



12TH

INTERNATIONAL MEDICINE AND HEALTH SCIENCES RESEARCHES CONGRESS

18 - 19 MARCH

2023
UTSAK

Full Text Book

Tam Metin Kitabı



ANKARA BİLİM
ÜNİVERSİTESİ

www.utsakcongress.com



12th International Medicine and Health Sciences Researches Congress

12. Uluslararası
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi

UTSAK

18 - 19 March 2023

Ankara

Proceeding Book

Bildiri Tam Metin Kitabı

Editor

Prof. Dr. Zahide DOĞANAY



Ankara 2023

BroadcasteCoordinator / Yayın Koordinatörü/
Muhammet ÖZCAN

General Publishing Director • / Yayın Yönetmeni
Prof. Dr. Zahide DOĞANAY

Editor
Prof. Dr. Zahide DOĞANAY

Cover Design / Kapak Tasarım
Bülent POLAT

Interior Design / İç Tasarım
Mahmut Sami TEMİZ

First Edition• ©
March 2023-Ankara

ISBN
978-625-8190-77-9

Bu kitapta yayınlanan Bildiri Tam metinleri “Bookcites Kitap Atıf Dizini” tarafından taranmaktadır



ASOS YAYINEVİ

1st Edition 30 March 2023

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

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>



BOARDS / KURULLAR

Supporting Institutions / Destekleyen Kurumlar

Ankara Bilim Üniversitesi

Honor Board / Onur Kurulu

Prof. Dr. Yavuz DEMİR, Ankara Bilim Üniversitesi Rektörü

Chairman of the Organizing Committee / Düzenleme Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Zahide DOĞANAY, Kastamonu Üniversitesi

Congress Organizing Committee / Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Zahide DOĞANAY, Kastamonu Üniversitesi

Prof. Dr. Berkan REŞORLU, Ankara

Doç. Dr. Münire BABAYİĞİT, Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Selda ÇELİK, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Doç. Dr. İsmail NALBANTOĞLU, Lokman Hekim Üniversitesi

Dr. Ayşe YILMAZ, Kastamonu Üniversitesi

Dr. Gizem KURADA, Kastamonu Üniversitesi

Dr. Büşra TANYILDIZI, Kastamonu Üniversitesi

Dr. Öğretim Üyesi Ufuk DEMİR, Kastamonu Üniversitesi

Dr. Öğretim Üyesi Özgür TAŞKIN, Kastamonu Üniversitesi

Bilim ve Hakem Kurulu

Dr. Öğretim Üyesi Ertan AKBAY, Başkent Üniversitesi

Dr. Mertcan AKÇAY, Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Sibel AKYOL, İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa

Doç. Dr. Çiğdem ARABACI, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Dr. Öğretim Üyesi Pelin ATALAY, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi

Doç. Dr. Cihan AYDIN, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Prof. Dr. Ghassan AZİZ, University of Damascus, Damascus, Syria

Dr. Münire BABAYİĞİT Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi

Dr. Farah BAKHİSHLİ, Azerbaijan Medical University

Prof. Dr. Sandor BENİCZKY, Aarhus Üniversitesi, Aarhus, Danimarka

Doç. Dr. Mustafa Suat BOLAT, Samsun Gazi Devlet Hastanesi

Doç. Dr. Mensure ÇAKIRGÖZ, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

Doç. Dr. Selda ÇELİK, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK, Gaziantep Üniversitesi

Dr. Öğretim Üyesi Meltem DEMİR, Antalya Bilim Üniversitesi

Doç. Dr. Necla DERELİ, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Öğretim Üyesi Demet DİNCEL, Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Zahide DOĞANAY, Kastamonu Üniversitesi

Doç. Dr. Sevinj FATULLAYEVA, Azerbaijan Medical University

Assoc. Prof. Dr. Daniela GEORGİEVA, University Clinic for Orthopedic Surgery, Skopje,

Dr. Öğretim Üyesi Serpil GONCA, Mersin Üniversitesi

Doç. Dr. İlknur GÖL, Çankırı Karatekin Üniversitesi

Doç. Dr. Vahit Onur GÜL, Özel Koru Hastanesi, Ankara

Dr. Öğretim Üyesi Fatih Mehmet GÜR, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi

Prof. Dr. Handan GÜLEÇ, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Doç. Dr. Aysel GÜVEN, Beykent Üniversitesi

Doç. Dr. Seyran KILINÇ, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Dr. Öğretim Üyesi Hafize KIZILKAYA, Yozgat Bozok Üniversitesi

Prof. Dr. İsmail KORAMAZ, Şişli Etfal Hamidiye Araştırma ve Eğitim Hastanesi

Dr. Natalia KOROLOVA, National Pirogov Memorial Medical University

Dr. Mustafa Aykut KURAL, Aarhus Üniversitesi, Aarhus, Danimarka

Dr. Öğretim Üyesi Leyla KUTLUCAN,
Prof. Dr. Snežana MARKOVIĆ, Univerzitet U Prištini, Republika Kosova
Dr. Olena MATSENİUS Kherson Bölgesel Onkoloji Merkezi, Ukrayna
Doç.Dr. Tülay Elal MUŞ, Bursa Uludağ Üniversitesi
Doç. Dr. İsmail NALBANTOĞLU, Lokman Hekim Üniversitesi
Prof. Dr. Besim Ben NISSAN, University of Technology Sydney
Dr. Öğretim Üyesi Ufuk OK, İstanbul Gelişim Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Selin ÖZALTIN, Acıbadem Maslak Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Nilgün ÖZDAŞ, Yozgat Bozok Üniversitesi
Dr. Ioannis PAPASOTİRİOU - Reserach Genetic Cancer Center, Switzerland
Dr. Öğretim Üyesi Şahin PAŞALI, Kastamonu Üniversitesi
Prof.Dr. Minoo RASSOULZADEGAN, Erciyes Üniversitesi
Prof.Dr. Skender SAİDİ, University Clinic for Urology, Skopje
Dr. Öğretim Üyesi Gülçün Türkmen SARIYILDIZ, Ankara Medicana International Hastanesi
Dr. Öğretim Üyesi Osman Anıl SAVAŞ, İstanbul Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Tuna ŞAHİN, Adnan Menderes Üniversitesi
Prof. Dr. Gryna SOKUR - Kherson Regional Oncologic Dispensary, Ukrayna
Doç.Dr. Ramida ŞADLİNSKAYA, Azerbaijan Medical University
Prof. Dr. Muamer SULJIĆ, Int. Univerzitet U Goraždu, bosna i Herecgovina
Doç. Dr. Mutlu ŞAHİN, Özel Koru Hastanesi Hastanesi
Doç. Dr. Sevinç ŞAHİN, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
Doç.Dr. Ahmet ŞEKER, Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Doç.Dr. Ayşe Pınar TİTİZ, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Prof. Dr. Roza Dzoleva TOLEVSKA, University Clinic for Orthopedic Surgery, Skopje
Doç.Dr. Kamil Gökçe TULACI, Balıkesir Üniversitesi
Doç. Dr. Faruk TURGAY, Ege Üniversitesi
Dr. Veysel Barış TURHAN, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim Araştırma Hastanesi
Dr. Tuba UYANIK, Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Dr. Öğretim Üyesi Ayşe Tunçer VURAL, Başkent Üniversitesi
Doç. Dr. Fatih YILDIRIM, Atatürk Üniversitesi
Prof. Dr. Tülin Yıldız, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Yasin Alper YILDIZ, Kastamonu Üniversitesi
Dr. Ayşe YILMAZ, Kastamonu Üniversitesi
Doç. Dr. Şebnem YOSUNKAYA, Necmettin Erbakan Üniversitesi
Prof. Dr. Burak YULUĞ, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
Dr. Elkhani ZARGAROV, Armed Forces Main Clinical Hospital Baku, Azerbaijan
Doç.Dr. Sinan ZEHİR, Hitit Üniversitesi

SEKRETER

Zuhal KOÇ





TAM METİNLER PROCEEDINGS

İÇİNDEKİLER

Bir Tükürük Bezi Taşının CBCT Sialografi Bulguları	11
Ameloblastoma Benzeri Büyük Dentigeröz Kistin Marsüpyalizasyon ile Tedavisi	17
Maksilla Anterior Bölgedeki Radiküler Kistin Marsupializasyon ile Tedavisinde Alternatif Bir Yöntem	23
İnternal Kök Rezorpsiyonu Gözlenen Sol Üst Lateral Kesici Dişin Endodontik Tedavisi: Vaka Sunumu	27
Diş Hekimliği Öğrencileri ve Hastalarda Probiyotikler Hakkında Bilgi Düzeyi ve Farkındalık	35
Postadölesan Hastada Palatal Mini Vida Destekli Hızlı Maksiller Genişletme: Olgu Sunumu	44
İskeletesel Sınıf III Malokluzyona Sahip Bir Hastanın Yüz Maskesi Kullanılarak Tedavisi: Olgu Sunumu	46
Hiperestezi Bulunan Atrofik Mandibulada Mental Sinir Transpozisyonu ile Birlikte Gerçekleştirilen Dental İmplant Uygulaması.....	48
Sendromik Olmayan Bir Hastada Görülen Multipl Radiküler Kistler; Nadir Bir Vaka Raporu	52
Spermatogenez Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar	56
Crush Sendromu Yönetiminde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Rolü.....	61
Perceived Stress and Related Factors Among Nurses Working In Hospitals In Kirkuk, Iraq	67
Evaluation of Senior Nursing Students' Nutritional Knowledge in Baghdad City, Iraq	79
Madde Kullanım Bozukluğu Olan Hastalarda İçselleştirilmiş Damgalanma ve İçselleştirilmiş Damgalanmayı Azaltmada Psikiyatri Hemşiresinin Rolü.....	90
Doğal Afetlerde Geriatri Hemşireliği	97
Madde Kullanım Bozukluk Tanısı Almış Bireylerde Stresle Baş Etme Tarzları İle Dürtüsellikğin İncelenmesi	102
İlköğretim Öğrencilerinin Engelli Çocuklara Yönelik Tutumlarını Geliştirmede Hemşirelik Eğitiminin Etkisi	108
D Vitamini Eksikliği Nedeniyle Tedavi Alan Polikistik Over Sendromlu Hastaların Klinik, Metabolik ve Ultrasonografik Parametrelerinin Değerlendirilmesi	110
Yetişkin Koklear İmplant Kullanıcılarında Yönlü Mikrofonun Maskelemeyi Konumsal Ayrışma Üzerine Etkileri- Ön Çalışma Bulguları.....	123
Üniversite Öğrencilerinde Akıllı Telefon Bağımlılığı Durumunun Ortoreksiya Nervoza Eğilimi Üzerine Etkileri	132
Üretral Organik Yabancı Cisim: Kadın Üretrasında Böcek Olgusu	141
Ambulatuvar Pediatrik Cerrahide Kaudal Blok ve Supozituar İle Sağlanan Postoperatif Analjezinin Karşılaştırılması.....	144
Comparison of Influenza Vaccination Rates Among Copd Patients During Pre and Post-Covid-19 Pandemics	149
Nadir Görülen Bir Olgu Sunumu: Retrokaval Üreter	154
Endoskopik Perkütan Nefrolitotripsi Kolon Yaralanmasında Öngörü Modeli 112 Vakalık Deneyimimiz	160
HIV Pozitif Bireylerde Covid-19 Pandemisi Döneminde Mortalitenin İrdelenmesi	166

İnvaziv Duktal Meme Kanseri Hastalarında Preoperatif 18f-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi İncelemesinde Kemik Metastazı Varlığı ve Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Parametreler ile Korelasyonu	168
Afazide Dil Becerileri: Retrospektif Bir Çalışma	171
Musculus Corrugator Supercilii'ye Yapılacak Botulinum Toksin Uygulamasında Anatomik Yaklaşım	183
Renal Transplantasyon Sonrası Bronşektazi: Retrospektif Tek Merkez Çalışması	199
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Antioksidan Tedavinin Etkinliği Error! Bookmark not defined.	
Dezenfektan ve Antiseptik Maddelerin Düşük Konsantrasyonlarının S. Aureus, E. Coli ve P. Aeruginosa Suşlarına Etkisi	218
Doğuştan Kalça Çıkığında Ultrasonografi İle Erken Tanı	224
Buried Bumper Sendromu	230
Vulva Kanseri V/y Flap Tekniği	235
Dexamethasone As Adjuvant in Supraclavicular Brachial Plexus Regional Anesthesia in Pediatric Patients	238
Major Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda Corpus Striatum Yapı Hacimlerinin Stereolojik Yöntem ile Ölçülmesi	240
Gebelik Kayıplarında 54 Genin Array Cgh Methoduyla Yapılan Tanısal Sonuçları – İki Yıllık Bir Retrospektif Çalışma	250
<i>Crossiella</i> sp. SN42'nin Genomik Analizi ve Kansere Hücrelerindeki Sitotoksik Potansiyeli	255
Bır Toplum Ruh Sağlığı Merkezinden İstenen Konsültasyonların Analizi	268
Senkron Mide ve Kolon Kanseri	273
Karotis Arter Endarterektomi Sonrası Restenoz Gelişimi ve Risk Faktörlerinin Analizi	276
Esansiyel Hipertansiyonda Tafi (Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor) Düzeylerinin İncelenmesi	286
Böbrek Nakli Alıcısında Olası Rekürarizasyon ve Artan Sugammadeks Gereksinimi	295
Geriatrik Kardiyopulmoner Vakalarda Ozon Terapinin Etkinliği	298
Hastaneye Başvuran Çocuklarda Alerjik Hastalık Sıklığı	303
Kadın Doğum Hastalıkları ve Aromaterapi	305
Kansere Bağlı Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması Sonuçlarının Etiyolojide Yer Alan Diğer Hastalıklarla Karşılaştırılması	310
Akciğer Kanseri Mi Covid-19 Pnömonisi Mi ? İki Vakanın Hikayesi	315
Sarkoidoz Hastalarında Dolaşımdaki Serum Kisspeptin-1 ve Clusterin Seviyeleri	320
Anjiyoimmünoblastik T-Hücreli Lenfoma İle İlişkili Hipereozinofili: Nüks/progresyonun Bir Belirteci Mi'	327
Türkiye'de Sinema Terapi Alanında Yapılan Klinik Araştırmalar ve İçerik Analizi	332
Yinelemiş Glioblastoma Multiforme Tanılı Hastalarda Bevacizumab Tedavisinin Sağkalıma Katkısı	335
Deprem Sonrası Gelişen Crush Sendromu: Olgu Sunumu	337
Papez Halkası ve Limbik Sistemin Tarihi, Anatomisi ve Yeni Araştırma Alanları	342
Çok Nadir Bir Durumun Tanı ve Tedavisi – Ektopik Diş	348

Primer Torakal Eğriliklerde Postop Düzeltme Oranları İle Omuz Dengesinin İlişkisi.....	352
Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu Olan Çocukların Değerlendirilmesi.....	361
Dahiliye Kliniklerine Acilden İnterne Edilen Hastaların Tanılarının ve Takip Sürelerinin, Altta Yatan Etiyolojilerinin Değerlendirilmesi	365
Semptomatik ve Asemtomatik Hastada Operatif Histeroskopi Verilerimiz.....	368
Nadir Bir Olgu: Özefagus Perforasyonu ile Karışan Akut Gastrik Dilatasyona Bağlı Mide Parsiyel Nekrozu.....	372
Bebeklerin Yalancı Kabızlık Semptomlarının Önlenmesinde Annelerin Doğum Sonrası Beslenme ve Emzirme Eğitiminin Önemi	376
Mezenterik Pannikülit: Nadir Bir Akut Batın Sebebi	380
Kırk Yıllık Gossypiboma	383
Helminthlerin Konakçı Bağışıklık Tepkilerini Modüle Etme Kapasiteleri.....	387
Sarkoidoza Bağlı Bilateral Optik Perinöritin Uzun Dönem Takibi	395
Atipik Akut Aort Diseksiyon Olgusunda Bakım Noktası Ultrasonunun Rolü: Bir İskemik İnme Hastası	400
İş Kazaları ve Yaralanmalar: Üçüncü Basamak Bir Hastanenin Klinik Deneyimleri	405
Astım Hastalarında Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri ile Depresyon İlişkisi	410
Intraoperative Anesthetic Management Tips for Heart Failure Patients	418
İskemik Ventriküler Taşikardi Hastalarında Yeniden Ablasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi	422
Mediastinal Kitlelerde Kronik Öksürüğün Değerlendirilmesi	429
Retrospektif Bir Çalışma: Port Kateter Komplikasyonları ve Bunlara Karşı Çözümler	436
Adenoid Hiperplazi Cerrahisi Sonrası Enürezis Nokturna Olgularında İyileşme	443
Methamphetamine Intoxication Accompanied by Cardiomyopathy – a Case Report.....	447
Komorbide Hastalıkları Bulunan Obez Bireylerin İzlem Süreci – Deskriptif Vaka Serisi	451
Nadir Bir Antite; Castleman Hastalığı	455
Yoğun Bakımda Covid-19 ve Gebelik: Üç Olgu Sunumu	459
Ateşli Silah Yaralanması Sonrası Kısıklıkla İyileşen Femur Kırıklarının Uzaklaşan İntramedüller Çiviler ile Uzatılması	463
Annona Muricata (Graviola) Yaprağı Ekstresinin Spinal Kord Radyoprotektif Etkileri	466
Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Sonrası Akut Böbrek Hasarı Gelişmesi ve Prognozu Belirleyen Bağımsız Risk Faktörlerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi	474
Soliter Böbrekli Hastalarda 10 Yıllık Takipte Arteriyel Sertlikteki Değişikliğin Değerlendirilmesi: Laboratuvar ve Klinik Parametrelerdeki Değişim ile İlişkisi	482
Proksimal Mide Kanserlerinde Proksimal Cerrahi Sınırın Nüks Üzerine Etkisi	487
Ultrasonografik Endometrium Kalınlığı İle Histopatolojik Materyal Sonucu Arasındaki İlişkinin Araştırılması	499
Obezite ile Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi Arasındaki İlişki	502
Çocuklarda Dispne ve Disfajinin Nadir Bir Nedeni: Vasküler Halka	510
Enkruste Olmuş D-J Üreteral Kateterlerde ESWL ile Tedavi Sonuçları.....	514
Cantrell Pentalojisi: Olgu Sunumu ve Literatür Taraması	518

Nadir Bir İntrakardiyak Lipom Olgusu.....	521
Bir Myastenia Gravis Hastasında Postpartum Solunum Krizi	527
Postmenapozal Hastada Lokal Eksizyon ve Radyoterapi İle Tedavi Edilen Derin Perineal Anjiyomiksoma – Vaka Takdimi.....	532
Ağrılı Topuk Dikeni Olgusunda Yüksek Voltaj Radyofrekans Tedavisi Uygulaması	537
Trametinib & Dabrafenib'in Oküler Yan Etkileri – Olgu Sunumu.....	540
Fossa Cranii Posterior İlişkili Anatomik Yapıların Kuru Kemik ve Kadavra Üzerinde Yapılan Ölçümlerle Morfometrik Olarak Değerlendirilmesi	546
Klinik Kimya Laboratuvarı İçin Süreç Yetenek Analizi.....	559
Opioid Reseptörler.....	566
İlaç Kesimi Yapılan Epilepsi Hastalarında Relaps Risk Faktörlerinin Araştırılması	571
Ayakkabı İçi Mikrobiyal Yük ve Küf Çeşitliliğinin Belirlenmesi.....	576
Relapsing Remitting Multiple Skleroz Hastalarında Yüzey Tabanlı Morfometrik Değişiklikler	586
Epileptik Nöbet Sonrası Görülen Nadir Bir Kırığın Literatür Taraması ile Birlikte Tartışılması	590
Farklı Glokom Tiplerinde Ex-Press İmplantasyonu Sonuçları.....	593
Dens Meme Yapısı Olan Kadınlarda Meme Mr'ın Faydası: İki Olgu Örneği	600
Hedefe Yönelik Sıvı Tedavisi Açık Radikal Sistektomide Hayat Kurtarıcı mıdır'	604
Sınırlı Evre Küçük Hücreli Akciğer Karsinomlu Olguların Klinik, Patolojik ve Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi	613
Kemoterapi ile İndüklenen Periferik Nöropati Tedavisinde Bir Seçenek: Magnezyum	617
Crush Sendromlu Hastanın Transfüzyon Reaksiyonlarının Biyokimyasal Değerlendirilmesi.....	621
Transfüzyon Merkezi İşleyişine Biyokimyasal Bakış.....	623
Kronik Venöz Yetmezlik Etiyopatogenezinde Kronik Enflamasyonun Biyokimyasal Parametrelerle Ortaya Konması.....	626
Venöz Yetmezlikli Hastalarda Yetmezliğin Derecesiyle Ağrı Arasındaki Korelasyonun Anlamlı Olup Olmadığının Araştırılması.....	628
Hipertansif Gebelerde Umbilikal Arter Doppler Ultrasonografisinin Yeri.....	631
Benign İntraduktal Papillomların Yönetiminde Karar Vermeyi Etkileyen Klinik-Radyolojik Bir Faktör Var mı'.....	636
Mammografi Eşliğinde Tel İşaretlemede Önemli İp Uçları: İşlem Süresini Kısaltmak ve Tanı Doğruluğu Arttırmak Elimizde	641
The Role of Troponin T in the Differential Diagnosis of Chest Pain in Children.....	646
İnsidental Pulmoner Tromboemboli Klinik Önemi ve Mortalitesi	651
Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı	656
Nadir Bir Serebral Enfeksiyon Etkeni: Streptococcus Constellatus	660
Vena Cavaya İnfiltrat Leiyomyosarkom: Vaka Sunumu	663
Akciğerde Gözlenen Kist Hidatik Tanı ve İzlemi – Deskriptif Vaka Serisi.....	668

Bir Tükürük Bezi Taşının CBCT Sialografi Bulguları

Arş.Gör. Kübra Başaran Aslan¹, Prof.Dr. Muhammed Akif Sümbüllü¹

¹ Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi ABD

*Corresponding author: Kübra Başaran Aslan

Özet: Amaç: Sialolitler, tükürük bezlerinin kanallarında bulunan kalsifiye yapılardır. Genellikle yaşamın 3. ve 6. dekatlarında ortaya çıkarlar. Parotis bezlerini etkileyen sialolitler genellikle küçüktür, tek taraflıdır ve Stenon kanalında bulunur. Bunlar semptomatik veya asemptomatik olabilir ve genelde radyolüsenttir. Sialografi; duktal sistemin ince, hassas anatomisini gösteren ve duktal tıkanıklıkların en yaygın iki nedeni olan sialolitleri ve duktal darlıkları en doğru şekilde görselleştiren tek muayene yöntemidir. Son yıllarda sialografi için görüntüleme aracı olarak CBCT kullanmaya başlanmıştır. CBCT Konvensiyonel tekniklerle kıyaslandığında CBCT daha hassas ve kaliteli imajlar sağlamaktadır. Olgu Sunumu: Asemptomatik 54 yaşındaki bayan hasta yemek sırasında ve sonrasında sağ yanakta şişlik ve palpasyonda hafif ağrı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Hasta bu şikayetlerinin son 2 haftadır devam ettiğini belirtti. Hastanın belirttiği herhangi bir sistemik hastalığı ve allerjisi yoktu. İntraoral bölgede stenon kanalı ağzında kızarıklık ya da püy akışı görülmedi. Hastadan rutin panoramik radyografi ve TME filmi alındı, sonrasında o bölgeden USG çekildi, ancak herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Hastanın şikayetlerinden ve belirtilerden yola çıkarak sialolit şüphesiyle CBCT eşliğinde sialografi yapılmasına karar verildi. Sonuç: Hastadan alınan koronal, aksiyal, sagittal ve 3D görüntüleri incelendiğinde, hastanın stenon kanalı proksimalinde milimetrik ebatlı, periferik kontrastlanma gösteren kalsifik yapı (sialolit) izlendi. İlgili bezin posterior ve kollateral kanalları ve asinerler normal kontrastlanma sergiledi. Bez parankim içerisinde herhangi bir patoloji izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Parotis, Sialolit, Cbct Sialografi

CBCT Cialographic Findings of a Sialolith

Abstract: Objective: Sialoliths are calcified structures found in the ducts of the salivary glands. They usually occur in the 3rd and 6th decades of life. Sialoliths affecting the parotid glands are usually small, unilateral and located in the Stenon duct. These may be symptomatic or asymptomatic and are usually radiolucent. sialography; It is the only examination method that shows the thin, delicate anatomy of the ductal system and most accurately visualizes sialoliths and ductal stenosis, the two most common causes of ductal occlusions. In recent years, CBCT has been used as an imaging tool for sialography. CBCT Compared to conventional techniques, CBCT provides more sensitive and quality images. Case Report: Asymptomatic 54-year-old female patient was admitted to our clinic with complaints of swelling on the right cheek during and after meals and mild pain on palpation. The patient stated that these complaints had continued for the last 2 weeks. The patient did not have any systemic disease or allergy. No redness or pus flow was observed at the mouth of the stenon canal in the intraoral region. Routine panoramic radiography and TMJ film were taken from the patient, then USG was taken from that area, but no pathology was found. Based on the patient's complaints and symptoms, it was decided to perform sialography with CBCT on suspicion of sialolite. Conclusion: When the coronal, axial, sagittal and 3D images taken from the patient were examined, a millimeter-sized calcific structure (sialolite) showing peripheral contrast was observed in the proximal of the patient's stenosis canal. Posterior and collateral canals and acinar of the involved gland showed normal enhancement. No pathology was observed in the gland parenchyma. Keywords: Parotid, Sialolith, CBCT Sialography

Keywords: Parotid, Sialolith, Cbct Sialography

GİRİŞ

Sialolitler, tükürük bezinde meydana gelen ve idiopatik kabul edilen kalsifiye yapıdaki tıkanıklıklardır.¹ Sialolitlerin yetişkin popülasyonda her 1000 hastadan 12'sini etkilediği bildirilmiştir.^{2,3} Genellikle yaşamın 3. ve 6. dekatlarında ortaya çıkarlar ve çoğunlukla orta yaşlı hastalarda görülürler.⁴ Erkekler kadınlara göre iki kat daha fazla etkilenir.⁵ Tükürük taşlarının %80'den fazlası submandibuler bez veya kanalda, %6-15'i parotis bezi ve kanalında, %2'si dil altı ve minör tükürük bezlerinde oluşur.⁴

| 12

Sialolitlerin kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte⁶ baş ve boyun radyoterapisi, böbrek yetmezliği, bazı ilaçlar (antikolinerjikler, antisialogoglar) ve bazı sistemik hastalıklar (gut, sjögren sendromu) hastaları sialolit oluşumuna yatkın hale getirebilir.⁷⁻⁹ Bazı tükürük bezi taşları homojen olarak radyoopaktır, bazıları ise çok sayıda kalsifikasyon tabakasına sahiptir. Parotis bezinin sialolitleri genellikle radyolüsenttir, çünkü bu bez salgısı düşük mineral içeriğine sahiptir. Genellikle tek bir sialolit oluşur. Ancak parotis bezinde birden fazla bulunduğu vakalar da mevcuttur.⁹ Sialolitler asemptomatik veya semptomatik olabilir. Semptomlar ağrı ve şişliktir, ancak kanalı tamamen tıkaııcı olmadığında semptomlar çok şiddetli değildir.¹⁰ Parotis sialolitleri, submandibular olanlara göre daha nadir görülür ve genellikle kanalda bulunur.³ Genellikle küçüktürler ve 1 cm'den küçüktürler, ancak büyük taşlar da bildirilmiştir.¹¹

Stenon kanalının sialolitlerini görüntülemek için bukkal vestibül içine bir periapikal radyografi yerleştirilir. X-ışınları, azaltılmış maruz kalma süresi ile yanak bölgesine yönlendirilir. Sialolitler ayrıca panoramik ve ön-arka grafiklerde de görülebilir.¹² Bu tekniklerin yetersiz kaldığı durumlarda CT ve CBCT kullanılabilir. Sialografi, kalsifiye olmamış taşlardan şüphelenildiğinde kullanılır.

Sialografi, büyük tükürük bezlerinin görüntülenmesinden önce, bezin duktal sistemine radyoopak bir kontrast madde enjeksiyonunu içeren fonksiyonel bir muayene yöntemidir. Sialografi; duktal sistemin ince, hassas anatomisini gösteren ve duktal tıkanıklıkların en yaygın iki nedeni olan sialolitleri ve duktal darlıkları en doğru şekilde görselleştiren tek muayene yöntemidir.¹³⁻¹⁵ Bu yetenekler sialografiyi; parotis ve submandibular bezlerin obstrüktif durumlarının incelenmesinde en uygun muayene yöntemi yapar. Bununla birlikte, sialografinin yetenekleri, bağlı olduğu görüntüleme yöntemlerinin sınırlamaları ile sınırlıdır. Sialografi ile yaygın olarak düz (iki boyutlu) görüntüleme tekniği kullanılmıştır; ancak oluşturulan iki boyutlu görüntülerin diagnostik yeteneği sınırlıdır. Sialografi ayrıca medikal BT ile birleştirilmiştir, ancak anizotropik vokal çözünürlük; bezin duktal yapılarının ince anatomisini göstermeyebilir.¹⁶ Sialografi ayrıca floroskopi ile kombine edilmiştir, ancak bu yöntem; hastayı nispeten önemli radyasyon dozlarına maruz bırakmıştır.¹⁷

Son yıllarda sialografi için görüntüleme aracı olarak CBCT kullanmaya başlanmıştır. CBCT; diğer görüntüleme yöntemlerinin eksiklikleri düşünüldüğünde daha üstündür ve izotropik vokal çözünürlüğü gibi benzersiz avantaj sağlar.¹⁸ Konvensiyonel tekniklerle kıyaslandığında CBCT daha hassas ve kaliteli imajlar sağlamaktadır. Ayrıca, medikal BT lere kıyasla, CBCT ile klostrofobi kısmen engellenebilir, görüntüler daha az radyasyon miktarıyla elde edilebilir ve maliyeti daha ucuzdur. Ayrıca, çözünürlük daha yüksektir ve daha ince kesitler elde etmek mümkündür. Metal restorasyonlardan kaynaklanan artefaktlar CBCT sistemlerde daha düşük seviyededir.^{19,20}

OLGU SUNUMU

Asemptomatik 54 yaşındaki kadın hasta yemek sırasında ve sonrasında sağ yanakta şişlik ve palpasyonda hafif ağrı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Hasta bu şikayetlerinin son 2 haftadır devam ettiğini belirtti. Hastanın belirttiği herhangi bir sistemik hastalığı ve allerjisi yoktu. İntraoral bölgede stenon kanalı ağzında kızarıklık ya da püy akışı görülmedi. Hastadan rutin panoramik radyografi ve TME filmi alındı, sonrasında o bölgeden USG çekildi, ancak herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Hastanın şikayetlerinden ve belirtilerden yola çıkarak sialolit şüphesiyle CBCT eşliğinde sialografi yapılmasına karar verildi.

Sialografi, oral ve maksillofasiyal radyoloji alanında uzman olarak sertifikalandırılmış öğretim üyesi ve oral ve maksillofasiyal radyoloji asistanı tarafından oral olarak yapıldı. İncelenen tükürük bezinin kanalının ağzı; bir dizi metal prob ile genişletildi. Bunu takiben 24G (Pajunk Medizintechnologie, Geisingen, Almanya) veya 30 G kateter (Cook, Bloomington, IN) ile ana kanalın kanülasyonu yapıldı. (Resim 1) Bez içerisine 5 ml kadar Opaxol (300 mg I ml'a eş değer 647 mg Iohexol solüsyonu),

yavaşça enjekte edilerek yeterli dolgunluk sağlandıktan sonra hasta CBCT taramasına alınmıştır. CBCT görüntüleme Newton VGI-EVO, (Qr Verona, İtalya) CBCT ünitesi; 24 x19 FOV alanı, 110 kVp ve 1-10 mA (cihazın otomatik doz sistemiyle hastadan hastaya değişen doz uygulanır.) kullanılarak ve ilgilenilen bez görüntüleme hacminin merkezine gelecek şekilde yapılmıştır.

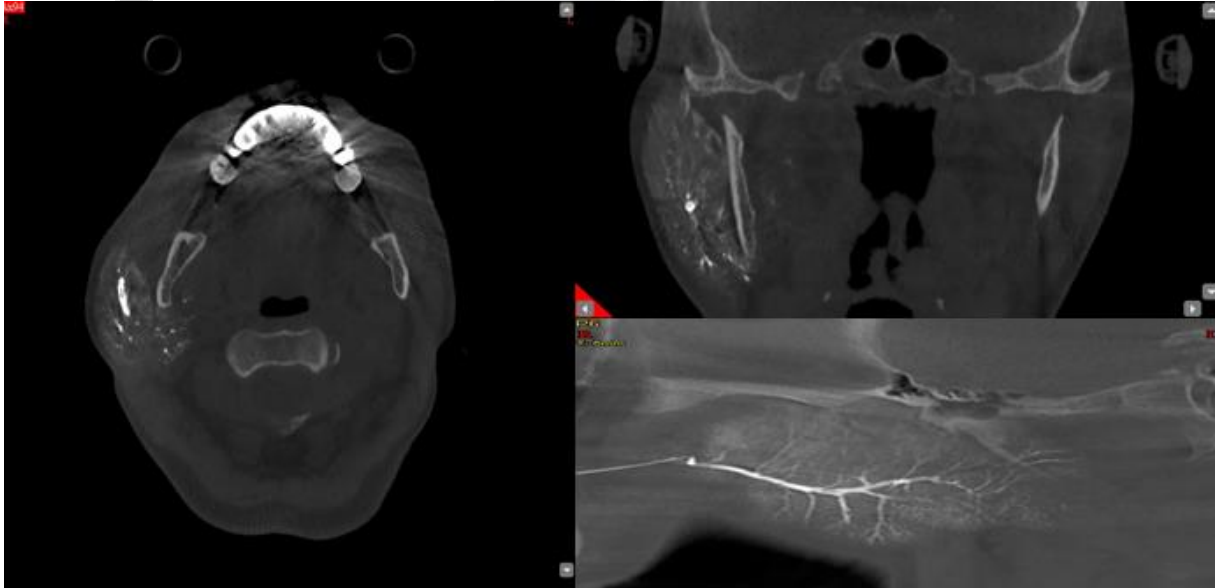
Resim 1: Vakada Kullandığımız Sialografi Seti



Görüntüler elde edinceye kadar (bilgisayarlı rekonstrüksiyon işlemi) hastanın sağ parotis bezine 5 dakika masaj işlemiyle birlikte hastaya sakız çiğnetilerek tükürük bezinin uyarılması ve kontrast maddenin boşalması sağlanmıştır. Bezin tamamen boşaldığını kontrol etmek üzere panoramik kontrol radyografisi alınarak değerlendirme aşamasına geçilmiştir.

Hastadan alınan koronal, aksiyal, sagittal ve 3D görüntüleri incelendiğinde, hastanın stenon kanalı proksimalinde milimetrik ebatlı, periferik kontrastlanma gösteren hipodens alan (sialolit) izlendi. (Resim 2) İlgili bezin posterior ve kollateral kanalları ve asinerler normal kontrastlanma sergiledi. Bez parankim içerisinde herhangi bir patoloji izlenmedi.

Resim 2: Vakaya ait CBCT Aksiyal, Koronal ve Panoramik Kesitler



Tedavi yöntemleri konservatif veya cerrahi olabilir. Oral analjezi, hidrasyon, lokal ısı tedavisi ve duktal sekresyonları teşvik etmek için sialografi içeren konservatif bir yol önerilmiştir.²¹ Parotis sialolitlerinin çıkarılması için endoskopik yardımcı teknik, bir bez koruyucu yöntemdir. Bu yöntemin başarı oranı yüksektir ve ameliyat sonrası komplikasyonları düşüktür. Girişimsel sialendoskopi, hareketli ve 5 mm'den küçük sialolitler için başarılıdır.²² Noninvaziv tedavinin başarısız olduğu sialolitler için açık

cerrahi tedavi yapılır ve taşın boyutuna ve yerine bağlıdır.²³ Açık cerrahi prosedürler arasında transoral duktal insizyon, dış yaklaşımlar veya kombine girişim yer alır.²⁴ Hastamız tedavi için fakültemizin Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi bölümüne yönlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Sialolitler, tükürük bezi hastalıklarının yaklaşık üçte birini oluşturur.⁶ Daha çok orta yaşlı hastalarda görülürler.⁴ Bizim hastamız 54 yaşındadır ve bu genel yaş aralığıdır.²⁵⁻²⁷ Erkekler kadınlara göre iki kat daha fazla etkilendiği bildirilmiştir.⁵ Bizim vakamız kadın hastadır.

Tükürük taşları genellikle karakteristik semptomlarla temsil edilir. Bunlar, gıda alımı sırasında ilgili tükürük bezinin şişmesi ve ağrmasıdır.²⁸ Bizim hastamızda yemek sırasında ve sonrasında sağ yanakta şişlik ve palpasyonda hafif ağrı şikayeti vardı. Bimanuel intraoral palpasyon, taşları saptamak için yararlı bir yöntemdir. Parotis sialolitleri Stensen kanal orifisi çevresinde veya yolu boyunca palpe edilebilir.¹⁰ Ancak biz hastamızda palpasyon sırasında herhangi bir şişlik palpe edemedik. Bu durum, taşın milimetrik ebatlarda olmasından kaynaklanmaktadır.

Parotis sialolitleri submandibular sialolitlere daha küçük ve daha radyolüsenttir. Konvansiyonel X-ışınları bu taşı görüntülemek için yeterli olmayabilir.²⁵ Ultrasonografi de duktal ve mineralize taşları %99 doğrulukla ortaya çıkarmak için iyi bir tanı tekniğidir.^{29,30} Ancak vakamızdaki gibi nonkalsifiye yapıdaki tükürük bezi taşını görüntülemeye X-ışınları ve USG yeterli olmamış ve herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır. Hastanın şikayetlerinden ve belirtilerden yola çıkarak sialolit şüphesiyle ve taşın nonkalsifiye olabileceği düşüncesiyle hastaya CBCT eşliğinde sialografi yapılmasına karar verdik.

Sialografi, sialolitler radyolüsent olduğunda endike olan bir görüntüleme tekniğidir. Sialografi CBCT ile birlikte kullanıldığında; CBCT'nin izotropik voksel çözünürlüğü sayesinde benzersiz avantaj sağlar.¹⁸

Hastaya uygulanan sialografi prosedürü sonrası CBCT alındıktan sonra incelenen görüntülerde, stenon kanalının proksimalinde milimetrik ebatlarda periferik kontrastlanma gösteren hipodens alan izlendi. Bu durum nonkalsifiye sialolit şüphemizde haklı olduğumuzu göstermiştir.

Küçük tükürük taşlarının varlığında tedavi cerrahiden çok medikal olmalıdır. Hasta tedavi amaçlı fakültemizin Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi bölümüne yönlendirilmiştir.

SONUÇ

Bu vaka raporunda 54 yaşındaki kadın hastanın parotis sialolitini klinik, radyolojik özellikleri ve CBCT değerlendirmesi ile sunduk. Nonkalsifiye parotis sialolitlerinin teşhisinde, konvansiyonel yöntemlerin ve USG 'nin yeterli olmadığı durumlarda, semptomlar ve klinik bulgular göz önünde bulundurularak, sialolitinin nonkalsifiye olabileceği ihtimaliyle, sialografi atlanmayacak, benzersiz avantajda bir görüntüleme yöntemidir.

KAYNAKÇA

1. White SC, Pharoah MJ. Oral radiology principles and interpretation. Chapter 28 "Soft tissue calcification and ossification". Mosby, Missouri. 2008; Pg 530
2. Boffano P, Gallesio C. Surgical treatment of a giant sialolith of the Wharton duct. J Craniofac Surg, 2010;21: 134-135.
3. Lustmann J, Regev E, Melamed Y. Sialolithiasis. A survey on 245 patients and a review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg 1990;19: 135-138.
4. Graziani F, Vano M, Cei S, Tartaro G, Mario G. Unusual asymptomatic giant sialolith of submandibular gland. A clinical report. J Craniofac Surg 2006;17: 549-552.
5. Iqbal A, Gupta AK, Natu SS, Gupta AK. Unusually large sialolith of Wharton's duct. Ann Maxillofac Surg 2012;2: 70-73.
6. Torres-Lagares D, Barranco-Piedra S, Serrera-Figallo MA, Hita-Iglesias P, MartínezSahuquillo-Márquez A, et al. Parotid sialolithiasis in Stensen's duct. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11: E80-84

7. Ship JA. Diagnosing, managing, and preventing salivary gland disorders. *Oral Dis* 2002;8: 77-89.
8. Eigner TL, Jastak JT, Bennett WM. Achieving oral health in patients with renal failure and renal transplants. *J Am Dent Assoc* 1986;113: 612-616.
9. Sharma RK, al-Khalifa S, Paulose KO, Ahmed N Parotid duct stone--removal by a dormia basket. *J Laryngol Otol* 1994;108: 699-701.
10. Williams MF. Sialolithiasis. *Otolaryngol Clin North Am* 1999;32: 819-834
11. Siddiqui SJ. Sialolithiasis: an unusually large submandibular salivary stone. *Br Dent J* 2002;193: 89-91.
12. Gadodia A, Bhalla AS, Sharma R, Thakar A, Parshad R (2011) Bilateral parotid swelling: a radiological review. *Dentomaxillofac Radiol* 2011;40: 403-414.
13. Ngu RK, Brown JE, Whaites EJ, Drage NA, Ng SY, Makdissi J. Salivary duct strictures: nature and incidence in benign salivary obstruction. *Dentomaxillofac Radiol* 2007; 36: 63-67.
14. Burke CJ, Thomas RH, Howlett D. Imaging the major salivary glands. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 261-269.
15. Som PC, Brandwei-Gensler MS. Anatomy and pathology of the salivary glands. In: Som PC; Curtin HD, eds. *Head and neck imaging*. St Louis, MO: Elsevier, 2011; pp 1950.
16. Szolar DH, Groell R, Braun H, Preidler K, Stiskal M, Kern R, et al. Ultrafast computed tomography and three-dimensional image processing of CT sialography in patients with parotid masses poorly defined by magnetic resonance imaging. *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 112-118.
17. Mahesh M. Fluoroscopy: patient radiation exposure issues. *Radiographics* 2001; 21: 1033-1045.
18. Jadu FM, Lam EW. A comparative study of the diagnostic capabilities of 2D plain radiograph and 3D cone beam CT sialography *Dentomaxillofac Radiol* 2013; 42: 20110319.
19. Guttenberg SA. Oral and maxillofacial pathology in three dimensions. *Dent Clin North Am* 2008; 52:843-73.
20. Boeddinghaus R, Whyte A. Current concepts in maxillofacial imaging. *Eur J Radiol* 2008; 66:396-418.
21. Moghe S, Pillai A, Thomas S, Nair PP Parotid sialolithiasis. *BMJ Case Rep* 2012.
22. Capaccio P, Gaffuri M, Pignataro L. Sialendoscopy-assisted transfacial surgical removal of parotid stones. *J Craniomaxillofac Surg* 2014;42: 1964-1969.
23. Daniel SJ, Kanaan A. Open surgical management of sialolithiasis. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;26: 143-149.
24. Samani M, Hills AJ, Holden AM, Man CB, McGurk M. Minimally-invasive surgery in the management of symptomatic parotid stones. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;54: 438-442.
25. Bodner L. Parotid sialolithiasis. *J Laryngol Otol* 1999;113: 266-267.
26. Konstantinidis I, Paschaloudi S, Triaridis S, et al. Bilateral multiple sialolithiasis of the parotid gland in a patient with Sjögren's syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007; 27:41-44.
27. Leung AK, Choi MC, Wagner GA Multiple sialoliths and a sialolith of unusual size in the submandibular duct: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87: 331-333.
28. Pollack CV Jr, Severance HW Jr. Sialolithiasis: case studies and review. *J Emerg Med* 1990;8: 561-565.
29. Oteri G1, Procopio RM, Cicciù M. Giant Salivary Gland Calculi (GSGC): Report of Two Cases. *Open Dent J* 2011; 5: 90-5.

30. Yoshimura Y, Inoue Y, Odagawa T. Sonographic examination of sialolithiasis. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47: 907-912.



Ameloblastoma Benzeri Büyük Dentigeröz Kistin Marsüpyalizasyon ile Tedavisi

Dr. Öğretim Üyesi Rıdvan Güler

Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Özet: Giriş: Dentigeröz kistler çenelerin sık gözlenen odontojenik kistleri arasında olup sıklıkla gömülü mandibular 3. molar dişler ile ilişkilidirler. Bu patolojiler daimi dişlerin kronlarını içine alan iyi huylu kitlelerdir. Genellikle rutin dental radyografilerde tespit edilirler ve asemptomatiktir. Kistlerin tedavisinde tercih edilecek yöntem; kistin boyutlarına, lokalizasyonuna ve anatomik yapılara uzaklığına bağlı olarak değişebilmektedir. Olgu Sunumu: Bu makalede 35 yaşında erkek hastada mandibular 3. molar dişten kaynaklanan büyük dentigeröz kist olgusu ve marsüpyalizasyon ile cerrahi tedavi süreci sunulmuştur. Hastanın ekstraoral muayenesinde, sol mandibula posterior bölgede, hassas ve fluktuan özellikte şişlik olduğu izlendi. İntraoral muayenede ise, sol mandibular üçüncü molar dişinin sürmediği gözlenmiş olup herhangi bir şişlik veya enfeksiyon belirtisi bulunmamaktaydı. Hastanın radyografisi incelendiğinde, sol mandibular üçüncü büyük azı dişi içine alan multi-loküler, sınırları belirgin olmayan radyolüsent alanlar ve üçüncü büyük azı dişin mandibula angulusuna doğru yer değiştirdiği görüldü. Hastanın tedavi planlamasında, önce lokal anestezi altında sol mandibular 2. molar dişinin çekimine ve ardından marsüpyalizasyon sonrası enükleasyon tedavisine karar verildi. Sonuç: Dentigeröz kistler semptomsuz bir şekilde geniş kemik defektlerine yol açabilir. Bu yüzden tüm gömülü dişlerde radyografik inceleme yapılması oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Dentigeröz Kist, Marsüpyalizasyon, Mandibula, Ameloblastoma, 3.Molar Diş.

Treatment of Ameloblastoma-Like Large Dentigerous Cyst With Marsupialization

Abstract: Introduction: Dentigerous cysts are among the frequently encountered odontogenic cysts, and they are often associated with impacted mandibular third molar teeth. These pathologies are benign masses which involve crowns of permanent teeth. They are often detected during routine dental radiographs and are asymptomatic. The optimal method in treatment of cysts varies depending on the size of the cyst, its localization and its distance to anatomical structures. Case report: This article presents a case of large dentigerous cyst due to mandibular third molar tooth in a 44-year-old male patient, together with the surgical treatment process by way of marsupialization. Extraoral examination of the patient revealed a tender and fluctuant swelling in the posterior region of the left mandible. In the intraoral examination, it was observed that the left mandibular third molar tooth did not erupt and there was no swelling or signs of infection. When the radiograph of the patient was examined, it was seen that the left mandibular third molar was multi-locular, radiolucent areas with unclear borders, and the third molar was displaced towards the mandibular angulus. In the treatment planning of the patient, it was decided to first remove the left mandibular second molar tooth under local anesthesia and then enucleation after marsupialization treatment. Conclusion: Dentigerous cysts can cause wide bone defects without manifesting any symptoms. It is therefore of critical importance that all impacted teeth be radiologically examined.

Keywords: Dentigerous Cyst, Marsupialization, Mandible, Ameloblastom, 3. Molar Teeth.

Introduction

According to the classification made by WHO (World Health Organization) in 1992, dentigerous cysts were specified as odontogenic developmental cysts ¹. Dentigerous cysts are the most commonly encountered odontogenic jaw cysts after radicular cysts, and they are often associated with the crown of a tooth has not or partially erupted ². Dentigerous cysts are frequently encountered in the molar region of the mandible, especially together with the third molar tooth, and in maxilla together with the canine and the third molar teeth ³. Dentigerous cysts constitute approximately 24% of odontogenic cysts ⁴. They are twice as commonly encountered in men compared to women, and are more common in the average ages of 20s and 30s ⁵. Dentigerous cysts occur when the crown of an impacted tooth starts developing and leads to formation of a cavity around the dental sac, and then the resulting enamel epithelium residue undergoes cystic change ⁶.

The well-defined sclerotic margins, which envelop the crown of an impacted tooth causes these cysts to be generally characterized as unilocular radiolucent lesions in terms of radiography ⁷. However, the cyst may also produce a radiographic image that is multilocular and noncontinuous with dented edges ⁸. In histopathologic terms, the dentigerous cyst consists of a fibrous wall which is lined by non-keratinized stratified squamous epithelium of myxoid tissue, odontogenic remnants and in rare cases, sebaceous cells ⁸.

The optimal method in treatment of cysts varies depending on the size of the cyst, its localization and its distance to anatomical structures. The most frequently used surgical modalities are marsupialization, total enucleation and decompression of the cyst via fenestration ⁹. In the treatment of large-scape cysts, marsupialization is an efficient method with low complication rate ⁹. Enucleation is defined as complete excision of the affected tooth and cyst epithelium, and is a more radical treatment option compared to marsupialization. Pathologic bone fracture, impaction of teeth, asymmetry, ameloblastoma and development of squamous cell carcinoma and mucoepidermoid carcinoma may result from untreated dentigerous cysts ¹⁰.

This case report presents marsupialization of a large dentigerous cyst located in the left mandible angle, associated with a third molar tooth in a 44-year-old male patient.

Case report

A male patient of 44 years old was referred to our clinic over suspicion of a pathological mass of unclear amplitude, which was identified in a radiography session carried out during routine mental examination. The patient's anamnesis indicated no complaints regarding the location. There were no systemic findings in the patient's medical history. However, sensitive and fluctuant swelling were observed in the posterior area during the patient's extraoral examination. In the intraoral examination, it was observed that the left mandibular third molar tooth had not erupted, together with infection of any swelling or infections. Looking at the patient's panoramic radiograph, multi-locular radiolucent areas of undefined amplitude, enveloping the left mandibular third molar tooth were observed together with the third molar tooth dislocated towards the mandible angle (Figure 1). The borders of the lesion located in the left mandible posterior area extend into the roots of bottom left first and second molar teeth, enveloping the inferior alveolar nerve pack, while also extending backwards towards the coronoid process envelop 2/3rds of the ramus mandible, and resorbing the bottom edge of mandible at the bottom end (Figure 1).

In this case, Computed Tomography (CT) was taken from the patient to obtain a more detailed image and to streamline the treatment planning. Based on the CT images of the lesion, where the full extension of it on the mandible bone is shown, it was determined that the lesion the mandible buccal and base with resorptions on the bone (Figure 2). An aspiration biopsy was performed through the lesion area, followed by incisional biopsy on the mass, which was clinically and radiologically pre-diagnosed with dentigerous cyst. Histopathological examination resulted in the mass being diagnosed with dentigerous cyst.



Figure 1. Preoperative panoramic radiograph of the patient



Figure 2. Preoperative computed tomography of the patient

The treatment plan for the patient was removal of the left mandibular second molar tooth with local anesthesia, followed by marsupialization. The patient signed the information and consent forms and then their second molar tooth was removed with local anesthesia. Then a vestibular incision was performed to elevate the mucoperiosteal flap. A window was opened in the cyst epithelium, drain was placed in the area which enabled opening of the cyst void into the oral cavity. Post-op patient was prescribed with antibiotics, analgesic and mouthwash. Sutured drain was removed 1 week later. Acrylic obturator was prepared by measuring the area using silicone-based material (Figure 3). The patient was recommended to regularly wash the cyst cavity with sterile normal saline with a 20 cc injector 3 times a day. The patient was called to the clinic every week for periodic checks. Panoramic radiograph were taken at months 6 for checking purposes (Figure 4). No complications were observed in the patient in radiographs, along with a considerable reduction in the cyst amplitude. In the 7th month of the treatment, it was planned to end the treatment by surgically removing the impacted third molar tooth and complete enucleation of the of the cyst epithelium.



Figure 3. Intraoral view and acrylic obturator



Figure 4. Postoperative radiography of the patient at the 6 month

The incision was made under local anesthesia and the mucoperiosteal flap was elevated. Then the impacted third molar tooth and cyst epithelia were completely enucleated (Figure 5). After irrigating the scar using normal saline, primary enclosure was performed using 3/0 silk suture. The patient was prescribed postoperative antibiotics, analgesics and mouthwash. No nerve paresthesia was observed in the examination of the patient whose sutures were removed in the first week. Lymphoplasmocytic chronic inflammatory cells and sporadic goblet cells were observed in the subepithelial area lined with non-keratinized flat epithelium in the histopathological examination of the mass (Figure 6).

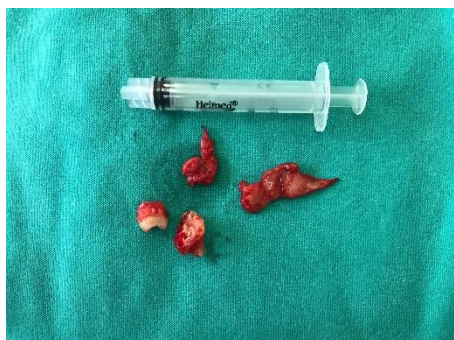


Figure 5. Extracted third molar and lining of the cyst

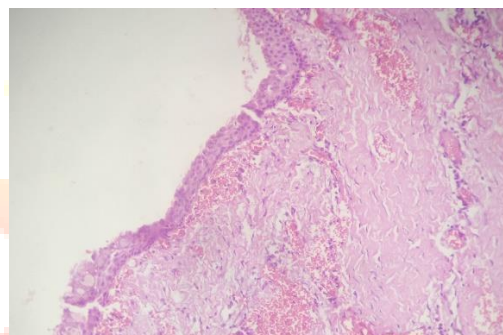


Figure 6. Histopathologic image of the lesion (H&E X200)

The patient was periodically recalled for radiograph examinations every 6 months and the panoramic radiograph after 12 and 24 months revealed complete bone remodeling of the area with no cyst recurrence (Figure 7-8).

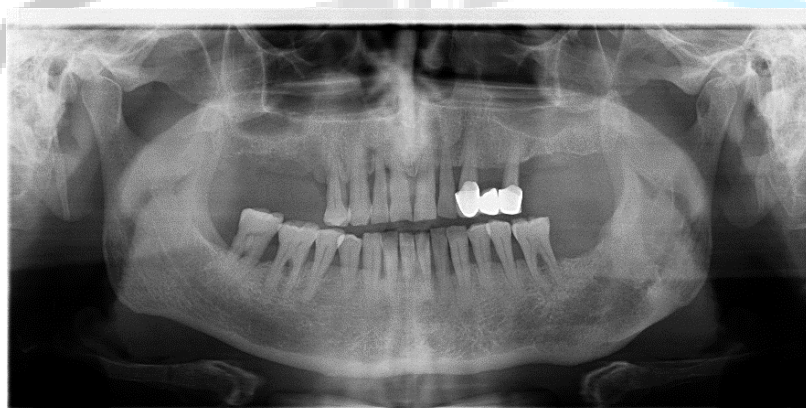


Figure 7. Postoperative radiography of the patient at the 12 month

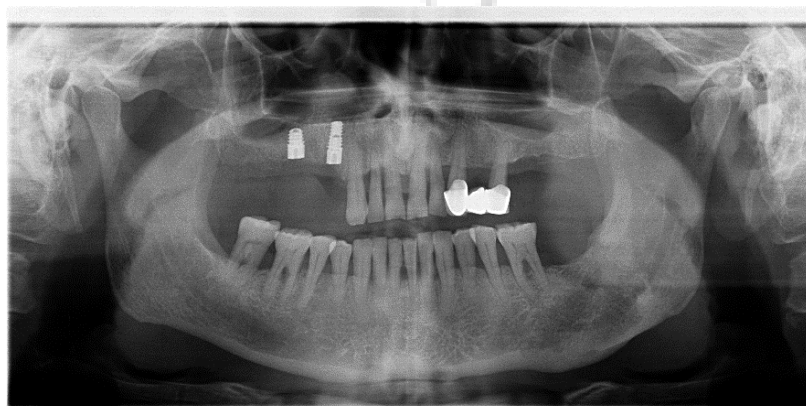


Figure 8. Postoperative radiography of the patient at the 24 month

Discussion

Odontogenic cysts are commonly encountered lesions in the maxillofacial region. They are etiologically divided into two categories as inflammatory and developmental. Inflammatory cysts are classified as radicular and lateral periodontal cysts, while developmental cysts are classified as primordial cysts, dentigerous cysts, eruption cysts and gingival cysts. Dentigerous cysts are the second most commonly encountered odontogenic cysts ¹¹. In a study by Meningaud et al. 695 odontogenic cyst cases were studied and it was reported that the most commonly diagnosed cysts were radicular cysts (53.5%) and dentigerous cysts (22.3%) ¹². In literature the incidence was reported as between 9-38% ¹³⁻¹⁴.

It was also reported to occur most commonly during 20s and 30s of age, and two times more commonly in men compared to women ⁵. Approximately 70% of dentigerous cysts occur in the mandible and 30% in the maxilla ¹⁵. In this case, it was observed in a 44-year-old male patient and in the mandible.

Dentigerous cysts are often observed in the mandible in association with the third molar tooth, or in the maxilla with the canine and third molar teeth ³. However, contrary to many studies, Motamedi et al. reported that the rate of dentigerous cyst associated with impacted canine tooth (45%) was higher than that of the third molar tooth (30%) in their study, where they presented the 40 cases of dentigerous cysts they treated ¹⁵.

These cysts often progress asymptotically. However, when they reach rather large sizes, they can cause migration in teeth, expansion in surrounding tissues, resorption, asymmetry and malocclusion ¹¹. Inferior alveolar nerve paresthesia caused by the dentigerous cyst has also been reported ⁸. Koca et al. suggested that 70% of the patients with a dentigerous cyst complained about a swelling and, 5% stated that they have pain whereas 25% of the patients had no symptoms ¹⁶. The dentigerous cyst in our case has reached serious dimensions by spreading until the advanced age in the jaw bone without causing any symptoms in the patient. A follicle width of 3-4 mm in impacted teeth is considered normal. When this width is more than 5 mm, suspicion of dentigerous cyst should never be ignored ⁸.

Radiographically, dentigerous cysts often appear as radiolucent lesions of optimal amplitude associated with the crown of the impacted tooth, with unilocular sclerotic margins ¹⁷. In this case, contrary to the literature, multilocular, non-prominent radiolucent areas including left mandibular third molars were observed.

Primordial cyst, radicular cyst, simple bone cyst, aneurysmal bone cyst, ameloblastoma, ameloblastic fibroma, adenomatoid odontogenic tumor, myxoma and keratocystic odontogenic tumor should be included in the differential diagnosis of a dentigerous cyst ¹⁷. Treatment options for the dentigerous cyst are enucleation and marsupialization ². In these cases, the points that should be scrutinized while deciding on the surgical method are the age of the patient, the volume of the cyst and the area where it occurs, the presence of dentition, relationship with vital tissues, aesthetic concerns, and the risk of damaging neural structures after surgery ¹⁵. When it is a third molar tooth or supernumerary tooth that is associated with the cyst, complete enucleation of the cyst should be the first option. In addition, if the tooth associated with the cyst is desired to be preserved or in cases of large-volume cysts that may have a risk of jaw fracture, initial marsupialization and subsequent enucleation and tooth extraction are advocated. Marsupialization is a more conservative treatment approach compared to enucleation. Another advantage of marsupialization is the protection of anatomical structures and dental germs. The major disadvantage of marsupialization is that it is a long-term treatment ⁷. In the presented case, the tooth was removed together with marsupialization followed by enucleation treatment, due to the large size of the cyst and its proximity to the anatomical structures.

