirlenmesinde yararı tartışılmazken, primer tümörlerinin ilk tanısı ve tiplemesinde bazı kuşkular bulunmaktadır. İİAB ile nodüler ve diffüz patern ayrımı yapılamaz. Sitolojik olarak özellikle non-Hodgkin lenfomaları sınıflandırma güçlüğü vardır. Bazı yazarlar sadece küçük ve büyük hücreli şeklinde sınıflandırılabileceğini söylerler. Ancak immunhistokimyasal ve sitomorfolojik çalışma ile kesin tipleme yapan otörler de bulunmaktadır. İİAB'nin, lenf nodunun metastatik tümörlerinin tanısındaki yararı ise tartışmasızdır. İİAB'de sonuçların doğruluk oranının arttırılabilmesi için, hastanın daha önce radyoterapi görüp görmediğinin belirtilmesi ve lenfadenit düşünülen olgularda ek olarak mikrobiyolojik kültür çalışmasının da yapılması gerekmektedir. Lenf nodunda İİAB'ye bağlı komplikasyonlar oldukça azdır. Çok nadiren hemoraji ve tromboz görüldüğü bildirilmiştir. Rodriguez, 1 hastada lenfomalı servikal lenf nodunun aspirasyonundan sonra nekroz saptamıştır. Kline ve arkadaşlarının 130 vakalık serisinde hiç bir sekel oluşmamış, enfeksiyon ve hemoraji görülmemiştir. Engzell ve arkadaşları aspirasyon biyopsisi ile metastatik karsinom tanısı alan 641 hastayı 5 yıl izlemişler ve iğne traktı boyunca rekürren tümör gelişimi saptamamışlardır. Bizim 90 İİAB işlemimiz boyunca bazı vakalarda sadece hafif ağrı ve kanama olmuş ve gazlı bez tamponuyla kısa sürede kontrole alınmıştır. Enfeksiyon, nekroz, tromboz izlenmemiştir. Lenf nodu İİAB'de lokal ya da genel anestezi işlemi uygulanmadığından anestezi komplikasyonları da görülmez.

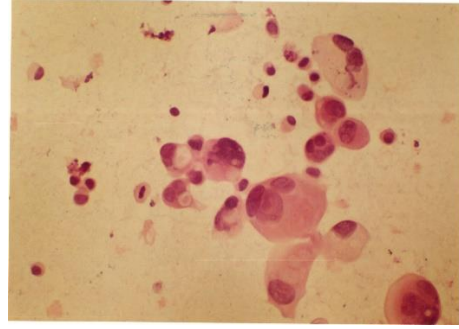
Bu tezin hazırlanması amacıyla yapılan klinikopatolojik çalışmada malignite için sensitivite % 88.5, spesivite % 93.0, testin doğruluk oranı % 88.0 şeklindeki sonuçlarımızı, literatürde bu konu ile ilgili çalışmalarla karşılaştırdığımızda sonuçlarımızın genelde paralel olduğunu, ancak vaka sayımızın literatürdeki vaka sayısından

daha az olduğunu izledik. Ancak bu çalışmalarımızı tez çalışması sonrasında da sürdürmekteyiz. Artan tecrübemizle birlikte doğruluk oranımızın daha da arttığını görmekteyiz. Sonuç olarak İİAB lenf nodunda, benign ve malign lezyonların ayrımında, gelişen immunohistokimyasal yöntemlerle de desteklendiğinde, tanısal açıdan değerli ve yararlı bir yöntemdir. Özellikle aspirasyon biyopsisi işleminin uygulanmasında ve değerlendirilmesinde tecrübeli bir klinisyen ve sitopatolog işbirliği, tanı doğruluğunda önem taşımaktadır.

1. Resim: Tiroid Meduller Ca  
Met. (H&E, X200)



2. Resim: Adenokarsinoma Met  
(H&E, X400)



## KAYNAKLAR

- Bibbo M.: Comprehensive Cytopathology, USA 1991.
- Das D.K., Gupta S.K., Datta B.N.: FNA Cytodiagnosis of Hodgkin Disease and Its Subtypes: 1- Scope and Limitations. Acta Cytol: 34-3: 329-336, 1990
- Engzell U., Jakobsson H.A., Sigurdson A.: Aspiration Biopsy of Metastatic Carcinoma in Lymph Nodes of the Neck. A Review of 1101 Consecutive Cases. Acta Otolaryngol 72: 138-147, 1971.
- Kline T.A., Neal S.H., Holroyde C.: Needle Aspiration Biopsy: Diagnosis of Subcutaneous Nodules and Lymph Nodes. JAMA 235: 2848-2850, 1976.
- Kline T.S.: Handbook of Fine Needle Aspiration Biopsy Cytology. 7<sup>th</sup> edition. 75120. 1988.
- Layfield L.J., Glasgow B.J., DuPuism H.: FNA of Lymphadenopathies of Suspected Infected Etiology. Arch Pathol Lab Med 109: 810-812, 1985.
- Pontifex A.H., FRCP (C), Klimo P.: Application of Aspiration Biopsy Cytology to Lymphomas. Cancer 53: 553-556, 1984.
- Pilotti S., DiPalma S., Alasio L.: Diagnostic Assessment of Enlarged Superficial Lymph Nodes by FNA. Acta Cytol 37-6: 853-866, 1993.
- Pontifex A.H., FRCP (C), Klimo P.: Application of Aspiration Biopsy Cytology to Lymphomas. Cancer 53: 553-556, 1984.
- Rodriguez H.P., Silver L.E., Moisa I. °. FNA of Parotid Tumors. Am J Surg 158:342-344, 1989.
- Shaha A., Webber C., Many J.: FNA in the Diagnosis of Cervical LAP. Am J Surg 152: 420-423, 1986.
- Sneige N., Dekmezian R.: Cytomorphologic, Immunocytochemical and Nucleic Acid Flow Cytometric Study of 50 Lymph Nodes by FNA. Cancer 67: 1003-7, 1991.

# FARKLI TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN HELİKOBAKTER PYLORİ ERADİKASYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Uzman Dr. Ferda CAN**

Ankara Şehir Hastanesi

**ÖZET:** H. pylori, gastrointestinal sistemde yerleşip sık karşılaşılan bir enfeksiyon nedenidir. Yıllar içinde artan sayıda çalışma yapılmasına rağmen, tedavi şeması net olarak belirlenememiştir. Dünyada %80' e yaklaşan görülme sıklığı ve malignite potansiyeli nedeniyle tıpta önemini korumaktadır.

Bu çalışmada, polikliniğimizde tedavi edilen hastalarda kullanılan tedavi protokollerinin başarılarının karşılaştırılması ve sonuçlardan yola çıkarak tercih edilmesi gereken tedavi şemalarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, 211 hasta incelendi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, semptomları, tanı tespit yöntemleri, endoskopik girişim yapılan hastaların bulguları, tedavi şemaları, eradikasyon tedavisi verildikten sonraki kontrol yöntem ve test sonuçları kaydedildi. Hastaların aldıkları tedavi şemalarının başarı oranları değerlendirildi.

Toplam 211 hastanın 97' sine poliklinik hekimi tarafından amoksisilin, klaritromisin ve ppi içeren tedavi paketi 2x1 gr amoksisilin, 2x500 mg klaritromisin ve 2x1 ppi şeklinde 14 gün verilmişti. 59 hasta tedavi olarak 2x1 gr amoksisilin, 2x500 mg klaritromisin ve 2x1 ppi içeren 14 günlük tedavi paketinin yanısıra 300 mg bizmut subsitrat içeren 60 tabletlik tedavi 2x2 veya 4x1 olacak şekilde 15 gün almıştı. Geriye kalan 55 hasta 500 mg tetrasiklin 2x1 şeklinde 14 gün, metronidazol 500 mg 2x1 14 gün ve yanında ppi 1x1 28 gün kullanmıştı.

Üç tedavi grubunun eradikasyon oranları sırasıyla %70.1, %88.1, %81.8 tespit edildi. Üç grup arasında eradikasyon oranları açısından bizmut içeren gruplar lehine anlamlı farklılık mevcuttu (p: 0.023).

Polikliniğimizde değerlendirilip tedavi verilmiş olan hastalarda bizmut içeren tedavi şemaları, bizmut içermeyen tedaviye kıyasla daha başarılı tespit edildi. Çalışma, en çok verilmiş olan tedavi protokolünün başarısının düşük olması nedeniyle bundan sonra yerini bizmut içeren tedavi şemalarının alması gerektiğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Helikobakter pylori, bizmut, tetrasiklin, metronidazol

### **Evaluation of the Effect of Different Treatment Protocols on Helicobacter Pylori Eradication**

**ABSTRACT:** Helicobacter pylori (H.pylori) is a common cause of infection. Treatment scheme of this infection has not been clearly established. Approaching 80% incidence in the world, the potential for malignancy, this infection is important in medicine. In this study, based on the success of treatment protocols used in patients in our polyclinic, the preferred treatment schemes are intended to be introduced.

211 patients were analyzed retrospectively. Patients' age, sex, symptoms, methods of diagnosis, the findings of patients who underwent endoscopic procedures, treatment schemes, methods of control and test results after eradication therapy were recorded. The success rate of the treatment scheme were evaluated.

A total of 211 patients, 97 patients were given 2x1 g amoxicillin, 2x500 mg of clarithromycin and 2x1 proton pump inhibitor (ppi) 14 days. 59 patients were treated with 2x1 g amoxicillin, clarithromycin 2x500 mg 14 days, 300 mg bismuth subcitrate 2x2 or 4x1 15 days. 55 patients were given 500 mg of tetracycline 2x1, metronidazole 500 mg 2x1 for 14 days, 300 mg bismuth subcitrate 2x2 or 4x1 15 days, 1x1 ppi for 14-28 days. The eradication rates of three treatment groups were 70.1%, 88.1% and 81.8% respectively. Eradication rates between three groups were significantly different in favor of the group containing bismuth (p: 0.023).

Patients given a bismuth-containing therapy has a greater success of eradication than the patients given non-bismuth therapy. Our study showed that the most given protocol of standart triple therapy has a lower and unacceptable eradication rate, there fore treatment protocols that have a more successful eradication rate such as bismuth containing quadruple therapy should be preferred for the patients.

**Keywords:** Helicobacter pylori, bismuth, tetracycline, metronidazole

### **INTRODUCTION**

H. pylori is one of the most common infection in the world, approximately half of the world's population carries this bacterium. The frequency of H. pylori infection changes due to race, age, socioeconomic status. The incidence of the disease is 20-50% in developed countries and 80% in developing countries (Brown, 2000:283).

H. pylori infection is associated with chronic gastritis, duodenal ulcer, gastric atrophy, intestinal metaplasia, non ulcer dyspepsia, gastric carcinoma, mucosa associated lymphoid tissue lymphoma (Crowe et al, 2007:548). Gastric atrophy and intestinal metaplasia improved with H. pylori eradication. It has been determined that the risk of developing gastric cancer can be reduced by successful treatment of the infection (Abe et al, 2012:126).

Despite numerous randomized controlled trials for the treatment of H. pylori, the definitive regimen has not yet been defined. The use of proton pump inhibitor (Ppi) is recommended due to its increase in the bioavailability of antibiotics. It is known that the effect of high dosage Ppi on eradication rates is low (Vakil, 2005:2393). According to the results of many studies; amoxicillin 2x1 g, clarithromycin 2x500 mg and ppi 2x1 7-14 days are used as a long-term triple therapy. It has been shown that 14 days of triple therapy is more effective than 7 days (Fuccio et al, 2007:553; Aragaki et al, 2002:128).

In recent years, quadruple therapy has been frequently emphasized due to increasing antibiotic resistance and treatment failure. Ppi, bismuth compound and two antibiotics are frequently recommended in quadruple therapy

Quadruple therapy is appropriate for the patients living in areas where clarithromycin or metronidazole resistance is over a rate of 15% -20%. In United States of America; single capsule containing bismuth subcitrate 140 mg, metronidazole 125 mg, tetracycline 125 mg approved by Food and Drug Administration. This capsule with ppi 2x1 has been frequently used in the treatment of H. pylori (Bazzoli et al, 2011:905).

Although histology is the most sensitive and specific method in the diagnosis of H. pylori; fecal antigen test and urea breath test can be used with sensitivity and specificity close to histopathological examination. Two tests have the advantage of quick, easy to apply rather than histopathological evaluation. According to the last consensus reports this tests can be used for diagnosis and response evaluation since they have a sensitivity above 95% (Atherton et al, 2012:646; Celle et al, 1999:118).

As in the world, there is no definitive treatment scheme of H. pylori infection in our country. H. pylori treatment is performed with triple, quadruple therapy or sequential treatment in daily practice, in our center.

The aim of this study is to compare the rates of triple and quadruple drug therapies and the eradication rates of the patients who were admitted to Ankara University Faculty of Medicine Gastroenterology outpatient clinic retrospectively.

## MATERIALS AND METHODS

This study was carried out with a retrospective analysis of patients who were admitted to Ankara University Medical Faculty Ibni Sina Hospital Gastroenterology Outpatient Clinic with the diagnosis of *H. pylori* infection.

The files of the patients who applied to our outpatient clinic were retrospectively screened via Avicenna, a hospital information system.

Patient's hospital numbers, ages, genders, *H. pylori* detection methods, endoscopic diagnosis and biopsy results, the date of detection of positivity, the treatments given for *H. pylori*, the control methods and the results after the end of the treatment, the date of control, the patient's symptoms before and after the treatment were recorded.

Patients were divided into three groups according to the treatment they received. These three groups were selected according to most frequently prescription drug groups in our outpatient clinic. The patients who received triple therapy including amoxicillin, clarithromycin and ppi were included in the first group; patients receiving quadruple therapy with amoxicillin, clarithromycin, ppi and bismuth were included in second; patients receiving quadruple therapy with tetracycline, metronidazole, ppi and bismuth were included in the third group.

The medication, dosage and therapy duration of the patients are shown in Table 1.

Table 1. Medication, dosage and therapy duration of the patients

Groups	Drugs	Dosage	Duration
Group 1	Amoxicillin 1 gr	2x1	14 days
	Clarithromycin 500 mg	2x1	14 days
	Ppi	2x1	14 days
Group 2	Amoxicillin 1 gr	2x1	14 days
	Clarithromycin 500 mg	2x1	14 days
	Ppi	2x1	14 days

Group 3	Bismuth subcitrate 300 mg	2x2 or 4x1	15 days
	Tetracycline 500 mg	2x1	14 days
	Metronidazole 500 mg	2x1	14 days
	Bismuth subcitrate 300 mg	2x2 or 4x1	15 days
	Ppi	1x1	14-28 days

H. pylori diagnosis and eradication control of the patients were performed with three methods. These three methods were endoscopic biopsy (histopathology), urea breath test and stool antigen test. Macroscopic appearance of endoscopic intervention; was interpreted as normal, edema of the antrum mucosa, edema of the antrum and corpus mucosa, duodenal ulcer, gastric ulcer, esophageal ulcer, gastric polyp or esophageal polyp.

In histopathological findings of endoscopy; the location of H. pylori, pathological inflammation, pathological activity and H. pylori intensity were present. The macroscopic appearance was classified according to the comments of the specialist performing the endoscopy.

Pathological findings were included; where the bacteria was located (antrum, corpus, both corpus and antrum), pathological inflammation, activity and bacterial load numerical value (one positive, two positive, three positive). Presence of atrophic gastritis and / or metaplasia was recorded in pathology as positive or negative. Eradication control results were recorded as positive or negative.

In this retrospective cohort study, one-way ANOVA was used to compare the treatment success rates of patients with H. pylori infection. In summarizing the results of the research; mean and standard deviation were used for continuous variables and frequency distributions and percentages were used for categorical variables. SPSS 15.0 for windows was used to perform these analyzes and  $p < 0.05$  was chosen as the margin of error.

## RESULTS

Totally 211 patients included in the study, 75 were male and 116 were female. The patients were between 18 and 81 years old. 12 patients were 65 years or older. Of the 211 patients included in the study, 199 had initial symptoms recorded in the polyclinic forms. 78 (39.2%) patients suffered from burning pain in the stomach, 38 (19.1%) had dyspeptic complaints (abdominal gas, bloating and gurgling), 12 (6%) had nausea, 4 (2%) constipation or diarrhea, 5 (2.5%), both pain and nausea in the stomach, 3 (1.5%) nausea and dyspepsia, 16 (8%) stomach pain and dyspepsia, 11 (5.5%) had halitosis and / or dryness of mouth, and 7 (3.5%) had abdominal pain. The number of asymptomatic patients was 4. 10 patients were examined for etiology of vitamin B12 deficiency and 8 patients of iron deficiency. The number of patients whose pre-treatment data whether they received prior treatment or not, was 95. Of these 95 patients, 38 (40%) had received previous treatment and 57 (60%) had not (treatment naive patients).

Of the 211 patients, 129 were diagnosed by endoscopic intervention, 53 were diagnosed by urea breath test and 29 were diagnosed by stool antigen test.

Macroscopic reports of 126 of 129 patients who underwent endoscopic intervention were obtained. In 53 of these antral mucosa was edematous, in 38 of them corpus and antrum mucosa appeared edematous, in 7 of them thin and pale mucosa, in 2 of them gastric polyp, in 1 of esophageal polyp, gastric ulcer in 13 patients and duodenal ulcer in 7 patients presence was reported. H. pylori location was indicated in histopathological materials of 127 patients.

H. pylori locations were at only antrum in 45 (35.4%) of the patients, corpus 9 (7.1%), both antrum and corpus 73 (57.5%). A positive correlation was found between bacterial load, pathological activity and inflammation of 123 patients with histopathological data ( $p < 0.001$ ). Metaplasia, one of the precancerous lesions, was detected in 22 of 123 patients. Atrophic gastritis, the leading lesion for metaplasia, was present in 32 patients. The number of patients with both metaplasia and atrophic gastritis was 13.

97 (46%) patients were given Group 1, 59 patients (28%) Group 2 and 55 patients (26%) Group 3 treatment regimens by the physician. There was no statistically significant difference between the treatment groups in terms of age and gender. Endoscopy was performed in 22 patients, urea breath test in 143 patients and antigen in stool in 46 patients for control of eradication. The time from the end of the treatment until the eradication control was 26-157 days (median 62 days). The eradication rates of the three treatment groups were as follows; 70.1% for Group 1, 88.1% for Group 2, 81.8% for Group 3. There was a statistically significant difference

between the three groups in terms of eradication rates in favor of the groups containing bismuth ( $p: 0.023$ ).

Eradication success rates of the treatment groups was shown in Figure 1.

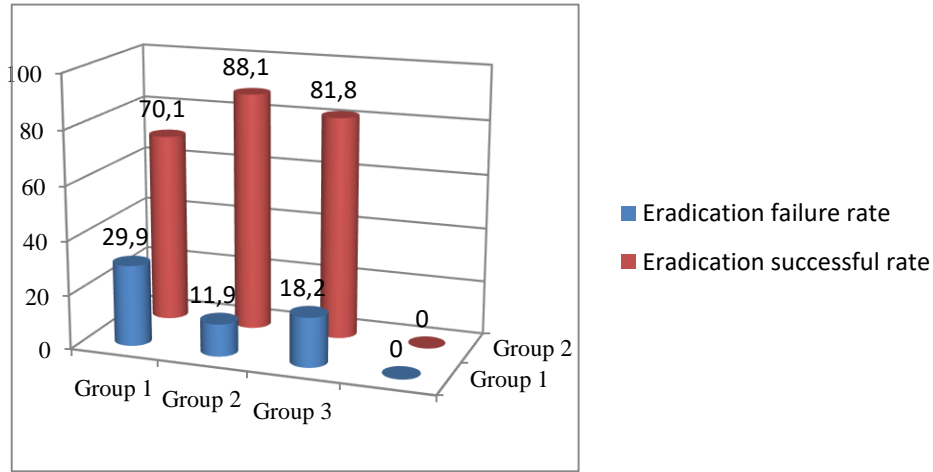


Figure 1. Eradication rates of the treatment groups

38 patients were previously treated. From these patients, 8 were given Group 1, 3 patients received Group 2 and 27 patients received Group 3 treatment. Treatment success rate in these patient groups was 50%, 100%, 74% respectively.

Number of known treatment naive patients were 57. 37 patients were treated with Group 1 treatment, 14 patients received Group 2 treatment and 6 patients received Group 3 treatment.

The success rates of eradication of treatment groups were respectively; 73%, 86% and 67%. As a result; The success rate of Group 2 treatment was higher in patients with or without previous treatment. In the naive and non-naive patients group, 80% or more targeted for hpylori was observed only in Group 2 treatment arm. Since the number of patient distributions between the treatment groups was not balanced, the difference in success rates was not statistically evaluated.

In the control evaluations after eradication, the total number of patients whose symptoms were questioned and noted was 36. Ten of these patients reported no symptoms when compared with the pretreatment period. In 20 patients, their symptoms decreased compared to pretreatment, and in 6 patients there was no change

in symptoms. Symptoms decreased or disappeared completely in 93.3% of the patients in the highest eradication group 2 treatment, in 77.8% of the patients with the second highest eradication success group 3, and in 75% of the patients with the lowest eradication rate group 1 treatment. Although symptom reduction was positively correlated with eradication success in these three groups, statistical significance was not evaluated due to the small number of patients.

## DISCUSSION

*H. pylori* is considered as a preventable infectious agents of cancer by World Health Organization. This infection retains importance in gastrointestinal system diseases due to the high incidence in both developed and developing countries. The success of *H. pylori* eradication which is a method of preventing a mortal and morbid disease such as stomach cancer was evaluated with different treatment schemes given in our outpatient clinic.

Although there are numerous studies for many protocols that can be used to treat the disease, the standard treatment scheme is not clear. In addition to triple treatment protocols that have been used for many years, recent consensus reports suggest the use of quadruple schemes due to increased antibiotic resistance. In a meta-analysis of 32 trials and 4727 patients published in Europe; the mean eradication rate was 80% with 14 days standard amoxicillin, clarithromycin and proton pump inhibitor treatment. Although the success rate of this treatment, which has 90% success in the nineties, it has nowadays %80 success which is still the acceptable limit (Calvet et al, 2011:1255). In the Maastricht IV and V consensus report, it was emphasized that the success rate with standard triple treatment was 70% in most of the studies. Alternative treatment schemes such as quadruple and sequential treatments are emphasized (Atherton et al, 2012:646, Malfertheiner et al, 2016:1).

According to the American guidelines; eradication rates were 70-85% with 10-14 days of standard triple therapy and 75-95% with 10-14 days of bismuth-containing quadruple therapy (metronidazole 250 mg 4x1, tetracycline 500 mg 4x1, bismuth subsalicylate 525 mg 4x1). Patients were recommended to receive standard 14-day treatment or quadruple treatment with bismuth. The success of 10-day consecutive treatments was reported to be more than 90%, but it was stated that the treatment was expected to be valid later (Chey and Wong, 2007:1808).

In a study of 200 patients in our country, bismuth-containing quadruple treatment (bismuth subsalicylate 300 mg 4x1, esomeprazole 40 mg 2x1, tetracycline 500 mg 4x1 and amoxicillin 1 g 2x1) with bismuth-free treatment protocol (esomeprazole 40 mg 2x1, tetracycline 500 mg 4x1, amoxicillin 1 g 2x1 and metronidazole

500 mg 3x1) were compared. Eradication rates were higher in the treatment arm containing bismuth, but not statistically significant (Kadayıfçı et al, 2012:8).

In a retrospective study of 400 patients, the success rate of standard 14-day triple treatment was 74.7%; the success rate of quadruple treatment including bismuth subcitrate, metronidazole, tetracycline and ppi for 14 days was 92.3%; the success rate of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin for 14 days was 81.2%; The success rate of quadruple treatment including bismuth subcitrate, amoxicillin, clarithromycin and ppi for 14 days was 81.5%; The 14-day ppi, amoxicillin and tetracycline-containing treatment had a success rate of 70.5%; The success rate of 5 days ppi and amoxicillin followed by tetracycline and metronidazole for 5 days was 66.6%. When the eradication rates are considered, triple and quadruple therapies containing bismuth compound have shown success above 80% which is acceptable (Bektaş, 2010: 218).

In our study; similar to the above-mentioned studies, 70.1% eradication success was observed with the classical standard triple treatment and remained below the acceptable level. In the treatment arms with bismuth, treatment success rate was 88.1% with amoxicillin, clarithromycin and bismuth; 81.8% with metronidazole, tetracycline and bismuth treatment. Contrary to some of the studies in our study with metronidazole, tetracycline and bismuth treatment had a less success than amoxicillin, clarithromycin and bismuth. Possible reason can be that metronidazole resistance in patients is higher than clarithromycin, but we could not determine the resistance rates in our retrospective study. This may be one of the limitations of the study. Another factor that caused the limitation in our study was due to incomplete filling of polyclinic forms.

If it was stated in the forms whether which eradication drugs the patients had previously taken, eradication treatment success rates could also be statistically evaluated if the eradication treatments differed between the patients who receive eradication before and naïve patients. If objective scales were used to indicate the symptoms of the patients and the change of symptoms after eradication were indicated by these scales, the effect of treatment groups on the symptoms could be clearly evaluated.

In our study, we found that the most commonly preferred treatment protocol in our outpatient clinic does not provide adequate eradication rate and that the success of the treatment can be increased with other treatments. We think that bismuth should be added to the treatment, especially since the eradication success of bismuth-free treatments is unacceptable. We think that with the more number of patients various treatment schemes should be compared.

## REFERENCES

- Brown LM. Helicobacter Pylori: Epidemiology and Routes of Transmission. *Epidemiol Rev.* 2000; 22(2): 283-97.
- Crowe SE, Makola D, Peura DA. Helicobacter Pylori Infection and Related Gastrointestinal Diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41(6): 548-58.
- Abe T, Kodama M, Murakami K, Okimoto T. Helicobacter Pylori Eradication Improves Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia in Long-Term Observation. *Digestion* 2012; 85: 126-30.
- Vakil N. Helicobacter Pylori: Factors Affecting Eradication and Recurrence. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(11): 2393-4.
- Fuccio L, Grilli D, Magrini N, Minardi ME, Zagari RM. Meta-analysis: Duration of First-Line Proton-Pump Inhibitor-Based Triple Therapy for Helicobacter Pylori Eradication. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 553-562.
- Aragaki C, Fischbach LA, Goodman KJ. Sources of Variation of Helicobacter Pylori Treatment Success in Adults Worldwide: A Meta-analysis. *International Journal of Epidemiology.* 2002; 31: 128-139.
- Bazzoli F, Celiński K, Delchier J, Giguère M, Malfertheiner P, Rivière M. Helicobacter Pylori Eradication with A Capsule Containing Bismuth Subcitrate Potassium, Metronidazole and Tetracycline Given with Omeprazole versus Clarithromycin-based Triple Therapy: A Randomised, Open-label, Non-inferiority, Phase 3 trial. *The Lancet.* 2011; 377: 905-13.
- Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Management of Helicobacter Pylori Infection. The Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012; 61(5): 646-64.
- Celle G, Savarino V, Vigneri S. The 13C Urea Breath Test In The Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection. *Gut.* 1999; 45: 118-22.
- Calvet X, Gisbert JP. Review article: The Effectiveness of Standard Triple Therapy for Helicobacter Pylori Has Not Changed Over The Last Decade, but It Is Not Good Enough. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2011; 34(11-12): 1255-68.
- Malfertheiner P et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2016;0:1–25.
- Chey William D, Wong Benjamin C.Y. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter Pylori Infection. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 1808-1825.

Kadayıfçı A, Lu MK, Polat Z, Uygun A. Comparison of Bismuth-containing Quadruple and Concomitant Therapies as A First-line Treatment Option for Helicobacter Pylori. Turk J Gastroenterol. 2012; 23(1): 8-13.

Bektaş M. Effectiveness of Different Treatment Regimens in Helicobacter Pylori Eradication: Ten-year Experience of a Single Institution. Turk J Gastroenterol 2010; 21 (3): 218-223.



# HEMORAJİK ŞOK MODELİNDE TERLİPRESSİN VE EFEDRİNİN ETKİNLİKLERİNİN ANALİZİ

**Uzman Dr. Hayri CANBAZ**

Eskişehir Yunus Emre State Hospital

**Ümit KALDIRIM**

Ankara Gulhane Military Medical Academy

**Şükrü ARDIÇ**

Ankara Gulhane Military Medical Academy

**Murat DURUSU**

Ankara Gulhane Military Medical Academy

**Mehmet ERYILMAZ**

Ankara Gulhane Military Medical Academy

**ÖZET:** Bu çalışmada karaciğer yaralanmasına bağlı deneysel hemorajik şok modelinde standart ringer laktat infüzyonu ile birlikte terlipressin ve efedrinin sağ kalım ve temel hemodinamik parametreler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Terlipressin, efedrin, ringer laktat ve kontrol grubu olacak şekilde 4 grupta toplam 36 rat ile çalışmayı planladık. Batın orta hatta abdominal insizyon sonrası karaciğerin median ve sol lateral loblarının yaklaşık %65 'i ile çıkarılarak hemorajik şok modeli oluşturuldu. Gruplar 90 dakika boyunca ortalama arter basıncı, nabız, sağkalım ve arteriyel kan gazı değerleri açısından gözlemlendi. 90 dk sonunda sağkalım oranı, terlipressin grubunda 3/9 (%33), efedrin grubunda 1/9 (%11) diğer gruplarda 0 idi. Terlipressin ve efedrin grupları arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Yalnız terlipressin ve efedrin, ringer laktat ile kontrol grubuna sağkalım açısından üstün bulundu. Doku perfüzyonu düşünülerek karşılaştırıldığında ise, terlipressin tedavisindeki grubun OAB'nin 40 mmHg'nin üzerinde, efedrin grubunun ise altında olduğu görüldü. Çalışmamızın sonuçlarına göre, hemorajik şok tedavisinde terlipressin ve efedrin alternatif bir ilaç olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Terlipressin, efedrin, deneysel, hemorajik şok, sağkalım.

### **An Analysis of the Efficacy of Terlipressin and Ephedrine in A Hemorrhagic Shock Model**

**ABSTRACT:** In this study, we aimed to assess terlipressin and ephedrine's effects, with routine Ringer's lactate infusion, on survival and basic hemodynamic parameters in an experimental hemorrhagic shock model due to liver injury. We designed the study with a total of 36 rats which divided in 4 groups as Terlipressin, Ephedrine, Ringer's lactate, and the control groups. Hemorrhagic shock model was created by subtracting about 65% of the median and left lateral lobes of the liver after an incision to the midline of the abdomen. Groups were monitored for mean arterial pressure, heart rate, survival and arterial blood gas values for 90 minutes. At the end of 90 min, survival rate in terlipressin group was 3/9 (33%) and it was 1/9 (11%) in ephedrine group. In the other groups it was 0. In terms of survival statistically significant difference is not calculated between the Terlipressin and Ephedrine groups. But terlipressin and ephedrine, found to be superior to Ringer Lactate and control groups in terms of survival. Considering tissue perfusion, the MAP of terlipressin group is higher than 40 mmHg but MAP is found to be under 40 mmHg in the ephedrine group. According to the results of this study, terlipressin and ephedrine may be an alternative drug in hemorrhagic shock treatment.

**Keywords:** Terlipressin, ephedrine, experimental, hemorrhagic shock, survival.

### **INTRODUCTION**

Trauma is one of the most significant causes of mortality worldwide (1, 2, 3). Of all trauma-associated deaths, 50-80% occur before reaching hospital (4) and it is known that 85% of trauma-associated preventable deaths are related to haemorrhage (5). Hemorrhagic shock is seen in 30% of deaths originating from trauma (2,3). The main elements of the treatment of hemorrhagic shock are control of bleeding, replacing the volume of fluid and blood products lost and protecting perfusion of the vital organs such as the brain and heart. By impairing the haemoconcentration, aggressive fluid replacement can sometimes reduce the efficacy of clotting factors, extend the bleeding time and cause the patient's general condition to worsen (2,6, 7). Research is ongoing into treatment choices directed towards reducing mortality in patients with hemorrhagic shock. As vasopressor agents used in shock treatment, low dose vasopressin infusion is known to reduce the requirement for fluid by a significant rate (8).

Although there is no recommended medication in the standard treatment of hemorrhagic shock, medications with a vasopressor effect can be used to protect perfusion of the vital organs and gain time for the patient (9). In an uncontrolled hemorrhagic shock model created after liver injury in rats, terlipressin with vasopressin analogue has been found to be superior to ringer lactate infusion alone in respect of survival (10). Thus, an increase in short-term survival is provided compared to fluid resuscitation alone (7). Ephedrine, which has a vasopressor effect, is an important medication in the treatment of shock and hypotension. Without increasing cardiac contractility, blood pressure is increased with the vasoconstrictor effect. The vasoconstrictor effect is stronger than the arterioconstrictor effect (11). It is therefore thought to be more effective in splanchnic area injuries in particular. There are a limited number of studies on the effects of medications such as vasopressin, terlipressin and ephedrine which increase blood pressure without increasing haemorrhage in cases where it is not possible to control bleeding in the early stages such as in the abdominal region in particular. In this study it was aimed to research the effects on survival and on the basic hemodynamic parameters of terlipressin and ephedrine together with standard ringer lactate infusion in an experimental hemorrhagic shock model created with liver injury.

## **MATERIAL AND METHODS**

This research was planned as an experimental, randomised controlled study. Approval for the study was granted by the Local Ethics Committee. A total of 36 male Albino Sprague Dawley rats, weighing between 350-541 gr were used in the study. Following anaesthesia, the rats were weighed on an analytic sensitive scale (Precisa®, Type 1820D, Dietikon, Switzerland). The tail artery or the left carotid artery was catheterised for continuous artery pressure monitorisation, blood sampling and for tail lateral vein fluid infusion and drug administration. Continuous monitorisation was made of artery pressure, heart-rate and survival (Figure 1). Measurements were taken of arterial blood gases, lactate level, haemoglobin and haematocrite. Saline equal to the amount of blood taken was administered intravenously. The mean arterial pressure, heart-rate and rectal temperature were recorded as basal values.

Figure 1: Continuous monitorisation was made of artery pressure, heart-rate (*Cardicap/5*<sup>®</sup> monitörü)



**Surgical and Experimental Stage:** A 3cm incision was made on the abdomen midline. Approximately 65% of the median and left lateral lobes of the liver were removed, as in the liver injury model of Matsuoka et al (12,13). The removed tissue was weighed on analytic sensitive scales. To calculate the amount of blood in the abdomen, free blood in the peritoneal cavity was swabbed up with cotton wool, weighed on the analytic sensitive scales then the weight of the dry cotton wool was subtracted. Then, the abdominal skin was sutured with 4/0 prolene. The zero minute was taken as the moment the liver injury started. The rats were randomised into 4 groups and throughout 90 mins, continuous monitorisation was made of arterial pressure and heart-rate (at 60 sec intervals). These parameters were followed for 90 mins or until the moment of death. In rats that died before 90 mins, an arterial blood gas sample was taken to measure the lactate level, haemoglobin and haematocrite at the time of death. The control group (Group 1) were administered the same amount of saline (500 mL) as the bolus dose of terlipressin. All the treatment groups (Groups 2,3 and 4) were given a 20ml/kg/hr dose of ringer lactate infusion. To Group 3, a 0.1mg/kg/min dose of ephedrine infusion was applied as described by Sinclair et al (14). To Group 4, a 50mg/kg intravenous bolus of terlipressin was administered as in the study by Bayram B et al (10) (Table 1). Arterial blood gas variables (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, SaO<sub>2</sub>, Hct, Hb, HCO<sub>3</sub>, glucose lactate, base minus) were compared.

Table 1: Study Groups

Group 1 (n=9)	Control group – no treatment applied
Group 2 (n=9)	20mL/kg/hr Ringer lactate applied
Group 3 (n=9)	0.1mg/kg/dk Ephedrine + 20mL/kg/hr Ringer lactate applied
Group 4 (n=9)	50µg/kg Terlipressin + 20mL/kg/hr Ringer lactate applied

**Time and Method of End of Life of the Animals:** In the rats of all the groups, apneic respiration and absence of pulse was accepted as death. At the end of 90 mins, any surviving rats were sacrificed with the high-dose anaesthesia method by the administration of an intraperitoneal injection of high-dose ketamine and xylazine.

**Statistical Evaluation:** For statistical analysis, SPSS for Windows v 15,0 program was used. Data were calculated statistically as mean  $\pm$  standard deviation (SD). To compare the difference between two measurements, the Wilcoxon Sign Rank Test was used and differences between the groups were examined with the Kruskal-Wallis and Mann Whitney U tests. For the analysis of the correlation of variables between groups, Spearman's test was used. The duration of survival, survival rates and differences in duration of survival between groups were evaluated with the Kaplan-Meier method. A value of  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

## RESULTS

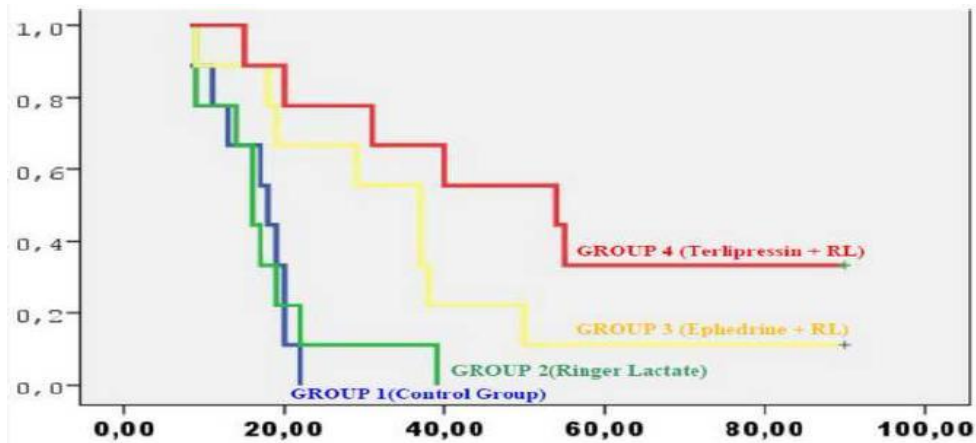
In the comparison of all the parameters obtained in the study, a statistically significant difference was determined between the groups in the duration of survival at 1, 10, 15 and 20 mins of SAP at 10, 15, 20 and 25 mins of DAP and at 1, 10, 15, 20, 25 and 35 mins of mean arterial pressure ( $p < 0.05$ , Table 2). A significant difference was determined between all the groups in terms of duration of survival ( $p = 0.003$ ). This difference was between Group 1 and Group 4 and Group 2 and Group 4 (Table 2 and Figure 2). A significant difference was also found in respect of duration of survival between Group 1 and Group 2 ( $p = 1$ ) and Group 3 and Group 4 ( $p = 0.93$ ). From 90 minutes onwards, while mortality in Groups 1 and 2 was 100%, the mortality rate was 89% in Group 3 and 67% in Group 4, although this result was not statistically significant.

Table 2. Duration of survival with MAP values

	duration (mins)	Group 1		Group 2		Group 3		Group 4		P*
		n	mean±SD	n	mean±SD	n	mean±SD	n	mean±SD	
Duration of Survival		9	16.46±4.67	9	17.88±8.97	9	36.33±23.73	9	53.86±30.18	0.003 <sup>1</sup>
MAP	1	9	16.22±4.90	9	27.14±14.68	9	26.18±8.41	9	24.00±8.12	0.028
	10	8	9.20±5.35	7	12.00±4.16	8	24.00±2.76	9	33.59±5.20	0.004
	15	6	7.38±3.51	6	7.05±3.30	8	20.54±11.90	9	41.03±36.02	0.018
	20	3	2.00±3.46	2	6.66±4.24	6	21.00±6.61	8	46.25±37.54	0.024
	25	0	00	1	9.66±00	6	15.00±6.21	7	52.80±35.87	0.047
	35	0	00	1	8.00±00	5	11.6±7.72	6	49.00±28.82	0.036

\* Kruskal Wallis testi  
Group 1-4: P=0.02, Group 2-4: P=0.03 (Bonferoni corrected Mann Whitney U test)

Figure 2 : Total survival rates of the groups according to the duration of survival (Comparison with Kaplan-Meier method)



**Comparison between the groups of the 10 minute values.** On comparison of the 10 minute values between all the groups, a statistically significant difference was determined in the MAP values (Table 3) A reduction was determined in the Hb, Htc and pH values of all the groups and an increase in the lactate values. In the comparison within the groups, the starting haemoglobin, haematocrite and pH values were significantly low compared to the exit values and the lactate value was found to be significantly high (p=0.008, Table 4).

Table 3. Mean arterial pressure at the 10th minute

	10 min MAP (mmHg)	
	n	mean ± SD
Group 1	9	9.20 ± 5.35
Group 2	9	12.00 ± 4.16
Group 3	9	24.00 ± 2.76
Group 4	9	33.59 ± 5.20
P	0.004	
Group 1-3	*P=0.036	
Group 2-3	P=0.066	

\* Bonferoni corrected Mann Whitney U test

Table 4. Haemoglobin, haematocrite, lactate and pH

	Group 1		Group 2		Group 3		Group 4	
		P*		P*		P*		P*
Starting Hgb (g/dl)	15.11±1.86	0.008	16.06±0.65	0.008	15.36± 0.73	0.008	15.13± 1.48	0.008
Exit Hgb (g/dl)	8.91±2.54		7.10±2.41		6.82±1.95		6.16±2.78	
Starting Htc (%)	43.33±6.12	0.008	47.44±2.12	0.008	45.22±2.10	0.008	44.55±4.61	0.008
Exit Htc (%)	26.22±7.47		20.77±7.25		20.11±5.77		16.00±8.21	
Starting Lactate	1.74±0.85	0.008	1.29±0.35	0.008	1.56±0.30	0.008	1.83±0.49	0.008
Exit Lactate	6.38±3.00		7.19±2.49		7.63±1.24		6.59±3.11	
Starting Ph	7.31±0.03	0.008	7.32±0.03	0.008	7.31±0.04	0.008	7.36±0.20	0.008
Exit Ph	6.86±0.23		6.92±0.11		6.79±0.15		6.73±0.28	

\* Wilcoxon Signed Ranks test

**The relationship between the duration of survival and the amount of bleeding:** When each group was examined separately, there was a significant relationship between the duration of survival and the amount of bleeding ( $p<0.05$ ). In all the groups a positive, moderate level ( $r=0.393^*$ ) statistically significant relationship was determined between the amount of bleeding and the duration of survival ( $p=0.018$ ).

**The relationship between duration of survival and blood pressure:** A statistically significant relationship was determined with a positive, moderate level ( $r=0.377$ ) correlation between the duration of survival and the 1st minute MAP ( $p=0.023$ ). A statistically significant relationship was determined with a positive, moderate level ( $r=0.552$ ) correlation between the duration of survival and the 5th minute MAP ( $p<0.001$ ). Between the 10th minute MAP and duration of survival, a positive, strong level ( $r=0.754$ ) statistically significant relationship was determined ( $p<0.001$ ). Furthermore, between the 15th, 20th, 25th, 30th, 35th, 40th, 45th and 50th minute

MAP and the duration of survival, a positive, strong ( $r>0.70$ ) statistically significant relationship was determined ( $p<0.05$ ) (Table 5).

Table 5. The correlation values between the duration of survival and MAP in all the groups.

1st min MAP	r	0.377*	30th min MAP	r	0.890*
	P	0.023		P	0.000
	N	36		N	13
5th min MAP	r	0.552*	35th min MAP	r	0.918*
	P	0.000		P	0.000
	N	36		N	12
10th min MAP	r	0.754*	40th min MAP	r	0.913*
	P	0.000		P	0.002
	N	32		N	8
15th min MAP	r	0.879*	45th min MAP	r	0.867*
	P	0.000		P	0.012
	N	29		N	7
20th min MAP	r	0.827*	50th min MAP	r	0.867*
	P	0.000		P	0.012
	N	19		N	7
25th min MAP	r	0.797*	* Spearman's testi		
	P	0.001	r:correlation coefficient; ( $r<0.25$ weak. $r=0.25-0.70$ moderate. $r>0.70$ strong relationship)		
	N	14			

When the correlation between MAP and duration of survival was examined within the groups, in the control group a positive, strong level ( $r=0.826$ ) statistically significant relationship was determined ( $p=0.011$ ) (Table 4.8.3). In addition, in the control group, a positive, strong ( $r=0.880$ ) statistically significant relationship was determined between the 10th minute systolic arterial pressure and duration of survival ( $p=0.004$ ) (Table 6). In Group 2, a positive, strong ( $r>0.70$ ) statistically significant relationship was determined between duration of survival and 0 min MAP and 0 min pulse ( $p<0.05$ ). In Group 3, a positive, strong ( $r=0.728$ ) statistically significant relationship was only determined between the 1st minute pulse value and duration of survival ( $p=0.026$ ). In Group 4, there was a positive, strong ( $r>0.70$ ) statistically significant relationship between duration of survival and SAP, DAP and MAP at 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 and 40 minutes ( $p<0.05$ ) (Table 7). The comparison of MAP between the groups is shown as a graph and it is noticeable that the course of Group 4 MAP is over 40mmHg.

Table 6. Correlations in Groups 1, 2 and 3 between duration of survival and pulse, systolic, diastolic and mean arterial blood pressure

		Survival duration	
Group 1	1st min PULSE	r	0.686*
		P	0.041
		N	9
	10th min MAP	r	0.826*
		P	0.011
		N	8
10th min SAP	r	0.880*	
	P	0.004	
	N	8	
Group 2	0 min MAP	r	0.700*
		P	0.038
		N	9
	0 min PULSE	r	0.744*
		P	0.022
		N	9
Group 3	1st min PULSE	r	0.728*
		P	0.028
		N	9

\* Spearman's test (r<0.25 weak, r=0.25-0.70 moderate, r>0.70 strong relationship)  
r: correlation coefficient

Table 7. Correlations within Group 4 between duration of survival and SAP, DAP and MAP

duration (min)	SAP	Duration of survival	duration(min)	MAP	Duration of survival	duration (min)	DAP	Duration of survival
5.	r	0.665*	5.	r	0.780*	5.	r	0.695*
	P	0.003		P	0.013		P	0.038
	N	9		N	9		N	9
10.	r	0.763*	10.	r	0.763*	10.	r	0.715*
	P	0.017		P	0.017		P	0.030
	N	9		N	9		N	9
20.	r	0.903*	20.	r	0.903*	20.	r	0.884*
	P	0.002		P	0.002		P	0.004
	N	8		N	8		N	8
30.	r	0.935*	30.	r	0.889*	30.	r	0.869*
	P	0.002		P	0.007		P	0.002
	N	7		N	7		N	7
40	r	0.880*	40	r	0.880*	40	r	0.941*
	P	0.021		P	0.001		P	0.005
	N	6		N	6		N	6

\* Spearman's test (r<0.25 weak, r=0.25-0.70 moderate, r>0.70 strong relationship)  
r: correlation coefficient

## DISCUSSION

Although no standardisation has been achieved in an uncontrolled HS model, trauma patients respond well clinically (15). In a liver injury model by Matsuoka et al, 65% of the left median and lateral lobe was removed and 87% survival rate was reported in the shock period (12, 13). In a study by Holcomb et al, in which 60%±6.7% was removed by measurement of the median lobe, at 30 mins survival was 50% shorter (16). Bayram et al determined the survival rate as 42.8%. In the current study, survival rates at the 30th minute were determined as 36% for the total of all the groups, 11% in the ringer lactate group, 55.56% in the ephedrine group and 77.78% in the terlipressin group. The differences between survival rates of previous experimental studies have been evaluated as effective. As there has been less effect on the haemodynamic parameters in studies of hemorrhagic shock in rats, the MAP for all groups at the end of the stabilisation period of anaesthesia using urethane/chloralose has been found to be higher than for those using ketamine (17) and sodium pentobarbital (12, 13, 18) (19). While the initial MAP was measured as 114.2 ± 11.69 mmHg by Bayram et al using urethane/chloralose, as 85.5±11.8 mmHg by Holcomb et al using ketamine, in the current study, it was measured as 66.20±13.90 mmHg. There was no statistically significant difference between the groups in terms of initial heartrate, SAP, DAP and MAP. However, it was evaluated in this study that this fall was created by the anaesthesia effect and was successful whereas the subsequent drop was due to hemorrhagic injury applied suddenly and quickly. An important indicator of mortality and morbidity in patients with trauma-related patients is hypotension (20). When the relationship between hypotension and cardiac collapse is considered, it was reported in a study by Rosemurgy that no patients requiring cardiopulmonary resuscitation survived at the trauma scene or during transfer (21). Therefore, as the most important aim is to prevent the development of cardiac arrest after trauma, it is necessary to correct prolonged hypotension in order to achieve this (22, 23). As in the correction of the cytokine profile, for reasons of longer-term effect and ease of application, terlipressin is known to be more advantageous on the haemodynamic parameters, especially in hypotension (24). In the current study, when all the groups were examined separately, terlipressin affected haemodynamic parameters with a stronger correlation with duration of survival compared to the other groups. An initial bolus of isotonic crystalloid infusion (adults 2-3L, children 20ml/kg) and then evaluation of the patient response is recommended in the trauma guidelines for haemorrhaging patients (25). In the control group of the current study, the mean amount of bleeding was determined as 10.7 gr (range, 6.30-18.90 gr) and the mean duration of survival as 18.00 mins (range, 8.20-22.00 mins). Whereas in the group to which ringer lactate was administered at a dose of 20ml/kg/hr, the mean amount of bleeding was

determined as 13.50 gr (range, 8.80-20.40 gr) and the duration of survival as 16.00 mins (range, 9.00-39.00 mins). The rate of bleeding was determined as 0.59gr/min in the control group and 0.84 gr/min in the ringer lactate group. Thus it can be considered that the administered dose of 20ml/kg/hr of ringer lactate therapy decreased the duration of survival and increased the amount of bleeding. Terlipressin significantly reduced the pulse and this effect has been determined to become even more evident with the administration of terlipressin at a high dose (10, 26, 27). The bradycardic effect which occurs with vasopressin and terlipressin increasing the vagal tonus and decreasing the sympathetic tonus was observed in the subjects of the terlipressin group in the current study in the significant increase in mean arterial pressure. Ephedrine is an important medication in the treatment of shock and hypotension. Without increasing cardiac contractility, blood pressure is increased with the vasoconstrictor effect. The vasoconstrictor effect is stronger than the arterioconstrictor effect (11). The statistically significant difference observed in the 10th minute MAP values of Group 1 (control) and Group 3 (ephedrine +ringer lactate) was evaluated as due to the effect of the ephedrine. In addition, Group 3 (ephedrine+ringer lactate) and Group 4 (terlipressin+ringer lactate) were similar in respect of duration of survival and no significant difference was seen between them. When it is considered that 11% (1/9) of the subjects in Group 3 and 33% (3/9) of the subjects in Group 4 survived for 90 minutes, the difference may be significant clinically. On the graphic representation, it is noticeable that although the MAP course of Group 3 was below 40mmHg, the MAP course of Group 4 was over 40mmHg. When this difference is considered by observation of tissue perfusion, terlipressin comes to the fore. In the evaluation of the presence and severity of shock, it has been stated that base deficit and/or lactate levels could be of use (28). According to the results of the current study, obtained from arterial blood gas tests which conform with literature and support the development of acidosis associated with hemorrhagic shock, it was determined that in all the groups in the period from the beginning of the study to the end or to the death of the subject, a reduction was seen in the haemoglobin, haematocrite and pH values and an increase was determined in the lactate level. However, no statistically significant difference was determined between the groups in respect of the pH and lactate levels at the beginning and the end of the experiment. Some studies have stated that although vasopressin and terlipressin increased MAP, lactate levels did not change (7, 10, 27, 29). It has been reported that although the application of high doses of terlipressin such as 20-50 microgram/kg reduce arterial blood flow and intestinal perfusion, a greater increase is made in blood pressure at low doses (27). In abdominal trauma, when bleeding decreases, so the need for fluid also decreases (10, 27). In the current study, especially in the first 50 minutes, a positive statistically

significant relationship was determined between the duration of survival and SAP, DAP and MAP ( $p < 0.001$ ).

### **CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS:**

The results of this study showed that in terms of survival, terlipressin and ephedrine were more beneficial than Standard ringer lactate therapy in the treatment of hemorrhagic shock. Although no statistically significant difference was determined between the terlipressin and ephedrine groups, the positive findings of terlipressin were stronger. Despite there being no recommendation of any medication in the guidelines for hemorrhagic shock treatment, these types of medication which increase peripheral vascular resistance can be considered to have positive effects in hemorrhagic shock, particularly in haemorrhages where pressure cannot be applied. However, there is a need for further studies on both medications with more extensive series.

**Limitations:** In the preoperative period of the current study, apart from arterial blood gas analysis for the evaluation of the long-term effect of terlipressin and ephedrine treatment, cytokine level was not assessed, organ function tests were not made and there was no histopathological examination.

### **REFERENCES**

1. Deakin, CD, Hicks, IR, Pre-hospital fluid management in major trauma. *Journal of Accid Emerg Med* 1994;11:154-157.
2. Kwan, I, Bunn F, Roberts I, On behalf the WHO Pre-hospital trauma care steering committee. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2009.
3. Roberts J, Evans P, Bunn F, Kwan I, Crowhurst E, Is the normalisation of blood pressure in bleeding trauma patients harmful? *Lancet* 2001;357:385-387.
4. Ertekin C, Multipl Travmalı Hastaya yaklaşım, *Yoğun Bakım Dergisi*, 2(2), s77-87, 2002.

5. Kelly JF, Ritenour AE, McLaughlin DF, Bagg KA, Apodaca AN, et al, Injury severity and causes of death from Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom: 2003-2004 versus 2006, *The Journal of trauma*, 2008;64(2):21-26.
6. Tien H, Nascimento BJ, Callum J, Rizoli S, An approach to transfusion and hemorrhage in trauma: current perspectives on restrictive transfusion strategies. *Can J Surg* 2007;202:209.
7. Raedler C, Voelckel WG, Wenzel V, Krismer AC, Schmittinger CA, Herrff H, Mayr VD, Stadlbauer KH, Lindner KH, Königsrainer A, Treatment of uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma: fatal effects of fluid resuscitation versus improved outcome after vasopressin. *Anesth Analg* 2004;98:1759-1766.
8. Cohn SM, McCarthy J, Stewart RM, Janos RB, Dent DL, Michalek JE, Impact of low-dose vasopressin on trauma outcome: prospective randomized study. *World J Surg* 2011;35(2):430-9.
9. Voelckel WG, Convertino VA, Lurie KG, Karlbauer A, Schöchl H, Lindner KH, Trimmel H, Vasopressin for hemorrhagic shock management: revisiting the potential value in civilian and combat casualty care. *J Trauma* 2010;69:69-74
10. Bayram B, Hocaoglu N, Atilla R, Kalkan Ş, Effect of terlipressin in a rat model of severe uncontrolled hemorrhage via liver injury. *Am J Emerg Med*. 2012;30(7):1176-82.
11. Eldor J, Ephedrine in the initial treatment of hemorrhagic shock. *Med Hypotheses*.1991;35:250-2.
12. Matsuoka T, Wisner DH, Uncontrolled hemorrhage from parenchymal injury: Is resuscitation helpful? *Journal of Trauma* Volume 1996;40(6): 915-922.
13. Matsuoka T, Hildreth JBA, Wisner DH, Liver injury as a model of uncontrolled hemorrhagic shock: Resuscitation with different hypertonic regimens. *Journal of Trauma* 1995;39(4): 674- 80.
14. Sinclair MD, Dyson DH, The impact of acepromazine on the efficacy of crystalloid, dextran or ephedrine treatment in hypotensive dogs under isoflurane anesthesia. *Vet Anaesth Analg* 2012;39:563-73. doi: 10.1111/j.1467-2995.2012.00766.x.
15. Lomas-Niera JL, Perl M, Chung CS, Ayala A, Shock and Hemorrhage: An Overview of Animal Models, *Shock*, 24, s33-39, 2005.

16. Holcomb JB, Pusateri E, Baskin TW, Ellison RW, Macaitis JM, Brinkley W, Sondeen JL, Hemodynamic and metabolic effects of resuscitation in an uncontrolled hemorrhage model of severe rat liver injury *Curr Surg* 2000;56: 423-427.
17. Lu YQ, Cai XJ, Gu LH, Wang Q, Huang WD, Bao DG, Experimental study of controlled fluid resuscitation in the treatment of severe and uncontrolled hemorrhagic shock *J Trauma*. 2007;63: 798-804.
18. Nan X, Xi-Chun W, You-Fang D, Ren L, Kun-Lun T, Effect of Initial Fluid Resuscitation on Subsequent Treatment in Uncontrolled Hemorrhagic Shock in Rats, *Shock*, 21(3), s276–280, 2004.
19. Kalkan S, Aygoren O, Akgun A, Gidener S, Guven H, Tuncok Y, Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42: 945-954.
20. Heckbert SR, Vedder NB, Hoffman W, Winn RK, Hudson LD, et al, Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients, *The Journal of trauma*, 1998;45(3):545-549.
21. Rosemurgy AS, Norris PA, Olson SM, Hurst JM, Albrink MH, Prehospital traumatic cardiac arrest: The cost of futility. *J Trauma* 1993;35:468-73, 468-474.
22. Stadlbauer KH, Wagner-Berger HG, Krismer AC, Voelckel WG, Konigsrainer A, Lindner KH, Wenzel V, Vasopressin during uncontrolled hemorrhagic shock: Less bleeding below the diaphragm more perfusion above. *Anesth Analg* 2005;101:830.
23. Shoemaker WC, Peitzman AB, Bellamy R, Bellomo R, Bruttig SP, Capone A, Dubick M, Kramer GC, McKenzie JE, Pepe PE, Safar P, Schlichtig R, Sevringhaus JW, Tisherman SA, Wiklund L, Resuscitation From Severe Hemorrhage, *Crit. Care Med.*, 24(2), s12-23, 1996.
24. Lee CC, Chang J, A comparison between vasopressin and terlipressin in the resuscitation uncontrolled hemorrhagic shock. *Shock* 2008;29(7): 1-120
25. American College of Surgeons, Committee on Trauma. Advanced trauma life support for doctors. 7th ed. Chicago: American College of Surgeons; 2004.
26. Oberti F, Veal N, Kaassis M, Pilette C, Rifflet H, Trouve R, Cales P, Hemodynamic effects of terlipressin and octreotide administration alone or in combination in portal hypertensive rats. *Journal of Hepatology* 1998;29: 103-111.
27. Asfar P, Pierrot M, Veal N, Moal F, Oberti F, Croquet V, Douay O, Gallois Y, Saumet JL, Alquier P, Cales P, Low-dose terlipressin improves systemic and

splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. Crit Care Med 2003;31(1): 215-20

28. Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, et al, Advanced trauma life support. 8th edition. The evidence for change. J Trauma. 2008 Jun;64(6): 1638-50.
29. Voelckel WG, Raedler C, Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Schmittinger CA, Herff H, Rheinberger K, Königsrainer A., Arginine vasopressin but not epinephrine. improves survival in uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma in pigs. Crit Care Med 2003;31: 1160–1165.



# ICD-10 KODLAMA SİSTEMİNİN KULLANIŞLILIĞI, ÜROGENİTAL HASTALIK YÜZDELERİ VE İLGİLİ KODLARIN KULLANIM ORANLARI

**Dr. Hüseyin KOCAN**

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi

## **ABSTRACT:**

**Background:** The ICD-10 coding system is commonly used in organizations providing health services in many countries. This coding system used for diagnosis of diseases is standardized for national and international diagnoses with the aim of determining incidence rates for diseases and acting as a guide for determination of health policies.

**AIM:** To determine the amount of ICD-10 diagnosis codes used for all patients **attending** our hospital in a 1-year period, the rates of ICD-10 related to urogenital system diseases and the distribution of urogenital system diseases.

**Materials and Methods:** From 15/04/2018 to 15/04/2019, a total of 3,764,124 ICD-10 codes were recorded for diagnosis and treatment in all units of Kanuni Sultan Süleyman Education and Research Hospital. Of these, 174,448 (5%) were ICD-10 codes for the urogenital system and urogenital diseases and unused codes were recorded.

**Results:** Of the 196 ICD-10 codes related to urogenital diseases, 43 (22%) were not used, with 5% of total codes within a 1-year period related to urogenital system diseases and of these 50% were related to infectious diseases.

**Conclusion:** ICD coding at our hospital mostly uses main diagnostic codes. The use of sub-diagnostic codes is very low. To resolve the difficulties in using sub-diagnostic codes and to standardize WHO practices, ICD code practical certification programs for health personnel will contribute to providing accurate data nationally and internationally.

**Keywords:** ICD-10 code; urogenital system diseases; WHO, epidemiology

## Usability of ICD-10 Coding System, Urogenital Disease Percentages and Use Rates for Related Codes

### ÖZET:

**Arka Plan:** ICD-10 kodlama sistemi bir çok ülkede sağlık hizmeti sunan kuruluşlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalıkların tanısında kullanılan bu kodlama sistemi ulusal ve uluslararası tanıları standarize etmesi amaçlanarak hastalıkların görülme oranlarını belirlenmesinde ve sağlık politikalarının belirlenmesinde yol gösterici olabilmesi amaçlanmıştır.

**Amaç:** 1 yıllık süreçte hastanemize başvuran tüm hastalar için kullanılan ICD-10 tanı kodlarının miktarı, ürogenital sistem hastalıklarıyla ilgili ICD-10 oranları , ürogenital sistem hastalık dağılımını belirlemektir.

**Materyal Metod:** 15/04/2018-15/04/2019 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tüm birimlerinde tedavi olan ve bunların tanı ve tedavisinde kullanılmış olan toplam 3.764.124 ICD - 10 Kodları kayıt altına alındı. Ürogenital sistem için kullanılan 174.448(%5) ICD-10 kod ve ürogenital hastalıklar için belirlenmiş olan ve hiç kullanılmayan kodlar kayıt altına alındı.

**Sonuçlar:** Ürogenital hastalıklar ile ilgili 196 ICD-10 kodlama sisteminden 43(%22) tanesinin kullanılmadığı, 1 yıllık süreçte toplam kodlama sisteminin %5 i ürogenital sistem hastalıklarıyla ilgili olduğu ve bunun %50 oranında enfeksiyon hastalıklarıyla ilgiliydi.

**Sonuç:** Sonuçlarımız diğer çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir ve ICD kod kullanımını benzer nedenlerden ana tanı kodlarında yoğunlaşmaktadır. WHO'nün standartize edeceği ICD-10 kod kullanımını sertifikasyon programları düzenlenmesi ulusal ve uluslar arası doğru verilerin sağlanmasına katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** ICD-10 kod; urogenital sistem hastalıkları;WHO; epidemiyoloji

### INTRODUCTION

The International Classification of Disease (ICD) system was developed for accurate follow-up of diseases in a population. Studies about coding related to diseases extend back to 1763.<sup>1</sup> In 1948, the World Health Organization (WHO) gained responsibility for an international coding system for diseases.<sup>1,2</sup> Historically updated, the developed ICD coding system was published as ICD-10 in 1992.<sup>2</sup> This coding system used for diagnosis of diseases aimed to standardize national and international disease diagnoses. Additionally, this system aimed to add convenience to many areas

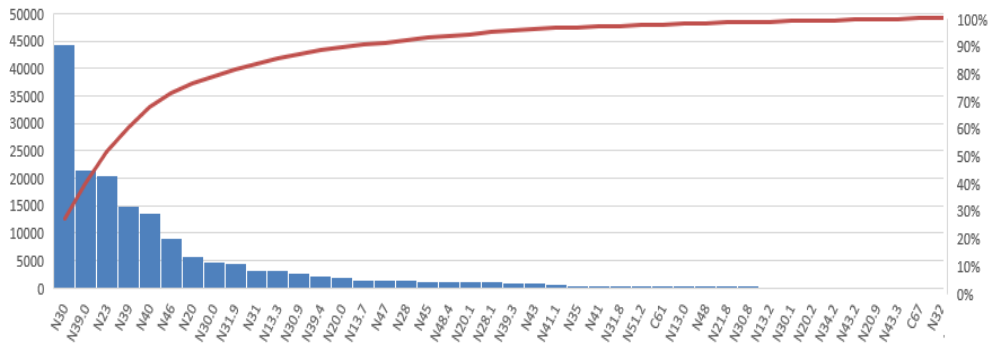
like clinical research, financial analysis, statistics, risk management and health policies.<sup>1,2</sup> ICD-10 has an alpha-numeric code structure. The ICD-10 classification structure has five levels. Each level is a detailed form of the level above. The aim was to determine the total ICD-10 code amounts used in all units of İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Education and Research hospital during a 1-year period, the amount of ICD-10 codes related to urogenital system diseases and the distribution of urogenital diseases to determine the usability of the ICD-10 coding system for urogenital system diseases.

### MATERIAL-METHOD

From 15/04/2018 to 15/04/2019, a total of 3,764,124 ICD-10 codes were recorded for diagnosis and treatment in all units of Kanuni Sultan Süleyman Education and Research Hospital. There were 174,448 (5%) ICD-10 codes for the urogenital system and urogenital diseases and unused codes were recorded.

### RESULTS

Within a 1-year period, 174,448 (5%) ICD-10 codes were used for urogenital system diseases. The distribution of urologic diseases according to ICD-10 is shown in **Figure 1**.



**Figure 1.** ICD-10 codes and rates used for urogenital system diseases

Of the 196 ICD-10 codes related to urogenital diseases, 43 (22%) were not used. The unused ICD-10 codes are shown in **Figure 2**.

C60.1 C60.2 C60.8 C60.9 C62.0 C63 C63.0 C63.2 C63.7 C63.8 C63.9 C65 C67.3 C67.5 C67.6 C67.7 C67.8 C68.0 C68.1 C68.8 C68.0 C68.1 C68.8 D29.4 D29.7 D30.0 D30.4 D30.7 D30.9 N22.0 N30.3 N35.1 N36.3 N41.2 N41.9 N42.1 N42.2 N48.0 N48.5 N49.0 N49.9 N50.1 N51.8

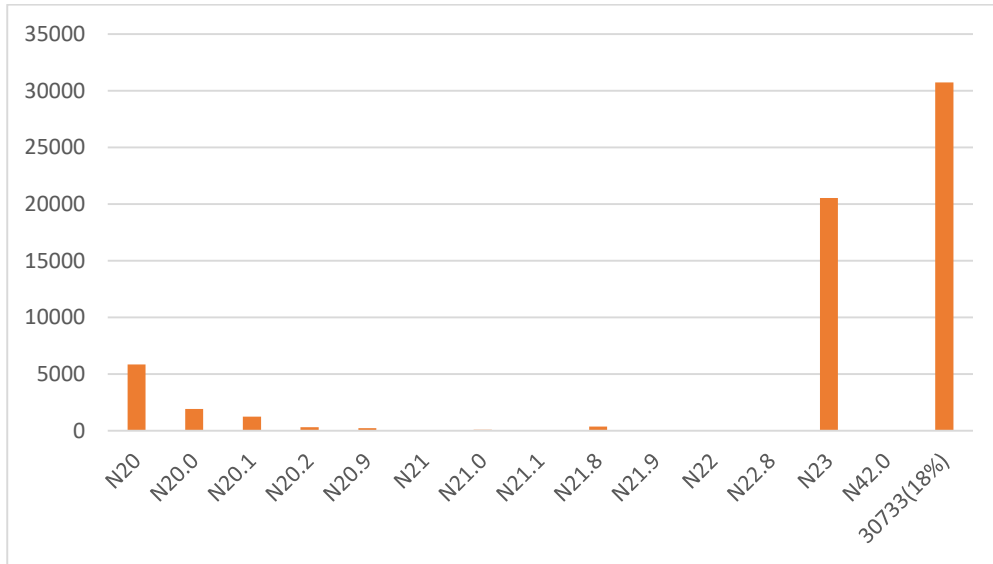
**Figure 2.** ICD-10 codes for the urogenital system that are not used

There were 87,077 ICD-10 codes (50%) used for urogenital infections and the distribution is shown in **Figure 3**.



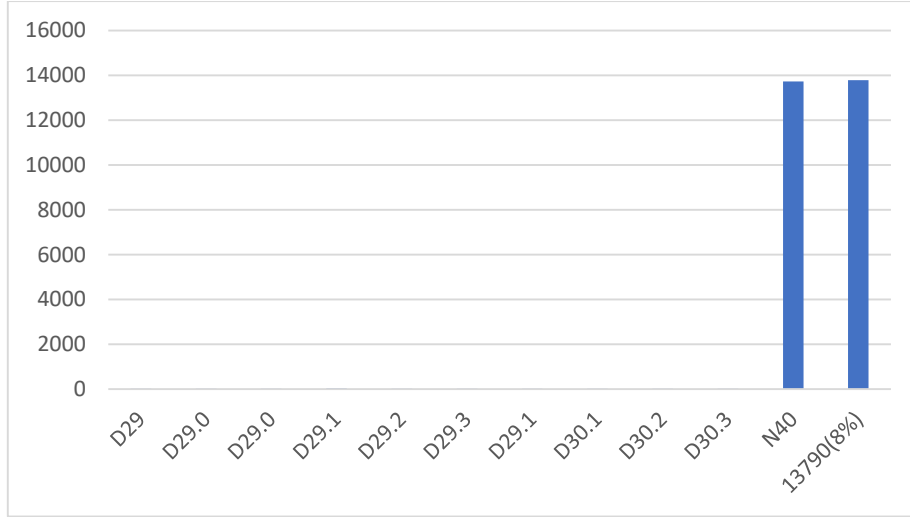
**Figure 3.** ICD-10 codes and distribution related to urogenital system infections

For stone disease related to the urogenital system, 30,733 (18%) ICD-10 codes were used and the distribution is shown in **Figure 4**.



**Figure 4.** ICD-10 codes and distribution related to urogenital system stones

There were a total of 13,790 ICD-10 codes (8%) used for benign tumors of the urogenital system, with the distribution shown in **Figure 5**.



**Figure 5.** ICD-10 codes and distribution related to urogenital system benign tumors

A total of 1115 ICD-10 codes (1%) were used for urogenital system malignant tumors, with the distribution shown in **Figure 6**.



**Figure 6.** ICD-10 codes and distribution related to urogenital system malignant tumors

## **DISCUSSION**

The aim of the universally accepted ICD coding system, including internationally accepted revisions and updates, is to ease comparability of international morbidity data, to allow more efficient use of international resources and to create a coding system with reduced omissions and errors.<sup>2,3</sup> The ICD-10 revision presents a 21<sup>st</sup> century classification.<sup>3</sup> In recent years, many countries commonly use this coding system for research and surveillance.<sup>4</sup> In Turkey, health organizations have commonly used the ICD coding system for the last 20 years. One of the basic problems with this coding system is that due to the excess of thousands of disease code numbers, it appears codes are written for a broader disease group instead of the real code for the disease. Another problem with this coding system is that use is made more difficult as it requires definition according to all criteria of a disease.<sup>3</sup> This study focused on the main diagnosis codes for disease coding supporting the problems defined for the ICD coding system. A study by Jetté et al. found 92.4% correct use of the diagnostic coding in the International Classification of Disease (9<sup>th</sup> edition) for male infertility.<sup>5</sup> A study of the emergency service found the ICD-10 coding system used for epilepsy had 100% positive predictive value (PPV), with 75% PPV found for epilepsy subtypes.<sup>6</sup> Our data focused on main diagnostic codes and a reduction in this rate was observed for disease coding subtypes. A study by Tollefson et al. assessed International Classification of Disease (9<sup>th</sup> edition) data for functional outcomes like urine leakage and erectile dysfunction after radical prostatectomy and found weak correlation with confirmed survey data.<sup>7</sup> Additionally, another problem related to coding is that many countries modify the ICD codes independent of the WHO which appears to be a significant obstacle to comparison of international data.<sup>4</sup> The World Health Organization updates and revises the ICD coding system. Based on present problems, updating and planning training programs will increase the success rates for use of ICD coding.

## **CONCLUSION**

ICD coding at our hospital mostly uses main diagnostic codes. The use of sub-diagnostic codes is very low. To resolve the difficulties in using sub-diagnostic codes and to standardize WHO practices, ICD code practical certification programs for health personnel will contribute to providing accurate data nationally and internationally.

### **ETHICS COMMITTEE PERMISSION**

Permission was granted by the Clinical Research Ethics Committee of Health Sciences University İstanbul Education and Research Hospital. Decision no: 1843, date 24/05/2019.

### **CONFLICT OF INTEREST**

The author reports no conflicts of interest. The author alone is responsible for the content and writing of the paper.

### **REFERENCES**

- Hirsch JA, Nicola G, McGinty G, Liu RW, Barr RM, Chittle MD, Manchikanti L. ICD-10: History and Context. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Apr;37(4):596-9. doi: 10.3174/ajnr.A4696. Epub 2016 Jan 28.
- World Health Organization: History of the Development of the ICD. <http://www.who.int/classifications/icd/en/HistoryOfICD.pdf>. Acces November 4, 2015
- Gersenovic M. The ICD family of classifications. *Methods Inf Med*. 1995;34:172–175
- Jetté N, Quan H, Hemmelgarn B, Drosler S, Maass C, Moskal L, Paoiu W, Sundarajan V, Gao S, Jakob R, Ustün B, Ghali WA; IMECCHI Investigators. The development, evolution, and modifications of ICD-10: challenges to the international comparability of morbidity data. *Med Care*. 2010 Dec;48(12):1105-10. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181ef9d3e.
- Khandwala YS, Zhang CA, Li S, Cullen MR, Eisenberg ML. Validity of Claims Data for the Identification of Male Infertility. *Curr Urol Rep*. 2017 Sep;18(9):68. doi: 10.1007/s11934-017-0714-7.
- Jetté N, Reid AY, Quan H, Hill MD, Wiebe S. How accurate is ICD coding for epilepsy? *Epilepsia*. 2010 Jan;51(1):62-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02201.x. Epub 2009 Jul 20.
- Tollefson MK, Gettman MT, Karnes RJ, Frank I. Administrative data sets are inaccurate for assessing functional outcomes after radical prostatectomy. *J Urol*. 2011 May;185(5):1686-90. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.039. Epub 2011 Mar 21.



# RADİKAL SİSTEKTOMİ UYGULANAN MESANE TÜRÖRLÜ HASTALARDA; POST OPERATİF ERKEN ÖLÜMÜ ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Özer BARAN**

Karabük Üniversitesi

**M. Uğur ALTUĞ**

Ankara Acıbadem Üniversitesi

**ÖZET: Amaç:** Mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi uygulanan hastalarda, hastaların demografik ve klinik özellikleri, cerrahi ve patolojik verilerinin perioperatif erken ölüm üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Kliniğimizde; mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi uygulanan toplam 149 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Sistektomi sonrası ilk 30 gün içinde veya hasta taburcu olana kadar geçen sürede, cerrahi komplikasyonlar veya ek ko-morbid hastalıklara bağlı gelişen ölümler perioperatif mortalite olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Sistektomi sonrası postoperatif minör komplikasyon oranı %38.2 iken, major komplikasyon oranı %8.7 olarak saptandı. Hastaların 47'sinde (%31.54) erken dönem komplikasyon, 26'sında (%17.4) erken ölüm meydana geldi. Perioperatif erken ölüm oranı 70 yaş ve üzerinde %23.8, 70 yaş altında %16.4 olarak saptandı ( $p=0.589$ ). 70 yaş ve üzeri hastalarda mortalitenin daha çok kardiyak ve respiratuar problemlere bağlı olarak ortaya çıktığı görüldü. Erken ölüm ile ilişkili faktörler incelendiğinde; yaş, sigara içme durumu, akciğer ve metabolik problemler, üremi ve perop hidronefroz varlığı açısından farklılık saptanmazken, kadın cinsiyet, eşlik eden DM, HT ve kalp hastalığı ve preop anemi olan hastalarda olmayanlara göre erken ölüm oranının anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı Yapılan değerlendirmelerde, en az bir ko-morbid hastalığı olan vakalarda, erken ölüm riskinin olmayanlara oranla 50 kat arttığı görüldü. Hiç komorbid hastalığı olmayanlarda %1.2 oranında erken ölüm saptanırken, en az bir hastalığı olan grupta bu oran %37.9 olarak saptandı ( $p<0.001$ ). Üç ve daha fazla komorbid hastalık varlığında erken ölüm riskinin belirgin olarak arttığı saptandı ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Operasyonlara bağlı mortalite oranları %15-40 olarak bildirilmekteyken, günümüzde cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve perioperatif bakım

olanaklarının artması ile seçilmiş hasta gruplarında bu oran %2 düzeyine kadar gerilemiştir. Radikal sistektomi sonrası erken mortalitenin; hastanın kronolojik yaşından çok tıbbi yaşı ile ilişkili olduğu, komorbid hastalık varlığında mortalite oranlarının belirgin olarak arttığı, tümör evresinin ve seçilen üriner diversiyon şeklinin mortaliteyi etkilemediği ama kurtarıcı sistektomi uygulanan hastalarda (daha ileri evrede, göreceli olarak daha yaşlı hastalar) mortalite riskinin daha fazla olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane Tümörü, Sistektomi, Erken Ölüm,

### **Evaluation of Prognostic Factors Affecting Post Operative Early Death in Patients With Bladder Tumors Who Underwent Radical Cystectomy and Lymph Node Dissection**

**ABSTRACT: Objective:** The object of this study was to evaluate the factors affecting the perioperative early mortality in patients who underwent radical cystectomy.

**Materials and Methods:** In our clinic, data of the patients, who underwent radical cystectomy due to the muscle-invasive bladder tumor or BCG-resistant superficial bladder tumor, were assessed retrospectively. Patient deaths caused by the surgical complications or general medical condition within the first 30 days after cystectomy or until the patient was discharged were considered as perioperative early mortality.

**Results:** A total of 149 patients were included in the study, with 134 (89.9%) of them women and 15 (10.1%) men. Postoperative minor complication rate was determined as 38.2%, whereas major complication rate was 8.7%. Early complications were observed in 47 (31.54%) of the patients and early mortality was observed in 26 patients (17.4%). Early mortality rate was determined as 1.2% in the individuals with no comorbid disease (p=0.002).

**Conclusion:** Mortality rates after cystectomy increase significantly in the presence of a comorbid disease. A detailed evaluation of the medical condition of the patients before cystectomy may reduce mortality rates. Cystectomy can be performed safely in the elderly patients without any additional medical disease.

**Key Words:** Bladder Tumor, Radical Cystectomy, Early mortality

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

Mesane kanseri tüm dünya çapında problem olmaya devam eden ve sigara kullanımı ile yakından ilişkili bir sağlık sorunudur. Erkeklerde kadınlardan 2.5 kat daha sık görülmektedir (Greenlee, Murray, Bolden, & Wingo, 2000) Mesane tümörleri

ürogenital sistem tümörleri arasında dünyada 2. sıklıkta, ülkemizde ilk sıradadır (Kandiloğlu & Postacı, 1995).

Mesane kanserlerinin %98'i epitelyal kökenlidir. Bunların %90'ını deşışici epitel hücreli karsinom oluştururken, %3-7'sini skuamöz hücreli karsinom ve %1-2'sini adenokanser oluşturur (3). Yeni tanı alan olguların; %74'ü yüzeysel, %18'i lokal ileri evre ve %8'i uzak metastaz yapmış durumdadır. İlk tanı anında kas invazyonu yapmayan (Ta,T1 evre) hastalarda, primer tedavi seçeneği olan transüretral rezeksiyon (TUR) sonrası uygulanan ek tedavilere karşın %30-85 nüks olasılığı vardır. Buna ilave olarak, %10-15 olguda da zaman içinde kas tutulumu gelişecektir (Kiemeney, Witjes, Heijbroek, Verbeek, & Debruyne, 1993; Konety & Williams, 2004).

İnvaziv mesane kanseri tedavisinde radikal sistektomi standarttır. Radikal sistektomi lokal ileri evreli mesane kanserli hastaların çoğunda uzun dönem sağkalım ve lokal tümör kontrolü üzerine mükemmel etkisi vardır (Herr, Lee, Chang, Lerner, & Bladder Cancer Collaborative, 2004). Geniş lokal rezeksiyon yapılan radikal sistektomi sayesinde, negatif cerrahi sınır ile birlikte tüm lokal hastalığı ortadan kaldırmak mümkündür (Gschwend, Fair, & Vieweg, 2000). Radikal sistektomi aynı zamanda doğru patolojik evreleme yapılmasına olanak sağlar. Klinik değerlendirme ile olguların %60'ında hatalı evrelendirme yapılmaktadır. Radikal sistektomi spesmenlerinin incelenmesi ile klinik evrelemede, olguların %20'sinin bir üst evrede, %40'ının ise bir alt evrede evrelendiği gösterilmiştir . Doğru patolojik evreleme ile hem hastaların prognozu hakkında sağlıklı yorum yapılabilir hem de sistektomiye ek tedavi yaklaşımları devreye sokulabilir (Gschwend et al., 2000; Stein, 2000).

Radikal sistektomi, cerrahi teknik ve ortotopik mesane uygulamalarındaki gelişmeler ile ameliyat sonrası bakımda günümüzde sağlanan düzeltilmeler sonucunda çok daha popüler hale gelmiştir. Cerrahi teknikle ilgili gelişmeler radikal sistektomi sonrası yaşam kalitesinde de iyileşmeler sağlamıştır. Önceleri radikal sistektomi sonrası tek seçenek ileal konduit iken, günümüzde pek çok hastada ortotopik mesane diversiyonları uygulanmaktadır. Sinir koruyucu radikal sistektomi uygulamaları da yaygınlaşmaktadır (Gschwend et al., 2000).

İnvaziv mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi uygulanan hastalarda; yeterli ve tatmin edici prognostik faktörler elde edilerek, hastalarda bireysel hastalığın seyri ve hastanın prognozu hakkında fikir elde edilebilir. Bu sayede gerekirse hastalara ek tedaviler verilerek ortalama sağkalım uzatılabilir ve mortalite oranları azaltılabilir. Kliniğimizde yapılan bu çalışmada; radikal sistektomi uygulanan hastalarda, hasta özellikleri, klinik bulgular, cerrahi ve patolojik veriler ışığında, bunların perio-

peratif erken ölüm üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu prognostik faktörlerin, ilerleyen dönemlerde; ameliyat kararını vermede, operasyon sonrası izlem ve değerlendirmede büyük öneme sahip olacağı düşüncesindeyiz.

### **Materyal-Metod**

Sağlık Bakanlığı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği'nde; Haziran 1999-Temmuz 2006 tarihleri arasında; mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi uygulanan, 16'sı kadın, 133'ü erkek toplam 149 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Major bir cerrahi girişim için anestezi alması yüksek riskli olan ve operasyonu kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm sistektomiler aynı cerrahi ekip tarafından yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, sigara kullanım süreleri ve miktarları ayrıntılı olarak değerlendirilerek, bu verilerin perioperatif erken ölüm üzerine olan etkileri incelendi.

Tüm hastalarda; tam kan sayımı, rutin biyokimyasal analizler ölçüldü. Metabolik bozukluklar, elektrolit anomalileri, anemi varlığı not edildi. Hastaların tamamına klinik evreleme amaçlı, torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (BT) çekti rildi. BT ile tek veya çift taraflı hidronefroz varlığı değerlendirilendirildi. Bu çalışmada, erken mortalite üzerine etkileri incelenen, hastalara ait demografik özellikler tablo 1'de görülmektedir.

Mesane tümörü ile başvuran ve invaziv tümörü olduğu düşünülen tüm hastalara, genel anestezi altında, bimanuel muayene yapılarak, kitle ve fiksasyon varlığı araştırıldı. Detaylı endoskopi ile; tümör lokalizasyonu, boyutu ve tümörün morfolojisi değerlendirildi. TUR patolojilerinden; tümör cinsi, derecesi, boyutu incelendi. Radikal sistektomi öncesi neoadjuvan kemoterapi veya pelvik radyoterapi alan, pelvik cerrahi geçiren hastalar belirlenerek; öncül tedavi almanın perioperatif erken dönem komplikasyon gelişimi üzerine etkileri değerlendirildi. TUR ile sistektomi arası geçen süre not edildi.

Hastalarda; yaş, genel durum, mental düzey, yaşam beklentisi, tümörün klinik evresi, böbrek fonksiyonları, öncül tedavi alıp almama gibi kriterler değerlendirilerek, üriner diversiyon tipine karar verildi. Perioperatif komplikasyonlar, kan transfüzyonu sayısı, erken ölüm nedenleri incelendi. Operasyonda çıkarılan tüm materyaller, hastanemiz patoloji kliniğinde değerlendirildi. Evrelemede TNM sınıflaması kullanılarak, tümör yayılımı (T evresi) ve lenf nodu tutulumu (N evresi) değerlendirildi. Sistektomi spesmenlerinde, tümör cinsi ve derecesi, tümör yayılımı (T evresi),

lenfatik-perinöral-vasküler invazyon varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, eşlik eden karsinoma in situ varlığı, çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, pozitif lenf nodu sayısı ve prostat adenokarsinom varlığı değerlendirilerek ayrı ayrı kaydedildi.