Conclusion

As a result, dentigerous cysts can cause asymptomatic large bone defects, as they often grow asymptotically. For this reason, it is of critical importance to perform radiographic examination on unerupted teeth areas during clinical examination. However, marsupialization treatment is a more reliable and conservative treatment option compared to enucleation in large cysts with large bone defects.

References

1. Güler R, Ağaayak KS. Maksillada ektopik kanin ile ilişkili büyük dentigeröz kist: olgu sunumu. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2020;4(1):61-66
2. Smith JL, Kellman RM. Dentigerous cysts presenting as head and neck infections. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 133: 715-717
3. Özkan A, Okçu KM, Sencimen M, Bayar GR, Gülses A, Günhan Ö. Nonsyndromic bilateral mandibular dentigerous cyst: a case report. *Journal Gülhane Medical.* 2011; 53: 52-55
4. McCrea S. Adjacent dentigerous cysts with the ectopic displacement of a third mandibular molar and supernumerary (forth) molar: a rare occurrence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 107 (6): e15-20
5. Delbem AC, Cunha RF, Afonso RL, Bianco KG, Idem AP. Dentigerous cysts in primary dentition: Report of 2 cases. *Pediatr Dent.* 2006;28(3):269-272
6. Usalan G, Erten H, Akpınar D. Dentigerous Cyst (Three case). *J SÜ Fac Dent.* 2008; 17: 126-130
7. Tayşi M, Ozden C, Cankaya AB, Yıldırım S, Bilgiç L. Conservative approach to a large dentigerous cyst in an 11-year-old patient. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2016;50(3):51-56
8. Cury SE, Cury MD, Cury SE, Pontes FS, Pontes HA, Rodini C, Pinto Ddos S Jr. Bilateral dentigerous cyst in a nonsyndromic patient: case report and literature review. *J Dent Child (Chic).* 2009; 76 (1): 92-6
9. Yaqoob A, Wani TM, Ashraf J, Yaqoob G, Yaqub N. Conservative surgical management of a dentigerous cyst associated with an impacted mandibular canine. *Dentistry and Medical Research.* Jul-Dec 2014; 2: 2
10. Chakraborty A, Sarkar S, Dutta BB. Localised disturbances associated with primary teeth eruption. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 1994;12(1):25-28
11. Contar CM, Thomé CA, Pompermayer A, Sarot JR, Vinagre RO, Machado MÂ. Marsupialization of dentigerous cyst: report of a case. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery.* 2015; 14(1): 4- 6
12. Meningaud JP, Oprean N, Pitak-Arnop P, Bertrand J. Odontogenic cysts: a clinical study of 695 cases. *J Oral Sci.* 2006; 48:59–62
13. Zhang LL, Yang R, Zhang L, Li W, MacDonald-Jankowski D, Poh CF. Dentigerous cyst: a retrospective clinicopathological analysis of 2082 dentigerous cysts in British Columbia, Canada. *Int J Oral maxillofac Surg.* 2010;39(9):878-82
14. Srinivasa Prasad T, Sujatha G, Niazi TM, Rajesh P. Dentigerous cyst associated with an ectopic third molar in the maxillary sinus: a rare entity. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research.* 2007;18:141-3
15. Motamedi MH, Talesh KT. Management of extensive dentigerous cysts. *Br Dent J.* 2005; 26; 198 (4): 203-6
16. Koca H, Esin A, Aycan K. Outcome of dentigerous cysts treated with marsupialization. *J Clin Pediatr Dent.* 2009;34(2):165-168
17. Sindi AM. Bilateral Mandibular Dentigerous Cysts Presenting as an Incidental Finding: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2019; 20: 1148-1151 doi: 10.12659/AJCR.917943

Maksilla Anterior Bölgedeki Radiküler Kistin Marsupializasyon ile Tedavisinde Alternatif Bir Yöntem

Arş.Gör. Mehmet Turhan Teke¹, Doç.Dr. Betül Taş Özyurtseven

Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Özet: Giriş: Radiküler kist, devital dişlerin apeksi ile ilişkili olarak gözlenen ve en sık görülen odontojenik kisttir. Radiküler kist malassez epitel artıklarından kaynaklanan epitelli bir kisttir. Kistin varlığı, çoğunlukla ilgili kök kanallarının mikrobiyal yükü ortadan kaldırıldıktan sonra bile devam etmektedir. Vaka: 28 yaşındaki kadın hasta kliniğimize üst çenesinde şişlik, ağrı, dişlerinde hassasiyet şikayetleri ile başvurdu. Tarafımızca yapılan intraoral muayenesinde sağ anterior maksilla palatinal bölgede ekspansiyon, 12 numaralı dişte perküsyonda ağrı, bukkal yumuşak dokuda palpasyonda ağrı gözlemlendi. Hastanın küçük yaşta düşme sonucu çene travması geçirdiği öğrenilmiştir. Maksilla anterior bölgedeki dişlere vitalite testleri yapıldı. 12 numaralı diş devital olup 11, 13, 14, 21 numaralı dişlerinde vitalite testine geç cevap alınmıştır. Radyografik muayenesinde 12 numaralı diş kaynaklı yaklaşık 2.5-3 cm çapında kistik lezyon izlenmiştir. Lezyondan yapılan biyopsi radiküler kist olarak sonuçlandı. 12 numaralı dişe çekim endikasyonu koyulduğu için kök ucu kesilip kök kanalı genişletilerek dekompresyon apareyi olarak kullanıldı. 9 ay süren marsupializasyon tedavisi sonrası küçülen kist tamamen alındı ve 12 numaralı diş çekildi. Sonuç: Büyük kistlerin marsupializasyon ile tedavisinde çekim endikasyonu olan diş; kök kanalı genişletilerek, özellikle anterior bölgede alternatif ve estetik bir dekompresyon apareyi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Dekompresyon Apareyi, Kist, Marsupializasyon,

Alternative Method in the Treatment of Radicular Cyst in the Maxilla Anterior Region with Marsupialization

Abstract: A radicular cyst is one of the furthestmost everyday odontogenic cysts of the anterior maxilla, not regularly comprehended in youth. They are found mostly at the apices of the tooth (periapical cyst), lateral surface of the roots (lateral radicular cyst) and remains in the jaw after removal of the offending tooth (residual cyst). The radicular cyst has been catalogued as an inflammatory cyst, as an outcome to pulpal necrosis succeeding caries, with a linked periapical inflammatory reaction. They advance sluggishly and asymptomatic lest infected. Because of this they can extent to big dimensions. Many times it is perplexing to segregate radicular cysts from the obligatory pre-existing chronic periapical periodontitis lesions radiographically. In this case report, clinical and radiographic findings, treatment procedure, post-recovery findings of a 28-year-old patient with radicular cyst are reported.

Keywords: Decompression appliance, Cyst, Marsupialization

1. GİRİŞ

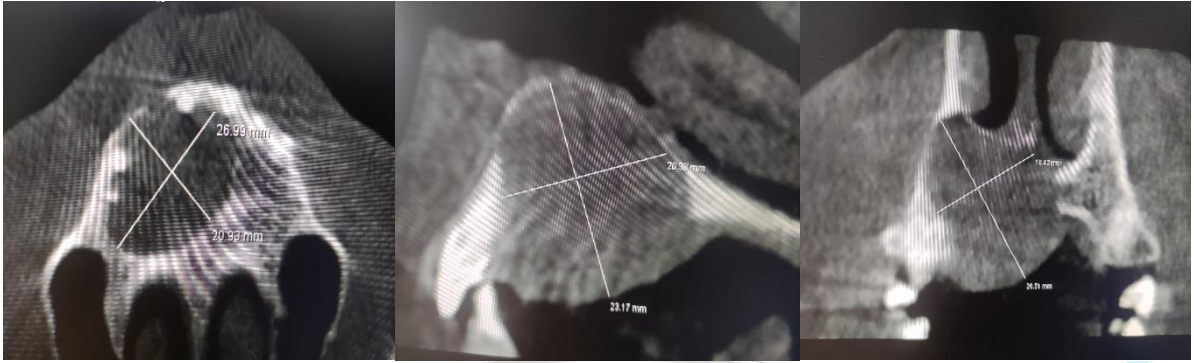
Radiküler kistler çeneyi etkileyen en yaygın kistik lezyonlardır. Tüm çene kistleri arasında en yaygın olanıdır ve insan çenesini etkileyen tüm kistlerin yaklaşık %52 ila %68'ini oluşturur (1).

Genellikle semptomsuzdurlar ve rutin radyolojik incelemeler sırasında teşhis edilirler. Radiküler kistlerin tedavisi, lezyon lokalize olduğunda geleneksel cerrahi ile kök kanal tedavisini veya lezyon büyük olduğunda enükleasyon, marsupializasyon veya dekompresyon gibi cerrahi tedaviyi içerir

(2,3,4). Bu vaka raporu, maksiller lateral kesici diş ile ilişkili büyük, enfekte bir radiküler kistin başarılı cerrahi tedavisini sunmaktadır.

2. OLGU SUNUMU

28 yaşındaki kadın hasta kliniğimize üst çenesinde şişlik, ağrı, dişlerinde hassasiyet şikayetleri ile başvurdu. Tarafımızca yapılan intraoral muayenesinde sağ anterior maksilla palatinal bölgede ekspansiyon, 12 numaralı dişte perküsyonda ağrı, bukkal yumuşak dokuda palpasyonda ağrı gözlemlendi. Hastanın küçük yaşta düşme sonucu çene travması geçirdiği öğrenildi. Maksilla anterior bölgedeki dişlere vitalite testleri yapıldı. 12 numaralı diş devital olup 11, 13, 14, 21 numaralı dişlerinde vitalite testine geç cevap alındı. Radyografik muayenesinde 12 numaralı diş kaynaklı yaklaşık 2.5-3 cm çapında kistik lezyon izlendi (Resim 1).



Resim 1: Radyografik Görüntü

Lezyondan yapılan biyopsi radiküler kist olarak sonuçlandı. 12 numaralı dişe çekim endikasyonu koyulduğu için kök ucu kesilip kök kanalı genişletilerek dekompresyon apareyi olarak kullanıldı (Resim 2).



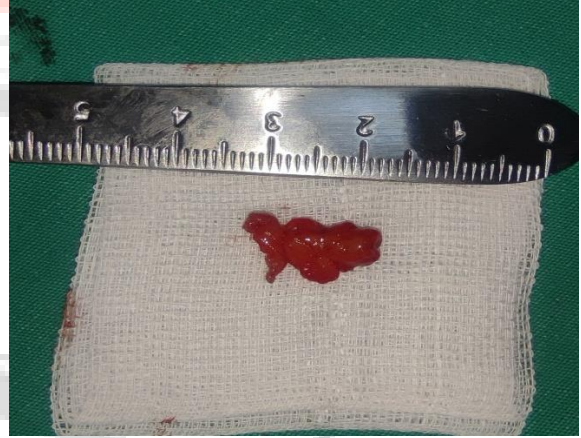
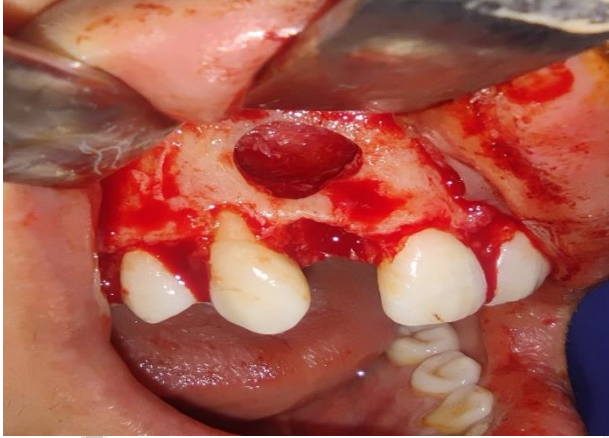
Resim 2: intraoperatif görüntü

Hastanın marsupializasyon süreci boyunca 12 numaralı diş dekompresyon apareyi olarak kullanıldığı için estetik kaygıları minimuma indirilmiş oldu. Bu süre zarfında 12 numaralı dişin oklüzyon ile olan temasları möllendi (Resim 3).



Resim 3: Marsupializasyon sürecindeki diş görüntüsü

9 ay süren marsupializasyon tedavisi sonrası küçülen kist tamamen alındı ve 12 numaralı diş çekildi (Resim 4).



Resim 4: Marsupializasyon sonrası cerrahi tedavi

3. TARTIŞMA

Radiküler kistler çeneyi etkileyen en yaygın kistik lezyonlardır. Tüm çene kistleri arasında en yaygın olanıdır ve insan çenesini etkileyen tüm kistlerin yaklaşık %52 ila %68'ini oluşturur. Devital bir dişin pulpal nekrozundan kaynaklanan bir enflamatuvar süreç ile uyarılan epitel kalıntılarından kaynaklanırlar. En sık ilgili dişlerin kök uçlarında bulunurlar. Ancak lateral aksesuar kök kanallarına göre köklerin lateral yüzlerinde de bulunabilirler. Semptomsuzdurlar ve rutin radyolojik incelemeler sırasında teşhis edilirler. Radiküler kistlerin tedavisi, lezyon lokalize olduğunda geleneksel cerrahi olmayan kök kanal tedavisini veya lezyon büyük olduğunda enükleasyon, marsupializasyon veya dekompresyon gibi cerrahi tedaviyi içerir (5,6,7,8).

Radiküler kistler genellikle travma veya diş çürüklerinden sonra ortaya çıkar. Diş çürüğü, pulpa boşluğunun iltihaplanmasına neden olarak pulpa nekrozuna yol açar. Enfeksiyon daha sonra kökün diş apeksine yayılır ve akut apse veya kronik granüloma yol açan periapikal periodontitise neden olur. Kalıcı kronik enfeksiyon periapikal kist oluşumuna yol açabilir (9,10). Mevcut vakada hasta daha önceden travma öyküsü vermiş; olası etiyoloji olabilir.

Etkilenen dişin kortikal genişlemesi ve kök rezorpsiyonu ve bitişik dişlerin yer değiştirmesi, radiküler kistlerin ortak özellikleridir (11). Mevcut vakamızda kortikal perforasyon mevcuttu ve kistle ilişkili komşu dişler vitalite testine geç cevap verdi. Kist büyüdükçe bitişik dişlerin devital hale gelebileceği belirtilmektedir

Çenelerdeki kistik lezyonlara cerrahi yaklaşım ya marsüpiyalizasyon ya da enükleasyondur. Seçilecek tedavi lezyonun boyutuna ve lokalizasyonuna, kistik duvarın kemik bütünlüğüne ve hayati yapılara yakınlığına bağlıdır (12,13). Mevcut olgumuzda lezyon 12 numaralı dişin kök kanalı genişletilerek dekompresyon apareyi olarak kullanılmıştır. Lezyon boyutları küçüldükten sonra kist enükleasyon ile tedavi edilmiştir.

Ameliyat sonrası dönem sorunsuz geçti. Sunulan lezyonun histopatolojik özellikleri, enfekte radiküler kistin klinik teşhisi ile tutarlıydı.

Sonuç olarak büyük kistlerin marsupializasyon ile tedavisinde çekim endikasyonu olan diş kök kanalı genişletilerek, özellikle anterior bölgede alternatif ve estetik bir dekompresyon apareyi olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Kadam, N. S., Ataide, I.deN., Raghava, P., Fernandes, M., & Hede, R. (2014). Management of large radicular cyst by conservative surgical approach: a case report. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 8(2), 239–241.
2. G Dimitroulis, J Curtin. Massive residual dental cyst: case report. *Aust Dent J*. 1998;43:234–7.
3. PN Nair. Non-microbial etiology: periapical cysts sustain post-treatment apical Periodontitis. *Endod Topics*. 2003;6:96–113.
4. RP Domingos, S Gonçalves Eduardo, S Neto Eduardo. Surgical approaches of extensive periapical cyst. Considerations about surgical technique. *Salusvita Bauru*. 2004;23:317–28.
5. LM Lin, GT Huang, PA Rosenberg. Proliferation of epithelial cell rests, formation of apical cysts, and regression of apical cysts after periapical wound healing. *J Endod*. 2007;33:908–16.
6. L Andersson, KE Kahnberg, MA Pogrel. *Oral and Maxillofacial Surgery*. Wiley: Blackwell; 2010.
7. MR Leonardo, FF Silveira, LA Silva, M Tanomaru Filho, LS Utrilla. Calcium hydroxide root canal dressing histopathological evaluation of periapical repair at different time periods. *Braz Dent J*. 2002;13:17–22.
8. Y Takahashi, T Yoshida, S Takashima. The regulation of intracellular calcium ion and pH in young and old fibroblast cells. *J Gerontol*. 1992;47:B65–70.
9. KT Koh. Mineral trioxide aggregate (MTA) as a root end filling material in apical surgery: a case report. *Singapore Dent J*. 2000;23:72–8.
10. Bava, F. A., Umar, D., Bahseer, B., & Baroudi, K. (2015). Bilateral radicular cyst in mandible: an unusual case report. *Journal of international oral health : JIOH*, 7(2), 61–63.
11. Lustmann J, Shear M. Süt dişlerinden kaynaklanan kök kistleri. Literatürün gözden geçirilmesi ve 23 olgunun raporu. *Int J Ağız Cerrahisi* 1985; 14 (2):153–61
12. Asokan GS, Jeelani S, Parthiban J, Prabhu Shankar K, Prakash CA, Shankar K. Kerastik odontojenik tümör – Bir vaka raporu. *Int J Dent Case Rep*. 2012; 2 (1):353–9.
13. Shamsudeen SM, Selvakumar T, Uma Magesh DP, Srinivasa Prasad T, Nalin Kumar S. Radiküler kist – Patogenez üzerine genel bir bakış içeren bir vaka raporu. *Hint J Multidisip Dent*. 2012; 3 (4):45–51.

İnternal Kök Rezorpsiyonu Gözlenen Sol Üst Lateral Kesici Dişin Endodontik Tedavisi: Vaka Sunumu

Uzman Dr. Merve Işık

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Özet: AMAÇ: Bu vaka sunumunun amacı internal kök rezorpsiyonu gözlenen sol üst lateral kesici dişin endodontik tedavisi ve 20 aylık takibini sunmaktır. VAKA SUNUMU: Sistemik olarak sağlıklı 42 yaşındaki kadın 22 numaralı dişine bağlı meydana gelen ara sıra yaşadığı ağrı ve şişlik şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Yapılan klinik ve radyografik muayene sonucunda ilgili dişte internal kök rezorpsiyonu varlığı tespit edildi. Hastadan alınan dental tomografi sonucu hazırlanan raporda internal kök rezorpsiyonu defektinin periodontal dokular ile minimal olarak ilişkide olduğu öğrenildi. İlgili dişteki sabit protetik restorasyon söküldükten sonra rubber dam izolasyonu sağlanarak mevcut restorasyon uzaklaştırıldı ve giriş kavitesi açıldı. Elektronik apeks bulucu (Woodpecker DTE, Guangxi, Çin) ile kök kanal boyu tespit edilip #15 K el eğesi ile apikal açıklık kontrol edildi. Kök kanal duvarları ve rezorpsiyon defektindeki granülasyon dokusunun uzaklaştırılabilmesi için mekanik preparasyon XP-Endo Shaper eğesi (FKG Dentaire SA, La Chaux-de-Fonds, Switzerland) ile yapıldı. Bu sırada kök kanalı sürekli olarak %5 NaOCl (Wizard, Rehber Kimya, İstanbul, Türkiye) ile irrigate edildi. Kemomekanik preparasyon tamamlandıktan sonra kanal içi medikament olarak kalsiyum hidroksit (CaOH) uygulandı ve ilgili diş geçici olarak restore edildi. İki hafta sonra hastanın herhangi bir klinik şikayetinin olmadığı gözlemlendi. İlgili dişin kök kanalında CaOH nin uzaklaştırılmasını takiben sırasıyla %5,25 NaOCl (Wizard), %17 EDTA (Werax, İzmir, Türkiye) ve CHX (ProChex, Promida Co., Türkiye) ile final irrigasyonu yapıldı. Kök kanalı paper pointler ile kurulandıktan sonra devamlı ısı ile kompaksiyon tekniği kullanılarak obturasyon tamamlandı SONUÇ: Tedavinin tamamlanmasından 20 ay sonra yapılan klinik ve radyografik muayene sonucunda periapikal lezyonun önemli derecede iyileştiği ve rezorpsiyon defektinin periodontal dokularla ilişkide olduğu bölgede sert doku oluştuğu gözlemlendi. İlgili diş asemptomatik olarak fonksiyon görmekteydi. İnternal kök rezorpsiyonu nedeniyle perforasyon gelişen vakalarda cerrahiye müdahaleye gerek duyulmadan da başarılı bir şekilde tedavi yapılabilir. Vakaların tedavi sürecinde kontrollü bir şekilde takip edilmesi ve erken safhada doğru tedavi yaklaşımının uygulanması ile ilgili dişlerin korunarak fonksiyon görmesi sağlanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Internal Kök Rezorpsiyonu, Devamlı Isı ile Kompaksiyon, Periapikal Lezyon

Endodontic Treatment of Upper Left Lateral Incisor Tooth With Internal Root Resorption: Case Report

Abstract: AIM: The aim of this case report is to present the endodontic treatment and 20-month follow-up of the left upper lateral incisor with internal root resorption. CASE REPORT: A systemically healthy 42-year-old woman applied to our clinic with the complaints of occasional pain and swelling to tooth 22. As a result of the clinical and radiographic examination, the presence of internal root resorption was detected in the related tooth. In the report prepared as a result of the dental tomography, it was learned that the internal root resorption defect was minimally associated with the periodontal tissues. After rubber dam isolation was provided and the existing restoration was removed and the access cavity was opened. Root canal length was determined with an electronic apex locator and apical patency was checked with a #15 K hand file. Mechanical preparation done was with an XP-Endo Shaper file (FKG Dentaire SA, La Chaux-de-Fonds, Switzerland) to remove the granulation tissue from the canal walls and resorption defect. The root canal was continuously irrigated with 5% NaOCl (Wizard, Guide Chemistry, Istanbul, Turkey). Calcium hydroxide (CaOH) was applied as an intracanal medicament and the related tooth was temporarily restored. Two weeks later, following the removal of CaOH in the root canal of the involved tooth, final irrigation was performed with 5.25% NaOCl (Wizard), 17% EDTA (Werax, Izmir, Turkey) and CHX

(ProChex,Promida Co.,Turkey), respectively. After the obturation was completed using continuous wave compaction technique. **RESULT:**As a result of the clinical and radiographic examination performed 20 months after the completion of the treatment, it was observed that the periapical lesion improved significantly and hard tissue formed in the area where the resorption defect was in contact with the periodontal tissues. The involved tooth was functioning asymptotically. In cases with perforation due to internal root resorption, treatment can be performed successfully without the need for surgical intervention.

Keywords: Internal Root Resorption, Continuous Wave Compaction. Periapical Lesion

GİRİŞ

İnternal kök rezorpsiyonu pulpa boşluğundan başlayarak kök dentinine doğru yayılan ve gizli ilerleyen rezorptif patolojik bir süreçtir. Kök kanalının iç yapısı ile ilişkili bu rezorpsiyon türü daimi dişlerde nadir olarak gözlenmektedir [1]. İnternal kök rezorpsiyonu kök kanalının duvarlarında ilerleyerek periodontal dokulara ulaşan ve dişin kaybı ile sonuçlanabilen bir durumdur. Sağlıklı pulpa dokusu granülatöz dokuya dönüşür ve odontoklast aktivitesi ile dentin rezorpsiyonu gözlenir. Literatürde travma, enfeksiyon, restoratif ya da protetik işlemler, predentin kaybı ile birlikte sebebi belirlenemeyen faktörlerin etyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir [2, 3].

İnternal kök rezorpsiyonu pulpa odası da dahil olmak üzere kök kanal sistemini herhangi bir yerinde gözlenebilmektedir. Bununla birlikte en sık olarak kökün orta üçlüsünde olduğu rapor edilmiştir [4]. Genellikle asemptomatik olarak ilerleyen internal kök rezorpsiyonu rutin radyografik kontroller sırasında tesadüfi olarak teşhis edilmektedir. Bununla birlikte ilerlemesi vital doku varlığına bağlı olduğu için teşhis edildiği an endodontik tedaviye başlanarak rezorptif sürecin baskılanması gerekmektedir. Bu tedavi yaklaşımı daha fazla sert doku kaybı ve periodontal dokularla ilişkiye neden olacak bir perforasyonun önlenmesi için önem arz etmektedir [5]. Kök kanalı perfore olmadığında ya da perforasyon alanı çok büyük boyutlara ulaşmadığında geleneksel endodontik tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu durumun aksine perforasyon alanı çok büyük boyutlara ulaştığında cerrahi girişimler ve perforasyonun biyouyumlu bir materyal ile kapatılması endikedir [6]. Bu nedenle bu vaka sunumunun amacı periodontal dokular ile ilişkide olan internal kök rezorpsiyonu tansı konmuş sol üst lateral dişin geleneksel endodontik tedavisi ve 20 aylık takibini sunmaktır.

VAKA SUNUMU

Sistemik olarak sağlıklı 42 yaşındaki kadın 22 numaralı dişine bağlı meydana gelen ara sıra yaşadığı ağrı ve şişlik şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Yapılan klinik ve radyografik muayene sonucunda ilgili dişte internal kök rezorpsiyonu ve periapikal lezyon varlığı gözlemlendi. Hastadan alınan dental tomografi sonucu hazırlanan raporda internal kök rezorpsiyonu defektinin periodontal dokular ile minimal olarak ilişkide olduğu öğrenildi. Yapılan periodontal muayene sonucunda sondlama derinliğinin normal sınırlarda olduğu tespit edildi.



Şekil 1: Preoperatif panoramik radyografi



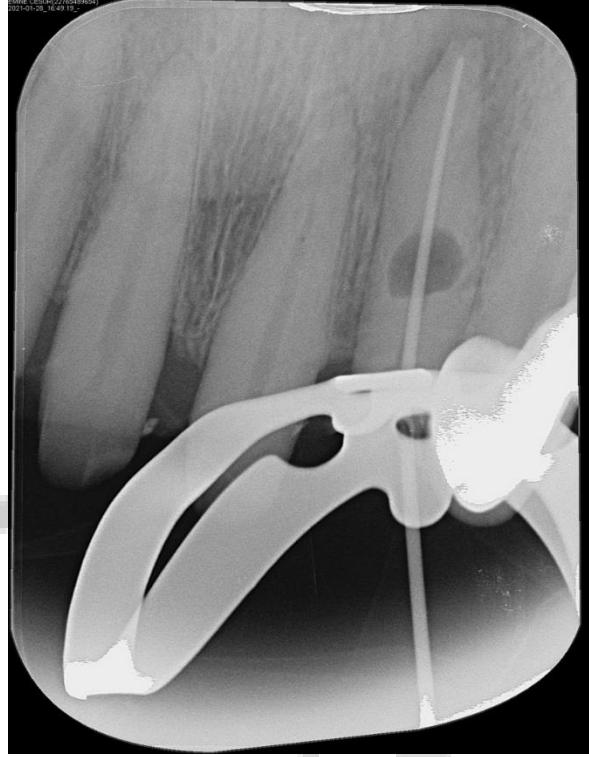
Şekil 2: Preoperatif periapikal radyografi

Öncelikli olarak endodontik tedavinin tamamlanıp takibe sürecine geçilmesine ve bu süreçte bir terslik yaşanırsa cerrahi müdahale yapılmasına karar verildi. İlgili dişteki sabit protetik restorasyon söküldükten sonra rubber dam izolasyonu sağlanarak mevcut restorasyon uzaklaştırıldı ve giriş kavitesi açıldı. Elektronik apeks bulucu (Woodpecker DTE, Guangxi, Çin) ile kök kanal boyu tespit edilip #15 K el eğesi ile apikal açıklık kontrol edildi. Ardından çalışma boyunu doğrulamak için periapikal radyografi alındı.



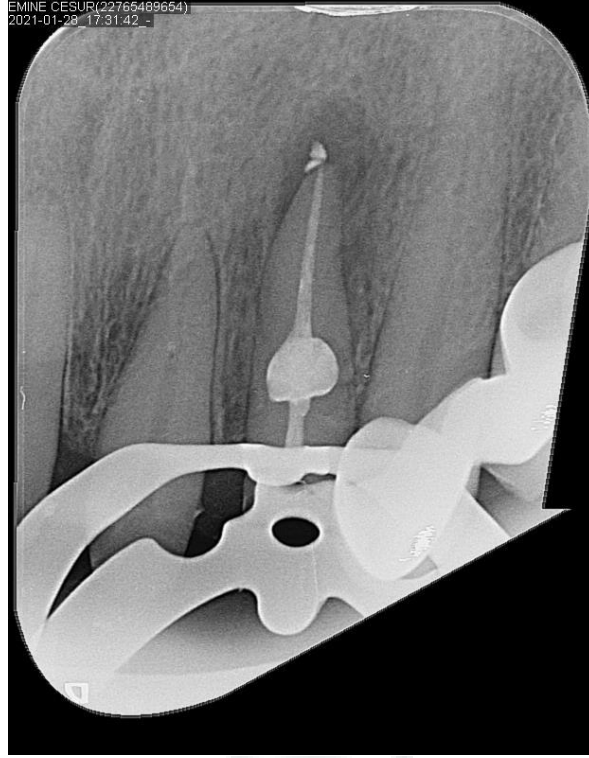
Şekil 3: IAF radyografisi

Kök kanal duvarları ve rezoprasyon defektindeki granülasyon dokusunun uzaklaştırılabilmesi için mekanik preparasyon XP-Endo Shaper eğesi (FKG Dentaire SA, La Chaux-de-Fonds, Switzerland) ile yapıldı. Bu sırada kök kanalı sürekli olarak %5 NaOCl (Wizard, Rehber Kimya, İstanbul, Türkiye) ile irrigate edildi. Kemomekanik preparasyon tamamlandıktan sonra kök kanalı paper pointler yardımı ile kurulandı, kanal içi medikament olarak kalsiyum hidroksit (CaOH) uygulandı ve ilgili diş geçici olarak restore edildi. İki hafta sonra hastanın herhangi bir klinik şikayetin olmadığı gözlemlendi. İlgili dişin kök kanalında CaOH nin uzaklaştırılması amacı ile XP-Endo Shaper eğesi (FKG Dentaire) ve %5 NaOCl (Wizard) kullanılarak kemomekanik preaparasyon uygulandı. Ardından 30.04 güta perka ile ana konlu radyografi alınarak çalışma boyu doğrulandı.



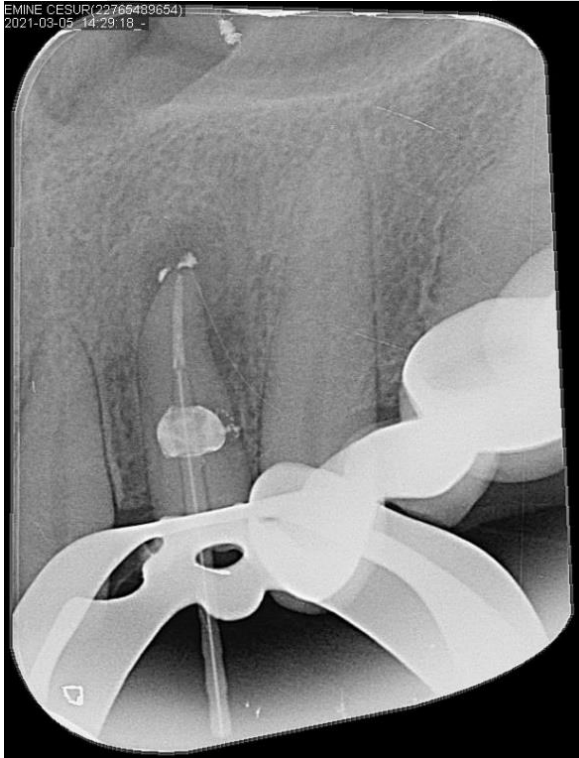
Şekil 4: Ana konlu radyografi

Final irrigasyonu sırasıyla %5,25 NaOCl (Wizard), %17 EDTA (Werax, İzmir, Türkiye) ve CHX (ProChex, Promida Co., Türkiye) kullanılarak yapıldı. Kök kanalı paper pointler ile kurulandıktan sonra ana kon kullanılarak kanal patı (AH Plus; Dentsply) kök kanal duvarlarına uygulandı. ElementsFree Cordless Obturation Sistemin (SybronEndo/KerrEndodontics, Orange, CA) down-pack ünitesine bağlı Buchanan HeatPlugggerFine (.06 taper; SybronEndo) çalışma boyundan 4 mm kısa olacak şekilde ayarlandı. Ana kon çalışma boyundan 1 mm kısa olacak şekilde bir bistüri yardımı ile kesilerek kök kanalına uygulandı. Ardından ısıtılmış plugger apikal yönde ilerletilerek apikal bölge obture edildi. Kalan kök kanal boşluğu back-fill ünitesine bağlı Elements güta perka kartuşunda yer alan (SybronEndo) ve 200 °C'ye kadar ısıtılan güta perka ile 2 aşamada obturasyon tamamlandı. Isıtılan güta perka Buchanan HeatPluggger ile birinci aşamada size 1, ikinci aşamada size 2 ile vertikal olarak kondanse edildi. Kök kanal obturasyonu kanal ağzının 1 mm aşağısında olacak şekilde güta perkalar uzaklaştırılarak tamamlandı.



Şekil 5: Postoperatif radyografi

Geçici restorasyon materyali uygulanarak ilgili diş takibe alındı. 4 hafta sonra hastanın herhangi bir klinik şikayetinin olmaması sonucunda ilgili diş fiber post (Exacto; Angelus, Londrina, PR, Brazil) ve kompozit kor (Estelite Sigma Quick; Tokuyama, Tokyo, Japonya) uygulanarak daimi olarak restore edildi. Restorasyon mevcut sabit protetik restorasyona göre uyumlandı ve daimi simantasyon yapılarak tedavi tamamlandı.



Şekil 6: Fiber post uygulaması



Şekil 7: Paralel teknik kullanılarak elde edilen 20 aylık kontrol radyografisi.

TARTIŞMA

İnternal kök rezorpsiyonunun perforasyonla sonuçlanan defekti genellikle komşuluğundaki periodontal dokuların yıkımına neden olmaktadır. Bu yıkım, radyografide radyolusent bir alan olarak gözlenir ve klinik muayene sırasında palpe edilebilir fluktuan bölge ya da sinüs yolu ile karakterizedir. Teşhis için sinüs yoluna yerleştirilen güta perka ile radyografi alındığında perforasyon alanını işaret etmektedir [6]. Bu vakada periodontal muayene sırasında sondlama derinliği normal sınırlardaydı, palpe edilen fluktuan bölge ve sinüs yolu mevcut değildi. Bu nedenle devamlı ısı ile kompaksiyon tekniği kullanılarak kök kanalının üç boyutlu sızdırmaz obturasyonu sağlandıktan sonra ilgili diş takibe alındı. Postoperatif 20. ayda yapılan klinik ve radyografik muayene sonucunda periapikal lezyonun gerilediği, perforasyon defektine komşu bölgede sert doku oluştuğu ve dişin asemptomatik olarak fonksiyonda olduğu tespit edildi.

Rezorpsiyon defektlerinin etkili bir şekilde temizlenebilmesinde bir dizi teknik sorun yaşanmaktadır. Literatürde internal kök rezorpsiyonu vakalarında uygulanan endodontik tedavide başarı sağlanabilmesi için kök kanal boşluğunun ve rezorpsiyon defektinin neden olduğu düzensiz alanların etkili bir şekilde dezenfeksiyonunun sağlanması, ardından kök kanal boşluğunun tamamen obture edilmesi gerektiği bildirilmiştir [6, 7]. Rezorpsiyon defektinin tamamen obturasyonun sağlanabilmesi için sıcak akışkan güta perka tekniklerinin kullanılması gerekmektedir. Bu obturasyon teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalarda rezorpsiyon defektlerinin başarılı bir şekilde obture edildiği tespit edilmiştir [7-9]. Elements Free (SybronEndo) sıcak güta perka obturasyonu için kullanılan bir cihaz olup bu vakada kök kanal obturasyonun üç boyutlu sızdırmaz bir şekilde tamamlanabilmesi için kullanılmıştır. Perforasyon defekti minimal boyutlarda olduğu için periradiküler dokulara çok az miktarda obturasyon materyali ekstrüzyonu olmuştur ve bu durum da iyileşmeyi olumsuz etkilememiştir.

XP-endo Shaper (FKG Dentaire) devamlı rotasyon hareketinde kullanılan sarmal-şekilli Ni-Ti döner enstrümandır. XP sistemi kanal içerisindeki düzensizliklerin üç boyutlu enstrümantasyonunu sağlamak için üretilmiştir. Enstrümanın Ni-Ti MaxWire (Martensite-Austenite electropolish-fleX) ile üretildiğini ve metalürjik alaşımın enstrümana yüksek esneklik sağladığı belirtilmektedir. Enstrüman soğutulduğu zaman M fazındaki başlangıç konikliği 0,01'dir ve vücut sıcaklığına (35°C) maruz kaldığı durumda A fazındaki moleküler hafıza ile koniklik 0,04 olarak değişmektedir. Bununla birlikte enstrüman kanalın

gidişine uyum sağlayacak şekilde tasarlanmış altı kesici kenarı olan bir uca (Booster Tip) sahiptir. Preparasyona ISO 15 boyutunda başlamakta ve ISO 30 çapa ulaşabilmektedir [10]. Bu nedenle bu vakada kemomekanik preparasyon sırasında kanal içi düzensizliklere kolayca adapte olması ve yüksek döngüsel yorgunluk direnci göstermesi nedeniyle XP-endo Shaper (FKG Dentaire) tercih edildi. Bu nedenle rezorpsiyon defektindeki granülasyon dokusunun tamamen uzaklaştırılması ve aynı zamanda irrigasyon aktivasyonu da sağlanması sonucu cerrahi olmayan endodontik tedavinin başarıyla sonuçlandığını düşünmekteyiz.

Fiber postların elastisite modülünün (16-40 GPa), dentinin elastisite modülüne yakın olması, bu sistemlerin rezin siman (6.8-10.8 GPa) ve kompozit rezinler (5.7-25 GPa) ile birlikte kullanımı homojen bir bütünlük sağlamakta ve güçlü bir monoblok sistem oluşturarak kök kırığı riskini azaltmaktadır [11]. Dyer ve ark. [12] yapmış oldukları çalışmada fiber postların çekme kuvveti ve elastikiyet modülünün dentine yakın değerlerde olduğunu ve estetik uygulamalarda rahatlıkla uygulanabileceğini bildirirken diğer yandan metal postların lateral kuvvetlere dayanıklı olmakla birlikte dentinde stres oluşturarak kök kırıklarına neden olabileceklerini de belirtmişlerdir. Fiber postların bir diğer avantajı ise yapısındaki rezin matriks ile rezin simanlar arasında kimyasal bağlanma meydana gelmesi ve bu nedenle boylarının diğer post sistemleri kadar uzun hazırlanmasına gerek olmamasıdır [11]. Bu nedenle bu vakada kron harabiyeti fazla olduğu için mevcut protez kullanılmaya devam edileceğinden ilgili dişin fiber post uygulanarak güçlendirilmesine karar verildi. Rezorpsiyon defekti nedeniyle zayıflamış kök yapısı ve kron harabiyeti bulunan 22 numaralı dişin fiber post (Exacto; Angelus) kullanılarak güçlendirilmesinin cerrahi olmayan endodontik tedavi sonuçlarını olumlu etkilediğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Tedavinin tamamlanmasından 20 ay sonra yapılan klinik ve radyografik muayene sonucunda periapikal lezyonun önemli derecede iyileştiği ve rezorpsiyon defektinin periodontal dokularla ilişkide olduğu bölgede sert doku oluştuğu gözlemlendi. İlgili diş asemptomatik olarak fonksiyon görmektedir. İnternal kök rezorpsiyonu nedeniyle perforasyon gelişen vakalarda cerrahiye müdahaleye gerek duyulmadan da başarılı bir şekilde tedavi yapılabilmektedir. Vakaların tedavi sürecinde kontrollü bir şekilde takip edilmesi ve erken safhada doğru tedavi yaklaşımının uygulanması ile ilgili dişlerin korunarak fonksiyon görmesi sağlanabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Andresen, A.K., et al., Radiographic features in 2D imaging as predictors for justified CBCT examinations of canine-induced root resorption. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2022. 51(1): p. 20210165.
2. Patel, S., et al., Internal root resorption: a review. *Journal of endodontics*, 2010. 36(7): p. 1107-1121.
3. Wedenberg, C. and S. Lindskog, Experimental internal resorption in monkey teeth. *Dental Traumatology*, 1985. 1(6): p. 221-227.
4. Ne, R.F., D.E. Witherspoon, and J.L. Gutmann, Tooth resorption. *QUINTESSENCE INTERNATIONAL-ENGLISH EDITION*-, 1999. 30: p. 9-26.
5. Haapasalo, M. and U. Endal, Internal inflammatory root resorption: the unknown resorption of the tooth. *Endodontic topics*, 2006. 14(1): p. 60-79.
6. Frank, A.L. and F.S. Weine, Nonsurgical therapy for the perforative defect of internal resorption. *The Journal of the American Dental Association*, 1973. 87(4): p. 863-868.
7. Goldberg, F., et al., Comparison of different techniques for obturating experimental internal resorptive cavities. *Dental Traumatology*, 2000. 16(3): p. 116-121.
8. Stamos, D.E. and D.G. Stamos, A new treatment modality for internal resorption. *Journal of endodontics*, 1986. 12(7): p. 315-319.
9. Gencoglu, N., et al., Effectiveness of different gutta- percha techniques when filling experimental internal resorptive cavities. *International endodontic journal*, 2008. 41(10): p. 836-842.

10. İnternet: [http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.fkg.ch%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F201704_fkg_xp_endo_shaper_brochure_v4_en_web.pdf](http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.fkg.ch%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F201704_fkg_xp_endo_shaper_brochure_v4_en_web.pdf&date=2019-02-28) f.+and date=2019-02-28 Son Erişim Tarihi: 10.07.2017.
11. Özel, E. and H. Altundal, Dentoalveolar ve perioral yumuşak doku yaralanmaları. Atatürk Ü Dişhek Fak Derg, 2006. 1: p. 7-13.
12. Dyer, S.R., et al., Effect of fiber position and orientation on fracture load of fiber-reinforced composite. Dental Materials, 2004. 20(10): p. 947-955.



Diş Hekimliği Öğrencileri ve Hastalarda Probiyotikler Hakkında Bilgi Düzeyi ve Farkındalık

Dr. Öğretim Üyesi Tuğba Şahin
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Özet: Probiyotikler, "yeterli miktarda tüketildiğinde konak sağlığı üzerine olumlu etkiler yapan canlı mikroorganizmalar"dır. Bu yararlı mikroorganizmaların ağız sağlığına çeşitli mekanizmalarla direk veya indirekt etkileri bulunmaktadır. Probiyotik gastrointestinal alanda sık kullanırken diş eti hastalıklarında da kullanımı daha az olmakla birlikte halen araştırılmaktadır. Bu çalışmayla hastaların ve Diş Hekimliği öğrencilerinin probiyotikle ilgili bilgi düzeyi ve farkındalığı ölçülerek karşılaştırmak amaçlanmıştır. Kliniğimize başvuran 71 hasta ile 71 Diş hekimliği Fakültesi öğrencisine probiyotiklerle ilgili 22 soru sorulmuştur. En başta probiyotik terimini önceden duymak üzere probiyotikle ilgili bilgilere (probiyotiğin içeriği, probiyotiğin gıda takviyesi olarak kullanılabilceği, probiyotik içeren yiyecek ve içecekler, tıpta, diş hekimliğinde ve periodontolojide nerede kullanılacağı) öğrenciler hastalara göre daha anlamlı düzeyde cevap vermiştir. Probiyotiğin, gastrointestinal kullanımı daha yüksek oranda bilinirliğe sahipken, periodontal hastalıkta kullanımı her iki grup içinde düşük düzeyde bilinmektedir. Genel anlamda probiyotiklerle ilgili bilgi düzeyi yüksek olan Diş Hekimliği öğrencileri, probiyotiğin periodontal hastalıklar için kullanımıyla ilgili yeterli düzeyde bilgiye sahip değillerdir. Probiyotiklerin periodontal hastalıklarda kullanımını arttırmak için öncelikli olarak bilgi düzeyi artırılmalıdır ve hastalardan önce ilerde diş hekimi olacak öğrencilerin bu konuda eğitilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anket; Periodontal Hastalık; Probiyotik; Probiyotik Gıdalar

Knowledge and Awareness About Probiotics in Dentistry Students and Patients

Abstract: Probiotics are "live microorganisms that positively affect host health when consumed in adequate amounts." These beneficial microorganisms directly or indirectly affect oral health through various mechanisms. While probiotic is used frequently in the gastrointestinal area, their use in gingival diseases is less, but it is still under research. This study aimed to measure and compare patients' and dentistry students' knowledge and awareness of probiotics. Twenty-two questions about probiotics were asked to 71 dentistry students and 71 patients who applied to our clinic. Students responded more significantly to the information about probiotics (the content of the probiotic, where it can be used as a food supplement, where it will be used in medicine, dentistry, and periodontology); first of all, hearing the term probiotic beforehand. While the gastrointestinal use of the probiotic has a higher awareness, its use in periodontal disease is low in both groups. Dentistry students with a high level of knowledge about probiotics generally do not have sufficient knowledge about probiotics for periodontal diseases. Learning should be improved to increase the use of probiotics in periodontal diseases. Students who will become dentists should be trained on this subject before patients.

Keywords: Questionnaire; Periodontal Disease; Probiotic; Probiotic Foods

1. GİRİŞ

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun tanımına göre probiyotikler, "yeterli miktarda tüketildiğinde konak sağlığı üzerine olumlu etkiler yapan canlı mikroorganizmalar"dır (1).

Probiyotiklerde en yaygın bulunan laktik asit bakterileri: *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleridir (2). Bu yararlı bakteriler ağız sağlığı üzerine direk veya indirek etkilerde bulunurlar. *Lactobacillus* türlerinin ağız içinde mikroekolojik dengenin devamlılığını sağladığı, dental plaklar ile etkileştiği, plak oluşumunda bakterilerle yarıştığı, ağız içindeki patojen bakterilerin oluşturduğu kimyasalları inhibe ettikleri bildirilmiştir. Ayrıca immün sistemi modüle ederek sistemik inflamasyonu önledikleri ve bu sayede de ağız sağlığına katkı verebilecekleri düşünülmektedir (3). Probiyotiğin gingivitis ve periodontitis üzerine etkisi olduğu görülmüştür (4), (5).

Probiyotik kullanımı günümüzde oldukça yaygınlaşmıştır (6). Günümüzde yaygınlaşan bu ürünlerin kullanımı için sağlık profesyonelleri (diyetisyenler, diş hekimleri, doktorlar) önemli bir role sahiptirler. Probiyotiklerin gıda takviyesi olarak önerilmesi ve kullanımının riskleri, faydaları ve kullanımı ile bu konu hakkında doğru bilgi vermek ve eğitimin önemini en iyi şekilde vurgulamak gibi önemli bir misyonu vardır (7), (8). Bu gibi önerilerde klinisyenlerin bulunabilmeli için hastaların probiyotiklere ilişkin bilgilerini ve düşüncelerini bilmeleri gerekmektedir (9). Bu amaçla hastaların bilgi ve farkındalığını ölçmek için çeşitli anket çalışmaları yapılmıştır (10), (11). Bu ürünleri hastalara önerecek olan hekimlerin de probiyotiklerle ilgili bilgisi çeşitli anketlerle değerlendirilmiştir (12), (8). Özellikle ilerde hekim olacak öğrencilerin farkındalığının ölçülmesi bu konu için önem teşkil etmektedir. Bu amaçla bu konunun tespiti için anketler yapılmıştır (13).

Bu çalışmanın amacı, ilerde sağlık profesyoneli olacak diş hekimliği öğrencileri ve hastaneye başvuran hastaların probiyotikle ilgili bilgi düzeyinin ve farkındalığının karşılaştırılmasının bireylerin periodontal durumu ve tüketim sıklığı ile birlikte tespit edilmesidir.

2. MATERYAL VE METOD

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran 71 hasta ile Diş hekimliği Fakültesi'nde okuyan 71 öğrenci çalışmaya Temmuz - Kasım 2022 tarihleri arasında dahil edilmiştir. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır. 18-70 yaş arası sistemik olarak sağlıklı ya da sistemik rahatsızlığı kontrol altında olan, sigara içmeyen ve anketi cevaplayabilecek düzeyde mental sağlığa sahip bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılmıştır:

Grup 1 (Test): Diş hekimliği öğrencileri (71 birey)

Grup 2 (Kontrol): Diş hekimliği öğrencisi olmayan hastalar (71 birey)

Hastalara 22 sorudan oluşan anket uygulanmıştır. Yirmi iki sorudan ilk 4 soru demografik özellikleri (Yaş, cinsiyet, medeni ve eğitim durumu), 5, 6 ve 18. sorularda kişisel deneyimleri, 7.-17. ve 19.-22. sorularda hastaların probiyotik ile ilgili bilgisi (probiyotiğin içeriği, probiyotik içecek-yiyecek, hangi formlarda satıldığı, hangi sistemik rahatsızlıklarda kullanıldığı, oral hastalıkların hangilerinde kullanıldığı, periodontal hastalıklarda yeri, probiyotik bakteriler ve mekanizmaları) ölçülmüştür. Sorular yanıtlanırken araştırmacı (T.Ş.) katılan bireylerin yanında bulunmuştur. Hastalara 19 probiyotiği içeren gıdayı ne sıklıkta tükettiklerine göre sorular sorulmuştur. Sıklıklar 7 başlıkta toplanmıştır. Plak, sondlamada kanama, gingival indeksine, cep derinliğine, diş eti çekilmesine ve ataçman kaybına bakılmıştır. Bunlardan çıkan sonuca göre periodontal sağlık ve hastalık durumları tespit edilmiştir.

Çalışma kapsamında istatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesi G Power programı (G * Power 3.1 yazılımı; Heinrich Heine Üniversitesi, Düsseldorf, Almanya) ile güç analizi sonuçlarına göre; ki kare analizi için, 2 serbestlik derecesinde 0.05 hata payı (α) ile, 0.30 etki (w), 0.90 güç ($1-\beta$) düzeyinde toplamda minimum 142 örneğin gerektiği belirlenmiştir. Çalışma gruplarının verilere göre kıyaslanmasında sürekli ölçümlü veriler için parametrik test kriterlerine uyması sebebiyle bağımsız örneklem t testinden yararlanılmıştır. Araştırmada kategorik ölçümlü veriler için ise ki kare analizlerinden yararlanılmıştır. Çalışmanın tamamında istatistiksel anlamlılık üzeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir (SPSS 26).

3. BULGULAR

Dişhekimliği öğrencisi katılımcıların %93'ü ve hastaların %25,4'ü 18-24 yaş aralığında yer almaktadır. Hasta grubunun %62'si, dişhekimliği öğrencisi grubun ise %63,4'ü kadınlardan oluşmaktadır. Hasta grubunun %45,1'i üniversite düzeyinde eğitime sahiptir. Öğrencilerin %100'ü ise halen üniversite

eğitimi almaktadır. Hasta grubunun vücut kitle indeksi değeri ortalaması daha yüksek bulunmuştur.

Hasta ve öğrenci grubu arasında hastalık/sağlık durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Hasta grubundaki katılımcıların %52,1'i, diş hekimliği öğrencisi grubundaki katılımcıların ise %50,7'si gingivitis olduğunu belirtmiştir.

Hasta ve diş hekimisi öğrencisi gruplar arasında probiyotik terimini duymaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubunun % 67,6'sı, diş hekimliği öğrencisi grubun ise %94,4'ü probiyotik terimini duyduğunu belirtmiştir. Probiyotik terimini duyan katılımcıların bu konu hakkında bilgi edindikleri yerler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubunun %35,4'ü, öğrenci grubunun ise %43,3'ü diş hekiminden duyduğunu belirtirken, hasta grubunun %33,3'ü, öğrenci grubunun ise %31,3'ü internetten duyduğunu belirtmiştir (Tablo 1).

Hasta ve diş hekimisi öğrencisi gruplar arasında probiyotiklerin içeriğinde ne olduğuna ilişkin değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubunun %46,5'i, canlı mikroorganizmalar, %49,3'ü bilmiyorum yanıtını verirken, öğrenci grubunun ise %73,2'si canlı mikroorganizmalar yanıtını vermiştir (Tablo 2).

Hasta ve diş hekimisi öğrencisi gruplar arasında probiyotik olan yiyeceklere ilişkin değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Çoklu yanıtın verilebildiği soruda, hasta grubunun en fazla yanıt verdiği seçenekler %46,5 ile yoğurt, %52,1 ile ev yoğurdu iken, öğrenci grubunun ise en fazla yanıt verdiği seçenekler %76,1 ile yoğurt, %74,6 ile ev yoğurdudur. Hasta ve diş hekimisi öğrencisi gruplar arasında probiyotik olan içeceklerle ilişkin değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Çoklu yanıtın verilebildiği soruda, hasta grubunun en fazla yanıt verdiği seçenekler %56,3 ile kefir, %42,3 ile ayran iken, öğrenci grubunun ise en fazla yanıt verdiği seçenekler %73,2 ile ayran, %85,9 ile kefir, %63,4 ile süttür (Tablo 3).

Hasta ve diş hekimisi öğrencisi gruplar arasında probiyotik tüketiminin sağlık yararlarından hangilerine etki ettiğine ilişkin değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Çoklu yanıtın verilebildiği soruda, hasta grubunun %54,9'u bilmiyorum yanıtını verirken, en yüksek değerlendirme %29,6'lık katılım ile gastrointestinal problemlerde olup, öğrenci grubunun ise %84,5'lik katılım ile gastrointestinal problemler yanıtını vermiştir.

Hasta ve diş hekimisi öğrencisi gruplar arasında probiyotik tüketiminin ağız sağlığını iyileştirmeye yardımcı olma durumlarına ilişkin değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubunun %46,5'i öğrenci grubunun ise %73,2'si evet yanıtını vermiştir. Hasta ve diş hekimisi öğrencisi gruplar arasında probiyotiklerin dişeti hastalıklarının tedavisinde kullanımına ilişkin değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Hasta grubunun %42,3'ü öğrenci grubunun ise %47,9'u evet yanıtını vermiştir. Hasta ve diş hekimisi öğrencisi gruplar arasında probiyotiklerin hangi diş hastalığının tedavisinde kullanıldığına ilişkin değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Çoklu yanıtın verilebildiği soruda; hasta grubunun %66,1'i bilmiyorum yanıtını verirken, %15,5'lik katılım ile en yüksek yanıt verdikleri seçenek gingivitis olmuştur. Öğrenci grubunun ise %56,3'lük katılım ile gingivitis, %16,9'luk katılım ile periodontitis yanıtını verdikleri belirlenmiştir (Tablo 4).

Hasta ve diş hekimisi öğrencisi gruplar arasında probiyotik bakteriler var mıdır sorusuna ilişkin değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubunun %52,1'i, öğrenci grubunun ise %83,1'i evet yanıtını vermiştir. Hasta ve diş hekimisi öğrencisi gruplar arasında hangileri probiyotik bakteridir sorusuna ilişkin değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Çoklu yanıtın verilebildiği soruda; hasta grubunun %77,5'i, öğrenci grubunun ise %52,1'i bilmiyorum yanıtını vermiştir (Tablo 5).

Hasta ve diş hekimisi öğrencisi gruplar arasında hangileri probiyotik bakteridir sorusuna ilişkin değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Çoklu yanıtın verilebildiği soruda; hasta grubunun %15,5'i lactobacillus, %7 bifidobacterium, %7'si enterococcus yanıtını verirken, diş hekimisi öğrencilerinin de en sık verdikleri yanıtlar %36'sı lactobacillus, %15,5'i streptococcus olmuştur. Ancak her iki grupta da yüksek oranda bilmiyorum yanıtı

bulunmaktadır. Hasta grubunun %77,5'i, öğrenci grubunun ise %52,1'i bilmiyorum yanıtını vermiştir. (Tablo 5).

Hasta ve diş hekimi öğrencisi gruplar arasında probiyotik kullanımı dişeti hastalığını etkiler mi sorusuna ilişkin değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubunun %33,8'i öğrenci grubunun ise %62'si evet yanıtını vermiştir (Tablo 5).

Hasta ve diş hekimi öğrencisi gruplar arasında yoğurt tüketim sıklıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubunun %40,8'i öğrenci grubunun ise %15,5'i her gün tüketiyor yanıtını vermiştir.

4. TARTIŞMA

Lisans üstü eğitim gören öğrencilerin %98'i probiyotik terimini bildiklerini söylerken (13) üniversite öğrencileriyle yapılan çalışmada, öğrencilerin %77'si probiyotik kavramını bilmektedir (14). Diğer bir çalışmada diş hekimliği öğrencisi grubunun %94,4'ü, hastaların ise 88%'i probiyotik terimini duymuştur (10). Başka bir çalışmada hastaların %76'sı probiyotiğin ne anlama geldiğini bilmektedir (8). Bu yüksek oranlara rağmen başka bir çalışmada hastaların %43'ü probiyotik terimine aşinadır (15). Bizim çalışmamızda hasta grubunun %67,6'sı probiyotik terimini bilmektedir. Taner ve diğ. (2021) yaptığı çalışmadaki üniversite öğrencilerinin %36'sı internetten, %7'si arkadaşlarından, %61'i sağlık profesyonellerinden ve %24'ü yazılı-görsel medyadan probiyotik terimini duymuştur (14). Ankete katılanların çoğu internetten probiyotikler hakkında bilgi almıştır (%26) (11). Bizim çalışmamızda diş hekimliği öğrencilerinin %35,4'ü diş hekimi/doktorlardan, %18,8'i sosyal medyadan, %33,3'ü internetten, %20,8'ü arkadaşlarından ve insanlardan öğrenmiştir.

Lisans üstü eğitim gören öğrencilerin %94,1'i (13), hastaların %85,2'si probiyotiklerin içeriğinin canlı mikroorganizmalar olduğu yanıtını vermiştir (10). Hasta grubunun %46,5'i, öğrenci grubunun ise %36,6'sı canlı mikroorganizmalar diye cevaplamıştır. Hastaların yarısından fazlası (%66,7) Lactobacillus ve Bifidobacterium'u probiyotiklerde en çok kullanılan bakteri cinsi olarak kabul etmiştir (11). Üniversite öğrencilerinin %40'ı probiyotik bakterileriyle ilgili fikri olmadığını, %30'u bildiğini ve %30'u bilmediğini söylemiştir (14). Bu çalışmada diş hekimliği öğrencilerinin %47,9'u probiyotikle ilgili bilgi sahibidir ve %26,1'i probiyotik bakterilerlerden birinin Lactobacillus, %14,1'i Bifidobacterium olduğunu bildirmiştir.

Üniversite öğrencilerinin %82'si probiyotiklerin sağlık yararı olduğunu söylemektedir (14). Diş hekimliği öğrencilerinin %88,7'si probiyotiğin sağlık yararı olduğunu düşünmektedir. Hastaların %56,8'i probiyotiklerin yararlı bakteriler olduğunu ve sindirim için dengeyi sağlamada etkili olduğunu düşünmektedir (10). Probiyotiklerin faydaları dikkate alındığında, çoğu katılımcı probiyotiklerin gastrointestinal (%40,76) hastalıklarda kullanıldığını söylemiştir (16). Bu sonuçların aksine diğer bir çalışmada probiyotiğin sağlık yararını, hastaların %29,6'sı gastrointestinal problemlerle ilişkilendirmiştir. Lisans üstü diş hekimliği öğrencilerinin yarısından fazlası (%52) gastrointestinal amaçlar için probiyotik kullanmıştır (13). Başka bir çalışmada üniversite öğrencilerinin yarısından fazlası (%55,9) probiyotiklerin enfeksiyona bağlı mide-bağırsak problemlerini önlemede alternatif bir seçenek olabileceği konusunda hemfikiridir (11). Taner ve diğ. (2021) yaptığı çalışmada üniversite öğrencilerinin %38'i probiyotiği gastrointestinal sistem için kullanmışlardır (14). Bu çalışmada probiyotiğin sağlık yararını, öğrencilerin %84,5'i gastrointestinal problemlerle ilişkilendirmiştir.