Perioperatif mortalite, sistektomi sonrası ilk 30 gün içinde veya hasta taburcu olana kadar geçen sürede, cerrahi komplikasyonlara veya genel tıbbi duruma bağlı gerçekleşen ölümler olarak kabul edildi. Mevcut verilerin erken mortalite üzerine etkileri, SPSS 11.5 paket programı ile değerlendirildi. Sürekli ölçümlü değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde gösterilirken kategorik değişkenler gözlem sayısı, % ile ifade edildi. Perioperatif mortaliteyi etkileyen faktörleri tespit etmek için Ki-kare veya Fisher's Exact test kullanıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **Bulgular**

Çalışmaya 15(%10.06)'i kadın ve 134(%89.93)'ü erkek toplam 149 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları 58.77 (37-78) saptandı. Ortalama takip süresi 29.2 ay (1-96 ay) olarak bulundu. Sistektomi öncesi 26(%17.4) hastada anemi, 44(%29.5) hastada ise üremi mevcuttu. Hastaların 114(%79.1) tanesi 20 yıl ve üzeri, 89(%59.9) tanesi ise 30 yıl ve üzeri sigara içicisiydi. Hastaların 66(%45.6)'sında bir veya daha fazla ko-morbid hastalık saptandı. Hastaların 81 tanesinde(%54.3) hidronefroz mevcuttu.

Hastaların sistektomi patolojileri değerlendirildiğinde; 125 hastada (%83.8) değişici hücreli kanser, 9 hastada (%6) adenokanser, 10 hastada (%7) skuamöz hücreli kanser, 3 hastada(%2) anaplastik karsinom ve 2 hastada (%1.3) sarkomatoid tümör izlendi. Bu hastaların 15 tanesinin (%10) pT0, 1 tanesinin pTa, 5 tanesinin pTis, 9 tanesinin (%6) pT1, 35 hastanın (%23.4) pT2, 37 hastanın (%24.8) pT3a, 18 hastanın (%12) pT3b, 21 hastanın (%14) pT4a ve 8 hastanın (%5.3) pT4b evrelerinde olduğu görüldü.

47 hastada (%31.54) erken dönem komplikasyon ortaya çıktı. Bu komplikasyonlar; diabetik ketozis, derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli, pnömoni, gastrointestinal kanama, serebrovasküler olay, myokard infarktüsü gibi daha çok hasta özelliklerine bağlı ve yara enfeksiyonu, eviserasyon, stoma nekrozu, intraabdominal apse, hemoraji, enterokutanöz fistül, ileus, üremi ve elektrolit inbalansı gibi cerrahiye bağlı komplikasyonlardan oluşmaktaydı. 22 hastada(% 14.1) erken re-operasyon gereksinimi ortaya çıktı. Re-opere edilen hastaların; 11 tanesi ileus, 2'si akut hemoraji, 2 tanesi stoma nekrozu, 3 tanesi eviserasyon, 1 tanesi intraabdominal apse, 2 tanesi enterokutanöz fistül ve 1 tanesi mesane fistülü nedeniyle opere edildi.

26 hastada(%17.4) erken ölüm meydana geldi. Erken ölümler, ortalama postoperatif 11.2 günde (1-48 gün) gerçekleşti. Erken ölüm gerçekleşen hastaların daha çok, var olan ko-morbid hastalık ve beraberinde major cerrahi girişim uygulanması sonucu ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle kaybedildikleri izlendi. Bu hastaların; 3 tanesinin myokard infarktüsü, 2 tanesinin diabetik ketozis, 6 hastanın pulmoner tromboemboli, 2 hastanın septik şok, 5 hastanın üremi ve elektrolit inbalansı, 4 hastanın kardiyak yetmezlik, 1 hastanın ensefalopati, 2 hastanın akut kanama ve 1 hastanın da pnömoni ve respiratuar yetmezlik nedeniyle kaybedildikleri gözlemlendi.

Yaşın erken mortalite üzerine etkisi izlenmedi. Çalışmaya alınan 15 kadın hastadan 7 tanesinde (%46.7) erken ölüm ortaya çıkarken, 115 erkekte 19 tanesinde(%14.2) erken ölüm izlendi (p=0.005). Erken mortalitenin daha çok komorbid hastalık varlığında ortaya çıktığı izlendi. Diabet, hipertansiyon ve kardiyak sorun gibi komorbid durumların mortalite oranlarını arttırdığı izlendi (p<0.001). Yaptığımız istatistiksel değerlendirmede; en az bir ko-morbid hastalığı olan (Diabet, Hipertansiyon, Kardiyak sorun, Pulmoner veya metabolik problem) 66 vakadan 25'inde(%37.9) erken ölüm ortaya çıkarken, hiç problemi olmayan 83 hastanın sadece 1 tanesinde(%1.2) erken ölüm ortaya çıktığı saptandı (p<0.001). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, en az bir ko- morbid hastalığı olan vakalarda, erken ölüm riskinin sağlam kişilere oranla 50 kat arttığı görüldü. Sadece bir tane herhangi bir komorbid hastalığı olan 50 hastadan 15 hastada (%30) erken ölüm ortaya çıkarken, sorunsuz hastalarda erken ölüm oranı %1.2 olarak saptandı (p<0.001). Komorbid hastalıkların erken mortaliteye etkisi Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Perioperatif Mortaliteye Komorbid Hastalıkların Etkisi

Özellik	n	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	P <sub>7</sub>	P <sub>8</sub>	P <sub>9</sub>
<b>Hepsi Negatif</b>	1	<0,001	0,002	0,008	0,019	0,017	<0,001	0,02	<0,001	0,012
<b>Kardiyak</b>	1									
<b>HT</b>	13									
<b>DM</b>	1									
<b>DM + Kardiyak</b>	4									
<b>DM + HT</b>	3									

<b>Üçü de pozitif</b>	3									
<b>En fazla bir(+)</b>	15									
<b>En az biri (+)</b>	25									
<b>Kardiyak+HT</b>	4									

P1:En az biri pozitif vs hepsi negatif, P2:En az bir komorbid hastalığı olanlar vs diğerleri, P3:Dm+Kardiyak hastalığı olanlar vs hepsi negatif ve en fazla biri pozitif grubu, P4:Dm+Ht vs hepsi negatif ve en fazla biri pozitif grubu, P5:Üçü de pozitif vs diğer kategoriler, P6:Hepsi negatif vs en fazla bir pozitif, P7:En az bir pozitif vs en fazla bir pozitif, P8:Hepsi negatif vs en az bir pozitif, P9.Kardiyak ve Hipertansiyon birlikteliği, n: Hasta Sayısı

Sistektomi öncesi anemisi olan 26 hastanın, 14 tanesinde(%53.8) erken mortalite gelişirken, anemisi olmayan 123 hastanın 12 tanesinde(%9.8) mortalite ortaya çıktı ( $p<0.001$ ). Intraoperatif veya post-operatif erken dönemde, 2 ünite ve daha fazla sayıda kan transfüzyonu yapılan 87 hastanın 24 tanesinde (%27.6) erken ölüm ortaya çıkarken, kan transfüzyonu uygulanmayan veya daha az sayıda uygulanan 62 hastanın 2 tanesinde (%3.2) erken mortalite olduğu izlendi ( $p<0.001$ ). Kurtarıcı sistektomi uygulanan 17 hastanın 6 tanesinde (%35.2) erken dönem ölüm izlenirken, bunun istatistiksel olarak belirgin bir anlamı saptandı ( $p=0.013$ ).

Tümör cinsi ve derecesinin erken mortalite üzerine etkisi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sistektomi patolojisi pT0-T2 olan 65 hastanın 7'sinde(%10.8) erken ölüm izlenirken, pT3-T4 tümörü olan 84 hastanın 19 tanesinde(%22.6) erken mortalite gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gene aynı şekilde pT0-T3a tümörü olan 102 hastanın 13 tanesinde(%12.7), pT3b- T4 tümörü olan 47 hastanın 13'ünde(%27.7) erken dönem ölüm izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.026$ ). demografik, cerrahi ve patoloji verilerinin erken mortalite üzerine etkileri Tablo 2'de görülmektedir.

**Tablo 2.** Perop Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

Değişken N (%)	Hayatta (n=123)	Kaybedilen Hasta (n=26)	P
Yaş	58,3±9,75	60,9±8,74	0,274
Cinsiyet E/K	115/8	19/7	<b>0,005</b>
Sigara içenler	105 (85,4)	19 (73,1)	0,150
Perop anemi (+)	12 (9,8)	14 (53,8)	<b>&lt;0,001</b>
Diabet (+)	22 (17,9)	11 (42,3)	<b>0,006</b>
Hipertansiyon (+)	17 (13,8)	19 (73,1)	<b>&lt;0,001</b>
Akciğer Problemi (+)	9 (7,3)	5 (19,2)	0,071
Kardiyak Sorun (+)	13 (10,6)	18 (69,2)	<b>&lt;0,001</b>
Metabolik Problem (+)	33 (26,8)	11 (42,3)	0,116
Sigara paket/Yıl	34,4±10,95	39,3±9,45	0,070
Serum Üre (mg/dl)	89,2±35,6	101,2±9,45	0,588
Preop Hidronefroz (+)	64 (52,0)	17 (65,4)	0,214
Tümör (TCC/Diğer)	97 (80,7)	28 (88,5)	0,568
Derece (1-2/3)	82 (76)	24 (88)	0,190
Pozitif lenf nodu (+)	35 (28,5)	8 (30,8)	0,813
Transfüzyon 2Ü>	63 (51,2)	24 (92,3)	<b>&lt;0,001</b>
Evre (T0-T2/T3-T4)	65 (52,8)	19 (73,1)	0,059
Diversiyon(Kontinan/Diğer)	81 (65,9)	12 (46,2)	0,060
Kurtarıcı Sistektomi (+)	11 (8,9)	6 (23)	<b>0.013</b>

## Tartışma

Mesane tümörleri, tüm dünyada ortalama yaşam süresinin artmasıyla beraber daha fazla oranda görülmektedir. Ürogenital sistem tümörleri arasında ikinci sıklıkta izlenir. Mesane kanserlerinin %98'i epitelyal kökenlidir. Bunların %90'ını değişici epitel hücreli karsinom oluşturur. Kasa invaze mesane tümöründe radikal sistektomi standart tedavi şeklidir. Geniş lokal rezeksiyon yapılan radikal sistektomi sayesinde, negatif cerrahi sınır ile tüm lokal hastalığı ortadan kaldırmak mümkündür. Günümüzde radikal sistektomi, cerrahi teknik ve ortotopik mesane uygulamalarındaki gelişmeler ile ameliyat sonrası bakım standartlarının düzelmesi nedeniyle daha çok uygulanmaktadır (Bassi et al., 1999; Ghoneim, el-Mekresh, el-Baz, el-Attar, & Ashamallah, 1997).

Radikal sistektominin potansiyel komplikasyonları minör ve major morbiditenin yanında mortaliteyi de içerir. Operasyonlara bağlı mortalite oranları %15-40'lar civarındayken, günümüzde cerrahi teknikteki gelişmeler ve perioperatif bakım olanaklarının artması nedeniyle bu oran seçilmiş hasta gruplarında %2'ler düzeyine kadar gerilemiştir. Ayrıca perioperatif komplikasyon oranları da azalmaktadır (Whitmore, 1983). Komplikasyonlar yaş, cinsiyet, performans skoru, preoperatif hemoglobin düzeyi, sigara içme, var olan komorbid hastalıklar, geçirilen abdominopelvik cerrahiler ve önceden pelvik radyoterapi alma gibi birden çok faktörlere bağlı olarak görülme oranları değişir. Intraoperatif kanama miktarı, seçilen üriner diversiyon şekli ve patolojik tümör evresi de komplikasyon gelişimini etkileyebilir (Dalbagni et al., 2001). Günümüzde çeşitli serilerde major komplikasyon oranı %10 ve minör komplikasyon oranları da %30 civarında bildirilmektedir. Cerrahi sonrası komplikasyonlar üç ana grupta incelenebilir: Birincisi; daha önceden var olan komorbid hastalıklarla ilgili olan komplikasyonlar, ikincisi; mesane ve komşu dokuların çıkarılmasından kaynaklanan komplikasyonlar ve üçüncüsü; üriner traktus rekonstrüksiyonu amacıyla gastrointestinal traktus segmentlerinin kullanımı ile ilgili komplikasyonlardır (Herr et al., 2004).

Stein ve arkadaşlarının 1054 değişici epitel karsinomu olan seçilmiş bir hasta grubunda yaptıkları çalışmada perioperatif erken komplikasyon oranını %28 ve erken ölüm oranını ise %3 olarak rapor etmişlerdir (Stein et al., 2001). Bizim çalışmamızda, postoperatif minör komplikasyon oranı %38.2 iken, major komplikasyonlar %8.7 oranında görüldü. Postoperatif erken ölüm oranı %17.4 olarak saptandı. Erken ölüm gerçekleşen hastalar incelendiğinde, bu hastaların çoğunda bir veya daha fazla komorbid eşlik eden hastalık olduğu saptandı. En az bir komorbid hastalığı olan vakalarda erken ölüm riskinin sorunsuz gruba oranla 50 kat arttığı izlendi.

Soulie ve arkadaşları, invaziv mesane tümörlü 75 yaş ve daha yaşlı hastalarda radikal sistektomi sonuçlarını değerlendirmişler ve perioperatif ölüm oranı %2.7, re-operasyon oranı %4.1 ve major ve minör toplam %46.5 oranında erken komplikasyon rapor etmiştir. Komplikasyonların seçilen üriner diversiyonlar ile ilgisi saptanmamıştır. Yaşlı hastalarda pulmoner kompliyansın belirgin derecede azaldığı ve bunun da perioperatif ciddi respiratuar sorunlara yol açtığını ve kardiyopulmoner durumun yaşlı hasta gruplarında major prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Seçilmiş yaşlı hasta gruplarında, radikal sistektominin kabul edilebilir düşük perioperatif mortalite ve morbidite ile yapılabileceğini önermektedirler (Soulié et al., 2002). Figueroa ve Stein, 70 yaş ve üzeri hastalarda %2.8 erken mortalite ve %32 erken komplikasyon oranı saptamışlar ve oranlar 70 yaşından genç hastalarla benzer bulunmuştur (Figueroa et al., 1998). Jacqmin ve arkadaşları 70 yaş üzeri hastalarda %2.5 mortalite ve düşük morbidite saptamışlar ve sistektominin yaşlı hastalarda güvenilir bir prosedür olduğunu belirtmişlerdir (Jacqmin, Cuvelier, Zeisser, & Bollack, 1990). Bizim çalışmamızda; 70 yaş ve üzeri 21 hastadan 5 tanesinde %23.8 oranında perioperatif erken ölüm izlenirken, genç hasta grubunda bu oran %16.4 oranında izlendi ve istatistiksel bir anlam saptanamadı. Yaşlı grupta erken komplikasyon oranı %28.5 iken genç hastalarda bu oran %32 oranında izlendi. Yaşlı hasta grubunda ölümlerin daha çok kardiyak ve respiratuar problemler sonucunda ortaya çıktığı görüldü. 70 yaş üzeri cerrahiye bağlı mortalite izlenmezken, 2 hasta myokard infarktüsü, 1 hasta pnömoni, 1 hasta pulmoner tromboemboli ve 1 hasta da sepsis ve kardiyak yetmezlik nedeniyle kaybedildi. 70 yaş altı hastalarda cerrahi komplikasyonlara bağlı mortalite oranı %4.6 ve mortalite sebepleri 2 hastada akut kanama, 4 hastada uzamış ileus ve beraberinde üremi ve elektrolit inbalansı olarak izlendi. Bu grupta 2 hasta myokard infarktüsü, 2 hasta diabetik ketoasidoz, 4 hasta kardiyak yetmezlik, 1 hastada pulmoner tromboemboli, 1 hastada respiratuar yetmezlik, 2 hasta serebrovasküler olay ve ensefalopati, 3 hasta ise sepsis gibi cerrahiye bağlı olmayan nedenlerden dolayı kaybedildi. Bu sonuçlardan, ileri yaştaki hastalarda radikal sistektomi ve üriner diversiyon operasyonları yapılmasında yaş faktörünün tek başına kısıtlayıcı bir faktör olmadığı ortaya çıkmaktadır. Kardiyak açıdan iyi ve solunum fonksiyonları yeterli hastalarda güvenle yapılabilir.

Perioperatif mortalite oranının bizim çalışmamızda, kadın cinsiyette erkeklere oranla daha fazla olduğu saptandı ( $p=0.005$ ). Fakat çalışmaya alınan kadın hastalarda daha fazla oranda komorbid hastalık oluşu, daha ileri evreli hastalığa sahip olmaları ve kadın hasta sayısının az oluşu cinsiyetin tek başına operasyon mortalitesine etkisini anlamayı engellemektedir.

Liquori ve arkadaşları; radikal sistektomi gibi major cerrahi uygulamalarda perioperatif %9 oranında erken ölüm ve %33 erken komplikasyon rapor etmişlerdir.

Aynı çalışmada hastalarda kronik obstruktif akciğer hastalığı bulunması veya birden fazla komorbid hastalık varlığının erken mortalitenin en önemli sebeplerinden olduğunu belirtmişlerdir (Liguori et al., 2007). Chahal ve arkadaşları radikal sistektomi ve üriner diversiyon yapılan hastalarda %3.1 erken mortalite saptamışlar ve komorbid hastalık varlığında mortalite oranlarının arttığını izlemişlerdir (Chahal et al., 2003). Knap ve arkadaşları radikal sistektomi ve üriner diversiyon yaptıkları hastalarda %2 oranında erken ölüm saptamışlar ve hasta yaşı, kardiyak sorun başta olmak üzere komorbid hastalık varlığı, diversiyon seçimi ve öncül radyoterapi almanın erken mortaliteyi belirgin olarak etkilediğini bulmuşlardır (Knap, Lundbeck, & Overgaard, 2004). Çalışmamızda, hastalarda var olan komorbid hastalıkların postoperatif erken dönem ölümleri belirgin olarak etkilediğini saptandı. En az bir tane komorbid hastalığa sahip olma erken dönem ölüm riskini, sorunu olmayan hastalara oranla önemli derecede arttırdı ( $p<0.001$ ). Hiç komorbid hastalığı olmayanlarda %1.2 oranında erken ölüm saptanırken, en az bir hastalığı olan grupta bu oran %37.9 olarak saptandı. Komorbid durumlar değerlendirildiğinde kardiyak sorun varlığının ön plana çıktığı belirlendi. Kardiyak sorunu olan hastaların %58.8’de erken dönem ölüm izlendi ( $p<0.001$ ). Hipertansiyon, diyabet ve preoperatif anemi varlığı da yüksek oranda perioperatif erken ölümden sorumlu bulundu. Akciğer problemleri olan hastalarda ise erken ölüm oranı, normal hastalara göre artmış olarak saptansa da bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yaptığımız çalışmada birden fazla komorbid hastalık varlığında erken ölüm oranının olumsuz etkilendiği izlendi. Üç ve daha fazla komorbid hastalık varlığında erken ölüm riskinin belirgin olarak arttığı izlendi ( $p<0.0001$ ). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, eşlik eden komorbid hastalık varlığında erken dönem mortalite oranlarının arttığı ve operasyondan önce hastaların tıbbi durumlarının çok iyi gözden geçirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Rosario ve arkadaşları invaziv mesane tümörü nedeniyle primer sistektomi yapılan hastalara oranla, kurtarma sistektomisi uygulanan hastalarda erken komplikasyon ve mortalite oranlarının daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (Rosario, Becker, & Anderson, 2000). Chahal ve arkadaşları radikal sistektomi uygulanan hastalarda erken sistektomi sonrası 30 gün ve 3 ay içinde ölüm oranlarını %3.1 ve %8.3 bulurken; kurtarıcı sistektomi yapılan hastalarda ise bu oranları %8.8 ve %15.7 olarak bulmuştur. Aynı çalışmada kurtarıcı sistektomi yapılan hasta grubunda erken komplikasyon oranı da primer radikal sistektomi yapılan hastalara göre yüksek oranda saptanmıştır (Chahal et al., 2003). Skinner ve arkadaşları radikal sistektomi sonrası erken mortalite oranını %2.4 olarak saptamışlar ve primer sistektomi yapılan hastalarda bu oranın %1 civarındayken, kurtarma sistektomisi yapılan hasta grubunda ise %8.1 oranına çıktığını rapor etmişlerdir (Skinner, Crawford, & Kaufman, 1980). Bizim çalışmamızda kurtarıcı sistektomi yapılan hastalarda erken ölüm oranı %23 ve

erken komplikasyon oranı %41.1 ve primer sistektomi yapılan grupta erken ölüm oranını %12.4 olarak saptandı (p=0.003). Kurtarma sistektomisi yapılan hastaların daha çok pT3b-4 N+/- evrelerde oldukları izlendi. Bu rakamlar yorumlandığında kurtarıcı sistektomi uygulanan hastalarda belirgin perioperatif mortalitede artış söz konusudur.

Knap ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sistektomi sonrası erken komplikasyon ve reoperasyon oranı ile, uygulanan üriner diversiyon arasında bir ilişki saptamamışlardır (Knap et al., 2004). Stein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, seçilen üriner diversiyonun mortalite oranlarını etkilemediğini saptamışlar (Stein et al., 2001). Yaptığımız çalışmada hastalara uygulanan üriner diversiyon şeklinin, erken mortaliteyi etkilemediği saptandı. Aynı zamanda sistektomi patolojisinin (tümör evre, derece ve lenf nodu içeriği) erken mortalite üzerine etkisiz olduğu belirlendi.

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde; radikal sistektomi sonrası; erken mortalitenin, hastanın kronolojik yaşından çok tıbbi yaşı ile ilişkili olduğu, var olan komorbid hastalık varlığında mortalite oranlarının arttığı, tümör evresinin ve seçilen üriner diversiyon şeklinin mortaliteyi etkilemediği ama kurtarıcı sistektomi uygulanan hastalarda (daha ileri evrede, göreceli olarak daha yaşlı hastalar) mortalite riskinin daha fazla olduğu ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmada, hastalarda varolan komorbid durumların erken mortaliteyi belirgin olarak arttırdığı izlendi. Ek tıbbi problemi olmayan hastalarda, erken mortalite %1.2 olarak saptanırken; en az bir tane komorbid hastalığı olan kişilerde %37.9 oranında erken ölüm izlendi. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, sistektomi öncesi hastaların mevcut tıbbi durumlarının ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir. Riskli hastaların postoperatif dönemde, daha yakın izlenilmesi ve bu riskin cerrahi öncesi hasta ile paylaşılması gerektiği düşüncesindeyiz. Aynı şekilde, kurtarıcı sistektomi yapılan hastalarda da, erken ölüm oranları artmaktadır.

### **Sonuç**

Sistektomi sonrası erken ölüm birden çok faktöre bağlıdır. İleri yaştaki hastalarda, radikal sistektomi yapılmasında, yaş tek başına kısıtlayıcı bir faktör olmayıp, kardiyak açıdan stabil ve solunum fonksiyonları yeterli hastalarda güvenle uygulanabilir. Hastalarda sistektomi öncesi varolan komorbid hastalıklar, erken dönem mortalite ve morbiditeyi önemli oranda etkilemektedir. Özellikle kardiyak sorun varlığı erken dönem ölümleri önemli oranda arttırmaktadır. Yaptığımız çalışmada tümör evre ve derecesinin, lenf nodu içeriğinin ve seçilen üriner diversiyon şeklinin erken ölüme etkisini saptanmadı. Fakat, lokal ileri evreli ve/veya lenf nodu metastazı olan,

belirgin semptomatik, yaşam beklentisinin düşük olduğu, kurtarma sistektomisi yapılan hastalarda, erken ölüm oranları artmaktadır.

Günümüzde invaziv mesane tümörlü hastaların tedavisinde; radikal sistektomi, cerrahi tekniklerin gelişmesi ve postoperatif destek standartlarının artması nedeniyle daha fazla tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Son yıllarda cerrahiye bağlı mortalite ve morbidite, seçilmiş hasta grupları ile yapılan çalışmalarda belirgin olarak azaldığı rapor edilse de, hastaların mevcut tıbbi sorunları mortalite oranlarını arttırmaktadır. Bu yüzden major ve oldukça komplike bu cerrahi prosedür öncesi hastaların tıbbi durumları ayrıntılı değerlendirilmeli, yüksek mortalite riski olan hastalar cerrahi sonrası, komplikasyon gelişmesi açısından yakın izlenmelidir. Seçilmiş hastaların cerrahiye yönlendirilmesi ve riskli hastaların cerrahi sonrası daha yakın takibi ile erken mortalite oranları azaltılabilir.

### Kaynaklar

- Bassi, P., Ferrante, G. D., Piazza, N., Spinadin, R., Carando, R., Pappagallo, G., & Pagano, F. (1999). Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *The Journal of urology*, *161*(5), 1494-1497.
- Chahal, R., Sundaram, S. K., Iddenden, R., Forman, D. F., Weston, P. M. T., & Harrison, S. C. W. (2003). A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *European urology*, *43*(3), 246-257. doi:10.1016/s0302-2838(02)00581-x
- Dalbagni, G., Genega, E., Hashibe, M., Zhang, Z. F., Russo, P., Herr, H., & Reuter, V. (2001). Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *The Journal of urology*, *165*(4), 1111-1116.
- Figueroa, A. J., Stein, J. P., Dickinson, M., Skinner, E. C., Thangathurai, D., Mikhail, M. S., . . . Skinner, D. G. (1998). Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer*, *83*(1), 141-147. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19980701)83:1<141::aid-cncr19>3.0.co;2-x

- Ghoneim, M. A., el-Mekresh, M. M., el-Baz, M. A., el-Attar, I. A., & Ashamalla, A. (1997). Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *The Journal of urology*, *158*(2), 393-399.
- Greenlee, R. T., Murray, T., Bolden, S., & Wingo, P. A. (2000). Cancer statistics, 2000. *CA: a cancer journal for clinicians*, *50*(1), 7-33. doi:10.3322/cajclin.50.1.7
- Gschwend, J. E., Fair, W. R., & Vieweg, J. (2000). Radical cystectomy for invasive bladder cancer: contemporary results and remaining controversies. *European urology*, *38*(2), 121-130. doi:10.1159/000020268
- Herr, H., Lee, C., Chang, S., Lerner, S., & Bladder Cancer Collaborative, G. (2004). Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. *The Journal of urology*, *171*(5), 1823-1828. doi:10.1097/01.ju.0000120289.78049.0e
- Jacqmin, D., Cuvelier, G., Zeisser, M., & Bollack, C. (1990). Radical cystectomy for invasive tumors of the bladder in patients over 70 years of age. [Cystectomie radicale pour tumeur infiltrante de vessie pour les patients de plus de soixante-dix ans]. *Annales d'urologie*, *24*(1), 59-61.
- Kandiloğlu, A. R., & Postacı, H. (1995). SSK Buca Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümünde incelenen materyal içerisinde kanser sıklığı ve dağılımı son iki yılda incelenen 30671 materyalin değerlendirilmesi. *Ankara Patoloji Bulteni*, *12*, 74-78.
- Kiemeny, L. A., Witjes, J. A., Heijbroek, R. P., Verbeek, A. L., & Debruyne, F. M. (1993). Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *The Journal of urology*, *150*(1), 60-64. doi:10.1016/s0022-5347(17)35397-1
- Knap, M. M., Lundbeck, F., & Overgaard, J. (2004). Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, *38*(2), 153-160. doi:10.1080/00365590310020060
- Konety, B. R., & Williams, R. D. (2004). Superficial transitional (Ta/T1/CIS) cell carcinoma of the bladder. *BJU international*, *94*(1), 18-21. doi:10.1111/j.1464-410X.2003.04894.x
- Liguori, G., Trombetta, C., Pomara, G., Amodeo, A., Bucci, S., Garaffa, G., . . . Belgrano, E. (2007). Major invasive surgery for urologic cancer in octogenarians with comorbid medical conditions. *European urology*, *51*(6), 1600-1605. doi:10.1016/j.eururo.2006.07.046

- Rosario, D. J., Becker, M., & Anderson, J. B. (2000). The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. *BJU international*, 85(4), 427-430. doi:10.1046/j.1464-410x.2000.00454.x
- Skinner, D. G., Crawford, E. D., & Kaufman, J. J. (1980). Complications of radical cystectomy for carcinoma of the bladder. *The Journal of urology*, 123(5), 640-643. doi:10.1016/s0022-5347(17)56073-5
- Soulié, M., Straub, M., Gamé, X., Seguin, P., De Petriconi, R., Plante, P., & Hautmann, R. E. (2002). A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in select elderly patients with bladder cancer. *The Journal of urology*, 167(3), 1325-1328.
- Stein, J. P. (2000). Indications for early cystectomy. *Seminars in urologic oncology*, 18(4), 289-295.
- Stein, J. P., Lieskovsky, G., Cote, R., Groshen, S., Feng, A. C., Boyd, S., . . . Skinner, D. G. (2001). Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19(3), 666-675. doi:10.1200/JCO.2001.19.3.666
- Whitmore, W. F., Jr. (1983). Management of invasive bladder neoplasms. *Seminars in urology*, 1(1), 34-41.



# LOMBER SPİNAL STENOZU OLAN HASTALARDA MRG'DE STENOZ DERECEİ İLE NÖROJENİK KLODİKASYON ARASINDA BİR İLİŞKİ VAR MI? KLİNİK ÇALIŞMA

**Uzman Dr. Mehmet Hüseyin AKGÜL**  
Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi

**Doç.Dr Veysel BURULDAY**  
Van Eğitim Araştırma Hastanesi

**Dr. Öğr.Üyesi Turgut KÜLTÜR**  
Kırıkkale Üniversitesi

**ÖZET: Amaç:** Lumbar spinal stenoz (LSS); spinal kanal, sinir kökü kanalı veya foraminaların daralması olarak tanımlanır. LSS'de klinik ve radyolojik muayene bulguları ile nörojenik klodikasyonun derecesi arasındaki ilişkinin stenoz derecesi ile korele olup olmadığının araştırmasını yapmayı amaçladık.

**Materyal Metod:** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul onayı alındıktan sonra 02.ocak.2016-30 mayıs 2016 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 50 yaş üzeri lomber MRG'lerinde, stenoz tespit edilen 37 hasta (21 kadın, 16 erkek) ile stenoz olmayan kontrol grubu 36 katılımcı(18 erkek, 18 bayan) toplandı. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taraması ile belgelenmiş LSS'li hastalara ve kontrol grubuna klinik olarak dn-4 testi ile motorlu yürüme test analizi(MYTA) yapıldı.

**Bulgu:** LSS'li hastaların ortalama yaşı 57.5 idi. LSS grubunda MYTA ortalaması 775 metre,normal grubun tüm 3000 metrelik MYTA'yı tamamladılar. LSS'li grupta erkek ve kadınlar arasında yürüme mesafeleri arasında bir farklılık izlenmedi. LSS'li hastaların %13.51 inde 2 seviyede stenoz saptandı. LSS' lerin MRG'de ortalama axial kesit alanları 112.1 mm, diğer grupta ise 330.7 mm, AP çap ortalaması LSS grubunda 9.2 mm, diğer grupta ise 18.1 mm idi. Sol lateral recess ortalaması 1.45 mm, sağda ise 1.5 mm saptandı. Diğer grupta sol 2.4mm , sağ 2.5mm idi. DN4 ortalama değeri LSS'li grupta 5 olarak saptandı.

**Sonuç:** LSS grubunda yürüme mesafeleri ile MRG'deki stenoz dereceleri arasında istatistiksel bir anlamlılık izlenmedi. Ancak bayanlar arasında anlamlılık vardı. Ancak MRG'de lateral recess alanları, stenoz alanları ve DN-4

değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü. Bu nedenle bu çalışma bize stenozlu hastaların yürüme mesafelerinde eski çalışmaların aksine MRG'de stenoz arttıkça yürüme mesafesinin azalmadığını kanıtlayan ilk çalışma olmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Lomber Spinal Stenoz, Nörojenik Klodikasyon, Manyetik Rezonans Görüntüleme

### **Is There a Relationship between the degree of Stenosis On MRI and Neurogenic Cladication in Patients With Lumbar Spinal Stenosis. Clinical Study**

**ABSTRACT: Objective:** Lumbar spinal stenosis (LSS) is defined as narrowing of the spinal canal, nerve root canal or foramina. We aimed to investigate whether the relationship between clinical and radiological examination findings and the degree of neurogenic claudication in LSS correlated with the degree of stenosis and whether.

**Material Method:** 37 patients (21 women, 16 men) with stenosis and control group without stenosis in lumbar MRIs over 50 years of age who applied to our clinic between 02. January 2016 and May 30, 2016 after receiving the approval of the ethics committee of Kırıkkale University Faculty of Medicine. 36 participants (18 men, 18 women) gathered. Clinical dn-4 test and motorized gait test analysis (MYTA) were performed on patients with LSS and the control group documented by magnetic resonance imaging (MRI) scan.

**Finding:** The mean age of patients with LSS was 57.5. The average of MYTA in the LSS group was 775 meters, and they completed the entire 3000 meters of MYTA in the normal group. There was no difference between walking distances between men and women. Two levels of stenosis were detected in 13.51% of patients with LSS. The mean of left lateral recess was 1.45 mm and 1.5 mm on the right. In the other group, the left was 2.4mm and the right was 2.5mm. The average value of DN-4 was found to be 5 in the group with LSS.

**Conclusion:** In the LSS group, there was no statistical significance between walking distances and degrees of stenosis in MRI. Therefore, this study was the first study to prove that walking distance of patients with stenosis did not decrease with increasing stenosis in MRI, as opposed to previous studies.

**Keywords:** Lumbar Narrow Canal, Neurogenic Claudication, Magnetic Resonance Imaging

### **Giriş ve Amaç:**

Lomber spinal stenosis (LSS) lumbar spinal kanal, sinir kökü kanalı veya intervertebral foraminanın daralması olarak tanımlanır (1). Kanalların hacminde azalma ve şeklinde değişme buradan geçen nöral ve vasküler yapılara baskı yaparak klinik şikayetlerin oluşmasına zemin hazırlar(2). LSS sıklıkla, lomber omurga boyutunun anatomik olarak küçülmesi ile ilgili bulguları olan hastaları tanımlamak için kullanılır. Bu anatomik temelli tanımın zorluğu, lomber dar kanalın teşhisi için gerekli olduğu halde, bir hastanın tedaviye yönelmesine yol açan semptomların ve işlevsel bozukluğun ciddiyetini belirlemek için yeterli değildir. Gerçekten asemptomatik hastalarda ciddi anatomik lomber darlık bile olabilir (3). Ancak sonuç olarak lomber dar kanalda omurilik kanalı ve nöral foramenler lomber bölgede, genel anlamda gelişimsel veya edinsel nedenlerle anormal bir şekilde daralmıştır. Yaşamın 6. ve 7.dekatlarında sık görülür ve yaklaşık prevalansı %9,3'tür (4). Genellikle disk dejenerasyonu ile başlayıp faset eklem ve ligamentum flavum hipertrofisi ile seyreden bir durumdur. İlk kez 1950 yılında Dr. Verbiest tarafından klinik olarak net tanımlansa da konjenital daralma 1910'da Sumida ve Dr. Sarpyener tarafından 1945 yılında tanımlanmıştır (5). Hastalığın prevalansı bilinmemekle birlikte, 65 yaş ve üzeri lomber spinal cerrahiye giden hastalar içinde en fazla preoperatif tanı LSS olarak bildirilmiştir (6). Wakayama spine çalışmasının bir parçası olarak, Ishimoto ve ark Japonya'da 1,009 kişiyi yaş ortalaması 66.3 yıl olarak değerlendirmiş ve ek patolojili veya eklem dışı semptomatik spinal stenoz prevalansının % 9.3 olduğunu bildirmiştir (7). Weinstein ve arkadaşları sunumda ortalama yaşın 64.6 yıl olduğunu ve tanı erkeklerde biraz daha yaygın olduğunu bildirmiştir (1.55 erkek 1.0 kadın) (8).

Lomber spinal stenozda tanıya giderken bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntülme (MRG) gibi ileri tetkik yöntemleri büyük katkı sağlamakla birlikte tek başına yeterli görünmemektedir (9). Bu nedenle anamnez ve klinik muayene bulguları ile birlikte nörojenik klodikasyonun derecesi ve ileri tetkik yöntemleri korelasyon göstermelidir (7). Lomber spinal stenoz ile yapılan çalışmalar daha çok cerrahi metodlar ve sonuçlarıyla ilgilidir. İlk defa Katz ve arkadaşları tarafından tanı anamnez ve klinik bulguların herbirinin spesifite ve sensitiviteyi araştırılmıştır (10). Biz de çalışmamızda LSS'de anamnez ve klinik muayene bulguları (DN-4 SKALASI--bel ağrısının hastanın yaşamında önemli bir problem oluşturup oluşturmadığına dair yapılan test ) ve nörojenik klodikasyonun stenoz derecesi ile birlikteğinin artan stenozla birlikte korele olup olmadığının araştırmasını yapmak ve klodikasyo oluşumunu yürüme test ölçekleri (Motorize yürüme test) sonucu ile karşılaştırmayı amaçladık.

### **Materyal ve Metod:**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul onayı alındıktan sonra 02.01.2016-30 Mayıs 2016 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 50 yaş üzeri lomber MRG'lerinde, stenoz tespit edilen 37 hasta (21 kadın, 16 erkek) ile stenozu olmayan kontrol grubu 36 katılımcı (18 erkek, 18 bayan) toplandı. Gruplar aşağıdaki dahil edilme ve edilmeme kriterlerine göre oluşturuldu.

Dahil edilme kriterleri:

1. 50 yaş üstü olmak
2. lomber, sakral, kalça,diz ve ayak bileği eklemlerinden herhangi bir cerrahi müdahale geçirmemiş olmak
3. Lomber, sakral, kalça,diz ve ayak bileği eklemlerinde herhangi bir patolojisi (kitle, enfeksiyon , atroz , artrit, iltehabi eklem romatizması, romatizmal hastalıklar v.s.) olmaması

Dahil edilmeme kriterleri:

- 1.50 yaş altı olmak
2. lomber, sakral, kalça,diz ve ayak bileği eklemlerinden herhangi bir cerrahi müdahale geçirmiş olmak
3. Lomber, sakral, kalça,diz ve ayak bileği eklemlerinde herhangi bir patolojisi (kitle, enfeksiyon, atroz , artrit, iltehabi eklem romatizması, romatizmal hastalıklar v.s.) olması

Ardından MRG taraması ile belgelenmiş LSS'li hastalara ve kontrol grubuna klinik olarak dn-4 testi ile motorlu yürüme test analizi(MYTA) yapıldı.

### **MRG incelemeleri ve yorumu:**

MRI, yüzey omuz bobini kullanılarak 1.5 Tesla MR cihazı (Philips MRI Systems, Achieva Sürüm 3.2 Seviye 2013-10-21, Philips Medical Systems Nederland B.V.) ile yapıldı. Muayenede T1 ağırlıklı: T1-TSE (Turbo Spin-Echo) aksel, T1-TSE eğik koronal (780/15; FOV 14 cm; kesit kalınlığı 3,5 mm; kesişim boşluğu 0,4 mm; matris 320 × 256), T2 ağırlıklı: T2-FFE (Hızlı Alan Yankısı) aksel, T2-TSE eğik sagittal, T2 ağırlıklı yağ baskılanmış, T2-SPAIR (spektral zayıflatılmış inversiyon geri kazanımı) aksel ve eğik koronal (3400/50; FOV, 14 cm; çapraz -kesitsel kalınlık 3.5 cm; kesişim boşluğu 0.4 mm; matris, 256 × 256) görüntüler elde edildi. Tüm MRG'ler kas-iskelet sistemi konusunda deneyimli iki radyolog (en az 2-5 yıllık kas-iskelet sistemi deneyimi olan) tarafından incelendi ve MRG görüntüleri yorumlandı. Spinal kanal alanı: sagittal görüntülerde darlığın en belirgin olduğu düzeyin olduğu seviyenin aksiyel planında yapıldı, anteriorda laminar arkus, lateralde pedikül

ve posteriorıda vertebra korpus kemik iç konturu hizasında alan ölçümü yapıldı. Spinal kanal çapı sagittal planda tespit planının en dar tespit edilen alanın aksiyel kesitlerde ön-arka çapı ölçüldü.

#### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılım paketi programı (IBM), sürüm 20.0 kullanılarak yapıldı. Veriler, Shapiro-Wilk testi ile belirlenen normalliğe bağlı olarak aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (aralık) olarak ifade edilir. Cinsiyetler ve grupların dağılımı arasındaki fark Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Esneklik tasarımları, aralarındaki ilişkileri değerlendirmek için ki-kare testi kullanılarak araştırılmış ve SE'nin tanı yeteneğini değerlendirmek için birincil renk tasarımları ve renk tasarımları sınıflandırılmıştır.

#### MYT testi:

Kardiyoloji kliniğimizde efor testi için uygulanan motorize koşu bandımız kullanıldı. Hastalar dinlendirildikten sonra araştırmacı hastanın 1 metre gerisinden kontrol ederek, saat, mesafe bilgileri monitorize edildi. Bulgular yaş, cins, yürüme süresi ve mesafesi kaydedildi.

Yürüme bandı egzersiz tolerans testine kontrendikasyon oluşturabilecek duruma sahip (yakın zamanda geçirilmiş istirahat anstabil anjina pectoris öyküsü, tedavi edilmemiş kardiyak aritmi, dekompanse konjestif kalp yetersizliği, atrioventriküler blok, akut miyokardit veya perikardit, kritik aort darlığı, şiddetli hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, kontrolsüz hipertansiyon, akut sistemik hastalık öyküsü) hastalar, kalp pili olanlar ve vasküler kladikasyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubuna çalışmanın amacı hakkında bilgi verildi, katılımcılardan izin alındı.

#### DN-4 testi:

Her birinin varlığı 1 puandır. 10 soru ve 10 puan toplamdır. Sorulan sorular; Muayenede (3 puan) -Dokunma hipoestezisi, İğne hipoestezisi, Fırça allodini varımı şeklinde bakılır. Sorularda ise (7 puan) Semptom varlığı—Yanma, Ağrılı soğuk hissi, Elektrik çarpması, Karıncalanma, İğnelenme, Hissizlik, Kaşıntı şeklinde 7 soru vardır. 4 ve üzeri nöropatik ağrılı olarak değerlendirilir.

#### **Bulgular:**

LSS'li hastaların ortalama yaşı 57.5 idi. LSS grubunda MYTA ortalaması 775 metre, normal grubun tüm 3000 metrelik MYTA'yı tamamladılar. LSS'li grupta erkek ve kadınlar arasında yürüme mesafeleri arasında bir farklılık izlenmedi. LSS'li hastaların %13.51 inde 2 seviyede stenoz saptandı. LSS'lerin MRG'de ortalama

axial kesit alanları 112.1 mm, diğer grubta ise 330.7 mm, AP çap ortalaması LSS grubunda 9.2 mm, diğer grubta ise 18.1 mm idi. Sol lateral recess ortalaması 1.45 mm, sağda ise 1.5 mm saptandı. Diğer grubta sol 2.4mm , sağ 2.5mm idi. DN4 ortalama değeri LSS'li grubta 5 olarak saptandı.

### **Sonuç:**

LSS grubunda yürüme mesafeleri ile MRG'deki stenoz dereceleri arasında istatistiksel bir anlamlılık izlenmedi. Ancak bayanlar arasında anlamlılık vardı. Ancak MRG'de lateral recess alanları, stenoz alanları ve DN-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü. Bu nedenle bu çalışma bize stenozlu hastaların yürüme mesafelerinde eski çalışmaların aksine MRG'de stenoz arttıkça yürüme mesafesinin azalmadığını kanıtlayan ilk çalışma olmuştur.

### **Referanslar:**

1. Kreiner DS, Shaffer WO, Baisden JL, et al; North American Spine Society: An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update). *Spine J* 2013;13(7):734–743].
2. Arnoldi CC, Brodsky AE, Cachoix J, et al. Lumbar spinal stenosis and nerve root entrapment. Syndromes, definition and classification. *Clin Orthop* 1976; 115: 4-5.
3. Deyo RA, Gray DT, Kreuter W, Mirza S, Martin BI: United States trends in lumbar fusion surgery for degenerative conditions. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30(12):1441–1445, discussion 1446–1447.
4. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, et al: Prevalence of symptomatic lumbar spinal stenosis and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: The Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20(10):1103–1108.
5. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al; SPORT Investigators: Surgical versus nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med* 2008;358(8):794–810.

6. Deen HG, Ximmerman RS, Lyons MK, et al. Measurement of exercise tolerance on the treadmill in patients with symptomatic lumbar spinal stenosis: a useful indicator of functional status and surgical outcome. *J Neurosurg* 1995;83:27–30.
7. Fritz JM, Erhard RF, Delitto A, et al. Preliminary results of the use of a two-stage treadmill test as a clinical diagnostic tool in the differential diagnosis of lumbar spinal stenosis. *J Spinal Disord* 1997;10 410–6.
8. James Rainville et al. Quantification of walking ability in subjects with neurogenic claudication from lumbar spinal stenosis—a comparative study *The Spine Journal* 12 (2012) 101–109
9. Verbiest H: A radicular syndrome from developmental narrowing of the lumbar vertebral canal. *J Bone Joint Surg* 36B(2): 230-237, 1954.
10. Sarpyener MA: Congenital stricture of the spinal canal. *J Bone Joint Surg* 27: 70-79, 1945.



# KARDİYAK SIKLUS SIRASINDA AKSİYAL PULMONER ARTER ÇAPI DEĞİŞİMİ

**Uzm. Dr. Yasin SARIKAYA**

Sami Ulus Hastanesi

**Arş. Gör. Sevtap ARSLAN**

Hacettepe Üniversitesi

**Uzm. Dr. Onur TAYDAŞ**

Hacettepe Üniversitesi

**Uzm. Dr. Yasin ERARSLAN**

Hacettepe Üniversitesi

**Prof. Dr. Orhan Macit ARIYÜREK**

Hacettepe Üniversitesi

**ÖZET: Amaç:** Toraks bilgisayarlı tomografide (BT) aksiyel pulmoner arter çapı (PAÇ) ile pulmoner arter basıncı arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda aksiyel PAÇ'yi değerlendirmek için toraks BT tetkiki yapıldığı görülmektedir. Çalışmamızın amacı, koroner BT anjiyografi (KBTA) görüntülerinden sistolik ve diyastolik aksiyel PAÇ'yi ölçerek olası farklılıkların klinik önemini göstermektir.

**Metod:** Sistol ve diyastol fazlarında aksiyel PAÇ'yi belirlemek için koroner arter hastalığı değerlendirmesi için KBTA uygulanan 101 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve klinik geçmişi tıbbi kayıtlardan elde edildi. Daha sonra görüntüler bir kardiyak siklus boyunca yeniden yapılandırıldı ve iki bağımsız gözlemci tarafından sistolik ve diyastolik aksiyel PAÇ ve asendan aort çapı (AAÇ) aynı kesitten ölçüldü.

**Bulgular:** Gözlemciler arası uyum tüm BT ölçümleri için yüksekti (sı-nıf içi korelasyon katsayısı = 0,99). Tüm hastaların ortalama sistolik PAÇ'si  $26.3 \pm 3.6$  mm ve ortalama diyastolik PAÇ'si  $22.8 \pm 3.2$  mm bulundu ( $p < 0.001$ ). Sistol ve diyastol fazlarında ortalama fark aksiyel PAÇ'de  $3.5 \pm 1.2$  mm, aksiyel AAÇ'de  $1.2 \pm 0.7$  mm ve PAÇ / AAÇ oranında  $0.1 \pm 0.04$  ( $p$  değerleri  $< 0.001$ ) bulundu. PAÇ değişiminde cinsiyet, yaş, boy, kilo ve vücut yüzey alanı açısından istatistiksel anlamlılık yoktu.

**Sonuç:** Toraks BT'de normal sınırlara veya önceki BT tetkikine göre artmış bir PAÇ tespit edildiğinde, bu kalp döngüsüne bağlı olarak PAÇ'deki değişikliğin sonucu olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** pulmoner arter çapı, pulmoner hipertansiyon, bilgisayarlı tomografi, karyak siklus

### **Axial Pulmonary Artery Diameter Change in The Cardiac Cycle**

**ABSTRACT: Purpose:** There are studies showing a correlation between axial pulmonary artery diameter (PAD) on thoracic computed tomography (CT) and pulmonary artery pressure. In these studies, a thorax CT examination was performed to evaluate axial PAD. The objective of our study was to demonstrate the clinical significance of possible differences by measuring the systolic and diastolic axial PAD from coronary CT angiography (CCTA) images.

**Methods:** In order to determine the width of the axial PAD in the systole and diastole phases, analyzed 101 patients who underwent CCTA for coronary artery disease assessment. Medical records were reviewed for each patient to determine demographics and clinical history. Then images were reconstructed during a cardiac cycle and were measured by two independent observers the systolic and diastolic axial PAD and ascending aorta diameter (AAD) from the same slice.

**Results:** Interobserver agreement was good (intraclass correlation coefficient= 0.99) for all CT measurements. The mean systolic PAD of all patients was  $26.3 \pm 3.6$  mm and the mean diastolic PAD was  $22.8 \pm 3.2$  mm ( $p < 0.001$ ). The mean difference was found  $3.5 \pm 1.2$  mm at axial PAD,  $1.2 \pm 0.7$  mm at axial AAD and  $0.1 \pm 0.04$  at PAD/AAD ratio ( $p$  values  $< 0.001$ ) in the systole and diastole phases. There was no statistical significance at PAD change with gender, age, height, weight and body surface area.

**Conclusion:** When an increased PAD is detected in a thorax CT compared to normal limits or previous CT scan, this may be the result of the change in PAD due to the cardiac cycle.

**Key Words:** pulmonary artery diameter, pulmonary hypertension, computed tomography, cardiac cycle

## **1. INTRODUCTION**

Dilated pulmonary artery (PA) has many causes including pulmonary hypertension (PH), increased or turbulent blood flow (left to right shunt, valvular pulmonary stenosis, etc.), vasculitis, connective tissue disease, infectious, trauma, and idiopathic (Raymond et al. 2014; Restrepo and Carswell 2012). PH is possibly the most common contributing factor to a dilated PA (Castañer et al. 2006; Restrepo and

Carswell 2012). PH is a progressive disorder characterized by elevated blood pressure in the pulmonary circulation that frequently leading to right-sided heart failure. PH can occur primarily or as a consequence of a variety of diseases including left heart disease, lung disease and chronic thromboembolic disease (Galiè et al. 2015). Right heart catheterization is the gold standard for PH diagnosis but its invasive nature confers both bleeding risk and expense (Hoepfer et al. 2006). As a result, noninvasive estimation of PA pressure has been studied throughout the years.

The main pulmonary artery and the aorta are routinely imaged and described in every patient undergoing chest computed tomography (CT). Identification of dilated PA on chest CT may raise the possibility of PH. Several studies have tested whether the size of the PA by CT predicts PH (Ackman Haimovici et al. 1997; Kuriyama et al. 1984; Lange et al. n.d.; Mahammedi et al. 2013; Tan et al. 1998). Various size thresholds have been proposed to raise a suspicion of PH, but 29 mm for PAD and 1 for the ratio of PAD to the ascending aorta diameter (AAD) frequently used (Shen et al. 2014; Tan et al. 1998).

In most of the previous studies, PAD measurement was performed on chest CT (Ackman Haimovici et al. 1997; Chen et al. 2015; Corson et al. 2014; Devaraj et al. 2008; Edwards, Bull, and Coulden 1998; Kuriyama et al. 1984; Lange et al. n.d.; Mahammedi et al. 2013; Ng, Wells, and Padley 1999; Tan et al. 1998; Terpenning et al. 2016). Other studies were performed with electrocardiography (ECG) gated cardiac CT and PA was measured from a certain reconstruction phase (Lee et al. 2015; Nevsky et al. 2011; Truong et al. 2012; Zhu et al. 2019). Unlike routine chest CT, with ECG gated cardiac CT, measurement errors caused by cardiac motion and PAD change in the cardiac cycle are prevented. However, due to augmented awareness of the association between PA size and PH, dilated PA on chest CT is an increasingly common cause of medical consultation. Therefore we aim to investigate the change in axial PAD and PAD/AAD ratio in the cardiac cycle by using ECG gated coronary CT angiography (CCTA) and whether this change will affect the clinical interpretation.

## **2. MATERIALS AND METHODS**

### **2.1. Patients**

We retrospectively analyzed 101 patients who underwent CCTA with clinical suspicion of coronary artery disease between January 2019 and March 2019. Patient characteristics (gender, height, weight, age) and clinical diagnoses were extracted from the medical records. Body surface area was calculated according to the Du Bois formula (Du Bois and Du Bois 1916). The criteria for exclusion were presence of

connective tissue disease, interstitial lung disease, congenital heart disease and valvular heart disease.

Approval for this retrospective study was obtained from the institutional review board. Informed consent requirement was waived because of its retrospective nature.

## **2.2. CT examinations**

All CT examinations were performed with a dual-source CT system (SOMATOM Definition, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) with retrospective echocardiography (ECG) gating. Contrast medium enhancement was achieved by injection of 80 mL of iodinated contrast material (Omnipaque 350; GE Healthcare Ireland Limited, Cork, Ireland) injected at 5-6 mL/sec followed by a saline flush of 30-40 mL via left or right antecubital vein. Bolus was tracked using an automated bolus triggering technique in the ascending aorta (CARE Bolus; Siemens Healthcare, Forchheim, Germany). Examination was automatically started 7 sec after the triggering threshold (100 Hounsfield Unit) was reached. CT images were acquired with a detector collimation of 2 x 32 x 0.6 mm, a gantry rotation time of 0.33 sec, and a 120 kV tube potential. The ECG tube current (mAs) modulation technique was used as the mAs was changed during the examination for each body part. For the retrospective ECG-gating, in 30%-80% of the electrocardiographic R-R intervals, maximum effective mAs was set, and during the rest of the R-R interval, mAs was lowered to 20% of the effective dose.

## **2.3. CT image postprocessing**

From each raw data set were reconstructed at every 10% of the R-R interval on a workstation (Syngo.via client VB10B, Siemens), with a standard reconstruction algorithm (B20). The 10 sets (0% to 90%) of images were evaluated with a slice thickness of 0.75 mm in 0.4 mm increments.

## **2.4. CT image analysis**

The CCTAs were reviewed independently by two observers. The images were viewed on vascular window settings (center = 130, window width = 800). The axial PAD was taken as the maximum dimension of the PA perpendicular to the long axis of the PA (Ackman Haimovici et al. 1997; Edwards et al. 1998; Kuriyama et al. 1984; Mahammedi et al. 2013; Ng et al. 1999; Truong et al. 2012). The AAD was measured transversely in the axial images at the same level in which the PAD was measured

(Chan et al. 2011; Chen et al. 2015; Lange et al. n.d.; Truong et al. 2012). The limits of the contrast agent in the vessel lumen were taken into account in these two measurements.

## 2.5. Statistical analysis

Descriptive statics were expressed as mean, standard deviation, median for continuous variables and as frequency and percentage for nominal variables. The Shapiro-Wilk test was used to assess the distribution of continuous variables. For non-normally distributed variables, the Wilcoxon signed rank test was used to compare the differences. The relationships between demographic data and measurements were evaluated by Spearman rank correlation coefficient. Pairwise comparisons of the continuous variables between independent groups were performed by Mann-Whitney U test. Interobserver agreement on measurements was determined by calculating intraclass correlation coefficient (ICC). A p value of <0.05 was considered statistically significant. All statistical tests were performed with SPSS 21.0 (IBM Inc, Armonk, NY). The statistical power of our study was found more than 90% when alpha level 0.05 by using G\*Power software.

## 3. RESULTS

### 3.1. Demographic Data

101 consecutive patients who underwent retrospective ECG gated CCTA for coronary artery disease investigation were included in the study. Table 1 shows the demographics of the patients.

**Table 1.** Characteristics of patients

	Men (n=50)	Women (n=51)
Age	55.1 ± 12.6	57.2 ± 11.7
Weight (kg)	82.5 ± 10.3	79.3 ± 13.3
Height (cm)	173.5 ± 7.5	160.6 ± 5.8
BSA (m <sup>2</sup> )	2 ± 0.2	1.8 ± 0,1

Mean ± standart deviation

### 3.2. Image Selection

From each raw data set were reconstructed at every 10% of the R-R interval. The 10 sets (%0 to %90) of images evaluated by two observers independently. Then they selected the reconstructed images in which the PAD was measured as the widest (systolic) and the narrowest (diastolic). Table 2 shows the selected reconstruction interval, by the two observers.

**Table 2.** Distribution of reconstruction interval in which systolic and diastolic

	Reconstruction interval	Observer 1		Observer 2	
		n	%	n	%
<b>Sistolic</b>	%20	81	80.2	70	69.3
	%30	20	19.8	31	30.7
<b>Diastolic</b>	%80	22	21.8	21	20.8
	%90	79	78.2	80	79.2
	Sum	101	100	101	100

n: Number of patients

#: Percent

### 3.3. Reproducibility of CT Measurement

Interobserver agreement was good (intraclass correlation coefficient = 0.99) for measurements of all CT parameters that systolic and diastolic PAD, AAD and PAD/AAD ratio.

### 3.4. CT Measurements

Significant differences were found between systolic and diastolic phases in all measurements ( $p < 0,001$ ). There is a  $3.5 \pm 1.2$  mm difference between the mean systolic and diastolic PAD, a  $1.2 \pm 0.7$  mm difference between the mean systolic and diastolic AAD and a  $0.1 \pm 0.04$  difference between the mean systolic and diastolic ratio PAD/AAD (Table 3).

When comparing systolic and diastolic PAD and AAD differences for each patient; PAD change was more than that of AAD in 97 patients, AAD and PAD change was equal in 1 patient, AAD change was greater than that of PAD in 3 patients.

**Table 3.** The relation between systolic and diastolic phases with PAD, AAD and their ratios

	Systolic	Diastolic	Difference	p	n
<b>PAD</b>	26.3 ± 3.6	22.8 ± 3.2	3.5 ± 1.2	<0.001	101
<b>AAD</b>	32.8 ± 4.0	31.6 ± 4.2	1.2 ± 0.7	<0.001	101
<b>PAD/AAD ratio</b>	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.1 ± 0.04	<0.001	101

Mean ± standart deviation

All measurements in mm

n: Number of patients

### 3.5. The Relation of Changes of Systolic and Diastolic PAD, AAD and Their Ratios with Demographic Characteristics of Patients

There was no statistically significant correlation between PAD change with patient gender, age, height, weight and BSA (p values>0.05). There was a negative low-moderate correlation between AAD change with patient age (p<0,001, r = -0,390), but AAD changes not correlated with gender, height, weight and BSA (p values>0.05). The PAD/AAD ratio change was higher in women (p=0,032). There was a negative low-insignificant correlation between PAD/AAD ratio change with patient height (p=0,008, r= -0,261), but PAD/AAD ratio change not correlated with patient weight and BSA (p values>0.05).

## 4. DISCUSSION

For years, researchers have been working on reliable and reproducible imaging techniques for the noninvasive evaluation of PA pressure and the diagnosis of PH. The initial studies to predict PH has done by measuring the right descending PA first on chest radiographs, then the right PA on CT (O'Callaghan et al. 1982). The subsequent studies for the same purpose were by measuring the main PAD on CT and MRI (Bouchard et al. 1985; Kuriyama et al. 1984).

The PAD cut-off value on CT to suspect PH varies between studies. The Framingham Heart Study consisting of the largest subjects found that 29 mm in men and 27 mm in women as gender-specific normative values for PAD (Truong et al. 2012), while recent population-based study has placed the 90th percentile at 31 mm for men and 30 mm for women (Lee et al. 2015). In other studies, the upper limit of PAD ranged from 28,6 mm (Kuriyama et al. 1984), 29 mm (Chan et al. 2011; Corson et al. 2014; Lange et al. n.d.; Tan et al. 1998), 30 mm (Ng et al. 1999), 31,5 mm (Mahammedi et al. 2013) and 33,2 mm (Edwards et al. 1998). However, normal PAD does not exclude the possibility of PH (Peña et al. 2012). Also, the dilation of the PA may occur in the absence of PH, in conditions such as in diffuse pulmonary fibrosis (Devaraj et al. 2008; Zisman et al. 2007) and chronic obstructive pulmonary disease (Chen et al. 2015).

There are also reports indicating a correlation between PA pressure and PAD/AAD ratio. The upper limit value of this ratio for suspicion of PH was generally 1 (Boerrigter et al. 2010; Chan et al. 2011; Corson et al. 2014; Mahammedi et al. 2013; Ng et al. 1999) and in some studies the upper limit was 0.91 (Truong et al. 2012) and 0.94 (Alhamad et al. 2011).

There are potential sources of error in the measurement of PAD, including the method of measurement (at the level of pulmonary bifurcation (Edwards et al. 1998) or right PA (Ng et al. 1999) ) and difficulties in identifying vessel interfaces (outer limits of the contrast are suggested (Ng et al. 1999) ). Whether PAD measurement is different between observers is important in guiding clinicians to the same clinical outcome. To research this, the images were independently reviewed by two observers. Measurements reproducibility were excellent for PAD and AAD in systole and diastole (interobserver ICC=0.99 for all measurements). Similarly, also in previous studies, there was no statistically significant difference between observers (Edwards et al. 1998; Lee et al. 2015; Terpenning et al. 2016).

In our study, reconstructions that chosen to demonstrate PAD change were at 20-30% and 80-90% of the R-R interval for the systole and diastole phase, respectively. In the study by Revel et al. (Revel et al. 2009) evaluated right PA and right ventricular outflow tract distensibility at 20% and 80% of the R-R interval. Also, Zhu et al. (Zhu et al. 2019) for measuring the transverse maximum and minimum PAD used mean 82.7% of the R-R interval for end-systolic phase and mean 21.9% of the R-R interval for end-diastolic phase.

We found that, there was a statistically significant  $3.5 \pm 1.2$  mm difference between the mean systolic and diastolic PAD in 101 patients ( $p < 0,001$ ). None of the

demographic data of the patients were related to this difference. In the study of Burman et al. (Burman, Keegan, and Kilner 2016), pulmonary arteries were evaluated orthogonally in 120 healthy participants by cardiac MRI in systole and diastole. In another study, Zhu et al. (Zhu et al. 2019) evaluated the pulmonary arteries axially in 519 non-PH patients undergoing CCTA in end-systole and end-diastole. They found that a 4.3 mm (Burman et al. 2016) and 4.4 mm (Zhu et al. 2019) difference between the mean systolic and diastolic PAD. They also calculated pulmonary artery distension and compared the participants' demographics. They stated that there was no significant correlation with gender and mean PA distension, a negative correlation with age .

When the studies aiming to predict PH by measuring PAD were examined, it is noticed that most of them were performed with routine thorax CT or CT pulmonary angiography (CTPA) (Ackman Haimovici et al. 1997; Chen et al. 2015; Corson et al. 2014; Devaraj et al. 2008; Edwards et al. 1998; Kuriyama et al. 1984; Lange et al. n.d.; Tan et al. 1998; Terpenning et al. 2016). Several studies have used high-resolution CT (HRCT) (Mahammedi et al. 2013; Ng et al. 1999), coronary calcium scoring CT (Lee et al. 2015; Truong et al. 2012) and CCTA (Nevsky et al. 2011; Zhu et al. 2019).

Truong et al. (Truong et al. 2012) have obtained the images with prospective ECG gated CT and scans were prospectively initiated at 50% of the R-R interval to ensure the best average image quality. Lee et al. (Lee et al. 2015) also used prospective ECG gated technique and scans were initiated at 70% of the R-R interval. They did not explain the reason for this. In the study by Boerrigter et al. (Boerrigter et al. 2010) PAD follow-up was performed with cardiac MR. The narrowest PA section in the cardiac cine MR was used as diastolic PAD. They measured the diastolic PAD because they say that it is the customary choice in CT images. Nevsky et al. (Nevsky et al. 2011) used CCTA and they measured PAD from end-diastolic reconstruction image. Zhu et al. (Zhu et al. 2019) used CCTA and they calculated BSA-normalised PAD from end-systolic reconstruction image, PAD/AAD ratio from end-diastolic reconstruction image. In these studies (Nevsky et al. 2011; Zhu et al. 2019), they did not explain the reason for this choice.

In studies using routine chest CT, CTPA and HRCT for PAD measurement no comments were made on the systolic or diastolic phase status of the measured slices, except Ng et al. (Ng et al. 1999). They stated that since the PAD measured slices are not known whether the systolic or diastolic phase, it is more accurate to measure the PAD/AAD ratio. Therefore, the PAD/AAD ratio was called 'internal normalization'. Ng et al. (Ng et al. 1999) and Truong et al. (Truong et al. 2012) reported that the PAD/AAD ratio also provide normalization for age, gender and BSA. In our study,

there was a statistically significant  $0.1 \pm 0.04$  difference between the mean systolic and diastolic ratio PAD/AAD ( $p < 0.001$ ) and this difference was not correlated with patient gender, age and BSA ( $p$  values  $> 0.05$ ). It was understood that the PAD/AAD ratio does not show a precisely normalization effect for different cardiac phases.

In a cardiac cycle, diastole duration is generally longer than systole (Bombardini et al. 2008). It can be concluded that heart images generated on thorax CT mostly in the diastolic phase. However, when a patient's thorax CTs are compared, there may be an increase or decrease in axial PAD due to PA images at different phases. If there is an increase compared to the previous CT scan the PAD should be interpreted considering the  $3.5 \pm 1.2$  mm mean difference in the systole and diastole we obtained in our study. Also, when  $PAD > 30$  mm, before saying dilated PA it should be considered that PA slices may in the systolic phase since axial PAD upper limit is commonly based on diastolic PAD (Boerrigter et al. 2010; Lee et al. 2015; Nevsky et al. 2011; Truong et al. 2012).

This study had some limitations. There was no PH in our study population. Therefore, we do not have data on the use of our findings in PH patients' follow-up. Also there were no equal number of persons and gender in each age range. This may diminish the importance of the correlation of measurements with demographic data. Further, we measured all parameters by ECG-gated CT and did not compare the results with non-ECG gated CT measurements. Future studies to investigate correlations among non-ECG gated CT and ECG-gated CT are therefore needed.

## 5- CONCLUSION

It was found that the PAD difference in systolic and diastolic phases was sufficient to affect the clinical interpretation. Although it is difficult to understand whether chest CT slices in which PAD is measured belong to the systolic or diastolic phases, the mean 3,5 mm difference should be taken into consideration in patients with increased PAD compared to the normal limits or previous CT scan. The PAD/AAD ratio is not appropriate to prevent this condition as it changes with the cardiac cycle.

## REFERENCES

- Ackman Haimovici, Jeanne B., Beatrice Trotman-Dickenson, Elkan F. Halpern, G. William Dec, Leo C. Ginns, Jo Anne O. Shepard, and Theresa C. McLoud. 1997. "Relationship between Pulmonary Artery Diameter at Computed Tomography and Pulmonary Artery Pressures at Right-Sided Heart Catheterization." *Academic Radiology* 4(5):327–34.
- Alhamad, Esam H., Ahmad A. Al-Boukai, Feisal A. Al-Kassimi, Hussam F. Alfaleh, Mostafa Q. Alshamiri, Abdulaziz H. Alzeer, Hadil A. Al-Otair, Gehan F. Ibrahim, and Shaffi A. Shaik. 2011. "Prediction of Pulmonary Hypertension in Patients with or without Interstitial Lung Disease: Reliability of CT Findings." *Radiology* 260(3):875–83.
- Boerrigter, Bart, Gert Jan Mauritz, J. Tim Marcus, Frank Helderma, Pieter E. Postmus, Nico Westerhof, and Anton Vonk-Noordegraaf. 2010. "Progressive Dilatation of the Main Pulmonary Artery Is a Characteristic of Pulmonary Arterial Hypertension and Is Not Related to Changes in Pressure." *Chest* 138(6):1395–1401.
- Du Bois, Delafield and Eugene F. Du Bois. 1916. "Clinical Calorimetry: Tenth Paper a Formula to Estimate the Approximate Surface Area If Height and Weight Be Known." *Archives of Internal Medicine* XVII(6\_2):863–71.
- Bombardini, Tonino, Vincenzo Gemignani, Elisabetta Bianchini, Lucia Venneri, Christina Petersen, Emilio Pasanisi, Lorenza Pratali, David Alonso-Rodriguez, Mascia Pianelli, Francesco Faita, Massimo Giannoni, Giorgio Arpesella, and Eugenio Picano. 2008. "Diastolic Time - Frequency Relation in the Stress Echo Lab: Filling Timing and Flow at Different Heart Rates." *Cardiovascular Ultrasound* 6:15.
- Bouchard, Alain, Charles B. Higgins, Benjamin F. Byrd, Eugenio G. Amparo, Luci Osaki, and Richard Axelrod. 1985. "Magnetic Resonance Imaging in Pulmonary Arterial Hypertension." *The American Journal of Cardiology* 56(15):938–42.
- Burman, Elisabeth D., Jennifer Keegan, and Philip J. Kilner. 2016. "Pulmonary Artery Diameters, Cross Sectional Areas and Area Changes Measured by Cine Cardiovascular Magnetic Resonance in Healthy Volunteers." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance : Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 18:12.
- Castañer, Eva, Xavier Gallardo, Jordi Rimola, Yolanda Pallardó, Josep M. Mata, Joan Perendreu, Cesar Martin, and Damian Gil. 2006. "Congenital and

- Acquired Pulmonary Artery Anomalies in the Adult: Radiologic Overview.” *Radiographics* 26(2):349–71.
- Chan, Andrew L., Maya M. Juarez, David K. Shelton, Taylor MacDonald, Chin Shang Li, Tzu Chun Lin, and Timothy E. Albertson. 2011. “Novel Computed Tomographic Chest Metrics to Detect Pulmonary Hypertension.” *BMC Medical Imaging* 11.
- Chen, Xuesong, Kouying Liu, Zhiyue Wang, Yinsu Zhu, Yang Zhao, Hui Kong, Weiping Xie, and Hong Wang. 2015. “Computed Tomography Measurement of Pulmonary Artery for Diagnosis of COPD and Its Comorbidity Pulmonary Hypertension.” *International Journal of COPD* 10(1):2525–33.
- Corson, Neal, Samuel G. Armato, Zacariah E. Labby, Christopher Straus, Adam Starkey, and Mardi Gomberg-Maitland. 2014. “CT-Based Pulmonary Artery Measurements for the Assessment of Pulmonary Hypertension.” *Academic Radiology* 21(4):523–30.
- Devaraj, Anand, Athol U. Wells, Mark G. Meister, Tamera J. Corte, and David M. Hansell. 2008. “The Effect of Diffuse Pulmonary Fibrosis on the Reliability of CT Signs of Pulmonary Hypertension.” *Radiology* 249(3):1042–49.
- Edwards, P. D., R. K. Bull, and R. Coulden. 1998. “CT Measurement of Main Pulmonary Artery Diameter.” *British Journal of Radiology* 71(850):1018–20.
- Galiè, Nazzareno, Marc Humbert, Jean Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gérald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, Georg Hansmann, Walter Klepetko, Patrizio Lancellotti, Marco Matucci, Theresa McDonagh, Luc A. Pierard, Pedro T. Trindade, Maurizio Zompatori, and Marius Hoeper. 2015. “2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension.” Pp. 903–75 in *European Respiratory Journal*. Vol. 46. European Respiratory Society.
- Hoeper, Marius M., Stephen H. Lee, Robert Voswinckel, Massimiliano Palazzini, Xavier Jais, Alessandro Marinelli, Robyn J. Barst, Hossein A. Ghofrani, Zhi Cheng Jing, Christian Opitz, Hans Juergen Seyfarth, Michael Halank, Vallerie McLaughlin, Ronald J. Oudiz, Ralf Ewert, Heinrike Wilkens, Stefan Kluge, Hinrich Cordt Bremer, Eva Baroke, and Lewis J. Rubin. 2006. “Complications of Right Heart Catheterization Procedures in Patients With Pulmonary Hypertension in Experienced Centers.” *Journal of the American College of Cardiology* 48(12):2546–52.
- Kuriyama, Keiko, Gordon Gamsu, Robert G. Stern, Christopher E. Cann, Robert J.

- Herfkens, and Bruce H. Brundage. 1984. "CT-Determined Pulmonary Artery Diameters in Predicting Pulmonary Hypertension." *Investigative Radiology* 19(1):16–22.
- Lange, Tobias J., Christian Dornia, Jaroslava Stiefel, Christian Stroszczynski, Michael Arzt, Michael Pfeifer, and Okka W. Hamer. n.d. "Increased Pulmonary Artery Diameter on Chest Computed Tomography Can Predict Borderline Pulmonary Hypertension." 3(2).
- Lee, Sang Hoon, Young Jae Kim, Hye Jeong Lee, Hee Yeong Kim, Young Ae Kang, Moo Suk Park, Young Sam Kim, Se Kyu Kim, Joon Chang, and Ji Ye Jung. 2015. "Comparison of CT-Determined Pulmonary Artery Diameter, Aortic Diameter, and Their Ratio in Healthy and Diverse Clinical Conditions." *PLoS ONE* 10(5).
- Mahammedi, Abdelkader, Alexander Oshmyansky, Paul M. Hassoun, David R. Thiemann, and Stanley S. Siegelman. 2013. "Pulmonary Artery Measurements in Pulmonary Hypertension." *Journal of Thoracic Imaging* 28(2):96–103.
- Nevsky, Gregory, Jill E. Jacobs, Ruth P. Lim, Robert Donnino, James S. Babb, and Monvadi B. Srichai. 2011. "Sex-Specific Normalized Reference Values of Heart and Great Vessel Dimensions in Cardiac CT Angiography." *American Journal of Roentgenology* 196(4):788–94.
- Ng, Chaa S., Athol U. Wells, and Simon P. G. Padley. 1999. "A CT Sign of Chronic Pulmonary Arterial Hypertension: The Ratio of Main Pulmonary Artery to Aortic Diameter." *Journal of Thoracic Imaging* 14(4):270–78.
- O'Callaghan, J. P., E. R. Heitzman, J. W. Somogyi, and B. A. Spirt. 1982. "CT Evaluation of Pulmonary Artery Size." *Journal of Computer Assisted Tomography* 6(1):101–4.
- Peña, Elena, Carole Dennie, John Veinot, and Susana Hernández Muñiz. 2012. "Pulmonary Hypertension: How the Radiologist Can Help." *Radiographics* 32(1):9–32.
- Raymond, Timothy E., Joseph E. Khabbaza, Ruchi Yadav, and Adriano R. Tonelli. 2014. "PERSPECTIVE Significance of Main Pulmonary Artery Dilation on Imaging Studies." *Ann Am Thorac Soc* 11(10):1623–32.
- Restrepo, Carlos S. and Aimee P. Carswell. 2012. "Aneurysms and Pseudoaneurysms of the Pulmonary Vasculature." *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 33(6):552–66.
- Revel, Marie Pierre, Jean Baptiste Faivre, Martine Remy-Jardin, Valérie Delannoy-Deken, Alain Duhamel, and Jacques Remy. 2009. "Pulmonary Hypertension:

- ECG-Gated 64-Section CT Angiographic Evaluation of New Functional Parameters as Diagnostic Criteria.” *Radiology* 250(2):558–66.
- Shen, Yongchun, Chun Wan, Panwen Tian, Yanqiu Wu, Xiaoou Li, Ting Yang, Jing An, Tao Wang, Lei Chen, and Fuqiang Wen. 2014. “CT-Base Pulmonary Artery Measurement in the Detection of Pulmonary Hypertension.” *Medicine (United States)* 93(27).
- Tan, Rana Teresa, Ronald Kuzo, Lawrence R. Goodman, Ronald Siegel, George B. Haasler, and Kenneth W. Presberg. 1998. “Utility of CT Scan Evaluation for Predicting Pulmonary Hypertension in Patients with Parenchymal Lung Disease.” *Chest* 113(5):1250–56.
- Terpenning, Silanath, Matthew Deng, Susie N. Hong-Zohlman, Cheng Ting Lin, Seth J. Kligerman, Jean Jeudy, and Loren H. Ketai. 2016. “CT Measurement of Central Pulmonary Arteries to Diagnose Pulmonary Hypertension (PHTN): More Reliable than Valid?” *Clinical Imaging* 40(4):821–27.
- Truong, Quynh A., Joseph M. Massaro, Ian S. Rogers, Amir A. Mahabadi, Matthias F. Krieger, Caroline S. Fox, Christopher J. O’Donnell, and Udo Hoffmann. 2012. “Reference Values for Normal Pulmonary Artery Dimensions by Noncontrast Cardiac Computed Tomography: The Framingham Heart Study.” *Circulation. Cardiovascular Imaging* 5(1):147–54.
- Zhu, Yinsu, Xin Tang, Zhiyue Wang, Yongyue Wei, Xiaomei Zhu, Wangyan Liu, Yi Xu, Lijun Tang, and Haibin Shi. 2019. “Pulmonary Hypertension Parameters Assessment by Electrocardiographically Gated Computed Tomography: Normal Limits by Age, Sex, and Body Surface Area in a Chinese Population.” *Journal of Thoracic Imaging* 34(5):329–37.
- Zisman, David A., Arun S. Karlamangla, David J. Ross, Michael P. Keane, John A. Belperio, Rajan Sagar, Joseph P. Lynch, Abbas Ardehali, and Jonathan Goldin. 2007. “High-Resolution Chest CT Findings Do Not Predict the Presence of Pulmonary Hypertension in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis.” *Chest* 132(3):773–79.

# KUTANÖZ LEYİŞMANYOZDA YENİ BİR TEDAVİ PROTOKOLÜ: MAKROFAJ SPESİFİK ANTİKOR BAĞLI GRAFEN OKSİT NANOPARTİKÜLLERİ İLE FOTOTERMAL UYGULAMANIN ETKİSİ

**Dr. Öğr. Üyesi Necati ÖZPINAR**  
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

**Prof.Dr. Zübeyda AKIN POLAT**  
Cumhuriyet Üniversitesi

**ÖZET: Giriş:** Kutanöz leyişmanyoz (KL), dünyada kozmopolit bir dağılım gösteren ve milyonlarca insanı etkileyen, zoonoz ve antroponoz karakterli bir protozoon hastalığıdır. İnsanların endemik bölgelere seyahatlerinin çoğalması, siyasi ve ekonomik sebeplerle yapılan göçler endemik olmayan bölgelerde de bu enfeksiyonun görülme sıklığını arttırmıştır.

**Metot:** Çalışmada BALB/c ırkı fareler, ayak tabanlarına *Leishmania major* amastigotları inoküle edilerek enfekte edildi. İnokülasyondan 21 gün sonra enfekte hayvanlar 3 deney grubu (Deney grubu 1: Grafen oksit ve fototermal uygulama (GO+FTU), Deney grubu 2: Makrofaj spesifik antikor bağlı GO+FTU (MSA+GO+FTU), Deney grubu 3: FTU), 3 kontrol grubu (Kontrol grubu 1: Miltefosin, Kontrol grubu 2: KL oluşturulmayan negatif kontrol, Kontrol grubu 3: Herhangi bir tedavi uygulanmayan pozitif kontrol) olacak şekilde gruplara ayrıldı. GO ve MSA kimyasal yöntemlerle bağlandı ve bu bağlanma fourier dönüşümlü infrared spektrofotometre ve elementer analizlerle doğrulandı. Tedavinin 5. ve 10. gününde sonra lezyonlar klinik (eritem ve ödem) olarak 10. gününde ise hem klinik hem de histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak pre-inflamatuar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IFN- $\gamma$ ) şiddeti değerlendirildi.

**Bulgular:** Tedavinin 5. gününde en iyi sonucu MSA+GO+FTU grubunda elde edildi (%50 tam iyileşme). Bu grupta 10. günde tam iyileşme oranı %75'e yükseldi. 10. günde yapılan histopatolojik değerlendirmede yoğun myofibroblastlar ve anjiyogenezis görüldü. Bu durum iyileşme sürecinin bir göstergesi olarak yorumlandı. İmmünohistokimyasal değerlendirmede ise pre-inflamatuar sitokinlerde diğer gruplara göre belirgin bir azalma saptandı.

**Sonuç:** Bu çalışma, GO ile MSA bağlanarak nanopartikülün makrofaj yüzeyine tutunmasını ve FTU ile enfekte makrofajların ve içlerindeki amasti-

gotların öldürülmesini sağlayan ve 5 gün gibi kısa sürede tedaviye yanıt alınabilen dünya literatüründeki ilk çalışmadır. Bulgularımız, bu tedavi protokolünün yeni bir tedavi adayı olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler;** Kutanöz leişmanyoz; Leishmania; BALB/c; Nanopartikül; Grafen oksit; Phototerapi

### **A New Therapeutic Protocol for the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis: Photothermal Application of Macrophage Specific Antibody Binding Graphene Oxide Nanoparticles**

**ABSTRACT: Background:** Cutaneous leishmaniasis (CL) is a zoonotic and anthropogenic protozoal disease that shows a cosmopolitan distribution and affects millions of people in the world. An increase in human traveling to endemic areas and increasing migrations to these regions for political and economic reasons have also increased the incidence of this infection in non-endemic regions.

**Methods:** BALB / c mice were infected by inoculating *Leishmania major* amastigotes into their footpads. Infected animals were divided into 3 experimental groups and 3 control groups following 21 days of inoculation. Intraleisional injection of graphene oxide and photothermal application (GO+PA) were performed in the first experiment group. Graphene oxide modified with a macrophage-specific antibody and photothermal application (MSA+GO+PA) were performed in the second experiment group. The photothermal application (PA) was performed only in the third experiment group. Miltefosine was orally administered to the first control group. The second group that provided no treatment was considered as the positive control (PC) group. The third group that did not develop CL was considered as the negative control (NC) group. Binding of MSA to GO was achieved by chemical methods. This binding was confirmed by Fourier transform infrared spectrophotometer and elemental analysis. Lesions were clinically evaluated (erythema and edema) after the 5<sup>th</sup> day and 10<sup>th</sup> of the treatment. On the 10<sup>th</sup> day, the intensity of pre-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 and IFN- $\gamma$ ) was evaluated both clinically and histopathologically and immunohistochemically.

**Results:** On the 5<sup>th</sup> day of treatment, the best result was obtained from the MSA+ GO+ PA group (50% complete healing). In this group, the ratio of completely healing increased to 75% on the 10<sup>th</sup> day. Many myofibroblasts and angiogenesis were observed histopathologically on the 10<sup>th</sup> day. This was interpreted as an indication of the healing process. Results of immunohistochemical staining revealed a marked decrease in pre-inflammatory cytokines compared to the other groups.

**Conclusion:** This study is the first that allows the nanoparticle to adsorb to the macrophage surface by binding MSA to GO and to kill the infected macrophages and the amastigotes engulfed by these macrophages with phototherapy and that may receive the response to treatment within a short period of 5 days. Our findings suggest that this treatment protocol could be a new treatment candidate.

**Keywords:** Cutaneous Leishmaniasis; Leishmania; BALB/c; Nanoparticle; Graphen oxide; Phototherapy

## 1. GİRİŞ

Dünyada kozmopolit bir dağılım gösteren leishmaniosis, zoonoz ve antropoz karakterli bir protozoon hastalığıdır (Garcia, 2006). Hastalığın etkeni olan *Leishmania* protozoonları ilk kez 1901 yılında William B. Leishman tarafından tespit edilip isimlendirilmiştir (Vincent, 2017). Leishmaniozisde insan, otuz *Leishmania* türünün yirmi biri tarafından enfekte olabilmektedir (Satoskar RS, Bhandarkar SD, & Rege NN, 2015). *Leishmania* parazitleri türlerine göre öldürücü olmayan ve kendiliğinden iyileşen deri lezyonlarından, iç organları tutan ve epidemilerle binlerce insanın ölümüne sebep olabilen enfeksiyonlara kadar değişebilen bir klinik görünüm sergilemektedirler (Garcia, 2006; Zangger H et al., 2013).

Kutanöz leishmaniosis (CL), dişi tatarcığın kan emdiği yerde küçük sert ve kaşıntılı bir papül şeklinde başlar ve zamanla çevresi kızarır. Parazit türüne bağlı olarak 1-4 ay içinde etrafı sert ve kabarık, üzeri kabuklu, hafif sızıntılı bir yara şekline dönüşür. Yavaş büyüyen, 2-3 cm çapına gelen yaraya sekonder enfeksiyonlar eklenirse kişilerde ateş, titreme gibi belirtiler görülür. Zaman içinde yara, yerine bir skar dokusu bırakarak iyileşir (Garcia, 2006; Kumar, 2013). Özellikle son yıllarda, insanların endemik bölgelere seyahatlerinin çoğalmasından dolayı farklı nedenlerle insan hareketlerinin artmasıyla endemik olmayan bölgelerde de CL görülmeye başlamıştır. Bu yönüyle leishmaniosis artık endemik olmayan bölgeler için de önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (Balai et al., 2016; Balogun, Weigel, Cevallos, Puebla, & Rodriguez, 2017; Gupta et al., 2017). Tedavi girişimleri başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Anti-leyişmanyal ilaçlar; toksik, bazı *Leishmania* izolatlarına etkisiz ve pahalı preparatlardır (Bhargava & Singh, 2012; Scott & Novais, 2016). Bunun yanı sıra, son yıllarda nanoteknolojinin gerek tedavi, gerekse tanı amaçlı kullanımı artmıştır. Özellikle çeşitli patojenik ve genetik hastalıkların teşhis ve tanısında, tümör hücrelerinin erken tespitinde bu nanopartiküllerin optik, floresan ve manyetik özelliklerinden yararlanılmaktadır. Grafen, bu nanopartiküllerden sadece biridir ve mekanik, fiziksel ve optik özelliklerinden dolayı medikal alanda da birçok akademik

çalışmaya konu olmuştur (Du et al., 2011; Hong et al., 2012; Jung et al., 2014; Lu et al., 2012).