Lisans üstü diş hekimliği öğrencilerinin %76,5'i probiyotiğin ağız sağlığının iyileştirilmesine yardımcı olduğunu düşünmektedir (13). Bunun aksine başka bir çalışmada probiyotiğin ağız ve diş sağlığını negatif olarak etkilediği sorusuna üniversite öğrencilerinin %34'ü evet yanıtını vermiştir (14). Hasta ve diş hekimi öğrencisi gruplar arasında probiyotik tüketiminin ağız sağlığını iyileştirmeye yardımcı olma durumlarına ilişkin değerlendirmelerde hasta grubunun %46,5'i öğrenci grubunun ise %73,2'si evet yanıtını vermiştir. Probiyotikler takviye olarak diş tedavisine dahil edilebilmektedir. Probiyotikler diş hekimliği ve özellikle periodontal terapide yeni bir yaklaşımı temsil etmektedir (15). Literatürde probiyotiklerin periodontal hastalıkta kullanımıyla ilgili bilginin ve kullanım alışkanlığının ölçüldüğü herhangi bir çalışma yoktur.

Lisans üstü diş hekimliği öğrencilerine probiyotik ürünleri hakkında sorular sorulmuştur ve %94,1'i probiyotik ürün olarak süt ve yoğurttan bahsetmişlerdir (13). Diş hekimine kontrole giden hastaların

%32,4'ü yoğurdu probiyotik kaynağı olarak görmektedir (10). Hasta grubunun en fazla yanıt verdiği seçenekler %46,5 ile yoğurt, %52,1 ile ev yoğurdu iken, öğrenci grubunun ise en fazla yanıt verdiği seçenekler %76,1 ile yoğurt, %74,6 ile ev yoğurdudur. Hastalar yoğurt (%32,4), süt (%27), elma (%12,2), salatalık (%10,8), çorba (%9,5) ve kahverengi pirinç (%8,1) olmak üzere farklı probiyotikleri tüketmişlerdir (10). Y kuşağı arasında en çok tercih edilen probiyotik taşıyıcı formu yoğurttur (17). Bu çalışmada en sık probiyotik olarak yoğurdun tüketildiği bulunmuştur.

Önümüzdeki on yılda beslenme ve tıpta probiyotiklerin rolü ve çeşitli hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde uygulamaları artacaktır (18). Hastalara sağlık hizmeti sunan hekimler tarafından da iyi bilinmesi gerekmektedir (6). Probiyotiklerin besin kaynağı olmasının yanı sıra diğer sağlık yararları ile ilgili bilgi eksiklikleri bulunmaktadır (10). Özcan ve diğ. (2020) probiyotik ürünlerin sağlık yararlarını öğretmek, kabul edilebilirliğini ve tüketimini artırmak için eğitim stratejilerine ihtiyaç olduğunu belirtmiştir (16). Tıp ve diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin probiyotikler hakkında bilgi sahibi olabilmesi için klinik öncesi eğitimlerinde de probiyotikleri öğrenmelidirler (19). Hasoah ve diğ. (2021) probiyotikle ilgili bu bilgi boşluklarının, eğitim materyalleri geliştirmekle doldurulabileceğine inanmaktadır (20). Bu amaçla probiyotiklerle ilgili tüm sağlık bilimleri ana dallarının müfredatlarına öğrencilerin farkındalığını arttırmak için ders içeriği eklemesi gerektiği ve ayrıca medyada bilgilendirme amaçlı probiyotiklerden daha fazla bahsedilmesi yönünde kanaat bildirmişlerdir (11).

5. SONUÇ

Probiyotiklerle ilgili bilgi ve farkındalık gastrointestinal alanda yüksek bir oranda gözükmektedir. Diş Hekimliğinde kullanımıyla birlikte bu alanda da farkındalık artmaya başlamıştır. Halen araştırmaları sürmekte olan probiyotiğin diş eti hastalıklarında kullanımıyla ilgili olarak sadece hastalarda değil hekimlerde de bilgi eksikliği yüksek oranda görülmektedir. İlerleyen yıllarda probiyotiklerin kullanım önerilerinin ve tedavilerde kullanımının yaygınlaşabilmesi için Diş hekimliği öğrencilerine eğitimleri sırasında probiyotiklerle ilgili bilgi verilmesi gerekmektedir.

6. KAYNAKÇA

1. FAO/WHO Expert Consultation. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, 2001.
2. Senok AC, Ismaeel AY, Botta GA. Probiotics: facts and myths. Clin Microbiol Infect. 2005;11(12):958-66.
3. Jain P, Sharma P. Probiotics and their efficacy in improving oral health: a review. J. Appl. Pharm. Sci. 2012;2(11):151-63.
4. Montero E, Iniesta M, Rodrigo M, Marín MJ, Figuero E, Herrera D, et al. Clinical and microbiological effects of the adjunctive use of probiotics in the treatment of gingivitis: A randomized controlled clinical trial. J. Clin. Periodontol. 2017;44(7):708-16.
5. Penala S, Kalakonda B, Pathakota KR, Jayakumar A, Koppolu P, Lakshmi BV, et al. Efficacy of local use of probiotics as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis and halitosis: A randomized controlled trial. Journal of research in pharmacy practice. 2016;5(2):86.
6. Chin-Lee B, Curry WJ, Fetterman J, Graybill MA, Karp K. Patient experience and use of probiotics in community-based health care settings. Patient preference and adherence. 2014:1513-20.
7. Havelda L, Bencz Z, Veresné Bálint M. Knowledge, awareness, and usage of probiotics among Hungarian adults: An explorative survey. Developments in Health Sciences. 2021;3(3):53-7.
8. Oliver L, Rasmussen H, Gregoire MB, Chen Y. Health care provider's knowledge, perceptions, and use of probiotics and prebiotics. Top Clin Nutr. 2014;29(2):139-49.
9. Lynch E, Troob J, Lebwohl B, Freedberg DE. Who uses probiotics and why? A survey study conducted among general gastroenterology patients. BMJ Open Gastroenterology. 2021;8(1):e000742.
10. Ananya B, Rani SL, Brundha M. Knowledge and attitude of probiotics among outpatients visiting dental operatory. Drug Invent. Today. 2020;14(2).

11. Rahmah PA, Khairani AF, Atik N, Arisanti N, Fatimah SN. Correlation of knowledge, attitude, and practice toward probiotics for the digestive system among health science students. *J. Multidiscip. Healthc.* 2021;1135-44.
12. Nichols JA, Grob PR, Roche N. A web questionnaire to determine the advice general practitioners give on probiotics. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine.* 2005;15(4):212-22.
13. Patait MR, Saraf KV, Wakchaure PM. Assessment of Knowledge and Awareness of Probiotics Among the Dental Post-Graduate Students- A Questionnaire Study. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology.* 2022;34(1):68-75.
14. Taner N, Tatlıpınar E, Büyüksulu N. Evaluation of probiotic use of the students of Istanbul Medipol University. *ACTA Pharmaceutica Scientia.* 2021.
15. Betz M, Uzueta A, Rasmussen H, Gregoire M, Vanderwall C, Witowich G. Knowledge, use and perceptions of probiotics and prebiotics in hospitalised patients. *Nutr Diet.* 2015;72(3):261-6.
16. Yilmaz-Ersan L, Ozcan T, Akpınar-Bayazit A. Assessment of socio-demographic factors, health status and the knowledge on probiotic dairy products. *Food Sci. Hum. Wellness.* 2020;9(3):272-9.
17. Kolady D, Kattelman K, Vukovich C, Scaria J. Awareness and use of probiotics among the millennials in the United States: Drivers and implications. *J. funct. food health dis.* 2018;8(10):505-18.
18. Philip C, Sreedhar G, Muhammed A, Majid SA. Knowledge and awareness of probiotics among the dental students in Thodupuzha-A questionnaire study. 2019.
19. AbuKhader M, Ashouri Y, Yasir Al-Ani S, Al-Harthy N, Aljebouri A. Probiotics in medical sciences education: a survey-based study in Oman. *Int J Health Promot Educ.* 2022;1-16.
20. Hasosah M, Qurashi M, Balkhair A, Alzahrani Z, Alabbasi A, Alzahrani M, et al. Knowledge, attitudes, and understanding of probiotics among pediatricians in different regions of Saudi Arabia. *BMC Medical Education.* 2021;21(1):1-7.
- 21.

Tablo 1: Probiyotik terimi farkındalık

Probiyotik terimini hiç duydunuz mu?	Evet	48 67,6%	67 94,4%	115 81,0%	0,001*
	Hayır	23 32,4%	4 5,6%	27 19,0%	
Cevabınız evet ise probiyotikler hakkında nasıl bilgi edindiniz? (Birden fazla işaretleme yapılabilir)	Dışhekim/ doktor	17 35,4%	29 43,3%	46 40%	0,165
	Sosyal medya	9 18,8%	18 26,9%	27 23,50%	
	İnternet	16 33,3%	21 31,3%	37 32,20%	
	Arkadaş/ aile (insanlar)	10 20,8%	10 14,9%	20 17,40%	
Total		48	67	115	

Tablo 2: Probiyotik içeriği

		Grup		Total	p
		Hasta	Diş hekimliği öğrencisi		
Probiyotiğin içeriğinde ne var?	Canlı	33	52	85	0,001
	mikroorganizmalar	46,5%	73,2%	59,9%	
	Doğal bitki ürünleri	2	5	7	
		2,8%	7,0%	4,9%	
	Gıda boyası	1	0	1	
		1,4%	0,0%	0,7%	
	Bilmiyorum	35	14	49	
		49,3%	19,7%	34,5%	

Tablo 3: Probiyotiğe İçeren Yiyecek ve İçecekler

		Grup		Total	p
		Hasta	Diş hekimliği öğrencisi		
Probiyotik olan ve olabilecek yiyecekleri işaretleyiniz? (Birden fazla yanıt verilebilir.)	Yoğurt	33	54	87	0,001
		46,5%	76,1%	61,3%	
	Ev yoğurdu	37	53	90	
		52,1%	74,6%	63,4%	
	Peynir	29	48	77	
		40,8%	67,6%	54,2%	
	Tarhana	15	14	29	
		21,1%	19,7%	20,4%	
	Sucuk	3	4	7	
		4,2%	5,6%	4,9%	
	Pastırma	1	5	6	
		1,4%	7,0%	4,2%	
Probiyotik olan olabilecek içecekleri işaretleyiniz? (Birden fazla yanıt verilebilir.)	Soya sosu	0	8	8	0,001
		0,0%	11,3%	5,6%	
	Turşu	25	16	41	
		35,2%	22,5%	28,9%	
	Bilmiyorum	17	3	20	
		23,9%	4,2%	14,1%	
	Ayran	30	52	82	
		42,3%	73,2%	57,7%	
	Kefir	40	61	101	
		56,3%	85,9%	71,1%	
	Şalgam	11	10	21	
		15,5%	14,1%	14,8%	
Probiyotik olan olabilecek içecekleri işaretleyiniz? (Birden fazla yanıt verilebilir.)	Meyve suyu	1	3	4	0,001
		1,4%	4,2%	2,8%	
	Soda	4	1	5	
		5,6%	1,4%	3,5%	
	Süt	19	45	64	
		26,8%	63,4%	45,1%	
	Boza	11	18	29	
		15,5%	25,4%	20,4%	
	Kombu çayı	0	8	8	
		0,0%	11,3%	5,6%	
	Bilmiyorum	20	3	23	
		28,2%	4,2%	16,2%	

Tablo 4: Probiyotik ve Ağız ve Diş Sağlığına İlişkin Değerlendirme

		Grup		Total	p
		Hasta	Diş hekimliği öğrencisi		
Probiyotik tüketiminin ağız sağlığını iyileştirmeye yardımcı olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet	33 46,5%	52 73,2%	85 59,9%	0,023
	Hayır	3 4,2%	3 4,2%	6 4,2%	
	Bilmiyorum	35 49,2%	16 22,5%	51 35,9%	
Probiyotikler dişeti hastalıklarının tedavisinde kullanılabilir mi?	Evet	30 42,3%	34 47,9%	64 45,1%	0,671
	Hayır	1 1,4%	1 1,4%	2 1,4%	
	Bilmiyorum	40 56,3%	36 50,7%	76 53,5%	
Probiyotiklerin dişeti tedavisinde kullanılabileceğini düşünüyorsanız hangi hastalıkların tedavisinde kullanılır? (Birden fazla yanıt verilebilir.)	Gingivitis	11 15,5%	40 56,3%	51 35,9%	0,001
	Periodontitis	10 14,1%	12 16,9%	22 15,5%	
	Periimplant mukozitis	3 4,2%	5 7,0%	8 5,6%	
	Periimplantitis	2 2,8%	4 5,6%	6 4,2%	
	Bilmiyorum	47 66,1%	28 39,4%	75 52,8%	

Tablo 5: Probiyotiğin Kullanım Alanları

		Grup		Total	p
		Hasta	Diş hekimliği öğrencisi		
Aşağıdaki durumlardan hangisi için tedavi edici ilaç olarak probiyotik kullandınız? (Birden fazla yanıt verilebilir.)	Gastrointestinal problemler	10 14,1%	35 49,3%	45 31,7%	0,001
	Psikolojik sorunlar	2 2,8%	4 5,6%	6 4,2%	
	Dermatolojik sorunlar	3 4,2%	2 2,8%	5 3,5%	
	Kardiyovasküler hastalıklar	0 0,0%	4 5,6%	4 2,8%	
	Diş çürükleri	2 2,8%	7 9,9%	9 6,3%	
	Ağız kokusu	1 1,4%	5 7,0%	6 4,2%	
	Candida albicans	2 2,8%	0 0,0%	2 1,4%	
	Oral kanser	0 0,0%	2 2,8%	2 1,4%	
	Gingivitis	0 0,0%	1 1,4%	1 0,7%	
	Hiçbiri için kullanmadım	56 78,9%	29 40,8%	85 59,9%	

		Grup		Total	p
		Hasta	Diş hekimliği öğrencisi		
Probiyotik bakteriler var mıdır?	Evet	37 52,1%	59 83,1%	96 67,6%	0,001
	Hayır	12 16,9%	2 2,8%	14 9,9%	
	Bilmiyorum	22 31,0%	10 14,0%	32 22,5%	
Hangileri probiyotik bakteridir? (Birden fazla yanıt verilebilir.)	Lactobacillus	11 15,5%	26 36,6%	37 26,1%	0,110
	Bifidobacterium	5 7,0%	10 14,1%	15 10,6%	
	Enterococcus	5 7,0%	10 14,1%	15 10,6%	
	Streptococcus	4 5,6%	11 15,5%	15 10,6%	
	Leuconostoc	2 2,8%	1 1,4%	3 2,1%	
	Pediococcus	2 2,8%	0 0,0%	2 1,4%	
	Hiçbiri	1 1,4%	0 0,0%	1 0,7%	
	Bilmiyorum	55 77,5%	37 52,1%	92 64,8%	
Probiyotik kullanımı dişeti hastalığını etkileyebilir mi?	Evet	24 33,8%	44 62,0%	68 47,9%	0,005
	Hayır	3 4,2%	3 4,2%	6 4,2%	
	Bilmiyorum	44 62,0%	24 33,8%	68 47,9%	

Postadölesan Hastada Palatal Mini Vida Destekli Hızlı Maksiller Genişletme: Olgu Sunumu

Arş.Gör. Batuhan Kuleli

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı

Özet: *Amaç: Mini vida destekli üst çene hızlı genişletme apareyleri ile postadölesan bireylerde cerrahi gereksiz üst çenede iskeletsel genişleme sağlayabilmektedir. Bu vaka çalışmasının amacı dar bir üst çeneye ve ön bölgede çapraşıklığa sahip bir hastanın mini vida destekli üst çene hızlı genişletme apareyi uygulaması ile yapılan tedavisini değerlendirmektir. Olgu: 17 yaşındaki bir kız birey üst ön dişlerindeki çapraşıklık nedeniyle kliniğimize başvurdu. Tedavi öncesinde alınan çok düşük dozlu konik hüzmeli bilgisayarlı tomografi datasından elde edilen yapay sefalometrik ve postero-anterior analizler gerçekleştirildi (SNA: 83, SNB: 78, ANB:5) İki adet mini vida damakta paramedyan bölgeye yerleştirildi ve ölçü alındı. Sonra hızlı maksiller genişletme apareyi; vidaların başlarına akrilik bir plak vasıtasıyla ve molar bantları aracılığı ile üst birinci molar dişlere simante edildi. Hyrax vidasının aktivasyonu ilk üç gün günde iki kez sonrasında günde bir kez olmak üzere yapıldı. Genişletme 24 günde tamamlandı. Başlangıçta ve tedavi ara aşamasında alınan çok düşük dozlu konik hüzmeli bilgisayarlı tomografi görüntülerinin frontal düzlemdeki verilerine göre; intermolar, nazal ve interkanin genişlikler arttı. Sonuç: Palatal mini vida destekli hızlı maksiller genişletme apareyleri iskeletsel ankraj sağlamış ve dişlerde eğilme hareketini minimize etmiştir. Ayrıca büyüme atılımı tamamlanmış postadölesan bireylerde posterior çapraz kapanışın düzeltilmesinde başarılı olmuştur.*

Anahtar Kelimeler: *Hyrax, Palatal, Genişletme, Ankraj*

Rapid Maxillary Expansion Using Palatal Mini Screws in Postadolescent Patient: Case Report

Abstract: *Aim: The mini screw aided rapid maxillary expansion appliances achieve skeletally maxillary expansion in postadolescent individuals without corticotomy. The aim of this case was to evaluate the treatment of a patient who have narrow maxilla and crowding in upper jaw with mini screw aided rapid maxillary expansion appliance. Case: A 17 year-old female referred to our department complaining about mild crowding in the maxillary anterior teeth. Cephalometric and postero anterior analysis were achieved from "synthetic radiographs" created from initial ultra low dose CBCT data (SNA: 83, SNB: 78, ANB: 5). She had class II molar relationship on the right side and class I on the left side. Two mini screws were placed paramedian region of the palate and impression was taken. Then rapid maxillary appliance was cemented on the mini screw heads via acrylic plate and on the first maxillary molars through molar bands. Activation of the hyrax screw was 2 turns a day at first 3 days after 1 turns a day. Expansion period was 24 days. According to frontal view of the both initial and progressing ultra low dose CBCT images; intermolar, nasal and intercuspid widths were increased. Conclusion: Mini screw aided rapid maxillary expansion appliances provide skeletal anchorage and minimize dental tipping in addition to this it was successful in solving posterior cross bite in patient with completed growth pattern.*

Keywords: *Hyrax, Expansion, Anchorage*

Amaç

Mini vida destekli üst çene hızlı genişletme apareyleri ile postadölesan bireylerde cerrahi gereksiz üst çenede iskeletsel genişleme sağlayabilmektedir. Bu vaka çalışmasının amacı dar bir üst çeneye ve

ön bölgede çapraşıklığa sahip bir hastanın mini vida destekli üst çene hızlı genişletme apareyi uygulaması ile yapılan tedavisini değerlendirmektedir.

Birey ve Yöntem

17 yaşındaki bir kız birey üst ön dişlerindeki çapraşıklık nedeniyle kliniğimize başvurdu. Tedavi öncesinde alınan çok düşük dozlu konik hüzmeli bilgisayarlı tomografi datasından elde edilen yapay sefalometrik ve postero-anterior analizler gerçekleştirildi (SNA: 83, SNB: 78, ANB:5) İki adet mini vida damakta paramedyan bölgeye yerleştirildi ve ölçü alındı. Sonra hızlı maksiller genişletme apareyi; vidaların başlarına akrilik bir plak vasıtasıyla ve molar bantları aracılığı ile üst birinci molar dişlere simante edildi. Hyrax vidasının aktivasyonu ilk üç gün günde iki kez sonrasında günde bir kez olmak üzere yapıldı. Genişletme 24 günde tamamlandı.

Bulgular

Başlangıçta ve tedavi ara aşamasında alınan çok düşük dozlu konik hüzmeli bilgisayarlı tomografi görüntülerinin frontal düzlemdeki verilerine göre; intermolar, nazal ve interkanin genişlikler arttı.

	RME Öncesi	RME Sonrası
Nazal Genişlik	36 mm	41.6 mm
İnterkanin Genişlik	25.4 mm	46.5 mm
İntermolar Genişlik	55.2 mm	74.1 mm

Sonuç

Palatal mini vida destekli hızlı maksiller genişletme apareyleri iskeletsel ankraj sağlamış ve dişlerde eğilme hareketini minimize etmiştir. Ayrıca büyüme atılımı tamamlanmış postadölesan bireylerde posterior çapraz kapanışın düzeltilmesinde başarılı olmuştur.

Referanslar

1. Kılıç N and Oktay H. Effects of maxillofacial disorders on pharyngeal structures and orthodontic treatment modalities. Hanbook of pharyngeal diseases Chapter 3.
2. Solow B, Skov S, Ovesen J, Norup P.V, Wildshiotz G. Airway Dimension and Head Posture. European j. Orthodontics 1996

Poster Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6435-8157

| 46

İskeletesel Sınıf III Malokluzyona Sahip Bir Hastanın Yüz Maskesi Kullanılarak Tedavisi: Olgu Sunumu

Arş.Gör. Batuhan Kuleli

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı

Özet: Bu vaka raporunda maksiller transversal darlıkla karakterize iskeletsel ve dişsel Sınıf III malokluzyona sahip hastanın McNamara tipi akrilik bonded maksiller genişletme apareyi (RME) ve yüz maskesinin kombine kullanımıyla uygulanan tedavisi sunulmuştur. Olgu: 10 yaşındaki erkek hasta kliniğimize "üst dişlerinin geride olması" şikayetiyle başvurmuştur. Yapılan klinik muayenede Sınıf III molar ilişkisi, ön çapraz kapanış ve konkav bir profile sahip olduğu tespit edildi. Sefalometrik değerlendirmede SNA: 76°, SNB:82°, U1-SN: 109.7°, IMPA: 90.3 olarak tespit edildi. Hastanın üst çenesine McNamara tipi akrilik bonded RME apareyi ve petit tip yüz maskesi uygulanmıştır. İstenilen maksiller genişletme elde edilene kadar 2 hafta günde 2 kez ve 1 hafta günde 1 kez aktive edilmiştir. RME aşaması bittikten sonra hasta yüz maskesi kullanmaya başlamıştır. Hasta 9 ay boyunca yüz maskesi kullandı. Tedavi sonunda ön çapraz kapanış düzeltildi. yüz maskesi sonunda yapılan sefalometrik değerlendirmede; SNA: 83.1°, SNB: 81°, U1-SN:111.1°, IMPA:89.4° olarak ölçüldü. Sonuç: İskeletsel Sınıf III malokluzyona sahip hastada McNamara tipi akrilik bonded RME apareyi ve yüz maskesi kullanılarak malokluziyon tedavi edilmiştir. Hastanın hem estetik hem de fonksiyonunun iyileştiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Rme, Sınıf Iı, Yüz Maskesi, Konkav

Amaç: Bu vaka raporunda maksiller transversal darlıkla karakterize iskeletsel ve dişsel Sınıf III malokluzyona sahip bir hastanın McNamara tipi akrilik bonded maksiller genişletme apareyi (RME) ve yüz maskesinin kombine kullanımıyla uygulanan tedavisi sunulmuştur.

Birey ve Yöntem: Olgu: 10 yaşındaki erkek hasta kliniğimize "üst dişlerinin geride olması" şikayetiyle başvurmuştur. Yapılan klinik muayenede Sınıf III molar ilişkisi, ön çapraz kapanış ve konkav bir profile sahip olduğu tespit edildi. Sefalometrik değerlendirmede SNA: 76°, SNB:82°, U1-SN: 109.7°, IMPA: 90.3 olarak tespit edildi. Hastanın üst çenesine McNamara tipi akrilik bonded RME apareyi ve petit tip yüz maskesi uygulanmıştır. İstenilen maksiller genişletme elde edilene kadar 2 hafta günde 2 kez ve 1 hafta günde 1 kez aktive edilmiştir. RME aşaması bittikten sonra hasta yüz maskesi kullanmaya başlamıştır. Hasta 9 ay boyunca yüz maskesi kullandı.

Bulgular: Tedavi sonunda ön çapraz kapanış düzeltildi. yüz maskesi sonunda yapılan sefalometrik değerlendirmede; SNA: 83.1°, SNB: 81°, U1-SN:111.1°, IMPA:89.4° olarak ölçüldü.

	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası
SNA	76°	83.1°
SNB	82°	81°
ANB	-6	2.1

	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası
U1-SN	109.7°	111.1°
IMPA	90.3°	89.4°

Sonuç: İskeletsel ve dişsel Sınıf III malokluzyona sahip hastada palatal minivida destekli hibrit RME apareyi ve yüz maskesi kullanılarak ön çapraz kapanış tedavi edilmiştir. Üst ve alt çene ilişkisindeki uyumsuzluk cerrahi tedaviye gereksinim olmadan düzeltilmiştir. Hastanın görüntüsünde tatmin edici bir iyileşme ve iyi bir çiğneme fonksiyonu elde edilmiştir.

Referanslar:

1. Manuel Nienkemper, Benedict Wilmes, Alexander Pauls, Dieter Drescher. Effectiveness of maxillary protraction using a hybrid hyrax –facemask combination: a controlled clinical study. Angle Orthod 2015
2. Zeinab Azamian and Farinaz Shirban. Treatment Options for Class III Malocclusion in Growing Patients with Emphasis on Maxillary Protraction. Scientifica (Cairo) 2016

Hiperestezi Bulunan Atrofik Mandibulada Mental Sinir Transpozisyonu ile Birlikte Gerçekleştirilen Dental İmplant Uygulaması

Doç.Dr. Ferhat Ayrancı¹, Arş.Gör.Dr. Ömer Uranbey¹

¹ Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

*Corresponding author: Ömer Uranbey

Özet: Giriş Hareketli protezlerin uzun süreli kullanımı ve yaşlanmanın kemik remodelasyonuna etkisi alveoler kretlerde atrofiye neden olmaktadır. Bu durum, çiğneme fonksiyonlarının ve kullanılan protezlerin uyumunun bozulmasına, ağızda yangı ve hiperestezi gibi semptomlara ve bazen patolojik fraktürlere sebep olabilir. Uygun vakalarda sinir transpozisyon cerrahisi ve implant rehabilitasyonu ile atrofik mandibulalarda bu komplikasyonların insidansı azaltılabilmektedir. Olgu Sunumu 63 yaşında kadın hasta kliniğimize sağ foramen mentale çevresindeki bölgede ağrı şikayeti ile başvurdu. Yapılan klinik muayenede ağız içi palpasyonda keskin ağrıya neden olan tetik noktaları tespit edildi. Ağrının hareketli protezin fonksiyonu esnasında başladığı ancak protezin kullanılmadığı süreçte de devam ettiğinin öğrenilmesi üzerine Trigeminal sinirde nöropati durumu değerlendirildi. Radyolojik muayenede mandibula posterior alveoler kretlerde ilerlemiş rezorpsiyon izlendi. Dental volümetrik tomografi incelemesinde bilateral olarak mental sinir traselerinin kretin hemen 2 mm inferiorunda yer aldığı ve insiziv dalını da içeren anterior lup gözlemlendi. Piezocerrahi ile sağ mental sinirin inferiora transpozisyonu ve implant rehabilitasyonu post operatif 2 aylık dönemde semptomların azalması ve hipoestezi ile sonuçlandı. Sonuç Sinir transpozisyonu cerrahisi; ileri derece atrofik kretlerde, mental foramenin superiorunda yer aldığı durumlarda, hareketli protezlerle tetiklenen hiperestezi vakalarında gerekli olan preprotetik ve terapötik bir aşamadır.

Anahtar Kelimeler: İmplant Cerrahisi, Mental Sinir, Sinir Transpozisyonu

Dental Implant Placement in Conjunction With Mental Nerve Transposition in Atrophic Mandible With Hyperesthesia

Abstract: Introduction Long-term use of removable prostheses and the effect of aging on bone remodeling cause atrophy of alveolar crests. This may cause disfunction on chewing and the disharmony of the used prostheses, symptoms such as inflammation and hyperesthesia in the mouth, and rarely pathological fractures occur. In appropriate cases, nerve transposition surgery and implant rehabilitation can reduce the incidence of these complications in atrophic mandibles. Case Report A 63-year-old female patient was admitted to our clinic with the complaint of pain in the area around the right foramen mentale. Trigger points causing sharp pain on palpation were detected in the clinical examination. When it became apparent that the pain started during the function of the removable prosthesis but continued during the time when the prosthesis was not used, a neuropathy of the trigeminal nerve was investigated. Radiological examination evaluated the advanced resorption was observed in the posterior alveolar crests of the mandible. Dental volumetric tomography examination localised bilateral mental nerve tracts 2 mm inferior to the alveolar ridge and observed an anterior loop including the incisive branch. Inferior transposition of the right mental nerve and implant rehabilitation with piezosurgery resulted in reduction of symptoms and hypoesthesia in the post-operative 2 months. Discussion Nerve transposition surgery is a preprosthetic and therapeutic stage required in severely atrophic crests, in cases where the mental foramen is located superiorly or in cases of hyperesthesia triggered by removable prostheses.

Keywords: Implant Surgery, Mental Nerve, Nerve Transposition

Introduction

Long-term use of removable prostheses and the effect of aging on bone remodeling cause atrophy of alveolar crests. This may cause disfunction on chewing and the disharmony of the used prostheses, symptoms such as inflammation and hyperesthesia in the mouth, and rarely pathological fractures occur. In appropriate cases, nerve transposition surgery and implant rehabilitation can reduce the incidence of these complications in atrophic mandibles.

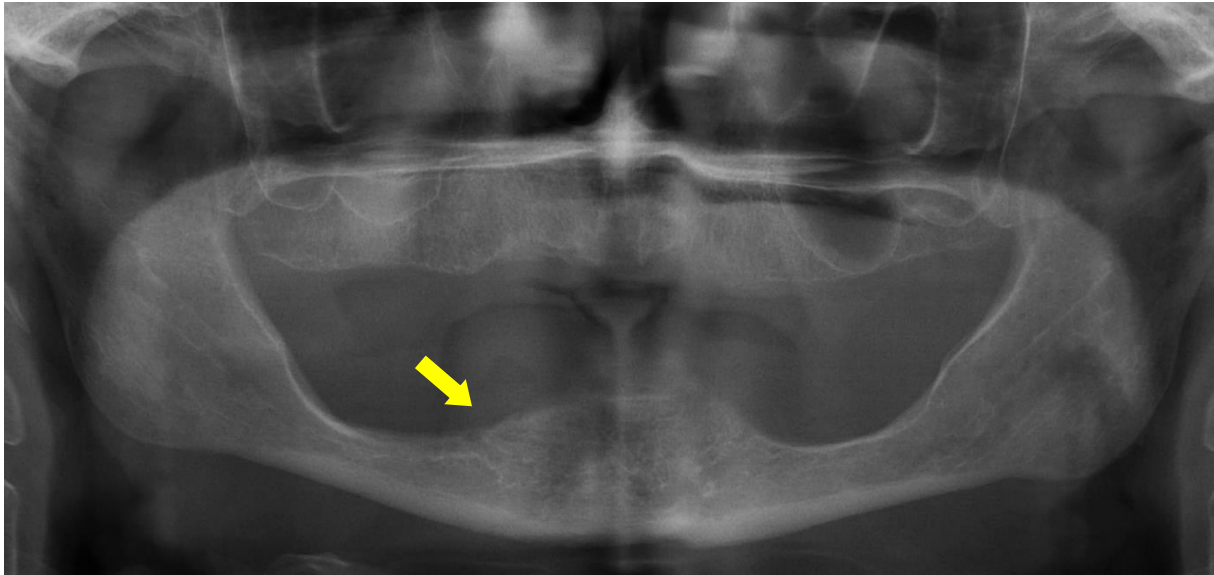


Figure 1: The preoperative view of the mental nerve is located right below the alveolar crest in premolar area.

Case Report

A 63-year-old female patient was admitted to our clinic with the complaint of pain in the area around the right foramen mentale. Trigger points causing sharp pain on palpation were detected in the clinical examination. When it became apparent that the pain started during the function of the removable prosthesis but continued during the time when the prosthesis was not used, a neuropathy of the trigeminal nerve was investigated. Radiological examination evaluated the advanced resorption was observed in the posterior alveolar crests of the mandible. Dental volumetric tomography examination localised bilateral mental nerve tracts 2 mm inferior to the alveolar ridge and observed an anterior loop including the incisive branch. Lingualized full-thickness incision performed on the alveolar crest carefully, the mental nerve was identified and dissected from the surrounding tissues.

Inferior transposition of the right mental nerve with piezosurgery was performed before the implant placement at anterior region of mandible.

The process resulted in reduction of symptoms and hypoesthesia in the post-operative 2 months.

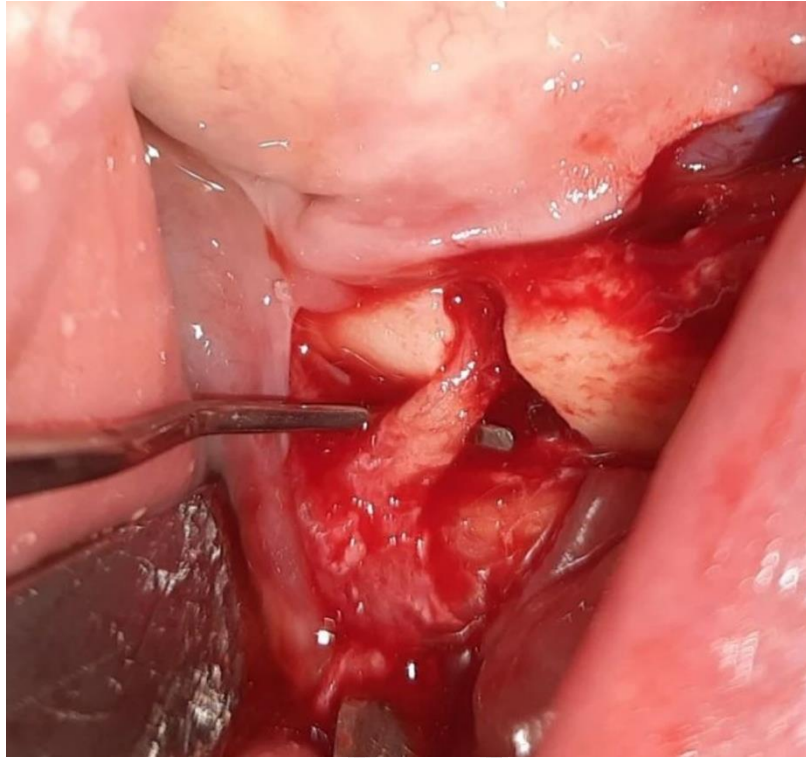


Figure 2: Retracting of the mental nerve and performing a submental osteotomy

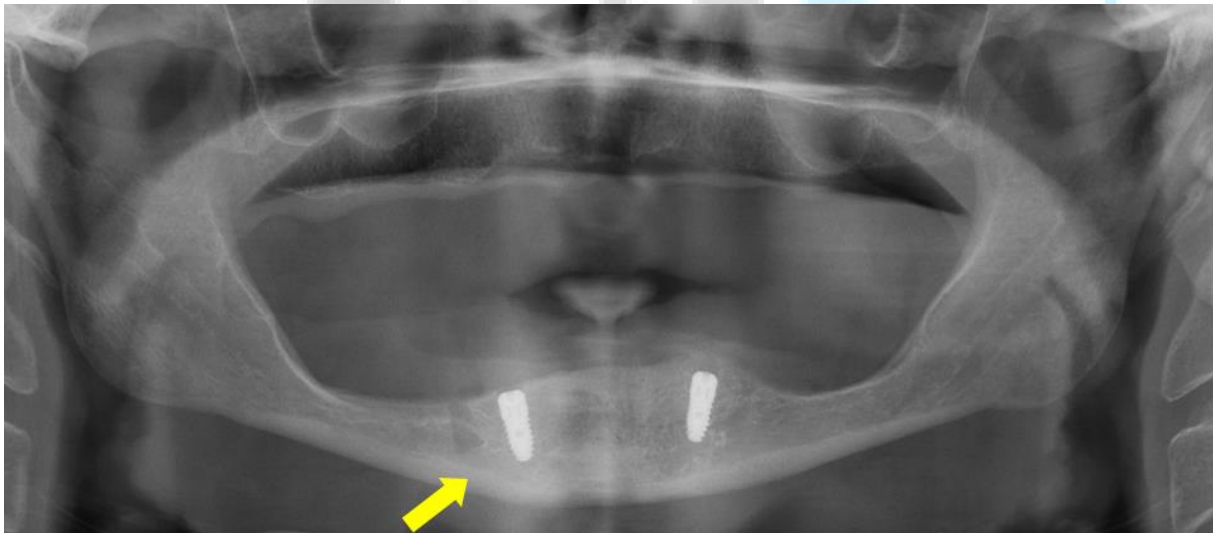


Figure 3: After the transposition, the inferior positioning of the mental nerve and the osteotomy line are visible.

Conclusion

Nerve transposition surgery is a preprosthetic and therapeutic stage required in severely atrophic crests, in cases where the mental foramen is located superiorly or in cases of hyperesthesia triggered by removable prostheses. In cases where the bone is cut with rotary instruments and burs, trauma to the nerve tissue due to high compression and temperature is inevitable.

The high success of ultrasonic osteotomies in this procedure has been reported in the literature.

Prolongation of the operation time and excessive aerosol formation have been reported as disadvantages of this method.

We transposed the mental nerve trunk inferiorly using piezosurgery.

We achieved a positive result in terms of neuro-sensory function of the mental nerve with the disappearance of the hyperesthesia at the 2nd month and the paresthesia at the 4th month post-operatively.

References

1. Sakkas, Nikolaos et al. "Transposition of the mental nerve by piezosurgery followed by postoperative neurosensory control: a case report." *The British journal of oral & maxillofacial surgery* vol. 46,4 (2008): 270-1. doi:10.1016/j.bjoms.2007.06.005
2. Vercellotti, T et al. "The piezoelectric bony window osteotomy and sinus membrane elevation: introduction of a new technique for simplification of the sinus augmentation procedure." *The International journal of periodontics & restorative dentistry* vol. 21,6 (2001): 561-7.
3. Metzger, Marc Christian et al. "Inferior alveolar nerve transposition--an in vitro comparison between piezosurgery and conventional bur use." *The Journal of oral implantology* 32 1 (2006): 19-25 .
4. Lambrecht, J Thomas. "Intraorale Piezo-Chirurgie" [Intraoral piezo-surgery]. *Schweizer Monatsschrift fur Zahnmedizin = Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie = Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia* vol. 114,1 (2004): 28-36.
5. Küçükkurt, S., Biçer Aytuğar, T., 2018. Inferior Alveolar Nerve Transposition In Conjunction With Dental Implant Placement. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2017.. <https://doi.org/10.17567/ataunidfd.285591>
6. Ferrigno, Nicola et al. "Inferior alveolar nerve transposition in conjunction with implant placement." *The International journal of oral & maxillofacial implants* vol. 20,4 (2005): 610-20.

Sendromik Olmayan Bir Hastada Görülen Multipl Radiküler Kistler; Nadir Bir Vaka Raporu

Doç. Dr. Ferhat Ayrancı¹, Arş.Gör.Dr. Ömer Uranbey¹

¹ Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

*Corresponding author: Ömer Uranbey

Özet: Giriş Enflamatuvar odontojenik kistler içerisinde bulunan radiküler kist etyolojisinde çürük yada travma sonrası pulpa nekrozu olan devital dişlerde görülür. Her iki çenede de oldukça sık görülen ve enfekte olmadığı sürece asemptomatik olarak bulunan iltihabi lezyonlardır. Kistler doğası gereği çevre dokularda yıkıma ve yer değişikliğine neden olarak büyürler. Teşhis ve tedavide geç kalındığı durumlarda oldukça büyük boyutlara ulaşabilen bu kistler bulunduğu bölgedeki komşu vital dokuların morbiditesini büyük ölçüde etkilemektedir. Olgu Sunumu 60 yaşında bir erkek hasta kliniğimize sağ üst posterior diş bölgesinde hafif ağrı ve cerahat akıntısı şikâyeti ile başvurdu. Klinik muayenede; sağ tarafta 13 ila 18, sol tarafta 23 ila 28 numaralı dişler arasında superiorda maksiller sinüse uzanan, bilateral, vestibül bölgeye doğru ekspansiyon yapan kitleler tespit edildi. Sağ üst bölgeden yapılan ponksiyon sonrası kan ile karışık kist sıvısı aspire edildi. Yapılan radyolojik değerlendirilme sonrası sol mandibular bölgede de mental foramen hizasında 1.12 x 2.74 cm boyutlarında üçüncü bir kist tespit edildi. Dental volümetrik tomografi ile mental sinir, inferior alveoler sinir, maksiller sinüs gibi vital dokular ile kistlerin ilişkileri değerlendirildikten sonra takipli cerrahiler sonrası enükleasyonlar tamamlandı. Postoperatif 4 aylık takip; maksillada herhangi bir oroantral fistül oluşmadan intakt iyileşme ve sol mandibulada mental sinirde düşük dereceli parestezi ile sonuçlandı. Sonuç Mevcut vakamızda sadece bir lezyon semptomu neden olup hasta tarafından fark edilmişken, diğer kistik lezyonlar oldukça büyük olmasına rağmen asemptomatik şekilde tesadüfen tespit edilmiştir. Büyük kistlerin enükleasyonları sonrası; sinir paretezileri, sinüs patolojileri, çene kırıkları gibi komplikasyonlar prognozu olumsuz etkilemekte olup düzenli Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kontrollerinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Radiküler Kist, Multipl Kistler, Enükleasyon

Multiple Radicular Cysts Seen in a Non-Syndromic Patient; a Rare Case Report

Abstract: Introduction Radicular cysts are one of the inflammatory odontogenic cysts which occurring in devital teeth with pulp necrosis after caries or trauma. They are inflammatory lesions that are quite common in both jaws and are asymptomatic unless they are infected. Cysts naturally expands by causing destruction and displacement of surrounding tissues. These cysts highly affect the morbidity of neighboring vital tissues in the region which can reach very large sizes in cases where diagnosis and treatment are delayed. Case Report A 60-year-old male patient applied to our clinic with the complaint of mild pain and pus discharge in the right upper posterior tooth region. In clinical examination; masses extending bilaterally between teeth number 13 to 18 on the right and 23 to 28 on the left, superiorly to the maxillary sinus and expanding towards the vestibule region were detected. The cyst fluid mixed with blood was aspirated after the puncture from the right upper region. After the radiological evaluation, a third cyst with the dimensions of 1.12 x 2.74 cm was detected at the level of the mental foramen in the left mandibular region. After evaluating the relationships between cysts and vital tissues such as mental nerve, inferior alveolar nerve, maxillary sinus with dental volumetric tomography, enucleations were completed after follow-up surgeries. Postoperative 4-month follow-up resulted in intact healing without any oroantral fistula in the maxilla and low-grade paresthesia of the mental nerve in the left mandible. Discussion In our current case, only one lesion was symptomatic and noticed by the patient, while the other cystic lesions, although quite large, were detected asymptotically by chance. Complications such as nerve paresthesias, sinus pathologies, jaw fractures after

enucleation of large cysts, adversely affect the prognosis, and the importance of regular Oral and Maxillofacial Surgeon controls becomes evident.

Keywords: Radicular Cyst, Multipl Cysts, Enucleation

Introduction

Radicular cysts are one of the inflammatory odontogenic cysts which occurring in devital teeth with pulp necrosis after caries or trauma. They are inflammatory lesions that are quite common in both jaws and are asymptomatic unless they are infected. Cysts naturally expands by causing destruction and displacement of surrounding tissues. These cysts highly affect the morbidity of neighboring vital tissues in the region which can reach very large sizes in cases where diagnosis and treatment are delayed.

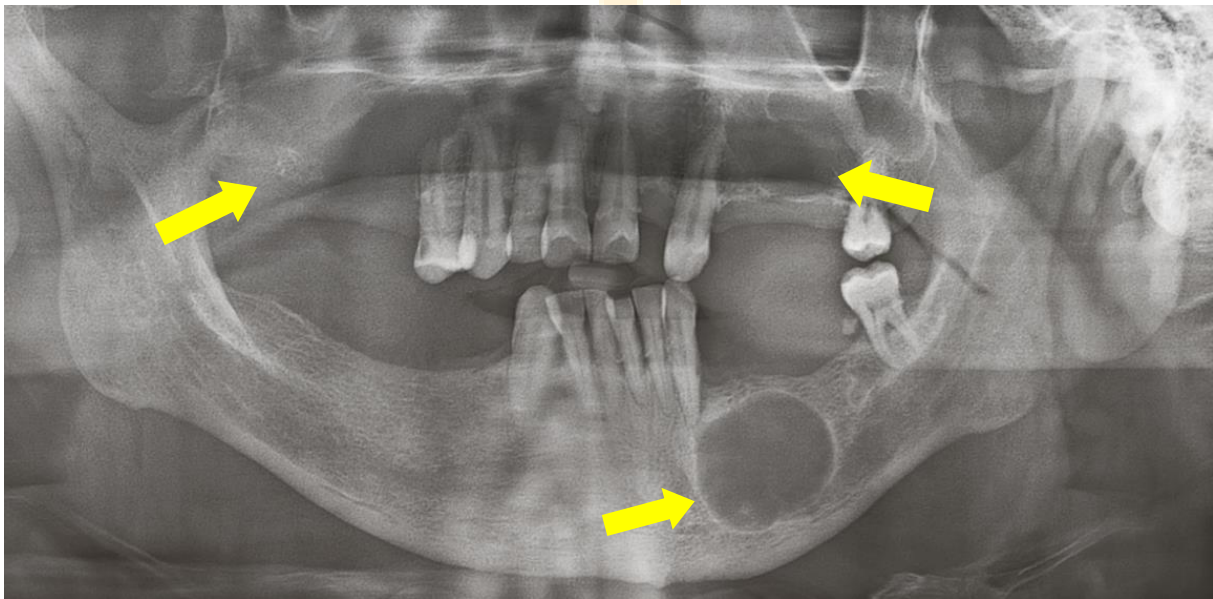


Figure 1. Preoperative panoramic radiograph of patient (arrows points detected cysts)

Case Report

A 60-year-old male patient applied to our clinic with the complaint of mild pain and pus discharge in the right upper posterior tooth region. In clinical examination; masses extending bilaterally between teeth number 13 to 18 on the right and 23 to 28 on the left, superiorly to the maxillary sinus and expanding towards the vestibule region were detected. The cyst fluid mixed with blood was aspirated after the puncture from the right upper region. After the radiological evaluation, a third cyst with the dimensions of 1.12 x 2.74 cm was detected at the level of the mental foramen in the left mandibular region. After evaluating the relationships between cysts and vital tissues such as mental nerve, inferior alveolar nerve, maxillary sinus with dental volumetric tomography, surgery operations planned for each cysts separately due to the patient's cardiovascular situation (Coumadinized).

After the surgery of the first cyst, postoperative severe hematoma emerged as a result of poor hemostasis. Subsequently, the bleeding focus on the flap were cauterized on the postoperative 3rd day.

Combined antibiotics has prescribed for prevention of infection in hematoma that located into maxillary sinus. Enucleations were completed after follow-up surgeries starting from the symptomatic lesion. Postoperative 4-month follow-up resulted in intact healing without any oroantral fistula in the maxilla and low-grade paresthesia of the mental nerve in the left mandible.

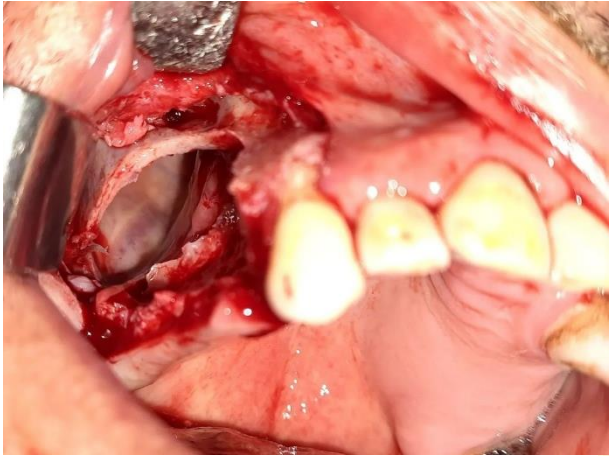


Figure 2: Maxillary sinus ostium control after cyst enucleation



Figure 3: Primary closure of the cyst cavity and maxillary sinus and obtaining hemostasis



Figure 4: 3D reconstruction of the lesions and destruction at the bone from lateral and coronal plane



Figure 5: Cyst fluid mixed with blood obtained after aspiration

Conclusion

There are options such as marsupialization and surgical decompression before cystotomy which depending on the size, location and chronicity of the cyst, but these procedures are generally suitable for pediatric patients.

In our case, direct surgical enucleations were performed because the patient were advanced age and did not accept a long treatment process.

Only one lesion was symptomatic and noticed by the patient, while the other cystic lesions, although quite large, were detected asymptotically by chance.

Complications such as nerve paresthesias, sinus pathologies, jaw fractures after enucleation of large cysts, adversely affect the prognosis, and the importance of regular Oral, Dental and Maxillofacial Surgeon controls becomes evident.

References

1. Altunsoy, E., Çevik, T., Görler, O., 2017. Maksiller Sinüsü İçine Alan Geniş Ve Enfekte Radiküler Kist: Vaka Raporu. Cumhuriyet Dental Journal 12–12.. <https://doi.org/10.7126/Cumudj.307235>
2. Joshi, Niyanta S.; Sujan, S. G.; Rachappa, M. M.. An Unusual Case Report Of Bilateral Mandibular Radicular Cysts. Contemporary Clinical Dentistry 2(1):P 59-62, Jan–Mar 2011. | DOI: 10.4103/0976-237X.79295
3. Deshmukh, Jeevanand Et Al. “Giant Radicular Cyst Of The Maxilla.” BMJ Case Reports Vol. 2014 Bcr2014203678. 2 May. 2014, Doi:10.1136/Bcr-2014-203678
4. Deshmukh, J., Shrivastava, R., Bharath, K.P., Mallikarjuna, R., 2014. Giant Radicular Cyst Of The Maxilla. BMJ Case Reports 2014, Bcr2014203678–B.. <https://doi.org/10.1136/Bcr-2014-203678>
5. Tian, Fu-Cong Et Al. “Management Of Large Radicular Lesions Using Decompression: A Case Series And Review Of The Literature.” Journal Of Endodontics Vol. 45,5 (2019): 651-659. Doi:10.1016/J.Joen.2018.12.014
6. De Souza Batista, Victor Eduardo Et Al. “Treatment of a Large Radicular Cyst.” The Journal of craniofacial surgery vol. 26,5 (2015): e454-5. doi:10.1097/SCS.0000000000001635

Spermatogenez Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Dr. Öğretim Üyesi Rabia Edibe Parlar Köprülü
İstanbul Medipol Üniversitesi

Özet: Spermatogonyumların olgun sperm hücrelerine dönüştüğü bir süreç olan spermatogenez, hormon bağımlı hücresel bir süreçtir. apoptozisi de içeren, hormon bağımlı kompleks bir hücresel gelişim sürecidir. Steroid hormonlarının etkisi altında gelişen testiküler stem hücrelerinin mitoz, mayoz ve haploid spermatidlerinin farklılaşması ile spermatozoa ürettiği ve nihayetinde apoptoz ile sonuçlanan karmaşık bu süreç erkeğin sağlıklı ilerleyen fertil yaşamı boyunca devam eden bir döngüdür. Seminer tübüller, peritübüler miyoid hücreler, sertoli hücresi, leydig hücresi, germ ve kan testis bariyeri süreçte rol olan önemli testiküler hücre ve yapılardır. Ejaküle edilmiş insan spermatozoasının, parçalanmış veya sınırlanmış kromatinli düzensiz, büyümüş veya parçalanmış çekirdekler, kümelenmiş organellere sahip sitoplazma, Bcl-x, p53 varlığı, bozulmuş mitokondriyal membran potansiyeli ve kaspaz aktivasyonu gibi apoptoz için tipik özellikler gösterdiği gösterilmiştir. Güncel spermatogenez tedavisinde apoptoza sürükleyen ikincil nedenlerin ortadan kalkması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Spermatogenez, Testis, Ajan

Current Approaches in Spermatogenesis Treatment

Abstract: Spermatogenesis, a process by which spermatogonia develop into mature sperm cells, is a hormone-dependent cellular process. It is a complex hormone-dependent cellular development process, including apoptosis. This complex process, in which testicular stem cells that develop under the influence of steroid hormones produce spermatozoa by differentiation of mitosis, meiosis and haploid spermatids, and ultimately result in apoptosis, is a cycle that continues throughout the healthy and fertile life of the man. Seminar tubules, peritubular myoid cells, sertoli cell, leydig cell, Germ and blood testicular barrier are important testicular cells and structures that play a role in the process. It has been shown that ejaculated human spermatozoa show features typical for apoptosis, such as disordered, enlarged or fragmented nuclei with fragmented or delimited chromatin, cytoplasm with clustered organelles, presence of Bcl-x, p53, impaired mitochondrial membrane potential, and caspase activation. In the current treatment of spermatogenesis, it is aimed to eliminate the secondary causes leading to apoptosis.

Keywords: Spermatogenesis, Testis, Agent

1. GİRİŞ

İnfertilite korunma olmaksızın 12 ay süre geçmesine rağmen çocuk sahibi olamama durumudur ve çiftlerin %15'inde görülmektedir¹. İnfertilite ile karşı karşıya kalan çiftlerin %50'sinde erkek faktöründen kaynaklandığı öne sürülmektedir². Üreme sisteminin her adımında fonksiyonel bir sistem vardır. Bu sistemin kimyasal maddeye maruziyeti kusurlara, sperm kalitesinin düşüşüne ve toksisite sonucu infertilitenin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır^{3,4}. Ortaya çıkan bu problemlerin kaynağına inip mekanizmalarının tespiti ve tedavisi için yeni stratejiler geliştirilmektedir.

1.1. Spermatogenez

Erkeğin aktif cinsel yaşamı boyunca ön hipofiz bezinden gonadotropik hormonlarının uyarılması sonucu testis seminer tübüllerinde olgun sperm hücresi oluşum sürecine spermatogenez denmektedir^{5,6}.

Puberteyle başlayıp yaşlanma ile yavaşlayan bu süreçte olgun sperm hücrelerini germ hücreleri oluşturmaktadır. Spermatogonyumlar mitoz ve mayoz süreçleri geçirir ve ardından spermin olgun hale ulaştığı spermiyogenez evrelerinden geçer⁵. Süreçte testiküler yapılar; germ hücreleri, sertoli hücreleri, mylodi hücrelerine rol almaktadır⁶.

Başlıca endokrin salgı testosteron, leydig hücrelerince sentez edilir. Testisin endokrin salgısı olan testosteron leydig hücrelerince sentez edilirlen, ekzokrin fonksiyonu olan sperm üretmede hipofizin ön lobundan salgı edilen folikül stimüle edici (FSH) hormon sorumludur. FSH sertoli hücrelerini etkiler ve androjen bağlayıcı proteinin sentez ve salınımını stimüle eder. Daha sonra ABP salgılanan testosteron ile bağlanıp tübüle salınır. Her aşamada büyük rol alan sertoli hücreleri hipofizden FSH salınımını inhibe eden inhibinin salgılanmasından da sorumludur. Testosteron FSH, AGP dışında LH da spermatogenezde aktif rol alır^{7,8}.

1.1.1. Çinko

Çinko, çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip olan bir elementtir. Zn^{2+} 200'den fazla Zn-metalloenzimi düzenler, DNA replikasyonu, RNA transkripsiyonu ve proteinlerin işleyişinde, hücre bölünmesinde ve stabilitesinde çok önemli rollere sahiptir⁹. Çinko, deri, göz, beyin, pankreas ve böbrek gibi birçok organda yüksek konsantrasyonlarda bulunurken, immün sistem destekleyicisi olarak da görev alır. Bunun yanı sıra hücrelerin sağlıklı bir şekilde büyüüp çoğalmalarını desteklediği ve cinsel sağlığı korumada etkili olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır^{10,11}. Çinko, beyinden salgılanan ve metabolizmayı ve vücut gelişimini etkileyen tiroid salgılayan hormon uyarımı oluşturur. Düşük çinko seviyelerinin testosteron seviyelerini etkilediği çalışmalarda görülmüştür¹². Sperm fonksiyonlarının normal işlemesi ve döllenme sürecinin tamamlanabilmesi için plazmada yeterli Zn^{2+} bulunması gereklidir. Bunun yanı sıra istenmeyen derecede yüksek olması durumunda da toksik etki gösterip sperm kalitesini düşürmektedir¹³. Yapılan çalışmalardan elde edilen verilerden erkek üreme sağlığı için Zn iyonlarının önemini ortaya koymaktadır^{14,15}.

1.1.2. Omega-3

Doymamış yağ asitleri olan omega-3 yağ asitleri, insan sağlığı için birçok faydaya sahiptir. Bu zamana kadar birçok hastalığın tedavisinde detaylı olarak araştırılmış ve halen araştırılmakta olan besin gruplarındandır¹⁶. Yapılan çalışmalarda omega-3'ün antiinflamatuvar, antiapoptotik ve antioksidan etkileri olduğu kanıtlanmıştır¹⁷. Kardiyak ve hepatik katalazları önemli derece regüle eden omega-3, T2DM'li hastalarda da antioksidan seviyelerinde istenilen ciddi yükselmelere fayda sağlamaktadır¹⁸. Sıçanlarda yapılan üreme fonksiyon çalışmalarında yararlı etkileri olduğu kanıtlanan omega-3, insülin direncine karşı diyabet tedavisinde kombine edilebilecek desteklerdendir¹⁹. Doymamış yağ asitlerinin semen konsantrasyonunu arttırdığı sperm kalitesine, morfolojik yapısına ve hareketliliğine olumlu etkilerinin olduğu başka çalışmalarda gösterilmiştir²⁰.

1.1.3. Vit-C/E

Vitamin E zarlarda ve lipoproteinlerde bulunan hidrofobik bir antioksidandır. C vitamini ise hidrofil yapısıyla istenmeyen radikalleri temizleyen asit yapıda bir moleküldür¹⁸. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki E ve C vitaminlerinin kolektif bir çalışma içindedir; E vitaminin tokoferoksil radikale oksitlenmesinin ardından c vitamini tarafından indirgenmektedir²¹.

Reaktif oksijen türleri hücrelerde belirli moleküllere zarar vermek suretiyle hücresel fonksiyonların bozulmasına sebep olur. Aynı zamanda membranda bulunan doymamış yağ asitlerine zarar vererek hücre bütünlüğüne zarar vermektedir²². Yapısında yüksek oranda doymamış yağ asidi içeren testis hücreleri oksidan varlığında savunmasızdır. Spermatogenezin temelinde bulunan testis fizyolojisinin bozulması dolaylı/doğrudan sürece zarar vermektedir²³. Vit-C/E kullanımı antioksidan etkileri ve çalışma mekanizmaları ile spermatogeneze olumlu katkıda bulunabilir.