Günümüzde CL tedavisinde kullanılan ilaçlardaki olumsuzluklar araştırmacıları yeni tedavi protokolleri aramaya itmiştir. Bu çalışmada amacımız, daha önce hiç kullanılmamış olan, makrofaj spesifik antikor (MSA) bağlı grafen oksit (GO) nanopartikülleri ve fototermal uygulama (FTU)'nın birlikte CL tedavisi üzerine etkisini araştırmaktır.

## 2. MATERYAL ve METOD

### 2.1. Deney Hayvanları ve Deney Grupları:

Çalışmada, 44 adet dişi BALB/c (4-8 haftalık,  $20 \pm 5$  gr ağırlığında) ırkı fareler kullanılarak 3 deney 3 kontrol grubu oluşturuldu. Araştırma, Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 25.03.2016 tarih ve 52 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

### 2.2. Deneysel CL Modelinin Oluşturulması

Çalışmamızda kullanılan *L. major* MHOM/TR/2013/MANİSAPB145 suşu Celal Bayar Üniversitesi Parazit Bankası'ndan temin edildi. *L. major*, BALB/c ırkı farenin ayak tabanlarına amastigot formda deri altı yolla 50 µL enjekte edildi. Yaklaşık 3 hafta sonra farelerde CL şekillendi.

### 2.3. MSA bağlı GO nanopartiküllerin hazırlanması ve makrofaja bağlanması

GO (Sigma, 794341) nanopartikülleri 1 mg/mL'lik konsantrasyonda, MSA (Abnova, MAB5180) ticari olarak satın alındı. GO+MSA konjugasyonu işleminde EDC/NHS amiditasyon protokolü kullanıldı (Du et al., 2011). GO+MSA modifikasyonunun başarılı olup olmadığı fourier dönüşümlü infrared spektrofotometre (FT-IR) analizi ve elementel analiz (EA) ile doğrulandı.

Sentezlenen GO+MSA nanopartiküllerinin makrofajlara bağlandığını doğrulamak amacıyla dokular indirekt immünfloresan boyama ile değerlendirildi.

### 2.4. Tedavinin uygulanması

Çalışmada, kontrol gruplarından pozitif kontrol (PC) grubuna herhangi bir tedavi uygulanmazken diğer kontrol grubuna leishmaniosis tedavisinde kullanılan miltefosin ilk beş gün 50 mg/kg/gün, son beş gün ise 25 mg/kg/gün dozunda oral yolla uygulandı. Negatif kontrol (NC) grubunda bulunan farelerde CL oluşturulmadı ve hiçbir uygulama yapılmadı. FTU, PL-E Pro 808 nm İnfrared Lazer (Jet, Çin) cihazı

ile yakın infrered ışımaya şeklinde 15 sn/gün dozunda uygulandı. 10 günlük tedavi süreci sonunda hayvanlar genel anestezi sonrası sakrifiye edildi.

## 2.5. Tedavinin etkisinin belirlenmesi

Tedavinin etkisi üç şekilde değerlendirildi

1.Fiziksel görünüm: Hayvanlar çalışmanın başlangıcında ve sonunda tartılarak genel bir ağırlık artışı veya azalması olup olmadığı takip edildi.

2.Klinik görünüm: Çalışmanın 5'inci ve 10'uncu gününde hayvanlarda oluşturulan CL lezyonlarında eritem ve ödem varlığı ve iyileşme durumu derecelendirildi (Grade 0: eritem ve ödem yok, tam iyileşme, Grade 1: kısmi bir eritem ve ödem var, kısmi iyileşme, Grade 2: ileri derece eritem ve ödem var, iyileşme yok).

3.Tedavinin 10'uncu gününde, deney ve kontrol grubundan alınan doku örnekleri histopatolojik (hematoksilen & eosin boyama) ve immünohistokimyasal (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IFN- $\gamma$ ) olarak değerlendirildi. Hematoksilen & eosin boyamada dokulardaki yangısal reaksiyon Grade 0: yok, Grade 1: orta dereceli, Grade 2: şiddetli şeklinde derecelendirilirken immünohistokimyasal boyamada TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IFN- $\gamma$  yoğunluğu Grade 1: hafif sitokin var, Grade 2: orta dereceli sitokin var, Grade 3: yoğun sitokin var şeklinde derecelendirildi. Gruplardaki amastigot miktarını belirlemek amacıyla mikroskop altında 40X objektifte preparatlardaki en yoğun amastigot bölgesi tespit edilerek bir mikroskop alanındaki amastigotlar sayıldı. Bu işlem gruptaki her hayvan için ayrı ayrı yapılarak amastigot ortalaması tespit edildi.

## 2.6. İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızdan elde edilen eritem ve ödem bulguları ile histopatolojik ve immünohistokimyasal veriler SPSS (Ver:22, IBM, Amerika) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Man Whitney U testi kullanıldı ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

## 3.BULGULAR

### 3.1 Deneysel CL modeli

BALB/c ırkı dışı deney farelerinin ayak tabanlarına yapılan amastigot inokülasyonundan 5 gün sonra ayak tabanında çok belirgin olmayan bir eritem tespit edildi. Lezyon 10'uncu günde 1'inci derece eritem ve ödem ile kendini gösterirken 21 gün

sonra 2'inci derece eritem ve ödem geliştirdi ve farelerde oluşturulan CL lezyonları kumpas ile ölçülerek birbirlerine yakın büyüklükteki lezyonlar çalışmaya alındı.

### **3.2. MSA bağlı GO nanopartiküllerin hazırlanması ve makrofaja bağlanması**

*FT-IR analizi;* FT-IR spektrumunda GO'da mevcut bulunan –COOH gruplarının antikor bağlandıktan sonra yerini –COONH bağlarına bırakması bağlanmanın başarılı bir şekilde gerçekleştiğinin kanıtıdır.

*Elementel analiz;* Modifikasyon sonucu yapıda elementel analiz sonucuyla desteklenen % element analizi sonuçlarına göre, sentezlenen GO+MSA yapısında azot %7,1109, karbon %25,196, hidrojen %3,6028, kükürt %3,8936 oranlarında bulundu. GO yapısında bulunmayan azot ve kükürtün, sentezlenen GO+MSA yapısında bulunması GO yapısına MSA'un bağlandığını doğrulamaktadır.

*GO+MSA molekülünün makrofaja bağlanması:* Sentezlenen GO+MSA'un CL'lı farelere derialtı enjeksiyonundan 24 saat sonra antikorun hedef makrofaja lezyon içinde bağlandığı indirekt immünfloresan antikor boyama ile doğrulandı.

### **3.3. Tedavi etkisinin belirlenmesi**

*Fiziksel Değerlendirme:* Tedaviye başladıktan 5 gün sonunda deney ve kontrol gruplarında farelerde ortalama 1 gr ağırlık artışı tespit edilmiş olup başka bir fiziksel değişim saptanmadı. 10'uncu gün fiziksel görünümünler incelendiğinde miltefosin verilen gruptaki farelerin ağırlık ortalamasında herhangi bir değişim saptanmazken diğer gruplarda farelerde ortalama 1,25 gr'lık bir ağırlık artışı tespit edildi. Onuncu gün sonunda gruplarda başka bir fiziksel değişim saptanmadı.

*Klinik değerlendirme;* Tedavinin 5'inci gününde en iyi tedavi etkisinin görüldüğü GO+MSA+FTU grubunda 8 farenin 4 (% 50)'ünde tam bir iyileşme kaydedildi ve gruptaki farelerde tedavi sürecinde herhangi bir komplikasyona rastlanmadı. GO+FTU gruptaki farelerin lezyonlu bölgeleri incelendiğinde 8 farede de ayak tabanlarında yüzeysel yanık yaraları olduğu gözlemlendi. Tedavinin 10'uncu gününde yine en iyi tedavi etkisi GO+MSA+FTU grubunda gözlemlendi. Gruptaki 8 farenin 6 (% 75)'sında tam bir iyileşme kaydedildi. Bunun yanısıra bu grupta 2 (% 25) farede kısmi bir iyileşme tespit edildi. Gruptaki farelerde 10 günlük tedavi sürecinde herhangi bir komplikasyona rastlanmadı. GO+ FTU grubundaki farelerin lezyonlu bölgeleri incelendiğinde 8 farede de ayak tabanlarında oluşan yüzeysel yanık yaralarının devam ettiği gözlemlendi. Veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde

GO+MSA+FTU grubunun PK'e göre, hem 5 günlük hem de 10 günlük tedavi sonrası farkı önemli bulundu ( $p<0,05$ ).

Miltefosin uygulanan grupta tedavinin 6'ncı gününde iyileşme belirtisi görülmeyen farelerden 1'i, 7'inci gününde ise yine iyileşme belirtisi görülmeyen farelerden 1'i öldü. Bundan dolayı ilk ölümün gerçekleştiği 6'ncı gün itibariyle tedavi dozu yarıya indirildi.

*Histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme*; Histopatolojik değerlendirme sonucunda GO+MSA+FTU grup verileri incelendiğinde, bölgede 1'inci derece yangı ile beraber yoğun bir polimorf nükleuslu lökosit infiltrasyonu tespit edildi. Yer yer görülen myofibroblastik hücreler ve anjiyogenezis yara iyileşmesinin başladığını ve devam ettiğini göstermektedir. Yapılan incelemede inflamatuvar reaksiyon devam ederken diğer taraftan yara iyileşmesi sürecinin de devam ettiği görüldü. Preparatların 40X objektifteki incelemelerinde amastigot tespit edilmedi. Enfeksiyon derecesi ve amastigot sayıları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde GO+MSA+FTU grubu ile PK arasındaki fark her iki durumda da önemli bulundu ( $p<0,05$ ).

Yapılan histopatolojik değerlendirme sonucu sadece GO+MSA+ FTU grubunda GO nanopartiküllerine rastlanmıştır. Yapılan incelemede GO nanopartiküllerinin MSA sayesinde makrofajlara taşınmakla kalmayıp büyük bir kısmının makrofajlar tarafından fagosite edildikleri ve hücre sitoplazmasında da yoğunlaştığı tespit edilmiştir.

İmmünohistokimyasal değerlendirme sonucunda PK ve miltefosin uygulanan grupta TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'nın yoğun, IL-1 ve IL-6'nın orta şiddette olduğu tespit edildi. Diğer gruplar incelendiğinde GO+FTU grubunda yoğun bir TNF- $\alpha$  ve IL-1 tespit edilirken, orta dereceli bir IL-6 ve IFN- $\gamma$  varlığı tespit edildi. GO+MSA FTU grup verileri incelendiğinde TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 varlığının hafif, IFN- $\gamma$  varlığının ise orta derecede olduğu görüldü. FTU grubunda yoğun bir TNF- $\alpha$ , orta dereceli IL-1 ve IL-6, ve hafif bir IFN- $\gamma$  varlığı tespit edildi. İmmünohistokimyasal veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde GO+MSA+FTU grubu ile PK arasındaki fark önemli iken ( $p<0,05$ ), PK ile diğer deney grupları arasındaki fark önemsiz bulundu ( $p>0,05$ ). Gruplar arası farklar karşılaştırıldığında GO+MSA+FTU grubu ile diğer deney grupları arasındaki farkın 10 günlük tedavi sonrasında da önemli olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporlarına göre, leishmaniosis 98 ülkede endemiktir ve her yıl 350 milyondan fazla insan risk altındadır (WHO, 2010). Leishmaniosise karşı insanlara yönelik her hangi bir aşı geliştirilmediğinden kemoterapö-

tikler ile sağaltım bu hastalık için birinci öncelik olma özelliğini korumaktadır. Leishmaniosis için kullanılan yeni kemoterapötiklerin olmasına rağmen bunların birçoğu eski kemoterapotiklerden türetilenlerdir. Bunun yanı sıra intralezyonel ve sistemik antimon bileşikleri tedavide altın standart olma özelliğini korumaktadır (Kumar, 2013).

Yapılan birçok araştırma ve olgu DSÖ önerilerine paralel olarak yapılmış çeşitli kimyasallar gerek kombine olarak gerekse yalın halde sistemik yada lokal olarak kullanılmış ve yara iyileşmesinde olumlu sonuçlar alınmıştır. Ancak çalışma verileri ayrıntılı olarak incelendiğinde birkaç olgu dışında tam bir iyileşme sağlanamamış hastalarda ya yara yerinde bir skar dokusu ya da sistemik bir toksisite ile tedavi son bulmuştur. Tedavi sürelerine dikkat çekilecek olur ise 20 gün ile 6 ay arasında değişen birbirinden çok farklı gözlem sürelerinin varlığı dikkati çekecektir (Aerts, Duchateau, Willemse, & Lambert, 2015; Ben Salah et al., 2013; Islam, 2017; Van Bocxlaer, Yardley, Murdan, & Croft, 2016; Velez, 2016). Bizim çalışmamızda ise sistemik olarak herhangi bir kimyasal kullanılmamıştır. GO+MSA yakın infrared uygulama ile 5 günlük bir tedavi sonucunda deney grubunun yarısında (%50) neredeyse tam bir iyileşme kaydedilmiştir. Klinik bulgular histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak ta desteklenmiştir.

CL tedavisinde kullanılan kimyasalların yan etkilerinin ve toksisitelerinin fazla oluşu bilinen bir gerçektir (Croft, Sundar, & Fairlamb, 2006; Oryan, 2015). Oral kullanılan miltefosin ve parenteral meglümin antimonatın karaciğer ve böbrek toksisitesi geliştirdiği görülmüştür (Velez, 2016). CL tedavisinde kullanılan kimyasalların yan etkilerinin yanısıra edinilebilirliklerindeki güçlükler ve maliyetlerinin yüksek oluşu araştırmacıları farklı tedavi yöntemlerini bulma çabasına itmiştir.

Son zamanlarda teknolojinin birçok alanında olduğu gibi tıp alanında da adından sıkça söz ettiren bilim dalı “Nanoteknoloji” dir. Özellikle çeşitli patojenik ve genetik hastalıkların teşhis ve tanısında, tümör hücrelerinin erken tespitinde nanopartiküllerin optik, floresan ve manyetik özelliklerinden yararlanılmaktadır (Du et al., 2011; Hong et al., 2012; Jung et al., 2014; Lu et al., 2012). *Bizim tedavi protokolümüzde MSA ile modifiye edilen GO nanopartikülleri lokal olarak kullanılmış, sistemik olarak herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Yapılan literatür taramalarında 5 gün gibi kısa bir sürede CL’e yanıt verebilen herhangi bir tedavi metoduna rastlanmamıştır. CL lezyonlarının 5 gün gibi kısa bir sürede gerilemesinin MSA ile modifiye edilen GO nanopartiküllerinin hedef hücrelere taşınmasından ve uygulanan fototermal terapinin direk makrofaj ve içindeki amastigotlara etkili olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Tedavi metodumuzda, sentezlenen GO+MSA int-*

*ralezyonel olarak tek bir enjeksiyonu yeterli olmuş ve tedavi yakın ifrered ışımaya şeklinde fototermal terapi ile desteklenmiştir. Bu yöntem diğer tedavi yöntemlerine göre uygulaması kolay ve ekonomik bir tedavi şeklidir.*

Çalışmamızda, nanopartiküllerin toksik etkilerinin parazite özgü olmadığı, vücuttaki diğer hücre, enzim ve nükleik asitleri de etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu sebeptir ki çalışmamızda kullanılan GO nanopartiküllerine MSA bağlanarak nanopartikülün hedefinde yoğunlaşması sağlanmıştır. Çalışmamızda GO kullanmamız tamamıyla GO'nun yapısal ve fonksiyonel özellikleriyle ilgilidir. Yapısında fonksiyonel oksijen grupları bulunmasıyla GO'nun hidrofilik olması ve su içerisinde dağılabilmesi, GO yüzeyinde bulunan fonksiyonel grupların çokluğu bu bölgelere çeşitli moleküller ve nanopartiküllerin bağlanabilmesine olanak sağlaması, GO'nun hücre zarından geçebilecek kadar küçük olması ve hidrofilik yapısından dolayı hücre zarında tutunamaması, yüksek sıcaklık direncine sahip olması -75 ile +200 °C'de yapısal bir değişiklik gözlenmemesi, yüksek ısı iletkenliğine sahip olması (5000 W/Mk), güçlü bir antibakteriyel etkisinin olması (Lu et al., 2012), bu özelliklerden bazılarıdır. Bunun yanı sıra GO moleküllerine MSA bağlanarak GO'nun hedef hücrelerde lokalizasyonu sağlanmış, hücre içine girişi ve dolayısıyla sitotoksitesisi en az seviyeye indirgenmiştir.

DSÖ raporunda termoterapiden, CL için bir tedavi yaklaşımı olarak söz edilmektedir. Lezyon bölgesinin lokal olarak günde bir veya iki kere 30 sn süre ile 50°C'ye kadar ısıtılması intralezyonel antimon bileşikler kadar etkili olduğu belirtilmektedir. Bu uygulamada ikinci derece yanıkların oluşabileceği ve uygulamanın anestezi altında olabileceği komplikasyon ve dezavantaj olarak sunulmuştur (WHO, 2010). Literatürde CL üzerine termoterapinin etkisinin incelendiği birçok *in vivo* çalışma bulunmaktadır (Aronson et al., 2010; Lopez, Robayo, Vargas, & Velez, 2012; Reithinger et al., 2005; Safi, Davis, Nadir, Hamid, & ARNG, 2012). İyileşme oranının termoterapi alan hastalarla, sodyum stiboglukonat alan hastalar arasında anlamlı bir farkın olmadığı ve bunun yanı sıra, sistemik toksisitenin sodyum stiboglukonat alan hastalarda daha fazla olması sebebiyle termoterapinin tercih sebebi olabileceği yazarlar tarafından bildirilmiştir (Aronson et al., 2010; Lopez et al., 2012; Reithinger et al., 2005; Safi et al., 2012).

Çalışmamızda GO+FTU grubunda yüzeysel yanık yaraları şeklinde tedavi komplikasyonu gözlenmiştir. GO'nun ileri derecede ısı iletimi dolayısıyla yanık yaralarının oluştuğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda GO nanopartikülüne MSA bağlayarak sentezlediğimiz molekülün antikorlar aracılığıyla derialtında yoğunlaşmayıp GO'nun hedefine taşınması sağlanmıştır. GO'nun MSA sayesinde hedef hücreye taşınmasının yanı sıra GO+MSA'un aynı zamanda makrofajlar tarafından fagosite edildiğini histopatolojik kesitlerde tespit edilmiştir. Bu durumda hedef hücrelerin direkt

olarak GO nanopartikülleri sayesinde ısıtılmasını ve makrofajın içindeki amastigotlarla birlikte öldürülmesi gerçekleştirilmiştir. Oysaki MSA bağlanmayan grupta taşıyıcı bir molekül olmadığından GO enjeksiyon bölgesinde yoğunlaşmış ve fototermal terapinin etkisiyle yüzeysel yanıklar oluşmuştur.

## 5. SONUÇ

Bu çalışma, GO’te MSA bağlanarak nanopartikülün makrofaj yüzeyine tutunmasını ve fototerapi ile enfekte makrofajların ve içlerindeki amastigotların öldürülmesini sağlayan ve 5 gün gibi kısa sürede tedaviye yanıt alınabilen dünya literatüründeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda uyguladığımız CL tedavi protokolü etkili, kısa süreli ve kolay uygulanabilir bir tedavi yöntemidir.

## KAYNAKLAR

- Aerts, O., Duchateau, N., Willemsse, P., & Lambert, J. (2015). Cutaneous Leishmaniasis: Treatment with low-dose oral fluconazole with an excellent cosmetic result. *Pediatr Dermatol*, 32(1), 154-155. doi: 10.1111/pde.12321
- Aronson, N. E., Wortmann, G. W., Byrne, W. R., Howard, R. S., Bernstein, W. B., Marovich, M. A., . . . Gasser Jr, R. A. (2010). A randomized controlled trial of local heat therapy versus intravenous sodium stibogluconate for the treatment of cutaneous *Leishmania major* infection. *PLoS Negl Trop Dis*, 4(3), e628. doi: 10.1371/journal.pntd.0000628
- Balai, M., Gupta, L. K., Khare, A. K., Srivastava, A., Mittal, A., & Singh, A. (2016). Cutaneous leishmaniasis in a nonendemic area of South Rajasthan: A prospective study. *Indian J Dermatol*, 61(5), 521. doi: 10.4103/0019-5154.190117
- Balogun, A., Weigel, M., Cevallos, W., Puebla, E., & Rodriguez, R. (2017). Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in an endemic Pacific coastal rainforest area of Ecuador. *Ann Glob Health*, 83(1), 61-62. doi: 10.1016/j.aogh.2017.03.133
- Ben Salah, A., Ben Messaoud, N., Guedri, E., Zaatour, A., Ben Alaya, N., Bettaieb, J., . . . Chlif, S. (2013). Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *New Eng J Med*, 368(6), 524-532.

- Bhargava, P., & Singh, R. (2012). Developments in diagnosis and antileishmanial drugs. *Interdiscip Perspect Infect Dis*, 2012, 1-13. doi: 10.1155/2012/626838
- Croft, S. L., Sundar, S., & Fairlamb, A. H. (2006). Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev*, 19(1), 111-126. doi: 10.1128/CMR.19.1.111-126.2006
- Delavari, M., Dalimi, A., Ghaffarifar, F., & Sadraei, J. (2014). In vitro study on cytotoxic effects of ZnO nanoparticles on promastigote and amastigote forms of *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER). *Iran J Parasitol*, 9(1), 6.
- Du, D., Wang, L., Shao, Y., Wang, J., Engelhard, M. H., & Lin, Y. (2011). Functionalized graphene oxide as a nanocarrier in a multienzyme labeling amplification strategy for ultrasensitive electrochemical immunoassay of phosphorylated p53 (S392). *Analytical Chemistry*, 83(3), 746-752. doi: 10.1021/ac101715s
- Garcia, L. S. (2006). *Diagnostic medical parasitology*: American Society for Microbiology Press.
- Gupta, L. K., Meena, S., Khare, A. K., Balai, M., Mittal, A., & Mehta, S. (2017). Lupoid cutaneous leishmaniasis: A report of three cases from nonendemic area. *Indian J Dermatol*, 62(5), 548. doi: 10.4103/ijd.IJD\_420\_16
- Hong, H., Yang, K., Zhang, Y., Engle, J. W., Feng, L., Yang, Y., . . . Theuer, C. P. (2012). In vivo targeting and imaging of tumor vasculature with radiolabeled, antibody-conjugated nanographene. *ACS Nano*, 6(3), 2361-2370.
- Islam, S. (2017). Rapidly progressing facial leishmaniasis: effective treatment with liposomal amphotericin B and a review of the management of Old World cutaneous leishmaniasis. *Paediatr Int Child Health*, 1-4. doi: 10.1080/20469047.2017.1296216
- Jebali, A., & Kazemi, B. (2013). Nano-based antileishmanial agents: a toxicological study on nanoparticles for future treatment of cutaneous leishmaniasis. *Toxicol In Vitro*, 27(6), 1896-1904. doi: 10.1016/j.tiv.2013.06.002
- Jung, H. S., Kong, W. H., Sung, D. K., Lee, M. Y., Beack, S. E., Keum do, H., . . . Hahn, S. K. (2014). Nanographene oxide-hyaluronic acid conjugate for photothermal ablation therapy of skin cancer. *ACS Nano*, 8(1), 260-268. doi: 10.1021/nn405383a
- Kumar, A. (2013). *Leishmania and leishmaniasis*: Springer.
- Lopez, L., Robayo, M., Vargas, M., & Velez, I. D. (2012). Thermotherapy. An alternative for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Trials*, 13(1), 58.

- Lu, B., Li, T., Zhao, H., Li, X., Gao, C., Zhang, S., & Xie, E. (2012). Graphene-based composite materials beneficial to wound healing. *Nanoscale*, 4(9), 2978-2982. doi: 10.1039/C2NR11958G
- Oryan, A. (2015). Plant-derived compounds in treatment of leishmaniasis. *Iran J Vet Med*, 16(1), 1.
- Reithinger, R., Mohsen, M., Wahid, M., Bismullah, M., Quinnell, R., Davies, C., . . . David, J. (2005). Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*, 40(8), 1148-1155. doi: 10.1086/428736
- Safi, N., Davis, G. D., Nadir, M., Hamid, H., & ARNG, A. J. C. M. (2012). Evaluation of thermotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Kabul, Afghanistan: a randomized controlled trial. *Mil Med*, 177(3), 345.
- Satoskar RS, Bhandarkar SD, & Rege NN. (2015). *Pharmacology and pharmacotherapeutics* (24 ed. Vol. 58. Chapter): Elsevier.
- Scott, P., & Novais, F. O. (2016). Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. *Nat Rev Immunol*. doi: 10.1038/nri.2016.72
- Van Bocxlaer, K., Yardley, V., Murdan, S., & Croft, S. L. (2016). Topical formulations of miltefosine for cutaneous leishmaniasis in a BALB/c mouse model. *J Pharm Pharmacol*, 68(7), 862-872. doi: 10.1111/jphp.12548
- Velez, I. (2016). Meglumine-antimonate/miltefosine. *Reactions*, 1594, 131-126.
- Vincent, H. (2017). William Boog Leishman: parasitologist and politician. *Parasitol*, 144(12), 1582-1589. doi: 10.1017/S0031182016001657
- WHO. (2010). Control of the leishmaniasis *World Health Organization technical report series* (pp. xii).
- Zangger H, Ronet C, Desponds C, Kuhlmann FM, Robinson J, Hartley MA, . . . N, F. (2013). Detection of *Leishmania* RNA virus in *Leishmania* parasites. *PLoS Negl Trop Dis*, 7(1), e 2006. 2001-2011. doi: 10.1371/journal.pntd.0002006

# 900 Mhz ELEKTROMANYETİK ALANIN SIÇAN DİLALTI TÜKÜRÜK BEZLERİNDEKİ ETKİLERİNE KARŞI TİMOKİNON KORUYUCULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI

**Sarmad Hayder Weli WELI**

Karabük Üniversitesi

**Dr. Öğretim Üyesi Ahmad YAHYAZADEH**

Karabük Üniversitesi

**ÖZET:** Elektromanyetik alan (EMA) radyasyonu yayan cep telefonlarının uzun süreli kullanılması halk sağlığı endişelerini artırmıştır. Bu çalışmada, EMA'nin 12 haftalık sıçanların dilalti bezleri üzerindeki etkisini ve ortaya çıkabilecek olumsuz etkilerin timokinon (10 mg/kg/gün) kullanarak azaltılıp azaltılamayacağını araştırdık. Çalışmamızda, 24 adet erişkin erkek Wistar albino sıçan (vücut ağırlığı, 200 gr) rastgele seçilerek 4 gruba ayrılmıştır: kontrol, EMA, timokinon ve EMA+timokinon. Doku örneklerini stereolojik ve histolojik yöntemlerle analiz ederek değerli bilgiler elde edildi. Stereolojik değerlendirme sonucunda, EMA grubunda seröz hücre sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ( $P<0,05$ ). EMA grubunda intralobüler kanal hacmi kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalırken ( $P<0,05$ ), stroma hacminde anlamlı bir artış saptandı ( $P<0,05$ ). EMA+timokinon grubunda EMA grubuna göre intralobüler kanalların hacminde bir artış ve stroma hacminde istatistiksel olarak anlamlı bir azalış tespit edildi ( $P<0,05$ ). Histopatolojik incelemeler ile dilalti bezi dokusunda belirgin değişiklikler gözlemlendi. Elde edilen bulgular, 900 MHz EMA'ya maruz kalmanın sıçanların dilalti bezi dokusunda hasara neden olduğunu gösterdi; ayrıca timokinon'un uygulanması EMA'nın olumsuz etkilerini kısmen azaltmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Dilalti bezi, Elektromanyetik alan, Stereoloji, Timokinon

**Investigation of the Protective Effect of Thymoquinone  
on the Rat Sublingual Gland Following Exposure  
to A 900 Mhz Electromagnetic Field**

**ABSTRACT:** Long-term use of cell phones that emit electromagnetic fields (EMF) radiation has raised public health concerns. In this study, we aimed to investigate the effect of EMF on the rat sublingual glands, as well as whether the adverse effects of EMF would be reduced by thymoquinone (10 mg/kg/day). Twenty-four adult male Wistar albino rats (body weight of 200 g and 12-week-old) were randomly selected and divided into 4 groups: control, EMF, thymoquinone and EMF+thymoquinone. Tissue samples were analysed using stereological and histological methods. We found that the number of serous cells was significantly decreased in the EMF group compared to the control group ( $P<0.05$ ). While the intralobular duct volume was significantly decreased in the EMF group compared to the control group ( $P<0.05$ ), the stroma volume was significantly increased ( $P<0.05$ ). In the EMF+thymoquinone group, an increase in the volume of intralobular ducts, as well as a significant decrease in the stroma volume were detected compared to the EMF group ( $P<0.05$ ). Marked changes in sublingual gland tissues were observed with histopathological examination. Our findings showed that exposure to 900 MHz EMF caused damage to the sublingual gland tissue of the rats. Also, application of thymoquinone partially reduced the negative effects of EMF.

**Keywords:** Electromagnetic field, Stereology, Sublingual gland, Thymoquinone

## 1. GİRİŞ

Elektromanyetik alan (EMA) doğal kaynaklardan ya da insanlar tarafından üretilen elektronik cihazlardan çevreye kontrolsüz olarak yayılmaktadır. EMA, dünyanın her yerinde bulunması ve hem insan hem de hayvan sağlığı üzerindeki potansiyel biyolojik etkileri ile giderek artan bir derecede ilgi görmektedir. İnsanların EMA'dan etkilenme derecelerini belirleyen birçok faktör bulunmaktadır. Örnek olarak, vücut ağırlığı, vücut kütle indeksi, kemik yoğunluğu, su ve elektrolit seviyeleri EMA iletkenliği ve biyolojik reaktifliğini değiştirebilir (Tabrah vd., 1998:76; Veselinova, 2015:241). Bu nedenle, EMA'nın etkileri cinsiyet, bedenin doku yoğunluğu, yaşam süresi ve EMA maruz kalma düzeylerine bağlıdır. Çalışmalar EMA'ya maruziyetinin özellikle lösemi ve beyin kanseri sıklığında artışa neden olduğunu göstermektedir (Wertheimer vd., 1995:94). Saito vd. (2006:120), yüksek dozlu statik manyetik alanlara; maruz kalan sıçanların fetuslarında polidaktili, erimiş kaburga, serebral herniasyon ve kıvrılmış kuyruk dâhil çeşitli malformasyonlara neden olduğunu

göstermişlerdir. Ayrıca, EMA'nın gen ekspresyonu değişikliklerine ve DNA hasarına neden olduğu da bilinmektedir (Savitz, 1995:73; Lewy vd., 2003:434). İlginç bir şekilde, EMA maruziyetinden sonra tek ve çift iplikli DNA kırılmalarında artış gözlenmiştir (Svedenstal vd., 1999:510). Bazı araştırmacılar EMA'ya maruziyetin bazı kanser türlerine yakalanma riskini arttırabileceğini bildirmişlerdir (Hardell vd., 2003:405). EMA dalgaları ayrıca merkezi sinir sistemini, uykuyu, kardiyovasküler sistemi ve bağışıklık fonksiyonunu bozabilir (Repacholi, 2001:324).

Organizmalarda serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma arasında doğal bir oksidatif denge bulunmaktadır. Oksidatif dengenin bozulması, reaktif oksijen türlerinin aşırı oluşumuna ve son olarak oksidatif strese yol açmasına neden olur. Çevresel faktörlerden biri olarak kabul edilen elektromanyetik alan, oksidatif dengenin bozulmasına ve daha sonra oksidatif hasara yol açabilir. Biyokimyasal yapılan çalışmalarda MDA, SOD ve CAT düzeylerinde anlamlı değişiklikler gözlemlenmiştir (Bin-Meferij ve El-Kott, 2015:12494).

Timokinon (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>; 2-izopropil-5-metil-1,4-benzokinon) çörek otunun biyoaktif molekülüdür. Timokinon antioksidan, anti-enflamatuar, nöroprotektive, anti-alerjik, anti-viral, anti-diyabetik ve anti-karsinogenik etkilere sahiptir (Ashraf vd., 2011:322; Yahyazadeh ve Altunkaynak, 2019:101657). Timokinon özellikle süperoksit anyon ve hidroksil radikalleri gibi serbest oksijen radikallerini temizleyen güçlü bir aktiviteye sahiptir (Badary vd., 2003:97).

Sunulan araştırmada, 900 MHz elektromanyetik alanın dilaltı tükürük bezinin morfolojisi ve biyokimyası üzerindeki olumsuz etkisini araştırmayı amaçladık; ayrıca, timokinon'un elektromanyetik alan radyasyonuna karşı olası koruyucu etkisi de incelenmiştir.

## 2. MATERYAL VE METOD

### 2.1. Deneysel prosedür ve hayvanlar

Bu çalışmada, 24 adet erişkin erkek Wistar albino sıçan (200 gr vücut ağırlığı ve 12 haftalık) kullanılmıştır. Sıçanlar rastgele seçilerek plastik kafesler içerisine yerleştirildi. Deney süresince, sıçanlar laboratuarda sıcaklık kontrollü bir hayvan odasında ( $22 \pm 1$  ° C) ve %40-50'lik nem ortamında 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsüne tabi tutuldu. Tüm gruplarda olan sıçanlara standart pelet diyet ve musluk suyu ile beslendi.

## 2.2. Deney gruplarının Oluşturulması

Başvurular 28 günlük deney süresi boyunca gerçekleştirilmiştir. Tüm sıçanlar rastgele aşağıdaki gibi dört eşit gruba (grup başına n = 6) ayrıldı:

1. Control grup (n=6): Sağlıklı deneklerden oluşan kontrol grubu.

2. Elektromanyetik alan (EMA) grup (n=6): Bu gruptaki sıçanlar pleksiglas kafes içerisinde her gün 60 dk dozunda 900 MHz frekanslı EMA'ya maruz bırakılmıştır.

3. Timokinon grup (n=6): Sağlıklı deneklerden oluşan bu gruptaki sıçanlara 28 gün boyunca her gün 10 mg/kg (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) dozunda timokinon tedavisi uygulanmıştır (Aras, 2015:660).

4. Elektromanyetik alan + timokinon grup; (EMA+Timokinon) (n=6): Bu gruptaki sıçanlar pleksiglas kafes içerisinde 28 gün boyunca, her gün 1 saat 900 MHz frekanslı EMA'ya maruz bırakıldı ve ağız yoluyla 10 mg/kg/gün dozunda timokinon (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) tedavisi uygulandı.

Bu çalışmada, EMA'ya maruz kalma özel bir cihaz tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu cihaz bir yuvarlak plastik kafes, EMA'nın üretimi için bir jeneratör, EMA'yı yayan monopol anten ve yoğunluk gücünü ölçmek için bir EMA metreden oluşmaktadır.

Deneyin sonunda, tüm hayvanlara 5/1 oranında ketamin (60 mg/kg vücut ağırlığı, Sigma Chemical Comp, St. Louis, MO, ABD) / ksilazin (5 mg/kg vücut ağırlığı, Sigma Chemical Comp, St. Louis, MO, ABD) enjekte edilerek anestezi altında perfüzyon uygulandı.

## 2.3. Histolojik incelemeler

Tüm elde edilen dilaltı bezi dokular %10'luk nötral formalin ile tespit edildi ve doku takip prosedürü uygulanarak parafin blokları elde edildi. Dilaltı tükürük bezleri örnekleri 7 mikron kalınlığında mikrotom kullanılarak kesildi. Daha sonra, sistematik rastgele örnekleme tekniği kullanılarak sağlanan ardışık kesitler preparatlar üzerine konuldular ve daha sonra hematoksilin-eozin boyama yöntemi ile boyandılar. Son olarak, kesitler stereolojik ve histolojik çalışmalar için resimleri çekildi.

## 2.4. Stereolojik Analizler

Dilaltı bezi hacminin hesaplamasında Cavalieri yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen dilaltı bez kesitleri üzerinde rastgele noktalı alan ölçüm cetveli uygulandıktan sonra, ilgili yapının alanına isabet eden noktaların toplam sayısı kesit kalınlığı ile

çarpıldı. Bu nokta sayımları formüllere göre ilgili yapıların hacim hesaplaması için kullanıldı (Yahyazedeh vd., 2017).

$$A = \sum p \times [a(p)]$$

A; alan,  $\sum p$ ; toplam nokta sayılarını ve  $a(p)$  ise kesit üzerinde isabet eden noktalı alan ölçüm cetvelinde tek bir nokta alanını belirtmektedir.

$$\sum V = \sum A \times t$$

$\sum V$ ; toplam hacim,  $\sum A$ ; toplam kesit alanı,  $t$ ; kesit kalınlığını ifade eder.

İnce ardışık kesitler üzerinde stereolojik metotlardan biri olan fiziksel disektör ile seröz hücre sayımları etkin ve tarafsız bir şekilde elde edildi (Yahyazedeh vd., 2017). Sistemik rastgele örnekleme metodu kullanılarak disektör çift kesitleri dilaltı bez doku bloklarından elde edildi. Belirli bir “ $t$ ” mesafesi ile birbirlerinden ayrılmış iki paralel kesit üzerinde yer alan ilgili hücreler, kesitlerin karşılaştırılması yoluyla değerlendirilmiştir. Kesitlerden birisi örnek diğer gözlem kesiti olarak tanımlanmıştır. Örnek kesitte gözlenip gözlem kesitinde gözlenmeyen hücreler sayılarak hücre sayısı elde edildi. Sayım esnasında dikkat edilen bir diğer konu, tarafsız sayım çerçevesinin yasak kenarlarına temas etmeyen ve sayım çerçevesi içerisinde yer alan taneciklerin sayımı olmuştur.

$$N_v = \frac{\sum Q -}{\sum V \text{ disector}}$$

Burada, “ $\sum Q$ ” her bir hayvanda sayılan seröz hücre sayısıdır ve “ $\sum V$  disektörü” referans kesitlerdeki disektör çerçevelerinin toplam hacmidir. Son olarak, hücre sayısı aşağıdaki gibi hesaplandı:

$$N \text{ (total motor neuron cells)} = N_v \times V_{ref}$$

Burada, “ $V_{ref}$ ” dilaltı bezin ortalama hacmi ve  $N_v$  seröz hücrelerin sayısal yoğunluğudur.

## 2.5. İstatiksel Analiz

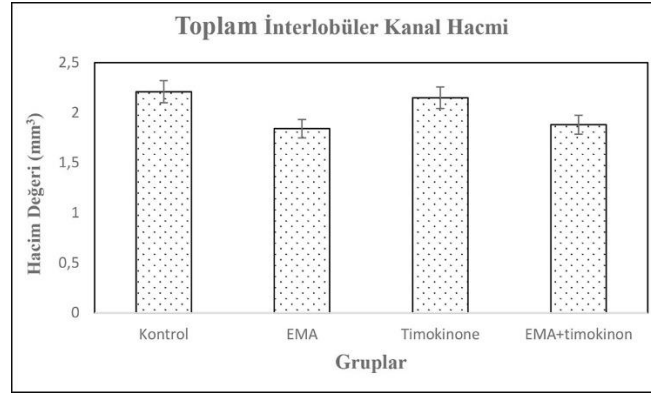
İstatistiksel analizler SPSS bilgisayar programı (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi, sürüm 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile gerçekleştirildi. Veri analiz etmek için One-Way ANOVA ve Tukey post hoc testi uygulandı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak ifade edilmiştir. P değerinin istatistiksel 0.05'ten düşük olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Stereolojik bulgular

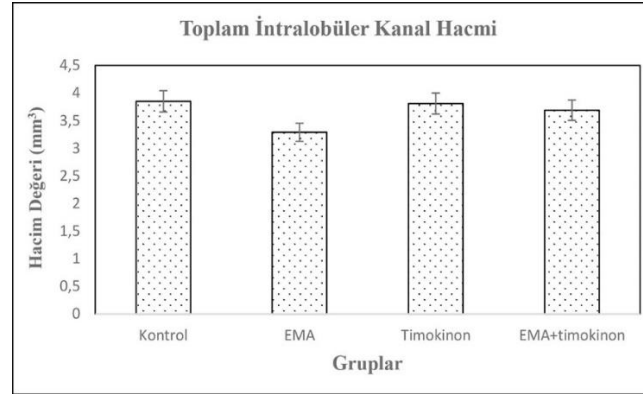
Kontrol ve deney gruplarına ait denklemin intralobüler kanal, interlobüler kanal ve stroma hacimleri Şekil 1-3'te görülmektedir.

Şekil 1. İnterlobüler kanal hacimleri



EMA grubunda interlobüler kanalların toplam hacmi kontrol gruba göre azaldığı ancak anlamlı olmadığı görüldü.

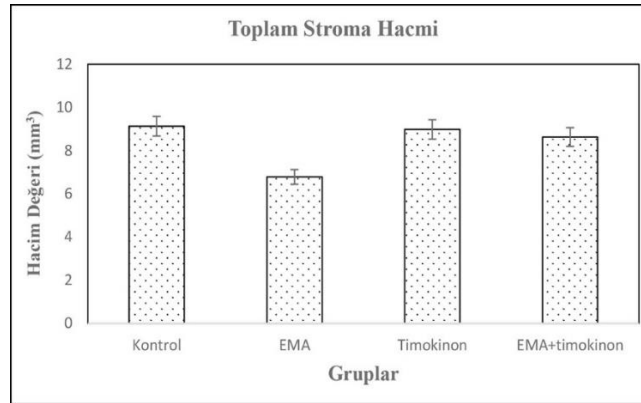
Şekil 2. İnteralobüler kanal hacimleri.



Toplam intralobüler kanalların hacim değerlendirilmesinde, EMA grubunda kanal hacmi kontrol grubuna göre önemli azaldığı gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). Ayrıca

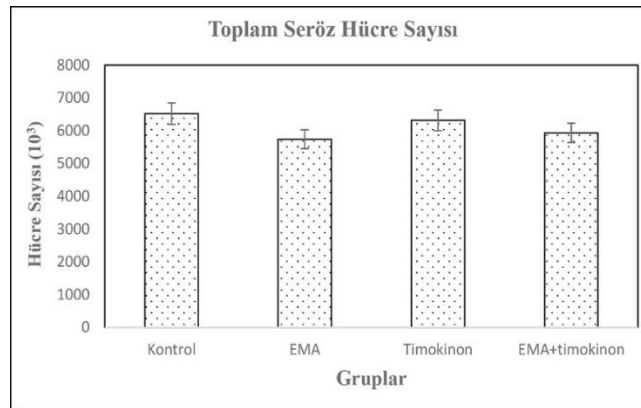
EMA+timokinon grubunda EMA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). EMA+timokinon ve timokinon grupları ile kontrol grubu arasında da herhangi bir fark bulunmadı.

**Şekil 3.** Stroma hacimleri.



Toplam stroma hacimini EMA grubunda kontrol gruba göre anlamlı olarak artırmıştır ( $p<0,05$ ). Ayrıca, EMA+timokinon grubunda EMA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu ( $p<0,05$ ). EMA+timokinon ve timokinon gruplarının stroma hacmi kontrol gruba istatistiksel olarak anlamlı değişmedi.

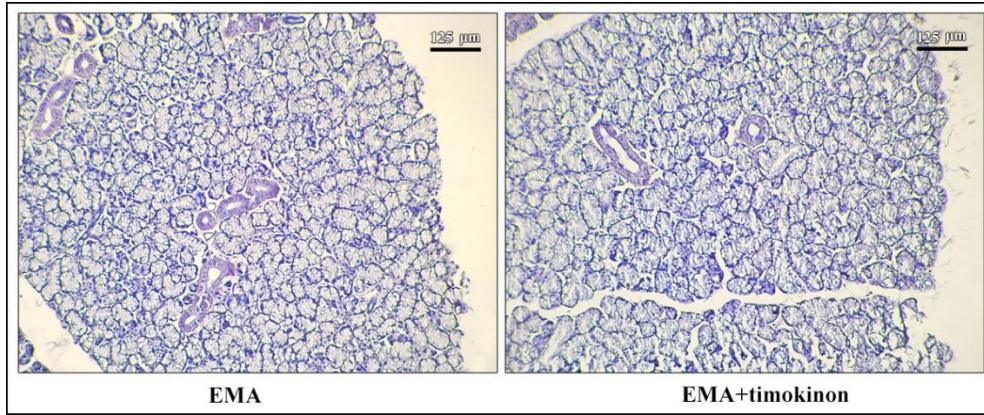
**Şekil 4.** Seröz hücre sayısı ( $10^3$ ).



Seröz hücre sayısı istatistiksel olarak incelendiğinde, EMA grubunda hücre sayısı kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $p<0,05$ ). EMA+timokinon ile EMA grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.

### 3.2. Histolojik bulgular

Şekil 5. Histolojik incelemeler.



EMA grubunda müköz asinuslerin arasında ayrılmalar bulundu; ayrıca bazı bölgelerde intralobüler kanalların duvar yapısında da kopma ve incelmeler gözlemlendi. EMA+timokinon grubunda histopatolojik değişiklikler kontrol grubuna göre anlamlı azaldığı tespit edildi.

### 4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte, elektrik veya elektronik cihazların kullanımının yaygınlaşması EMA'nın artışına neden olmaktadır. EMA'ya maruz kalma, canlı organizmaların sağlığını etkileyen en önemli çevresel ajanlardan biridir ve birçok insan da her gün bilinçli olarak elektromanyetik alan radyasyonuna maruz kalmaktadır (Mokarram vd., 2017: 83). Cep telefonlar, insan vücudunda absorbe edilebilen 800 ila 2200 MHz arasında bir frekansta, düşük seviyeli bir radyofrekans yayırlar (Agarwal vd, 2011: 450). Cep telefonları yasal olarak 2.0 W/kg SAR değeriyle sınırlandırılmıştır (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, 2010:820) ve birçoğu 1.4 W/kg SAR değerine sahiptirler (Agarwal vd, 2011: 450). EMA radyasyonunun biyolojik etkisi ile ilgili araştırmalar tartışmalı sonuçlar göstermektedir. Bazı literatürler EMA'ya maruziyetinin olumsuz bir etkisi olmadığını öne sürerken (Finnie vd., 2006:64), çok sayıda çalışma EMA'nın vücut organı üzerindeki zararlı etkilerini de belgelemiştir (Yahyazadeh ve Altunkaynak, 2019:8). El-Qahtani (2016:76) EMA'ya maruz kalma ile parotis tümörü arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir.

EMA radyasyonunun tükürük bezi üzerindeki olumsuz etkisiyle ilgili yapılan çalışmalar çok sınırlıdır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, timokinon'un EMA'ya maruz kalan dilaltı bez üzerindeki koruyucu etkisini stereolojik yöntemlerle araştıran ilk çalışmadır.

Stereolojik sonuçlarına göre, EMA grubunda intralobüler kanal ve stroma hacimlerinin kontrol grubuna göre azalması EMA'nın olumsuz etkilerinden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, EMA'ya maruziyet interlobüler kanal hacimleri üzerinde olumsuz etkisi tespit edilmedi. Seröz hücre sayısında EMA grubunda kontrol gruba göre anlamlı bir azalma gözlemlendi. Önceki çalışmamıza paralel olarak, EMA grubunda hacim ve hücre sayısının kontrol grubuna göre anlamlı farkı EMA'dan kaynaklanan oksidatif hasara bağlı olabilir (Yahyazadeh ve Altunkaynak, 2019:8). EMA + timokinon grubunda EMA gruplarına kıyasla stroma hacmindeki azalma ve intralobuler hacmindeki artış, timokinonun antioksidan bir rol oynadığını gösterdi. Aksine, timokinonun seröz hücresine maruz kalan EMA'ya karşı zayıf bir koruyucu etkisi olduğunu saptandı.

Sonuç olarak, stereolojik ve histopatolojik bulgularımız EMA radyasyonunun dilaltı bezi dokusu üzerinde zararlı bir etkisi olduğunu göstermektedir. Ek olarak, timokinon uygulamasının EMA'ya maruz kalan dilaltı bezlerinin hasarını kısmen azalttığını düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

- Agarwal, A., Singh, A., Hamada, A. ve Kesari, K. (2011). "Cell phones and male infertility: a review of recent innovations in technology and consequences", *International Brazilian Journal of Urology*, 37(4): 432-454.
- Al-Qahtani, K. (2016). "Mobile Phone Use and the Risk of Parotid Gland Tumors: A Retrospective Case-Control Study", *Gulf Journal of Oncology*, 1 (20): 71-78.
- Aras, S., Gerin, F., Aydin, B., Ustunsoy, S., Sener, U., Turan, B. C. ve Armutcu, F. (2015). "Effects of sodium arsenite on the some laboratory signs and therapeutic role of thymoquinone in the rats, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*", 19(4): 658-663.

- Ashraf, S. S., Rao, M. V., Kaneez, F. S., Qadri, S., Al-Marzouqi, A. H., Chandranath, I.S. ve Adem, A. (2011). “Nigella sativa extract as a potent antioxidant for petrochemical-induced oxidative stress, *Journal of Chromatographic Science*”, 49(4): 321–236.
- Badary, O. A., Taha, R. A., Gamal el-Din, A. M. ve Abdel-Wahab, M. H. (2003). “Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger”, *Drug and Chemical Toxicology*, 26(2): 87–98.
- Bin-Meferij, M. M. ve El-Kott, A. F. (2015). “The radioprotective effects of Moringa oleifera against mobile phone electromagnetic radiation-induced infertility in rats”, *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(8): 12487-12497.
- Finnie, J. W., Blumbergs, P. C., Cai, Z., Manavis, J. ve Kuchel, T. R. (2006). “Effect of mobile telephony on blood-brain barrier permeability in the fetal mouse brain”, *Pathology*, 38: 63-65.
- Hardell, L., Mild, K. H. ve Carlberg, M. (2003). “Further aspects on cellular and cordless telephones and brain tumours. *International journal of oncology*”, 22(2): 399–407.
- International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. (2010). “Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 Hz to 100 kHz)”, *Health Physics*, 99(6): 818-836.
- Lewy, H., Massot, O. ve Touitou, Y. (2003). “Magnetic field (50 Hz) increases N-acetyltransferase, hydroxy-indole-O-methyltransferase activity and melatonin release through an indirect pathway”, *International journal of radiation biology*, 79(6): 431–435.
- Mokarram, P., Sheikhi, M., Mortazavi, S. M. J., Saeb, S., Shokrpour, N. (2017). “Effect of Exposure to 900 MHz GSM Mobile Phone Radiofrequency Radiation on Estrogen Receptor Methylation Status in Colon Cells of Male Sprague Dawley Rats”, *Journal of Biomedical Physics & Engineering*, 7(1): 79-86.
- Repacholi, M. H. (2001). “Health risks from the use of mobile phones”, *Toxicology Letters*, 120(1-3): 323–331.
- Saito, K., Suzuki, H. ve Suzuki, K. (2006). “Teratogenic effects of static magnetic field on mouse fetuses”, *Reproductive toxicology*, 22(1): 118–124.
- Savitz, D. A. (1995). “Overview of occupational exposure to electric and magnetic fields and cancer: advancements in exposure assessment”, *Environmental Health Perspectives*, 103(Suppl 2): 69–74.

- Svedenstal, B. M., Johanson, K. J., Mattsson, M. O. ve Paulsson, L. E. (1999). “DNA damage, cell kinetics and ODC activities studied in CBA mice exposed to electromagnetic fields generated by transmission lines”, *In vivo*, 136: 507–513.
- Tabrah, F. L., Ross, P., Hoffmeier, M. ve Gilbert, F. Jr. (1998). “Clinical report on long-term bone density after short-term EMF application”, *Bioelectromagnetics*, 19(2): 75–78.
- Vesselinova, L. (2015). “Body mass index as a risk prediction and prevention factor for professional mixed low-intensity EMF burden”, *Electromagnetic Biology and Medicine*, 34(3): 238–243.
- Wertheimer, N., Savitz, D. A. ve Leeper E. (1995). “Childhood cancer in relation to indicators of magnetic fields from ground current sources”, *Bioelectromagnetics*, 16(2): 86–96.
- Yahyazadeh, A., Altunkaynak, B.Z., Akgül, N. ve Akgül, H. M. (2017). A histopathological and stereological study of liver damage in female rats caused by mercury vapor. *Biotech. Histochem.* 92, 338-346.
- Yahyazadeh, A. ve Altunkaynak, B. Z. (2019). “Investigation of the Neuroprotective Effects of Thymoquinone on Rat Spinal Cord Exposed to 900 MHz Electromagnetic Field”, *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 100: 101657.
- Yahyazadeh, A. ve Altunkaynak, B. Z. (2019). “Protective effects of luteolin on rat testis following exposure to 900 MHz electromagnetic field”, *Biotechnic & Histochemistry*, 23: 1-10.



# SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARINDA UYGULANAN SOĞUK KONİZASYON OLGULARININ HİSTOPATOLOJİK ANALİZİ

**Tuğba GÜRBÜZ**

Medistate Hastanesi

**ÖZET:** Amaç: Her yıl yarım milyondan fazla kadına rahim ağzı kanseri teşhisi konulmakta ve hastalık dünya çapında 300.000'in üzerinde ölüme neden olmaktadır. Biz bu çalışmamızda, serviksın kanser öncüsü lezyonlarının tedavisinde kullandığımız soğuk konizasyon vakalarının histopatolojik sonuçlarını analiz etmeyi ve ilişkili faktörleri irdelemeyi amaçladık. Yöntem: Retrospektif olarak Papanicolaou (PAP) smear testi ve Human papilloma virüs (HPV) testlerinde anormal sitolojik bulgu saptanan ve sonrasında soğuk konizasyon operasyonu uygulanmış 62 olgu çalışmaya dahil edildi. Bulgular: Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması  $41.58 \pm 9.331$  olarak tespit edildi. Hastaların %67.7 si-gara kullanmadığı ve %32.3'ünün sigara kullandığı saptandı. PAP smear sonuçlarına göre; olguların %1.6'sı kronik servisit, %46.8'i Önemi bilinmeyen anormal hücreler (ASCUS), %41.9'u Hafif displazi (LSIL), %8.1'i Yüksek dereceli displazi (HSIL) ve %1.6 'sı skuamoz hücreli karsinom (SCC) olarak saptanmıştır. Sonuç: Serviks kanseri korunmayla önlenebilecek kanserlere en iyi örnektir. Serviks kanserinden korunmada, kansere neden olduğu düşünülen faktörlerin bilinmesi, alınacak önlemler açısından önemlidir. Bu konuda topluma, özellikle risk altında olan gruba sağlık eğitimlerinin yapılması, tüm kadınlarımızın mutlaka yıllık PAP smear testlerini yaptırmalarını ve bu hususta gerekli bilgilendirmelerin yapılmasının çok önemli olduğu kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelime:** Rahim Ağzı Kanseri - Serviks Kanseri - Soğuk Konizasyon - Histopatolojik Analizi

## **Cold Knife Conization for Premalign Cervical Lesions: Histopathological Analysis of 62 Cases**

**ABSTRACT:** Objective: More than half million of women are diagnosed with cervix cancer every year and the disease causes over 300,000 deaths all over the world. The aim of the present study was to analyse histopathological outcomes of cold conization cases that we have used to treat cancer precursor cells of the cervix, and to investigate the associated factors. Method: Sixty-two patients who presented abnormal findings in Papanicolau (PAP) smear and

Human papilloma virus (HPV) tests, and have undergone conization procedure were enrolled into the present retrospective study. Findings: The age average of the participants of this study was 41.58±9.331. It was detected that 67.7% of the patients were smoker, and 32.3% were non-smokers. According to the PAP smear test results, 1.6% of the cases had chronic cervicitis, 46.8% of them presented Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS), 41.9% had Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), 8.1% had high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), and 1.6% had squamous cell carcinoma (SCC). Conclusion: Cervical cancer is the best example for preventable cancers by protection. Recognition of the factors associated with development of cancer is critical for the precautions to be taken. We believe that training the risk groups and having all women to take the PAP smear test annually as well as information about this issue are crucial.

**Key Words:** Cervical Cancer - Cold-Knife Conization - Histopathological Analysis

## 1. Giriş

İnsan vücudundaki hücreler, doğal bir süreç içerisinde yenilenirler. Bu doğal süreçte meydana gelebilecek sistemsel bir farklılık, iyi ya da kötü huylu kanserli hücrelerin ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir (Grivennikov vd.,2010:883-899).

Rahim ağzı (Serviks) kanseri, kadın kanserleri arasındaki en yaygın kanserlerden biridir. Dünyadaki kadın kanserleri sıralamasında, serviks kanseri meme ve rektum kanserinden sonra 3. sıradadır (Small vd.,2017:2404-12). Gelişmekte olan ülkelerde kadınların kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerindedir. Her yıl, yarım milyondan fazla kadına rahim ağzı kanseri teşhisi konulmakta ve hastalık dünya çapında 300.000'den fazla ölümlerle sonuçlanmaktadır (Cohen vd.,2019:169-182). Dünyadaki serviks kanseri artışı göz önüne alındığında, yapılan son tahminlere göre, 2050 yılında dünyada bir yılda kanserden ölen insan sayısının 4.5 milyonu geçmesi beklenmektedir (Bedell vd.,2019).

Bu denli ölümcül olabilen ve sık görülen serviks kanseri, aslında tarama ve teşhis için yapılan testler ile önlenilen ve erken teşhis konulabilen bir kanser türüdür. Papanicolaou (PAP) smear testi serviks kanseri taramasında önemli bir rol oynamaktadır (Sachan vd.,2019:337).

Genellikle, bu tip kanserlerin başlangıcında hiçbir belirti yoktur. Ancak kanser ilerledikçe, vajinal akıntı, adet dışı ara kanama, menopoz sonrası kanama, cinsel ilişki sonrasında kanama, ilişkide ağrı hissi ya da pelvik ağrı gibi belirtiler ortaya çıkar (Aydoğdu ve Özsoy,2018:25-29).

Rahim ağzı kanserinin sebepleri arasında sigara içme, zayıflamış bağışıklık sistemi, doğum kontrol haplarının fazla tüketilmesi, erken yaşta cinsel ilişkiye girme, birden fazla cinsel partnere sahip olma gibi faktörler vardır. Ancak bunların hiçbiri Human papilloma virüsü (HPV) kadar önemli faktörler değildir.

Rahim ağzı kanserlerinin yaklaşık %90'ı HPV nedeniyle olmaktadır. Kadınların %80 yaşamları boyunca HPV virüsü ile karşılaşma şansına sahiptir. Ancak HPV virüsü, genellikle yıllar içerisinde vücut bağışıklık sistemi sayesinde yok edilir. Şayet kronik bir hal alırsa, rahim ağzında değişikliklere ve yıllar içerisinde rahim ağzı kanserlerine sebep olabilmektedir.

Rahim ağzı kanserlerinin yaklaşık %90'ı skuamöz hücreli karsinom, %10'u ise adenokarsinom'dur. Cinsel partner sayısının çok olması ve cinsel ilişkide prezervatif kullanmama HPV'nin yayılmasına neden olan faktörlerdir. Fakat prezervatifler %100 koruma sağlayamazlar. HPV vajina, penis, anüste ve -hem erkek hem de kadında- ağızda oluşan kanserlerle ilişkilidir (Mwaka vd.,2016:854-867).

Rahim ağzı kanserlerinin benign ve premalign lezyonlarında soğuk konizasyon yöntemi ve Loop elektrocerrahi eksizyon (LEEP) yöntemi daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Biz bu çalışmamızda, serviksin kanser öncüsü lezyonlarının tedavisinde kullandığımız soğuk konizasyon vakalarının histopatolojik sonuçlarını analiz etmeyi ve ilişkili faktörleri irdelemeyi amaçladık.

## 2. Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 2016-2019 yılları arasında Özel Medistate Kavacık Hastane'si, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, PAP smear testi ve HPV testlerinde anormal sitolojik bulgu saptanan ve sonrasında soğuk konizasyon operasyonu uygulanmış 62 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak arşivden taranarak yaşları, sigara kullanıp kullanmadıkları, PAP smear testi ve HPV testi sonuçları ile yapılan soğuk konizasyon işleminin histopatolojik analizleri olgu rapor formlarına kaydedildi.

## 3. Bulgular

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması  $41.58 \pm 9.331$  olarak tespit edildi. Hastaların %67.7'si sigara kullanmadığı ve %32.3'ünün sigara kullandığı saptandı.

Olguların smear sonuçlarına göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. PAP smear sonuçlarında en büyük grubu ASC-US oluşturmaktadır. En az sayıya sahip

olan grup ise Skuamozhücreli Karsinom grubu olarak tespit edilmiştir. PAP smear sonuçlarına göre; olguların %1.6'sı kronik servisit, %46.8'i ASCUS, %41.9'u LSIL, %8.1'i HSIL ve %1.6 'sı skuamoz hücreli karsinom (SCC) olarak saptanmıştır.

Tablo 1. Olguların PAP Smear Sonuçlarına Göre Dağılımı

	Sayı	%Oranı
Kronik Servisit	1	1.6
ASCUS	29	46.8
LSIL	26	41.9
HSIL	5	8.1
SCC	1	1.6
Toplam	62	100.0

Tablo 2. Olguların Konizasyon Patolojisi Sonuçlarına Göre Dağılımı

	Sayı	%Oranı
Benign	21	33.9
LSIL	5	8.1
HSIL	32	51.6
Carcinoma in situ	1	1.6
SCC	2	3.2
Adenokarsinom	1	1.6
Toplam	62	100.0

Olguların konizasyon patolojisi sonuçlarına göre dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir. Konizasyon patolojisi sonuçlarında en büyük grubu HSIL oluşturmaktadır. Karsinoma in situ ve Adenokarsinom sadece bir vakada görülmüştür. Konizasyon patolojisi sonuçları göre olguların ; %33.9'u benign ,%8.1'i LSIL, %51.6 'sı HSIL,

%1.6 'sı Karsinoma in situ, %3.2'si SCC ve %1.6'sı Adenokarsinom olarak saptanmıştır.

Tablo 3. HPV Testi Sonuçları

	Sayı	%Oranı
Tip 6	2	3.2
Tip 16	16	25.8
Tip 18	13	21.0
Tip 45	2	3.2
Tip 50	5	8.1
Tip 33	2	3.2
Tip 8	2	3.2
Negative	20	32.3
Toplam	62	100.0

Tablo 3'de belirtildiği gibi; HPV testi sonuçlarında %32.3'ünde HPV negative saptanmıştır. HPV pozitif saptanan olguların dağılımında %3.2 Tip 6, %25.8 Tip 16, %21 Tip 18, %3.2 Tip 45, %8.1 Tip 50, %3.2 Tip 33, %3.2 Tip 8 saptanmıştır.

#### 4. Tartışma

Son 60 yıl itibarıyla, serviks preinvazif lezyonlarının daha kolay tanımı gerçekleşmiştir (Creasman ve Disaia, 1993:1-33; Bozkurt, 1996:182-208). Bu lezyonlar daha çok doğurganlık çağındaki kadınlarda görülmektedir. Rahim ağzı kanserlerinin teşhisinde kullanılacak yöntemler Pap smear testi, HPV-DNA Testi, Kolposkopi ve Rahim ağzı biyopsisidir. Bu tür hastalıkların tedavi süreçlerinde, ablatif (elektrokoagulasyon, LASER vaporizasyon ve krioterapi) ve eksizyonel metodları (LASER konizasyon, soğuk konizasyon, elektrokonzasyon ve histerektomi) etkili olarak kullanılabilir.

Ablatif metodlarının en önemli özelliklerinden biri, ofis ortamında uygulayabilme imkanı ve ilerideki bir gebeliğe ilişkin bir olumsuz etkisinin bulunmamasıdır.

Aynı zamanda, bu yöntemin en önemli dezavantajı olarak ise, histopatolojik değerlendirme yapılabilecek bir spesimenin eksikliğinden söz etmek gerekmektedir.

Eksizyonel metodlarda spesimen sağlanabilir. Fakat ameliyathane şartlarında ve genel anesteziyle uygulanabilir ve histerektomi ardından gebelik durumu imkansızdır.

Soğuk Konizasyon yöntemi ise rahim ağzından koni şeklinde bir parçanın çıkarıldığı cerrahi yöntem olarak bilinmektedir. Soğuk Konizasyon Serviks kanserinin hücresel değişiklik tedavisinde büyük rol oynamaktadır. Bir taraftan daha az maliyetle uygulanabilmekte, diğer yandan ise, patolojik inceleme için iyi bir spesimen sağlamakta ve gelecekte gebeliği mümkün kılmaktadır (Saidi vd.,1994:135-139;Turlington vd.,1996:815-818;Berkman ve Ermiş, 1996: 229-250) .

Çalışmada kullanılan olgular, değişik şikayetlerle jinekoloji polikliniğine başvurduğunda uygulanan sitolojik tetkik sonuçlarına yönelik değerlendirilerek tercih edilmiştir. Birçok araştırmacı, servikal sitoloji tarama metodu olarak ele alındığı takdirde %10-20 olgunun atlanabildiğini tespit etmişler (Gundersen ve Nichols, 1994:58-62). Bu kapsamda sürdürülen bazı araştırmalarda ise, söz konusu oranın endoservikal fırça (endobrush) yöntemiyle daha aza (%5) düşebileceğini öne sürmüştür (Atasü ve Şahiay, 1996:245-251).

Bizim görüşümüz, yöntemine uygun Pap smear alınması, tecrübeli sitopatoloğlar ile gerçekleşen değerlendirme ve denetlemeler, 30 yaşından sonra yapılan HPV-DNA incelemeleri ve lüzumlu olduğunda tekrar veya konsülte edilen kolposkopik değerlendirme ve yönlendirilmiş biopsiyle konizasyonu gerekli kılan olguların sınırlı miktarda kalacağı yönündedir.

Fakat gerçekleşen tüm değerlendirmelerimize karşın, servikal lezyonların tanısının beraberinde, tedavisine de imkan sağlaması, hospitalizasyona gerek duyulmadan lokal anesteziyle basit ve kısa zamanda uygulanabilen bir işlem olması, komplikasyonlara sebebiyet verme olanağının çok düşük olması ve elde edilen dokunun histopatolojik incelemesinde zorluk yaratmaması gibi hususlar ele alındığında soğuk konizasyon, benzer kullanım amaçlarında kullanılan başka yöntemlere nazaran daha iyi sonuçlar verebileceği görülebilmektedir.

## 5. Sonuç

Son yıllarda, kanserle savaşta, hastalanmamak için uygulanan önlemler ve tarama metodları daha büyük bir önem arz etmektedir. Serviks kanseri korunarak engellenebilecek en iyi kanser örneklerden biri olarak bilinmektedir. İlgili korunma girişimleri bakımından, kansere yol açtığı düşünülen parametrelerin açıklanması,

alınacak önlemler bakımından büyük önem taşımaktadır. Bu hususta, risk oranı yüksek olan bireyler başta olmak üzere tüm topluma, sağlık eğitimlerinin sunulması, tüm kadınlarımızın mutlaka yıllık jinekolojik muayenelerini yaptırmaları ve bu hususta gerekli bilgilendirmelerin yapılmasının çok önemli olduğu kanaatindeyiz.

### **Kaynakça**

- Atasü T, Şahınoy S. (1996) Serviksin selim lezyonları, Jinekoloji. İstanbul, Universal dil hizmetleri ve yayıncılık A.Ş. 245-251.
- Aydoğdu, S. G. M., & Özsoy, Ü. (2018). Serviks kanseri ve HPV. *Androl Bul*, 20, 25-29.
- Bedell, S. L., Goldstein, L. S., Goldstein, A. R., & Goldstein, A. T. (2019). Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sexual Medicine Reviews*.
- Berkınan S, Ermiş H. (1996). Cervical intraepitelial neoplazi (CIN), in: Atasü T, Aydın K (Eds). *Jinekolojik onkoloji, İstanbul Logos*, 229-250.
- Bozkurt S. (1996) Jinekolojik onkolojide servikovajinal sitoloji, in: Atasü T, Aydın K (Eds) :*Jinekolojik onkoloji İstanbul, Logos*, 182-208.
- Cohen, P. A., Jhingran, A., Oaknin, A., & Denny, L. (2019). Cervical cancer. *The Lancet*, 393(10167), 169-182.
- Creasman WT, Disaia PJ. (1993). *Clinical Gynecologic Oncology*, St Louis, Mosby-Year Book Inc. 1-33.
- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883-899.
- Gundersen JH, Nichols S. (1994). LEEP: Early experience with a new approach to cervical lesions. *Wis Med J*. 93 :58-62.
- Mwaka, A. D., Orach, C. G., Were, E. M., Lyratzopoulos, G., Wabinga, H., & Roland, M. (2016). Awareness of cervical cancer risk factors and symptoms: cross-sectional community survey in post-conflict northern Uganda. *Health Expectations*, 19(4), 854-867.
- Sachan, P. L., Singh, M., Patel, M. L., & Sachan, R. (2018). A study on cervical cancer screening using pap smear test and clinical correlation. *Asia-Pacific journal of oncology nursing*, 5(3), 337.

- Saidi MH, Setzler Jr FD, Sadler RK, Farhart SA, Akright BD. (1994). Comparison of office loop electrosurgical conization and cold knife conization. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1 : 135-139 .
- Small Jr, W., Bacon, M. A., Bajaj, A., Chuang, L. T., Fisher, B. J., Harkenrider, M. M., & Gaffney, D. K. (2017). Cervical cancer: a global health crisis. *Cancer*, 123(13), 2404-2412.
- Turlington WT, Wright BD, Powel JL. (1996). Impact of the LEEP on future fertility. *J Reprod Med.* 4 1:815-818.

# XIX. YÜZYIL OSMANLI DEVLETİN'NDE SALGIN HASTALIKLAR VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ (MENTEŞE SANCAĞI ÖRNEĞİ)

Dr. Öğr. Üyesi Arzu BAYKARA TAŞKAYA  
Dumlupınar Üniversitesi

**ÖZET:** İnsanoğlunun ortaya çıktığı ilk zamanlardan beri hastalıklar peşini bırakmamıştır. Osmanlı toplumu hastalıklara karşı kadercidir. Hastalıkların Allaha geldiğine inanmıştır. Karantinanın ilk kurulma aşamasında halktan tepki geldiğini de biliyoruz. Osmanlı 'da Veba, Kolera, Çiçek, Suçiçeği, Kızıl, Kızamık, Düsenteriya-yı Müntin(Dizanteri), Yılancık, Difteri, Hummâ yı Tifoïd(Tifo), Hummâ -yı Nemşi, Hummâ -yı Nifasi, Boğmaca Öksürüğü, Sillürrie, İltihab-ı sehaya-yı dimağı-i şevki-i müstevli, kuduz hastalıkları çok önemli salgınlar yaratmıştır. Osmanlı Devlet'nde hastalıkların yaygınlaşmasının en önemli sebebi hastahaneleşme oranının düşüklüğü ve buna bağlı olarak hekim sayısının azlığıdır. Hayvanlarda görülen hastalıklar "vebayı bakarı" olarak verilmiştir. Bu hastalık yük hayvanlarında görülmemektedir. Bu hastalıkla mücadelede baytarlar görev yapmaktadır. Hayvanlar karantinaya alınarak tecrit edilir. Hayvanlardan birbirine geçen hastalık olan "vebayı bakarı" 'de, hasta hayvanların birbirine temas ettirilmemesi gerekir. Bununla beraber hayvanlarda oluşan telefât ise, hayvanların gömülmesi ve yakılması, telef olan hayvanların kireçli kuyulara atılarak üzerilerinin toprakla kapatılıp gömülmesi yoluyla temizlenmiştir. Devlet hayvan hastalıklarıyla mücadele etmek için uğraşmışsa da ;mücadelede oldukça yetersiz kalmıştır. Bu durumda baytar yetersizliği en önemli faktördür. Menteşe Sancağı'nda görülen hayvan hastalıklarıyla mücadele için sürekli nizamnameler çıkarıldığını da biliyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Aydın Vilayeti, Menteşe Sancağı, Hastalıklar ,Tedavi.

## Epidemic Diseases and Treatment Methods in 19th Century Ottoman State (Example of Menteşe Sanjak)

**ABSTRACT:** Since the earliest times when mankind appeared, diseases have not stopped chasing. Ottoman society is destined for diseases. He believed that illnesses came from Allah. We also know that there was a public reaction during the initial establishment of the quarantine. Plague, Cholera,

Flower, Chickenpox, Red, Measles, Dusenteriya-yı Müntin (Dizanteri), Yılan-cık, Difteri, Hummâ yi Tifoid (Tifo), Hummâ-yi Nemşi, Hummâ-yi Nifasi, Pertussis Cough, Sillür-rie , Inflammation-i sehaya-y dimağı-i şevki-i müstevli, rabies diseases have created very important epidemics. The most important reason for the spread of diseases in the Ottoman State is the low rate of hospitalization and consequently the number of physicians. Diseases seen in animals are given as "animals plague". This disease is not seen in cargo animals. The fighters are involved in the fight against this disease. Animals are quarantined and isolated. In "plague", which is an illness that crosses animals, sick animals should not be brought into contact. On the other hand, the waste that is formed in animals was cleaned by burying and burning the animals, throwing the waste animals into calcareous wells and covering them with soil. Although the state struggled to combat animal diseases, it was quite insufficient in the fight. In this case, the failure of the baytar is the most important factor. We also know that regular regulations have been issued to combat animal diseases in the Menteşe Sanjak.

**Key Words:**Aydın Province ,Menteşe Sanjak , Diseases,Cure .

## GİRİŞ

Geleneksel anlamda tedavi etme usulleri, değişen tıp alanı ve ilerleyen bilim olsa da hala varlığını sürmektedir. Bunun yanında XIX. yüzyılda modern tıp okulları ile beraber tıbbın gelişmeye de başladığı görülmektedir. İstanbul,coğrafi konumu başkent oluşu ve maruz kaldığı salgınların sıklığı göz önüne alındığında, Osmanlı Devleti’nde bu hastalıkların en önemli yayılma merkezi ve kentsel odağıydı. Belediyenin bulunmayışı çöplerin toplanmayışına neden olduğundan sokaklar pislik içindedir (Ahmet Fehim Bey’in Hatıraları ,1977,48;Olivier ,1977:116).İzmir de imparatorluğun ikinci büyük şehri ve bir liman kenti olması dolayısıyla yine vebanın odaklarından biriydi. Nitekim Osmanlı idaresindeki İstanbul ve İzmir’de XIV. yüzyıldan, XX. yüzyılın başlarına kadar geçen sürede onlarca veba salgını meydana gelmiş; bu salgınlarda yüz binlerce insan hayatını kaybetmiştir.

Hastalıkların tarihi Osmanlı Devleti’nde oldukça eskidir.Cripeschitz ,1530’da Bosna ve Sırbistan’da vebadan çok fazla vefatın olduğunu; bu durumun da devlete olan bağlılığını artırdığını yazar (Curipeschitz , 1977:32). Ona göre hastalıklar ve savaşlarla insanların durumunun kötüleşmesi; devletin halk üzerinde olan otoritesini artırmıştır Fresne – Canaye 1573 te İstanbul’da Gökçeada’ya salgın hastalık nedeniyle girilmediğini yazar, hastalığın adını zikretmez (*Fresne Canaye Seyahatnamesi 1573*, 2009: 101).

Kervanlar ve ticaret de hastalık kaynağıdır. 1790' larda hastalıklar İstanbul ve İzmir'den hareket eden kervanlarla bulaşmıştır. Deniz ulaşımı dolayısıyla hastalıklar sahil bölgelerine de yayılmıştır( Olivier 1977: 116-127). Bursa'da çıkan kolera salgını nedeniyle ulaşım faaliyetlerinin durdurulduğu bilinmektedir( Kumaş, 2011: 226). Bunun yapılmasının sebebi de hastalığın yayılmasını önlemektir. Yine karantina bölgelerinde yapılan çalışmalar ve bekletmeler de bu amaçlardır.

III. Ahmet (1673- 1736) döneminde İstanbul'a gelen Leydi Montagü İngiltere tarafından İstanbul'a elçi olarak atanan Edward Wortley Montagü'nun eşiydi. Çiçek hastalığı geçirmişti ve yüzünde hastalığın izleri kalmıştı. İngiltere'de henüz bulunmayan çiçek aşısının İstanbul'da yaygın bir şekilde kullanıldığını hayretle gördü ve hemen iki çocuğunu İstanbul'da aşılattı. İstanbul'dan yazdığı mektûplarla ve Londra'ya döndükten sonra bizzat kendisi çiçek aşısını İngilizlere tanıttı. Osmanlıda uygulamaya konan çiçek aşısı ,cevizlerle damarlara kanal açmak yoluyla yapılıyordu (Lady Montagü, Trhsz:66). Yine yabancı bir seyyah olan Reinhold Lubenau, hastalıklar ve Türkler hakkında ayrıntılı bilgiler verir. Ona göre Müslim ve gayri Müslimlerin hastalıklara bakışı oldukça farklıdır. Türkler uzun ömürlüdür ve daha az hasta olurlarlar. Birçok tehlikeli hastalıkları bilmezler. Onların bu şekilde sıhhatli olmaları(Ryan, 2005: 192) hamamlardan ve yeme içme konusundaki ölçülülüklerinden ileri gelmektedir. Çünkü onlar ölçülü yerler. Çoğu şarap içme konusunda aşırılığa kaçmaz; onların doktorları yoktur. Hasta oldukları zaman Frenk ve Yahudi doktorları çağırırlar diye belirtir. Türklerin tedavi usulü olarak balı kullandığını yazar. Türkler, kan alma işini(Hacamat) dönmelere ve başarılı olmamakla beraber, Türklerle yaptırmaktadır diye vurgular.(Reinhold Lubenau Seyahatnamesi , 2012: 676). Yine başka bir yazar ,halk arasında tedavi usulü olarak dağlamanın<sup>1</sup> da uygulandığını belirtir (Thevenot, 1978: 99-100).

II. Mustafa' nın (1664-1703) uzun yıllar sadrazamlığını yapan Ragıp Paşa, Osmanlı İmparatorluğu'nun başkentini de vebadan korumak istemiş; fakat muvaffak olamamıştı(Raczynski,1980: 82).XIX. yüzyılda hastalıkların etkisinin artmasıyla beraber; bunlarla savaşmak için mücadeleye girişilmiştir. 1813 yılında İstanbul'da veba salgını çıktığında; II. Mahmut hastaları Üsküdar'da özel olarak yaptırılan hastaneye taşıttırmıştır. Ayrıca yayınlanan bir fermanla İslam dininin bu konudaki akidelerini halka bildirmişti. Bu hareketin İstanbul'da karantina kurulması için ilk adım olduğu bilinir (Raczynski ,1980 : 56).

Yabancı birinin gözünden **Karantina teşkilatı** hakkında verilen anlatım oldukça ilginçtir. Moltke, yabancılar arasında vebanın çok yaygın olmadığını belirtir

<sup>1</sup> **Dağlama** ;Yoğun olarak ısıtılmış veya kızdırılmış olan bazı âletleri vücudun herhangi bir bölgesine dokundurarak, orasının yakılması ve tahrip edilmesidir.

ve Osmanlı Devleti'nde 1812'de şiddetli bir veba olduğunu yazar. Yabancılar arasında çıkan vebada yaygara da büyüktür. Herhangi bir yabancının evinde veba çıktığı takdirde; bütün elbiseler yataklar ve halılar yıkanır; bütün kâğıtlar tütsülenir, duvarların badana edilmesi, döşeme tahtalarının ovulması vs... söz konusu olurdu (Moltke, 1960: 89-91).Beyoğlu'na girer girmez sağ ve soldaki tepelerde sefil tahta barakalar ve çamaşırlar, paçavralar içinde bulunan insanlar; hasta yüzler ve bağırsağ çocuklar görülmektedir. Bunlar evleri temizlenirken karantinada olan ailelerdir.Bu kişiler çok üzücüdür ki bu soğukta kırk gün sefalet ve kış mevsimine katlanırlardı. Frenkler, sokakta siyah muşambalar içinde dolaşırlardı (Moltke, 1960:92).Bu şekilde hasta olan hanelerin daha da zorlandığını ve kırk günlük karantinada sefil olduğunu görüyoruz. Moltke, Türkiye'de karantina sisteminin işlemeyeceğini ve hastanelerin tedavi koşullarının artırılması gerektiğini savunur ve savaşlarda yaralanan Türk askerlerinin de tıbbın geriliğinden dolayı çok kötü bir şekilde vefat ettiğini yazar (Moltke, 1960:93-97 ve 209).

1831 yılının başında bir önceki yıl güney Rusya 'da varlığı bilinen kolera, Aşağı Tuna bölgesine yayılır. İstanbul'u da tehdit edince, payitahtın tarihinde ilk defa olarak şehri korumak için; geçen yüzyıllarda pek çok veba salgınında hiçbir zaman başarılmayan girişimler ortaya çıkar (Şükrî, 1893 :311).

Pardoe, 1835'te Üsküdar'da rastladığı bir vebalı karantinasını anlatır. Tepelik bir yerde çadırlarda yaşayan hastalara, yakınları belirli mesafelerde yaklaşır; burada bulunan hastalar çamaşırlarını da ağaçlara asmışlardır diye belirtir. Pardoe vebalıları acır. Yazarın yorumu, bu hastalığın cinsiyet ,yaş ve zenginlik dinlemediğidir (Pardoe, 2004:165). Lady Pardoe, 1836 yılında Haliç yolu üzerinde bulunan veba kamplarının acınası halini anlatmaktan kaçınmaz. Vebalıların bir kampa doldurulduğundan bahseder (Pardoe ,2004:165). II. Mahmut döneminde Galata'da ve Haliç'te hastalık kaynağı olarak gösterilen yerlerin yıkılması ve sokakların, hanların temiz tutulması; havanın kirletilmemesi için emirler yayınlanmıştır. Burada bulunan kıyıdaki kahvehanelerin, manav ve berber dükkânlarının üst katlarındaki bekâr odaları da kapatılmıştır (Sarıyıldız, 1986:11).

Karantina işlerinin uygulaması biraz zaman almaktadır. 1853' te Hovard, karantina meselesinin uzamasından dolayı öğleden evvel geldikleri İzmir'e, güneş battıktan sonra girdiklerini yazar(Howard,1978: 80). Karantinanın bu şekilde çok da istenilen bir durum olmadığını görüyoruz. İşin ilginç yanı Müslüman ahalden kimse de vebadan korkmaz ve kaçmaz; bunun yanında herhangi bir hastayı ziyaret eder gibi de vebalıları ziyaret eder. Hristiyanların hastalarla temas etmediğini görmelerine rağmen; Müslümanlar vebalıları ziyaret etmede sakınca görmezler(Ricaut, trhsz: 184 ve Zarifi, 2002: 188-189).

1873' te Türkiyeye gelen Rash, Türkiye'de hekimliğin dervişler, büyücüler ve kocakarılar tarafından yapıldığını ; Avrupalıların gözünden Türklerin hastalıklara olan bakış açısını doğrularcasına anlatır. Hasta insanlara dua okunarak, büyü vasıtasıyla muska kullanarak iyileşme ümit edildiğini belirtir. Hekimlik mesleğindeki hekimlerin birçoğunun Avusturyalı olduğunu yazar. Osmanlı'da berber bir nevi cerrahdır; sünet ederken tıraş ederken usturasını kullanır. Ameliyatta ve hacamatta(kan aldırma) hemşire yoktur. Büyük şehirlerdeki zenginler hastalandıkları zaman yabancılar tarafından bakılır; köylerdeki fakir halk ise ya ölür ,ya da Allahın takdiri bekler der(Rash , 2004: 202-203).

Osmanlı Devleti'nde en çok görülen hastalık vebadır. Kolera ve tifo da önemli hastalıklardan biridir. 1895 yılında İstanbul' a gelen Neave, Türkiye'de pek çok genç insanın ölümüne neden olan tifo hastalığının Avrupalılara daha çabuk sirayet ettiğini belirtir. Bu amaçla suların kaynatılması ve süzülmesi kendilerine tavsiye edilmiştir. Bu hastalığın ateş yaptığını; vücudu bitkin bıraktığını yazar(Neave ,1978:135-137) .Bu durumu diğer bir Avusturyalı yazar Ryan da doğrular. 1897'de ise tifo ve dizanteri, harp meydanlarının da vazgeçilmez hastalığıdır (Ryan, 2005: 224-269). Askerler savaşmadan hastalıktan telef olmaktadır.

Buraya kadar Müslümanların hastalıklara olan bakışını verdik. Bu bakış açısı cahillikten kaynaklanmaktadır. Kadercilik ise bu işe tuz biber olmaktadır. Bu durumda kaçınılmaz son ise doğaldır ki ölümdür. Yabancıların gözünden verilen bu örnekler ne yazık ki çok kötüdür.