1.1.4. Karnitin

Trimetillenmiş bir aminoasit olan L-karnitin, ekzojen alınabileceği gibi, başka bir aminoasit olan lisinden metilasyon yolu ile endojen bir şekilde de sentez edilebilir. Yapısında barındırdığı uzun zincirli yağ asitleri sayesinde membrandan kolaylıkla difüze olup mitokondride enerji üretimi ve oksidasyonda rol almaktadır²⁴. Erkeklerde duktus epididimisinde üretilen bu aminoasit, testis harabiyet hastalıklarında

düşük seviyelerde ölçümlenir²⁵. Genelde etki yeri epididimis olan L-karnitin sperm hareketliliği, motilitesi ve kalitesini arttırdığı düşünülmektedir ve bu sayede fertilizasyonda önemli bir rolü vardır²⁶. Aktif taşıma yoluyla taşınan L-karnitin spermatozoa tarafından pasif difüzyonla alınmasına kadar seminifer tübülleri seroli hücreleri ve lüminal epitelleri yer alır. Spermatozoa L-karnitini enerji kaynağı olarak kullanması sonucu asıl enerji metabolizmasını fertilizasyona saklayabilir²⁷.

1.1.5. Vinkamin

Monoterpen bir alkoloid olan vincamin, antioksidan, antienflamatuvar etkilere sahip olduğu²⁸, bunama ve hafıza bozukluklarını iyileştirdiği tespit edilmiştir²⁹. Aynı zamanda trombosit agregasyonunu azaltır ve B-hücre disfonksiyonunu iyileştirir³⁰. Nrf2-HO-1 seviyelerinde artışa sebep olup MDA, MPO seviyelerinde istenilen azalmalara sebep olarak enflamatuvar kaskadı engellemiştir³¹. Proinflamatuvar sitokin seviyeleri yoluyla hücre dışı sinyal yollarının zayıflaması ve MAPK (ERK1/2, JNK, p38)–NF-κB hücre içi sinyalinin baskılanması yoluyla renal IRI'yi hafifletmektedir³². Yapılan çalışmalarda sahip olduğu antioksidan etki sayesinde diyabete bağlı gelişen spermatogenez bozukluklarında iyileştirici etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir⁶.

1.1.6. Karoten

Diyet karotenoidlerinden biri olan β-karoten başlıca havuç, ıspanak, mangoda bulunan A vitamininin öncülerindendir³³. Göz sağlığı, immün sistem, embriyonik gelişim, kardiyovasküler hastalıklar da yararlı etkileri kanıtlanmıştır^{34,35}. Minimum etki dozunda alındığında retinol biyoyararlanımını önemli ölçüde artırır. Foliküler gelişim ve beraberinde oosit olgunlaşma sürecine faydaları vardır³⁶. Yapılan çalışmalarda β-karoten takviyesi ile, progesteron üretimindeki artışın antioksidan seviyesini arttırması yoluyla olabileceği öne sürülmüştür³⁷ ve sahip olduğu bu çok güçlü antioksidatif etkileri sebebiyle spermatogenez bozuklukları da koruyucu ajan olarak kullanılabileceği gösterilmiştir^{38,39}.

KAYNAKLAR:

1. Mosher WD. Reproductive Impairments In The United States, 1965-1982. Vol 22.; 1985.
2. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. The Lancet. 2021;397(10271):319-333. doi:10.1016/S0140-6736(20)32667-2
3. Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2010;365(1546):1697-1712. doi:10.1098/rstb.2009.0206
4. Priskorn ZS, Juul L. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. Physiol Rev. 2016;96:55-97. doi:10.1152/physrev.00017.2015.-It
5. Dogantekin E, Özcan S. AND_18_66_183_187.
6. Parlar Köprülü RE, Okur ME, Kolbaşı B, Keskin İ, Ozbek H. Effects of Vincamine on Testicular Dysfunction in Alloxan-induced Diabetic Male Rats. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2023;21(1). doi:10.5812/ijpr-132265
7. Chowdhury Ak. Dependence Of Testicular Germ Cells On Hormones: A Quantitative Study In Hypophysectomized Testosterone-Treated Rats.
8. O'Shaughnessy PJ, Monteiro A, Verhoeven G, De Gendt K, Abel MH. Effect of FSH on testicular morphology and spermatogenesis in gonadotrophin-deficient hypogonadal mice lacking androgen receptors. Reproduction. 2010;139(1):177-184. doi:10.1530/REP-09-0377
9. Chvapil M. Pergamon Press Printed in Great Britain New Aspects In The Biological Role Of Zinc: A Stabilizer Of Macromolecules And Biological Membranes. Vol 13.; 1973.
10. Frederickson CJ, Koh JY, Bush AI. The neurobiology of zinc in health and disease. Nat Rev Neurosci. 2005;6(6):449-462. doi:10.1038/nrn1671
11. Zhao CY, Tan SX, Xiao XY, Qiu XS, Pan JQ, Tang ZX. Effects of dietary zinc oxide nanoparticles on growth performance and antioxidative status in broilers. Biol Trace Elem Res. 2014;160(3):361-367. doi:10.1007/s12011-014-0052-2

12. Yan M, Hardin K, Ho E. Differential response to zinc-induced apoptosis in benign prostate hyperplasia and prostate cancer cells. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2010;21(8):687-694. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.04.002
13. Björndahl L, Kvist U. A model for the importance of zinc in the dynamics of human sperm chromatin stabilization after ejaculation in relation to sperm DNA vulnerability. In: *Systems Biology in Reproductive Medicine*. Vol 57. ; 2011:86-92. doi:10.3109/19396368.2010.516306
14. Allouche-Fitoussi D, Breitbart H. The role of zinc in male fertility. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):1-15. doi:10.3390/ijms21207796
15. Chu DS. Zinc: A small molecule with a big impact on sperm function. *PLoS Biol*. 2018;16(6). doi:10.1371/journal.pbio.2006204
16. Hasan MM, El-Shal AS, Mackawy AMH, et al. Ameliorative effect of combined low dose of Pioglitazone and omega-3 on spermatogenesis and steroidogenesis in diabetic rats. *J Cell Biochem*. 2020;121(2):1524-1540. doi:10.1002/jcb.29388
17. Uygur R, Aktas C, Tulubas F, et al. Protective effects of fish omega-3 fatty acids on doxorubicin-induced testicular apoptosis and oxidative damage in rats. *Andrologia*. 2014;46(8):917-926. doi:10.1111/and.12173
18. Tabei SMB, Fakher S, Djalali M, et al. Effect of vitamins A, E, C and omega-3 fatty acids supplementation on the level of catalase and superoxide dismutase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bratislava Medical Journal*. 2015;116(2):115-118. doi:10.4149/BLL_2015_022
19. Yan L, Bai XL, Fang ZF, Che LQ, Xu SY, Wu D. Effect of different dietary omega-3/omega-6 fatty acid ratios on reproduction in male rats. *Lipids Health Dis*. 2013;12(1). doi:10.1186/1476-511X-12-33
20. Razavi S, Hashemi F, Khadivi F, Bakhtiari A, Mokhtarian A, Mirzaei H. Improvement of Rat Sperm Chromatin Integrity and Spermatogenesis with Omega 3 following Bleomycin, Etoposide and Cisplatin Treatment. *Nutr Cancer*. 2021;73(3):514-522. doi:10.1080/01635581.2020.1757128
21. Liu D, Shi J, Colina Ibarra A, Kakuda Y, Jun Xue S. The scavenging capacity and synergistic effects of lycopene, vitamin E, vitamin C, and β -carotene mixtures on the DPPH free radical. *LWT*. 2008;41(7):1344-1349. doi:10.1016/j.lwt.2007.08.001
22. Mishra M, Acharya UR. Protective action of vitamins on the spermatogenesis in lead-treated Swiss mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2004;18(2):173-178. doi:10.1016/j.jtemb.2004.03.007
23. Vaca C, Harms-Ringdahl M. Interaction of Lipid Peroxidation Products with DNA. A Review. Vol 195.; 1988.
24. oberenz J, Hirche F, Keller U, Eder K. Pivalate lowers litter sizes and weights in female rats independent of its effect on carnitine status. *Reproductive Toxicology*. 2007;24(1):83-88. doi:10.1016/j.reprotox.2007.03.011
25. Lewin LM, Shalev DP, Weissenberg R, Soffer Y. Carnitine and acylcarnitines in semen from azoospermic patients. *Fertil Steril*. 1981;36(2):214-218. doi:10.1016/s0015-0282(16)45681-5
26. Costa M, Canale D, Filicori M, D'Iddio S, Lenzi A. L- carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. *Andrologia*. 1994;26(3):155-159. doi:10.1111/j.1439-0272.1994.tb00780.x
27. Ramadan LA, Abd-Allah ARA, Aly HAA, Saad-El-Din AA. Testicular Toxicity Effects Of Magnetic Field Exposure And Prophylactic Role Of Coenzyme Q10 And L-Carnitine In Mice. *Pharmacol Res*. 2002;46(4). doi:10.1016/S1043-6618(02)00171-8
28. Ghosh S, Suryawanshi SA. Effect of Vinca rosea extracts in treatment of alloxan diabetes in male albino rats. *Indian J Exp Biol*. 2001;39(8):748-759.

29. Al-Rashed S, Baker A, Ahmad SS, et al. Vincamine, a safe natural alkaloid, represents a novel anticancer agent. *Bioorg Chem.* 2021;107:104626. doi:10.1016/j.bioorg.2021.104626
30. Aboelnaga SMH. Evaluation of the Antihyperlipidemic and Antioxidant Effects of *Catharanthus roseus* Extracted from *Vinca minor* in Diabetic Rats. *J Pharm Res Int.* 2021;33(2):1-13. doi:10.9734/jpri/2021/v33i231142
31. Du T, Yang L, Xu X, et al. Vincamine as a GPR40 agonist improves glucose homeostasis in type 2 diabetic mice. *Journal of Endocrinology.* 2019;240(2):195-214. doi:10.1530/JOE-18-0432
32. Sharifi-Rad M, Lankatillake C, Dias DA, et al. Impact of natural compounds on neurodegenerative disorders: From preclinical to pharmacotherapeutics. *J Clin Med.* 2020;9(4). doi:10.3390/jcm9041061
33. Johnson EJ, Mayer J. Tufts University, 1096-Clinical Care. Vol 5.; 2002.
34. Boon CS, McClements DJ, Weiss J, Decker EA. Factors influencing the chemical stability of carotenoids in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010;50(6):515-532. doi:10.1080/10408390802565889
35. Fiedor J, Burda K. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients.* 2014;6(2):466-488. doi:10.3390/nu6020466
36. De Bie J, Langbeen A, Verlaet AAJ, et al. The effect of a negative energy balance status on β -carotene availability in serum and follicular fluid of nonlactating dairy cows. *J Dairy Sci.* 2016;99(7):5808-5819. doi:10.3168/jds.2016-10870
37. Yu S, Zhao Y, Feng Y, et al. β -carotene improves oocyte development and maturation under oxidative stress in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2019;55(7):548-558. doi:10.1007/s11626-019-00373-0
38. Orazizadeh M, Khorsandi L, Absalan F, Hashemitabar M, Daneshi E. Effect of beta-carotene on titanium oxide nanoparticles-induced testicular toxicity in mice. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(5):561-568. doi:10.1007/s10815-014-0184-5
39. Lin C, Choi YS, Park SG, et al. Enhanced protective effects of combined treatment with β -carotene and curcumin against hyperthermic spermatogenic disorders in mice. *Biomed Res Int.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/2572073

Crush Sendromu Yönetiminde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Rolü

Arş.Gör. Pervin Köksel¹, Dr. Öğretim Üyesi Ayşe Topal Hançer¹

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

*Corresponding author: Pervin Köksel

Özet: Crush sendromu travma sonucu vücutta görülen sistemik hasarların bütünü olarak tanımlanır. Genellikle depremlerde, afetlerde en sık ölüm nedeni olarak karşımıza çıkan crush sendromu kas travması sonucu rabdomyolize bağlı akut tübüler nekroz, sıvı elektrolit dengesizlikleri, dolaşım ve solunum sistemi yetersizliği gibi komplikasyonlarla karşımıza çıkar. Bu sendromun yönetilmesinde yol açan etkenin ortadan kaldırılması, hızlı ve agresif sıvı tedavisi uygulanması ve ortaya çıkacak komplikasyonların önlenmesi yer alır. Komplikasyonların yönetiminde kullanılan bir yöntem de hiperbarik oksijen tedavisidir. Yüksek basınçlı kapalı bir ortamda aralıklı oksijen solutulması ile uygulanan hiperbarik oksijen tedavisi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Oksijenin fizyolojik etkileri dikkate alınarak hiperbarik oksijen tedavisi crush yaralanması olan hastalarda reperfüzyona bağlı hasarları azaltıp doku oksijenizasyonunu sağlar, gelişmiş olan vazokonstriksiyonu ve ödemi azaltır, lökositlerin bakteriyosidal etkisini aktive ederek enfeksiyonu kontrol altına almaya yardımcı olur, doku vaskülarizasyonu ve kollajen oluşumunu destekleyerek iyileşme sürecini olumlu etkiler. Ancak crush yaralanmalarında hiperbarik oksijen kullanımının sınırlı olduğu gözlenmektedir. Bu derleme sağlık profesyonellerine rehberlik etmesi için hiperbarik oksijen tedavisinin crush yaralanmadaki etkisini kanıta dayalı bilgilerle yordamak amacıyla yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Deprem, Crush Sendromu, Hiperbarik Oksijen Tedavisi

The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Management of Crush Syndrome

Abstract: Crush syndrome is defined as the whole of systemic damage seen in the body as a result of trauma. Crush syndrome, which is the most common cause of death in earthquakes and disasters, is encountered with complications such as acute tubular necrosis, fluid electrolyte imbalances, circulatory and respiratory system failure due to rhabdomyolysis as a result of muscle trauma. The management of this syndrome includes elimination of the causative agent, rapid and aggressive fluid therapy, and prevention of complications. Another method used in the management of complications is hyperbaric oxygen therapy. Hyperbaric oxygen therapy, which is applied with intermittent oxygen breathing in a high-pressure indoor environment, is used in the treatment of many diseases. Considering the physiological effects of oxygen, hyperbaric oxygen therapy reduces reperfusion-related damage and provides tissue oxygenation in patients with crush injuries, reduces vasoconstriction and edema, helps to control the infection by activating the bacteriocidal effect of leukocytes, and positively affects the healing process by supporting tissue vascularization and collagen formation. However, it is observed that the use of hyperbaric oxygen in crush injuries is limited. This review was written to predict the effect of hyperbaric oxygen therapy on crush injury with evidence-based information to guide healthcare professionals.

Keywords: Earthquake, Crush Syndrome, Hyperbaric Oxygen Therapy

1. GİRİŞ

Crush sendromunun ilk kez tanılanması belirsiz olmakla birlikte Larrey 1812 yılında karbonmonoksit zehirlenmesi sonrasında ekstremitelerde gangrenlerin orta çıkmasını fark etmiştir. 1909 yılında Messina depremi ve II Dünya savaşı sonrası Alman literatüründe geçen crush, kelime olarak ‘ezme, ezilme’

anlamına gelir. Crush sendromu ise ezilme sendromu olarak bilinir ve travma sonrası vücutta ortaya çıkan sistemik hasarların bütününe kapsar. 1941 yılında Blitz'deki bombalamalar sırasında akut renal yetmezlik sonucu birçok hastanın kaybı gerçekleşmiştir. Bu nedenle Bywaters ve Beall tarafından travmatik kas zedenlenmesinin akut renal yetmezlik ile arasında bir ilişki olduğunu ve miyoglobininin böbrek yetmezliğine sebep olduğunu saptamıştır^{1,2,3}.

Depremlerde, afetlerde en sık ölüm sebeplerinden biri olan crush sendromu lokal travmatik periferik hipoksi sonucunda görülür. Ancak patofizyolojisinde direkt olarak iskemi etkili değildir. Kas sarkolemmasının gerilmesi ve sarkolemma'nın geçirgenliğinin artması asıl etkindir. Prognoz ve tedavi travmanın hafiften geri dönüşümsüz olmasına, büyük kan damarları ve sinir yaralanmalarını içerip içermediğine göre değişir^{1,2,3}. Ancak genel olarak semptomlar doku hasarı ve doku hipoksisine yanıt olarak şekillenir. Crush sendromu kas travması sonucu rabdomiyolize bağlı akut tübüler nekroz, hipovolemi, hiperkalemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi gibi sıvı elektrolit dengesizlikleri, metabolik asidoz, dolaşım ve solunum sistemi yetersizliği, miyoglobinemiyi- miyoglobinüri, akut renal yetmezlik gibi klinik öykü ile karşımıza çıkar. Primer tedavi planlanmasında yol açan faktörlerin ortadan kaldırılması, agresif sıvı tedavisi ve hastayı gelişebilecek komplikasyonlara karşı korumak yer alır. Komplikasyonların yönetiminde kullanılan bir yöntem de hiperbarik oksijen tedavisidir^{1,2,4}. Yüksek basınçlı kapalı bir ortamda aralıklı oksijen solutulması ile uygulanan hiperbarik oksijen tedavisi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır^{4,5,6}. Oksijenin fizyolojik etkileri dikkate alınarak hiperbarik oksijen tedavisi crush yaralanması olan hastalarda reperfüzyona bağlı hasarları azaltıp doku oksijenizasyonunu sağlar, gelişmiş olan vazokonstriksiyonu ve ödemi azaltır, lökositlerin bakteriyosidal etkisini aktive ederek enfeksiyonu kontrol altına almaya yardımcı olur, doku vaskülarizasyonu ve kollajen oluşumunu destekleyerek iyileşme sürecini olumlu etkiler^{4,5,6}. Ancak crush yaralanmalarında hiperbarik oksijen kullanımının sınırlı olduğu gözlenmektedir. Bu derleme sağlık profesyonellerine rehberlik etmesi için hiperbarik oksijen tedavisinin crush yaralanmadaki etkisini kanıta dayalı bilgilerle yordamak amacıyla yazılmıştır.

1.1. Crush Sendromu Etiyopatagonezi

Travmatik rabdomiyolizis olarak da bilinen crush sendromu kas dokusunun uzun, sürekli basınca maruz kalması sebebiyle oluşmaktadır^{1,2}. Bu nedenledir ki crush sendromu sıklıkla enkaz altında kalan olgularda görülmektedir. Ayrıca kas dokusunun ezilmesine zararlanmasına sebep olabilen trafik kazaları, ilaç ve karbonmonoksit zehirlenmeleri, ekstremitelerin herhangi bir sebepten dolayı basınç altında kalması sonucunda da görülebilir^{1,2,3}. Crush sendromu, kas travması sonrasında rabdomiyoliz gelişmesi ile ortaya çıkar. Rabdomiyoliz kas sarkolemmasının basınca maruz kalması sebebiyle geçirgenliğinde artma ve hücre içine ekstraselüler elektrolitlerin girmesi sonucu oluşur. Bu süreçte çizgili kas hücreleri (miyosit) içinde yer alan laktik asit, kreatinin kinaz, kreatinin, tromboplastin, miyoglobin, nükleik asitler ve potasyum gibi maddeler kan dolaşımına girer, kalsiyum, su ve sodyum gibi hücre dışı elektrolitlerin de kas hücresi içine girer. Gelişen rabdomiyoliz akut renal yetmezliğe (ARY) zemin hazırlar. Hücre içine giren kalsiyum proteolitik enzimleri aktive eder böylece membranlarda yıkım oluşur. Böylece kan dolaşımına toksik ve ölümcül komplikasyonlara neden olabilen potasyum, fosfat, kreatinin kinaz, kreatinin, ürik asit miyoglobin geçişi olur^{1,2,3}.

Rabdomiyoliz gelişmesini tetikleyen bir mekanizma ise iskemidir. İskelet kasının 30 dakika basınca maruz kalması iskemi gelişmesine sebep olur, böylece ödem gelişir ve lizozom degranülasyonu ortaya çıkar. İskemi düzeltilmesi amaçlı reperfüzyonun sağlanması da rabdomiyoliz kliniğini kötüleştirir. Reperfüzyon sonucu kaslarda açığa çıkan miyoglobin hem doğrudan toksik etkisiyle hem de böbrek tübüllerini tıkayarak ARY gelişimine zemin sağlayabilir^{6,7}. Tübüllerde miyoglobinin birikimini önlemek için serbest demir açığa çıkar böylece serbest radikal oluşumu hızlanır ve iskemik hasar derinleşir. Hücre membranında bulunan potasyum gradienti membran potansiyeli oluşması için çok önemlidir. Hücre dışı potasyum miktarındaki artış ilk başta miyositlerin uyarılabilirliğini membran potansiyelini azaltarak sağlamaya çalışır. Ancak potasyum seviyeleri yükseldikçe miyosit uyarılabilirliği azalır ve miyokord deprese olabilir^{4,6,7}.

1.1.1. Crush Sendromunda Belirti ve Bulgular

Crush sendromu sonrasında ilk belirgin lokal bulgu kompartman sendromudur^{8,9,10}. Diğer bulgular ise nörovasküler takiple anlaşılır. Travmaya maruz kalan bölgede ağrı, basınç artışı, hissizlik, nabız

alamama, parezi ve solukluk belirgendir. Travmadan etkilenen organa göre sistemik bulgular değişkenlik gösterebilir. Ancak hipovolemik şok, akut böbrek yetmezliği, hipotansiyon, kalp ve solunum yetmezliği, enfeksiyon ve sepsis genel sistemik bulgu olarak söylenebilir^{11,12}.

1.1.2. Tam

İlk laboratuvar bulgusu hastada 6 mEq/L üzerine çıkan potasyum seviyeleridir. Potasyum seviyesindeki bu denli yükselme aritmi ve kalp yetmezliği sonucuyla ölüme sebep olur. Önemli kas hasarı olduğu durumlarda kanda miyoglobin görülür^{4,6,8}. Normalde serumda 85 ng/mL'den düşük olan miyoglobin ağır kas hasarı sonucu 150.000 ng/mL'nin üzerine çıkabilir. İdrarda miyoglobüni görülmesiyle idrarın rengi kirli kahverengine dönüşür. Bazı hastalarda ise travmaya sekonder hematüri ve proteinüri görülebilir^{4,6,8}. Travmatik kanamalar sonucunda anemi, rabdomiyoliz ya da enfeksiyon durumunda lökositoz, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) durumunda da trombositopeni sık görülür. Crush sendromu sonucunda normal değeri 25-175 IU/L aralığında olan serum kreatin kinaz (CK MM) dolaşıma geçmesi ile 15.000 IU/L'nin üzerine çıkar. Kanda ezilmeden 2-12 saat sonra yükselmeye başlayan kreatin kinaz 1-3 günde en yüksek seviyesine ulaşır 3-5 gün içinde normal değerlerine döner. Bu değer 100.000 IU/L'ye ulaşabilir. CK değerinin >75.000 IU/L olması ARY ve mortalite artışı ile ilişkilidir^{4,6,8}.

CK yarı ömrü 1.5 gün iken miyoglobinin yarı ömrü 3 saattir. Ayrıca CK diyaliz tedavisi ile kandan uzaklaştırılmaz. Bu sebeple prognoz tayininde CK kullanılması daha güvenilirdir. Rabdomiyoliz tanısı için CK değerinin normalden 5 katı yüksek olması pratik ve kullanışlı bir yöntemdir. Kompartman sendromu tanısı için klinik bulgulara ek olarak kompartman içi basınç ölçümü yapılması önemlidir^{4,5,6,8}.

1.1.3. Tedavi

Crush sendromunda kompartman sendromu gelişmesini önlemek için pansuman, atel, alçı veya diğer kısıtlayıcılar çıkarılmalıdır. Arteriyel kan akımını azaltmak ve ödemi önlemek için etkilenen uzuv kalp seviyesi üstüne çıkarılmalıdır^{8,10,11}. Crush sendromu tedavisi ilk olarak ARY ve hipoperfüzyon sonucu gelişen asidemiyi düzetmek, kurtarılma ölümünü önlemek amaçlı agresif intravenöz sıvı verilmesidir. ARY için mannitol ve bikarbonat tedavisi halen tartışılmakla birlikte genellikle izotonik mailer tercih edilir^{13,14}. Ayrıca idrar çıkımının izlenmesi elzemdir bu sebeple hastaya foley kateter takılır. İdrar çıkımı olmayan hastada hipovolemi bulguları aranmalı ve tedavi edilmelidir. Serum elektrolit değerleri kontrol edilmeden bu hastalara potasyum içeriği olan solüsyonlar verilmemelidir^{13,14,15}. Az miktarda dahi idrar çıkaran hastaya ise mannitol-alkali diüretik başlanabilir. Mannitol intrakompartman basıncının azalmasını sağlarken konjestif kalp yetmezliği ve nefrotoksisiteye sebep olabilir. Bu sebeple kullanımı tartışmalıdır. Hasara uğrayan kaslar arasında aşırı sıvı geçişi olabileceğinden bu hastalarda pozitif sıvı bilançosu uygulanmalıdır. Bu sebeple 24 saati kapsayan süreçte sıvı yüklemesi 4-4.5 lt kadar önde olabilir^{15,16}. Ancak sol kalp yetmezliğine sebep olabileceğinden idrar çıkımı olmayan hastalarda agresif sıvı tedavisi yapılmamalıdır. Potasyum yüksekliğine bağlı aritmi riski olmadığı sürece tedaviye kalsiyum infüzyonunun eklenmesine gerek yoktur. Sonrasında potasyum seviyesi kontrol edilmelidir ve hasta ARY tablosunda gibi düşünülerek tedavi şekillenmelidir. Diyaliz endikasyonu olmasa bile crush sendromlu hastaya profilaktik diyaliz tedavisi başlanabilir. Ayrıca yaralıya oksijen vermek, ağrı kontrolünü sağlamak, tetanoz ve enfeksiyon profilaksisin sağlanması ve acetazolamide kullanılması da tedavi planında yer alır^{16,17}.

Akut kompartman sendromu gelişmişse fasyotomi yapılmalıdır. Fasyotomi sonrası kemik stabilize edilmeli ve elavasyona alınmalıdır. Bu aşamada negatif basınçlı tedavi yapılabilir. Fasyatomiden 3-7 gün sonra cilt kapatılmalı ya da greflenmelidir¹⁸.

1.2. Hiperbarik oksijen tedavisi ve crush sendromu

Hiperbarik tedavisi endikasyonları Sualtı ve Hiperbarik Tıp Birliği (UHMS) tarafından 2011 yılında revize edilmekle birlikte Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi'nin (European Committee for Hyperbaric Medicine - ECHM) 2017 yılında güncellediği listede crush sendromu ve kompartman sendromu tedavisinde yer verilmesi önerilmiştir^{4,19,20}.

Hastalara kapalı basınç odalarında aralıklı ya da sürekli 1 mutlak atmosfer basınç olan 760 mmHg basınçtan (1 ATA= 1 bar= 760 mmHg) daha yüksek basınçlarda yüzde yüz oksijen solutulması ile yapılan tedavi yöntemine hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) denir^{19,20}. 1 ATM'de hastaya yüzde yüz

oksijen verilmesi ise normobarik oksijen olarak bilinir. Tedavinin basıncı genellikle 2-3 ATA aralığında olmakla birlikte tedavi süresi ve sıklığına bağlı olarak değişir. Daha yüksek basınçlı tedavinin oksijen toksite riski olmakla beraber herhangi bir yararı yoktur^{21,22}.

Hemoglobin normalde neredeyse yüzde yüz oksijene bağlıdır. Bu nedenle hastaya normal basınçta yüzde yüz oksijen verilmesi bile doku oksijenizasyonunda büyük değişiklikler yaratmaz. HBO tedavisi ile plazmada çözünen oksijen miktarı artar ve kanın oksijen taşıma kapasitesi artar. Böylece fibroblast çoğalması, kollajen üretimi ve kapiller proliferasyonda artış meydana gelir^{23,24,25}.

HBO tedavisi kardiyak outputta %10-20 oranında azalmaya sebep olur böylece vazokonstüksiyonla birlikte ödem azalması meydana gelir. Kan akımının azalması doku oksijenizasyonunda artışla kompanse edilir. Bu sebeple kapiller geçirgenliğin düzeltilmesi için crush sendromunda kullanılması önerilir^{26,27}.

Hiperbarik oksijen tedavisi doğrudan antibiyotik etkinliğini artırır, immün yanıtı güçlendirir. Ayrıca HBO tedavisi serbest oksijen radikallerinde artışa sekonder çoğalan bakterilerin DNA ve RNA dizilerinde hasara sebep olur²⁶.

Özellikle yara iyileşmesinde hipoksiye, enfeksiyona, iyileşme gecikmelerine neden olacak durumlarda hiperbarik oksijen tedavisinin yara iyileşmesini hızlandırdığı saptanmıştır^{27,28}.

Nöronlar üzerinde koruyucu etkisi, beyin metabolizmasını düzenleme, intrakranial basınç azalmasına yardım etme, inflamatuvar yanıtı azaltma, apoptotik hücre ölümünü engelleme gibi yararları sebebiyle iskemi için HBO kullanımı yararlıdır^{28,29,30}.

İskemi sonucu kaslarda meydana gelen laktat artışı, hücrelerde meydana gelen ölüm, HBO tedavisinin aerobik metabolizmayı stimüle etmesi ile önlenir^{28,29,30}.

Kesin kontrendikasyonu pnömotoraks olan HBO tedavisinin üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), gebelik, akciğer hastalığı, geçirilmiş kulak operasyonu gibi rölatif komplikasyonları mevcuttur. Tedavinin sık karşılaşılan yan etkisi ise orta kulak barotravmasıdır^{28,29,30}. Ancak çeşitli manevralarla östaki borusunun orta kulağa hava girişini arttırarak bu komplikasyondan korunmak mümkündür. Ayrıca tedavi esnasında miyopi görülebilir ancak basınç normale döndüğünde geçer. Basınç etkisiyle hava embolisi, tansiyon pnömotoraks da gelişebilir. Bu durumda dekompresyon durdurulup torasentez uygulanmalıdır^{28,29,30,31}.

SONUÇ

Crush sendromu tedavisinde HBO tedavisi kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Ancak yapılan çalışmalarda HBO tedavisinin crush sendromunda kullanım yararlılığından bahsedilmiştir. Kanıt temelli çalışmaların oluşturulması için konu hakkında araştırmalara ihtiyaç vardır.

2. KAYNAKÇA

1. Qiao O, Wang X, Wang Y, Li N, Gong Y. Ferroptosis in acute kidney injury following crush syndrome: A novel target for treatment [published online ahead of print, 2023 Jan 24]. *J Adv Res*. 2023; S2090-1232(23)00029-2. doi:10.1016/j.jare.2023.01.016
2. Herron T, Haftel A, Torp KD, Cooper JS. Hyperbaric Treatment of Crush Injury And Compartment Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 31, 2022.
3. McMillan TE, Gardner WT, Schmidt AH, Johnstone AJ. Diagnosing acute compartment syndrome-where have we got to? *Int Orthop*. 2019 Nov;43(11):2429-2435.
4. Torp KD, Murphy-Lavoie HM. Acute Traumatic Ischemia Hyperbaric Evaluation and Treatment. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 12, 2022.
5. Zhou Y, Gong Y, Hu X. Robust optimization for casualty scheduling considering injury deterioration and point-edge mixed failures in early stage of post-earthquake relief. *Front Public Health*. 2023;11:995829. Published 2023 Feb 20. doi:10.3389/fpubh.2023.995829

6. Soni KD, Singh A, Tyagi A, Singh Y, Aggarwal R, Trikha A. Risk Factors and Outcomes of Post-traumatic Acute Kidney Injury Requiring Renal Replacement Therapy: A Case-Control Study. *Indian J Crit Care Med.* 2023;27(1):22-25. doi:10.5005/jp-journals-10071-24380
7. Çağırın Z, Sertöz N, Karaman S, Özen D, Demirkoparan M, Uyar M, et al. Our clinical experiences in the earthquake victims who came to our university after the 2020 Aegean Sea earthquake during the COVID-19 pandemic. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2023;29:310-315.
8. Wang T, Yang S, Guo J, Long Y, Hou Z. Predictors of muscle necrosis in patients with acute compartment syndrome. *Int Orthop.* 2023;47(4):905-913. doi:10.1007/s00264-023-05699-9
9. Yang S, Long Y, Wang T, Guo J, Hou Z. Predictors for surgical site infection after fasciotomy in patients with acute leg compartment syndrome. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1):98. Published 2023 Feb 13. doi:10.1186/s13018-023-03589-9
10. Guo J, Yin Y, Jin L, Zhang R, Hou Z, Zhang Y. Acute compartment syndrome: Cause, diagnosis, and new viewpoint. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(27):e16260. doi:10.1097/MD.00000000000016260
11. Bouklouch Y, Schmidt AH, Obremsky WT, Bernstein M, Gamburg N, Harvey EJ. Big data insights into predictors of acute compartment syndrome. *Injury.* 2022;53(7):2557-2561. doi:10.1016/j.injury.2022.02.041
12. Laverdiere C, Montreuil J, Bouklouch Y, Lorange JP, Dion CA, Harvey EJ. Predictors of Foot Acute Compartment Syndrome: Big Data analysis. *J Foot Ankle Surg.* 2023;62(1):27-30. doi:10.1053/j.jfas.2022.03.006
13. Machchhar RR, Prasad A, Ghodasara K, Patel SH, Cheriya P. A Rare Case of Acute Compartment Syndrome (ACS) Involving the Upper Limb in a Patient on Warfarin. *Cureus.* 2022;14(11):e31916. Published 2022 Nov 26. doi:10.7759/cureus.31916
14. Mills ES, Mertz K, Fresquez Z, et al. The Incidence of Double Crush Syndrome in Surgically Treated Patients [published online ahead of print, 2022 Nov 1]. *Global Spine J.* 2022;21925682221137530. doi:10.1177/21925682221137530
15. Anderson JL, Cole M, Pannell D. Management of Severe Crush Injuries in Austere Environments: A Special Operations Perspective. *J Spec Oper Med.* 2022;22(2):43-47. doi:10.55460/2Y7A-IGK7
16. Yang X, Tang N, Li L, et al. Management of a patient with cardiac arrest, intestinal ischemia necrosis, multiple fractures, hemorrhagic shock, renal failure, disseminated intravascular coagulation, and thrombosis after severe abdominal crush injury: A case report. *Exp Ther Med.* 2022;23(6):386. doi:10.3892/etm.2022.11313
17. Ereğ E, Sever MS, Serdengeçti K, et al. An overview of morbidity and mortality in patients with acute renal failure due to crush syndrome: the Marmara earthquake experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(1):33-40. doi:10.1093/ndt/17.1.33
18. Kudo Y, Maeyama A, Hara M, Yamamoto T. Acute compartment syndrome of the lower limb after revision anterior cruciate ligament reconstruction: a case report. *J Orthop Case Rep.* 2022;12(2):45-48. doi:10.13107/jocr.2022.v12.i02.2660
19. Akhter HM, Cooper JS. Acute Pulmonary Edema After Hyperbaric Oxygen Treatment: A Case Report Written With ChatGPT Assistance. *Cureus.* 2023;15(2):e34752. Published 2023 Feb 7. doi:10.7759/cureus.34752
20. Jones MW, Brett K, Han N, Wyatt HA. Hyperbaric Physics. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 26, 2022.
21. Keohane C, Westby D, Nolan FC, Twyford M, Tawfik W, Walsh SR. Hyperbaric Oxygen as an Adjunct in the Treatment of Venous Ulcers: A Systematic Review [published online ahead of print, 2023 Mar 8]. *Vasc Endovascular Surg.* 2023;15385744231162924. doi:10.1177/15385744231162924

22. Untari NKSD, Kusumastuti K, Suryokusumo G, Sudiana IK. Hyperbaric oxygen therapy improves recovery at acute motor axonal neuropathy case. *J Neurosci Rural Pract.* 2023;14(1):145-148. doi:10.25259/JNRP_9_2022
23. Psillas G. Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss. *J Clin Med.* 2023;12(4):1515. Published 2023 Feb 14. doi:10.3390/jcm12041515
24. Özdemir Ü, Akin M, Sözen I, Erkent M, Tatar S, Yasti AÇ. Effects of hyperbaric oxygen therapy on clinical and economic outcomes in patients with deep second-degree burns. *Undersea Hyperb Med.* 2023;50(1):29-37. doi:10.22462/01.01.2023.18
25. Hedetoft M, Madsen MB, Hyldegaard O. Hyperbaric oxygen treatment in the management of necrotising soft-tissue infections: results from a Danish nationwide registry study. *BMJ Open.* 2023;13(2):e066117. Published 2023 Feb 22. doi:10.1136/bmjopen-2022-066117
26. Hedetoft M, Madsen MB, Hyldegaard O. Hyperbaric oxygen treatment in the management of necrotising soft-tissue infections: results from a Danish nationwide registry study. *BMJ Open.* 2023;13(2):e066117. Published 2023 Feb 22. doi:10.1136/bmjopen-2022-066117
27. Bai Z, Wang H, Sun H, Cui L. Effect of hyperbaric oxygen therapy on the patients with venous leg ulcer: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2023 Feb 3]. *Asian J Surg.* 2023;S1015-9584(23)00123-9. doi:10.1016/j.asjsur.2023.01.068
28. Wu X, You J, Chen X, et al. An overview of hyperbaric oxygen preconditioning against ischemic stroke [published online ahead of print, 2023 Feb 2]. *Metab Brain Dis.* 2023;10.1007/s11011-023-01165-y. doi:10.1007/s11011-023-01165-y
29. Leite CBG, Tavares LP, Leite MS, Demange MK. Revisiting the role of hyperbaric oxygen therapy in knee injuries: Potential benefits and mechanisms. *J Cell Physiol.* 2023;238(3):498-512. doi:10.1002/jcp.30947
30. Kimmel HM, Grant A, Ditata J. The Presence of Oxygen in Wound Healing. *Wounds.* 2016 Aug;28(8):264-70
31. Leung JK, Lam RP. Hyperbaric oxygen therapy: its use in medical emergencies and its development in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2018 Apr;24(2):191-199

Perceived Stress and Related Factors Among Nurses Working in Hospitals in Kirkuk, Iraq

Marwah Kamal Shukur Al-Hamawendy, Nurse ¹, Serap Açıkgoz, Asst. Prof ²

¹Cankiri Karatekin University, Institute of Medical Sciences, marwakmlshkr198746@gmail.com

²Cankiri Karatekin University, Faculty of Medical Sciences, Public Health Department, serapacikgoz@karatekin.edu.tr

*Corresponding author: Marwah Shukur Al_Hamawendy

Abstract: Stress is one of the problems that can affect nurses' performance such as job satisfaction and job commitment. It is an important public health priority in terms of revealing the processes that affect the mental health of nurses, evaluating their health and managing the effective delivery of nursing services. In this context, the aim of the study is to evaluate the perceived stress level and stress-related factors in nurses working in hospitals in Iraq. The research was carried out with 306 volunteer nurses working in Kirkuk Children's Hospital, Kirkuk Azadi Training Hospital and Cancer Center in Kirkuk, Iraq. Data was collected between November 2021 and May 2022 via Personal Information Form and Perceived Stress Scale. In data analysis, descriptive statistical methods (number, percentage, min-max values, mean and standard deviation) were used. In the comparison of quantitative data in normally distributed data, independent sample t-test was used for the difference between two independent groups, one-way analysis of variance was applied when comparing more than two independent groups, and Bonferroni was used to find the group that made a difference when there was a difference. The Mann Whitney U test was used for the difference between two independent groups in the comparison of quantitative data in the data that did not have normal distribution, and the Kruskal Wallis H test was used for the comparison of more than two independent groups. The relationship between non-normally distributed continuous variables was examined using the Spearman correlation coefficient. The average age of the nurses participating in the study was 31.35 ± 7.85 , the average of the years they worked as a nurse was 7.32 ± 7.39 , the average weekly working time was 46.77 ± 7.01 hours. 56.5% of the nurses are women, 70.3% are married, 56.2% work in specialized units, and 53.9% work in the day shift. 17.6% of the nurses stated that there are enough nurses in the unit they work, and 52.3% of them stated that non-nursing work increased their workload. Nurses' Perceived Stress Scale mean score was 30.09 ± 6.33 , and it was determined that 85% of them experienced moderate stress. There is a statistically significant difference between the scale scores of the nurses according to their educational status ($p < 0.05$), and the participants with diploma or undergraduate education are higher. It was determined that nurses experienced moderate levels of perceived stress, and that there was a relationship between perceived stress and education levels.

Keywords: Algılanan Stress, Hastane, Hemşire, Irak.

Irak Kerkük'teki Hastanelerde Çalışan Hemşirelerde Algılanan Stres Ve İlişkili Faktörler

Özet: Stres, hemşirelerin iş doyumunu ve işe bağlılık gibi performanslarını etkileyebilecek sorunlardan biridir. Hemşirelerin ruh sağlığını etkileyen süreçleri ortaya koymak, sağlığını değerlendirmek ve hemşirelik hizmetlerinin etkili sunumunu yönetmek bakımından önemli bir halk sağlığı önceliğidir. Bu bağlamda çalışmanın amacı, Irak'ta hastanelerde çalışan hemşirelerde algılanan stres düzeyini ve stresle ilişkili faktörleri değerlendirmektir. Araştırma Irak'taki Kerkük şehrinde bulunan Kerkük Çocuk Hastanesi, Kerkük Azadi Eğitim Hastanesi ve Kanser Merkezi'nde görev yapan gönüllü 306 hemşireyle yürütülmüştür. Veri; Kişisel Bilgi Formu ve Algılanan Stres

Ölçeği aracılığıyla Kasım 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında toplanmıştır. Veri analizinde; tanımlayıcı istatistiksel metotları (sayı, yüzde, min-maks değerleri, ortalama ve standart sapma) kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip verilerde niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki bağımsız grup arasındaki fark için bağımsız örneklem t testi, ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi uygulanmış ve fark bulunduğu durumda fark yaratan grubu bulmak için Bonferroni kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki bağımsız grup arasındaki fark için Mann Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis H testi uygulanmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Araştırmaya katılan hemşirelerin yaş ortalaması 31.35 ± 7.85 , hemşire olarak çalıştıkları yıl ortalaması 7.32 ± 7.39 , haftalık çalışma süresi ortalaması 46.77 ± 7.01 saattir. Hemşirelerin %56.5'i kadın, %70.3'ü evli olup %56.2'si özellikli birimlerde çalışmakta, %53.9'u sürekli gündüz vardiyasında çalışmaktadır. Hemşirelerin %17.6'sı çalıştıkları birimde yeterli sayıda hemşire bulunduğunu, %52.3'ü hemşirelik dışı işlerin iş yükünü artırdığını belirtmiştir. Hemşirelerin Algılanan Stres Ölçeği puan ortalaması 30.09 ± 6.33 olup %85'inin orta düzeyde stres yaşadığı tespit edilmiştir. Hemşirelerin eğitim durumlarına göre ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmakta olup ($p < 0.05$) eğitimi diploma ya da lisans düzeyinde olan katılımcıları daha yüksektir. Hemşirelerin orta düzeyde algılanan stres yaşadıkları, algılanan stres ile eğitim düzeyleri arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Keywords: Algılanan stress, Hastane, Hemşire, Irak.

1. INTRODUCTION

Mental health problems are becoming more prevalent among healthcare practitioners across the world.¹ Nursing, for example, is prone to stress and burnout because it requires frequent human interaction and emotional commitment. The clinical training component is dynamic and demanding and has been described by them as scenarios that create anxiety throughout their professional practice.² Psychological stress has been linked to dangerous drug misuse³ and diminished empathy,⁴ which can influence nurses' clinical performance as well as their future working life.⁵ Stress has also been linked to major mental health illnesses, such as depression, which is one of the main causes of disability worldwide. Anxiety is common among nursing student in Arab nations, with a frequency of 28%,⁴ about six times that of the overall population.^{6,7} Furthermore, nursing is a predominantly female-dominated profession,⁵ and research reveals that female college students,⁸⁻¹⁰ women more likely than men to experience depression.¹¹

The Middle East, as with many regions around the world, suffers from a shortage of professional nurses.^{12,13} Previously published literature reported that a significant proportion of nursing may drop out before completing the program because of stress.¹⁴ Additionally significant factors affecting general psychological health and well-being are its coping mechanisms.¹⁵ In addition, published studies suggest that, among groups exposed to severe stress, their lifelong likelihood of mental health illnesses may be influenced by behavioral and emotional issues.¹⁶ Understanding the difficulties that nursing students face during their training, and their compensatory techniques, is vital. This will make it possible for nursing school and educator to assess and using intervention and support program based on research with the goal of lowering attrition in nurses training programs, which may then assist alleviate the local nurse shortages.¹⁷

Many studies have been done in the field of stress in nursing, including the study of entitled perceived stress and related variables among healthcare personnel working in the setting of COVID-19 pandemic in public health facilities of southern Ethiopia.¹⁸ The study found that doctors in Iraq are most concerned about safety and working conditions. High stress and depression levels are linked to low job satisfaction. Stress or depression can also be caused by the following factors: reduced resources, shorter working hours, and sleep problems.¹⁹

As according to nurses' perceptions, Al-Nuaimi et al. (2021) identified the effect of job stressors on nurses' work performance. As a result of the study, nurses are subjected to a wide range of work-related stressor such as: the work environment; co-worker relationships; conflict with the supervisors; workload; painful situation; and a lack of knowledge and support among nurses. As a result of occupational stress in nursing, there is a negative association between nurses' job performance and satisfaction as well as their mental and physical health and quality of life.²⁰

Chaabane et al. (2021), An assessment of published studies on perceived stress, stressors, and coping

mechanisms among student nurses in the Middle East and North Africa, studies have been carried out on coping techniques and stress levels in Middle East and North Africa, but the available data does not allow for a thorough investigation of the relationship between the two. Lack of country-specific data prohibits cross-country comparison. The number or intensity of stresses can be reduced by reviewing the curriculum and enhancing pupils' coping mechanisms. To lessen perceived stress, enhance teaching and learning and production, and minimize burnout among nursing students, they need guidance and counseling, as well as a supportive clinical training environment.²¹

Aldarmasi and Alghamdi (2021) study, "A multi-centric cross-sectional study conducted in Saudi Arabia examined the variables that affected healthcare professionals' perceptions of stress during the coronavirus pandemic", current research shows that healthcare staff who worked through the COVID-19 pandemic are exposed to mild stress, which increases healthcare costs.²² Çınar, Akça, Bahçeli and Bağ (2021) study, "Stress perception and variables influencing COVID-19 among Turkish ER nurses", it found that as a result of their working conditions, more than half of the ER nursing experienced stress that was above national standards throughout the pandemic. In stress management for emergency nurses, meeting physiological requirements and providing psychological counseling and counseling intervention may help reduce stress levels. The reported levels of stress experienced by ER nurses can really be decreased by lowering the effort, expand the frequency of nurses, and establishing coping mechanisms.²³

There is increasing pressure and tension among nurses working in Iraq in general, and this may be related to the political instability in the country or due to the spread of infectious diseases in it. The importance of studying in the city of Kirkuk stems from the increase in nursing pressure there, which may stem from co-workers, patients, and others. This study was conducted to evaluate the perceived stress levels and stress-related factors in nurses working in hospitals in Kirkuk, Iraq. Questions to be answered in the research; "What is the level of stress perceived by nurses?" and "What is the relationship between nurses' perceived stress levels and their socio-demographic characteristics?"

2. METHODS

2.1. Study Design

This study is a cross-sectional descriptive study.

2.2. Setting and Sample

The population of the study consisted of nurses working in Kirkuk General Hospital, Kirkuk Azadi Training Hospital, and the Cancer Center in Kirkuk, Iraq. The total size of the population was 1,384 nurses, including 590 in Kirkuk General Hospital, 667 in Kirkuk Azadi Training Hospital, and 127 in the Cancer Center. The simple random sampling method, which is accepted as one of the probability-based sampling methods, was used for sample selection. The formula, $n = N \times t^2 \times p \times q / d^2 (N-1) + t^2 \times p \times q$, was used for the calculation of the sample.²⁴ The minimum sample size that could represent a population of 1,384 nurses was calculated as 300 subjects when the study data were formulated according to the simple random sampling formula, based on the theoretical t value of the study (1.96), a confidence interval of 95%, and a sampling error of 0.05. Accordingly, the study was conducted with the participation of 306 voluntary nurses. The power of the study was calculated on the "G. Power-3.1.9.2" software package. As a result of the analysis applied to a sample size of 306 individuals, the effect size was found as 0.90 at $\alpha=0.05$ level. Also, the power of the study that was calculated as post-hoc was found as 0.89. The minimum required power value for post-hoc analysis is 0.67. Accordingly, the power of the study was found at an acceptable level, and the number of data (306) was adequate. Inclusion criteria for the study; (1) a nurse working in one of the hospitals where the research was planned to be conducted, (2) a native Arabic speaker, (3) volunteer to participate in the research. Exclusion criteria for the study; not filling out data collection tools completely.

2.3. Data Collection Tools

In this study, a Personal Information Form and The Perceived Stress Scale were used to collect data.

2.3.1. Personal Information Form

This 13-item form was created by the researcher following a review of the literature to determine the

socio-demographic characteristics of the nurses, such as age, gender, marital status, number of children, educational status, financial status, name of the hospital, department, the status of working shifts, weekly working hours, presence of enough nurses in the department, and whether non-nursing tasks increased workload.

2.3.2. The Perceived Stress Scale (PSS)

Cohen, Kamarck, and Mermelstein (1983) developed this scale to measure how stressful one perceives certain situations in their life. In addition to the 14-item form of the scale, there are two more forms with 10 and 4 items. In this study, the 14-item version of the scale was used. Each item on the PSS-14 is evaluated on a 5-point Likert-type scale with options ranging from never (0) to very often (4). Seven items (4th, 5th, 6th, 7th, 9th, 10th, and 13th items) containing positive statements are reverse scored. Scores on the PSS-14 range from 0 to 56, with a high score indicating high perceived stress. Cronbach's alpha coefficient of the scale is 0.84.²⁵

Almadi, Cathers, Ayman, Mansour, and Moi (2012) adapted the 14-item version of the scale into Arabic. As in the original scale, each item is evaluated on a 5-point Likert-type scale using options that vary between never (0) to very often (4). In addition, 7 items with positive expressions (4th, 5th, 6th, 7th, 9th, 10th, and 13th items) are reverse scored as in the original scale. Scores on the scale range between 0 and 56, with a high score showing high perceived stress.²⁶ As Higgins (2021) previously coded, scores on the scale are interpreted as follows: 0 - 18, low stress; 19 - 37, moderate stress; 38 - 56, high stress. Cronbach's alpha coefficient of the Arabic version of the scale was calculated as 0.80.²⁷

In this study, the reliability of the PSS was tested. Reliability analysis was carried out to test whether the statements on the scale showed consistency and whether all the statements measured the same subject.²⁸ In the reliability analysis, Cronbach's alpha coefficient value, which varies between 0 and 1, is interpreted as follows: 0.00-0.40, not reliable; 0.40-0.60, low reliability; 0.60-0.80, quite reliable; 0.80-1.00, highly reliable.²⁸ Cronbach's alpha coefficient of the PSS was calculated as 0.514, and it was determined that the scale was reliable.

2.4. Data Collection

The nurses were visited in their units in the hospitals where the research was conducted between November 2021-May 2022. Volunteer nurses filled out the data collection tools in approximately 10 minutes.

2.5. Data Analysis

The study data were analyzed using the trial version of SPSS for Windows 25.0 software package. During the evaluation of the data, descriptive statistical methods (frequency, percentage, min-max values, mean and standard deviation) were used. To test the reliability of the scale, a reliability analysis was performed. The suitability of the study data for normal distribution was tested. Compliance with the normal distribution can be examined with the Q-Q Plot.³⁰ In addition, the normal distribution of the data used depends on the skewness and kurtosis values that vary between ± 3 .³¹ In the comparison of the normally distributed quantitative data, independent samples t-test was used for the difference between two independent groups, and the one-way analysis of variance was applied for comparing more than two independent groups. In case of a difference, the Bonferroni test was used to find the group that caused the difference. The Mann-Whitney U test was used for the difference between two independent groups in the comparison of non-normally distributed quantitative data, and the Kruskal-Wallis H test was employed for the comparison of more than two independent groups. The relationship between non-normally distributed continuous variables was examined using the Spearman correlation coefficient. When the results were examined, it was found that the PSS scores did not have a normal distribution.

2.6. Ethical considerations

Approval of the Iraq Ethics Committee (Protocol Number 202134, Date 1/11/2021) was obtained to collect study data. Institutional permission was obtained from the hospitals where the research was conducted. Necessary permission was obtained for using the Arabic version of the scale in the study from the author who adapted it. On the first page of the data collection form, the purpose of the research was explained, and there was also a section regarding the approval of participation in the research. A

sample of the consent form was given to the nurses.

3. RESULTS

Descriptive findings about participants' characteristics are presented in Table 1. As seen in the table, the mean age of the participants was 31.35 ± 7.85 , the mean work experience as a nurse was 7.32 ± 7.39 , and the mean weekly working hours was 46.77 ± 7.01 . It was determined that 56.5% of the participants were female, 70.3% were married, and that 64.4% did not have children. In addition, 95.4% of the participants had a diploma or a bachelor's degree, and 69.9% had more income than their expenses. While 56.2% of the participants worked in specialized units, 53.9% worked day shift permanently. Of the participants, 17.6% stated that there were enough nurses in their department, and 52.3% stated that non-nursing tasks increased their workload.

Table 1. Distribution of Participants by Their Socio-Demographic Characteristics

Variables		$\bar{X}$	SD
Age		31.35	7.85
Mean work experience (year)		7.32	7.39
Weekly working hours (hour)		46.77	7.01

Variables		n	%
Gender	Female	173	56.5
	Male	133	43.5
Marital status	Single	91	29.7
	Married	215	70.3
Number of children	No children	109	35.6
	One child	67	21.9
	Two children	76	24.8
	Three or more children	54	17.6
Education level	Diploma or bachelor's degree	292	95.4
	Master's degree	14	4.6
Financial status	Comfortable	214	69.9
	Variable	84	27.5
	Tight	8	2.6
Name of hospital in the city of Kirkuk	Kirkuk Azadi Training Hospital	146	47.7
	Cancer Center	56	18.3
	Kirkuk Children Hospital	104	34
Department	Specialized departments*	172	56.2
	Inpatient departments	112	36.6
	Education and management unit	22	7.2
Shift work	Permanent day shift	165	53.9
	Rotational shift	141	46.1

	Variables	n	%
Presence of enough nurses in the department	Adequate	54	17.6
	Inadequate	252	82.4
Whether non-nursing tasks increase the workload	Yes	160	52.3
	No	146	47.7
Total		306	100.0

*Operating theater; CCU (Critical Care Unit); RCU (Respiratory Care Unit); emergency

Descriptive statistics of the participants' PSS scores for the research question “*What is the level of stress perceived by nurses?*” are given in Table 2.

Table 2. Descriptive Statistics for the Perceived Stress Scale

The scale	Min.	Max.	SS	Standard deviation
The Perceived Stress Scale	8.00	48.00	30.09	6.33

The mean scores of the participants on the PSS were found to be 30.09 ± 6.33 . The perceived stress levels of the participants are presented in Table 3. It was determined that 85% of them experienced a moderate level of stress.

Table 3. The Perceived Stress Levels of the Participants

Level of stress	n	%
Low	15	4.9
Moderate	260	85.0
High	31	10.1
Total	306	100.0

The mean scores of the participants on the PSS were compared according to their socio-demographic characteristics for the research question “Do the perceived stress levels of nurses differ according to some socio-demographic characteristics?” (See Table 4).

Table 4. Comparison of Participants' Scores on The PSS According to Their Socio-Demographic Characteristics

Variables		The Perceived Stress Scale		
		$\bar{X}$	SD	M
Gender	Female	30.41	5.55	30.00
	Male	29.68	7.23	30.00
	Test value		-0.875	
	p		0.381	
Marital status	Single	30.65	7.06	31.00

	Variables	The Perceived Stress Scale		
		$\bar{X}$	SD	M
	Married	29.86	6.00	29.00
	Test value		-1.801	
	p		0.072	
Number of children	No children	30.20	6.24	31.00
	One child	31.61	6.16	30.00
	Two children	29.74	5.45	28.00
	Three or more children	28.50	7.52	29.00
	Test value		3.541	
	p		0.315	
Education level	Diploma or bachelor's degree	30.35	6.16	30.00
	Master's degree	24.79	7.75	25.00
	Test value		9.691	
	p		0.002*	
Financial status	Comfortable	29.81	6.47	30.00
	Variable	30.52	6.14	30.00
	Test value		0.533	
	p		0.465	
Department	Specialized department ¹	29.84	6.37	30.00
	Inpatient services ²	30.70	6.06	31.50
	Education and management unit ³	29.05	7.44	27.00
	Test value		2.192	
	p		0.334	
Shift work	Permanent day shift	30.01	6.96	32.00
	Rotational shift	30.22	5.58	29.00
	Test value		0.036	
	p		0.849	
Presence of enough nurses in the department	Adequate	29.13	7.59	32.00
	Inadequate	30.30	6.03	30.00
	Test value		0.179	
	p		0.672	
	Yes	30.28	6.70	30.00

	Variables	The Perceived Stress Scale		
		$\bar{X}$	SD	M
Whether non-nursing tasks increase the workload	No	29.90	5.92	29.50
	Test value		0.568	
	p		0.451	

To compare participants' scores on the PSS according to their socio-demographic characteristics, the Mann-Whitney U test was used for the comparison of two independent groups, and the Kruskal-Wallis H test was employed for the comparison of more than two independent groups. There was a statistically significant difference between participants' scores on the PSS according to their educational status ($p < 0.05$). It was determined that the participants with a diploma or bachelor's degree had higher scores on the scale than those with a master's degree.

The results of the Spearman correlation analysis performed to investigate the relationship between the scale scores and the variables of age, working year and weekly working time to examine the "*Do the perceived stress levels of nurses differ according to some socio-demographic characteristics?*" research question are given in the Table 5, and it is seen that there is no statistically significant relationship.