Osmanlı İmparatorluğu'nda 1915 yılında yayınlanan "*Hastaneler Talimatnamesi'nde*" devlet içinde hüküm sürmekte olan hastalıkları rahatlıkla görebiliyoruz. Osmanlı 'da Veba, Kolera, Çiçek, Suçiçeği, Kızıl, Kızamık, Dusenteriya-yı Müntin(Dizanteri), Yılcık, Difteri, Hummâ yı Tifoid(Tifo), Hummâ -yı Nemşi, Hummâ -yı Nifasi, Boğmaca Öksürüğü, Sillür-rie, İltihab-ı sehaya-yı dimaği-i şevki-i müstevli, kuduz hastalıkları çok önemli hastalıklardır(Ergin, Cilt 6, 1995:3450. 14 Aralık 1913 ( R 1 Kanuni Evvel 1329) *Hastahaneler Talimatnamesi*, 3438- 3487). Hastalıkları tek tek ana özellikleri ile verelim.

**Boğmaca**, boğazın "*bordetella pertussis*" adı verilen bakteriler ile enfekte olması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalığın en sık etkilediği yaş grubu altı aya kadar olan bebekler ve 10 yaşından sonra 10-15 yaş arası ergenlik dönemindeki çocuklardır. Hastalık genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu olarak başlar.

**Çiçek** , çiçek hastalığı ve su çiçeği farklı hastalıklardır. Çiçek hastalığının sebebi pox virüslerdir. **Su çiçeği** hastalığının nedeni ise herpes virüslerden "**varicella zoster**"tir.

**Difteri**, Osmanlı Devleti'nde gribin adıdır.

**Dusenteriya-yı Müntin(Dizanteri)**, insanlarda sık görülen ve kanlı ishale sebep olan, genellikle şiddetli karın ağrısı, gerekmediği halde dışkılama isteği duyma, bağırsak yaraları, hayvanlarda da makattan kan ya da kanlı dışkı gelmesi gibi belirtiler gösteren hastalıklara verilen genel addır.

**Hummâ -yı Nemşi**, Bu hastalığın tam bir açıklaması yapılmamıştır. Yapılan temizleme işleminde bit ve pire gibi asalakların ortadan kaldırılmasında adı anılır(1913 yılında yayınlanan “**Şehremaneti Şhhiye Müdüriyeti Vezayifine Dair Talimat**” ;Ergin,cilt 6, 1995:3279).

**Hummâ -yı Nifasi (Lohusa Hummâsi)**, Çocuk doğurma ve çocuk düşürmeden sonra, annede görülen mikroplu, ateşli bir hastalıktır.

**İltihab-ı sehaya-yı dimaği-i şevki-i müstevli;(Menenjit)**, Beyni ve omuriliği kaplayan koruyucu zarlarda oluşan akut iltihaplanmadır.Enflamasyon; bakteri, virüs veya diğer mikroorganizmaların enfeksiyonu sonucu ve az da olsa ilaçlardan kaynaklanabilir.

**Kızıl**, özellikle 3-7 yaş aralığındaki çocuklarda görülen bakteriyel bir iltihap hastalığıdır. Adını genelde hastanın vücudunda, özellikle dil, yüz, koltuk altları ve kasık bölgesinde kırmızı lekeler oluşturmasından alır. Ancak bu lekelerin hiç oluşmadığı enfeksiyonlar da vardır. Yetişkin yaşlarda da hastalığa yakalanmak mümkündür.

**Kızamık**, “Morbilli” adlı özel bir virüsten kaynaklanan bulaşıcı bir çocuk hastalığıdır.

**Kolera** ilk olarak Hindistan’da ortaya çıkan kolera bakterisi, Alman bakteriyolog Robert Koch tarafından Mısır’daki bir salgın sırasında 1883 yılında keşfedilmiştir. Kolera ,bulaşıcı, salgın yapan, öldürücü bir hastalıktır.

**Kuduz (Rabies)**, daha çok enfekte olmuş bir hayvanın ısırmasıyla bulaşan, Antartika hariç bütün dünyada görülebilen, aşıyla önlenebilen viral bir hastalıktır.

**Sillür-rie**, akciğer veremine yol açan bir hastalıktır.

**Veba**, ölümcül olabilecek ciddi bir bakteriyel enfeksiyondur. Bazen “kara veba” olarak anılır, hastalık” **yersinia pestis**” olarak bilinen bakterilerin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Bu bakteri dünyada birçok hayvanlarda bulunur ve genellikle pire yoluyla insanlara bulaşır.

**Yılançık Hastalığı**, deride meydana gelen iltihap sonucu ortaya çıkan bir hastalık türüdür. Bu mikrop “**amil**” adında yuvarlak ve minik bir şekildedir. Bu mikrop küçük bir yaradan bulaşabilen zararlı bir türdür. Bunun dışında ne olduğunu bilemediğimiz **Tedren-i Rie** hastalığı da vardır. Şunu da belirtelim ki biz burada yaygın olarak görülen ve karantinada temizleme işlemi yapılan hastalıkları verdik. Yukarıda

adı anılan hastalıklar dışında Osmanlı İmparatorlu'unda birçok hastalığın var olduğu muhakkaktır.

### 1-AYDIN VİLAYETİ'NİN SINIRLARI VE HASTALIKLAR

Aydın Vilayeti, Manisa(Saruhan) ,Aydın, İzmir (Sığla) ve Menteşe (Muğla) sancaklarını kapsar. Çadircı verdiği bilgilerde 1841 yılında Menteşe Muhassıllığı'nın 27 kazâ'dan oluştuğunu gösterir( Çadircı 1985,118-121). 1840/41 yılına ait defter ve 1847 yılına ait diğer defter 24 kazâ adını bize verir. 1854/55 ( H 1271) ve 1255/56 ( H 1272) yıllarına ait Osmanlı Salnamelerinde Menteşe'nin 25 kazâ'sı vardır. 1864 (H 1271) de Menteşe, sancâk olarak Aydın Vilâyeti'ne bağlıydı. 1871 Vilâyet Düzenlemeleri'nde Menteşe Sancağı'nda Muğla, Denizli, Meğri(Fethiye), Bozüyük, Milas, Bodrum, Tavas ve Köyceğiz Kazâ'ları vardır. Bir yıl sonra da Denizli, Menteşe Sancağı'ndan ayrılır<sup>2</sup>(1286 Osmanlı Salnamesi, 199 ve Kütükoğlu 2007,17). 1881 'de Menteşe Sancağı, Köyceğiz, Marmaris, Meğri, Milas, (T)Davas Kasabası'ndan oluşmuştur.

XX. yüzyıl başlarında 1907 yılında Menteşe Sancağı, Aydın Vilâyeti'ne bağlı üçüncü sınıf sancâk konumunda olup, merkezi Muğla Kazâ'sı olmak üzere Mekri(Fethiye), Milas, Marmaris, Bodrum, Yüksekum (Köyceğiz) kazâ'larından oluşmaktadır. Muğla Kazâ'sı ve ona bağlı Bozüyük ve Ula Nahiyeleri'nin 55, Mekri Kazâ'sı ve ona bağlı Eşen Nahiyesi'nin 81, Milas Kazâ'sı'nın 95, Marmaris Kazâ'sı'na ve ona bağlı Dadya (Datça) Nahiyesi'nin 23, Bodrum Kazâ'sı'nın 29 ve Köyceğiz Kazâ'sı'nın 69 köyü bulunmaktadır. Sancağa ait toplam köy sayısı 352'dir<sup>3</sup>. İnceleme yaptığımız sağlık teşkilatı bu çerçevedeki coğrafyayı kapsayıcıdır.

Hastalıklar hayatın ayrılmaz bir parçasıdır. Osmanlı Devleti'nde de birçok hastalık görülmüştür. Devlet elinden geldiğince bunları önlemeye çalışmıştır. Hastalıklar ortaya çıktığında sadece belli bölgede görülmediğinden; civar yerlerde de gerekli önlemlerin alınması gündeme gelmiştir. Yayılan hastalıkların tedavisi için, halka bilgilendirici broşür olan şehadetnamelerin dağıtıldığını da görüyoruz. Hastalıkların doktor yetersizliği ile şiddetli geçtiğini de düşünürsek; salgınların fazlalığını tahmin etmekte zorlanmayız.

Menteşe Sancağı'ndaki halkın sağlık durumu ile ilgili ayrıntılı ilk bilgiler Muğla Ziraat memûru Ali Rıza Bey tarafından tutulan raporlardadır. Ona göre halkın, özellikle köylülerin sağlık durumu hayat şartlarının ağırlığı, kötü beslenme nedeniyle

<sup>2</sup>Denizli, Menteşe Mütessesimi Tavaslızade Osman Ağa'nın da oturduğu büyük bir yerleşimdir.

<sup>3</sup> Bilgi, Aydın Vilayeti Salnemeleri'nden (AVS) derlenmiştir.

fenadır. Bulaşıcı hastalıklar çiçek, tifo, frengi ve sıtma<sup>4</sup> oldukça yaygındır. Hemen hemen bütün köylüler zayıf, ince bacaklı, şiş karınlı ve sarı benizlidir. Hasta halkın tedavi olabilmek için gidebileceği bir sağlık kuruluşu bulunmamaktadır. Bu yüzden halk meselelerine kendi yöntemleriyle çözüm bulmaya gayret etmektedir. Bu tedaviler ise büyü yaptırma, nazarlık takma, kan aldırma (hacamat) gibi basit metotlardır. Halkın yaşam şartları nedeniyle bedenlen zayıf düşmesi ve ilkel tedavi metotlarının uygulamaya koyması gibi nedenlerle ;hastalıkların kısa sürede salgın durumuna dönüştüğü görülmektedir (Ali Rıza Bey ,1331: 134-135). Aslında ilkel olarak uygulanan Menteşe Sancağı'na has bu tedavi yöntemleri ,tüm ülkede de geçerli olan metotlardır. Galanti ise Ali Rıza Bey'in bilgilerini yalanlarcasına XX. yüzyıl başında, Cumhuriyetin ilk yıllarında, Muğla Sancağı'na bağlı olan Bodrum Kazâ'sı için suyu ve havası oldukça iyi olduğu için kalıcı hastalıklara çok az rastlanır diye yazar (Galanti ,1945:50; Eroğlu, 2011:137).Şimdi ise belgelere konu olan hastalıkları tek tek inceleyelim.

### **1-Cüzzam (Miskin)**

Cüzzam hastalığı, bazen bu adla bazen miskin şeklinde verilmiştir. Menteşe Sancağı'nda Marmaris, Dad(t)ya ve Köyceğiz'de cüzzam hastalığıyla ilgili kayıtlar vardır.

27 Şubat 1890 (Rumi( R ) 15 Şubat 1305) 'te Köyceğiz Kazâ'sı'nın Deyne Köyü'nde bir kişinin yapılan muayene sonucu miskin hastası olduğu tespit edilmiştir. Durum ile alakalı Tıbbîye Nezâreti'ne haber verilmiş; köyde cüzzamlıların tedavisi için Köyceğiz Tabipliği'ne bin iki yüz kuruş para tahsis edilmiştir. Fakat Köyceğiz tabipliği bu işi halledememiştir. Köyceğiz'de herhangi bir tabib olmadığı için de buraya bir tabibin ataması istenmiştir.Köydeki hastaların tedavisinin yapılması için Cemiyeti Tıbbîye'nin kararına dayanarak buraya bir tabib gönderilmesine karar verilmiştir(BOA, DH, MKT,1704,37 ). 14 Haziran 1890 ( R 2 Haziran 1306) tarihindeki telgrafnamede Köyceğiz Kazâ'sı'nın Deniz, Kabaklar ve Kirman Karyeleri'nde 27 erkek ,12 kadın ve Marmaris Kazâ'sı'nda 7 erkek ,2 kadın ve Tavas Kazâ'sı'nda 4 erkek ,4 kadın ve Aydın Vilayeti'ne bağlı İzmir Sancağı'nın Karaburun Nahiyesi'nde 2 erkek olmak üzere toplamda 58 nüfusun cüzzam hastalığına yakalanmış oldukları bildirilmiştir (BOA,DH,MKT,1733,129). Bu hastalığın tedavisi için gerekli olan önlemlerin alınması istenmiştir.

<sup>4</sup> Montegü, Osmanlı Devleti'nde her türlü hastalığa "veba" denildiğini ;aslında bu hastalığın sıtma olduğunu yazar.(Lady Montagü ,trhsz, 65).

## 2-Çiçek Hastalığı (Telkîh-i Cüderî)<sup>5</sup>

**Çiçek hastalığı**, her yaşta ve her cinste kişilerde görülebilen, irinli kabarcıklar dökerek yüzde izler bırakan, ateşle seyreden ,oldukça ağır geçen bulaşıcı bir hastalıktır. Bu hastalığa “*Variola*”da denir. Çocuklarda daha sık görülür. *Variola major* ve *Variola Minor* olmak üzere iki tipi vardır. İlkinde ölüm oranı, ikincisine göre daha yüksektir (Scholtissek, 1979: 1–36).Bu hastalıkla devlet sürekli mücadele etmiştir. Çiçek aşısının(Telkîh-i Cüderî ) uygulanması için 1905/06(H 1323) yılında “*Aşı Nizamnamesi ve Talimatnamesi* “çıkarılır(Ergin, cilt 6, 1995:3590-3596). Bunun herkese tatbiki ve bu aşının uygulanması için gerekli olan tıbbî personelin de bunu uygulanması istenmiştir. Cevdet Paşa ,Avrupa’da da uygulanan aşının bu hastalığın Osmanlı Devleti’nde de ortadan kalkması için burada da aşılama yapıldığını ve bunun için bir risale yayımlandığını belirtir (Cevdet Paşa , cilt 1, 1309:233-234).

Şehadetnamelerle ilgili ilk belge Aydın Vilayeti’ne yollanmıştır. İlki 12 Mayıs 1887 Hicri (H)18 Şaban 1304 ) tarihinde gelir. Aydın Vilâyeti çiçek hastalığının halkta yarattığı salgınları önlemek ve halkı bilgilendirmek maksadıyla dağıtılmış olan şehadetnamelerden<sup>6</sup> üç yüz doksan tane daha gönderilmesini talep eder. 23 Nisan 1888( R 11 Nisan sene 1304) tarihli gelen belgede şahadetnamelerin yeniden talep edildiği bildirilmiştir( BOA, DH, MKT,1419,106).

12 Mayıs 1887 ( H 18 Şaban 1304 ) tarihinde halkın çiçek hastalığından korunması için gönderilen şehadetnameler hakkında bilgi vardır. Aydın Vilâyeti'nin talep ettiği miktar ve bunların masrafları hakkında bilgi verilmiştir. Toplamda tutan masraf 10 bin kuruştur. Bunun yarısının Tıbbiye’yi Mülkiye tahsisatından karşılanması istenmiştir(BOA, DH, MKT,1421,72). 17 Nisan 1888 (5 Nisan 1304 ) tarihinde Aydın Vilâyeti tekrar beş yüz cilt daha şehadetname ister. Devlet, Evrak Odası’nda yüz on cilt kaldığını bildirilir. Dâhiliye Nezâreti kalan şehadetnamelerin Aydın Vilâyeti’ne gönderilmesini onaylar (BOA, DH, MKT,1410,3).

27 Ekim 1888 ( R15 Teşrini evvel 1304) tarihli belgede Bodrum Kazâ’sı’nda ve köylerinde çiçek hastalığı meydana geldiği ve dört yüz seksen kadar vefat olduğu bildirilmektedir. Bu durumla ilgili gerekli önlemleri almak için hiçbir sıhhi müdahalenin yapılmadığı, hastalığın daha da yayılmakta olduğu bildirilmiştir(BOA, DH, MKT, 1559,55). 11 Kasım 1888 (R 30 Teşrini Evvel 1304) ’de durum ile alakalı bir rapor hazırlanması ve olay yerine bir tabib gönderilmesi istenmiş ;bu tabibin maaşı ise hazine harcırahından karşılanmıştır. Bu tabibin görev yaptığı süre dâhilinde maaşının da kendisine orada verilmesi kararlaştırılmıştır(BOA, DH, MKT,1564,23).

<sup>5</sup> Çiçek hastalığının genel hatlarıyla incelenmesi için:( Ünver ,1948 ve Eroğlu - Dinç Şimşek, 2014:193-208).

<sup>6</sup> **Şehadetname**: Hastalıkların yayılımı ve tedavisi korunma yolları hakkında halkı bilgilendirmek amacıyla verilen bröşür tarzı kitapçıklardır.

15 Aralık 1888(R 3 Kanuni Evvel 1304) tarihinde Bodrum’da meydana gelen hastalığın adı anılmaz. Hastalık mart başında Bodrum’da ortaya çıkmıştır. Hastalık etkisini daha da artırmış ve iki bin kişiye yayılarak hızlanmış ve salgın durumu oluşmuştur. Yaklaşık yüz elli nüfus vefat etmiştir. Hastalığın ortadan kalktığı ağustos başlarında Bodrum’a bağlı Karakaya Karyesi’nde ortaya çıkan hummâ hastalığının tedavi için ise belediye tabibinin getirildiği biliniyor. Belgede, aynı dönemde ortaya çıkan çiçek hastalığından da eser kalmadığı bildirilmiştir. Bodrum Kazâsı’nın bir tabibi yoktur. Diğer kazâ’larda olduğu gibi Bodrum Kazâ’sı’nda belediye tabibi tayini gerekli ise de; belediye giderleriyle, Maliye Nezâreti’ne yük getireceğinden tabibin alınmaması istenmiştir(BOA, DH, MKT,1576,38). Bununla beraber yine aynı yıl olan 15 Aralık 1888 ( R 3 Kanuni Evvel 1304) tarihinde yapılan sağlık faaliyetleri hakkında teferrüatlı bir rapor oluşturulması ve bölgeye tabib yollanması bildirilmiş; çiçek hastalığının ortadan kalması için çalışmaların sürdürülmesi istenmiştir(BOA, DH, MKT,1576,49).

Aydın Vilâyeti’ne gelen belgeden anlaşıldığı üzere, yer adı anılmadan bazı mahâllerde çiçek hastalığı başladığı belirtilmiştir. 31 Ekim 1888 (R 19 Teşrin Evvel 1305 ) tarihli belgeden anlaşıldığı üzere 1885/86 (1303) senesinden beri 36.427 nüfus ameliyat –(aşılama ) yapılmıştır(BOA, DH, MKT 1672,7). Bu hastalığa karşı önlem almak amacıyla tedbir amacıyla 100 adet daha çiçek aşısı istendiği bildirilmiştir.

Cumhuriyetin ilk yıllarında Muğla ve çevresinde çiçek hastalığı hemen hemen ortadan kalkmıştır.Hastalık az da olsa etkisini sürdürmektedir. Alınan tedbirlerle bu hastalığın önlenildiği görülüyor( Ali Rıza Bey, 1331: 69). Osmanlı döneminde aşılama yapıldığını görüyoruz. Hatta yapılan aşılamalardan verim alınmış olacak ki, aşılama metodunun devam ettirilmesi istenmiştir.

### 3-Frengi(Frenk Hastalığı )

frengi ya da sifiliz; bir bakteri çeşidinin neden olduğu, cinsel yolla bulaşan, kronik bir enfeksiyondur. Sifiliz (Syphilis) ülkemizde halk arasında "**Frenklerin hastalığı**" anlamında "**Frengi**" ismi ile de anılmaktadır(Braudel ,2004: 74).Bu hastalığın Avrupa’da tedavisi dağlama ve civa yoluyla olur. Sifiliz, XVI. yüzyılda tüm Avrupa ve Asya kıtalarını kasıp kavuran bir cinsel hastalık olmuştur. Osmanlı topraklarında "**masum frengi**" olarak adlandırılan hastalık ,1886–1887, 1893, 1895,1898, 1899–1900, 1901–1902 ve 1904 senelerinde genel bir salgın olarak Anadolu topraklarının hemen hemen tamamını etkilemiştir. Ortadoğu, Rumeli ve Balkanlar’da da hastalığın

etkisi görülmektedir. Osmanlı Devleti'nde bu hastalığın iki türlü tedavisi olur: Birincisi civa, ikincisi salvarsan<sup>7</sup> yoluyla'dır (Ergin, cilt 6, 1995:3307-3308).

Osmanlı Devleti bu hastalıkla mücadele etmek için bir politika izlemiştir; öncelikle bu hastalığın yurdun neresinde olduğunu belirlemeye çalışmıştır. 2 Şubat 1887(H 8 Cemazievvel 1304) 'te bütün vilâyetlerce frengi hastalığı bulunup bulunmadığının; eğer varsa kaç kişinin bu hastalığa yakalandığını belirten tıbbî raporun merkeze gönderilmesini istemiştir. Yine hastalık görülen Aydın ve Kastamonu Vilâyetleri'nde hastaların tedavisi için gerekli önlemlerin alınması vurgulanır. Özellikle Aydın ve Manisa sancâklarında hastalığın yoğunlaştığına dikkat çekilmiştir. Belgede :( BOA, DH.MKT,1401,25). Bu iş için her tabibe 2000 kuruş para tahsisatı ayrılmıştır. Aydın Vilâyeti'nde bulunan hastahanelerin her birine 6000-7000 kuruş para tahsisi yapılmıştır. Yine bu hastalığın tedavisi için kadınlar ve erkekler için ayrı ayrı hastahane kurulmak istendiğini de belgelerden takip edebiliyoruz.

Osmanlı Devleti'nin her vilâyette tabip bulunmadığını da biliyoruz. Karesi Sancağı'ndaki hastalığın tedavisi için Menteşe Sancağı'ndan tabip yollanması istenmiştir Hüdâvendigar Vilâyeti'ne 19 Aralık 1902( H 18 Ramazan 1320)'de Karesi Sancağı'nın bazı mahâllerinde görülen frengi hastalığından dolayı gerekli tedbirlerin alınması, maaş ve harcırahının karşılanmak üzere Menteşe Sancağı Tabibi Zarif Naim Efendi'nin tayin edildiğini görüyoruz(BOA, DH.MKT ,625 , 9 ).

1914( R 31 Mart 1330) tarihinde” **Frengi illetinin nenni intiş'ârı hakkında Talimatnameyi Sıhhi**” yayınlanır. Bu talimatname 11 maddeden oluşmaktadır (Ergin cilt 6, 1995:3310-3314).

#### 4-Kızamık

Kızamık, solunum yoluyla yada hasta ile yakın temas nedeni ile bulaşabilen, bulaşıcı özelliği güçlü olan bir hastalıktır. Özellikle kış aylarının son dönemleri ve ilkbahar mevsiminde daha çok görülmektedir. Özellikle 3 – 10 yaş aralığındaki çocuklarda daha sık rastlanılmaktadır. Ayrıca yetişkinlerde de ortaya çıkabilmekte ve çocuklara nazaran daha ağır seyredebilmektedir.

Kızamık hastalığı için hapisanede kayıt vardır. 29 Şubat 1916 (24 Rebiül Ahir 1334) tarihinde Muğla Hapishanesi'nde kızamık meydana geldiği için suçlu şahıs gerekli olan cezayı almasına rağmen; hastalığı devam ettiği için hükmün uygulanmasının bir süre geciktirilmesi istenir. yazı gelmiştir. Muğla Sancağı'na yazılan belgede şahsın cezasının hastalığın iyileşmesinin ardından uygulanması istenmiştir (DH.MB,HPS.74600) .

<sup>7</sup> Salvarsan(**Arsphenamine**) ,özellikle frengi ilacı olarak kullanılan arsenikli bir ilaçtır.

### 5-Kolera (İllet-i Âdiyye- İlet-i Mahûf )

Kolera mikrobunu ağız yolu ile vücuda girdikten sonra 3-4 saat ile 5 gün arasında değişen ve genelde üç gün olan bir kuluçka süresi başlar. Kuluçka süresinin değişkenlik göstermesi, hastalığın şiddetli, orta ve hafif derecede olmak üzere üç şekilde insanları etkilemesinden kaynaklanır(Şehsuvaroğlu, 1950: 419-427 ve Ak-yol,1970:5,10-11). Kolera salgını 1892 yılında kuzeybatı Hint eyaletlerinde ortaya çıktığı gibi; farklı noktalardan dünyanın birçok yerine yayılmış ve yine Hicaz'dan hac yoluyla Osmanlı topraklarına da bulaşmıştır(Sarıyıldız ,1996:3).

1881–1892 seneleri arasında yapılan nüfus sayımlarında çıkan nüfus azlığının nedeni salgın hastalıklara bağlanmıştır. Özellikle Osmanlıda karantinanın kurulma nedeni koleradan meydana gelen ölümlerdir(Karpat ,1978: 237-245). 12 Ekim 1890 ( R 30 Eylül 1306) yılında Sisam Beyi Kupas, Sisam'ın Vati Limanı'ndan Bodrum Limanı'na giden bir kayıkta kolera hastalığı bulunan şüpheli şahıslar olduğunu bildirir.Aydın Vilâyeti'ne gönderilen telgrafnamede bu şüpheli kayığın Kilizman(Urla) Karantinahanesi'ne gönderildiği bildirilmiştir. Bu telgrafnamede de her ihtimale karşı bir müddetten beri oluşturulan karantina işlemlerine büyük önem verilmesi istenmiştir (BOA, DHD,50,5). Bodrum Limanı'nda karantinada şüpheli görülen kişilerin veya gemilerin beklemeye alındığı da bildirilir.

Balkanlarda çıkan hastalıkların Anadolu'ya geçiş tehlikesi bulunduğundan ;bunun için de önlemlerin alındığını görüyoruz. Romanya'da 14 Kasım 1893( R 2 Teşrin Sani 1309 ) kolera hastalığının çıkmasıyla demiryoluyla Avrupa, Bulgaristan ve Şarki-i Rumeli'nden geleceklere; karantina ( tedâbir -i tahaffüziye) uygulanarak trenlerin Cisir-i Mustafa Paşa <sup>8</sup> 'da üç gün tutulması istenmiştir. Bu müddet içinde etüv makinesiyle eşyalarının dezenfeksiyonu da sağlanacaktır. Kolera hastalığı taşıyanlara bir ay karantina uygulaması Aydın Vilâyeti tarafına gidenlere, iki karantina mahâlinde on gün karantina uygulanması kararlaştırılır.Karantina yerlerinin adı anılmaz. Ayrıca Aydın Vilâyeti'nden ayrılarak civar yerlere gidecek olan yolcuların da on gün karantinaya alınmaları lüzumlu bulunmuştur(BOA,BEO,257,19254).

Kolera vak'asının çıkması ile 1910 yılında tedbirler alınmış, hastalığın yayılması önlenmeye çalışılmıştır (Ak, 2011: 254-268).Hastalığın Akdeniz kıyılarını da etkilediğini biliyoruz. 1911/12 Balkan Savaşları esnasında Osmanlı Devleti kolera'nın şiddetini çok ağır yaşamıştır (Dwight, 1915: 498).XIX. yüzyılda ortalığı kasıp kavuran bu hastalık ile alakalı bölgedeki kayıtlardan iki belge bulabildik. Şu da bir gerçektir ki Şehsuvaroğlu 'na göre kolera, daha çok hacıların gelen bir hastalık olarak,XIX. yüzyılın ikinci yarısında vebadan daha çok öne çıkmıştır(Şehsuvaroğlu ,1954:283-284).

<sup>8</sup> *Cisir Mustafa Paşa(Svilengrad)* , Meriç kıyısında bulunan, Hasköy iline bağlı bir ilçe merkezidir.

## 6-Kuduz

Kuduz hayvanlarının salyasında bulunur ve genellikle ısırma suretiyle bulaşır. Tabii konakçısı olan yarasanın, yağ dokusu ve tükürük bezinde de hastalık vardır.

Muğla Sancağı'nda belkide bu bölgede adı en az anılan hastalık grubu kuduzdur. Burada belgelerde adı geçtiğinden hastalığa yer verdik. 4 Şubat 1907(R 22 Kanuni Sani 1322 ) tarihinde Muğla'nın Kebye Karyesi'nde kuduz olan bir çocuğun tedavi için İstanbul'a götürülmesi istenir. Kuduz hastalığının tedavisi için İstanbul'a gidenlerin yol masraflarının devletçe karşılanması istenmiştir. Tutar yirmi kuruştur. Devlet içinde hastalığın tedavisi belli yerlerde uygulanmaktadır. Hasta ,kuduz 'un tedavisi için bir ay İstanbul' da kalmıştır. İstanbul'daki Mektebi Tıbbiye'de tedavi edilmiş ;hasta daha sonra evine geri dönmüştür(BOA, ZB,403,145).

## 7-Sıtma

**Sıtma**, hastalık yapıcı bir grup parazit olan plazmodiumların, dişi anofel sivrisinekleriyle insanlara bulaşmasıyla yayılan ateşli bir hastalıktır.Bu hastalık ile alakalı olarak gelen belgede hastalığın nerede çıktığı bilgisi verilmeden, 11 Eylül 1868 ( H 23 Cemaziel evvel 1285)'te Aydın Vilâyeti ve civarında yayılan sıtma hastalığının ortadan kaldırılması, teşhis ve tedavisi için alınan tedbir ve gayretlerden memnunluk duyulduğu belirtilmiştir(BOA, MKT, MHM,423,33). 23 Şubat 1869 ( H 15 Zilkade 1285)'te Aydın Vilayeti'nde sıtma hastalığının tedavisi için tabib yollanması ve bunun mal sandığından karşılanması istenmiştir.(MKT, MHM,436,87). Hastalığın tedavisi için Aydın Vilayeti bütçesine toplam o 59.83,5 kuruş yük ayrılmıştır. Aydın Vilâyeti'ne gelen bu emirle hastalığın önlenmesi için gerekli olan paranın ayrıldığını görüyoruz.

## 8-Tifo (Lekeli Hummâ –Humma-yı Tifoid)

Tifo, kirli içme suları ve pis yiyeceklerle bulaşan bakteriyel bir hastalıktır. Hastalık etkeni "Salmonella typhi" adlı bir bakteridir. Bu bakteri vücuda girdikten 7-15 gün sonra hastalık ortaya çıkar. Bu bakteri, tifolu hastaların dışkılarında, idrarlarında, kanlarında, tükürüklerinde veya vücutlarında görülen deri döküntülerinde bulunur. Genellikle salgın şeklinde ve yaz-sonbahar aylarında görülür. Tifo hastalığı , göz ve kulak sinirlerini, kalbi, beyni, böbrekleri, akciğerleri ve karaciğeri etkiler.

1856 yılında Kırım Savaşı'nda tifo ortalığı kavurmuştur. 1855 Şubatında Kırım'da 19.648 tifo vak'ası görülmüş; bunların 2400 'ü ölmüş, hastaların 8738' i İstanbul' a getirilmiştir (La Borenne Durand De Fontmagne ,1977: 66-67).Tifo, Muğla

yöresinde adı geçen hastalık grubunda değildir. Osmanlı Devleti'nde de bu hastalığın ayrıca önemsendiğini görüyoruz. Bu hastalık için de aynı çiçek aşısında olduğu gibi aşılama başlatılmıştır (Ergin, Cilt 6,1995 :3597- 3599) <sup>9</sup>.

1886/87 ( R 30 Ağustos 1304 )'te Menteşe Sancağı'na tabi Bodrum Kazâ'sı'nın Karakaya Karyesi halkında şiddetli hava sıcaklarından ortaya çıkan hastalığa karşı burada ne şekilde tedbir alınacağı düşünülmüştür. Bunun için Sıhhiye Nezâreti Celilesi'nce tedbir alınması istenmiştir(BOA, DH, MKT, 1543,60). Bu hastalıkla alakalı 14 Ağustos 1888(R 2 Ağustos 1304) tarihindeki belgede, hastalığın sıcak havalar nedeniyle meydana gelen "*hummâ yı tifoid*" olduğu belirtilir. Hastalık ,dokuz aydanberi de 380 nüfusu etkilemiştir. Hastalıktan 11 nüfus ise vefat etmiştir. Hastahanede yalnızca 6 kişinin tedavi görmekte olduğu ve hastalıkla ilgili önlemlerin alınmasının gerekliliği bildirilmiştir(BOA, DH. MKT, 1541,77). Hastalığın kontrol altına alınması için bölgeye Sıhhiye Müfettişi yollanmıştır.

27 Ağustos 1888 (R 15 Ağustos 1304) tarihli belgede Menteşe livâ' müfettişine ve livâ' mutasarrıflığına tifo hastalığının durumu hakkında bilgi verilmiştir. Yine bu hastalığın tümden ortadan kaldırılması istenmiştir(BOA, DH, MKT,1541,77-2).Yine gelen diğer 15 Ağustos 1304 yılındaki belgede bölge ile ilgili olarak önlem alınmasının yinelenildiğini görüyoruz(BOA, DH, MKT,1536,30).

### 9-Veba (Taun)

XIV. yüzyılda İbn Battuta,Uzakdoğu ve Ortadoğu'da veba olduğunu yazar(İbni Battuta, cilt 2,2000:755-861-924-925)<sup>10</sup>. Gerlach, XVI. Yüzyılda Tataristan 'da veba olduğunu kaydeder(Gerlach, cilt 1, 2010: 197).Aslında veba dünyanın hemen hemen her yerinde yaygın vaziyettedir. XV. ve XVIII. Yüzyıl arasında Avrupa'da veba, ortalıkta dönüp dolaşan en büyük hastalıklardan biridir. Aynı Osmanlı Devleti'nde olduğu gibi zenginler kır malikanelerine çekilmekte ve hastalıktan bu yolla kurtulmaya çalışmaktadır(Braudel ,2004:77-79). Yörenin merkezi olan Muğla'da ilk sağlık hizmetleri Rum doktor ve eczacılar tarafından sunulmaya başlanmıştır. Doktor Nikola ve Eczacı Hralombos'un ünü bu dönemde Muğla'da yayılmıştır(Tekeli ,1993: 162).

Bodrum'da veba hastalığına mezarlıkta rastlarız.Bodrum, merkezde hemen hemen birçok yerde mezarlık varsa da bugün bunları görmek mümkün değildir. Bodrum mezarlıklarının büyük bir kısmı, daha önceden kaldırılmıştır(Galanti ,1945:

<sup>9</sup> "Tifo Aşısının Lüzum Görülecek Mahallerde Tatbikinin Mecburi Olması Hakkında Nizamname" 1914(16 Şevval 1332 ve 25 Ağustos 1330 ).

<sup>10</sup> Seyyahın vebanın yaygınlığından bahsettiği şehirler Devletabad(Hindistan), Kahire(Mısır) ,Gazze(Filistin)'dir.

49). Bodrum Sualtı Müzesi'nde dökümü yapılmayan 60 kadar İslami taş kitabe bulunur. Bu kitabelere baktığımızda, Milas'tan getirilmiş bir cami çeşmesi hariç, diğerleri Bodrum'dandır. Bunlardan 54 tanesi Müslümanlara ait mezar taşıdır. Ayrıca yazısı olmayan birkaç mezar taşı da kadınlara aittir. Mevcut taşlardan en eskisi Müslüman bir kadına ait olduğu anlaşılan 1711 tarihli 7 numaralı taşıdır. En yeni tarihli taş (21 numaralı taş) ise 1904 tarihini taşır. Taşların çoğu XIX. yüzyıla aittir. Taşlardan XVIII. ve XIX. yüzyılda Bodrum ve civarında erken ölümlerin olduğu anlaşılmaktadır. Nitekim iki mezar taşında (30 ve 44 numaralı taşlar) veba açıkça anılır. 1835/36 yılında Bodrum'da veba vardır. Mezar taşlarında, ölen Müslümanların pek çoğunun adı anılmaz; çünkü bu kişiler halktan insanlardır (Erdoğan, 2007: 218-219).

Bodrum Kazâ'sı'nda ortaya çıkan veba, bir köye adını verecek kadar önem taşımaktadır. Göl Köyü'nün adı veba (taun) hastalığının yaptığı telefattan gelmiştir. Menteşe Sancağı'na bağlı Mandalyat Kazası'nda (Mandaca Kazâsı) çıkan veba salgını ile ilgili belgede 1870/71 (H 1287) tarihinde avarızvergisi alımında sıkıntılar yaşanmıştır. Otuz köyün harab olmasından dolayı, diğer köylerden alınacak olan vergiler de bu bölgeye eklendiğinden vergi alımının bu yıl yapılmayacağı bildirilmiştir (BOA, İE, SH,2,103). Mandalyat'ın hastalıktan dolayı uğradığı felakate avarızdan muafiyet isteği kabul edilmiştir.

Veba hastalığının asker sınıfı içinde de görüldüğünü biliyoruz. 9 Kasım 1836 (H 29 Recep 1252) tarihinde Muğla'da bir aylık talim için toplanan redif bölüğünde (Özcan, 2007: 524-526) veba hastalığı çıktığı bildirilmiştir. Birliğin münasip bir yerde toplanarak halktan uzak tutulması gerektiği ve Muğla'da karantina usulünün tatbiki istenmiştir. Bu hastalanan askerler yerine başka bir bölük asker tertib edilmesi sağlanmıştır. Görevli bulunan askerlerin yapmaları gereken hizmet ertelenmiştir. Hasta bölüğün, tedavilerinin bitmesiyle kırk gün sonra hizmetlerine geri dönmeleri uygun görülmüştür (BOA, CAS,515,21491).

Turner, 1813 yılında Milas'ta veba salgını çıkmış; 2000 kişi vefat etmiştir diye kaydeder. Yine 1843'ten sonra Anadolu'da veba görülmediğini belirtir (Turner, cilt III, 1820: 67).

Bunların dışında bazı belgelerde hastalık adı anılmadan kayıtlar vardır. Bunları da burada vermeyi uygun bulduk. Tavas Kazâ'sı'nda adı anılmadan ortaya çıkan bir hastalıktan bahsedilir. Tavas Kazâ'sı'nda (Denizli) 3 Ekim 1888 (R 21 Eylül 1304) tarihinde Tavas Kazâ'sı halkında ortaya çıkan ve otuzu aşkın kişinin vefatına neden olan bir hastalıktan bahsedilir. Belgeden bu hastalığa karşı halkın deneyimli olduğunu anlıyoruz. Tavas Karyesi'nde beliren bu hastalığa karşı; hastalığın ortaya çıkış sebeplerinin de ortadan kaldırılması için gerekli uğraşların verildiği bildirilmiştir (BOA, DH, MKT, 1550,42). Başka herhangi bir açıklama yapılmamıştır.

Dalaman Kazası anılarak burada bulaşıcı bir hastalığın yayıldığından bahsedilir. İzmir'e deniz yoluyla gelen hastalıklar Anadolu'nun içerisine doğru yayılım göstermektedir. Muğla Sancağı'na gelen hastalıklar deniz yoluyla etkili olmuştur. 30 Ağustos 1893 ( R 8 Ağustos 1309) tarihinde İzmir ve çevresinde gerek deniz gerekse kara yoluyla geçişte sıkı önlemler alınmaktadır. Hastalık adı verilmez fakat; Köyceğiz'de Dalaman Kazası'nda bulaşıcı bir hastalıktan bahsedilir. Dalaman'da da çok sıkı hastalık önlemleri uygulama alanı bulmuştur. Bununla beraber İzmir ile açıktan açığa karantina için önlemlerin alınmamasından; hastalık Bursa( Hüdâvendigar)'da temiz bulunan alanlara sıçramıştır. İzmir Sancağı'ndan deniz tarafında Klozemen(Urta) Karantinahanesi'nde sağlık önlemleriyle işlemlerin yapılması istenir. İzmir'in kara tarafında ise devlet tarafından masrafların karşılanmasıyla ve uygun yerlerde karantinaya alınmak üzere gerekli uygulamaların yapılması kararlaştırılır( BOA, Y.MTV,81,100).

## II- HAYVAN HASTALIKLARI “VEBAYI BAKARİ” VE UYGULANAN ÖNLEMLER

Osmanlı Devleti'nde veba salgınları için bazı faaliyetler yapılmıştır. Avrupa'da veba(taun) için çalışmaları olan ve Osmanlı Devletine iltica eden Valli ve Buçoni adlı iki İtalyan hekim, geliştirdikleri bir merhem ile Yedikule'de Rumalara ait olan hastanede vebaya karşı tedavi başlatmışlardır. Anadolu'da büyük ölçüde telefata sebebiyet veren vebayı bakari “*sığır vebası*” için de III. Selim bu iki hekime çalışması için imtiyaz vermiştir(Sarıyıldız, 1986:9-10).

Hayvan hastalıkları, büyük baş hayvanlarda görülen bir tür hastalıktır. Bu gruptaki hastalığın en önemlisi “*vebayı bakari*” dir. Bu hastalık yük hayvanlarında görülmemektedir. Bu hastalıkla mücadelede baytarlar görev yapmaktadır. Hayvanlar karantinaya alınarak tecrit edilir. Hayvanlardan birbirine geçen hastalık olan “*vebayı bakari*” ‘de, hasta hayvanların birbirine temas ettirilmemesi gerekir. Bununla beraber hayvanlarda oluşan telefata ise, hayvanların gömülmesi ve yakılması, telef olan hayvanların kireçli kuyulara atılarak üzerlerinin toprakla kapatılıp gömülmesi yoluyla olur.

9 Zilhicce 1292 ve 25 Kanuni Evvel 1291 /1875 tarihinde “**Memâliki Şahane İstihdam Olunacak Mülkiye Baytarları Hakkında Nizâmname**” yayınlanır. 18 maddelik bu nizâmname Vilâyet merkezlerinde , livalarda ve kaymakamlıklarda hatta gerekli olduğunda müdürlüklerde baytar bulunması istenir( Ergin, cilt 6, 1995: 3317- 3319). Bu nizânamede , vebayı bakari dahil bütün hayvan hastalıklarıyla mücadelede için büyük bir adım olmuştur.

16 Mart 1914 (Hicri 21 Rebiül Ahir 1332 ve Rumi 6 Mart 1330) 'de vebayı bakarî hastalığı çıktığında yapılması gerekli olanlar “**Zabıta Sıhhiyeyi Hayvaniye Talimatnamesi**”nde düzenlenmiştir (Ergin,cilt 6, 1995:3346-3358).Bu talimatnamede hasta olan hayvanların kordon altına alınması, tedavileri, hasta olan hayvanların yurt içinde satılmasının ve dışarıdan alınmasının önlenmesi, pazar ve panayırların kapatılması belirtilmiştir. Yük hayvanlarında meydana gelecek olan hastalıkların teşhis ve tedavisi de ayrı bir fasıl altında incelenerek talimatname çıkarılmıştır. Burada yapılan düzenlemelerle de görülmektedir ki devlet, bu hastalıklara karşı tedbir almaya ve mücadele etmeye çalışmıştır.

Batı Anadolu'da 1884/85( H 1302) ve 1885/86 ( H 1303), 1888/89 (H 1306), 1890/91(H 1308) , 1892/93(H 1310) , 1900/01(H 1318) , 1905/06(H 1323), 1908/09 (H 1326) ve devamındaki yıllarda vebayı bakari hastalığının devam ettiği görülmektedir.Birçok belge Aydın Vilayeti adına yollanmıştır. 1886/87( 30 Eylül 1302) tarihinde Aydın Vilâyeti'nde görülen hayvan vebasının yayılmasının önlenmesi ve ortadan kaldırılması istenmiştir. Civar vilâyetlerde görülmekte olan karasığır hayvanlarının Uşak Caddesi üzerinde karantinaya alınmasına dair Aydın baytarlığının raporu üzerine icabının yapılması istenmiştir (BOA,DH,MKT,1768,85).Uşak Caddesi adıyla anılan mevkinin tam olarak nerede olduğunu bilmiyoruz. Bu hastalığın öncelikle nasıl ortaya çıktığının saptanması; daha sonra ise bu hastalığın ortadan kaldırılması için gerekli önlemlerin alınması sağlanmıştır(BOA, DH,MKT,1627,111).

Aydın Vilâyeti'ne 31 Ocak 1831 ( R 19 Kanuni Sani 1306) tarihinde hayvan hastalığının tedavisi için gerek olan paranın toplanmasının iki yolla temini sağlanmıştır. Bu ücretin Zirâat Bankaları'na verilmek veyahud manda ,inek ve öküz başına birer resim vergi alınarak toplanması istenmiştir. Her livada gerekli maaşın verilmesiyle birer süvari baytarı istihdâmı ve gerekli köylerde dahi halkın da yardımlarıyla birlikte birer karantinahane inşâ'sı lüzumu gerekli görüldüğünden; durum Aydın Vilâyeti 'ne bildirilir(BOA,DH,MKT, 1804,75). Bu belge tüm Aydın Vilâyeti için kapsayıcıdır.

8 Aralık 1888 ( R 26 Teşrin Sani 1304) Yozgat'tan Salihli'ye getirilen hayvanlardan bazılarının ölmesi nedeniyle, Aydın Vilâyeti'ne civar vilâyetlerden getirilen hayvanlardan hastalıklı olmadıklarına dair şahadetname<sup>11</sup> istenmesi kararlaştırılmıştır.Ayrıca bu hayvanların civar vilâyetteki baytarlar tarafından muayene olunması istenmiştir( BOA, DH, MKT, 1574,35).

<sup>11</sup> Bu şahadetnameler hayvanların temiz olup hastalıklı olmadığı ile alakalı verilen temiz raporlardır.

18 Mart 1889(R 6 Mart 1305 )’tarihinde devam etmekte olan hayvan hastalığı nedeniyle durumun felakete gitmekte olduğu ve önlem alınmasının gerekliliği vurgulanmıştır. Genelde belgelerde “**önlem alınması gerekliliği**” şeklinde ifade edilirken; burada durum için felaket tanımlamasının yapılması olayın vehametini de açıklar.Aydın Vilâyeti’nde ortaya çıkan hayvan hastalığının yayılmasının önlenmesi ve ortadan kaldırılması için hayvanların naklî ve satışı yasaklandığı halde Manisa Sancağı’na bağlı Alaşehir’den ,İzmir Sancağı’na bağlı Urla Kazası’na yapılacak 30 baş hayvanın demiryolu ile naklinin mümkün olup olamayacağı sorulmuştur.Yapılan işlem ile ilgili yükümlülük Rüsûmat Nezâreti’ne sorulduğu gibi ;durumla alakalı kesinlikle işlem yapılmaması uygun görülmüştür (BOA, DH, MKT,1607,108). Hastalıklı hayvanların naklî civardaki diğer sağlıklı hayvanların hasta olmasına sebebiyet verecektir.

Vilâyette hayvan hastalığının devam ettiği bir dönemde aynı zamanda filoksera hastalığı başlamıştır. Buradaki belgede memur yetersizliğini görüyoruz.23 Kanunî Sani 1304(R 4 Şubat 1889)’de hayvan hastalığının tedavisi için gelen memûrlar gerekli yerlere gönderilmiştir. Filokseralı <sup>12</sup>alanlara da bu memûrlar gideceğinden, hayvan hastalığının tedavisi için ayrıca bir baytar gönderilmesi istenmiştir. Belgede belli bir yer adı verilmemiştir (BOA,DH,MKT,1593,28). Belge Aydın Vilâyeti için yazılmıştır.

30 Ekim 1892( R 18 Teşrinî Evvel 1308) tarihinde Menteşe Sancağı’na bağlı Bodrum Kazâ’sı’nın Ula Nahiyesi’ne tabi Karayurtluk Karyesi’nde hayvan hastalığı ortaya çıkması üzerine bölgede gerekli olan tedbirlerin alındığı Aydın Vilâyeti’ne bildirilmiştir( BOA, DH, MKT, 2016,99) ve (BOA, DH,MKT,2035,22). Buraya bir baytar yollanması hastalıktan telef olan hayvanların derin bir şekilde gömülmesi istenmiştir. Hayvanların oldukça derin çukurlara gömülmesi ve hayvanların dökülmüş olan derilerinin yakılması ayrıca belirtilir. Hastalıklı hayvanların kordona alınarak bir ay karantinada bekletilmesi ve hastalığın tekrar artışı durumunda karantinanın bir ay daha uzatılması gerekli görülmüştür.

25 Temmuz 1889 (H 13 Temmuz 1305) Aydın Vilâyeti’nde görülen sığır hastalığının yayılmasının önlenmesi için Binbaşı Galib ile Yüzbaşı Hasan Efendilerin geçici olarak tayin edilmeleri istenmiştir (BOA,DH.MKT ,1642,96).Buradaki belge belirli bir mevki’ için değil de Aydın Vilâyeti’ne yollanmıştır. Aynı tarihte Rusya ile Bulgaristan arasında sığır ve koyun gibi hem büyükbaş hem de küçükbaş olarak getirilen hayvanların muayene edilmesi; bu şekilde ülke içine alınması, Aydın Vilâyeti’ndeki sığır hastalığı salgını için Mekteb-i Harbiye Baytar muallimlerinden Binbaşı Galib ve Şehramaneti Baytar Müfettişi Kolağası Haydar Bey’in gönderilmesi

<sup>12</sup> *Filoksera*, asma filizi biti veya asma uyuzu olarak da bilinir. Toprakta yaşayan filoksera zararlısı asma köklerini emerek beslenmektedir.

hususunda İstanbul açısından doğabilecek sorunların Tıbbîye Nezâreti'ne bildirilmesi istenmiştir (BOA,DH.MKT,1633,27). Aynı tarihte bu iş için baytar istenmiş, Aydın Vilâyeti'nde baş gösteren veba-i bakarî hastalığının ortadan kaldırılması için Baytar Haydar Bey'in gönderilmeyip; başka bir baytarın gönderileceği bildirilmiştir (BOA,DH.MKT,1635,26). Bu hastalıkla ilgili diğer belge 4 Ağustos 1889 (R 23 Ağustos 1305)'de Aydın Vilâyeti'nde ortaya çıkan hayvan hastalığının yayılmasını önlemek ve tedavi etmek amacıyla görevlendirilen Binbaşı Mehmed Galib ve Yüzbaşı Hasan Şevki Efendilerin masraflarına karşılık maaşlarının bir kat daha artırılarak, Aydın Belediye Sandığı'ndan ücretlerini almaları gerekli görülmüştür (BOA,DH,MKT 1656,19).

11 Temmuz 1889 ( R 29 Haziran 1305 )'de Aydın Vilâyeti'nde hüküm sürmekte olan vebayı bakarî hastalığının ortadan kaldırılması hakkında düzenlenen talimatname gönderildiğine; bu yoldaki hastalıklar ortaya çıktığı takdirde Avrupaca uygulanmış olan tedbirlerin Osmanlı Vilâyeti'nde tatbikinin mümkün olmayacağı bildirilmiştir. Aydın Vilayeti'nden Ticaret Ve Nafia Nezâreti'ne yazılan evrakta durum ile ilgili olarak bilgi verilir( BOA,DH.MKT,1639,56).

Hayvan hastalıklarının etkisinin devam etmesi devletin bu olay hakkında bilgi istemesine neden olmuştur. 29 Mayıs 1890 ( R 17 Mayıs 1306) 'da veba-yı bakarî hastalığının ortaya çıkış nedeni, çıkışından 1889/1305 senesi şubat sonuna kadar ne kadar hayvanın telef olduğuyla ilgili gerekli sayımın yapılması istenmiştir. Aydın Vilâyeti'nden gönderilen belgenin, Tıbbîye Nezâreti'ne iletilmesi bildirilmiştir. (BOA, DH,MKT,1728,94). Bu belgeye cevap olarak 22 Eylül 1890 (R 10 Eylül 1306) 'da Aydın Vilâyeti'nin Mülkiye baytarı İbrahim Efendi rapor yollamıştır. Hayvan hastalığının önlenmesi için karantina uygulanması amacıyla gerekli olan rapor verilmiştir (BOA,DH,MKT, 1764,20). 3 Kasım 1890 ( R 22 Teşrin Evvel 1306) 'da devam eden hayvan hastalığı için; hayvanların üç gün karantinada tutulmasının yetersiz görülmesi üzerine sürenin on güne çıkarılması; hastalığın arttığı zamanlarda ise ilaveten 24 saat karantina uygulanması istenmiştir( BOA, DH, MKT 1777,108).

Hayvan hastalığının sadece Aydın Vilâyeti'nde olup diğer vilâyetlere geçmediğini düşünmek yanlış olur. 15 Aralık 1890( R 3 Kanuni Evvel 1306) Konya'da görülen veba-yı bakarî hastalığının Aydın Vilâyeti'nde de görülmesi üzerine;bu vilayetin sınırı olduğu Isparta, Teke, Burdur'a hayvan ihracı yasaklanmıştır. Bununla beraber , Konya Sancağı'na yapılan bu kısıtlama Teke'nin Alaiye, Akseki ve Kaş Kazâ'larını kapsayarak ;buralardan bir başka yere karasığırın ihracının yasaklandığı bildirilmiştir( BOA, DH, MKT,1793,64).

15 Aralık 1890 (R 15 Teşrini Sani 1306) tarihinde sığır vebası olan mahâllerdeki koyun, keçi ve katır gibi hayvanların bu hastalığa yakalanması mümkün olmadı; bu hayvanların deri ve sakatatlarının, başka yerlere ihraçlarının yasaklanmasının kaldırılması istenmiştir . Bununla beraber Aydın Vilâyeti'ne geçici olarak baytarlar gönderilmesi istenmiştir(BOA, DH, MKT 1804,62).

30 Ağustos 1893 ( R 18 Ağustos 1309 ) 'te Konya Vilâyeti'nde olduğu gibi Hüdâvendigar(Bursa ) Vilâyeti ,Aydın Vilâyeti'ne komşu olan vilâyetlerde görünen lüzum üzerine karantina uygulanır. Aydın Vilâyeti'nde hüküm süren veba-i bakarî hastalığının önlenmesi için vilâyetçe oluşturulan talimata göre karar alınması istenir. Çeşitli vilâyetlerde uygulamaya konulacak olan önlemlerin hastalıkların farklılığı göz önüne alınarak karar verilmesi istenmiştir(BOA, DH, MKT,1639,56).

Yukarıda da belirttiğimiz gibi Osmanlı Devleti'nde birçok hayvan hastalığı vardır. Vebayı bakarî hastalığı dışında hayvanlarda sarı hastalık ve zatürre olduğu ile alakalı kayıtlar da vardır. I.Dünya Savaşı'nın devam etmiş olduğu bir dönemde 4 Eylül 1915( H 24 Şevval 1333 ) tarihinde Aydın Vilâyeti'nde "Tekâlifî Harbiye" ile tedarik edilib Balıkesir Muti'den gönderilen maraşellerin hayvanlarının sarı hastalık ve zatürreden telef oldukları belirtilmiştir. Tekâlifî Harbiye Komisyonları hastalıklı hayvanların ayrılmasını ;kalanının da hayvan imha komisyonlarına gönderilmesini istenmiştir.

Manisa Tekâlifî Harbiye Komisyonu tarafına 1913 mayıs ayında gelen belgede, bölgeye sarı hastalık hayvan gönderildiği bildirilmiştir. 54 baş keçi ve 462 baş oğlak ve atların bazılarında sarı hastalığı bulunduğu teşhis edilmiştir. Hastalıklı hayvanların sağlıklı olanlardan ayrılması ve kalan hastalıklı hayvanların serbest bırakılması istenmiştir (BOA, DH, İUM,93,1).

## SONUÇ

İnsanoğlunun ortaya çıktığı ilk zamanlardan beri hastalıklar peşini bırakmamıştır. Osmanlı toplumu hastalıklara karşı kadercidir. Hastalıkların Allaha geldiğine inanmıştır. Karantinanın ilk kurulma aşamasında halktan tepki geldiğini de biliyoruz. Osmanlı 'da Veba, Kolera, Çiçek, Suçiçeği, Kızıl, Kızamık, Dusenteriya-yı Müntin(Dizanteri), Yılcık, Difteri, Hummâ yı Tifoid(Tifo), Hummâ -yı Nemşi, Hummâ -yı Nifasi, Boğmaca Öksürüğü, Sillür-rie, İltihab-ı sehaya-yı dimaği-i şevki-i müstevli, kuduz hastalıkları çok önemli salgınlar yaratmıştır. Osmanlı Devlet'nde hastalıkların yaygınlaşmasının en önemli sebebi hastaneleşme oranının düşüklüğü ve buna bağlı olarak hekim sayısının azlığıdır.

Hayvanlarda görülen hastalıklar “**vebayı bakarı**” olarak verilmiştir. Bu hastalık yük hayvanlarında görülmemektedir. Bu hastalıkla mücadelede baytarlar görev yapmaktadır. Hayvanlar karantinaya alınarak tecrit edilir. Hayvanlardan birbirine geçen hastalık olan “**vebayı bakarı**” ‘de, hasta hayvanların birbirine temas ettirilmesi gerekir. Bununla beraber hayvanlarda oluşan ölüm sonucunda , hayvanların gömülmesi ve yakılması, telef olan hayvanların kireçli kuyulara atılarak üzerlerinin toprakla kapatılıp gömülmesi yoluyla temizlik sağlanmaya çalışılmıştır. Devlet hayvan hastalıklarıyla mücadele etmek için uğraşmışsa da ;mücadelede oldukça yetersiz kalmıştır. Bu durumda baytar yetersizliği en önemli faktördür. Menteşe Sancağı'nda görülen hayvan hastalıklarıyla mücadele için sürekli nizamnameler çıkarıldığını da biliyoruz.

## KAYNAKÇA

### 1-Arşiv Kaynakları

Babıali Evrak OdasıBOA,BEO,257,19254

**Cevdet Tasnifi Sıhhiye**BOA, CAS,515,21491.

**Dâhiliye Nezâreti İradeyi Dâhiliye** BOA, DH.ID,50,5.

**Dahiliye Nezareti** BOA, DH,İUM,93,1.

**Dahiliye Mektubi Hapishane** DH.MB.HPS.74600.

**Dâhiliye Nezareti Mektûbi Kalemî** BOA, MKT, MHM,423,33; BOA, DH, MKT, 1543,60; MKT, MHM,436,87; BOA, DH, MKT,1541,77-2; BOA, DH.MKT ,625 , 9; BOA, DH, MKT, 1550,42;BOA, DH.MKT,1401,25; BOA, DH, MKT,1419,106; BOA,DH,MKT,1733,129; BOA, DH, MKT,1704,37 ; BOA, DH, MKT,1410,3; BOA, DH, MKT,1421,72; BOA, DH, MKT, 1559,55BOA, DH, MKT,1564,23; BOA, DH, MKT,1576,38BOA, DH, MKT,1576,49; BOA, DH, MKT 1672,7; BOA, DH, MKT,1541,77; BOA, DH, MKT,1536,30; BOA,DH,MKT,1768,85 ; BOA, DH,MKT,1627,111;BOA,DH,MKT, 1804,75;BOA, DH, MKT, 1574,35;BOA, DH, MKT,1607,108;BOA,DH,MKT,1593,28;BOA, DH, MKT, 2016,99;BOA, DH,MKT,2035,22; BOA,DH.MKT ,1642,96;BOA,DH.MKT,1633,27 ;BOA,DH.MKT,1635,26.

;BOA,DH,MKT,1639,56.BOA,DH,MKT 1656,19;BOA,  
DH,MKT,1728,94;BOA,DH,MKT, 1764,20;BOA, DH, MKT  
1777,108;BOA, DH, MKT,1793,64;BOA, DH, MKT 1804,62;BOA, DH,  
MKT,1639,56.

**İradeyi Sıhhiye** BOA, İE, SH,2,103.

**Yıldız Tasnifi** BOA, Y.MTV,81,10.

**Zabıt** BOA, ZB,403,145.

## 2-Salnameler

1286 Osmanlı Salnamesi

## 3-Basılı Eserler

AHMET FEHİM BEY'İN HATIRALARI,(1977), Yay: Hafı Kadri Alpman,Tercüman Yayınları,İstanbul.

AK, Mehmet,(2011), “19. Yüzyılda Antalya’da Kolera Salgını”,*Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*, Cilt: 4 ,Sayı: 17 , 17 Bahar 2011, 254-268.

AKYOL, Muzaffer, (1970), *Kolera*, Sağlık Bakanlığı, Ankara.

ALİ RIZA BEY, (1331),*Menteşe Sancağı'nın Ahval-ı Zıraiyesi*, İstanbul.

BODRUMLU, Avram Galanti,(1945),*Bodrum Tarihi*, Işık Basım ve Yayınevi ,Ankara.

BRAUDEL, Fernad, (2004), *Maddi uygarlık, Ekonomi ve Kapitalizm XV. XVIII. Yüzyıllar*, Çev: Mehmet Ali Kılçbay,İmge Yayınevi, İstanbul.

ÇADIRCI, Musa, (1985 ),*Tanzimat'tan Cumhuriyete Türkiye Ansiklopedisi*, İstanbul, Cilt. I, 210- 230.

Cevdet Tarihi ,(1309), 12 Cilt ,Tertibi Cedid, İstanbul.

CRİPESCHİTZ, Benedict,(1977), *Yolculuk Günlüğü*, 1530, Çev: Özdemir Nutku, Türk Tarih Kurumu Yayınevi,Ankara .

DWİGHT, H G,(1915),*Constantinople Old and New*, C. Scribner's Sons,New York .

ERGİN, Osman Nuri,(1995 ) ,*Mecelleyi Umuru Belediye*, 9 cilt, İstanbul Belediyesi Yayınları,İstanbul.

ERDOĞRU, M.Akif, (2007),”Bodrum Müzesindeki Korunan İslami Kitabe ve Mezar Taşları”, *Tarih İncelemeleri Dergisi*, Cilt XXII, Sayı I, Temmuz 2007,127–138.

- EROĞLU, Haldun -. DİNÇ Güven- ŞİMŞEK- Fatma,(2014), “Osmanlı İmparatorluğunda Telkîh-i Cüderî (Çiçek Aşısı)”, *Millî Folklor*, Yıl 26, Sayı 101,193-208.
- EROĞLU, Zekai,(2011),*Muğla Tarihi*,Muğla Belediyesi Yayınları, Muğla.
- FRESNE CANAYE SEYAHATNAMESİ 1573, (2009),Çev: Teoman Tunçdoğan,Tarih Vakfı Yurt Yayınları, İstanbul.
- FONTMAGNE, La Borene Durand De ,(1977) , *Kırım Harbi Sonrasında İstanbul* ,Çev: Gülçiçek Soytürk ,Tercüman Yayınları,İstanbul.
- GERLACH, Stephan (2010), *Türkiye Günlüğü*, Editör: Kemal Beydilli, Çev. Turhis Noyan, 2 cilt, Tarih Vakfı Yurt Yayınları,İstanbul.
- HOWARD, G.W. F,(1978), *Türk Sularına Seyahat*, Çev: Ş. Türet, Tarih Vakfı Yurt Yayınları,İstanbul.
- İBNİ BATTUTA SEYAHATNAMESİ ,(2000), çev: A.Sait Aykut, 2cilt,Yapı Kredi Yayınları,İstanbul.
- KARPAT ,Kemal,(1978), “Ottoman Population Records and the Census of 1881–82–93”, *International Journal of Middle East Studies*, 9 ,237–274.
- KUMAŞ, Nursal,(2011),”Bursa’da Kolera Salgını Ve Alınan Karantina Önlemleri (1890-1895)”, *U.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Sosyal Bilimler Dergisi* ,Yıl: 12, Sayı: 21, 2011/2 ,213-241.
- KÜTÜKOĞLU,Mübahat(2007),*XIX. Asır ortalarında Tavas Kazâ’sı*, İstanbul.
- ÖZCAN, Abdülkadir,( 2007), “Redif” ,TDVİA, yıl: cilt: 34, 524-526.
- LADY MONTAGÜ,(trhsz), *Türkiye Mektûbları 1717-1718*,çev: Aysel Kuruoğlu,Tercüman Yayınları, İstanbul.
- MOLTKE, H.V,(1960),*Türkiye Mektûbları*, Çev: Hayrullah Örs, Türk Tarih Kurumu Yayınları,İstanbul.
- NEAVE,D., (1978), *Eski İstanbul’da Hayat İstanbul*, Çev, O. Öndeş,Tercüman Yayınları, İstanbul.
- OLİVIER,Guillaume Antoine, (1977), *Türkiye Seyahatnamesi 1756-1814* Çev: Oğuz Gökmen, Ankara.
- PARDOE, J,(2004), *Bir Leydinin Gözüyle 19. Yüzyılda Osmanlı Yaşamı*, Tarih Vakfı Yurt Yayınları,İstanbul.
- RASH, Gustav,(2004), *19. yy sonlarında Avrupa’da Türkler*, Çev: Hüseyin Sahiloğlu,İstanbul Bilgi Üniversitesi, İstanbul.

- RACHİNZKİ, Edward,(1980), *1814'te İstanbul ve Çanakkale'ye Seyahat*, Çev: Kemal Turan,Tercüman Yayınları, İstanbul.
- REINHOLD LUBENAU SEYAHATNAMESİ,(2012), *Osmanlı Ülkesinde 1587-1589*, 2.cilt, Çev. Türkis Noyan, Tarih Vakfı Yurt Yayınları,İstanbul.
- RİCAUT, Paul ,(Tarihsz),*Türklerin Siyasi Düsturları*, haz: M.Reşat Uzmen,Tercüman Yayınları, İstanbul.
- RYAN, C,( 2005) , *Plevne'de Bir Avustralyalı*, İstanbul THEVENOT,J,(1978), *1655-1656 da Türkiye* , Çev: Nuray Yıldız,İş Bankası Yayınları,İstanbul.
- SCHOLTİSSEK C.,(1979), *Influenza Virus genetics Adventures Genetics* , vol.20, Academic Press, New York,1–36.
- SARIYILDIZ, Gülden,(1986), *Karantina Teşkilatının Kuruluşu ve Faaliyetleri*, 1838- 1876, İstanbul Üniversitesi, Basılmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- SARIYILDIZ, Gülden, (1996), *Hicaz Karantina Teşkilâtı (1865–1914)*, Türk Tarih Kurumu ,Ankara.
- ŞEHSUVAROĞLU, Bedi, N ,(1950),”Cholera” *İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mecmuası* No: 1,sayı 3 ,421-427.
- ŞEHSUVAROĞLU, Bedi, N ,(1954),”Tarihi Kolera Salgınları ve Osmanlı Türkiye “ *İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mecmuası*, Ayrı Basım, 282-299.
- ŞÜKRÎ Kamil,(1893), “Kolera İstilası”, *Maarif*, cilt V, 309–322.
- TEKELİ, İlhan,(1993), *Tarih içinde Muğla*, ODTÜ Mimarlık Fakültesi Yayınları,Ankara.TURNER,W, (1820), *Journal of a Tour in the Levant*, Volume III, London.
- ÜNVER, A. Süheyl( 1948),*Türkiye'de Çiçek Aşısı ve Tarihi*, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayınları,İstanbul.
- ZARİFİ, Yorgo,(2002), *Hatıralarım, Kaybolan Bir Dünya*, 1800-1920, çev. Karin Skotiniyadis, İş Bankası Yayınları , İstanbul.

# **RADIOTHERAPY SENSITIVITY AND PROLIFERATION OF BREAST CANCER CELL LINE USED BENZOAZOLONE DERIVED CHALCONE COMPOUND**

**Tahir ÇAKIR**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

**Gokhan GORGİSEN**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

**Sinan BİLGİNER**

Atatürk Üniversitesi

**Halise İnci GÜL**

Atatürk Üniversitesi

## **ABSTRACT:**

**Purpose:** In this study, it was investigated the effect of benzoxazolone chalcone compound, 6-[3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-2-propenoyl]-2(3H)-benzoxazolone (compound 1), which is an anticancer / cytotoxic, acetylcholinesterase and carbonic anhydrase inhibitor, on MCF-7 breast cancer cell line. with the combination radiotherapy (RT).

**Material and Method:** In the study, MCF7 breast cancer cell line and CRL-4010 normal breast cell lines were used as model. The cells were planted in a 96-well cell culture plate and 5000 cells in each well; four different groups, namely: compound, vehicle (solvent), compound + RT and vehicle + RT. They were tested on cells mentioned above at different concentrations. The dose of RT applied was 800 cG. 3D conformal technique was used. Survival cell rate was determined by MTT analysis.

**Results and Discussion:** Compound, which is a benzoxazolone derived chalcone, has shown significantly reduced cell survival and cytotoxic effect on MCF-7 breast cancer cells (97% at 100 µM concentration) compared to vehicle group. On the other hand, it was not meaningful results obtained with compound+RT comparing to the group including only compound. Similarly, in CRL-4010 normal breast cells, RT was not found to have a significant cytotoxic effect compound.

**Conclusion:** Studies related to the determination of treatment modalities with combinations of chemotherapy and radiotherapy in breast cancer are important for increasing survival of human being. So, considering this point in

this study, it was investigated the effect of benzoxazolone derived cytotoxic chalcone on breast cancer cell line as compound itself and compound with the combination RT to see the effect of the compound on cell proliferation and radiosensitivity. This study is the first study investigating the effect of abenzoxazolone chalcone on radiotherapy. This study can give new directions to the researchers working on this field.

**Keywords:** Radiosensitivity, Breast Cancer, Benzoxazolone Chalcone.

## 1. Introduction

Cancer is one of the most important diseases in recent years due to leading to increases in mortality of people and its incidence in populations (1). Breast cancer ranks first among cancer types seen in women. Although strategies such as early diagnosis and treatment have been implemented, breast cancer remains the most common cause of death in women. Today, surgery, chemotherapy (CT), RT and chemo-radiotherapy (CRT) are used for cancer treatment. Researchs related to increasing the radiosensitivity of cells by applying chemotherapeutic molecules together with RT have gained very much importance recently for CRT treatment.

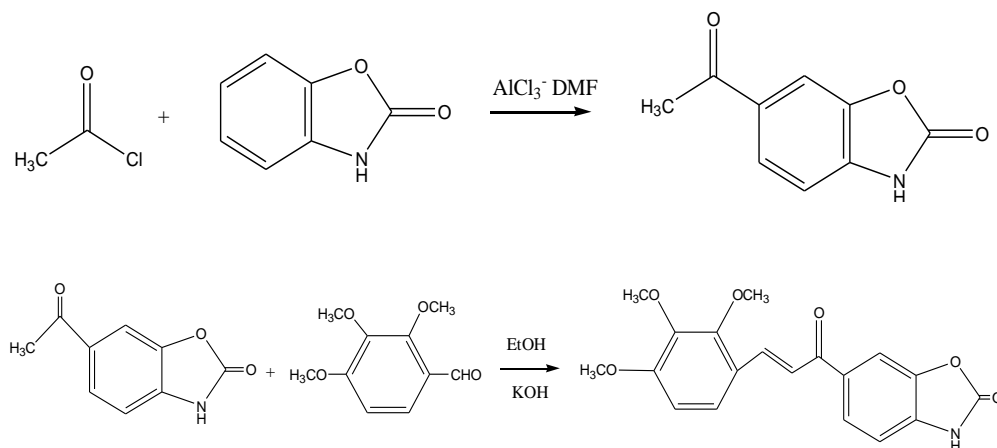
Anticancer drugs in clinics have low selectivity, drug resistance problem and important side effects (2). Therefore, new chemotherapeutic agents are needed for patients with low toxicity and high selectivity, as well as enhancing radiosensitivity for CRT patients.

Chalcones, 1,3-diaryl-2-propenones, have a wide range of biological activities such as cytotoxic, antiinflammatory, antimicrobial, antioxidant, acetylcholinesterase inhibitory, and carbonic anhydrase inhibitory activities (2-7). On the other hand, benzoxazolones have several bioactivities such as analgesic, cytotoxic, anticancer, carbonic anhydrase inhibitory, and acetylcholinesterase inhibitory activities (8,9). In a study on the anti-tumorigenic effects of benzoxazolone derivatives, compounds were found to show selective cytotoxic effect on leukemic cell line BV-173 (8). Benzoxazolone derivatives were also found to have cytotoxic effects on human oral squamous carcinoma cell line in a study (2). In this study, it was aimed to investigate the effects of benzoxazolone chalcone (compound 1), which has known as cytotoxic compound, in breast cancer cell line using itself and its combination with RT.

## 2. Material and Method

### 2.1. Synthesis of chalcone compound 1, 6-[3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-2-propenoyl]-2(3H)-benzoxazolone

First, 2(3H)-benzoxazolone was acylated by Friedel-Craft acylation reaction and so, we synthesized the ketone compound (6-acetyl-2(3H)-benzoxazolone). To mixture of the ketone compound and 2,3,4-trimethoxybenzaldehyde in 1:1 mol ratios in ethanol (5ml), aqueous solution of KOH (10%, 5ml) was added (Figure 1). Reaction content was stirred at room temperature for 24 hours. After the reactions finished, the content of the reaction was poured on cold water and neutralized by HCl (10%). The solid precipitated was filtered and washed with water, then crystallized from acetonitrile. The chemical structure of the compound was confirmed by  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR and HRMS spectra.



**Figure 1.** Synthesis of the Compound 1 (the last figure).

### 2.2. Cell Culture and viability test

In this study, CRL-4010 and MCF7 cell lines were used as a normal breast cells and breast cancer cell models, respectively.

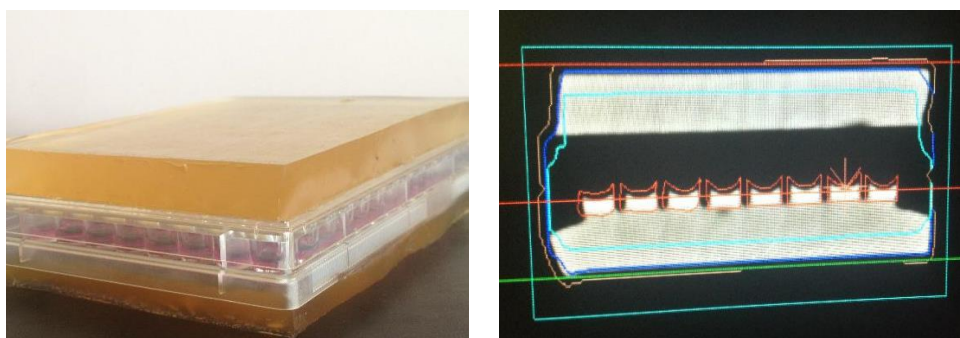
CRL-4010 and MCF7 cells were grown in a saturated humidity atmosphere containing 95% and 5%  $\text{CO}_2$  at 37 °C in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) (Biowest) supplemented with 10% heat inactivated Fetal Bovine Serum (FBS) (Biowest), 2 mM L-Glutamine (PanTech), 100 mg/ml penicillin, 50 ug/ml streptomycin, and 1 mM L-glutamine.

MTT analysis was performed for cell viability. The cells were plated at a density of 5 thousand cells per well in a 96-well microtiter plates with 6 replicates. Cells

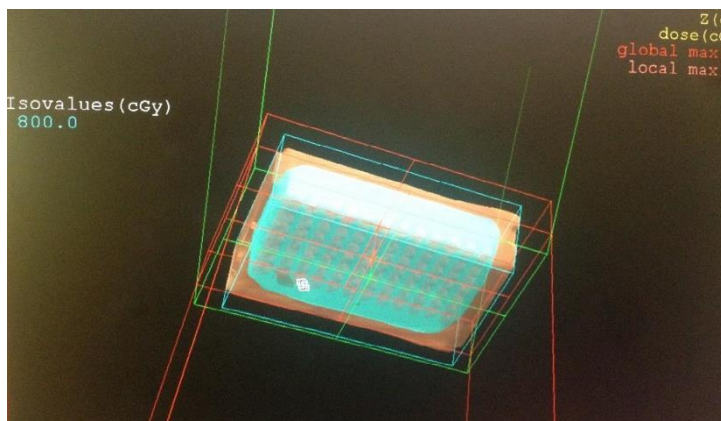
were treated at different concentrations (1 mM, 100  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 1 $\mu$ M, 0,1 $\mu$ M, 0,01 $\mu$ M, 0,001 $\mu$ M, 0,0001  $\mu$ M) of benzoxazolone chalcone compound (Compound 1) and DMSO as a vehicle for 48 hours. In addition to this group, cells were also treated with 8 Gr radiation and incubated for 48 hours. At the end of the incubation times, 20  $\mu$ L of MTT (5 mg/mL) solution was added for 4 hours at 37°C in an incubator, then medium was removed and DMSO (100  $\mu$ L) was added to dissolve the formazan crystals. The plates were shielded from light using a foil and left in an orbital shaker maintained at 600 revolutions/minute for 5 minutes. The amount of MTT formazan product formed was determined by measuring absorbance at 540 nm, with 690 nm as the reference wavelength.

### 2.3. Radiotherapy application procedure to the cell line

Before RT application, a 96-well plate containing only cells and media was used as simulation material to ensure radiation dose homogeneity in the cells. This plate was covered with 12x8.5x1 cm in sizes tissue equivalent bolus (Figure 2) in order to ensure dose homogeneity and in vivo conditions of the cells in the wells (10,11). Cross-sectional computed tomography (CT) images with thickness of 2 mm were obtained from this simulation material plate for radiotherapy planning. These cross-sectional CT images were transferred to the CMS XIO 3D radiotherapy treatment planning system, which is geometric and dosimetric data of Theratron 1000E mark cobalt-60 radiotherapy machine was introduced. Plate, bolus, cells, and medium were contoured with in all cross-sectional images (Figure 2). After contouring, dose planning was created with 1.25 MeV energy of Co-60 photon beams (Figure 3). In the dose planning, the planning process was completed so that the cells in the wells received a radiation dose of 800 cGy in a single fraction. Irradiation field size, SSD (Source Skin Distance), irradiation angles and irradiation times were determined from the treatment planning system.



**Figure 2.** Plate coating with 1cm thick tissue equivalent bolus and contour cross-sectional CT images.

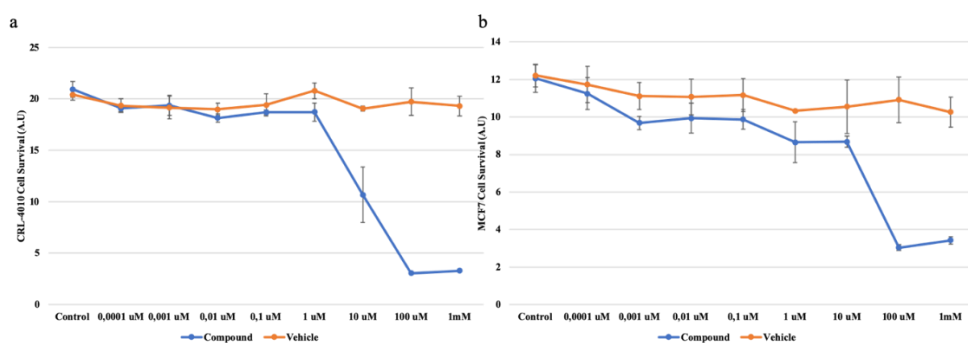


**Figure 3.** 3D radiation dose distribution on the plate.

### 3. Results

#### 3.1. Effects of Benzoxazolone chalcone on CRL-4010 and MCF7 cell viability

Our MTT analysis showed that 1  $\mu\text{M}$  benzoxazolone chalcone, compound 1, decreased CRL-4010 cell viability (10%) compared to vehicle and cell viability levels gradually decreased depending on increased concentrations of compound (Figure 4a). MCF7 cell viability decreased 13% compared to vehicle group after 0,001  $\mu\text{M}$  and 0,01  $\mu\text{M}$  benzoxazolone chalcone compound treatment. We also observed 20% reduction in MCF7 cell viability after 1 and 10  $\mu\text{M}$  treatment. After treatment with 100  $\mu\text{M}$  benzoxazolone chalcone compound, MCF7 cell viability decreased 97% compared to vehicle (Figure 4b).



**Figure 4.** a. Effect of benzoxazolone chalcone compound on survival of CRL-4010  
b. Effect of benzoxazolone chalcone compound on survival of MCF7

### 3.2. Effects of benzoxazolone chalcone compound on radiotherapy

Survival analysis results showed that CRL-4010 viability 14% decreased in 0,1  $\mu\text{M}$  concentration, 19% at 1  $\mu\text{M}$  concentration and, 23% at 10  $\mu\text{M}$  concentration and 97% at 100  $\mu\text{M}$  concentration (Figure 5a). We did not observe significant changes in the survival of CRL-4010 in vehicle and RT group. In MCF7 cells, cell survival rate significantly decreased after 100  $\mu\text{M}$  treatment of benzoxazolone chalcone compound. We also did not observe significant changes in the survival of MCF7 cells in vehicle and RT groups (Figure 5b).

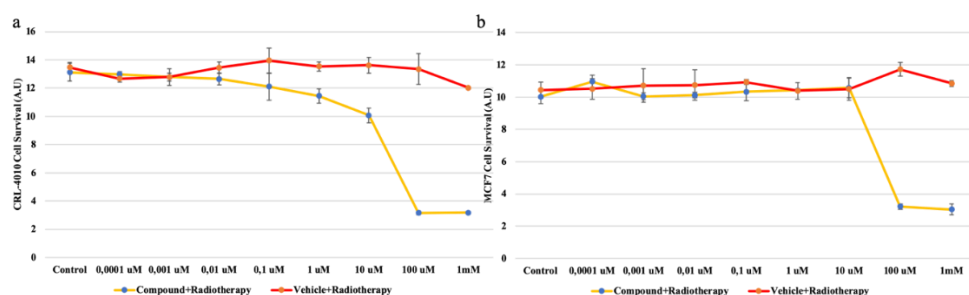


Figure 5 a. Effect of benzoxazolone chalcone compound on radiotherapy in CRL-4010 b. Effect of benzoxazolone chalcone on radiotherapy in MCF7

## 4. Discussion

Chemo- and radiotherapy have a pivotal role in treatment of breast cancer after surgery. Therefore, understanding the molecular effect of radiotherapy and chemotherapy is important. In this study, we aimed to understand the effect of newly synthesized benzoxazolone chalcone derivative compound (compound 1), that is an inhibitor of carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzymes and effective cytotoxic on OSCC cell lines, on MCF7 cell proliferation and radiotherapy. Our result showed that benzoxazolone chalcone compound used in this study inhibited breast cancer cell proliferation at lower doses compared to normal breast cells. In consisted with our results, Ivanova et al. also showed that benzoxazolone chalcone derivatives have a selective antitumorigenic effect on BV-173 cell line (8). In addition to this study, Bilginer et al. also showed the cytotoxic effect of the same compound on human oral squamous carcinoma cell line (2). We did not have enough information about the effects of these compounds on radiotherapy. Our results showed that this compound led to decrease in radiosensitivity of MCF7 cells.

As a conclusion, benzoxazolone chalcone studied here have a significant anti-tumorigenic effect on MCF7 cells independent from radiotherapy but our results need to be supported by further molecular analysis.

**References**

- Bilginer S, Gul HI, Erdal FS, Sakagami H, Levent S, Gulcin I, Supuran CT. Synthesis, cytotoxicities, and carbonic anhydrase inhibition potential of 6-(3-aryl-2-propenoyl)-2 (3H)-benzoxazolones. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2019;34(1):1722-1729.
- Burmaoglu S, Yilmaz AO, Polat MF, Kaya R, Gulcin I, Algul O. Synthesis and biological evaluation of novel tris-chalcones as potent carbonic anhydrase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and  $\alpha$ -glycosidase inhibitors. *Bioorganic chemistry*. 2019;85:191-197.
- Cakır T, Guven M, Taspınar M, Denizler FN, Kartal B. The Effect of Sodium Butyrate on Radiosensitivity in Glioblastoma Cell. *Van Medicine Journal*, 26(4):550-556, 2019.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*. 2019;144(8):1941-1953.
- Fiore C, Eisenhut M, Ragazzi E, Zanchin G, Decio AJ. History of the therapeutic use of liquorice in Europe. *J.Ethnopharmacol*. 2005, 99, 317-324.
- Ghosh A, Mandal S, Banerji A, Kar M, Banerji J. A new chalcone from *Pongamia pinnata* and its antioxidant properties. *Natural product communications* 2009;4(2), 1934578X0900400207.
- Ivanova Y, Momekov G, Petrov O, Karaivanova M, Kalcheva V. Cytotoxic Mannich bases of 6-(3-aryl-2-propenoyl)-2 (3H)-benzoxazolones. *European journal of medicinal chemistry*. 2007;42(11-12):1382-1387.
- Takahashi T, Takasuka N, Iigo M, Baba M, Nishino H, Tsuda H, Okuyama T. Isoiquiritigenin, a flavonoid from licorice, reduces prostaglandin E2 and nitric oxide, causes apoptosis, and suppresses aberrant crypt foci development. *Cancer Science* 2004;95(5):448-453.
- Tesei A, Sarnelli A, Arienti C, Menghi E, Medri L, Gabucci E, et al. In vitro irradiation system for radiobiological experiments. *Radiat. Oncol*. 2013; 8: 257.
- Tran T-D, Nguyen T-C-V, Nguyen N-S, Nguyen D-M, Nguyen T-T-H, Le M-T, Thai K-M. Synthesis of novel chalcones as acetylcholinesterase inhibitors. *Applied Sciences*. 2016;6(7):198.
- Unlu S, Onkol T, Dundar Y, Okcelik B, Kupeli E, Yesilada E, Sahin MF. Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activity of some new (6-acyl-2-benzoxazolinone and 6-acyl-2-benzothiazolinone derivatives with acetic acid and propanoic acid residues. *Archiv Der Pharmazie* 2003;336(8):353-360.