Table 5. The Relationship of The Scale Scores with The Variables of Age, Working Years, and Weekly Working Hours

Variables		PSS
Age	r	-0.104
	p	0.070
Mean work experience in nursing (years)	r	-0.073
	p	0.204
Weekly working hours (hour)	r	-0.092
	p	0.108

4. DISCUSSION

The current study has shown, it shows that the mean scores of the samples on the PSS were found to be 30.09 ± 6.33 . It was determined that 85% of them experienced a moderate level of stress. This agrees with Lee et al. (2022) who found the mean score of perceived stress level of nurses in Taiwan during COVID-19 was 25.4 ± 6.2 , and most nurses were perceived to have moderate stress (85.9%).³² Wu, Rong, and Huang (2021) also conducted a study in Taiwan and recorded the stress average score of 36.65 ± 15.95 . Stress was mild in 26.7% ($n = 193$) of nurses, moderate in 64.5% ($n = 467$) of nurses, and moderate to severe in 8.8% ($n = 64$) of nurses.³³ A similar result was found in a study presented by Koen et al (2011) on the effect of stress level and the coping mechanism on professional nurses ($n = 312$) working in public and private hospitals in South Africa and found 92% of the nurses reported moderate to very high stress levels and only 8% reported having low or very low stress.³⁴ Rafati, Rafati and Khoshnood (2020) conducted a study in Iran and found that 35 (8.3%) nurses had low, 230 (54.5%) moderate, and 155 (36.7%) high stress.³⁵ Giri, Paudel, Bhusal, Adhikari, and Gulis (2022) investigated 422 Nepali healthcare workers working during the COVID-19 pandemic in different healthcare facilities and found that almost 3% of the HCWs experienced high perceived stress, 9.5% perceived low stress whereas 87.6% perceived moderate stress.³⁶

Some studies recorded higher levels of perceived stress, as that recorded by Atanes et al. (2015) who

performed a correlational cross-sectional study in a purposive sample of Brazilian primary health care professionals and found the mean score of perceived stress level among nurses was 42.2 ± 13.9 .³⁷

On the contrast, low perceived stress among nurses was recorded by Kannappan and Veigas (2022) who found that the mean stress score was 15.89 with a SD of 7.06 for registered nurses employed in Indian hospitals.³⁸ Babore et al. (2020) investigated Italian health care workers and found that the mean perceived stress was 17.47. 310 nurses from five different hospitals in Jordan who work in different departments, another non-random convenience sample. When stress levels were looked at, the total mean was 22.57. This study found that nurses in mental units felt the most stress, following by nurses working (ONs), ICU/CCU nurses, and ER nurses, in that order.³⁹ The least stressed nurses were those working in medicine and surgery.⁴⁰ A cross-sectional investigation was carried out by Huda, Yasir, Saulat, and Alshaqha (2021) at the Security Forces Hospital in Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia, during the COVID Pandemic. The mean PSS-10 score ranged from 11 to 29, with a standard deviation of 4.61. Six nurses (10%) experienced severe stress, 52 (86.7%) reported moderate stress, and two (3.3%) experienced stress free.⁴¹

According to Leonelli et al. (2017), healthcare practitioners, nurses, and doctors who had worked in the same team for at least a year had higher PS levels than those who had not. When working in an organization behavior that was more resistive or less effective, as well as in circumstances where the team's organizational climate was perceived as stressful and then when the climate's functioning was low, nurses appeared to face the most stress.⁴² Previous research shown that nurses who worked in teams with a less skilled culture were more anxious when there was insufficient planning or that they had issues with their bosses.⁴³

The results of the current study have shown that there is a significant association between PSS scores of nurses and their educational levels. This result comes in agreement with Kannappan and Veigas (2022) who reported a significant association was observed between perceived stress and the level of education of nurses.³⁸

Such findings were made by Lee et al. (2022), who discovered a strong relationship between educational level and reported stress among nurses caring for COVID-19 outbreak patients in critical condition.³² Additionally, Sidra and Iftikhar (2020) discovered that medical nurses felt stress to be higher than mental nurses.⁴⁴ According to research by Rafati, Rafati and Khoshnood (2020), nursing students with academically educated fathers reported considerably less stress than those with fathers with only a high school diploma or less training.³⁵

5. CONCLUSIONS

According to the results obtained by the current study, it is concluded that nurses experienced a moderate level of perceived stress. There is a statistically significant difference between perceived stress of nurses and their educational level in which nurses with diploma or bachelor's degree exhibited more stress than those with master's degree. Based It is recommended to conducting further studies about the relationship between perceived stress of nurses and their job satisfaction. Beside recommended to conducting further studies about the effect of an instructional program in relieving perceived stress of nurses.

One of the limitations of the study is the low reliability coefficient of the scale. Although it is recommended to use the scale in the Arab population, the low reliability of the scale can be attributed to the different ethnic origins in the Kirkuk region of Iraq.

6. REFERENCES

1. Barry, S. Ward, L Undergraduate nursing students' understandings of mental health: a review of the literature. *Issues Ment Health Nurs.* 2017 : 38(2):160–75. <https://doi.org/10.1080/01612840.2016.1251515>.
2. Elliott M .The clinical environment: a source of stress for undergraduate nurses. *Aust J Adv Nurs.* 2002;20(1):34–8.
3. Newbury-Birch, D. Walshaw, D. Kamali, F. Drink and drugs: from medical students to doctors. *Drug Alcohol Depend.* 2001;64(3):265–70. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(01\)00128-4](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(01)00128-4)

4. Woloschuk, W. Harasym, PH. Temple, W .Attitude change during medical school: a cohort study. *Med Educ*. 2004;38(5):522–34. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2929.2004.01820.x>.
5. Tung YJ, Lo KKH, Ho RCM, Tam WSW .Prevalence of depression among nursing students: A systematic review and meta-analysis. *Nurse Educ Today*. 2018; 63:119–29. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2018.01.009>.
6. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al . Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med*. 2013;43(3):471–81. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001511>.
7. World Health Organization .Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2017.
8. Young, C. Fang, D. Zisook, S .Depression in Asian–American and Caucasian undergraduate students. *J Affect Disord*. 2010 ;125(1):379–82. <https://doi.org/10.1016/j.jad>.
9. Buchanan, J. 2012.Prevention of depression in the college student population: a review of the literature. *Arch Psychiatr Nurs*. 2012 ;26(1):21–42. <https://doi.org/10.1016/j.apnu>
10. Steptoe, A. Tsuda, A.Tanaka, Y.Wardle ,J. 2007. Depressive symptoms, socio-economic background, sense of control, and cultural factors in university students from 23 countries. *Int J Behav Med*. 2007;14(2):97–107. <https://doi.org/10.1007/BF03004175>.
11. Olvera
12. Shukri R .Status of nursing in the Arab world. *Ethn Dis*. 2005;15(1 Suppl 1):S1–pp.88–9.
13. Sheikh, J. Cheema, S. Chaabna, K. Lowenfels, A. Mamtani R. Capacity building in health care professions within the Gulf cooperation council countries: paving the way forward. *BMC Med Educ*. 2019;19(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12909-019-1513-2>.
14. Smith-Wacholz HC, Wetmore JP, Conway C, McCarley M. Retention of nursing students: an integrative review. *Nurs Educ Perspect*. 2019;40(6):328–32. <https://doi.org/10.1097/01.NEP.0000000000000477>.
15. Shikai N, Uji M, Chen Z, Hiramura H, Tanaka N, Shono M, et al .The role of coping styles and self-efficacy in the development of dysphoric mood among nursing students. *J Psychopathol Behav Assess*. 2007;29(4):241–8. <https://doi.org/10.1007/s10862-007-9043-3>.
16. Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R .Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):709–17. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.7.709>.
17. Deary IJ, Watson R, Hogston R. A 2003.longitudinal cohort study of burnout and attrition in nursing students. *J Adv Nurs*. 2003;43(1):71–81. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2003.02674.x>.
18. Baye Y, Demeke T, Birhan N, Semahegn A, Birhanu S .Nurses’ work-related stress and associated factors in governmental hospitals in Harar, Eastern Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS ONE* .2020 ;15(8): e0236782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236782>
19. Kamimura, A. Chen, J. Nouria, M. Stoddard, M. And Al-Sarray, A . Stress, Depression and Job Satisfaction among Physicians in Iraq. *Diversity and Equality in Health and Care*. (2018) ; 15(2): 71-76.
20. Al-Nuaimi, H. Al- Bashtawy, M. Qaddumi, J. Baqir, M. Suliman, M. Abdalrahim, A. Alkhawaldeh, A. Impact of occupational stress on nurses’ job performance according to nurses perception, *Medico-legal Update* 2021 ; vol.1, 21:3, 2-10.
21. Chaabane, S. Chaabna, K. Bhagat, S. Abraham, A. Doraiswamy, S. Mamtani, R. and Cheema, S 2021. Perceived stress, stressors, and coping strategies among nursing students in the Middle East and North Africa: an overview of systematic reviews, *Systematic Reviews*,136

22. Aldarmasi, M. And Alghamdi, A. Factors Influencing Stress Perception among Healthcare Workers during the Coronavirus Pandemic: A Multi-centric Cross-sectional Study, *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. 2021 ; 10(4): 142-149.
23. Çınar, D. Akça, A. , Bahçeli, P. And Bağ, Y. Perceived stress and affecting factors related to COVID-19 pandemic of emergency nurses in Turkey, *National Library of Medicine*. 2021; doi: 10.1111/jonm.13329
24. Karasar, N. *Bilimsel Araştırma Yöntemleri: Kavramlar, Teknikler ve İlkeler*, Ankara: Nobel Yayınevi, 2014; p. 305.
25. Cohen, S., Kamarck, T., Mermelstein, R., A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*. 1983 ; 24, 385–396.
26. Almadi, T., Cathers, I., Ayman, M., Mansour, H., Moi Chow, C., An Arabic version of the Perceived Stress Scale: Translation and validation study, *International Journal of Nursing Studies*. 2012; 49 (1): 84-89.
27. Higgins, M. Perceived Stress Scale. Available online <https://melindahiggins2000.github.io/CHDWBCodebook/pss.html> (accessed on 11 December. 2022).
28. Ural, A. ve Kılıç, İ. (2006). *Bilimsel araştırma süreci ve SPSS ile veri analizi: SPSS 10.0-12.0 for Windows*. Ankara: Detay Yayıncılık.
29. Tavşancıl, E. *Tutumların Ölçülmesi ve SPSS İle Veri Analizi*. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım. (2005).
30. Chan, D. W. (2003). Hardiness and its Role in The Stres-Burnout Relationship Among Prospective Chinese Teachers in Hong Kong. *Teaching and Teacher Education*, 19(4), 381-395.
31. Shao, A. T. (2002). *Marketing Research: An Aid to Decision Making*, Cincinnati, Ohio: South-Western/Thomson Learning.
32. Lee, S. Y., Chiang, K. J., Tsai, Y. J., Lin, C. K., Wang, Y. J., Chiou, C. P., & Pan, H. H. Perceived Stress and Coping Behavior of Nurses Caring for Critical Patients with COVID-19 Outbreak in Taiwan: A Mixed-Methods Study. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(7), 4258. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074258>
33. Wu, CS., Rong, JR. & Huang, MZ. Factors associated with perceived stress of clinical practice among associate degree nursing students in Taiwan. *BMC Nurs*. 2020; 20, 89 <https://doi.org/10.1186/s12912-021-00602-6>
34. Koen MP, Van Eeden C, Wissing MP. The prevalence of resilience in a group of professional nurses. *Health SA Gesondheid*. 2011; (Online); 16:1–11
35. Rafati F, Rafati S, Khoshnood Z. Perceived Stress Among Iranian Nursing Students in a Clinical Learning Environment: A Cross-Sectional Study. *Adv Med Educ Pract*. 2020; 11:485-491 <https://doi.org/10.2147/AMEP.S259557>
36. Giri LM, Paudel K, Bhusal S, Adhikari TB, Gulis G . Perceived stress, stigma, and social support among Nepali health care workers during COVID-19 pandemic: A cross-sectional web-based survey. *PLOS Glob Public Health*.2022; 2(5): e0000458. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000458>
37. Atanes, A. C., Andreoni, S., Hirayama, M. S., Montero-Marin, J., Barros, V. V., Ronzani, T. M., Kozasa, E. H., Soler, J., Cebolla, A., Garcia-Campayo, J., & Demarzo, M. M .Mindfulness, perceived stress, and subjective well-being: a correlational study in primary care health professionals. *BMC complementary and alternative medicine*. 2015; 15, 303. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0823-0>
38. Kannappan, S. R. and Veigas, G. Perceived Stress and Resilience among Nurses Working in a Selected Hospital at Mangalore. *J Health Allied Sci*. 2022 ; 12:247–252.

39. Babore, A., Lombardi, L., Viceconti, M. L., Pignataro, S., Marino, V., Crudele, M., Candelori, C., Bramanti, S. M., & Trumello, C. Psychological effects of the COVID-2019 pandemic: Perceived stress and coping strategies among healthcare professionals. *Psychiatry research*. 2020; 293, 113366. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113366>
40. Masa'Deh, R., Alhalaqqa, F. AbuRuz, M.E. Al-Dweik, and Al-Akash, H. Y. Perceived Stress in Nurses: A Comparative Study. *Global Journal of Health Science*. 2017; 9(6):165-203.
41. Huda, A. U., Yasir, M., Saulat, S. R., & Alshaqha, M. W .Assessment of Perceived Stress among Nurses of Tertiary Care Hospital during COVID Pandemic–A Cross-Sectional Study. *Saudi J Nurs Health Care*. 2021; 4(3), 45-47.
42. Leonelli, L. B., Andreoni, S., Martins, P., Kozasa, E. H., Salvo, V. L., Sopezki, D., Montero-Marin, J., Garcia-Campayo, J., & Demarzo, M. M. P .Perceived stress among Primary Health Care Professionals in Brazil. *Estresse percebido em profissionais da Estratégia Saúde da Família. Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology*. 2017; 20(2), 286–298. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700020009>
43. Galdikiene , N. Asikainen , P. Rostila , I. Green , P. Balčiūnas , S. Helminen, M. Suominen, T. The Association Of Primary Healthcare Nurses' Perceived Stress With Organizational Culture And Climate In A Team Context. *Cent Eur J Nurs Midw*. 2019;10(3):1092–1101
44. Sidra & Iftikhar, S. Comparision of perceived stress between nurses working in medical and psychiatric wards. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2020; 70(11), 1952–1955. <https://doi.org/10.5455/JPMA.25596>

Evaluation of Senior Nursing Students' Nutritional Knowledge in Baghdad City, Iraq

Rana Najm Abed Abed, Nurse¹, Serap Açıkgöz, Asst. Prof.²

¹Cankiri Karatekin University, Institute of Medical Sciences, memoroni73@gmail.com

²Cankiri Karatekin University, Faculty of Medical Sciences, Department of Public Health Nursing, serapacikgoz@karatekin.edu.tr

*Corresponding author: Rana Najm Abed Abed

Abstract: While it is important for all members of the society to have a healthy diet, nutrition becomes even more important during the university period when changes and difficulties are experienced. University-educated nursing students are also an important group in terms of evaluating their nutritional knowledge before graduation, both to protect and improve their own health and to plan healthy nutrition initiatives in the population they will serve. The aim of this study is to evaluate the nutritional knowledge levels and related factors of senior students studying at nursing schools in Baghdad, Iraq. The research was conducted with 280 senior students of nursing programs at universities in Baghdad, Iraq. Data was collected in the spring semester of the 2021-2022 academic year by using the Personal Information Form and the General Nutrition Information Scale (GNKQ-R). While evaluating the data, descriptive statistical methods (number, percentage, min-max values, mean and standard deviation) were used. In the comparison of quantitative data in normally distributed data, independent sample t-test was used for the difference between two independent groups, one-way analysis of variance was applied when comparing more than two independent groups, and Bonferroni was used to find the group that made a difference when there was a difference. Mann Whitney U test was used for the difference between two independent groups in the comparison of the quantitative data in the non-normally distributed data, the Kruskal Wallis H test was used for the comparison of more than two independent groups, and the corrected Bonferroni was used to find the group that made a difference when there was a difference. The relationship between non-normally distributed continuous variables was examined using the Spearman correlation coefficient. The mean age of the nursing students participating in the study was 25.90 ± 5.66 , and the mean Body Mass Index (BMI) was 25.11 ± 4.07 . Of the nursing students, 61.8% are male, 70.4% are single, 21.1% have children, 67.5% live with their own family, 57.1% work. 43.2% of the students stated that they had previously received information/training about nutrition. The mean GNKQ-R score is 40.39 ± 8.41 . It has been determined that there is a relationship between the nutritional knowledge of nursing students and the variables of age, weight, height, and Body Mass Index. Nutritional knowledge of senior nursing students is below the intermediate level. Sufficient nutritional knowledge of nursing students will be effective not only in reducing/preventing nutrition-related diseases that may develop in them, but also in the execution of health protection and improvement activities in the field of nutrition in the society.

Abstract: Iraq, Nursing students, Nutritional knowledge, University.

Irak'ın Bağdat Şehrindeki Hemşirelik Son Sınıf Öğrencilerinin Beslenme Bilgilerinin Değerlendirilmesi

Özet: Bireylerinin sağlıklı bireylerinin beslenmesi önemli iken değişimlerin ve zorlukların yaşandığı üniversite döneminde beslenme daha da önem kazanmaktadır. Üniversite eğitimi gören hemşirelik öğrencileri de hem kendi sağlıklarını korumak ve geliştirmek için hem de hizmet verecekleri nüfustaki sağlıklı beslenme girişimlerini planlayabilmeleri için mezuniyet öncesinde beslenme bilgilerinin değerlendirilmesi bakımından önemli bir gruptur. Bu çalışmanın amacı, Irak'ın Bağdat Şehrindeki hemşirelik okullarında öğrenim gören son sınıf öğrencilerinin beslenme bilgi düzeylerini ve ilişkili faktörleri değerlendirmektir. Irak'ın Bağdat şehrindeki üniversitelerin hemşirelik programlarının son sınıfında öğrenim gören 280 öğrenciyle araştırma yürütülmüştür. Veri; Kişisel Bilgi Formu ve Genel Beslenme Bilgisi Ölçeği (GNKQ-R) kullanılarak 2021-2022 eğitim ve öğretim

yılı bahar döneminde toplanmıştır. Veri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (sayı, yüzde, min-maks değerleri, ortalama ve standart sapma) kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip verilerde niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki bağımsız grup arasındaki fark için bağımsız örneklem t testi, ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi uygulanmış, fark bulunduğu durumda fark yaratan grubu bulmak için Bonferroni kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki bağımsız grup arasındaki fark için Mann Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi uygulanmış, fark bulunduğu durumda fark yaratan grubu bulmak için düzeltilmiş Bonferroni kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Araştırmaya katılan hemşirelik öğrencilerinin yaş ortalamaları 25.90 ± 5.66 , Beden Kütle İndeksi (BKİ) ortalamaları 25.11 ± 4.07 'dir. Hemşirelik öğrencilerinin %61.8'i erkek, %70.4'ü bekar, %21.1'i çocuk sahibi olup %67.5'i kendi ailesiyle yaşamakta, %57.1'i çalışmaktadır. Öğrencilerin %43.2'si daha önceden beslenme ile ilgili bilgi/egitim aldığını ifade etmiştir. GNKQ-R puan ortalaması ise 40.39 ± 8.41 'dir. Hemşirelik öğrencilerinin beslenme bilgisi ile yaş, kilo, boy, BKİ değişkenleri arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Son sınıf hemşirelik öğrencilerinin beslenme bilgisi orta düzeyin altındadır. Hemşirelik öğrencilerinin beslenme bilgisinin yeterli olması yalnızca kendilerinde gelişebilecek beslenme kaynaklı hastalıkları azaltmada/önlemede değil, toplumda beslenme konusundaki sağlığı koruma ve geliştirme faaliyetlerinin yürütülmesinde etkili olacağı düşünülmektedir.

Keywords: Beslenme bilgisi, Hemşirelik öğrencileri, Irak, Üniversite.

1. INTRODUCTION

The significance that food plays in our lives is crucial. Depending on how active they are, most people consume food three or four times daily. Proper nourishment is crucial to one's health and happiness¹ Considerable research has recently been focused on the connection between diet and psychological well-being. Following a healthy or Mediterranean dietary pattern, characterized by a high intake of fruits, vegetables, nuts, and legumes; a moderate intake of poultry, eggs, and dairy products; and only occasional consumption of red meat, is associated with a reduced risk of depression, according to epidemiological research.²

Poor nutrition contributes to 11 million deaths worldwide each year, as evidenced by an increase in the prevalence of noncommunicable diseases (NCDs) and a significant burden on health care and population health systems.³ The importance of nutrition in fostering an immune response to pathogens like COVID-19 has recently come to the forefront in research and therapy for numerous common diseases.^{4,5} Malnutrition is prevalent in older populations, amplifying the effects of poor nutrition habits.⁶ Nurse professional groups have worked to improve nurses' nutrition knowledge and develop educational resources to provide nutrition care in response to poor nutrition behavior.⁷ Any practice aimed at improving a patient's dietary intake to improve their health outcomes is referred to as nutrition care.⁸ Despite efforts to provide basic effective nutrition care in healthcare settings, implementation continues to be difficult. This is linked to health-system pressures,⁹ nurses' perceptions of their roles, and the perspectives of other health-care professionals.¹⁰ All the same, for nutrition to be integrated into clinical practice, it is imperative that all health professionals acknowledge nutrition's centrality to both health and disease.⁴

A systematic review discovered a small but statistically significant correlation between nutritional literacy and dietary well-being. An increase in fruit and vegetable consumption and a decrease in fat intake is associated with increased nutrition literacy. Better nutrition knowledge is associated with increased consumption of fish, cereals, fiber, calcium, and other food groups. Low intake of sweetened beverages is linked to better nutrition knowledge.¹¹ Another systematic review looked at food literacy and adolescent diet. The study shows that adolescent food literacy may influence dietary habits. Food literacy refers to the knowledge, skills, and behaviors required to meet one's nutritional needs. High levels of nutrition knowledge are also influenced by socioeconomic status and education. Higher socioeconomic status and education increase adherence to dietary guidelines.¹² Thus, promoting nutrition knowledge seems vital. More research is needed on university students' eating habits, including skipping meals, frequency of eating, awareness of unhealthy foods, motivations for using fast food, and gender differences in food attitudes.

University students typically become independent after the age of 20, and it is during this critical period

that their eating habits change. Because of technological advancement, stressful routines, and a lack of time, people are living in the fast lane, which has increased the demand for prepared or fast food.¹³ It was also reported that fast food chains appear to be keeping up with the public's increasing demand for affordable and accessible food.^{14,15} Although a healthy diet is important for all members of society, university students have a special need. As in the age of independence, they have busy study schedules, eat out more frequently, and are influenced by their peers. They may also prefer fast food as a time and money-saving strategy. This entire phenomenon drives them to eat unhealthy foods such as fast food. This food is typically made with low-cost, low-quality ingredients such as high-fat meat, added sugar, a lot of salt, saturated fat instead of fresh fruits and vegetables, low-fat meat, and high-quality other ingredients. Fast food is not always "very bad," but eating fast food regularly can have negative consequences. Students also drink soft drinks that contain no nutrients but are high in calories. In addition, nursing students especially those in the 4th level should have adequate knowledge of food nutrition just before graduation. To effectively reduce food-borne illness, it is important to first understand people's food safety knowledge and analyze the factors that influence it. This will allow health educators to better educate the public and spread people's food safety knowledge, ultimately affecting a larger population.^{16,17}

While it is important for all members of the society to have a healthy diet, nutrition becomes even more important during the university period when changes and difficulties are experienced. University-educated nursing students are also an important group in terms of evaluating their nutritional knowledge before graduation, both to protect and improve their own health and to plan healthy nutrition initiatives in the population they will serve. The aim of this study is to evaluate the nutrition knowledge levels of senior students in the nursing schools in Baghdad city of Iraq and related factors. Questions to be answered in the research; *"What is the nutrition knowledge level of senior nursing students?"* and *"What is the relationship between the nutrition knowledge of senior nursing students and their sociodemographic characteristics?"*.

2. METHODS

2.1. Study Design

This study is a cross-sectional study.

2.2. Setting and Sample

The population of the study consisted of senior (4th-year) students from the nursing programs of universities in Baghdad, Iraq. The nursing program is found in 7 universities in the city of Baghdad. Five of these universities have senior students. The total number of senior nursing students is 1,028. The simple random sampling method, which is accepted as one of the probability-based sampling methods, was used for the selection of the sample. The following formula was used to calculate the sample size: $n = N \times t^2 \times p \times q / d^2 (N-1) + t^2 \times p \times q$.¹⁸ The theoretical t-value of the research is 1.96, with a confidence interval of 95% and a sampling error of 0.05. When the research data were placed in the simple random sampling formula, the sample size that could represent a population of 1,028 people was calculated as at least 280 subjects, based on a confidence interval of 95% and a sampling error of 0.05. For the participants in the sample to represent the population appropriately in terms of the university they were enrolled in, their age, gender, and similar variables, the percentage of students at each university was reflected in the sample as in the population. In a sample of two hundred and eighty subjects, the number of students for each university, their percentages, and the number of students in the sample were determined. The power of the study was calculated on the "G*Power-3.1.9.2" software package. As a result of the analysis applied to a sample of two hundred and eighty individuals, the effect size was found to be 0.146 at $\alpha=0.05$, and the power of the study, which was calculated as post-hoc, was found as 0.688. The minimum required power value for post-hoc analysis is 0.67. In this study, the power analysis value was at an acceptable level, and the number of data was adequate. The research was conducted with 280 senior students of nursing programs at universities in Baghdad, Iraq.

2.3. Data Collection Tools

In this study, the Personal Information Form, and the General Nutrition Information Scale (GNKQ-R) were used to collect data. Data was collected in the spring semester of the 2021-2022 academic year.

2.3.1. Personal Information Form

The form consisted of 20 items about participants' university, age, gender, body weight, height, marital status, number of children, place of residence, place of the longest residence, education level of parents, number of siblings, employment status, economic status, smoking status, alcohol consumption, doing regular exercise, presence of chronic diseases, presence of nutrition-based diseases, and knowledge of nutrition and the source of this knowledge. The body weight and height data were used to calculate participants' BMI. The BMI classification defined by the World Health Organization. BMI is a measure of nutritional status in adults. It is defined as a person's weight in kilograms divided by the square of the person's height in meters (kg/m^2).¹⁹

2.3.2. The General Nutrition Information Scale (GNKQ-R)

GNKQ-R was developed by Kliemann et al.²⁰ The GNKQ-R consists of four sections, each of which assesses a different area of nutrition knowledge: (1) dietary recommendations; (2) food groups; (3) healthy food choices; (4) diet, disease, and weight control. The total score of these four sections gives the general nutrition knowledge score. In addition, these sections can be evaluated independently of each other. The questions on the 5th part of the scale are about demographic data and nutrition, and this part is not included in the calculation of the total score. In section 1, "dietary recommendations", each correct answer is assigned one point. The subsections of the first and third questions are handled as separate items. The maximum score that can be obtained from this section is 18. In Section 2, "food groups", each correct answer is assigned one point. The subsections of the 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th, and 6th questions are handled as separate items. The maximum score that can be obtained from this section is 36. In section 3, "healthy food choices", each correct answer is assigned one point. The maximum score that can be obtained from this section is 13. In section 4, "diet, disease, and weight control", each correct answer is assigned one point. The subsections of the thirteenth question are considered separate items. The maximum score that can be obtained from this section is 21. Each correct answer given to the multiple-choice questions on the questionnaire is assigned 1 point, and each incorrect answer is assigned 0 points. The total score that can be obtained from the scale is 88, and as the score obtained from the scale increases, the level of nutrition knowledge is considered higher. Cronbach's α coefficient for the total scale is 0.93.²⁰

Mo'ath and Attlee (2021) conducted a validity and reliability study of the Arabic version of the questionnaire. As in the original version of the scale, there are four sections in the Arabic version, each of which evaluates a different nutrition knowledge area: (1) dietary recommendations; (2) food groups; (3) healthy food choices; (4) diet, disease, and weight control. One question in section 1 and one in section 3 found in the English version of the questionnaire were excluded from the Arabic version due to cultural sensitivity and applicability. The total score that can be obtained from the questionnaire is 86. Cronbach's α coefficient for the total score of the scale is 0.91, and it varies between 0.70 and 0.83 for each section.²¹

The reliability of the GNKQ-R was tested for this study. It was carried out to test whether the statements on the questionnaire showed consistency within the subscales they belonged to and whether all the statements measured the same subject.²² In the reliability analysis, Cronbach's α coefficient value, varying between 0 and 1, is interpreted as follows: 0.00-0.40, not reliable; 0.40-0.60, low reliability; 0.60-0.80, quite reliable; 0.80-1.00, highly reliable.²³ When the results were examined, the Cronbach's α coefficient of the GNKQ-R was found as 0.750 for the total scale, 0.402 for the dietary recommendations sub-dimension, 0.634 for the food groups sub-dimension, 0.492 for the healthy food choices sub-dimension, and 0.563 for the diet, disease, and weight control sub-dimension. Cronbach's α coefficient of the GNKQ-R was found to be good.

2.4. Data Collection

The nursing students were visited in their classes in the universities where the research was conducted. Data was collected in the spring semester of the 2021-2022 academic year. Volunteer nursing students filled out the data collection tools in approximately 15 minutes.

2.5. Data Analysis

The data obtained in the research were analyzed on the SPSS for Windows 25.0 software package.

Descriptive statistical methods (frequency, percentage, min-max values, mean and standard deviation) were used for data analysis. Reliability analysis was conducted to test the reliability of the scales. The conformity of the data to the normal distribution was tested. The normality of data can be examined with the Q-Q Plot.²⁴ In addition, the normal distribution of data also depends on the skewness and kurtosis values, which range between ± 3 .²⁵ In the comparison of normally distributed quantitative data, independent samples t-test was used for the difference between two independent groups, and the one-way analysis of variance was employed for comparing more than two independent groups. In case of a difference, the Bonferroni test was used to find the group that caused it. In the comparison of non-normally distributed quantitative data, the Mann-Whitney U test was used for revealing the difference between two independent groups, and the Kruskal-Wallis H test was employed for the comparison of more than two independent groups. In case of a difference, Bonferroni correction was used to find the group that caused it. The relationship between non-normally distributed continuous variables was examined using the Spearman correlation coefficient.

2.6. Ethical considerations

The approval of the Iraq Ethics Committee (Protocol Number 97, Date: 30/12/2021), was obtained to collect the study data. Institutional permission was obtained from the universities where the research was planned to be conducted. Permission of the author for the use of the Arabic scale was obtained. On the front side of the data collection tools, the purpose of the research was explained, and there was a section regarding students' consent for participation in the research. Only students who consented to participate in the research were allowed to fill out the questionnaire. A sample of the consent form was given to the students.

3. RESULTS

Participants' mean age was 25.90 ± 5.66 , and the mean BMI was 25.11 ± 4.07 . Of the participants, 61.8% were male, 70.4% were single, 21.1% had children, 67.5% lived with their family, and the place of longest residence of 77.5% was a province. Mothers of 10% of participants and fathers of 2.9% were not literate. Also, 81.1% of the participants had three or more siblings, 57.1% of them were employed, and 58.9% of them stated that their income was equal to their expenses. According to the findings, 36.4% of the participants were smokers, 5.7% used alcohol, 57.1% exercised regularly, 12.9% had a chronic disease, 12.9% had a nutrition-related disease, 43.2% had previously obtained information/received education about nutrition, and 30.4% were found to have received this information from their family and/or friends. The examination of participants' BMI showed that 53.6% of them had normal weight (See Table 1).

Table 1. Distribution of Participants by their Socio-Demographic Characteristics

Variables		Mean	SD
Age		25.90	5.662
Weight		72.71	16.06
Height		1.69	0.11
BMI		25.11	4.07

Variables		n	%
University	Baghdad University	41	14.6
	Al-Farabi University College	57	20.4
	Al-Hadi University College	66	23.6
	AL-Bayan University	63	22.5
	AL-Israa University College	53	18.9

Variables		n	%
Gender	Male	173	61.8
	Female	107	38.2
Marital status	Single	197	70.4
	Married	83	29.6
Having children	Yes	59	21.1
	No	221	78.9
Accommodation	Campus dormitory	34	12.1
	Family home	189	67.5
	Sharing a home with friends	15	5.4
	Alone	40	14.3
	Others	2	0.7
Place of the longest residence	Village/town	42	15.0
	District	21	7.5
	Province	217	77.5
Mother's education	Not literate	28	10.0
	Literate	47	16.8
	Elementary school	50	17.9
	Middle school	50	17.9
	High school	51	18.2
	University	54	19.3
Father's education	Not literate	8	2.9
	Literate	26	9.3
	Elementary school	29	10.4
	Middle school	34	12.1
	High school	76	27.1
	University	107	38.2
Siblings	One	10	3.6
	Two	43	15.4
	≥Three	227	81.1
Status of employed	Yes	160	57.1
	No	120	42.9
Income	Income < expenses	80	28.6
	Income = expenses	165	58.9
	Income > expenses	35	12.5

Variables		n	%
Smoking	Yes	102	36.4
	No	178	63.6
Alcohol	Yes	16	5.7
	No	264	94.3
Exercise	Yes	160	57.1
	No	120	42.9
Chronic diseases	Yes	36	12.9
	No	244	87.1
Nutrition-related chronic diseases	Yes	36	12.9
	No	244	87.1
Having received nutrition education/information	Yes	121	43.2
	No	159	56.8
Source of education / information	Family and/or friend	85	30.4
	School	57	20.4
	Media	82	29.3
	Health personnel	56	20.0
BMI	Underweight	3	1.1
	Normal weight	150	53.6
	Pre-obesity	97	34.6
	Obesity (class 1)	22	7.9
	Obesity (class 2)	6	2.1
	Obesity (class 3)	2	0.7
Total		280	100.0

Table 2 shows descriptive statistics of the total and sub-dimension scores of the GNKQ-R for the research question “*What is the nutrition knowledge level of senior nursing students?*”. Participants' mean scores on the GNKQ-R were found as 40.39 ± 8.41 for the total scale, 8.20 ± 2.36 for the dietary recommendations sub-dimension, 18.26 ± 4.53 for the food groups sub-dimension, 4.35 ± 2.14 for the healthy food choices sub-dimension, and 9.57 ± 3.09 for the diet, disease, and weight control sub-dimension.

Table 2. Descriptive Statistics for The GNKQ-R Used in the Study

The scale and sub-dimensions	Min	Max	Mean	Standard deviation
GNKQ-R	15.00	61.00	40.39	8.41
Dietary recommendations	2.00	14.00	8.20	2.36
Food groups	3.00	28.00	18.26	4.53

The scale and sub-dimensions	Min	Max	Mean	Standard deviation
Healthy food choices	0.00	11.00	4.35	2.14
Diet, disease, and weight control	0.00	17.00	9.57	3.09

The results of the Spearman correlation analysis conducted to investigate the correlation of the GNKQ-R and its sub-dimensions with age, height, and weight variables are given in Table 3. It was found that there was a statistically significant positive correlation between participants' age and the food groups sub-dimension scores ($r: 0.132$; $p < 0.05$). There was a statistically significant positive correlation between participants' weight and their mean scores on the total GNKQ-R ($r: 0.146$; $p < 0.05$). A statistically significant positive correlation was found between participants' weights and the dietary recommendations sub-dimension scores ($r: 0.136$; $p < 0.05$). There was a statistically significant positive correlation between participants' weight and the food groups sub-dimension scores ($r: 0.125$; $p < 0.05$). Moreover, a statistically significant positive correlation was found between participants' height and their mean scores on the total GNKQ-R ($r: 0.166$; $p < 0.05$). There was a statistically significant positive correlation between participants' height and the food groups sub-dimension scores ($r: 0.194$; $p < 0.05$). There was a statistically significant positive correlation between participants' BMI and the food groups sub-dimension scores ($r: 0.040$; $p < 0.05$).

Table 3. Correlations between participants' age, height, and weight and their mean scores on the total GNKQ-R and sub-dimensions

The scale and sub-dimensions		Age	Weight	Height	BMI
GNKQ-R	r	0.059	0.146*	0.166**	0.040
	p	0.329	0.015	0.005	0.503
Dietary recommendations	r	0.055	0.136*	0.068	0.119*
	p	0.360	0.023	0.253	0.047
Food groups	r	0.132*	0.125*	0.194**	-0.005
	p	0.027	0.036	0.001	0.932
Healthy food choices	r	-0.078	0.053	0.073	-0.008
	p	0.192	0.376	0.224	0.892
Diet, disease, and weight control	r	0.000	0.047	0.057	0.004
	p	0.998	0.434	0.341	0.948

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

4. DISCUSSION

Participants' mean scores on the total and sub-dimensions of the characteristics of senior nursing students GNKQ-R were mean (40,39) and standard deviation (8,41) these results nearly consistent with study done by (Chepulis & Mearns, 2015)²⁶, which revealed that The mean Overall Nutrition Knowledge score (with all participant data aggregated) was 11.0 ± 3.1 (55%) out of a possible 20 points. Overall, individuals who received nutrition knowledge scored better on the Overall Nutrition Knowledge scale (60.5 ± 14.9 versus 52.5 ± 14.8). Also an agreement come from study done by (Husain et al., 2021)²⁷, which mention that Using the original Bloom's cutoff points, the majority of respondents (84.1%) had a low degree of nutrition knowledge. Sex, BMI, and cooking habits are all factors to consider. The students' average score was 40.06 9.89 out of 84 points.

The results of the Spearman correlation analysis conducted to investigate the correlation of the GNKQ-R and its sub-dimensions with age, height, and weight variables are given in Table 3. It was found that there was a statistically significant positive correlation between participants' age and the food groups sub-dimension scores ($r: 0.132$; $p < 0.05$). These results come agree with study done by (Kullen et al.,

2016)²⁸, that revealed that The mean total GNKQ score was 52.7 %. Participants performed best on Section A (58.5 %) followed by Sections B (57.3 %) and C (57.0 %) and worst on Section D (31.0 %). Overall, officers scored significantly higher than soldiers (58.7 v. 51.9 %, $P=0.001$). Age was weakly but positively correlated with GNKQ total scores ($r=0.307$; $P<0.0005$).

There was a statistically significant positive correlation between participants' weight and their mean scores on the total GNKQ-R ($r=0.146$; $p<0.05$). A statistically significant positive correlation was found between participants' weights and the dietary recommendations sub-dimension scores ($r=0.136$; $p<0.05$). There was a statistically significant positive correlation between participants' weight and the food groups sub-dimension scores ($r=0.125$; $p<0.05$). These findings agree with results of study done by (Hashad, 2021)²⁹, that mention that The nutrition knowledge scores of students who studied nutrition and food science were higher than the scores of students who study in the faculty of tourism and hotels as revealed by the one-way ANOVA and Tukeys' post-hoc analysis. Moreover, a statistically significant positive correlation was found between participants' height and their mean scores on the total GNKQ-R ($r=0.166$; $p<0.05$). There was a statistically significant positive correlation between participants' height and the food groups sub-dimension scores ($r=0.194$; $p<0.05$). Also an agreement come from study done within (Chepulis & Mearns, 2015)²⁶, that were show that Most participants accurately defined the term BMI (81.1%), but less than one third of respondents (31.5%) correctly identified the overweight range of a western BMI chart. One fifth of participants (19.4%) thought a healthy BMI was 30 to 35 kg/m², and an additional 36.2% answered they were not sure. No effects of ethnicity or age were observed; however, previous study of nutrition resulted in a higher proportion of individuals being able to choose the correct answer (49% versus 24%; $2[1]=10.76$, $N=197$, $p=0.001$). There was a statistically significant positive correlation between participants' BMI and the food groups sub-dimension scores ($r=0.040$; $p<0.05$). these results agree with study done by (Husain et al., 2021), that illustrates the demographic diversity in nutrition knowledge among students. The students' mean score was 40.06 $\pm$ 9.89 out of a possible score of 84. Females outperformed males, scoring 41.10 $\pm$ 9.29 and 38.72 $\pm$ 10.48, respectively ($p=0.004$). There were significant disparities in nutrition knowledge scores among students based on their BMI categories. Students with BMI ≥ 30 got considerably better score (mean 42.30 ± 9.41) in nutritional knowledge than those who were underweight, normal, or overweight ($p=0.001$).

5. CONCLUSIONS

The mean age of the nursing students participating in the study was 25.90 ± 5.66 , and the mean Body Mass Index (BMI) was 25.11 ± 4.07 . Of the nursing students, 61.8% are male, 70.4% are single, 21.1% have children, 67.5% live with their own family, 57.1% work. 43.2% of the students stated that they had previously received information/training about nutrition. The mean GNKQ-R score is 40.39 ± 8.41 . It has been determined that there is a relationship between the nutritional knowledge of nursing students and the variables of age, weight, height, and Body Mass Index. Nutritional knowledge of senior nursing students is below the intermediate level. Sufficient nutritional knowledge of nursing students will be effective not only in reducing/preventing nutrition-related diseases that may develop in them, but also in the execution of health protection and improvement activities in the field of nutrition in the society.

6. REFERENCES

1. Haddad, L., Hawkes, C., Webb, P., Thomas, S., Beddington, J., Waage, J., & Flynn, D. (A new global research agenda for food. *Nature News*. 2016 ; 540(7631), 30.
2. Lassale, C., Batty, G. D., Baghdadli, A., Jacka, F., Sánchez-Villegas, A., Kivimäki, M., & Akbaraly, T. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Molecular Psychiatry* .2019 ; 24(7), 965–986.
3. Collaborators, D. GBD 2017 Diet Collaborators Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2017; *Lancet*, 393(10184), 1958–1972.
4. Calder, P. C. Nutrition, immunity, and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*. *BMJ: Bmjnp*. 2020; 000085, 3(1).

5. Bold, J., Harris, M., Fellows, L., & Chouchane, M. Nutrition, the digestive system and immunity in COVID-19 infection. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. 2020; 13(4), 331.
6. Griffin, A., O'Neill, A., O'Connor, M., Ryan, D., Tierney, A., & Galvin, R. 2020; The prevalence of malnutrition and impact on patient outcomes among older adults presenting at an Irish emergency department: a secondary analysis of the OPTI-MEND trial. *BMC Geriatrics*, 20(1), 1–11.
7. Laing, B. B., & Crowley, J. Is undergraduate nursing education sufficient for patient's nutrition care in today's pandemics? Assessing the nutrition knowledge of nursing students: An integrative review. *Nurse Education in Practice*. 2021; 54, 10313.
8. Cárdenas Zuluaga, D., Bermudez, C., & Echeverri, S. (n.d.). Is nutritional care a human right? .2019)
9. Gillis, C., Martin, L., Gill, M., Gilmour, L., Nelson, G., & Gramlich, L. Food is medicine: a qualitative analysis of patient and institutional barriers to successful surgical nutrition practices in an Enhanced Recovery After Surgery setting. *Nutrition in Clinical Practice*. 2019 ; 34(4), 606–615.
10. Mitchell, H., Lucas, C., Charlton, K., & McMahon, A. Models of nutrition-focused continuing education programs for nurses: a systematic review of the evidence. *Australian Journal of Primary Health*. 2018; 24(2), 101–108.
11. Spronk, I., Kullen, C., Burdon, C., & O'Connor, H. Relationship between E-governance and the digital economy. *British Journal of Digital Economy*. 2014 ; 11(10), 1713–1726.
12. McKinnon, L., Giskes, K., & Turrell, G. The contribution of three components of nutrition knowledge to socio-economic differences in food purchasing choices. *Public Health Nutrition*. 2014 ;17(8), 1814–1824.
13. Onurlubaş, E., & Yılmaz, N. Fast food consumption habits of university students. *Journal of Food, Agriculture Environment*. (2013) ; 11(3), 12–14.
14. Bondoc, A. F., Florendo, H. F., Taguiwalo, E. J., & Eustaquio, J. Life in the fast food lane: Understanding the factors affecting fast food consumption among students in the Philippines. *The Philippine Statistician*. 2019 ; 68, 75–101.
15. Demircan, V., Demir, S., & Dalgic, A. Fast food consumption of students and factors affecting consumption: a case study from Isparta University of Applied Sciences, Turkey. (2019).
16. Cheng, Y., Zhang, Y., Ma, J., & Zhan, S. Food safety knowledge, attitude and self-reported practice of secondary school students in Beijing, China: A cross-sectional study. *PloS One*. 2017; 12(11), e0187208.
17. Sun, J., Liu, C., Bo, Y., Shi, J., Wang, P., Zhang, J., Shi, B., Sapa, W. B., & Lu, Q. Evaluation of a food safety education on knowledge, attitude, and practice among 1300 college students of Henan province, China. 2015 International Conference on Mechanical Science and Engineering. 2016; 397–403.
18. Karasar, N. *Bilimsel Araştırma Yöntemleri: Kavramlar, Teknikler ve İlkeler*, Ankara: Nobel Yayınevi. 2014 ; p. 305.
19. World Health Organization. (2022). Nutrition. Accessed in 16.3.2022 retrieved from <https://www.who.int/health-topics/nutrition>.
20. Kliemann, N., Wardle, J., Johnson, F., & Croker, H. Reliability and validity of a revised version of the General Nutrition Knowledge Questionnaire. *European journal of clinical nutrition*. (2016) ; 70(10), 1174–1180.
21. Mo'ath, F. B., & Attlee, A. Reliability and validity of Arabic version of revised general nutrition knowledge questionnaire on university students. *Public Health Nutrition*. 2021; 24(5), 851–860.
22. Ural, A. & Kılıç. 2006. *Bilimsel Araştırma Süreci ve Spss İle Veri Analizi*. Ankara: Detay Yayın
23. Tavşancıl, E. *Tutumların Ölçülmesi ve SPSS İle Veri Analizi*. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım. . (2005).

24. Chan, Y. H. Biostatistics 101: data presentation. Singapore medical journal. 2003 ; 44(6), 280-285.
25. Shao, Z., & Vollrath, F. Surprising strength of silkworm silk. Nature. (2002) ; 418(6899), 741-741.
26. Chepulis, L. M., & Mearns, G. Evaluation of the Nutritional Knowledge of Undergraduate Nursing Students. September. (2015). <https://doi.org/10.3928/01484834-20150814-19>.
27. Husain, W., Ashkanani, F., & Al Dwairji, M. A. Nutrition knowledge among college of basic education students in Kuwait: A cross-sectional study. Journal of Nutrition and Metabolism. 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5560714>
28. Kullen, C. J., Farrugia, J. L., Prvan, T., & O'Connor, H. . Relationship between general nutrition knowledge and diet quality in Australian military personnel. British Journal of Nutrition. (2016) ; 115(8), 1489–1497. <https://doi.org/10.1017/S0007114516000532>
29. Hashad, M. E. Introducing a New Egyptian Version of the General Nutrition Knowledge Questionnaire (E-GNKQ) for Adults : Validity and Reliability Test. (2021) ; 5(June), 173–204.



Madde Kullanım Bozukluğu Olan Hastalarda İçselleştirilmiş Damgalanma ve İçselleştirilmiş Damgalanmayı Azaltmada Psikiyatri Hemşiresinin Rolü

Hemş Buse Midilli¹, Dr. Öğretim Üyesi Hülya Kök Eren²

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

*Corresponding author: Buse Midilli

Özet: Damgalama uzun zamandır toplumlar da var olan, bireylerin ruhsal sağlığından, fiziksel iyilik haline ve yaşam olanaklarına kadar olumsuz etkileyen geniş bir kavramdır. Damgalanmadan en sık etkilenen gruplar arasında, karşımıza ruhsal hastalığı olan bireyler çıkar ve damgalanma sonucu bu bireyler toplumdan uzaklaşır ve hastalığın etkileri daha derin bir hal alır. Damgalanma farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Eğer bireyler kalıpyargılar ile ortaya çıkan bu damgalanmayı kabul ederse ve kendini sınırlarsa içselleştirilmiş damgalanma ortaya çıkar. Ruhsal hastalıklarda içselleştirilmiş damgalanmanın etkileri, bireylerde azalmış benlik saygısı ile başlayarak daha fazla ruhsal hastalıklara ve sosyal yaşamda kısıtlamalara yol açar. Ruhsal hastalıklar arasında damgalanmadan en çok etkilenen gruplardan biri madde kullanım bozukluğu olan bireylerdir. Diğer ruhsal hastalıklarda olduğu gibi madde kullanım bozukluğunda da toplum tarafından kullanılan dil ve oluşturulan sosyal mesafe damgalanmanın temelini oluşturmaktadır. Madde kullanım bozukluğunda içselleştirilmiş damgalanma ruhsal sıkıntılara, bireylerin kendini toplumdan tamamen çekmesine neden olur. Ruhsal hastalıkların tedavisinde bireyleri topluma kazandırmak çok önemlidir bu sebeple damgalanma ile mücadele bu noktada gerekli olmaktadır. Günümüzde psikiyatri hemşirelerinin donanımlı ve yeterli bilgiye sahip olmaları, hastalar ile direk etkileşim kurmaları; damgalamanın azaltılmasında, damgalanmadan etkilenen hastaların belirlenmesinde ve etkili psikoeğitimlerin verilmesinde onları öne çıkarmaktadır. Bu sebeple psikiyatri hemşireleri çalıştıkları merkezlerde hastalara sunacağı bütüncül bakımla ve toplumdaki bireylere vereceği farkındalık eğitimleri ile damgalanma ile mücadelede yer alan öncü meslek olabilir.

Anahtar Kelimeler: Damgalama, İçselleştirilmiş Damgalanma, Madde Kullanım Bozukluğu

Internalized Stigma in Patients With Substance Use Disorder and the Role of the Psychiatric Nurse in Reducing Internalized Stigma

Abstract: Stigma is a wide concept that has existed in societies for a long time and negatively affects individuals' mental health, physical well-being and life opportunities. Among the groups most frequently affected by stigma, we encounter individuals with mental illness and as a result of stigmatization, these individuals move away from society and the effects of the disease become more profound. Stigma can occur in different ways. If individuals accept this stigma that occurs with stereotypes and limit themselves, internalized stigma occurs. The effects of internalized stigma in mental illnesses start with decreased self-esteem in individuals, leading to additional mental problems and limitations in social life. One of the groups most affected by stigmatization among mental illnesses is individuals with substance use disorders. As in other mental illnesses, the language used by the society and the social distance created in substance use disorder form the basis of stigma. Internalized stigma in substance use disorder causes mental distress and withdrawal from society. It is very important to reintegrate individuals into the society in the treatment of mental illnesses, so the fight against stigma is necessary at this point. Because of today psychiatric nurses are equipped, have sufficient information and interact directly with patients; it highlights them in reducing stigma, identifying patients affected by stigma and providing effective psychoeducation.

Therefore psychiatric nurses can be a pioneer profession in the fight against stigma with the holistic care for patients and the awareness training for the individuals in the society.

Keywords: Stigma, Internalized Stigma, Substance Use Disorder

1. DAMGALAMA

Damgalama kavramı ilk olarak Yunanlılarda suçlu insanları belirlemek; onları diğer insanlardan ayırmak için fiziksel olarak işaretleme anlamında kullanılmıştır ancak zamanla damgalama temelini sosyal yönden ayırım, itibarsızlaştırma ve etiketlemeden almıştır. ¹ Link and Phelan ² damgalamayı “etiketleme, klişeleştirme, ayırma, statü kaybı ve ayrımcılık öğelerinin tamamının güçlü bir şekilde ortaya çıktığı durumlar” olarak tanımlamıştır. TDK ³ ise damgalamak kavramını basitçe “bir kimseye, gerçeğe dayanmadan herhangi bir özellik veya nitelik yüklemek” olarak ele alınmıştır. Jones, Farina, Hastorf, Markus, Miller and Scott ⁴ damgalamanın yönlerinin farklılaştığı 6 boyut ele almıştır:

Bu boyutlar damgalamanın gizlenebilirliği, süreci, yıkıcılığı, tehlikesi, estetiği ve kaynağı üzerinedir. Gizlenebilirlik bir damgalamanın gizli veya ortada mı olduğu ya da ne kadar görünür olduğu ile ilgilidir. Süreç bir damgalamanın zaman içinde ne ölçüde ve nasıl devam ettiği, yıkıcılık etkileşimi ve iletişimi ne ölçüde engellediği, tehlikelilik farklılık durumunun ne ölçüde tehlike yarattığı, estetiklik damgalamanın ne ölçüde tiksindirici ve çirkin olduğu, kaynak ise damgalamanın hangi koşullar altında ortaya çıktığı ile ilgilidir.

Bu altı boyut damgalamanın bireyi genel olarak ne ölçüde etkileyip veya etkilemeyeceği ya da doğuracağı sonuçları öngörür. ⁵

Damgalama ve beraberinde ayrımcılık, bir bireyin belirli bir özelliği üzerinden gerçekleşir; bu bireyin ırkı, cinsiyeti, cinsel yönelimi, yaşı, inancı, engellilik durumu veya hastalığı olabilir. ⁶ Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ve ailelerine yönelik damgalamayı incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada aileler, otizm hakkındaki bilgi ve farkındalık eksikliğinden dolayı dışlanma, incitici bakış ve olumsuz sözlerle maruz kaldıklarını belirtmişlerdir; ayrıca damgalanmadan kaçınmak için durumlarını gizleme, eve kapanma, sadece engelli çocuğu olan aileler ile görüştiklerini belirtmişlerdir. ⁷ Hemşirelerde HIV/AIDS tanımlı hastalara yönelik damgalamanın incelendiği bir çalışmada ise, çalışmaya katılan hemşirelerin %36,8’inin hastalığın bulaşma korkusu, hastalığın sosyal ve ekonomik sorun oluşturmaları ve ölüm korkusu sebepleri ile HIV/AIDS hastalarına karşı damgalama uyguladığını belirtmiştir. ⁸ Cinsiyet üzerine yapılan damgalamaya ise her kadına feminen özellikler üzerinde atfedilen “mütevazı, sıcak, bağımlı” gibi düşünceler, her erkeğe geleneksel rolleri üzerinden atfedilen “evin geçimin sağlayan kişi” kalıpyargıları örnek verilebilir. ⁹ Başka bir örnekte farklı cinsel yönelimi olan erkek göçmenlere yapılan damgalamanın; içselleştirilmiş homofobi ve reddedilme duygusu sonucu ruh sağlığını olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur. ¹⁰ Ruhsal hastalıklara sahip bireyler ise damgalama ile en sık karşılaşan gruplardan biridir. ^{11,12} Ruhsal hastalıkların toplumsal damgalanması üzerine yapılan sistematik bir derlemede şizofreni, depresyon, alkol bağımlılığı veya uyuşturucu bağımlılığı olan bireylerin, 'normal' sorunları olan bir kişiye kıyasla, başkalarına şiddet uygulama olasılığının daha yüksek olduğunu ve onlara karşı sosyal mesafeyi daha çok hissettiklerini ortaya koymuştur. ¹³ Ayrıca bu bireyler damgalanma sonucu barınma, gelir, sağlık tedavisine ulaşım gibi alanlarda sağlık ve kamu kuruluşları tarafından ayrımcılıklara maruz kalırlar. ¹⁴

2. İÇSELLEŞTİRİLMİŞ DAMGALANMA

İçselleştirilmiş damgalanma aşamalı olarak gerçekleşen bir durumdur, Corrigan and Rao ¹⁵ bu aşamaları şu şekilde ele almıştır:

Farkındalık aşamasında birey kendi durumu hakkındaki sosyal damgalamanın farkına varır, anlaşma aşamasında sosyal damgalamayı oluşturan kalıpyargıları damgalanan grup içinde kabul eder, doğruluğuna inanır. Uygulama aşamasında ise bu kalıpyargıları kendisine de uygular ve kendisinde varlığına inanır. Zarar aşamasında artık içselleştirilmiş damgalanmanın etkileri ortaya çıkar, öz saygı ve öz yeterlilikte azalmalara yol açar.

İçselleştirilmiş damgalanma sonucu, bireyler sosyal damgalanmadan ayrı olarak kendilerini sınırlar ve toplumdan ayırıştırırlar, bu durum bireyin içselleştirdiği kalıpyargıların sonucu olarak kendisinden kaynaklanır.¹⁶ Ruhsal hastalığı olan bir birey içselleştirilmiş damgalanma sonucu “bende ruhsal bir hastalık var ve ben iyi bir tıbbi bakımı hak etmiyorum ve herhangi bir işte başarılı olamam.” olarak düşünür.¹⁷ Ruhsal hastalığı olan bireylerde içselleştirilmiş damgalanma üzerine yapılan bir çalışmada, katılımcıların çoğunun belirli bir düzeyde içselleştirilmiş damgalanma hissettiği; iyi bir sosyal desteği ve iyi bir eğitim düzeyi olan bireylerin ise içselleştirilmiş damgalanma düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.¹⁸ Ruhsal hastalıklarda içselleştirilmiş damgalanma ve kişilik özellikleri üzerine yapılan bir çalışmada ise; psikiyatrik tanıdan bağımsız olarak nevrotik kişiliğe sahip hastaların daha yüksek düzeyde içselleştirilmiş damgalanma hissettiği, deneyime açık ve yüksek eğitime sahip hastaların daha düşük düzeyde içselleştirilmiş damgalanma hissettiği ortaya konmuştur.¹⁹

Ağır ruhsal hastalığı olan bireylerde yapılan bir araştırmada içselleştirilmiş damgalanmanın düzeyi arttıkça yaşam kalitesinin düştüğü, benlik saygısının azaldığı ve umutsuzluk geliştiği görülmüştür.²⁰ Dubreucq, Plasse and Franck²¹ tarafından ağır ruhsal hastalığı olan bireylerde içselleştirilmiş damgalamayı incelemek amacıyla yapılan kapsamlı bir sistematik derlemede de içselleştirilmiş damgalanmanın bireylerin dayanıklılık, yardım arama, tedaviye bağlılık ve öz yeterlik durumlarını olumsuz etkilediği görülmüştür. Toplum ruh sağlığı merkezine kayıtlı hastalarla yapılan bir tez çalışmasında ise hastaların içselleştirilmiş damgalanma ve iyileşme düzeyleri incelenmiştir. Ruhsal hastalığı olan bireylerde iyileşme düzeyleri arttıkça içselleştirilmiş damgalanma düzeylerinin azaldığı görülmüştür.²² Bu konuya paralel olarak yapılan bir çalışmada içselleştirilmiş damgalanmanın benlik saygısını düşürerek iyileşme sonuçlarını olumsuz etkilediğini göstermiştir.²³ Gerlinger, Hauser, De Hert, Lacluyse, Wampers and Correll²⁴ tarafından şizofreni spektrum bozukluklarında kişisel damgalanmanın incelenmesi üzerine yapılan bir sistematik derlemede içselleştirilmiş damgalanmanın depresyonu ve anksiyeteyi arttırdığı, mesleki işlevselliği ve tedaviye uyumu düşürdüğü görülmüştür. Türkiye’de HIV’le ilgili damgalama ve ayrımcılığın incelendiği bir araştırmada ise HIV durumları nedeniyle damgalanmaları sonucunda bireylerin sözel taciz, tehdit ve incitmeye maruz kaldıkları belirtilmiştir. Katılımcıların içselleştirilmiş damgalanma sonucu ise utanç, suçluluk, özgüven kaybı yaşadıkları ve iş kariyerinden vazgeçtikleri, aile ve arkadaşlarından uzaklaştıkları, çocuk sahibi olmamaya karar verdikleri görülmüştür.²⁵

3. MADDE KULLANIM BOZUKLUĞUNDA İÇSELLEŞTİRİLMİŞ DAMGALANMA

Madde kullanımının toplumda hastalıktan ziyade suç olarak görülmesi, hep “bağımlı” olarak kalacaklarına dair inanç ve kullanılan olumsuz kelimeler madde kullanım bozukluğunu toplumda en çok damgalanan ruhsal hastalıklardan biri yapmaktadır.²⁶ Bunların yanında madde kullanım bozukluğu; görülme sıklığındaki artışlar, yüksek nüks oranları ve madde kullanım yaşının düşmesi sebepleri ile önemli bir küresel sağlık sorunudur.²⁷ Madde kullanım bozukluğu, olumsuz sonuçlarına rağmen bir maddenin kullanımının bırakılamaması olarak ele alınır ve en ciddi halinde artık bireyler günlük yaşam işlevlerini bile yerine getiremezler.²⁸ Madde kullanım bozukluğu görülme sıklığı 1.3-15.0 oranları arasında değişirken ortalama 7.0’dır.²⁹ Ayrıca yaşamları boyunca en az bir kez yasa dışı uyuşturucu kullanımının, Avrupa Birliği’ndeki yetişkinlerdeki oranının (15-64 yaş arası) en az %28,9 olduğu tahmin edilmektedir.³⁰ Türkiye’de ise bir yılda, yaklaşık 200.000 kişinin madde kullanım bozukluğu ile tedavi merkezlerine ayaktan başvuru yaptığı bilinmektedir. Tedaviye başvuran hastaların 15-19 yaş grubundaki oranı %12,9 iken 20-29 yaş grubundaki hastaların oranı %51,3’tür.³¹ Madde kullanım bozukluğunda, madde kullanımına erken yaşlarda başlamak önemli bir risk faktörüdür ayrıca heyecan arayışı, merak ve sosyal uyumsuzluk bu konuda etkilidir.³² Bunun yanında yaşanan ortam, aile ve eğitim düzeyleri madde bağımlılığının etyolojisinde etkilidir.³³

Araştırmalar alkol-madde bağımlılığı olan bireylere karşı tutumun, ruhsal bozukluğu olan bireylere karşı tutumlardan daha olumsuz olduğunu göstermektedir ve bu sonuç hemşireler arasında da görülmektedir.^{34,35} Toplumun birçok kesiminde, madde bağımlılığı olan bireylere uygulanan damgalama; korku ve algılanan tehlikelilik yoluyla *yardım etme niyetinde azalma* ile bireylerin sorumlu roller almalarında kısıtlama yarattığı ve sosyal mesafe oluşturduğu görülmüştür.^{36,37} Madde kullanım bozukluğu olan bireylere karşı tüm bu tutum ve davranışların varlığında bireylerin bu damgalamaları içselleştirilmesi kaçınılmaz olmaktadır ve bu içselleştirilmiş damgalanma; bireylerin kendilerini sabote etmelerine, toplumdan ve yaşamın her alanından dışlanmalarına sebep olmaktadır.³⁸ Yapılan

araştırmalar madde kullanım bozukluğunun, içselleştirilmiş damgalanmanın en sık yaşandığı gruplardan biri olduğunu göstermektedir.^{39,40} Madde kullanım bozukluğu olan bireylerin içselleştirilmiş damgalanma yaşaması sonucu yaşam kalitelerinin düştüğü, sosyal işlevselliklerinin azaldığı görülmüştür.^{41,42} Alkol bağımlılığında içselleştirilmiş damgalanma ve depresif belirtilerin incelendiği bir çalışmada da içselleştirilmiş damgalanma düzeyi arttıkça depresif belirtilerin şiddetinin arttığı görülmüştür.⁴³ Madde kullanım bozukluğunun da değerlendirildiği ruhsal hastalığı olan ve işi olmayan bireylerle yapılan başka bir çalışmada ise içselleştirilmiş damgalanmanın intihar düşüncesini arttırdığı saptanmıştır.⁴⁴ Sadece madde kullanımında dahi içselleştirilmiş damgalanma yaşayan bireylerin ruhsal sağlığının bu durumdan olumsuz etkilendiği görülmektedir; HIV hastalığına sahip içselleştirilmiş damgalanma yaşayan bireylerle yapılan bir çalışmada, HIV ve madde kullanımında içselleştirilmiş damgalanmanın beraber yaşanmasının önemli ölçüde depresif semptomları etkilediği görülmektedir.⁴⁵

4. İÇSELLEŞTİRİLMİŞ DAMGALANMAYI AZALTMADA PSİKİYATRİ HEMŞİRESİNİN ROLÜ

Damgalama eğilimi ve damgalama, sağlık çalışanları ve hemşireler arasında da görülmektedir ve bu durum hastalar ile iletişime ve uygulamalara yansımaktadır.⁴⁶ Bu sebeple hemşireler kendi olumsuz tutum, yargı ve yanlış inanışlarının farkına varmalıdırlar, bunun yanında damgalamanın özellikleri ve etkilerinde farkındalık kazanarak bu olumsuz tutumlarını değiştirmeli, profesyonel olarak yaklaşım ve uygulama sergilemelidirler.⁴⁷ Damgalamayı ve içselleştirilmiş damgalamayı azaltmada kullanılan dil önemli bir yere sahiptir, bu sebeple psikiyatri hemşireleri içselleştirilmiş damgalanmaya sahip bireylerle iletişimde kullandıkları dile önem göstermelidirler, damgalayıcı ve yargılayıcı dilden kaçınmalı, çevrelerinde bu dilin kullanımlarının farkına vararak gerekli uyarı ve bilgilendirmeleri yapmalıdırlar.⁴⁸ Ruh sağlığı sisteminde damgalama karşıtı farkındalık programların temelinde damgalanan bireyleri topluma kazandırmak ve hastalıkların tedavi edilebilir olduklarını göstermek vardır.⁴⁹ Bu programların yürütülmesinde psikiyatri hemşireleri bilgi ve becerileri ile profesyonel olarak yer almalı ve takip etmelidirler. İçselleştirilmiş damgalanmaya sahip bireyleri tanımlamak için ruh sağlığı ekipleri tarafından çalışmaların yapılması önemlidir. Psikiyatri hemşireleri bu çalışmalarda yer almalı, içselleştirilmiş damgalamayı azaltmak için gerekli girişimlerini belirlemeli ve uygulamalıdır.¹⁶ Psikiyatri hemşireleri, damgalanmış bireylere empati geliştirerek kalıpyargıları ve “biz”, “onlar” ayrımını yıkmasını sağlayan müdahalelere bireylerin katılımını sağlamalıdır.⁵⁰

İçselleştirilmiş damgalanmayı azaltmada kullanılan yöntemlerin çoğu psikoeğitim ve bilişsel yeniden yapılandırmayı kapsar.⁵¹ Ciddi ruhsal hastalıklarda içselleştirilmiş damgalanmayı azaltmaya yönelik sağlık profesyonelleri tarafından verilen (klinisyenler, psikiyatri hemşireleri, sosyal çalışmacılar..) terapötik müdahalelerin ele alındığı bir sistematik derlemede, verilen müdahalelerin içselleştirilmiş damgalamayı azaltmada önemli etkiler gösterdiği saptanmıştır.⁵² Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise toplum ruh sağlığı merkezinde kronik psikiyatri hastalarına verilen atılgnalık beceri eğitiminin, hastaların içselleştirilmiş damgalanma düzeylerini azalttığı saptanmıştır.⁵³ Ruhsal hastalıklarda içselleştirilmiş damgalanmayı azaltmaya yönelik yapılan başka bir çalışmada motivasyonel görüşmeyi ele almıştır ve alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde orta düzeyde etkili olduğu saptanmıştır.⁵⁴ Motivasyonel görüşme bireylerin ambivalans durumlarının keşfedilmesini ve çözülmesini sağlayarak değişime yönelik içsel motivasyonu arttırmak için yarı yönlendirici terapilerdir ve madde kullanım bozukluğunun tedavisinde önemli bir yere sahiptir.⁵⁵ Tüm bu sonuçlar dikkate alındığında psikiyatri hemşireleri bu yöntemleri tanımalı ve uzman hemşireler içselleştirilmiş damgalanmayı azaltma uygulamalarında bu yöntemlere yer vermelidirler.

5. SONUÇ

İçselleştirilmiş damgalanma, bireylerin yaşam olanaklarını kısıtlayan, ayrımcılık ile karşı karşıya bırakan ve ruhsal problemlere yol açan önemli bir sağlık sorunudur ve artık yaşamın her alanında karşımıza çıkar olmuştur. Bu sebeple damgalama ve içselleştirilmiş damgalanma ile mücadelede etkilenen bireylere gerekli psikolojik müdahaleyi sağlamak ve toplumun her kesimine farkındalık eğitimi vermek gereklidir. Madde kullanım bozukluğunda içselleştirilmiş damgalanma; madde kullanım bozukluğunun günümüzde daha ciddi bir hal alması ve yarattığı sonuçların göz önüne alınması halinde bu grupta damgalama ile mücadeleyi daha önemli kılmaktadır. Damgalama ve içselleştirilmiş damgalanma, doğurduğu bireysel olumsuz sonuçların yanında kurumsal olarak da bireyleri etkiler bu

sebeple çözümünde başta ruh sağlığı sistemi ve ekipleri olmak üzere gerekli tüm merkezler çözümünde rol almalıdır.

6. KAYNAKÇA

1. Goffman E. Stigma: Notes on the management of spoiled identity. Simon and Schuster; 1963.
2. Link BG, Phelan JC. Conceptualizing stigma. Annual review of Sociology. 2001;27(1):363-385.
3. TDK. Damgalamak. Accessed 22.03.2022, 2022. <https://sozluk.gov.tr/>
4. Jones EE, Farina A, Hastorf AH, Markus H, Miller DT, Scott RA. Social stigma: The psychology of marked relationships. WH Freeman; 1984.
5. Harper D. Review of Social stigma—The psychology of marked relationships. Rehabilitation Psychology - REHABIL PSYCHOL. 01/01 1987;32:62-64. doi:10.1037/h0092827
6. Zorlu M, Çalım Sİ. İşyerinde Damgalama ve Ayrımcılık Faktörü Olarak HIV/AIDS. Calisma ve Toplum. 2012;35(4)
7. Uz S, Kaya K. Otizmli Çocuklara ve Ailelerine Yönelik Damgalama/Stigmatization of Children with Autism and Their Parents. Journal of History Culture and Art Research. 2018;7(1):663-683.
8. Ataç M, Buzlu S. Hemşirelerde HIV/AIDS tanılı hastalara yönelik damgalama. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi. 2016;24(3):155-163.
9. Ük ZÇ. Toplumsal Cinsiyet Stereotiplerinin Kadınlar Günü Reklamları Üzerinden Değerlendirilmesi. Uluslararası İktisadi ve İdari İncelemeler Dergisi. 2019;(24):1-16.
10. Van der Star A, Bränström R, Pachankis JE. Lifecourse-varying structural stigma, minority stress reactions and mental health among sexual minority male migrants. Eur J Public Health. Oct 11 2021;31(4):803-808. doi:10.1093/eurpub/ckab032
11. Yin H, Wardenaar KJ, Xu G, Tian H, Schoevers RA. Mental health stigma and mental health knowledge in Chinese population: a cross-sectional study. BMC Psychiatry. Jun 22 2020;20(1):323. doi:10.1186/s12888-020-02705-x
12. Çam O, Bilge A. Türkiye’de ruhsal hastalığa/hastaya yönelik inanç, tutum ve damgalama süreci: Sistematik derleme. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi. 2013;4(2):91-101.
13. Parcesepe AM, Cabassa LJ. Public stigma of mental illness in the United States: a systematic literature review. Adm Policy Ment Health. Sep 2013;40(5):384-99. doi:10.1007/s10488-012-0430-z
14. Mejia-Lancheros C, Lachaud J, O’Campo P, et al. Trajectories and mental health-related predictors of perceived discrimination and stigma among homeless adults with mental illness. PLoS One. 2020;15(2):e0229385. doi:10.1371/journal.pone.0229385
15. Corrigan PW, Rao D. On the self-stigma of mental illness: stages, disclosure, and strategies for change. Can J Psychiatry. Aug 2012;57(8):464-9. doi:10.1177/070674371205700804
16. Çam O, Çuhadar D. Ruhsal hastalığa sahip bireylerde damgalama süreci ve içselleştirilmiş damgalama. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi. 2011;2(3):136-140.
17. Karagöl A, Çalışkan D, Beyazyüz M. Halk sağlığı açısından ruhsal bozukluklarda üç boyutuyla damgalama. Merhaba. 2013:96.
18. Kehyayan V, Mahfoud Z, Ghuloum S, Marji T, Al-Amin H. Internalized Stigma in Persons With Mental Illness in Qatar: A Cross-Sectional Study. Front Public Health. 2021;9:685003. doi:10.3389/fpubh.2021.685003
19. Szeceśniak D, Kobyłko A, Lenart M, et al. Personality Factors Crucial in Internalized Stigma Understanding in Psychiatry. Healthcare (Basel). Apr 13 2021;9(4)doi:10.3390/healthcare9040456

20. Mashiach-Eizenberg M, Hasson-Ohayon I, Yanos PT, Lysaker PH, Roe D. Internalized stigma and quality of life among persons with severe mental illness: the mediating roles of self-esteem and hope. *Psychiatry Res.* Jun 30 2013;208(1):15-20. doi:10.1016/j.psychres.2013.03.013
21. Dubreucq J, Plasse J, Franck N. Self-stigma in Serious Mental Illness: A Systematic Review of Frequency, Correlates, and Consequences. *Schizophr Bull.* Aug 21 2021;47(5):1261-1287. doi:10.1093/schbul/sbaa181
22. Albayrak E. Toplum Ruh Sağlığı Merkezine Kayıtlı Olan Hastaların İçselleştirilmiş Damgalanma ve İyileşme Düzeylerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Atatürk Üniversitesi; 2019.
23. Jahn DR, Leith J, Muralidharan A, et al. The influence of experiences of stigma on recovery: Mediating roles of internalized stigma, self-esteem, and self-efficacy. *Psychiatr Rehabil J.* Jun 2020;43(2):97-105. doi:10.1037/prj0000377
24. Gerlinger G, Hauser M, De Hert M, Lacluyse K, Wampers M, Correll CU. Personal stigma in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review of prevalence rates, correlates, impact and interventions. *World Psychiatry.* Jun 2013;12(2):155-64. doi:10.1002/wps.20040
25. Gökengin D, Çalık Ş, Öktem P. Türkiye’de HIV’le ilgili damgalama ve ayrımcılığın analizi: HIV’le yaşayan kişiler için damgalanma göstergesi sonuçları. *Klimik Dergisi.* 2017;30(1):15-21.
26. Atlam D, Coskunol H. The Most Severe Stigma: Stigma Toward Substance Use Disorder. *ADDICTA: The Turkish Journal on Addictions.* 02/17 2022;doi:10.5152/ADDICTA.2022.21112
27. Lo TW, Yeung JWK, Tam CHL. Substance Abuse and Public Health: A Multilevel Perspective and Multiple Responses. *Int J Environ Res Public Health.* Apr 10 2020;17(7)doi:10.3390/ijerph17072610
28. APA. What Is a Substance Use Disorder? Accessed 28.03.2022, 2022. <https://www.psychiatry.org/patients-families/addiction/what-is-addiction>
29. Merikangas KR, McClair VL. Epidemiology of substance use disorders. *Hum Genet.* Jun 2012;131(6):779-89. doi:10.1007/s00439-012-1168-0
30. EMCDDA. Avrupa Uyuşturucu Raporu 2021. Lüksemburg: Avrupa Birliği Yayın Ofisi; 2021.
31. TUBİM. Türkiye Uyuşturucu Raporu. Ankara: EGM Yayın; 2021.
32. Albayrak S, Balci S. Gençlerde madde bağımlılığı ve önlenmesi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma.* 2014;11(2):30-37.
33. Asan Ö, Tıkır B, Okay İT, Göka E. Bir AMATEM birimine başvuran alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri. *Bağımlılık Dergisi.* 2015;16(1):1-8.
34. Büyükbayram A, Arabacı LB, Arabacıoğlu İ, Ayyıldız C, Acar K. Psikiyatri kliniğinde çalışan X ve Y kuşağındaki hemşirelerin alkol-madde bağımlılığı ve ruhsal bozukluğu olan bireylere yönelik tutumları. *Bağımlılık Dergisi.* 2017;18(4):122-134.
35. Sorsdahl K, Stein DJ, Myers B. Negative attributions towards people with substance use disorders in South Africa: variation across substances and by gender. *BMC Psychiatry.* Aug 7 2012;12:101. doi:10.1186/1471-244x-12-101
36. Topkaya N, Şahin E, Krettmann AK, Essau CA. Stigmatization of people with alcohol and drug addiction among Turkish undergraduate students. *Addict Behav Rep.* Dec 2021;14:100386. doi:10.1016/j.abrep.2021.100386
37. Yang LH, Wong LY, Grivel MM, Hasin DS. Stigma and substance use disorders: an international phenomenon. *Curr Opin Psychiatry.* Sep 2017;30(5):378-388. doi:10.1097/ycp.0000000000000351
38. Matthews S, Dwyer R, Snoek A. Stigma and Self-Stigma in Addiction. *J Bioeth Inq.* Jun 2017;14(2):275-286. doi:10.1007/s11673-017-9784-y

39. Sori LM, Sema FD, Tekle MT. Internalized stigma and associated factors among people with mental illness at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest, Ethiopia, 2021. *Int J Ment Health Syst.* Dec 31 2022;16(1):58. doi:10.1186/s13033-022-00567-2
40. Maharjan S, Panthee B. Prevalence of self-stigma and its association with self-esteem among psychiatric patients in a Nepalese teaching hospital: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* Nov 7 2019;19(1):347. doi:10.1186/s12888-019-2344-8
41. Türkmen S, Kumaşoğlu Ç, Akyol T. Alkol ve madde bağımlılığı tedavi ve eğitim merkezi (AMATEM) biriminde yatan bireylerde içselleştirilmiş damgalanma ve yaşam kalitesi. *Bağımlılık Dergisi.* 2015;16(4):182-191.
42. Can G, Tanrıverdi D. Social functioning and internalized stigma in individuals diagnosed with substance use disorder. *Arch Psychiatr Nurs.* Dec 2015;29(6):441-6. doi:10.1016/j.apnu.2015.07.008
43. Yıldırım E, Sokullu DA, Köknel Ö. Alkol bağımlılığında içselleştirilmiş damgalanma: depresif belirtilerle ilişki. *Psikoloji Çalışmaları.* 2012;32(1):1-12.
44. Oexle N, Waldmann T, Staiger T, Xu Z, Rüsch N. Mental illness stigma and suicidality: the role of public and individual stigma. *Epidemiol Psychiatr Sci.* Apr 2018;27(2):169-175. doi:10.1017/s2045796016000949
45. Earnshaw VA, Smith LR, Cunningham CO, Copenhaver MM. Intersectionality of internalized HIV stigma and internalized substance use stigma: Implications for depressive symptoms. *J Health Psychol.* Aug 2015;20(8):1083-9. doi:10.1177/1359105313507964
46. Şahin M, Demirkıran F, Kocairi C. Acil Serviste Çalışan Hemşirelerin Konversiyon Bozukluğu Olan Bireylere Yönelik Tutumları ve Damgalama: Kesitsel Bir Çalışma. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2021;10(2):125-133.
47. Özmen E, Taşkın EO. Ruhsal hastalıklara yönelik tutumların ruh sağlığı hizmetlerine etkisi. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi.* 2004;12(3):83-92.
48. Demirbaş H. Madde Kullanımı ve Bağımlılığında Kullanılan Dilin Önemi. *Bağımlılık Dergisi.* 2020;21(2):149-162.
49. Javed A, Lee C, Zakaria H, et al. Reducing the stigma of mental health disorders with a focus on low- and middle-income countries. *Asian J Psychiatr.* Apr 2021;58:102601. doi:10.1016/j.ajp.2021.102601
50. Nyblade L, Stockton MA, Giger K, et al. Stigma in health facilities: why it matters and how we can change it. *BMC Med.* Feb 15 2019;17(1):25. doi:10.1186/s12916-019-1256-2
51. Yanos PT, Lucksted A, Drapalski AL, Roe D, Lysaker P. Interventions targeting mental health self-stigma: A review and comparison. *Psychiatr Rehabil J.* Jun 2015;38(2):171-178. doi:10.1037/prj0000100
52. Tsang HW, Ching SC, Tang KH, Lam HT, Law PY, Wan CN. Therapeutic intervention for internalized stigma of severe mental illness: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* May 2016;173(1-2):45-53. doi:10.1016/j.schres.2016.02.013
53. Ceylan B, Molu NG, Özcan FY, Özcan A, Usta A. Kronik Psikiyatri Hastalarına Uygulanan Atılgnlık Becerileri Eğitiminin Hastaların Benlik Saygısı Ve İçselleştirilmiş Damgalama Düzeylerine Etkisi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2021;24(2):167-174.
54. Luty J, Umoh O, Nuamah F. Effect of brief motivational interviewing on stigmatised attitudes towards mental illness. *Psychiatric Bulletin.* 2009;33(6):212-214.
55. Smedslund G, Berg RC, Hammerstrøm KT, et al. Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane Database Syst Rev.* May 11 2011;2011(5):Cd008063. doi:10.1002/14651858.CD008063.pub2

Doğal Afetlerde Geriatri Hemşireliği

Arş.Gör. Rabia Bayrambey¹, Prof.Dr. Yeliz Akkuş¹

¹ Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

*Corresponding author: Rabia Bayrambey

Özet: Dünya nüfusu hızla yaşlanmakta ve yaşlı bireyler afetler sırasında ve sonrasında tıbbi açıdan daha savunmasız nüfusu oluşturmaktadır. Yaşlı bireyler, yaşlılığa bağlı artan morbidite ve mortalite oranları nedeniyle afetlerde en çok etkilenen gruplar arasında yer alır. Afet sonrası yaşlı bireylerde hastalık görülme oranının artması ve hâlihazırda bulunan kronik hastalıkların yönetiminin zorlaşması nedeniyle, acil durum ve afetlere hazırlık, müdahale ve yardım sürecinde özel ilgilenilmesi gerekmektedir. Coğrafi konumu, morfolojik yapısı, değişen iklim şartları nedeniyle doğal afetler açısından yüksek riskli bir konumda bulunan ülkemizde, çocuklar ve engellilerin yansın yaşlı bireylerde en fazla etkilenen kırılgan grubu oluşturmaktadır. Afet yönetiminde yaşlı bireylere yönelik hizmetlerin planlanması ve uygulanmasında geriatri hemşiresinin rolü oldukça büyüktür. Hemşireler kronik hastalığı olan yaşlı bireylerin bakımını diğer sağlık çalışanları ile işbirliği içerisinde multidisipliner bir yaklaşımla yönetmelidir. Hemşireler kronik hastalığı olan yaşlı bireyler için afet öncesi dönemde yapılacak olan planlamalar, afet sırası ve sonrası dönemde gelişebilecek komplikasyonları önleme ve gerekli ilaç, tıbbi cihaz ve tedavi gibi hayati ihtiyaçları karşılama konusunda önemli roller üstlenirler. Bu derlemede afet yönetiminde en duyarlı gruplar arasında bulunan yaşlı bireylere yönelik sağlık hizmetlerinde geriatri hemşiresinin rollerine değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Doğal Afet, Yaşlı Bireyler, Afetlerde Hemşirelik, Geriatri Hemşireliği

Geriatric Nursing in Natural Disasters

Abstract: The world population is aging rapidly, and older individuals constitute the more medically vulnerable population during and after disasters. Elderly individuals are among the most affected groups in disasters due to increasing morbidity and mortality rates due to old age. Due to the increase in the incidence of disease in elderly people after a disaster and the difficulty in managing existing chronic diseases, special interest is required in the preparation, response and aid processes for emergencies and disasters. In our country, which is at a high risk in terms of natural disasters due to its geographical location, morphological structure and changing climatic conditions, the elderly, as well as children and the disabled, are the most affected vulnerable group. The role of the geriatric nurse in the planning and implementation of services for the elderly in disaster management is quite large. Nurses should manage the care of elderly individuals with chronic diseases with a multidisciplinary approach in cooperation with other healthcare professionals. Nurses play an important role in planning for elderly individuals with chronic diseases in the pre-disaster period, preventing complications that may develop during and after the disaster, and meeting vital needs such as necessary drugs, medical devices and treatment. In this review, the roles of geriatric nurses in health services for elderly individuals, who are among the most sensitive groups in disaster management, are mentioned.

Keywords: Natural Disaster, Elderly People, Nursing in Disasters, Geriatric Nursing

1. Giriş

Doğal afetler yerel müdahale kapasitesini zorlayan, ulusal veya uluslararası düzeyde yardım gerektiren, büyük hasar, yıkım ve can kaybıyla sonuçlanan beklenmeyen ve çoğunlukla ani olarak meydana gelen

olaylardır.¹ Deprem, sel, heyelan, tsunami gibi doğal afetler ve yangınlar, kimyasal ve nükleer kazalar gibi teknolojik afetler yıkımı oldukça büyük ve toplum sağlığını olumsuz etkileyen olaylardır.^{2,3}

Doğal afetler insanları, fizyolojik, psikolojik ve sosyolojik yönden ciddi seviyede etkilemektedir. Bu insanlara verilmesi gereken sağlık hizmetlerinin bazı nedenlerle yerel imkânlar ile verilememesi sebebiyle engelli kalma, organ kayıpları ve ölüm gibi pek çok olumsuz durumla karşı karşıya kalınmaktadır.⁴ Dünya genelinde afetler sıklık ve şiddet bakımından artış göstermekte, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin ise yoksul bölgelerinde yıkım etkisinin daha fazla olduğu bilinmektedir.⁵

2. Doğal Afetlerin Türkiye’de Önemi

Dünya genelinde sık görülen doğal afetler arasında depremler, seller, su taşkınları, toprak kaymaları, kaya düşmeleri, çığ, fırtınalar, hortumlar ve volkanlar yer almaktadır. Akdeniz ülkelerinde sık görülen doğal afetler; kuraklık, seller, orman yangınları, heyelan, dolu fırtınaları, çığlar ve donlardır. Ülkemizde ise en sık görülen meteorolojik karakterli doğal afetler, sel, taşkın, don, orman yangınları, dolu kuraklık, şiddetli yağış, şiddetli rüzgâr, çığ, kar ve fırtınalardır.¹ En fazla çok can ve mal kaybıyla sonuçlanan afetler arasında ise deprem, heyelan ve sel yer almaktadır.⁴

Türkiye’de 2020 yılında toplam 905 adet doğa kaynaklı olay meydana gelmiştir ve bunların 321 tanesini depremler oluşturmaktadır.⁶ 6 Şubat 2023’de gerçekleşen Kahramanmaraş Pazarcık 7.7 ve Elbistan 7.6 büyüklüklerindeki depremlerde TÜİK verilerine göre 14.013.196 kişi etkilenmiştir.^{7,8} Son verilere göre ise 48.448 kişi hayatını kaybetmiştir.⁹

3. Doğal Afetlerin Yaşlı Sağlığı Üzerine Etkileri

Doğal afetler meydana geldiği toplum için benzeri olmayan ve anlaşılması güç olan zorluklar meydana getirir. Afet sonrası hayatta kalan bireylere ilk olarak temiz su, gıda, giyecek benzeri ihtiyaçlara öncelik verilmekte ve genellikle psikolojik ve sosyolojik bakım arka plana atılmaktadır.¹⁰

Yaşlı bireyler, afet sırasında ve sonrasında oluşturulan geçici yaşam alanlarında en fazla etkilenen ve en savunmasız yaş gruplarıdır.¹¹ Yaşlanma 2002 Madrid Uluslararası Eylem Planında doğal afetlerde ve acil durumlarda yaşlı bireylerin aile üyelerinden ve yakınlarından uzak kalmaları ve kendi başına beslenme ve barınak bulma olanaklarının daha az olması sebebiyle zarar görme olasılıklarının daha fazla olduğu ve bu durumun yaşlı sağlığı açısından önemine yönelik bir ifade yer almaktadır.¹² Yaşlanma sürecine bağlı fizyolojik değişiklikler ve mevcut hastalıklar nedeniyle yaşlı bireylerin daha ciddi yaralanma ve mortalite riskleri vardır. Yaşlı bireylerde kalp ve solunum sistemi hastalıkları, işitme ve görme bozuklukları gibi kronik hastalıkların görülme olasılıkları daha fazladır, soğuk ve sıcağa fazla hassastırlar, kas gücünde ve hareket kabiliyetlerinde azalma olması nedeniyle yer değiştirmede zorluk yaşarlar. Ayrıca afet durumunda crush sendromu ve akut böbrek yetmezliğini daha erken dönemde yaşarlar.⁵

Yaşlılıkta zayıflayan bağışıklık sistemi ve eşlik eden kronik hastalıklar nedeniyle yaşlı bireyler enfeksiyona daha yatkın grupta olmaları afet koşullarında sık görülen enfeksiyonlardan erken dönemde etkilenmelerine neden olabilir. Özellikle afet bölgesinde su sıkıntısı, hijyen sorunları, aynı çadırda kalabalık olarak bulunma gibi nedenlerle görülen solunum yolu enfeksiyonları ve ishalleri hastalıklara bağlı mortalite riskleri yüksektir.⁵ Afet bölgesindeki beslenme sorunları malnütrisyon açısından yüksek riskli yaşlı bireyleri daha fazla etkileyecektir. Afet durumunda ilaç temini, tıbbi/medikal kaynaklara erişim kısıtlanması ve hastalığa uygun besinlere ulaşamama gibi sorunlar sık yaşanmaktadır. Bu sorunlar kronik hastalığa sahip yaşlılarda hızla morbidite ve mortalitede artışa neden olabilir.¹³

Yaşlılık sürecinde fizyolojik değişiklikler nedeniyle hipotermiye yatkınlık ve bazı kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar vücut sıcaklığının düzenlenmesine etki ederek sıcak ve soğuktan daha fazla etkilenmesine neden olabilir. Yaşlılarda daha sık görülen görme ve işitme bozuklukları, hareket bozuklukları ve bilişsel veya nörolojik hasarlar, afette yaşlıların tehlikeden korunmasını geciktirebilir ya da engelleyebilir. Özellikle afetlerde ruhsal ve fiziksel sağlığı zayıf grupların daha incinebilir olduğu da bilinmektedir.¹³ Bu nedenle yaşlı bireyler afet yönetiminde özel bakım gerektiren grup olarak görülür. Bireylerin yaş, cinsiyet, etnik köken, sağlık durumu ya da konumları bu bireylerin daha kolay sarsılmalarına, bu nedenle kırılgan birey çerçevesinde değerlendirilmelerine yol açmaktadır.¹⁴ Yaşlı bireyler içerisinde özel bakım gerektiren birey sayısının çoğunlukta olması ayrıca kronik hastalıklar ve

demans riskinin yüksek olması bu grubun bakımının önemini artırmaktadır.¹⁵

Afet anında ve sonrası dönemde yaşam şartlarının kötü olması ve sağlık hizmetlerine olan ulaşım sıkıntısından dolayı yaşlı bireylerin kronik hastalıklarının ve yeni sağlık sorunlarının yönetiminde zorluklar yaşanması nedeniyle bu sorunlar artış göstermektedir.^{11,14,16} Yapılan çalışmalarda yaşlı hastaların çeşitli doğal afetler sonucunda sağlık durumlarının diğer yaş gruplarına göre daha olumsuz etkilendiği ve yaşam kalitelerinin azaldığı görülmüştür.^{17,18,19}

| 99

Yaşlı bireyler, kronik hastalıklar ve engellilik nedeniyle temel ihtiyaçlarını karşılamak ve günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmek için aile üyelerine ve sağlık çalışanları gibi bakım vericilere gereksinim duyabilir. Ayrıca tıbbi cihaz ve malzeme, oksijen maskesi, nebulizatörler, mamalar, yürüteçler ve tekerlekli sandalyeler gibi destek araçları ve hasta bezlerinin kullanımı ve bakımı için bakım vericilere ihtiyaç duyarlar.²⁰

Kronik hastalıkların normal durumlarda doktor, hemşire, hasta birey, yakın çevre ve toplum iş birliğiyle ve multidisipliner bir yaklaşım ile yönetilmesi gerekir. Ancak afet sonucu ortaya çıkan yıkım, kaynakların yetersiz olması ve yaşanan kaos nedeniyle, hastalıkların şiddetlenmesi, engellilik ve ölüm oranlarında bir artış gözlenir. Ayrıca afet ve acil durumlarda sağlık, kurtarma ve yardım hizmetleri geleneksel olarak yaralanmalar, acil durumlar ve salgın hastalıklara odaklanmaktadır. Bu nedenle kronik hastalıklar geri planda kalabilmektedir.²¹ Afetler sırasında farklı kronik hastalığa sahip bireyler için ilaç ve tıbbi cihaz eksikliği ve medikal kaynaklara erişimin kısıtlanması nedeniyle tedavi düzeninin bozulması sonucu kronik hastalıklar kontrol edilemeyen bir seviyeye ulaşabilir.^{22,23}

Yapılan bir çalışmada yaşlı bireylerde afet sonrası kardiyovasküler hastalık nedeniyle hastaneye yatış oranının arttığı belirlenmiştir.²⁴ Yapılan bir diğer çalışmada yaşlı bireylerin afetten sonraki 4 yıllık süre içinde sağlık durumlarının giderek olumsuz yönde etkilendiği saptanmıştır. Yine aynı çalışmada yaşlı bireylerin hem fiziksel (kas ve kemik ağrısı, hipertansiyon, eritroderma, hipertiroidizm, fibromiyalji) hem de psikolojik sağlıklarında (depresyon, anksiyete, motivasyon kaybı, keder) genel olarak olumsuz değişiklikler olduğu da bildirilmiştir.²³ Malik ve arkadaşları yaşanan bir kasırga sonrası yaşlı bireylerin hemodiyaliz, akut ve kronik böbrek hastalığı, diyabet, elektrolit bozuklukları, pulmoner fonksiyon bozukluğu, pnömoni ve demans gibi nedenlerle hastaneye başvurma oranının arttığını belirlemişlerdir.²⁵ 2011 Büyük Doğu Japonya depremi sonrası yapılan bir çalışmada ise yaşlı bireylerin bilişsel işlevlerinde azalma olduğu ayrıca diğer yaş gruplarına göre daha olumsuz etkilendiği ve ölüm riskinin daha fazla olduğu belirlenmiştir.²⁶

4. Doğal Afetlerde Geriatri Hemşireliği

Hemşireler geçmişten bugüne kadar savaşlar, felaketler ve acil durumlar başta olmak üzere sağlık hizmetlerinin verilmesini engelleyen büyük ölçekli afetlerde sağlık hizmeti vermiş ve vermeye devam etmektedir. Bu zaman diliminde hem hemşireliğin afetle olan ilişkisi ve sağlık hizmetlerinin bilimsel temelini güçlenmesi hem de afetlerin tüm aşamalarında uygun olan sağlık hizmetinin verilmesi ve yönetilmesi gerekmektedir. Bu kapsamda özel bilgi, beceri ve yetkinliğin gerekliliğinin olması afet hemşireliği kavramını ortaya çıkarmış ve ayrı bir uzmanlık alanı olarak özelleşmesini gerekli kılmıştır.²⁷

Sağlık hizmeti sağlayıcılarının yanı sıra geriatri alanında özelleşmiş, deneyimli geriatri hemşireleri, yaşlı bireylerin savunmasızlığını etkileyen faktörleri belirleme, azaltma ve afetlere karşı dayanıklılığı artırma da büyük rol oynayacaktır.²⁸ Kronik hastalığı olan yaşlı bireylerin afetler sırasında ve sonrasında hayat kurtarıcı hizmetlere erişimini ve buna ek olarak afetlerde kesintiye uğrayan tedavi ve bakımın sürekliliğinin sağlanması için, afet öncesi dönemde yapılacak hazırlık ve planlamaların önemi büyüktür.²¹ Yaşlı bireylere yönelik afet yönetimi planlamasında ilk olarak, olası bir afet sırası ve sonrasında zarar görebilecek yaşlı bireylerin çeşitli kurumlarda yer alan bilgilerinin (medikal bilgi, adres bilgisi, iletişim bilgileri, yakınlarının bilgileri vb. gibi) kayıt altına alınması, ihtiyaç kaydı oluşturulması ve elde edilen bu bilgilerin güncellenmesi gerekir.²⁰ Bu sayede afet döneminde kronik hastalığa sahip yaşlı bireyler, başvuracağı tüm sağlık kurumlarında sürekli kullanması gereken ve ihtiyaç duyduğu ilaç, tıbbi cihaz ve tedaviye rahatça ulaşabilecektir.

Geriatri hemşireleri yaşlı bireylere gerekli tıbbi bakımı sağlama, kronik hastalık nedeniyle meydana gelebilecek komplikasyonları önleme ve erken dönemde saptamada afetlerde önemli roller üstlenir.⁴ Afet sonrası dönemde su kaynakların kirlenmesi, temizlik imkanlarının kısıtlı olması gibi nedenlerle

bulaşıcı hastalık görülme oranı artmaktadır.²⁹ Bu nedenle geriatri hemşireleri yaşlı bireylerde oluşabilecek herhangi bir enfeksiyöz duruma karşı bağışıklama yapar ve enfeksiyon belirtilerini gözlemler.³⁰ Ayrıca yaşlı bireyler afetten orantısız şekilde daha fazla etkilenmektedir. Bu nedenle yaşlı bireylerde artış gösteren mental sorunlar (anksiyete, post-travmatik stres bozukluğu, depresyon vs.) için destek ve danışmanlık hizmeti verir.¹⁰ Deprem gibi kriz durumlarında yaşlı istismarında artış olabileceğinden bu konuda farkındalık sağlama ve tedbir alma konularında da girişimlerde bulunur. Sıcak ve soğuğa toleransları diğer yetişkinlere göre düşük olan yaşlı bireylerin daha fazla giysi, battaniye ve ısıtıcı vb. ihtiyacı olacağından temin sağlanmasında sorumluluk alır.²⁰

5. Sonuç

Yaşlı bireylerin doğal afetlerde en fazla etkilenen grup içerisinde yer alması, bu etkilerin sağlıkları ve yaşamları üzerinde diğer yaş gruplarına göre olumsuz etkilerinin daha fazla olması nedeniyle afet yönetiminde öncelikli grup olarak ele alınmasını gerektirmektedir. Bu nedenle afet yönetiminde yaşlı bireylerin tedavisi, bakımı ve ihtiyaçlarının karşılanması konusunda diğer sağlık hizmeti sağlayıcılarının yanı sıra geriatri hemşirelerinin rolü oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Furedi F. The changing meaning of disaster. Area. 2007; 39(4):482-489.
2. AFAD. Afet Yönetimi Kapsamında 2019 Yılına Bakış Ve Doğa Kaynaklı Olay İstatistikleri. T.C. İçişleri Bakanlığı Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı. Ankara. 2020. <https://www.afad.gov.tr/kurumlar/afad.gov.tr/e-Kutuphane/Kurumsal-Raporlar/Afet-Istatistikleri-2020-web.pdf> (Son erişim tarihi: 12.03.2023)
3. Chacko S, Randolph R, Morsch G. Disaster Medicine: Public Health Preparedness for Natural Disasters. FP Essent. 2019 Dec; 487:17-22. PMID: 31799816.
4. Akpınar NB, Ceran MA. Afetlerle İlgili Güncel Yaklaşımlar Ve Afet Hemşiresinin Rol ve Sorumlulukları. Paramedik ve Acil Sağlık Hizmetleri Dergisi. 2020;1(1):28-40.
5. Çakmak H, Ocaktan ME, Akdur R. Doğal Afetler, Eşitsizlikler ve Sağlık Sonuçları. Akın A, editör. Eşitsizlikler ve Sağlık Sonuçları. 1. Baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri. 2018; p.88-94.
6. AFAD. 2020 Yılı Doğa Kaynaklı Olay İstatistikleri. Planlama ve Risk Azaltma Daire Başkanlığı. 2021.
7. Türkiye İstatistik Kurumu Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları-2022
8. TMMOB Mimarlar Odası. 6 Şubat 2023 Depremleri Tespit Ve Değerlendirme Raporu. https://www.tucsa.org/images/haber/2335/2335_2_3_2622023182734.pdf. 2023. (Son erişim tarihi:16.03.2023)
9. BBC News Türkçe. <https://www.bbc.com/turkce/articles/c51kdv8d15jo> (Son erişim tarihi: 16.03.2023)
10. Yorulmaz DS, Karadeniz H. Afetlerin Mental Sağlığa Etkileri. Doğal Afetler ve Çevre Dergisi. 2021; 7(2): 392-398. doi:10.21324/dacd.786048.
11. Uçku R. Olağandışı Durumlarda Yaşlı Sağlığı. İçinde: Olağan dışı Durumlar ve Halk Sağlığı Kongresi. 5-8 Ekim 2015; s.86-87. Konya.
12. GEBAM (Hacettepe Üniversitesi Geriatrik Bilimler Araştırma ve uygulama Merkezi) Yaşlanma 2002 uluslararası eylem planı. 2002.
13. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Deprem Kaynaklı Afetlere Yönelik Toplum İçin Bilgilendirme Dizisi (2023/2). Depremler ve Yaşlılar. 2023. www.hastane.hacettepe.edu.tr/img/deprem/afetlere-yonelik-bilgi-notlari/14-notyasli.pdf (Son erişim tarihi 16.03.2023)
14. German Red Cross. The Vulnerable Group “the Elderly and those Needing Care” during Crises, Large-scale Emergencies, and Disasters. Findings and Possible Solutions-Moving toward a Socio-spatial Approach to Civil Protection Berlin. (ed.):2018.

15. Okay N, İnal E. Kırılganlıktan Kapasite Geliştirmeye. *Dirençlilik Dergisi*. 2019; 3(1):85-99. doi: 10.32569/resilience.570286
16. Tomio J, Sato H. Emergency and Disaster Preparedness for Chronically Ill Patients: A Review of Recommendations. *Open Access Emergency Medicine (OAEM)*. 2014; 6:69-79
17. Sugano S. The Well-Being Of Elderly Survivors Afternatural Disasters: Measuring The Impact Ofthe Great East Japan Earthquake. *The Japanese Economic Review*. 2016; 67(2):211-229. doi:10.1111/jere.12103
18. Yabe Y, Hagiwara Y, Sekiguchi T ve diğ. Musculoskeletal Pain And New-Onset Poor Physical Function İn Elderly Survivors Of A Natural Disaster: A Longitudinal Study After The Great East Japan Earthquake. *BMC Geriatrics*. 2019; 19:274 doi:10.1186/s12877-019-1283-z
19. Fauzana, Nur R, Masni, Mallongi A, Sridani NW, Devi R. Factors related to quality of life of elderly victims of natural disasters in Palu City. *Enfermeria Clinica*. 2020;30(S4):178-181. doi: 10.1016/j.enfcli.2019.10.064
20. Çakır Ö, Atalay GA. Afetlerde Özel Gereksinimli Grup Olarak Yaşlılar. *Dirençlilik Dergisi*. 2020; 4(1):169-186. doi:10.32569/resilience.630540
21. Atalay GA, Çakır Ö. Kronik Hastalığa Sahip Bireylerin Afetlerde Zarar Görebilirliği. *Journal of Pre-Hospital*. 2021; 6(2):243-261.
22. Prohaska TR, Peters KE. Impact of Natural Disasters on Health Outcomes and Cancer Among Older Adults. *Gerontologist*. 2019; 59(1)50-56. doi:10.1093/geront/gnz018
23. Labra O, Maltais D, Gingras-Lacroix G. Medium-Term Health of Seniors Following Exposure to a Natural Disaster. *The Journal of Health Care Organization, Provision and Financing*. 2018; 55:1-11. doi:10.1177/0046958018766667
24. Becquart NA, Naumova EN, Singh G, Chui KKH. Cardiovascular Disease Hospitalizations in Louisiana Parishes' Elderly before, during and after Hurricane Katrina. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019; 16(1):74. doi:10.3390/ijerph16010074
25. Malik S, Lee DC, Doran KM ve diğ. Vulnerability of Older Adults in Disasters: Emergency Department Utilization by Geriatric Patients After Hurricane Sandy. *Disaster Med Public Health Prep*. 2018;12(2):184-193. doi: 10.1017/dmp.2017.44. PMID: 28766475.
26. Ishiki A, Okinaga S, Tomita N ve diğ. Changes in Cognitive Functions in the Elderly Living in Temporary Housing after the Great East Japan Earthquake. *PLoS ONE*. 11(1): e0147025. doi:10.1371/journal.pone.0147025
27. Şimşek P, Gündüz A. Türkiye’de Afet Hemşireliği. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021; 47(3): 469-476. doi: 10.32708/uutfd.981301
28. Daddoust L, Khankeh H, Ebadi A, Sahaf R, Nakhaei M, Asgary A. The vulnerability of the Iranian elderly in disasters: Qualitative content analysis. *Iranian J Nursing Midwifery Res*. 2018;23:402-408. doi: 10.4103/ijnmr.IJNMR_127_17
29. WHO. Mitigating health risks in the wake of Disaster. <https://www.afro.who.int/news/mitigating-health-risks-wake-disaster>. 2017. Erişim tarihi:16.03.2023
30. Erdoğan Ö. Afet Hemşireliği Eğitimi. *Türkiye Klinikleri*. 2018;115-120.

Madde Kullanım Bozukluk Tanısı Almış Bireylerde Stresle Baş Etme Tarzları İle Dürtüselliğin İncelenmesi

Dr. Öğretim Üyesi Filiz Ersöğütçü¹, Uzman Dr. Nilüfer Kılıç²

¹ Fırat Üniversitesi

² Elazığ İl Sağlık Müdürlüğü

*Corresponding author: Filiz Ersöğütçü

Özet: Bu çalışma, madde kullanım bozukluk tanısı almış bireylerin stresle baş etme tarzları ile dürtüselliğinin incelenmesi amacıyla kesitsel tanımlayıcı olarak yapılmıştır. Çalışma Aralık 2022- Ocak 2023 tarihleri arasında Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi madde bağımlılığı polikliniğinde yapılmıştır. Çalışmanın evrenini Aralık 2022- Ocak 2023 tarihleri arasında polikliniğe başvuran tüm hastalar oluşturmuş olup, çalışma araştırmaya alınma kriterlerini taşıyan 51 madde kullanım bozukluk tanısı almış birey ile tamamlanmıştır. Verilerin toplanmasında araştırmacı tarafından hazırlanan Kişisel Bilgi Formu, Barrat Dürtüsellik Ölçeği (BDÖ) ve Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeği (SBTÖ) kullanılmıştır. Toplanan veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistik paket programı ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin %60.8'sinin bekar ve yaş ortalamalarının 31.01 ± 8.93 olduğu, %41.2'sinin eroin, %33.3'ünün metamfetamin kullandığı saptanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin SBTÖ toplam puan ortalaması 51.58 ± 13.71 , SBTÖ Kendine Güvenli Yaklaşım Alt Boyut puan ortalaması 14.21 ± 4.83 , SBTÖ İyimser Yaklaşım Alt Boyut puan ortalaması 9.96 ± 3.34 , SBTÖ Çaresiz Yaklaşım Alt Boyut puan ortalaması 12.01 ± 4.73 , SBTÖ Boyun Eğici Yaklaşım Alt Boyut puan ortalaması 7.52 ± 3.77 , SBTÖ Sosyal Destek Arama Alt Boyut puan ortalaması 7.86 ± 2.44 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin BDÖ toplam puan ortalaması 66.23 ± 9.77 , BDÖ Dikkat Alt Boyut puan ortalaması 10.94 ± 2.68 , BDÖ Motor Alt Boyut puan ortalaması 14.66 ± 3.35 , BDÖ Öz-Kontrol Alt Boyut puan ortalaması 13.35 ± 12.92 , BDÖ Bilişsel Karmaşıklık Alt Boyut puan ortalaması 13.17 ± 1.91 , BDÖ Sabır Alt Boyut puan ortalaması 7.62 ± 2.65 , BDÖ Bilişsel İstikrarsızlık Alt Boyut Puan Ortalaması 6.47 ± 2.10 , BDÖ Dikkatsel Dürtüsellik Alt Boyut puan ortalaması 17.41 ± 3.78 , BDÖ Devinimsel Dürtüsellik Alt Boyut puan ortalaması 22.29 ± 4.58 , BDÖ Plansız Dürtüsellik Alt Boyut puan ortalaması 26.52 ± 3.82 olarak bulunmuştur. Bu bulgular doğrultusunda madde kullanım bozukluğu olan bireylerin orta düzey dürtüselliğe sahip olduğu, ve stresle etkin baş ettiklerini söyleyebiliriz. Benzer çalışmaların daha büyük örneklem gruplarında yapılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Dürtüsellik, Madde Kullanım Bozukluğu, Stresle Baş Etme Tarzları

Investigation of Impulsivity and Stress Coping Styles in Individuals With Substance Use Disorder

Abstract: This study was conducted as a cross-sectional descriptive study in order to examine the stress coping styles and impulsivity of individuals diagnosed with substance use disorder (SUD). The study was carried out between December 2022 and January 2023 in the drug addiction polyclinic of the Elazığ Mental Health and Diseases Hospital. The population of the study consisted of all patients who applied to the polyclinic between December 2022 and January 2023, and the study was completed with 51 individuals diagnosed with SUD who met the inclusion criteria. Personal Information Form prepared by the researcher, Barratt Impulsiveness Scale (BIS) and Stress Coping Ways Questionnaire (SCWQ) were used in data collection. It was determined that 60.8% of the individuals participating in the study were single and their mean age was 31.01 ± 8.93 , 41.2% used heroin and 33.3% used methamphetamine. The total mean score of the individuals participating in the study was 51.58 ± 13.71 , the mean score of the SCWQ Self-Confident Approach Sub-Scale was 14.21 ± 4.83 , the mean score of the SBTs

Optimistic Approach Sub-Scale was 9.96 ± 3.34 , the SCWQ Desperate Approach Sub-Scale mean score was 12.01 ± 4.73 , the SCWQ Submissive Approach Sub-Scale The mean score of the sub-Scale was found to be 7.52 ± 3.77 , and the mean score of the Social Support-Seeking Sub-Scale of SCWQ was 7.86 ± 2.44 . Individuals participating in the study mean BIS total score 66.23 ± 9.77 , BIS Attention Sub-Scale mean 10.94 ± 2.68 , BIS Motor Sub-Scale mean 14.66 ± 3.35 , BIS Self-Control Sub-Scale mean 13.35 ± 12.92 , BIS Cognitive Complexity Sub-Scale mean score 13.17 ± 1.91 , BIS Patience Sub-Scale mean 7.62 ± 2.65 , BIS Cognitive Instability Sub-Scale mean 6.47 ± 2.10 , BIS Attentional Impulsivity Sub-Scale mean 17.41 ± 3.78 , BIS Motor Impulsivity Sub-Scale mean 22.29 ± 4.58 , the mean score of the BIS Unplanned Impulsivity Sub-Scale was found to be 26.52 ± 3.82 . In line with these findings, we can say that individuals with SUD have moderate impulsivity and cope with stress effectively.

Keywords: Impulsivity, Substance Use Disorder, Stress Coping Styles

1.GİRİŞ

Dünya üzerinde her yıl milyonlarca insanın sağlığını olumsuz yönde etkileyen bağımlılık, çeşitli risk etmenlerinin koruyucu etmenlerle karşılıklı etkileşimi sonucunda ortaya çıkan ve biyolojik olduğu kadar psikososyal kökenleri olan davranışsal bir sorundur.¹ Madde kullanımı tıbbi, ekonomik, hukuk ve eğitim olmak üzere birçok alana zarar vererek hem bireysel hem de toplumsal boyutta ciddi zararlara yol açmaktadır.² Bağımlılık; tekrarlayıcı olma, çoğu hastalık için risk oluşturma, kişisel ve toplumsal sorunlara yol açma, karşılanmadığında kontrol yitimine neden olma, gerginleşmelere yol açma şeklinde nedenleri çok çeşitli olabilen durumdur.³ Türkiye coğrafi konumu ve genç nüfusu sebebiyle uyuşturucudan doğrudan etkilenen ülkeler arasındadır.⁴ Madde kullanım bozukluğunu ortaya çıkaran faktörleri arasında stresle başa çıkma tutumları önemlidir.⁵ Stresle başa çıkma tutumları bireye özgü olup yaş, cinsiyet, kültür ve hastalık gibi çeşitli etkenlere bağlı olarak değişebilmektedir.⁶ Bireyler stres verici olaylar ya da etkenlerin olumsuz etkilerini azaltmak ya da tümüyle ortadan kaldırmak için bazı başa çıkma tutumlarını kullanırlar. Bu tutumlar stresli dönem boyunca bireylerin ruhsal uyumlarını sürdürmesine yardım eder. Madde kullanım bozukluğu bireyin iç ve dış dünyası ve baş etme tutumları ile yakından bağlıdır.⁷ Bağımlılık yapan madde kullanımı, öfke ve şiddetle ilgili olan davranış bozukluğu, dürtü kontrol problemleri ve çeşitli davranış sorunlarıyla ilişkili olabilmektedir.^{8,9} Bunlardan biri olan dürtü kontrol problemi; genelde istenmeyen sonuçlara yol açan, ortama uygun olmayan veya aşırı riskli, yeterince düşünülmemiş çeşitli davranışları kapsar. Dikkatsizlik, sabırsızlık, yenilik arama, risk alma, heyecan arama, zarar görme ihtimalini olduğundan daha düşük hesaplama ve dışa dönüklük gibi özellikler ile kendini gösterir.^{10,11} Dürtüsellik, içsel ya da dışsal bir uyarana, kendisi ya da başkaları için sonucun olumlu ya da olumsuz olabileceğini düşünmeden, hızlıca ve plan yapmadan yanıt verme eğilimidir.¹¹⁻¹⁴ Bazı psikiyatrik bozuklukların ana belirtilerinden biri olan dürtüsellik üç boyutlu bir yapıda ele alınabilmektedir. Dikkatle ilişkili dürtüsellik, “odaklanma eksikliği veya konsantre olamama” olarak tanımlanırken, motor dürtüsellik, “düşünmeden davranma” ve tasarlanmamış dürtüsellik “geleceğe ilişkin tahmin eksikliği veya öngörü yetersizliği” olarak kavramlaştırılmıştır.^{13,15} Madde bağımlılığı aşamalı bir süreçtir ve her aşamada dürtüselliğin farklı şekillerde ele alınması gerekmektedir. Dürtüsellikteki anlık artışlar maddenin bırakılmaya çalışıldığı dönemlerde ya da bırakmış olanlarda tekrar madde kullanımına zemin hazırlamaktadır.¹⁶ Madde kullanım bozukluğu sadece kullanan bireyi değil, aileyi ve toplumu derinden etkilediğinden fiziksel ve ruhsal sorunların yanında birçok sosyal, hukuki ve ekonomik soruna da yol açmaktadır. Madde kullanım bozukluğu biyopsikososyal sorundur bu nedenle madde bağımlılığı ile mücadele ederken multidisipliner yaklaşım esastır.^{17,18} Tedavi ekibi içerisinde hemşire, bütüncül bakım anlayışıyla hem bireye hem de bireyin ailesi ve çevresine de hizmet sunmaktadır. Madde kullanımı ve buna bağlı sorunların artmaması için madde bağımlılığı hakkında daha geniş bilgiler edinmek, geriye dönük değerlendirmeler yapmak, ilgili kamu politikalarını oluşturmak, koruyucu çalışmalar yapmak oldukça önemlidir. Bu çalışma madde kullanım bozukluk tanısı almış bireylerde stresle baş etme tarzları ile dürtüselliğin incelenmesi amacıyla tanımlayıcı olarak yapılmıştır.

2.YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Modeli

Araştırma tanımlayıcı ve kesitsel araştırma türündedir.

2.2. Evren ve Örneklem

Çalışmanın evrenini Aralık 2022- Ocak 2023 tarihleri arasında polikliniğe başvuran tüm hastalar oluşturmuş olup, çalışma araştırmaya alınma kriterlerini taşıyan 51 madde kullanım bozukluk tanısı almış birey ile tamamlanmıştır.

Araştırmaya alınma kriterleri;

Aralık 2022- Ocak 2023 tarihleri arasında bağımlılık polikliniğine başvurmuş olmak

Madde kullanım bozukluk tanısı almış olmak

Okur, yazar olmak

Çalışmanın amacı açıklandıktan sonra çalışmaya katılmayı kabul etmek

İletişim ve işbirliğine açık olmak

18 yaşını doldurmuş olmak.

Eş psikiyatrik tanı almamış olmak

Araştırmadan Dışlama Ölçütleri: Araştırmaya alınma kriterlerini taşımayan olmak.

2.3. Veri toplama araçları

Verilerin toplanmasında araştırmacılar tarafından geliştirilen Kişisel Bilgi Formu, Barrat İmpulsivite Ölçeği ve Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeği (SBTÖ) kullanılmıştır.

Kişisel Bilgi Formu: Kişisel Bilgi Formu, araştırmaya katılan hastaların tanıtıcı bilgilerini içeren, araştırmacı tarafından hazırlanan formdur.

Barrat İmpulsivite Ölçeği : Patton ve arkadaşları (1995) tarafından dürtüsellik ölçmek için geliştirilmiş bir özbebildirim ölçeğidir. Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması, geçerlik güvenirlik çalışması Güleç ve ark. (2008) tarafından yapılmıştır. Ölçek 30 maddeden oluşan 4'lü likert tipi bir ölçektir (1="Nadiren/ Hiçbir Zaman", 2="Bazen", 3="Sıklıkla" ve 4="Hemen her zaman/ Her zaman"). Ölçek, birinci dereceden altı bileşen (dikkat, motor, özdenetim, bilişsel karmaşıklık, azim ve bilişsel istikrarsızlık, dürtüsellik) ve üç adet ikinci dereceden (dikkat, motor ve plan yapmama dürtüsellik) bileşenden oluşmaktadır. Söz konusu çalışmada; iç tutarlılık Cronbach alfa katsayıları öğrencilerde 0.78, hastalarda 0.81 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada öğrenci grubunda tekrar test güvenirliği ise 0,83 olarak bulunmuştur. Ölçekten 0-120 arasında puan alınabilmektedir ve yüksek puanlar yüksek dürtüsellik düzeyini gösterir.

Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeği (SBTÖ): Folkman ve Lazarus tarafından geliştirilen ve orijinal adı "Ways of Coping Inventory-WCI" olan Türkçede ise Stresle başa çıkma tarzları olarak adlandırılan ölçek, bireylerin genel veya belirgin stres durumları ile başa çıkma yollarını belirleyen ifadeleri içermektedir. SBTÖ ülkemizdeki geçerlilik ve güvenirlik çalışması Şahin ve arkadaşları tarafından 1992 yılında üniversite öğrencileri üzerinde yapılmış, ülkemiz için de güvenilir ve geçerli bir ölçek olduğu belirtilmiştir.

Bu ölçeğin probleme yönelik etkili yollar ile duyguya yönelik etkisiz yollar olarak isimlendirilebilecek iki boyutu vardır. Bu iki boyut "kendine güvenli", "iyimser", "çaresiz", boyun eğici yaklaşımlar" ve "sosyal desteğe başvurma" adı verilen 5 faktör de yansımaktadır. Toplam 30 maddeden oluşan, 0-3 puanlanan bu ölçekte, sosyal desteğe başvurma puanının hesaplanmasında 1. ve 9. maddeler ters puanlanarak hesaplanmaktadır.

Her faktöre ait puanlar ayrı ayrı hesaplanmaktadır. Her faktöre ait sorulardan elde edilen puanlar toplanmakta ve o faktöre ait toplam soru sayısına bölünerek her faktöre ait ortalama puan elde edilmektedir.

Kendine güvenli, iyimser, sosyal desteğe başvurma faktörlerinden elde edilen puanlar arttıkça stresle başa çıkmanın etkili olduğu, çaresiz, boyun eğici yaklaşım faktörlerinden elde edilen puanların artması ise stresle başa çıkmada etkisiz yöntemlerin kullanıldığını belirtmektedir.

2.4. Verilerin toplanması

Araştırma için öncelikle, Fırat Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırmaları Etik Kurulu ve araştırmanın yapılacağı Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinden gerekli izinler alınmıştır. Veriler araştırmacı tarafından yüz yüze toplanmıştır. Verilerin toplanması her bir katılımcı için yaklaşık 5-10 dakika sürmüştür.

2.5. Verilerin Analizi

Anket yöntemi ile elde edilen verilerinin istatistiksel işlemleri için lisanslı SPSS 26 paket programı kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Bu çalışmada toplanan veriler bilgisayar ortamına aktararak istatistik paket programı ile değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin tamamı erkektir. Tablo 1’de çalışmaya katılan bireylerin %60.8’nin bekar, % 52.9’unun çalışmadığı, % 66.6’sının ilköğretim mezunu olduğu, %61.7’sinin madde kullanımı nedeniyle iş bıraktığı, 46.8’inin ilköğretim/ortaokul mezunu olduğu, % 41.2’sinin eroin, %33.3’ünün metamfetamin kullandığı, saptanmıştır.

Tablo 2’de çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalamaları 31.01 ± 8.93 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin SBTÖ toplam puan ortalaması 51.58 ± 13.71 , SBTÖ Kendine Güvenli Yaklaşım Alt Boyut puan ortalaması 14.21 ± 4.83 , SBTÖ İyimser Yaklaşım Alt Boyut puan ortalaması 9.96 ± 3.34 , SBTÖ Çaresiz Yaklaşım Alt Boyut puan ortalaması 12.01 ± 4.73 , SBTÖ Boyun Eğici Yaklaşım Alt Boyut puan ortalaması 7.52 ± 3.77 , SBTÖ Sosyal Destek Arama Alt Boyut puan ortalaması 7.86 ± 2.44 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin BDÖ toplam puan ortalaması 66.23 ± 9.77 , BDÖ Dikkat Alt Boyut puan ortalaması 10.94 ± 2.68 , BDÖ Motor Alt Boyut puan ortalaması 14.66 ± 3.35 , BDÖ Öz-Kontrol Alt Boyut puan ortalaması 13.35 ± 12.92 , BDÖ Bilişsel Karmaşıklık Alt Boyut puan ortalaması 13.17 ± 1.91 , BDÖ Sabır Alt Boyut puan ortalaması 7.62 ± 2.65 , BDÖ Bilişsel İstikrarsızlık Alt Boyut Puan Ortalaması 6.47 ± 2.10 , BDÖ Dikkatsel Dürtüsellik Alt Boyut puan ortalaması 17.41 ± 3.78 , BDÖ Devinimsel Dürtüsellik Alt Boyut puan ortalaması 22.29 ± 4.58 , BDÖ Plansız Dürtüsellik Alt Boyut puan ortalaması 26.52 ± 3.82 olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Sosyo-Demografik Veriler

Sosyo-Demografik Veriler	n	%
Medeni Durum		
Evli	20	39.2
Bekâr	31	60.8
Eğitim Düzeyi		
İlköğretim	34	66.6
Lise	15	29.4
Üniversite ve üzeri	2	3.9
Çalışma Durumu		
Çalışıyor	24	47.1
Çalışmıyor	27	52.9
Algılanan Gelir Düzeyi		
Düşük	19	37.3
Orta	29	56.9
Yüksek	3	5.9
Kullanılan Madde Türü		
Alkol	5	9.8

Sosyo-Demografik Veriler	n	%
Eroin	21	41.2
Metamfetamin	17	33.3
Esrar	5	9.8
Diğer	3	5.3

Tablo 2. Yaş ve Ölçek Puan Ortalamaları

	Min.	Max.	Ort.	Sd
Yaş	18.00	58.00	31.0196	8.93642
Barrat İmpulsivite Ölçeği (BDÖ) Toplam	50.00	93.00	66.2353	9.77873
BDÖ Dikkat	6.00	19.00	10.9412	2.68635
BDÖ Motor	10.00	27.00	14.6667	3.35062
BDÖ Öz Kontrol	7.00	19.00	13.3529	2.92454
BDÖ Bilişsel Karmaşıklık	9.00	18.00	13.1765	1.91526
BDÖ Sabır	4.00	15.00	7.6275	2.65300
BDÖ Bilişsel İstikrarsızlık	3.00	12.00	6.4706	2.10098
BDÖ 2.Düzy Dikkatsel Dürtüsellik	10.00	26.00	17.4118	3.78511
BDÖ 2. Düzy Devinimsel Dürtüsellik	15.00	36.00	22.2941	4.58386
BDÖ 2.Düzy Plansız Dürtüsellik	18.00	33.00	26.5294	3.82284
Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeği SBTÖ Toplam	3.00	84.00	51.5882	13.71157
SBTÖ İyimser Yaklaşım	.00	3.00	1.9922	.66808
SBTÖ Çaresiz Yaklaşım	.00	2.88	1.5025	.59187
SBTÖ Boyuneğici Yaklaşım	.00	2.67	1.2549	.62924
SBTÖ Kendine Güvenli Yaklaşım	.43	3.00	2.0308	.69005
SBTÖ Sosyal Destek Arama	.00	3.00	1.9657	.61037
SBTÖ Kendine Güvenli Yaklaşım (Bölünmüş)	3.00	21.00	14.2157	4.83038
SBTÖ İyimser Yaklaşım (Bölünmüş)	.00	15.00	9.9608	3.34042
SBTÖ Çaresiz Yaklaşım (Bölünmüş)	.00	23.00	12.0196	4.73493
SBTÖ Boyun Eğici Yaklaşım (Bölünmüş)	.00	16.00	7.5294	3.77546
SBTÖ Sosyal Destek Arama (Bölünmüş)	.00	12.00	7.8627	2.44147

4. SONUÇ

Bu bulgular doğrultusunda madde kullanım bozukluğu olan bireylerin orta düzey dürtüsellliğe sahip olduğu, ve stresle etkin baş ettiklerini söylenebilir. Benzer çalışmaların daha büyük örneklem gruplarında yapılması önerilir.

KAYNAKLAR

1. Nalbantoğlu İ, Tarık T. "Madde Bağımlılarının ve Ailelerinin Bağımlılıkla Mücadele Deneyimlerinin İncelenmesi." *Bağımlılık Dergisi*.2023;24.2: 207-226.
2. Gümüş İ, Kurt M, Ermurat Dg, Fayetorbay E. Lise Öğrencilerinin Madde Bağımlılığı Konusunda Bilgi, Tutum ve Davranış Düzeylerinin Belirlenmesi (Erzurum Örneği). *Ekev Akademi Dergisi* 2011; 15(48): 321-334
3. Yiğitbaş Ç. "Birincil Yaklaşımlar ve Çocuk Hakları Çerçevesinden Çocuklarda Madde Bağımlılığı." *Çocuk ve Gelişim Dergisi*, 2022; 5.10: 87-96.
4. Karadağ, F, And Babaoğlu E. "Psikiyatri Kliniklerinde Çalışan Hemşirelerin Alkol ve Madde Bağımlılığına Yönelik Tutumları." *Bağımlılık Dergisi*. 2022; 23.4: 1-1.
5. Erbay, E., Oğuz, N., Yıldırım, B., & Fırat, E. Alkol Ve Madde Bağımlılığı Olan Bireylerin Başa Çıkma Tutumları. *Türkiye Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 2016; 20(3), 597-609.

6. Şahin Nh, Durak A. Stresle Başa Çıkma Tazrları Ölçeği: Üniversite Öğrencileri İçin uyarlanması, Türk Psikoloji Dergisi.1995;10: 56-73.
7. Güçlü Gönüllü O, Hacıoğlu M, Tarlacı N. Ego Psikolojisi ve Madde Bağımlılığı. *Düşünen Adam Dergisi*. 2002, 15(2): 104-107
8. Schreiber L, Grant Je, Odlaug Bl. Emotion Regulation and Impulsivity in Young Adults. *J Psychiatr Res* 2012; 46:651–658.
9. Kurupinar A. Ortaöğretim Öğrencilerinde Görülen Madde Bağımlılığı Alışkanlığı ve Yaygınlığı (Bartın İli Örneği). G.Ü Eğitim Bilimleri Enstitüsü Çocuk Gelişimi ve Eğitimi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. 2012.
10. Yazıcı K, Yazıcı A.E. Dürtüselliğin Nöroanatomik ve Nörokimyasal Temelleri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010; 2:254-280.
11. Gvion Y, Apter A. Aggression, Impulsivity, And Suicide Behavior: A Review of The Literature. *Arch Suicide Res* 2011;15:93–112.
12. Moeller Fg, Dougherty Dm, Barratt Es, Schmitz Jm, Swann Ac, Grabowski. The Impact Of Impulsivity On Cocaine Use And Retention In Treatment. *J Subst Abuse Treat* 2001; 21:193198.
13. Cservenka A, Ray La. Self-Reported Attentional and Motor Impulsivity are Related to Age at First Methamphetamine Use. *Addict Behav*. 2017;65:7-12.
14. Kuştepe A, Kalenderoğlu A, Çelik M, Bozkurt Ek, Orum Mh, Uguz S. Evaluation Of Impulsivity And Complex Attention Functions Of Subjects With Substance Use: Sample From Adıyaman Province.
15. Güleç H, Tamam L, Yazıcı Güleç M, Turhan M, Karakuş G, Zengin M, Stannford Ms. Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11 (Bis11)' Nin Türkçe Uyarlamasının Psikometrik Özellikleri. *Psychometric Properties Of Turkish Version Of Bis-11*. *Bull Clin Psychopharmacol* 2008; 18:251–258.
16. De Wit H. Impulsivity As A Determinant And Consequence Of Drug Use: A Review Of Underlying Processes. *Addict Biol* 2009;14:22-31.
17. Turhan, Ebru, Et Al. "Üniversite Öğrencilerinde Madde Kullanımı, Şiddet Ve Bazi Psikolojik Özellikler." *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi*9.1 (2011): 33-44
18. Karakaş S. A., Ersöğütçü F. ' Madde Bağımlılığı ve Hemşirelik". *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*. 2016;3(2), 133-139.

İlköğretim Öğrencilerinin Engelli Çocuklara Yönelik Tutumlarını Geliştirmede Hemşirelik Eğitiminin Etkisi

Hemşire Buse Çildoğan¹, Doç.Dr. Aysel Topan¹

¹ Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

*Corresponding author: Buse Çildoğan

Özet: AMAÇ:Engellilik tüm toplumu ilgilendiren sosyal bir durumdur. Günümüzde engelli birey sayısının fazla olmasına karşı engelli bireylerin toplum tarafından dışlandıkları gözlenmiştir. Engelli bireylere karşı oluşturulan olumsuz bakış açıları ve tavırlar kişilerde doğuştan bulunmayıp, öğrenme yolu ile sonradan kazanılmıştır. Bu öğrenmede ebeveyn, arkadaş çevresi, sosyal medya ve geçmişte yaşadığı olaylar sonucu kazanılan tecrübeler önemli rol üstlenmektedir.(1) Engelli bireylerin topluma kazandırılmasının sağlanmasında öncelikle çocuklara engelli kavramını öğretmek, engelli bireylere karşı bakış açılarını, duyarlılıklarını artırmak, var olan olumsuz algılarını değiştirmeliyiz. Bu çalışma, ilköğretim öğrencilerinin engelli çocuklara yönelik tutumlarını geliştirmede hemşirelik eğitiminin etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. GEREÇ-YÖNTEM:Araştırma, yarı deneysel olup girişimsel bir çalışmadır. Bu çalışma 7 Şubat – 15 Haziran 2022 tarihleri arasında Zonguldak Milli Eğitim Müdürlüğüne bağlı Dr. Derviş Nihat Arkat İlkokulundaki 4. sınıfa devam eden 9-13 yaş aralığındaki sağlam çocuklardan 55 deney, 55 kontrol grubu olmak üzere 110 öğrenci ile çalışıldı. Veriler, “Çocuk Kişisel Bilgi Formu” ve “Chedoke-Mcmaster Engelli Çocuklara Yönelik Tutumlar Ölçeği” ile toplandı. BULGULAR:Deney grubunda; Engelli çocuklara yönelik tutum toplam öntest ölçümüne göre engelli çocuklara yönelik tutum toplam son test, engelli çocuklara yönelik tutum toplam izleme ölçümündeki artış anlamlıdır ($p<0,05$). Kontrol grubunda; Ölçümler arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$). Deney grubunda; Etkileşim ve kabullenme öntest ölçümüne göre etkileşim ve kabullenme son test, etkileşim ve kabullenme izleme ölçümündeki artış anlamlıdır ($p<0,05$). Kontrol grubunda; Ölçümler arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$). Deney grubunda; Kaçınma öntest ölçümüne göre kaçınma son test, kaçınma izleme ölçümündeki düşüş anlamlıdır ($p<0,05$). Kontrol grubunda; Ölçümler arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$). Deney grubunda; Acıma öntest ölçümüne göre acıma son test, acıma izleme ölçümündeki düşüş anlamlıdır ($p<0,05$). Kontrol grubunda; Ölçümler arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$). Deney grubunda; Benzer olma öntest ölçümüne göre benzer olma son test, benzer olma izleme ölçümündeki artış anlamlıdır ($p<0,05$). Kontrol grubunda; Ölçümler arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$). SONUÇ:İlköğretim 4. sınıf öğrencilerinin engelli çocuklara yönelik tutumlarını geliştirmede hemşirelik eğitiminin olumlu yönde etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır. KAYNAKÇA: 1.Altıparmak, S., & Sari, H. Y. (2012). Manisa ilinde engelli bireylere karşı toplumsal tutum. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 13(2).

Anahtar Kelimeler: Engellilik, Çocuk, Tutum, Eğitim

GİRİŞ-AMAÇ:Engellilik tüm toplumu ilgilendiren sosyal bir durumdur. Günümüzde engelli birey sayısının fazla olmasına karşı engelli bireylerin toplum tarafından dışlandıkları gözlenmiştir. Engelli bireylere karşı oluşturulan olumsuz bakış açıları ve tavırlar kişilerde doğuştan bulunmayıp, öğrenme yolu ile sonradan kazanılmıştır. Bu öğrenmede ebeveyn, arkadaş çevresi, sosyal medya ve geçmişte yaşadığı olaylar sonucu kazanılan tecrübeler önemli rol üstlenmektedir.(1)

Engelli bireylerin topluma kazandırılmasının sağlanmasında öncelikle çocuklara engelli kavramını öğretmek, engelli bireylere karşı bakış açılarını, duyarlılıklarını artırmak, var olan olumsuz algılarını değiştirmeliyiz.

Bu çalışma, ilköğretim öğrencilerinin engelli çocuklara yönelik tutumlarını geliştirmede hemşirelik eğitiminin etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM:Araştırma, yarı deneysel olup girişimsel bir çalışmadır. Bu çalışma 7 Şubat – 15 Haziran 2022 tarihleri arasında Zonguldak Milli Eğitim Müdürlüğüne bağlı Dr. Derviş Nihat Arkat İlkokulundaki 4. sınıfa devam eden 9-13 yaş aralığındaki sağlam çocuklardan 55 deney, 55 kontrol grubu olmak üzere 110 öğrenci ile çalışıldı. Veriler, “Çocuk Kişisel Bilgi Formu” ve “Chedoke-Mcmaster Engelli Çocuklara Yönelik Tutumlar Ölçeği” ile toplandı.

| 109

BULGULAR:Deney grubunda; Engelli çocuklara yönelik tutum toplam öntest ölçümüne göre engelli çocuklara yönelik tutum toplam son test, engelli çocuklara yönelik tutum toplam izleme ölçümündeki artış anlamlıdır ($p<0,05$). Kontrol grubunda; Ölçümler arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Deney grubunda; Etkileşim ve kabullenme öntest ölçümüne göre etkileşim ve kabullenme son test, etkileşim ve kabullenme izleme ölçümündeki artış anlamlıdır ($p<0,05$). Kontrol grubunda; Ölçümler arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Deney grubunda; Kaçınma öntest ölçümüne göre kaçınma son test, kaçınma izleme ölçümündeki düşüş anlamlıdır ($p<0,05$). Kontrol grubunda; Ölçümler arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Deney grubunda; Acıma öntest ölçümüne göre acıma son test, acıma izleme ölçümündeki düşüş anlamlıdır ($p<0,05$). Kontrol grubunda; Ölçümler arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Deney grubunda; Benzer olma öntest ölçümüne göre benzer olma son test, benzer olma izleme ölçümündeki artış anlamlıdır ($p<0,05$). Kontrol grubunda; Ölçümler arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

SONUÇ: İlköğretim 4. sınıf öğrencilerinin engelli çocuklara yönelik tutumlarını geliştirmede hemşirelik eğitiminin olumlu yönde etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKÇA:

1. Altıparmak, S., & Sari, H. Y. (2012). Manisa ilinde engelli bireylere karşı toplumsal tutum. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 13(2).

D Vitamini Eksikliği Nedeniyle Tedavi Alan Polikistik Over Sendromlu Hastaların Klinik, Metabolik ve Ultrasonografik Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Uzman Dr. Ufuk Atlıhan
Özel Karataş Hastanesi

Özet: Amaç: Bu çalışmada, D vitamini eksikliği nedeniyle tedavi alan polikistik over sendromlu hastaların klinik, metabolik, ultrasonografik parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Materyal-Metod: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi ve Infertilite Bilim Dalı Polikliniği'ne 01/12/2013-01/12/2014 tarihleri arasında başvuran polikistik over sendromu tanısı konulan toplam 95 hasta çalışmaya alınmıştır. D vitamini eksikliği nedeniyle tedavi alan polikistik over sendromlu hastaların 3 aylık tedavi sonrasındaki klinik, metabolik, ultrasonografik parametreleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bulgular: Vitamin D3 kullanımı sonrasında 0.ay ve 3.ay arasında kilo,bel çevresi,kalça çevresi,bel/kalça oranı, LH, FSH, estradiol, total testosteron, PRL, TSH, OGTT düzeyi, insülin, 17-OH progesteron, HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol, açlık kan şekeri düzeyi, ortalama arteriyel kan basıncı, androstenedion, SHBG, VKİ, HOMA-IR, total over volümü değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Ferriman gallwey skoru, adet düzeni, 25-OH D vitamini düzeyi, DHEAS düzeyi, free testosteron, LH/FSH oranı, total antral folikül sayısı, free androjen indeks düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. 25-OH D vitamin düzeyi artışı ile LH/FSH oranı düzeyi, total antral folikül sayısı, serbest androjen indeksi düzeyi, DHEAS düzeyi azalması korelasyonu, pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı [$p < 0,05$], ($r: \pm 1$)]. 25-OH D vitamin düzeyi artışı ile Ferriman Gallwey skoru azalması arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0,024$, $r: -0,232$). Sonuç: Polikistik over sendromlu hastalarda vitamin D3 kullanımı sonrasında lipid parametreleri ve insülin rezistansında anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Hiperandrojenizmin biyokimyasal parametrelerinde tedavi sonrası dönemde anlamlı azalma saptanmıştır. Hastaların menstrual sikluslarında tedavi sonrası anlamlı düzelme saptanmıştır. Hastaların tedavi sonrası yapılan ultrasonografisinde, tedavi öncesi döneme göre total antral folikül sayısında anlamlı azalma saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Over Sendromu, 25-Oh D Vitamini, Tedavi

Evaluation Of Clinical, Metabolic And Ultrasonographic Parameters Of Patients With Polycystic Ovary Syndrome Receiving Vitamin D Treatment

Abstract: Objective: The aim of the study is the evaluation of clinical, metabolic and ultrasonographic parameters of patients with polycystic ovary syndrome, who are receiving treatment because of with vitamin D deficiency. Materials & Method: This study was conducted after the permission was granted from the Ethics Committee for Clinical Studies of Dokuz Eylul University School of Medicine. 95 patients, who visited the reproductive endocrinology and infertility outpatient clinic of Dokuz Eylül University School of Medicine Department of Obstetrics and Gynaecology between December 1, 2013 and December 1, 2014 and were diagnosed with polycystic ovary syndrome according to Rotterdam Criteria. The clinical, metabolic and ultrasonographic parameters of the patients with polycystic ovary syndrome ,who received treatment due to vitamin D deficiency, were evaluated retrospectively. Results: Between the weight, waist circumference, waist to hip ratio, LH, FSH, estradiol, total testosterone, prolactin, thyroid stimulating hormone, oral glucose tolerance test, insulin, 17-OH progesterone, HDL, LDL, triglyceride, total cholesterol, fasting blood glucose level, mean arterial blood pressure, androstenedione, SHBG, VKI, HOMA-IR, total ovarian volume values of the patients in the 0th and 3rd months, the difference was insignificant. A statistically significant decrease was found in the mean Ferriman-Gallwey

score, menstrual period, 25-OH vitamin D level, DHEAS level, free testosterone concentration, LH/FSH ratio, total number of antral follicles and free androgen index level. The correlation among the increase in the concentration of 25 - OH Vitamin D, the level of LH/FSH ratio, total antral follicle count, level of free androgen index and the decrease in DHEAS levels was evaluated with Pearson Correlation Analysis and no statistically significant difference was detected($p < 0,024$, $r: -0,232$). Conclusion: After treatment with vitamin D3; no statistically significant difference was found between the lipid parameters and insulin resistance in patients with PCOS. The biochemical parameters of hyperandrogenism showed statistically significant difference after treatment. The clinical findings of the patients showed improvement after treatment; the difference in menstrual periods between before and after treatment was significant. The post-treatment ultrasonography of patients revealed significant decrease in total number of antral follicles when compared to the pre-treatment examination.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, 25-OH D vitamin

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 6-8’inde görülen endokrin bir hastalıktır(1). PCOS oligomenore, hiperandrojenizm semptom ve bulguları ve ultrasonografide saptanmış polikistik yapıda overlerle karakterize bir patolojidir(2). PCOS patofizyolojisinde, insülin rezistansı ve sonrasında gelişen hiperinsülinemisinin önemli bir rolü bulunmaktadır(3).

Reprodüktif dönemde herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen polikistik over sendromu, heterojenik bir kliniğe sahip olup ovarian hiperandrojenizm, polikistik görünümde overler, insülin rezistansına bağlı hiperinsülinemi varlığı ve fekunditenin azaldığı kronik seyre sahiptir(4). Tip 2 diabet, kardiyovasküler hastalıklar, endometrium kanseri, meme kanseri ve over kanseri PCOS ile ilişkili olabilen uzun dönemde görülen en önemli hastalıklardır(5). Ayrıca PCOS anovulasyona bağlı infertilitenin de en sık nedenidir(6).

Polikistik over sendromlu hastalar genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizme ait bulgular(hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır(7). Polikistik over sendromlu hastalarda en sık şikayet adet düzensizliğidir. Anovulasyon peripubertal dönemde başlar ve oligomenore, amenore, şeklinde adet düzensizlikleri olur. (8).

Polikistik over sendromu tanı kriterlerinde günümüze kadar bildirilmiş 4 konsensus bulunmaktadır. Bunlar National Institute of Health (NIH)(49), Rotterdam Consensus-2003(2), Androjen Excess Society (AES)-2006(9), Androjen Excess Society (AES) ve PCOS Society 2009(4). Polikistik over sendromu tanısı konurken benzer kliniğe neden olabilecek hastalıklar dışlanmalıdır. Hiperandrojenizme, menstrüel düzensizliğe ve hirsutizme neden olabilecek hipofizer ve adrenal hastalıklarda ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bazı ilaçlarda hiperandrojenizme veya hiperandrojenik değişikliklere neden olabilir(androjenler, steroidler, antiepileptikler, progestojen ajanlar gibi). Androjen salgılayan tümörler, özellikle hızla gelişen hirsutizm ve virilizasyon bulgularının olduğu durumlarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Testosteron düzeyinin >200 ng/dl ve DHEAS düzeyinin >7000 ng/dl olması adrenal veya over kaynaklı bir tümörü düşündürmelidir(2,7).

Günümüzde PCOS için önerilen tedavi hastanın şikayetine göre planlanmaktadır. Polikistik over sendromlu hastaların başvuru şikayetleri genellikle hirsutizm, oligo-amenore ve infertilite problemleri olmaktadır. Kullanılan tedavi protokolleri hirsutizm başta olmak üzere hiperandrojenizmin klinik bulgularını azaltmaya, adetleri düzenlemeye ve gebe kalmayı sağlamaya yöneliktir. Tedavide başta kombine oral kontraseptifler olmak üzere farklı birçok ajan kullanılmaktadır.

D vitamini kadın reprodüktif sisteminde biyolojik olarak akla yatkın bir role sahiptir (10). D3 vitamini kullanımının kadınlarda steroidogenezisi yanı sıra IVF sonuçları, PCOS ve endometriozis dahil olmak üzere kadın reprodüktif sistemi üzerine etkilerine dair kanıtlar vardır. (11) Polikistik over sendromu tanılı hastalarda 25-OH D vitamini eksikliğinin bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci ve tip-2 DM için önemli bir risk faktörü olduğuna ve düşük 25-OH D vitamini düzeyi ile insülin ve glikoz metabolizması arasındaki ilişkiye dair kanıtlar giderek artmaktadır(12-16).

Dünya sağlık örgütü tarafından, 25-OH D vitamini düzeyi <20 ng/ml olan hastalar D vitamini eksikliği grubunda, 25-OH D vitamini düzeyi 20-29 ng/ml olan hastalar ise D vitamini yetersizliği grubunda

olarak tanımlanmıştır. 25-OH D vitamini düzeyi 25-OH D vitamini düzeyi >30 ng/ml olan populasyon ise normal olarak sınıflandırılmıştır. D vitamini eksikliğinin kadın ve erkek infertilitesinde yaratabileceği etkiler ile polikistik over sendromu ve endometriozis de açıklanamayan net etkileri, invitro fertilizasyon ve intrauterin inseminasyon üzerinde yarattığı etkilere dair çalışmalar popülaritesini ve güncelliğini korumakta ve birçok araştırmaya konu olmaktadır. Mevcut birçok etkisine dair sebep-sonuç ilişkisinin net olarak ortaya koyulamamış olması araştırmacıların ilgisini bu konuya çekmektedir.

D vitamininin stereidogenezisdeki rolü konusunda birçok çalışmada hemfikir olunmasına rağmen yarattığı direkt ve indirekt etkilerin mekanizması ve sonuçlarına dair şüpheler güncelliğini korumaktadır. Mevcut çalışmamızda birincil olarak 25-OH D vitamini eksikliği olan hastalara sadece mevcut eksikliğinin giderilmesine yönelik tedavi verilmiştir. Yapılan güncel çalışmalarda D vitamini eksikliğinin yarattığı ikincil etkilere dair çarpıcı ve zıt sonuçların ortaya çıkması çalışma grubu olarak, tedavi verdiğimiz hastalarda yaratmış olduğu etkileri retrospektif olarak sorgulama ihtiyacı doğurmuştur. Çalışmadaki amacımız hastanemiz dosya ve arşiv sisteminde bulunan bu hasta grubunun retrospektif olarak klinik, metabolik, ultrasonografik olarak bilgilerinin taranması ve D vitamini eksikliği tedavi edilen PCOS tanıli hastalarda elde edilen verilerin güncel literatür ile ilişkisini saptamak ve yeni çalışmalara öncülük yapabilmesi için katkı sağlamaktır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Hasta Seçimi Çalışma; 01/12/2013-01/12/2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulundan 09/07/2015 tarihli ve 2181-GOA numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı alan, 25-OH D vitamini düzeyi dünya sağlık örgütü tarafından normal değerin altında kabul edilen hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar adet 2. veya 3.gününde değerlendirildi ve 3 ay süreyle devit -3 damla 2000 IU/gün tedavi verildi. 3 ay sonrasında adet 2. veya 3.günü kontrole çağrıldı.

Dışlama Kriterleri

Çalışmadan dışlama kriterleri şu şekildedir:

1. <17 yaş , >40 yaş
2. Gebelik
3. Hipotiroidi ve hipertiroidi
4. Hiperprolaktinemi
5. Cushing Sendromu
6. Konjenital adrenal hiperplazi
7. Androjen salgılayan tümörler
8. Son 6 ay içinde oral kontraseptif veya son 1 ayda glukokortikoid, antiandrojen, ovulasyon indüksiyon ajanı, dopaminerjik ajanlar, antidiyabetik ilaçlar, antihiperlipidemik veya diğer hormonal ilaç kullananlar
9. Neoplastik, metabolik, kardiyovasküler, diğer medikal (diyabet, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, tiroid hastalığı, otoimmün hastalık, serebrovasküler hastalık ve iskemik kalp hastalığı) hastalığı olanlar
10. Sigara kullanımı

Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların, menstrüel düzen, hirsutizm, medikal hastalık özgeçmişleri ve ilaç kullanımı öyküleri sorgulandı ve sonuçları kaydedildi. Tüm hastaların 3 aylık tedavi sonrasındaki klinik, metabolik, ultrasonografik parametreleri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm olguların antropometrik ve kan basıncı ölçümleri ve modifiye Ferriman Gallwey skor hesaplamaları yapılmıştır. Serum açlık glukoz, açlık insulin, homeostatik insülin rezistans (HOMA-IR), prolaktin (PRL), tiroid

stimulan hormon (TSH), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), total kolesterol, folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), estradiol, total testosteron, serbest testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 25-OH D vitamini, 17-OH progesteron, OGTT, androstenedion parametreleri seviyeleri ölçülmüştür. Hastaların serbest androjen indeks, vücut kitle indeksi ve LH/FSH oranı hesaplanmıştır. Hastaların hastane veritabanında kayıtlı ultrasonografik bulguları ve klinik parametreleri tedavi öncesi ve sonrası olarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için The statistical Program for Social Sciences(SPSS,version 22) veriler, ortalama $\pm$ SD ($\pm$ Standart Deviasyon) değerler şeklinde bildirildi.Gruplar arası farkların istatistiksel analizleri bağımlı gruplardaki eşdeğer veriler için paired-t test, bağımsız gruplarda ise independent-t test kullanıldı. İki değişken arasındaki doğrusal ilişkinin yönünü ve gücünü belirlemek için pearson korelasyon analizi kullanıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda vitamin D3 verilen 95 hastanın sonuçları incelendi. Olguların yaşları 18-34 yaş arasında olup, ortalama yaş 23.26 ± 4.22 olarak saptandı. Olguların başlangıç kiloları 45-81 kilo arasında olup, ortalama kilo 57.54 ± 8.5 olarak saptandı. 95 hastanın 81'inde adet düzensizliği (%85.3), 87'sinde hirsutizm(%91.6), 5'inde alopesi(%5.3) ve 52'sinde akne(%54.7) yakınması mevcuttu. 95 hastanın 10'unda VKİ>25(kg/m²)(%10.5) ve 4'ünde VKİ>30 (kg/m²)(%4.2) saptandı.

Tedavi bitiminde hastaların 69'unda adet düzensizliği(%72.6), 84'ünde hirsutizm(%88.4), 5'inde alopesi(%5.3) ve 48'inde(%50.5) akne yakınması mevcuttu. 12 hastada oligomenore şikayetinin ömenoreye döndüğü saptandı. Tedavi bitiminde 95 hastanın 12'sinde VKİ >25(kg/m²)(%12.6) ve 2'sinde VKİ >30 (kg/m²)(%2.1) saptandı (Tablo 6).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik, metabolik, hormonal ve ultrasonografik parametrelerindeki değişim değerleri gösterilmiştir (Tablo 2,3,4). Vitamin D3 kullanımı sonrasında 0.ay ve 3.ay arasında kilo, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, LH, FSH, estradiol, total testosteron, PRL, TSH, OGTT düzeyi, insülin, 17-OH progesteron, HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol, açlık kan şekeri düzeyi, ortalama arteriyal kan basıncı, androstenedion, SHBG, VKİ, HOMA-IR, total over volümü değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi($P<0,05$).

Ferriman Gallwey skoru 0.ay ortalaması 10.6 ± 2.01 , 3.ay ortalaması ise 10.44 ± 1.76 olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,016$). Adet düzeni 0. ay ortalaması 41.65 ± 5.7 , 3. ay ortalaması ise 40.16 ± 5.31 olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,001$). 25-OH D vitamini düzeyi 0.ay 12.20 ± 6.11 ng/ml, 3.ay ortalaması ise 22.42 ± 10.87 ng/ml olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı($p<0,001$). 25-OH D vitamini düzeyi 3.ay ortalamasında 0.ay ortalamasına göre %83,7 artma saptandı. DHEAS düzeyi 0.ay ortalaması 291.26 ± 106.21 ug/dL, 3.ay ortalaması ise 281.60 ± 95.33 ug/dL olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,013$). Free testosteron 0.ay ortalaması 1.92 ± 0.70 pg/mL, 3.ay ortalaması ise 1.83 ± 0.66 pg/mL olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,001$). LH/FSH oranı 0.ay ortalaması 1.22 ± 0.75 , 3.ay ortalaması 1.15 ± 0.60 olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,024$). Total antral folikül sayısı 0. ay ortalaması 23.7 ± 2.68 , 3.ay ortalaması ise 23.25 ± 2.48 olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,002$). Free androjen indeks düzeyi 0.ay ortalaması 1.33 ± 0.87 , 3.ay ortalaması ise 1.15 ± 0.70 olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,002$).

Hastaların tedavi sonrası 25-OH D vitamini düzeyi < 20 (ng/ml) olan grup ile >20 (ng/ml) olan grubun antropometrik, metabolik, hormonal ve ultrasonografik parametrelerindeki değişim değerleri karşılaştırılması gösterilmiştir(Tablo 5,6,7). Vitamin D3 tedavisi sonrasında 25-OH D vitamin düzeyi < 20 (ng/ml) olan grup ile >20 (ng/ml) olan grup arasında ortalama ağırlık, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, ferriman gallwey skoru, HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol, açlık kan şekeri düzeyi, açlık insülin, OGTT, HOMA-IR, TSH, PRL, LH, FSH, serbest testesteron, androstenedion, 17-OH progesteron, LH/FSH düzeyinde anlamlı farklılık izlenmedi($p<0,05$). Ortalama arteriyal kan basıncı 25-

OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grupta $92,94 \pm 5,98$ mmHg, >20 (ng/ml) olan grupta ise $89,48 \pm 9,01$ mmHg saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0,028$). Adet düzeni 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grupta $41,25 \pm 5,63$ gün, >20 (ng/ml) olan grupta ise $38,9 \pm 4,66$ gün olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0,031$).

Total antral folikül sayısı ortalaması 25- OH D vitamini düzeyi < 20 (ng/ml) olan grupta $24,05 \pm 2,14$ > 20 (ng/ml) olan grupta ise $22,31 \pm 2,54$ olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0,001$). Total over volümü ortalaması 25-OH D vitamini düzeyi < 20 (ng/ml) olan grupta $23,55 \pm 2,64$ cm³, > 20 (ng/ml) olan grupta ise $20,88 \pm 2,26$ cm³ olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0,001$).

Estradiol düzeyi ortalaması 25- OH D vitamini düzeyi < 20 (ng/ml) olan grupta $78,05 \pm 52,47$ pg/mL, > 20 (ng/ml) olan grupta ise $57,29 \pm 15,94$ (pg/mL) olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0,013$).

DHEAS düzeyi ortalaması 25-OH D vitamini düzeyi < 20 (ng/ml) olan grupta $303,45 \pm 95,51$ ug/dL, > 20 (ng/ml) olan grupta ise $256,28 \pm 89,66$ ug/dL olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0,015$). Total testosteron düzeyi ortalaması 25-OH D vitamini düzeyi < 20 (ng/ml) olan grupta $0,56 \pm 0,17$ ng/mL, > 20 (ng/ml) olan grupta ise $0,46 \pm 0,11$ ng/mL olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0,002$).

SHBG düzeyi ortalaması 25-OH D vitamini düzeyi < 20 (ng/ml) olan grupta $48,99 \pm 22,58$ nmol/mL, > 20 (ng/ml) olan grupta ise $63,83 \pm 33,31$ nmol/mL olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0,012$). Serbest androjen indeks düzeyi, 25-OH D vitamini düzeyi < 20 (ng/ml) olan grupta $1,37 \pm 0,76$, > 20 (ng/ml) olan grupta ise $0,90 \pm 0,52$ olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0,001$). 25-OH D vitamin düzeyi artışı ile LH/FSH oranı düzeyi, total antral folikül sayısı, serbest androjen indeksi düzeyi, DHEAS düzeyi azalması korelasyonu, pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p < 0,05$; $r: \pm 1$). 25-OH D vitamin düzeyi artışı ile Ferriman Gallwey skoru azalması pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0,024$, $r: -0,232$) (Tablo 8).

TARTIŞMA

Polikistik over sendromu tedavisinde farklı mekanizmalarla etkili birçok ajan kullanılmaktadır. Biz bu çalışmada D vitamini eksikliği nedeniyle tedavi alan polikistik over sendromlu hastaların klinik, metabolik ve ultrasonografik parametrelerini değerlendirdik. PCOS semptomları ve D vitamini durumu arasında bir neden sonuç ilişkisi kurmak için randomize kontrollü çalışmalarının yapılması gerekmektedir fakat D vitamini desteğinin PCOS'lu kadınlardaki etkilerini değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır. Üç küçük, kontrol grupsuz çalışma ile PCOS'lu obez kadınlarda D vitamini desteğinin insülin direnci üzerindeki etkisini araştırılmıştır. Bu çalışmalar, düşük 25-OH D vitamin düzeylerinin yüksek insülin direnci ile ilişkili olduğunu öngörmektedir. İki küçük kontrolsüz çalışma, D vitamini tedavisinin PCOS'lu obez kadınlarda insülin direnci ve insülin sekresyonu üzerinde faydalı bir etkisi olabileceğini belirtmiştir(17,18). Ancak diğer bir kontrolsüz pilot çalışma, ciddi insülin direnci olmayan PCOS'lu oldukça zayıf kadınlarda hiçbir etki görülmediğini göstermiştir(19). Bizim çalışmamızda kontrol grubu olmamakla birlikte ortalama 3 ay D3 vitamin replasmanı sonrasında hiperinsülinemi ve HOMA-IR üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bununla birlikte D3 vitamini replasmanı sonrasında OGTT ve açlık glukoz sonuçları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır.

D vitamininin üreme fonksiyonunda önemli rol oynadığına dair bulgular çoğalmaktadır. D vitamini eksikliği, PCOS'lu kadınlarda foliküler arest gelişimine katkıda bulunan, adet ve fertilité ile ilgili fonksiyon bozukluklarına yol açan kalsiyum bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir(20). Gözleme dayalı iki çalışma, bazıları PCOS'lu olan infertil kadınlarda D vitamini düzeylerini araştırmıştır. Bir çalışmada ($n=67$) PCOS'lu 13 kadının D vitamini düzeyleri, normal ovulasyonu olan infertil kadınlardan çok daha düşük olmuştur ve her birim D vitamini artışı (VKİ için normalleşmiş, her kg/m² için ng/ml) PCOS teşhisi ihtimalini %96 oranında azaltmıştır (21). Çalışmalar, D vitamini desteğinin reproduktif fonksiyon üzerindeki etkilerini de incelemiştir. Küçük bir kontrolsüz çalışma, D vitamini ve kalsiyum düzensizliğinin, sonuçta reproduktif ve menstrüel bozukluğa yol açan foliküler arest oluşumuna katkıda bulunup bulunmadığını araştırmıştır(20). Bu çalışma D vitamini ve kalsiyum tedavisi ile PCOS'lu ve D

vitamini düzeyi düşük kadınlarda siklusların normalleşme potansiyelini göstermiştir (20). Kalsiyum-D vitamini ve metforminin, adet döngüsünün düzenlenmesi üzerindeki etkilerini araştıran randomize bir klinik çalışmada yazarlar, metformin ve kalsiyum-D vitamininin, PCOS'lu kadınlarda anovulasyon ve oligomenore tedavisi için daha etkili olabileceği sonucuna varmıştır (22). PCOS'lu 46 kadında yapılan kontrolsüz bir pilot çalışmada reproduktif fonksiyonda iyileşmeler gözlenmiştir. Bu çalışmada 25-OH D vitamin ve reproduktif fonksiyon arasında bir ilişki öngörülmüş ve düşük serum 25- OH D vitamin düzeyleri, ovulatuvar ve menstrüel düzensizlikler ile ilişkilendirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda ise hastalara günlük 2000 IU D3 vitamini tedavisi sonrası adet düzeni sorgulanmıştır. 95 hastanın incelendiği çalışmamızda 81 hasta oligomenore grubunda olup çalışma grubunun %85.3 lük kısmını oluşturmakla birlikte, replasman sonrasında 69 hasta oligomenore grubunda olup çalışma grubunun %72.6 lük kısmını oluşturmaktadır. Bizim çalışmamız ve referans olarak verdiğimiz çalışmalarda D vitamininin menstrüel bozukluk üzerinde faydalı etkisi olduğuna dair kanıtlar taşımaktadır.

Gözleme dayalı çalışmalar, hiperandrojenizm markerleri ve D vitamini durumu arasında ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır. Hirsutizmli kadınların, VKİ eşleşen kontrol grubu kadınlarıyla kıyaslandığında 25-OH D vitamin düzeylerinin düşük olduğu (sırasıyla, 17 ve 29 ng/ml) (23) ve PCOS'lu hirsut kadınların, aşırı tüylenmesi olmayan PCOS'lu kadınlara göre 25-OH D vitamin seviyesinin daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla, 21,4 ve 26,8 ng/ml) (24). PCOS'lu kadınlarda 25-OH D vitamin düzeyleri; SHBG ile pozitif ilişkili (24,25,26,21), hirsutizm (24,25), serbest androjen indeksi (FAI) (25,26), total testosteron (27) ve dehidroepiandrosteron sülfat (28) ile negatif ilişkilidir. Ayrıca ciddi ölçüde D vitamini eksikliği bulunan PCOS'lu kadınlarda SHBG düzeyleri daha düşük olmuştur fakat bu da VKİ ve WHR için düzenlendikten sonra önemini yitirmiştir (29).

Wehr ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada benzer bir sonuç bulunmuştur. Buna göre SHBG ve D vitamini durumu arasındaki ilişki, VKİ için yapılan kontrolden sonra önemini yitirmiştir çünkü obezite, hem SHBG hem de 25-OH D vitamin için ortak belirteç olmuştur (24). Hahn ve arkadaşları VKİ'ne bağlı olarak FAI ve hirsutizm skorunda artış, SHBG'de düşüş gözlemlemiştir ki bu da bu değişkenler arasındaki ilişkilerin D vitamini durumuyla değil obeziteyle ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (25). 25-OH D vitamin ve hiperandrojenizm arasında bir ilişki olduğu öngörülmektedir. D vitamini durumu ve hiperandrojenizm arasındaki korelasyonların sebebinin, SHBG'deki obezite kaynaklı düşüş olabileceği öngörülmektedir (25,26). Sınırlı sayıda çalışma, D vitamini desteğinin hiperandrojenizm ölçümleri üzerindeki etkisini araştırmıştır ve bu çalışmalarda testosteron, SHBG ve FAI düzeylerinde hiçbir değişiklik görülmemiştir (17-19). Yapılan bir diğer çalışmada vitamin D3 tedavisi sonrasında total testosteron, serbest testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin, dehidroepiandrosteron sülfat, Estradiol, 17-OH progesteron, Androstenedion, LH ve FSH düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı bir fark izlenmemiştir (17). 25-OH D vitamin düzeylerini normal dağılım içinde bir seviyeye (30-40 ng/ml) yükseltmek için PCOS'lu kadınların kalsiyum ve D vitaminiyle desteklendiği küçük bir kontrolsüz çalışma (n=13), şikâyeti olan üç kadında da akne vulgariste klinik iyileşme olduğunu bildirmiştir (20). Hiperandrojenizmin diğer belirtilerinde (hirsutizm ve alopesi) başka hiçbir klinik iyileşme olmamıştır (20). Bizim çalışmamızda (n:52), şikâyeti olan 4 kadında akne vulgariste klinik iyileşme olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hiperandrojenizmin diğer belirtilerinden olan alopesi şikâyetinde klinik bir iyileşme görülmezken, (n:87) şikâyeti olan 3 kadında hirsutizm de klinik iyileşme olduğu bildirilmiştir.

Hastaların tedavi sonrası yapılan değerlendirilmesine bakıldığında Ferriman Gallwey skorunda tedavi sonrası anlamlı bir azalma izlenirken ($p<0,016$), literatürde hirsutismus ile ilgili veriler tedavi sonrası en erken etkinin 6 ay sonra kliniğe yansıdığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda tedavi süresi 3 ay olduğundan Ferriman-Gallwey skorunda anlamlı azalma beklenmemektedir. Bu nedenle istatistiksel olarak anlamlı azalmanın klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmüştür. Çalışmamızda D vitamini replasmanı sonrasında dehidroepiandrosteron sülfat düzeyinde anlamlı azalma ($p<0,013$), serbest testosteron düzeyinde anlamlı azalma ($p<0,001$), free androjen indekste anlamlı azalma ($p<0,002$) saptanmıştır.

D vitamini eksikliğinin, kardiyovasküler sistemi olumsuz etkileyebileceğine dair güçlü kanıtlar vardır (30). Vasküler düz kas (31,32) ve endoteliumda (33) VDR'ler vardır. Geniş kohort çalışmaları, D vitamini eksikliğinin KHVH (34-36) riski ve kardiyovasküler mortalite artışıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (37-39). PCOS'lu kadınlarla yapılan çalışmalar, düşük D vitamini düzeyleri ile artan

KVH risk faktörleri arasındaki ters yönlü ilişkinin insülin direncinden başka total kolesterol, sistolik ve diyastolik kan basıncı(24), glukoz (24), trigliseritler (24), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL)(24,26,21,40) ters yönlü ilişkidir kaynaklandığını göstermiştir. Ayrıca PCOS'lu kadınlar üzerinde yapılan ve 25-OH D vitamin düzeyleri ile metabolik sendromun birlikteliğini araştıran gözleme dayalı geniş bir çalışma(n=206), PCOS'lu ve metabolik sendromlu kadınların, bu özellikleri olmayan PCOS'lu kadınlara göre 25-OH D vitamin düzeylerinin daha düşük olduğunu ortaya koymuştur(sırasıyla 17,3 ve 25,8 ng/ml; $p<0,05$) (19).

Çalışmada D3 vitamini tedavisi sonrasında D vitamini düzeyindeki artışa korele olarak trigliserit düzeyinin düştüğü bununla birlikte total kolesterol ve LDL düzeyinde artış saptandığı gösterilmiştir(24). Bizim çalışmamızda ise D vitamini eksikliği nedeniyle tedavi alan polikistik over sendromu tanılı hastalarda tedavi sonrasında total kolesterol, ortalama arteriyel kan basıncı, trigliseritler, HDL ve LDL düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

SONUÇ

Polikistik over sendromu tedavisinde birçok farklı ajan kullanılmaktadır. Tedavide kullanılacak preparat açısından hasta bazlı değerlendirme yapılmalı, en uygun tedavi ajanına hasta ile birlikte karar verilmelidir. Çalışma sonuçlarımız vitamin D3 kullanımının PCOS tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken bir ajan olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte PCOS'lu kadınlarda D vitamini desteğinin, klinik, metabolik, ultrasonografik parametreler üzerindeki etkisini araştırmak üzere randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745–9.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus whorkshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19–25.
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774–800.
4. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W , Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil steril.* 2009;91(2):456-88
5. Daniilidis A, Dinas K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. *Hippokratia.* 2009;13(2):90–2.
6. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16(6):481–6.
7. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: Update on diagnosis and treatment. *J Med.* 2014;127(10):912-919.
8. O'Brien RF, Emans SJ. Polycystic ovary syndrome in adolecan 2008; 21(3):119–28.
9. Orio F, Azziz R. Report on the Third Annual Meeting of the Androgen Excess Society. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1318–20.
10. De Felici M, Dolci S & Siracusa G. An increase of intracellular free Ca²⁺ is essential for spontaneous meiotic resumption by Mouse oocytes. *Journal of Experimental Zoology* 1991 260 401–405.
11. Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, Abbasi M & Esfahani F. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2011 159 132–137.

12. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27:181-8.
13. Scragg R, Sowers M, Bell C; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813-8.
14. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
15. Mattila C, Knekt P, Mannisto S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2569-70.
16. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009;139:329-34.
17. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33:234-8.
18. Kotsa, K., Yavropoulou, M.P., Anastasiou, O. et al. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* (2009) 92, 1053–1058.
19. Wehr, E., Pieber, T.R. & Obermayer-Pietsch, B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women-a pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation*(2011) 34, 757–763.
20. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P & Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids* 1999 64 430–435.
21. Pal, L., Shu, J., Zeitlian, G. et al. (2008) Vitamin D insufficiency in reproductive years may be contributory to ovulatory infertility and PCOS. *Fertility and Sterility*, 90, S14.
22. Rashidi, B., Haghollahi, F., Shariat, M. et al. The Effects of Calcium- Vitamin D and Metformin on Polycystic Ovary Syndrome: a Pilot Study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*(2009), 48, 142–147
23. Glinborg, D., Andersen, M., Hagen, C. et al. Higher bone mineral density in Caucasian, hirsute patients of reproductive age. Positive correlation of testosterone levels with bone mineral density in hirsutism. *Clinical Endocrinology* (2005),62, 683–691.
24. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161:575-82.
25. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114: 577-83
26. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011; 60:1475-81.
27. Mosca L., Appel LJ., Benjamin EJ. Evidence based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *J Am. Coll Cardiol* 2004; 43: 900-21.
28. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG & Kamaci M. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2009 280 559–563.

29. Mazloomi S, Sharifi F, Hajihosseini R, Kalantari S, Mazloomzadeh S. Association between Hypoadiponectinemia and Low Serum Concentrations of Calcium and Vitamin D in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:949427.
30. Zittermann, A., Schleithoff, S.S. & Koerfer, R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *British Journal of Nutrition* (2005), 94, 483–492
31. Merke, J., Hofmann, W., Goldschmidt, D. et al. Demonstration of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcified Tissue International*(1987), 41, 112–114.
32. Somjen, D., Weisman, Y., Kohen, F. et al. 25-hydroxyvitamin D₃-1 α hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* (2005), 111, 1666–1671.
33. Merke, J., Milde, P., Lewicka, S. et al. Identification and regulation of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. J Clin Invest*(1989), 83, 1903–1915.
34. Wang, T.J., Pencina, M.J., Booth, S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*(2008), 117, 503–511.
35. Scragg, R., Jackson, R., Holdaway, I.M. et al. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D₃ levels: a community based study. *International Journal of Epidemiology*(1990), 19, 559–563.
36. Giovannucci, E., Liu, Y., Hollis, B.W. et al. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Archives of Internal Medicine*(2008), 168, 1174–1180.
37. Pilz, S., Dobnig, H., Nijpels, G. et al. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2009), 71, 666–672.
38. Kilkkinen, A., Knekt, P., Aro, A. et al. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *American Journal of Epidemiology* (2009), 170, 1032–1039.
39. Ginde, A.A., Scragg, R., Schwartz, R.S. et al. Prospective study of serum 25- hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. *J Am Geriatr Soc* (2009), 57, 1595–1603.
40. Mahmoudi, T. (2009) Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertility and Sterility*, 92, 1381–1383.

Tablolar

Tablo 1. Hastaların başvuru anındaki klinik parametreleri

	Başlangıç	3.ay
Menstrual siklus	%85,3	%72,6
Hirşutizm	%91,6	%88,4
Akne	%54,7	%50,5
Alopesi	%5,3	%5,3
Overweight(VKİ>25 kg/m ²)	%10,5	%12,6
Obez(VKİ>30 kg/m ²)	%4,2	%2,1

Tablo 2.Hastaların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik değişim değerleri

	0.AY (n :95)		3.AY (n:95)		
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	p*
Ağırlık(kg)	57,54	8,50	57,56	8,46	ns
VKİ(kg/m ²)	21,60	3,30	21,59	3,22	ns
Bel Çevresi(cm)	67,84	8,83	67,82	8,75	ns
Kalça çevresi(cm)	97,40	8,32	97,43	8,33	ns
BKO	0,69	0,053	0,69	0,052	ns
Ortalama Arteriyel Basınç (mmHg)	88,07	8,19	91,34	7,69	ns
Ferriman Galwey skoru	10,60	2,01	10,44	1,76	0,016
Menstrual siklus	41,65	5,70	40,16	5,31	0,001

Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası metabolik parametre değişim değerleri

	0.AY (n:95)		3.AY (n:95)		
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	p*
Açlık glukoz(mg/dl)	87,91	9,47	89,66	7,26	ns
Açlık insülin(μIU/mL)	10,77	6,20	10,52	5,37	ns
OGTT(2.saat)(mg/dl)	99,22	12,12	100,71	8,74	ns
HOMA-IR	2,35	1,43	2,35	1,26	ns
HDL(mg/dL)	57,86	11,88	58,76	11,40	ns
LDL(mg/dL)	96,33	27,36	96,84	26,17	ns
Trigliserit(mg/dL)	89,91	48,17	95,75	53,25	ns
Totalkolesterol (mg/dL)	172,68	32,07	175,95	30,47	ns
25-OHDvitamin(ng/ml)	12,20	6,11	22,42	10,87	0,001

Tablo 4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hormonal ve ultrasonografik parametre değişim değerleri

	0.AY (n:95)		3.AY(n:95)		
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	p*
Total antral folikül sayısı	23,70	2,68	23,25	2,48	0.002
Toplam over volümü (cm ³)	22,36	3,11	22,31	2,80	ns
TSH(μIU/mL)	1,71	0,69	1,63	0,57	ns
PRL(ng/mL)	12,73	5,74	12,24	3,81	ns
LH (mIU/mL)	7,02	4,37	6,61	3,45	ns
FSH (mIU/mL)	5,95	1,80	5,99	1,74	ns
Estradiol(pg/mL)	66,55	48,20	68,44	41,10	ns
DHEAS(ug/dL)	291,26	106,21	281,60	95,33	0,013
TotalTestosteron(ng/mL)	0,52	0,18	0,51	0,15	ns
FreeTestosteron(pg/mL)	1,92	0,70	1,83	0,66	0,001
SHBG(nmol/mL)	53,58	32,73	55,86	28,88	ns
Androstenedion(ng/mL)	2,84	1,17	2,77	1,02	ns
17-OHProgesteron (ng/mL)	1,22	0,61	1,26	0,65	ns
LH/FSH	1,22	0,75	1,15	0,60	0,024
FAİ	1,33	0,87	1,15	0,70	0,002

Tablo 5. Hastaların tedavi sonrası 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grup ile >20 (ng/ml) olan grubun antropometrik değişim değerlerinin karşılaştırılması

	<20 (n:51)		>20 (n:44)		
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	p*
Ağırlık(kg)	57,66	8,33	57,45	8,69	ns
VKI(kg/m ²)	21,49	2,91	21,71	3,57	ns
Bel Çevresi(cm)	67,37	8,56	68,34	9,03	ns
Kalça çevresi(cm)	97,62	7,69	97,2	9,1	ns
BKO	0,68	0,053	0,7	0,051	ns
Ortalama Arteriyel Basınç (mmHg)	92,94	5,98	89,48	9,01	0,028
Ferriman Galwey skoru	10,7	1,86	10,13	1,6	ns
Menstrual siklus	41,25	5,63	38,9	4,66	0,031

Tablo 6. Hastaların tedavi sonrası 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grup ile >20 (ng/ml) olan grubun metabolik parametre değişim değerlerinin karşılaştırılması

	<20 (n:51)		>20 (n:44)		
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	p*
Açlık glukoz(mg/dl)	90,17	7,81	89,06	6,6	ns
Açlık insülin(μIU/mL)	9,6	4,4	11,58	6,2	ns
OGTT(2.saat)(mg/dl)	99,7	5,36	101,88	11,44	ns
HOMA-IR	2,16	1,07	2,56	1,44	ns
HDL(mg/dL)	59,35	11,17	58,09	11,75	ns
LDL(mg/dL)	97,25	26,08	96,36	26,56	ns
Trigliserit(mg/dL)	99,94	60,43	90,90	43,67	ns
Totalkolesterol (mg/dL)	175,66	29,87	176,29	31,48	ns

Tablo 7. Hastaların tedavi sonrası 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grup ile >20 (ng/ml) olan grubun hormonal ve ultrasonografik parametre değişim değerlerinin karşılaştırılması

	<20 (n:51)		>20 (n:44)		
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	p*
Total antral folikül sayısı	24,05	2,14	22,31	2,54	0,001
Toplam over volümü (cm ³)	23,55	2,64	20,88	2,26	0,001
TSH(µIU/mL)	1,58	0,58	1,7	0,57	ns
PRL(ng/mL)	11,87	3,78	12,68	3,85	ns
LH (mIU/mL)	6,62	3,67	6,61	3,23	ns
FSH (mIU/mL)	5,99	1,59	5,99	1,91	ns
Estradiol(pg/mL)	78,05	52,47	57,29	15,94	0,013
DHEAS(ug/dL)	303,45	95,51	256,28	89,66	0,015
TotalTestosteron(ng/mL)	0,56	0,17	0,46	0,11	0,002
FreeTestosteron(pg/mL)	1,94	0,63	1,7	0,69	ns
SHBG(nmol/mL)	48,99	22,58	63,83	33,31	0,012
Androstenedion(ng/mL)	2,79	1,15	2,74	0,86	Ns
17-OHPregesteron (ng/mL)	1,29	0,71	1,22	0,59	Ns
LH/FSH	1,18	0,65	1,11	0,56	Ns
FAİ	1,37	0,76	0,90	0,52	0,001

Tablo 8. 25-OH D vitamini, LH/FSH oranı ve total antral folikül sayılarındaki değişimin karşılaştırılması

	D vitamin- Δ	D vitamin- Δ
LH/FSH-Δ	*p:0,394	r:0,088
Total antral folikül sayısı-Δ	*p:0,601	r:0,054
Ferriman gallwey skoru- Δ	*p:0,024	r:-0,232
Serbest androjen indeksi- Δ	*p:0,290	r:-0,110
DHEAS- Δ	*p:0,581	r:-0,057

Yetişkin Koklear İmplant Kullanıcılarında Yönlü Mikrofonun Maskelemeden Konumsal Ayırışma Üzerine Etkileri- Ön Çalışma Bulguları

Dr. Öğretim Üyesi Asuman Almaçık¹, Arş. Gör. Nuriye Yıldırım Gökay², Öğr. Gör. Eda Çakmak¹, Prof. Dr. Bülent Gündüz², Prof. Dr. Hakan Tutar³

¹ Başkent Üniversitesi Odyoloji Bölümü

² Gazi Üniversitesi Odyoloji Bölümü

³ Gazi Üniversitesi Kbb

*Corresponding author: Nuriye Yıldırım Gökay

Özet: Amaç: Bu çalışmanın amacı, koklear implant (Kİ) kullanıcılarında yönlü mikrofonun arka plan gürültüsünde maskelemeden konumsal ayırışma üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya yaşları 16 ile 45 arasında değişen 35 Kİ kullanıcısı (bilateral, bimodal ve unilateral) katıldı. Bilateral, bimodal ve unilateral Kİ kullanıcılarında yönlü ve çok yönlü mikrofon modunda maskelemeden konumsal ayırışma (MKA) skoru elde edildi. Bulgular: MKA ortalama $\pm$ standart sapma değerleri bilateral Kİ kullanıcıları için 4.80 ± 1.30 ; unilateral Kİ kullanıcıları için 2.53 ± 1.73 ve bimodal Kİ kullanıcıları için 2.07 ± 1.83 olarak elde edildi. Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi, bimodal ve unilateral MKA puanları arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdi; ancak bilateral ve unilateral MKA puanları ile bilateral ve bimodal MKA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir ($p < 0.05$). Çok yönlü ve yönlü mikrofon modlarında unilateral ve bimodal kullanıcıların SRM puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuç: Gürültülü koşullarda yönlü mikrofonların kullanımı, çift kulaklı işitme işlevlerine yardımcı olacak bir araç olarak konuşmayı anlamayı geliştirir. İleri-çok ileri derece işitme kaybında bimodal uygulama, çift kulak fonksiyonlarını bilateral Kİ kadar MKA açısından yeterince iyileştirmemektedir. Ayrıca yönlü mikrofonun hem unilateral hem de bimodal Kİ kullanımında MKA üzerinde önemli bir etkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: Koklear İmplantlar, Maskelemeden Konumsal Ayırışma, Yönlü Mikrofonlar

The Effects of Directional Microphone On Spatial Release From Masking in Adult Cochlear Implant Users- Preliminary Results

Abstract: Objective: The purpose of this study was to evaluate the effects of directional microphone on spatial release from masking in background noise in cochlear implant (CI) users. Methods: Thirty-five CI users (bilateral, bimodal, and unilateral) with ages ranging from 16 to 45 years were participated in this study. Spatial release from masking (SRM) was obtained in directional and omnidirectional microphone mode in bilateral, bimodal, and unilateral CI users. Results: The mean $\pm$ standard deviation of SRMs was 4.80 ± 1.30 for bilateral CI; was 2.53 ± 1.73 for unilateral CI users, and was 2.07 ± 1.83 for bimodal CI users. Mann-Whitney U test with Bonferroni correction showed that there was no significant difference between bimodal and unilateral SRM scores; however, it showed that there was a statistically significant difference between bilateral and unilateral SRM scores and bilateral and bimodal SRM scores ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between the SRM scores of unilateral and bimodal users in the omnidirectional and directional microphone modes. Conclusion: In noisy conditions the use of directional microphones improve the speech understanding as a tool to assist binaural hearing functions. Bimodal fitting in severe to profound hearing loss does not improve bilateral functions sufficiently in terms of SRM as much as bilateral CI, and directional microphone has no significant effect on SRM in both unilateral and bimodal CI use.

1. INTRODUCTION

The hearing system uses binaural hearing functions, including localization, binaural summation, binaural squelch, and binaural redundancy to improve speech recognition by providing improvement in signal-to-noise ratio (SNR) in noisy environments.^{1,2}

In a cocktail party environment where the target speech signal is embedded in competing sounds from multiple sources, the auditory system uses its ability to focus on desired speech signal while filtering out competing noise. To segregate the acoustic stimuli, the hearing system takes the advantage of binaural summation function for loudness perception, the sound presented to both ears is perceived as louder than the same signal delivered to one ear.³ In case of dichotic listening that is when the information coming from both ears is independent of each other (the speech signal or competing noise at one ear was 180 degrees out of phase) the central hearing system uses binaural redundancy function, fuses this dissimilar information, and filters the redundant information.⁴ In diotic listening condition, speech signal and competing noise are presented binaurally with no interaural differences, the binaural squelch function known as the Hirsch effect or binaural unmasking assists the hearing system by processing the intensities of the target speech signal and of the competing noise.⁵ If the target speech signal is located in the same place as the competing noise signal, the competing signal will mask the target signal; however, when the noise source is moved to a different location, the target signal may become audible again, indicating that it releases from masking related to the spatial separation of the two sources.⁴ On the upshot, the spatial segregation of a target signal (speech) from competing signal (noise), referred to as a “*spatial release from masking (SRM)*”, produces a significant improvement to understanding speech in noise.^{6,7} That the target speech and noise masker are co-located spectrotemporally (for example, both stimuli are located at the 0 degrees horizontally) cause significant worsening in speech understanding depending on the deterioration of the SNR. However, if sound sources are spatially separated (for example, speech source is located at 0 degrees and the masker is at 90 degrees to the right or left from the subject), such a source segregation will improve the SNR. This improvement in SNR produces a significant increase in speech understanding performance in noise.⁶ Reports on SRM are usually conducted with speech materials including words or sentences that are phonetically balanced reflecting the difficulty and frequency of the spoken language.⁶

Cochlear implant (CI) system is an effective way that restores hearing in people with severe to profound hearing loss. In recent years, the use of bilateral CI or at least bimodal fitting (BMF, wearing a CI in one ear and a hearing aid in the opposite ear where residual hearing is partially preserved) is strongly encouraged to take advantages from the benefits of bilateral hearing. The use of bilateral and bimodal CI provides significant improvements both in the ability to localize sound sources and to understand speech in noise compared to unilateral CIs.^{8,9} Recently, SRM studies in bilateral and in bimodal CI users have gained importance. The effects of demographic factors such as age, residual hearing^{10,11} and unilateral deafness¹² as well as localization of noise sources^{11,12} on SRM have been frequently examined.

Despite advances in cochlear implant technology, many CI users have difficulty understanding speech in background noise, even bilateral. One of the most effective ways to improve the SNR in CI technology is to use noise reduction algorithm (NRA) and fixed or adaptive directional microphone (DM) system.^{13,14} In principle, the omnidirectional microphone collects the sound from all directions with a single port. The directional microphone with the front and rear ports is more sensitive to the sound coming from a certain direction, while it suppresses the sounds coming from other directions. Both NRA and DM systems operate by separating noise from the target signal either in the spectral or spatial domain.

Recent developments in CI sound processors’ microphones and noise reduction technology are also the subject of SRM studies.^{15,16} In these studies, it has been reported that SRM results differ when the location of the noise source (spatial locations different from +90°) is changed¹⁵ and different noise reduction algorithms¹⁶ are used.

In noisy environments, it is evident that there is an improvement in speech comprehension performance with the use of bilateral CI compared to the use of unilateral CI. However, there is a need for more detailed studies to examine the benefits of the directional microphone in CI, in terms of features such as

microphone directivity, target/distracter location, and noise type. In addition, bilateral CI has become widespread in recent years, but many users still use unilateral or bimodal CI today. Therefore, the effects of using a directional microphone on SRM as a binaural function need to be examined not only in bilateral users, but also in unilateral and bimodal users. The difference between SRMs obtained in omnidirectional microphone mode and those of obtained in directional microphone mode may demonstrate the benefit of CI features on speech understanding in noise especially for unilateral CI users. The primary aim of this study is to examine speech understanding performance in noise using SRM measures in bilateral, bimodal and unilateral CI users. The second aim is to examine the difference between SRM obtained in omnidirectional and in directional microphones in noise, and to determine the benefit of the use of directional microphone on SRM for unilateral and bimodal CI users. It was hypothesized that directional microphone on cochlear implant would improve spatial release from masking in cochlear implant users. The second hypothesis is to examine the assumption that SRMs obtained in directional microphone mode are better than SRMs obtained in omnidirectional microphone mode in unilateral and bimodal cochlear implantation.

2. MATERIAL and METHODS

2.1. Participants

The present study was carried out by Başkent University and Gazi University Audiology Departments. A group of 35 CI users [18 females (51.4%), 17 males (48.6%)] participated in this study. All participants had received Cochlear or Medel CI system. To participate in this study, CI users were required to use unilateral, bilateral or bimodal cochlear implants, to have omnidirectional and directional microphones in CI sound processors, to be between the ages of 18-45, and to had a minimum of 6 months of CI experience. For bimodal users their hearing aids were also required to have a directional microphone. The aided hearing thresholds in the implanted ear ranged from 40 to 60 dB sound pressure level (SPL) for 500–6000 Hz.

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Gazi University (protocol number: 552) and conducted in accordance with the Principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from each subject.

2.2. SRM Measurements

In the present study, Turkish SRT word list was applied with the psychoacoustic measurement method defined by Litovsky (2012) to obtain SRM.⁶ The target signal (SRT words) was presented at a fixed angle and intensity level (0° azimuths and 65 dB SPL with a loudspeaker placed 1 m from the participant). Masker noise was presented with a loudspeaker placed 1 m away from the participant, in the first condition: at the same angle as the target signal, i.e., at an azimuth angle of 0° azimuths, and in the second condition: via another speaker placed 1 m away from the participant at an azimuth angle of 90°. Initially, the test was started with +10 dB SNR (SRT words intensity level = 65 dB SPL, masker noise intensity level = 55 dB SPL). The SNR was varied adaptively in 2- or 1-dB steps and SRT was found as the SNR at which listeners reach a predefined criterion (50%). SRM is then calculated as: $SRT_{0^{\circ}} - SRT_{90^{\circ}}$. Positive increase in SRM value would indicate improved speech understanding performance.

2.3. Test Protocol

SRM values for bilateral CI users (Bil-SRM) were obtained only in directional microphone mode. To show the effects of the directional microphone in noisy condition, SRM values for bimodal (Bim-SRM) and unilateral CI users (Uni-SRM) were obtained in omnidirectional and directional microphone modes. In this case, two SRMs were calculated for bimodal and unilateral CI users in two different microphone modes. For bimodal users: Bim-SRM-Omni and Bim-SRM-Dir; for unilateral CI users: Uni-SRM-Omni and Uni-SRM-Dir. CI users changed the microphone modality from directional microphone to omnidirectional mode by pressing the program button on their speech processor.

The SRM tests for omnidirectional and directional microphone modes were performed in random order. The test time was approximately one hour. When the subjects felt fatigued, short breaks between the test conditions were provided. All audiometric instruments were calibrated with Bruel & Kjaer brand Sound Pressure Level Meter.

2.4. Statistical Analysis

The analysis of the data was carried out in R 4.1.2 software. Kolmogorov-Smirnov and Levene tests were used for the normality of the data and the homogeneity of the variances respectively. SRM scores were summarized with mean, standard deviation, median and interquartile range values and analysed with Kruskal-Wallis's test. Mann-Whitney U test with Bonferroni correction was used for multiple comparisons. Paired sample *t* test and independent sample *t* test were used to compare SRM scores. The correlation between the duration of CI usage and SRM scores was evaluated by Spearman correlation analysis. All statistical analyses were tested at the $p < 0.05$ significance level.

3. RESULTS

Thirty-five CI users with ages ranging from 18 to 45 years (mean $\pm$ standard deviation (Sd): 28 ± 8.92 years) were participated in this study (bilateral CI $n=5$, bimodal CI $n=15$, and unilateral CI $n=15$). The demographic variables of all participants was presented in Table 1. The mean and SD of the duration of CI usage was 7 ± 3.76 for bimodal, 6 ± 3.07 for unilateral, and 10.2 ± 5.31 for bilateral CI users. Implanted ears were in bimodal CI right ear $n=10$ (66.7%), left ear $n=5$ (33.3%) and in unilateral CI right ear $n=10$ (66.7%), left ear $n=5$ (33.3%). For bilateral users the mean age and SD of the first implant was 14.80 ± 9.31 , the mean age and sd of the second implant was 22.00 ± 6.63 .

In order to compare the SRM values obtained in bilateral, bimodal and unilateral CI users, the SRM values obtained in the directional microphone mode were examined. The mean $\pm$ sd, median, and interquartile range values of SRM scores and multiple comparisons were presented in Table 2 and Figure 1. Mann-Whitney U test with Bonferroni correction showed that there was no significant difference between bimodal and unilateral SRM scores; however, it showed that there was a statistically significant difference between bilateral and unilateral SRM scores and bilateral and bimodal SRM scores.

To examine the effect of directional microphone on SRM, SRM scores obtained from unilateral and bimodal SRM users in omnidirectional and directional microphone modes were compared in pairs (Table 3). In group comparisons, no significant difference was found between the SRM scores of bimodal users in omnidirectional and directional microphone modes. Similarly, no statistically significant difference was found between the SRM scores of unilateral users in the omnidirectional and directional microphone modes. In the comparisons between the groups, no difference was found between the SRM scores obtained in the omnidirectional microphone mode of the bimodal and unilateral users. In addition, there was no difference between the SRM scores obtained in the directional microphone mode of the bimodal and unilateral users.

For all participants the relationship between the duration of implant usage (the mean $\pm$ sd = 7.03 ± 3.87) and SRM was examined by Spearman correlation analysis. There was no statistically significant relationship between the SRM scores obtained in directional microphone mode for all participants and the duration of implant usage ($r_s = 0.080$ $p = 0.650$) (Figure 2).

4. DISCUSSION

This study investigated the effects of directional microphone on spatial release from masking performance in bilateral, unilateral and bimodal CI users. The results of this study showed that the mean of SRM in bilateral CI users (4.8 dB) was significantly better than the means of SRM obtained from unilateral (2.5 dB) and bimodal (2.0 dB) CI users. Also, no significant difference was found between the means of SRM of the unilateral and bimodal CI users. In addition, there was no significant difference between the SRM values obtained from bimodal and unilateral users in omnidirectional and directional microphone modes. To sum up better SRM scores in bilateral users compared to other CI user groups, and no significant difference in SRM scores obtained from unilateral and bimodal users in omnidirectional and directional microphone modes showed that CI sound processors' directional microphone feature has no sufficient effect on SRM. It also showed that the increase in SRM performance in bilateral users was mainly due to binaural hearing functions.

The present study and the literature show that binaural hearing is an important advantage to segregate speech from noise in both bilateral cochlear implant users and individuals with normal hearing.^{10-12,17} Although CI technology provides many benefits in speech understanding performance in quiet, even bilateral CI users frequently experience difficulty to understand speech in daily life. Unlike real life

conditions SRM literature studies are carried out in audiological test cabinets with reduced reservation, usually a fixed noise is presented. In such experimental environments and in case of one-way distracter noise, the use of bilateral CIs provides a benefit over unilateral CIs. However, when noise comes from different directions, as in daily life, the speech comprehension performance of bilateral CI users in noisy environments deteriorates compared to those with normal-hearing listeners.⁶ Therefore, even in the bilateral CIs, there is a need to use directional microphones and noise reduction algorithms to separate speech sound from masking noise.

Many different mechanisms play a role in SRM. Monaural cues are constantly changing as the SNR in both ears' changes depending on the head shadow effect. Also, binaural cues are revealed as ILDs and ITDs provide spatial information bilaterally to the listener. Bilateral CI users do not have difficulty interpreting these cues as the sound processing system of their CIs is similar; however, when a hearing aid is used in the other ear, the interpretation of SRM becomes much more difficult due to the different sound processing of hearing aid.¹⁸ In the present study, there may be two reasons for the lower SRM values obtained from bimodal CI users compared to bilateral CI users. It may be due to the fact that the noise reduction systems of the CI and the hearing aid have different working principles. Another but more significant reason may be related to the fact that current hearing aid technology with directional microphone and noise reduction algorithm does not provide sufficient benefits for binaural hearing in severe-to-profound hearing loss.

In SRM reports, speech and noise are usually given as co-located baselines. Even in this case, SRM is always positive for normal hearing individuals. However, the SRM will always be negative if the person has one hearing ear and the noise signal only comes from the direction of the hearing ear.¹⁹ Rana et al (2017) measured SRM values in 7 Japanese CI recipients by speech comprehension thresholds (SCTs) to determine the advantage of bilateral CI over unilateral CI.²⁰ They calculated SRM in a two-talker speech interferer presented from the front (co-located with the target speech), ipsilateral to the first-implanted ear (at $+90^\circ$ or -90°), and spatially symmetric at $\pm 90^\circ$. They reported that SRMs were a mean of 7.5 dB better in spatial asymmetric and a mean of 3 dB better in spatially symmetric speech mixture in bilateral CI users than in unilateral CI users. Consistent with literature reports in the present study, we thought that a more negative SRM was obtained in unilateral CI users than in bilateral CI users due to the presentation of the noise signal in the implanted ear (at $+90^\circ$). In addition, the fact that SRM was not obtained differently in unilateral and bimodal CI users in omnidirectional microphone and directional microphone mode in our study showed that directional microphone did not have a significant effect on SRM in the case of noise coming from the implanted ear.

Davis and Gifford (2018) studied the effects of target/distracter spatial configuration and microphone location on SRM with 12 bilateral CI users.¹⁵ In this study, they used an adaptive block design with 11 spatial separations ranging from -90° to $+90^\circ$ in 20° steps. The results of the study conducted with BTE-mic and T-Mic mode, showed that the greatest SRM was obtained when the distracter is placed 50° from the target. However, they found no microphone location effects on SRM. They concluded that a distracter positioned at 90° azimuths which is the traditional method in SRM measurements, may prevent maximum performance for bilateral CI users. Zedan et al (2021) investigated the effects of two different spatial NRA [the adaptive differential microphone (ADM) and fixed minimum variance distortionless response (MVDR)] on SRM in ten bimodal CI users.¹⁶ They reported that for frontal and stationary speech stimuli coming from the right or left, they achieved an average improvement of 5.4 dB with NRA and 5.5 dB in MVDR in speech recognition scores (SRT). In the present study, as a limitation of this study, it was not possible to make a comparison between the noise reduction algorithms due to the different noise reduction algorithms depending on the participants' use of different models of CI. However, both our study and the findings of Zedan et al. (2021)¹⁶ show that the noise reduction algorithms have important benefits on SRM in bilateral hearing functions. In the present study, as a limitation, SRM was detected at spatial locations of 0 and $+90^\circ$ degrees. In addition, no classification was made for noise reduction algorithms. The low number of bilateral CI users is another limitation of this study. Further studies on SRM with directional microphone systems in a large number of bilateral CI participants, noise reduction algorithm, and microphone spatial locations will help demarcate the effects of distracter noise on speech understanding in CI users.

5. CONCLUSION

The present study shows that in noisy conditions the use of bilateral CI improves the SMR and the use of directional microphones enable the improvement in speech understanding performance as a tool to assist binaural hearing functions. However, it has shown that bimodal fitting in severe to profound hearing loss does not improve bilateral functions sufficiently in terms of SRM as much as bilateral CI, and directional microphone has no significant effect on SRM in both unilateral and bimodal CI use.

REFERENCES

1. Bronkhorst AW, Plomp R. The effect of head- induced interaural time and level differences on speech intelligibility in noise. *J Acoust Soc Am*. 1988;83:1508- 16.
2. Hawley ML, Litovsky RY, Culling JF The benefit of binaural hearing in a cocktail party: Effect of location and type of interferer. *J Acoust Soc Am*. 200;4115: 833- 43.
3. Avan P, Giraudet F, Büki B. Importance of binaural hearing. *Audiol Neurotol*. 2015;20:3-6.
4. Prasad BK. Binaural hearing: Physiological and clinical view. *Arch Otolaryngol Rhinol*. 2020;6:33- 6.
5. Hirsh IJ The influence of interaural phase on interaural summation and inhibition. *J Acoust Soc*. 1948;20:536- 44.
6. Litovsky RY. Spatial release from masking. *Acoust Today*. 2012;8:18-25.
7. Culling JF, Lavandier M. Binaural unmasking and spatial release from masking. Editor: Litovsky RY,
8. Goupell MJ, Fay RR, Popper AN. *Binaural Hearing*, Springer, Chicago; 2021:209- 41
9. Gifford RH, Driscoll CL, Davis TJ, Fiebig P, Micco A, Dorman MF. A within-subject comparison of bimodal hearing, bilateral cochlear implantation, and bilateral cochlear implantation with bilateral hearing preservation: High-performing patients. *Otol Neurotol*. 2015;36:1331-1337.
10. Kelsall D, Lupo J, Biever A. Longitudinal outcomes of cochlear implantation and bimodal hearing in a large group of adults: a multicenter clinical study. *Am J Otolaryngol*. 2021;42:102773.
11. King K, Dillon MT, O'Connell BP, Brown KD, Park LR. Spatial release from masking in bimodal and bilateral pediatric cochlear implant recipients. *Am J Audiol*. 2021;30:67-75.
12. Sparreboom M, Ausili S, Agterberg MJ, Mylanus EA Bimodal fitting and bilateral cochlear implants in children with significant residual hearing: The impact of asymmetry in Spatial release of masking on localization. *J Speech Lang Hear Res*. 2021;64:4030- 43.
13. Park LR, Dillon MT, Buss E, O'Connell BP, Brown KD Spatial release from masking in pediatric cochlear implant recipients with single-sided deafness. *Am J Audiol*. 2021;30:443- 51.
14. Sivonen V, Willberg T, Aarnisalo AA, Dietz A The efficacy of microphone directionality in improving speech recognition in noise for three commercial cochlear-implant systems. *Cochlear Implants Int*. 2020;21:153- 9.
15. Alnıaçık A, Akdaş F. The effects of adaptive directional microphone on auditory evoked cortical P300 response and speech performance in cochlear implant users. *Int J Audiol*. 2019;58:861- 8.
16. Davis TJ, Gifford RH. Spatial release from masking in adults with bilateral cochlear implants: Effects of distracter azimuth and microphone location. *J. Speech Lang Hear Res*. 2018; 61:752-761.
17. Zedan A, Jürgens T, Williges B, Kollmeier B, Wiebe K, Galindo J, et al. Speech intelligibility and spatial release from masking improvements using spatial noise reduction algorithms in bimodal cochlear implant users. *Trends Hear*. 2021;25:1-14.
18. Ching TY, Van Wanrooy E, Dillon H, Carter L. Spatial release from masking in normal-hearing children and children who use hearing aids. *J Acoust Soc Am*. 2011;129:368- 75.

19. Dieudonné B, Francart T. Redundant information is sometimes more beneficial than spatial information to understand speech in noise. *Ear Hear.* 2019;40:545- 54.
20. Culling JF, Jelfs S, Talbert A, Grange JA, Backhouse SS. The benefit of bilateral versus unilateral cochlear implantation to speech intelligibility in noise. *Ear Hear.* 2012;33:673- 82.
21. Rana B, Buchholz JM, Morgan C, et al. Bilateral versus unilateral cochlear implantation in adult listeners: Speech-on-speech masking and multitalker localization. *Trends Hear.* 2017; 21:1-15.

Table 1. Demographic variables of all participants.

No	Mode of Implant	PTA with Implant (dB HL)	PTA with Hearing Aid (dB HL)	Implanted Ear	Right PTA (dB HL)	Left PTA (dB HL)	Implant model	Hearing Aid Model
1.	Unilateral	20	-	Left	86	92	Medel	-
2.	Unilateral	22	-	Left	90	93	Medel	-
3.	Bimodal	25	45,00	Left	82	96	Medel	Phonak
4.	Bimodal	33	50,00	Left	80	88	Medel	Widex
5.	Unilateral	30	-	Right	100	90	Medel	-
6.	Bimodal	25	40,00	Right	95	83	Medel	Phonak
7.	Bimodal	28	36,00	Left	80	101	Cochlear	Phonak
8.	Bimodal	32	45,00	Right	102	92	Cochlear	Phonak
9.	Bimodal	35	52,00	Right	97	90	Cochlear	Oticon
10.	Unilateral	30	-	Right	95	86	Cochlear	-
11.	Unilateral	30	-	Right	90	80	Cochlear	-
12.	Bimodal	28	50,00	Right	90	78	Cochlear	Widex
13.	Bimodal	20	62,00	Right	88	85	Cochlear	Widex
14.	Unilateral	25	-	Right	88	90	Cochlear	-
15.	Unilateral	28	-	Right	93	95	Cochlear	-
16.	Bimodal	25	45,00	Right	102	98	Cochlear	Phonak
17.	bimodal	20	45,00	Right	105	93	Cochlear	Phonak
18.	Unilateral	22	-	Left	80	92	Cochlear	-
19.	Bimodal	20	42,00	Left	85	97	Cochlear	Phonak
20.	Bimodal	28	42,00	Right	98	95	Cochlear	Phonak
21.	Bimodal	25	55,00	Right	100	95	Medel	Widex
22.	Unilateral	32	-	Right	105	98	Medel	-
23.	Unilateral	33	-	Left	80	90	Medel	-
24.	Unilateral	27	-	Left	87	100	Medel	-
25.	Bimodal	25	48,00	Right	102	88	Medel	Oticon
26.	Unilateral	25	-	Right	95	80	Cochlear	-
27.	Unilateral	25	-	Right	98	84	Medel	-
28.	Bimodal	33	55,00	Left	85	95	Medel	Widex
29.	Unilateral	30	-	Right	95	80	Cochlear	-
30.	Unilateral	30	-	Right	90	83	Medel	-

No	Mode of Implant	PTA with Implant (dB HL)	PTA with Hearing Aid (dB HL)	Implanted Ear	Right PTA (dB HL)	Left PTA (dB HL)	Implant model	Hearing Aid Model
31.	Bilateral	28	-	Right-Left	-	-	Cochlear	-
32.	Bilateral	30	-	Right-Left	-	-	Medel	-
33.	Bilateral	27	-	Right-Left	-	-	Cochlear	-
34.	Bilateral	30	-	Right-Left	-	-	Cochlear	-
35.	Bilateral	37	-	Right-Left	-	-	Medel	-

Table 2. The statistical analysis of SRM scores in bilateral, unilateral, and bimodal CI users in directional microphone modes.

CI users	Mean±Sd	Median (IQR)	Kruskal-Wallis's test	<i>p</i>
Uni-dir-SRM (n=15)	2.53±1.73	2.00 (2.00)	7.672	0.022*
Bim-dir-SRM (n=15)	2.07±1.83	2.00 (3.00)		
Bil-dir-SRM (n=5)	4.80±1.30	5.00 (2.50)		
Comparison	Mann-Whitney U		<i>p</i>	
Uni-dir-SRM / Bim-dir-SRM	95.00		0.457	
Uni-dir-SRM / Bil-dir-SRM	10.50		0.016**	
Bil-dir-SRM / Bim-dir-SRM	8.50		0.010**	

Uni-dir-SRM: SRM in unilateral directional microphone mode, Bim-dir-SRM: SRM in bimodal directional microphone mode, Bil-dir-SRM: SRM in bilateral directional microphone mode, Sd: Standard deviation, IQR: Interquartile range. * $p < 0.05$; ** $p < 0.017$.

Table 3. The pairs comparisons of the SRM scores in omnidirectional and directional microphone mode for unilateral and bimodal CI users.

CI users	Min	Max	Mean±Sd	<i>t</i>	<i>p</i>
Bim-omni-SRM (n=15)	0	5	2.47±1.25	-0.716	0.486 ^a
Bim-dir-SRM (n=15)	0	6	2.07±1.83		
Uni-dir-SRM (n=15)	0	5	2.53±1.73	0.281	0.783 ^a
Uni-omni-SRM (n=15)	0	5	2.33±1.68		
Uni-dir-SRM / Bim-dir-SRM				0.718	0.479 ^b
Uni-omni-SRM / Bim-omni-SRM				-0.247	0.807 ^b

Bim-omni-SRM: SRM in bimodal omnidirectional microphone mode, Bim-dir-SRM: SRM in bimodal directional microphone mode, Uni-dir-SRM: SRM in unilateral directional microphone mode, Uni-omni-SRM: SRM in unilateral omnidirectional microphone mode, ^aPaired sample *t* test, ^bIndependent Sample *t* test, $p > 0.05$.

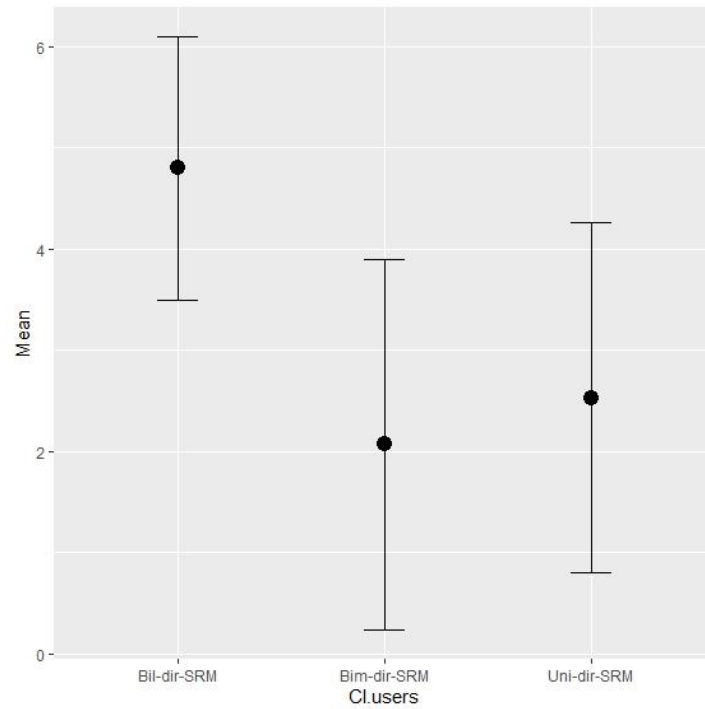


Figure 1. The mean and the standard deviation of SRM scores in CI users. Uni-dir-SRM: SRM in unilateral directional microphone mode, Bim-dir-SRM: SRM in bimodal directional microphone mode, Bil-dir-SRM: SRM in bilateral directional microphone mode.

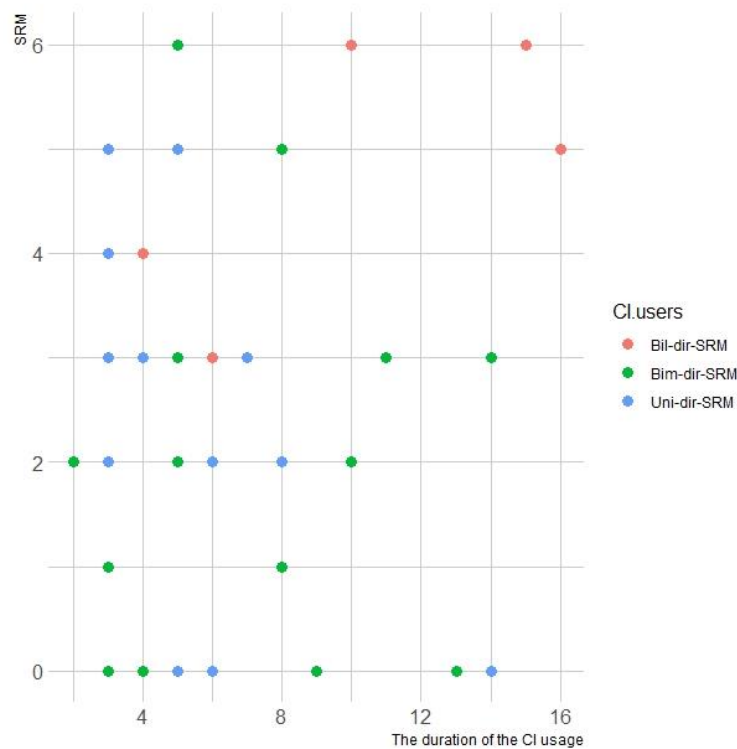


Figure 2. The relationship between the SRM scores obtained in directional microphone mode for all CI users and the duration of implant usage. Uni-dir-SRM: SRM in unilateral directional microphone mode, Bim-dir-SRM: SRM in bimodal directional microphone mode, Bil-dir-SRM: SRM in bilateral directional microphone mode.

Üniversite Öğrencilerinde Akıllı Telefon Bağımlılığı Durumunun Ortoreksiya Nervoza Eğilimi Üzerine Etkileri

Arş.Gör. Ayşe Çamlı¹, Arş.Gör. Elif Ulug², Dr. Öğretim Üyesi Aylin Açıkgöz Pınar²

¹ Erzurum Teknik Üniversitesi

² Hacettepe Üniversitesi

*Corresponding author: Ayşe Çamlı

Özet: Amaç: Günümüzde akıllı cihaz/telefon teknolojilerindeki gelişmeler ve beraberinde bu cihazların kullanımındaki artışlar, bireylerin akıllı cihazlarından yaygın bir şekilde beslenme bilgisi edinebilmelerini sağlamakta ve böylece beslenme davranışlarının etkilenmesine neden olabilmektedir. Bu doğrultuda bu çalışma; üniversite öğrencilerinde akıllı telefon bağımlılığının ortoreksiya nervoza eğilimi üzerine etkilerini incelemek amacıyla planlanmıştır. Yöntem: Bu tanımlayıcı, kesitsel araştırmaya 18-24 yaş arası 303 birey dahil edilmiştir (kadın:263 [%86,8], erkek: 40[%13,2]). Katılımcılardan genel demografik özellikleri, antropometrik veriler ve akıllı telefon kullanımları ile ilgili bilgiler beyana dayalı olarak alınmıştır. Ek olarak Devran ve Paksoy tarafından geçerlik-güvenirlilik çalışması yapılan akıllı telefon bağımlılığı envanteri-kısa formu (ATBE-KF) ve Arusoğlu ve arkadaşları tarafından geçerlik-güvenirlilik çalışması yapılan ORTO-15 ölçeği uygulanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 22 yazılımı kullanılmıştır. Bulgular: Katılımcıların ortalama yaşları $20,7 \pm 1,5$ yıl ve ortalama beden kütle indeksi (BKİ) değerleri $22,0 \pm 3,7$ kg/m² olarak bulunmuştur. Katılımcılar ATBE-KF ölçeğinden ortalama $19,3 \pm 4,8$ puan ve ORTO-15 ölçeğinden $37,9 \pm 3,7$ puan almışlardır. Kadınların ORTO-15 ölçeğinden aldıkları ortalama puan ($38,1 \pm 3,6$) erkeklerden ($36,7 \pm 3,9$) daha yüksek bulunurken ($p=0,022$), ATBE-KF açısından cinsiyetler arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Katılımcıların hafta içi akıllı telefon kullanım süreleri açısından ORTO-15 puanları arasında fark bulunmazken ($p>0,05$), hafta sonu 7 saat veya daha fazla süre ile akıllı telefon kullananların ORTO-15 puan ortalaması 1 saat-2 sa. 59 dk. kullananların ORTO-15 puan ortalamasından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). Akıllı telefon bağımlılığı durumu yüksek riskli ve risksiz bireyler arasında ortorektik olma durumu bakımından fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Buna paralel olarak; ATBE-KF puanları ile ORTO-15 puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Sonuç: Literatürde, bireylerin internet, sosyal medya ve akıllı telefon kullanım durumlarının beslenme ile ilgili davranışlarını etkileyebileceği bildirilmiş olmasına rağmen bu çalışmada üniversite öğrencilerinde akıllı telefon kullanımı ile ortoreksiya nervoza durumu arasında ilişki bulunmamıştır. Bu konuda farklı yaş grupları üzerinde yapılmış daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akıllı Telefon Bağımlılığı, Beslenme, Ortoreksiya Nervoza

1. GİRİŞ

Akıllı telefonlar, video, müzik, oyun ve sosyal medya dahil olmak üzere çeşitli medya içeriklerine erişim sağlayan mobil cihazlardır. Akıllı telefonların taşınabilirlik ve internet erişimi gibi birçok çekici özelliği hızla benimsenmesini kolaylaştırmıştır ¹. Teknoloji bağımlılığının bir türü olan akıllı telefon bağımlılığı, kişinin internet, video oyunları ve mobil cihazların aşırı kullanımı sonucu teknolojinin zararlı etkilerine maruz kaldığı dürtü kontrol bozukluğu olarak tanımlanmaktadır ². Küresel olarak akıllı telefonların kullanımı artarak birçok bireyin günlük yaşamının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. 2019 yılı itibarıyla, küresel akıllı telefon penetrasyonunun nüfusun yaklaşık %41,5'i olduğu bildirilmiştir ³. Üniversite öğrencilerinde ders çalışmak, eğlenmek, internete veya sosyal ağlara erişmek gibi çeşitli etkinlikler için akıllı telefon kullanımı yaygındır ^{4,5}. Gençlerin akıllı telefon kullanırken besin seçimlerini ve beslenme davranışlarını etkileyen içeriklere (örneğin, besin reklamları) maruz kalma

olasılığı yüksektir ^{6, 7}. Günümüzde sosyal medya (örn. Facebook, Twitter) ve içerik paylaşım platformları (örn. YouTube) gibi dijital platformlarda besinler ile ilgili yanıltıcı mesajlar verilebilmekte ve besinler hakkında yanlış algılar yaratılabilmektedir. ^{8, 9}. Çalışmalar akıllı telefon bağımlılığının beslenme alışkanlıkları üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir ^{10, 11}. Ayrıca gençlerin sosyal medya uygulamalarında sunulan güzellik ideallerini içselleştirmesi bu ideale ulaşamadığında beden memnuniyetsizliğine neden olmaktadır. Beden memnuniyetsizliği ciddi bir halk sağlığı sorunudur ve bozulmuş yeme davranışlarına neden olmaktadır ¹². Bozulmuş yeme davranışları ise ciddi psikolojik ve tıbbi sonuçları olan yeme bozuklukları geliştirme riskinde artışa neden olabilmektedir ¹³. Yapılan çalışmalar akıllı telefon bağımlılığının beden memnuniyetsizliği ve bozulmuş yeme davranışları ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu bildirmiştir ^{14, 15}. Son araştırmalar akıllı telefon kullanımının çok sayıda faydasına rağmen çeşitli yeme bozukluklarının bir göstergesi olduğunu da bildirmiştir ¹⁶⁻¹⁹. Benzer şekilde, beden imajı bozukluğu ve yeme bozuklukları ile ortoreksiya nervoza (ON) arasında pozitif bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir ^{20, 21}.

Ortoreksiya nervoza, sağlıklı beslenme aracılığıyla optimum refahı desteklediğine inanılan diyet uygulamalarına takıntılı bir şekilde odaklanma (katı beslenme kuralları, besinlerle ilgili tekrarlayan ve sürekli meşguliyetler, kompulsif davranışlar) ve bunun sonucunda "klinik açıdan önemli bir bozukluk (örneğin tıbbi veya psikolojik komplikasyonlar, büyük sıkıntı ve/veya önemli işlevsellik alanlarında bozulma) olarak tanımlanmıştır ²². Literatürde sosyal medya kullanım sıklığının artmasının ON riskini artırdığını bildiren çalışmalar mevcut olmasına rağmen akıllı telefon bağımlılığının ON eğilimi üzerindeki etkilerini inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır ^{23, 24}.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu araştırma, çalışmaya katılmayı kabul eden 18-24 yaş arası 303 birey (%13,2 erkek, %86,8 kadın, yaş ortalaması 20,7±1,5 yıl) ile yürütülmüştür. Çalışma verileri, web-tabanlı anket formu ile elde edilmiştir. Anket formunda, bireylerin sosyo-demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, akıllı telefon kullanımları ile ilgili bilgiler, Akıllı Telefon Bağımlılığı Envanteri-Kısa Formu (ATBE-KF) ve Ortoreksiya Nervoza Değerlendirme Testi (ORTO-15) yer almaktadır.

2.1. Akıllı Telefon Bağımlılığı Envanteri-Kısa Formu (ATBE-KF)

Lin ve ark. ²⁵ 2014 yılında, 26 maddelik akıllı telefon bağımlılığı envanteri'ni ve 2016 yılında bu envanterin 10 soruluk kısa formunu ²⁶ geliştirmişlerdir. Ölçeğin Türkçe uyarlaması, geçerlik ve güvenilirliği Arpacı ve ark. ²⁷ tarafından 2018 yılında gerçekleştirilmiştir. Kısa formunun geçerlik güvenilirlik çalışması ise Devran Muharremoglu ve Paksoy-Erbaydar ²⁸ tarafından 2021 yılında yapılmıştır. Ölçek 10 sorudan oluşmaktadır ve 4'lü likert tiptedir. Ölçeğin iç tutarlık katsayısı (Cronbach's α) 0.84'tür. "Kesinlikle katılmıyorum" 1 puan, "katılmıyorum" 2 puan, "katılıyorum" 3 puan ve "kesinlikle katılıyorum" 4 puan üzerinden değerlendirilmektedir ve ölçekten en düşük 10 en yüksek 40 puan alınmaktadır. Ölçeğin kesim noktası 24 olarak belirlenmiştir ve artan puan "akıllı telefon bağımlılığı"nın artması olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca ölçeğin 4 alt grubu bulunmaktadır. Bunlar, kompulsif davranış (1. ,2. ve 3. sorular), işlevsellikte bozulma (4., 5. ve 6. sorular), çekilme (7. ve 8. sorular) ve tolerans (9. ve 10. sorular)'dır ²⁸.

2.2. Ortoreksiya Nervoza Değerlendirme Testi (ORTO-15 Ölçeği);

ORTO-15 ölçeği ortoreksiya nervoza eğilimini değerlendirmek amacıyla 2000 yılında Bratman ve Knight ²⁹ tarafından geliştirilen ölçeğin 2005 yılında Donini ve ark. ³⁰ tarafından revize edilmesi ile oluşan 15 soruluk likert tipi bir ölçektir. Ölçeğin Türkçe'ye geçerlik güvenilirlik çalışması ise 2008 yılında Arusoğlu ve ark. ³¹ tarafından yapılmıştır. Ölçek 4'lü likert tiptedir. "Her zaman" 1 puan, "sık sık" 2 puan, "bazen" 3 puan ve "hiçbir zaman" 4 puan üzerinden değerlendirilmektedir ve ölçekten en düşük 15, en yüksek 60 puan alınmaktadır. Normal yeme davranışı eğilimi gösteren cevaplara "4", ortoreksiya için ayırt edici kriter olan cevaplara "1" puan verilmektedir. ORTO-15 ölçek puanı ≤ 40 ortorektik, >40 puan alanlar normal olarak değerlendirilmektedir. Azalan puan ortorektik davranışta artma olarak yorumlanmaktadır ³⁰.

2.3. Antropometrik Ölçümler

Bireylerin vücut ağırlığı (kg) ve boy uzunluğu (cm) bilgileri beyana dayalı olarak sorgulanmıştır. Beden

kütle indeksi (BKİ-kg/m²), vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, BKİ sınıflamasına göre değerlendirilmiştir. Beden kütle indeksi 18.50 kg/m²'nin altında olanlar zayıf, 18.50–24.99 kg/m² olanlar normal, 25.0–29.99 kg/m² olanlar hafif şişman, 30.0 kg/m² ve üzeri obez olarak sınıflandırılmıştır³².

2.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS versiyon 22 yazılımı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Nitel değişkenler sayı (n) ve yüzde (%), nicel değişkenler ise ortalama ve standart sapma ($\bar{X} \pm SS$) şeklinde özetlenmiştir. Nicel değişkenler için ikili grup karşılaştırmaları bağımsız gruplarda t testi, 2'den çok grup karşılaştırmaları varyansların homojen olduğu durumlarda tek yönlü varyans analizi; (analiz anlamlı bulunduğu durumlarda farklılıkların kaynağını tespit etmek için Bonferroni post hoc testi kullanılmıştır) varyansların homojen olmadığı durumlarda Welch testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler için grup dağılımlarının karşılaştırması ki-kare testi ile analiz edilmiştir. İlişkisel çıkarımlarda Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

Araştırmaya katılan bireylerin genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Bireylerin yaş ortalaması 20.68 ± 1.45 yıl olup, %13.2'si erkek, %86.8'i kadındır. Bireylerin %16.8'i hafif şişman veya obez, %68'i normal, %15.2'si ise zayıftır. Bireylerin %64.7'si yurtda yaşarken, %35.3'ü ailesi veya arkadaşları ile birlikte yaşamaktadır. Hafta sonu akıllı telefon kullanım süresi ortalama 5.24 ± 2.91 saat iken, hafta içi 4.81 ± 3.41 saattir. Bireylerin %50.2'si hafta sonu, %39.2'si hafta içi beş saat veya daha fazla akıllı telefon kullanmaktadır. Bireylerin ATBE-KF toplam, kompulsif davranış, işlevsellikte azalma, çekilme ve tolerans alt ölçekleri ile ORTO-15 toplam ölçek puanı sırasıyla; 19.33 ± 4.84 , 6.21 ± 1.85 , 6.49 ± 2.13 , 4.66 ± 1.72 , 4.34 ± 1.49 ve 37.93 ± 3.66 'dır. Bireylerin %87.8'i akıllı telefon bağımlılığı açısından risksiz iken, %73.9'u ortorektiktir.

Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyet ve yaşadıkları yere göre ATBE-KF ve ORTO-15 ölçek puanları Tablo 2'de verilmiştir. Cinsiyet ve yaşanan yere göre ATBE-KF toplam ve alt ölçek puanları karşılaştırıldığında gruplar arasında ölçek ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kadınların ORTO-15 ölçeğinden aldıkları ortalama puan (38.12 ± 3.60) erkeklerden (36.70 ± 3.86) daha yüksek bulunurken ($p = 0.022$), yaşanan yere göre ORTO-15 ölçek ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 1. Katılımcıların Genel Özellikleri (n: 303)

Cinsiyet, n(%)	
Erkek	40(13.2)
Kadın	263(86.8)
Yaş (yıl), $\bar{X} \pm SS$	20.68 ± 1.45
Yaşanılan yer, n(%)	
Yurt	196(64.7)
Aile ile birlikte	84(27.7)
Evde arkadaşları ile	23(7.6)
BKİ, $\bar{X} \pm SS$	21.97 ± 3.65
BKİ sınıflandırma, n(%)	
Zayıf (< 18.5)	46(15.2)
Normal (18.5-24.9)	206(68.0)
Hafif şişman (25.0-29.9)	41(13.5)
Obez (≥ 30)	10(3.3)

Akıllı telefon kullanım süresi**Hafta içi, n(%)**

1 saatten daha az	3(1.10)
1 saat-2 sa. 59.dk	67(22.10)
3 saat-4 sa. 59 dk	114(37.60)
5 saat- 6 sa. 59 dk	78(25.70)
7 saat veya daha fazla	41(13.50)

Hafta içi(saatt), $\bar{X} \pm SS$ 4.81 $\pm$ 3.41**Hafta sonu, n(%)**

1 saatten daha az	1(0.30)
1 saat-2 sa. 59.dk	38(12.50)
3 saat-4 sa. 59 dk	112(37.00)
5 saat- 6 sa. 59 dk	89(29.40)
7 saat veya daha fazla	63(20.80)

Hafta sonu(saatt), $\bar{X} \pm SS$ 5.24 $\pm$ 2.91**ATBE-KF puan, $\bar{X} \pm SS$**

Kompulsif davranış	6.21 $\pm$ 1.85
İşlevsellikte bozulma	6.49 $\pm$ 2.13
Çekilme	4.66 $\pm$ 1.72
Tolerans	4.34 $\pm$ 1.49
Toplam	19.33 $\pm$ 4.84

Akıllı telefon bağımlılığı durumu, n(%)

Risksiz	266(87.8)
Yüksek riskli	37(12.2)

Orto-15 toplam puan, $\bar{X} \pm SS$ 37.93 $\pm$ 3.66**Ortorektik olma durumu, n(%)**

Normal	79(26.1)
Ortorektik	224(73.9)

$\bar{X} \pm SS$: ortalama $\pm$ standart sapma, BKİ: Beden Kütle İndeksi, ATBE-KF: Akıllı Telefon Bağımlılığı Envanteri-Kısa Formu

Tablo 2. Cinsiyet ve Yaşanılan Yere Göre ATBE-KF ve ORTO-15 ölçek puanları

	Cinsiyet		p^a	Yurt $\bar{X} \pm SS$	Yaşanılan Yer		p^b
	Kadın $\bar{X} \pm SS$	Erkek $\bar{X} \pm SS$			Aile ile birlikte $\bar{X} \pm SS$	Arkadaşları ile birlikte $\bar{X} \pm SS$	
ATBE-KF toplam	19.38 $\pm$ 4.78	19.03 $\pm$ 5.35	0.667	19.09 $\pm$ 4.69	19.76 $\pm$ 5.43	19.83 $\pm$ 3.90	0.503
Kompulsif davranış	6.22 $\pm$ 1.79	6.20 $\pm$ 2.19	0.958	6.24 $\pm$ 1.86	6.16 $\pm$ 1.85	6.13 $\pm$ 1.74	0.925
İşlevsellikte bozulma	6.52 $\pm$ 2.12	6.23 $\pm$ 2.20	0.409	6.50 $\pm$ 2.17	6.36 $\pm$ 2.19	6.83 $\pm$ 1.56	0.639
Çekilme	4.65 $\pm$ 1.71	4.75 $\pm$ 1.84	0.724	4.58 $\pm$ 1.76	4.79 $\pm$ 1.75	4.87 $\pm$ 1.29	0.553
Tolerans	4.35 $\pm$ 1.50	4.25 $\pm$ 1.41	0.693	4.31 $\pm$ 1.49	4.31 $\pm$ 1.47	4.70 $\pm$ 1.49	0.485

	Cinsiyet		p^a	Yurt $\bar{X} \pm SS$	Yaşanılan Yer		p^b
	Kadın $\bar{X} \pm SS$	Erkek $\bar{X} \pm SS$			Aile ile birlikte $\bar{X} \pm SS$	Arkadaşları ile birlikte $\bar{X} \pm SS$	
ORTO-15 toplam	38.12±3.60	36.70±3.86	0.022*	38.07±3.71	37.49±3.59	38.39±3.50	0.392

Veriler ^a bağımsız gruplarda t testi veya b tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir.

*p<0.05 istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı veriler bold olarak gösterilmiştir.

Katılımcıların hafta içi akıllı telefon kullanım sürelerine göre ORTO-15 puanları arasında fark bulunmazken (p>0.05), hafta sonu 7 saat veya daha fazla süre ile akıllı telefon kullananların ORTO-15 puan ortalaması 1 saat-2 sa. 59 dk. kullananların ORTO-15 puan ortalamasından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.010) (Tablo 3).

Tablo 3. Akıllı Telefon Kullanım Süresine Göre Orto-15 Ölçek Puanları

	ORTO-15 $\bar{X} \pm SS$	p
Hafta sonu		
1 saatten daha az	-	
1 saat-2 sa. 59.dk	36.51±4.12 ^a	
3 saat-4 sa. 59 dk	38.20±3.62	0.010*
5 saat- 6 sa. 59 dk	37.57±3.49	
7 saat veya daha fazla	38.86±3.44 ^b	
Hafta içi		
1 saatten daha az	33.67±5.03	
1 saat-2 sa. 59.dk	37.87±4.48	0.704 ^b
3 saat-4 sa. 59 dk	37.90±3.18	
5 saat- 6 sa. 59 dk	38.06±3.42	
7 saat veya daha fazla	38.20±3.80	

Veriler ^a tek yönlü varyans analizi veya ^b Welch testi ile değerlendirilmiştir.

^{a,b} Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler birbirinden istatistiksel olarak farklıdır (bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır).

*p<0.05 istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı veriler bold olarak gösterilmiştir.

Akıllı telefon bağımlılığı açısından risksiz ve yüksek riskli gruplar arasında ortorektik olma durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4).

Tablo 4. Akıllı Telefon Bağımlılığı Durumuna Göre Ortorektik ve Normal Bireylerin Dağılımı

	Akıllı Telefon Bağımlılığı Durumu				p
	Yüksek Riskli		Risksiz		
	n	%	n	%	
Ortorektik Olma Durumu					
Ortorektik	29	78.4	195	73.3	0.647
Normal	8	21.6	71	26.7	
Toplam	37	100	266	100	

Ki-kare testi uygulanmıştır.

Bireylerin ATBE-KF ve alt ölçekleri ile ORTO-15 puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bireylerin akıllı telefon kullanım süresi, ATBE-KF toplam, alt ölçek ve ORTO-15 toplam puanları ile BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0.05) (Tablo 5).

Tablo 5. Bireylerin ATBE-KF ile ORTO-15 ölçek puanları ve ATBE-KF, akıllı telefon kullanım süresi ve ORTO-15 ölçek puanları ile BKİ değerleri arasındaki ilişki.

		ORTO-15		BKİ
	r	0.056	r	-0.16
ATBE-KF toplam	p	0.331	p	0.780
	r	0.080	r	0.23
Kompulsif davranış	p	0.163	p	0.691
	r	0.005	r	0.001
İşlevsellikte bozulma	p	0.926	p	0.982
	r	0.063	r	-0.86
Çekilme	p	0.274	p	0.134
	r	0.056	r	0.022
Tolerans	p	0.333	p	0.707
Akıllı telefon kullanım süresi				
Hafta içi			r	0.26
			p	0.651
Hafta sonu			r	-0.34
ORTO-15 toplam			p	0.551
			r	-0.025
			p	0.660

Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır.

4. TARTIŞMA

Akıllı telefon bağımlılığı, kişinin telefonundan uzaklaşmak istemeyip günlük hayatında yapacaklarını geciktirecek şekilde telefonla ilgilenmesi ve telefonu kullanmadığı veya erişemediği zaman huzursuzluk yaşaması olarak tanımlanmaktadır¹⁶. Yapılan çalışmalarda üniversite öğrencilerinde akıllı telefon bağımlılık oranlarının %35-55 olduğu bildirilmiştir^{16, 33}. Akıllı telefon bağımlılık durumunun cinsiyete göre değişip değişmediği konusunda yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalar; sosyal medya, mesajlaşma veya iletişim uygulamaları gibi akıllı telefon uygulamalarının kadınlar tarafından daha fazla ilgi görmesi nedeniyle kadınlarda akıllı telefon bağımlılığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir³⁴. Bazı çalışmalarda ise erkeklerde internet bağımlılığı ve problemlili akıllı telefon kullanımının daha yaygın olduğu ileri sürülmüştür^{16, 35}. Örnek ve Gündoğmuş³⁶ tarafından üniversite öğrencileri üzerinde yürütülen bir çalışmada ise akıllı telefon bağımlılığı ve akıllı telefon kullanım süresi bakımından kız ve erkek öğrenciler arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada da kız ve erkek öğrenciler arasında akıllı telefon bağımlılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır³⁶. Ailesiyle yaşayan bireylerde kaygı düzeyinin düşük olduğu ve akıllı telefonların sosyal platformlara ve internete sürekli bağlantı sağlaması nedeniyle bireylerde yalnızlık kaygılarını azalttığı düşünülmektedir³⁷. Yalnız yaşayan, pansiyonda kalan ve özellikle arkadaşlarıyla yaşayan öğrencilerin akıllı telefon bağımlılık oranlarının ailesi ile birlikte yaşayan öğrencilere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir³⁶. Ancak bu çalışmada yaşananlara göre bağımlılık durumunda anlamlı bir fark bulunmamıştır. Akıllı telefon bağımlılığı yeme tutumlarını etkileyerek vücut ağırlığının artmasına neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda akıllı telefon bağımlısı olan bireylerin BKİ değerlerinin akıllı telefon bağımlısı olmayan bireylerin BKİ değerlerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır^{16, 36}. Ancak bu çalışmada BKİ değerleri ile ORTO-15 ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde akıllı telefon bağımlılığı bakımından riskli bireylerde risksiz bireylere göre yeme bozukluklarının daha yaygın olduğunu bildiren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır^{16, 35, 36, 38}. Ortoreksiya nervoza ve yeme bozukluklarının benzer psikopatolojileri paylaştığı ileri sürülmektedir²¹. Kadınların sağlık ve beslenme ilişkisine verdikleri önem ve vücut ağırlığı ve şekline daha fazla dikkat etmeleri nedeniyle ON eğiliminin erkeklerden daha yüksek olduğu bildirilmektedir³⁹. Benzer şekilde bu çalışmada da kadınların ORTO-15 puan ortalamalarının erkeklerden daha yüksek olduğu

bulunmuştur. Bazı araştırmalarda ise erkeklerin ortorektik olma açısından kadınlardan daha riskli olduğu sonucuna varılmıştır^{40, 41}. Bu konuda yapılan bir meta-analizde de ON durumunun değerlendirilmesinde kullanılan araca göre cinsiyetler arasındaki farkın değiştiği belirtilmiştir⁴². Ayrıca, yeme bozukluklarından farklı olarak ortoreksiya nervozada bireylerin vücut ağırlığı ve şekli ile ilgili endişelerinin daha az olduğu da belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda zayıf ve obez bireyler arasında ortoreksiya nervoza eğilimi bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır^{21, 24}. Benzer şekilde bu çalışmada da BKİ değerleri ile ORTO-15 ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Akıllı telefon kullanım süresi ile yeme bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, akıllı telefon kullanım süresinin daha fazla olduğu bireylerde yeme bozukluğu riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir^{16, 34}. Ancak bu çalışmada akıllı telefon kullanım süresi daha fazla olan bireylerin ORTO-15 puan ortalamasının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna paralel olarak; akıllı telefon bağımlılığı bakımından yüksek riskli ve risksiz bireyler arasında ortorektik olma durumu bakımından fark bulunmamıştır.

5. SONUÇ

Üniversite öğrencilerinde akıllı telefon bağımlılığı yeme alışkanlıkları ve beden imajı üzerinde olumsuz etkilere neden olarak yeme bozukluğu gelişme riskini artırabilmektedir. Bu bilgiler ışığında, akıllı telefon/cihazların artan kullanımlarının beslenme davranışlarını ne yönde etkileyebileceği sorusu güncel literatürde tartışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda artan sosyal medya kullanımının, özellikle sağlık ve beslenme önerileri içeren web sayfalarının ortoreksiya nervoza eğilimini artırabileceği bildirilmiştir. Akıllı telefon kullanımının hem süresi hem de kullanılan akıllı telefon uygulamalarının türünün yeme davranışları üzerinde potansiyel etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle gelecekte farklı yaş gruplarında akıllı telefon bağımlılığının yanı sıra akıllı telefon kullanım özelliklerinin de araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Prensky M. Digital Natives, Digital Immigrants Part 1. On the Horizon. 2001;9:1-6.
2. Rathakrishnan B, Bikar Singh SS, Kamaluddin MR, et al. Smartphone Addiction and Sleep Quality on Academic Performance of University Students: An Exploratory Research. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(16).
3. Achangwa C, Ryu HS, Lee JK, et al. Adverse Effects of Smartphone Addiction among University Students in South Korea: A Systematic Review. Healthcare (Basel). 2022;11(1).
4. Cazzulino F, Burke RV, Muller V, et al. Cell phones and young drivers: a systematic review regarding the association between psychological factors and prevention. Traffic Inj Prev. 2014;15(3):234-242.
5. Khan H, Malik A. Academic use of smartphones among medical students in Pakistan. Information Development. 2021;38(2):299-309.
6. Freeman B, Kelly B, Baur L, et al. Digital junk: food and beverage marketing on Facebook. Am J Public Health. 2014;104(12):e56-64.
7. Murphy G, Corcoran C, Tatlow-Golden M, et al. See, Like, Share, Remember: Adolescents' Responses to Unhealthy-, Healthy- and Non-Food Advertising in Social Media. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(7).
8. Elliott C, Truman E, Aponte-Hao S. Food marketing to teenagers: Examining the power and platforms of food and beverage marketing in Canada. Appetite. 2022;173:105999.
9. Qutteina Y, Hallez L, Raedschelders M, et al. Food for teens: how social media is associated with adolescent eating outcomes. Public Health Nutr. 2022;25(2):290-302.
10. Ryu S, Jang H, Oh H. Smartphone Usage Patterns and Dietary Risk Factors in Adolescents. J Nutr. 2022;152(9):2109-2116.
11. Alosaimi FD, Alyahya H, Alshahwan H, et al. Smartphone addiction among university students in Riyadh, Saudi Arabia. Saudi Med J. 2016;37(6):675-683.

12. Uchôa FNM, Uchôa NM, Daniele T, et al. Influence of the Mass Media and Body Dissatisfaction on the Risk in Adolescents of Developing Eating Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(9).
13. Harrison A, James C, Williams M, et al. 18. Adolescent Disordered Eating Behaviours and Attitudes in a Low-Middle Income Country. *Journal of Adolescent Health*. 2015;56.
14. Liu Q, Sun J, Li Q, et al. Body dissatisfaction and smartphone addiction among Chinese adolescents: A moderated mediation model. *Children and Youth Services Review*. 2020;108:104613.
15. Yang F, Qi L, Liu S, et al. Body Dissatisfaction and Disordered Eating Behaviors: The Mediation Role of Smartphone Addiction and Depression. *Nutrients*. 2022;14(6).
16. Tayhan Kartal F, Yabancı Ayhan N. Relationship between eating disorders and internet and smartphone addiction in college students. *Eat Weight Disord*. 2021;26(6):1853-1862.
17. Wu R, Guo L, Rong H, et al. The Role of Problematic Smartphone Uses and Psychological Distress in the Relationship Between Sleep Quality and Disordered Eating Behaviors Among Chinese College Students. *Front Psychiatry*. 2021;12:793506.
18. Hinojo-Lucena FJ, Aznar-Díaz I, Cáceres-Reche MP, et al. Problematic Internet Use as a Predictor of Eating Disorders in Students: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Nutrients*. 2019;11(9).
19. Tao Z. The relationship between Internet addiction and bulimia in a sample of Chinese college students: depression as partial mediator between Internet addiction and bulimia. *Eat Weight Disord*. 2013;18(3):233-243.
20. Brytek-Matera A, Donini LM, Krupa M, et al. Erratum to: Orthorexia nervosa and self-attitudinal aspects of body image in female and male university students. *J Eat Disord*. 2016;4:16.
21. Brytek-Matera A, Fonte ML, Poggiogalle E, et al. Orthorexia nervosa: relationship with obsessive-compulsive symptoms, disordered eating patterns and body uneasiness among Italian university students. *Eat Weight Disord*. 2017;22(4):609-617.
22. Cena H, Barthels F, Cuzzolaro M, et al. Definition and diagnostic criteria for orthorexia nervosa: a narrative review of the literature. *Eat Weight Disord*. 2019;24(2):209-246.
23. Turner PG, Lefevre CE. Instagram use is linked to increased symptoms of orthorexia nervosa. *Eat Weight Disord*. 2017;22(2):277-284.
24. Yurtdaş-Depboylu G, Kaner G, Özçakal S. The association between social media addiction and orthorexia nervosa, eating attitudes, and body image among adolescents. *Eat Weight Disord*. 2022;27(8):3725-3735.
25. Lin YH, Chang LR, Lee YH, et al. Development and validation of the Smartphone Addiction Inventory (SPAI). *PLoS One*. 2014;9(6):e98312.
26. Lin YH, Pan YC, Lin SH, et al. Development of short-form and screening cutoff point of the Smartphone Addiction Inventory (SPAI-SF). *Int J Methods Psychiatr Res*. 2017;26(2).
27. Esgü N. Psychometric properties of the Turkish version of the smartphone addiction inventory (SPAI). *Current Psychology*. 2020;39.
28. Muharremoglu ZD, Erbaydar NP. Adaptation of Smartphone Addiction Inventory-Short Form to Turkish. *ADDICTA: The Turkish Journal on Addictions*. 2021;8(1):58-64.
29. Bratman S, Knight D. *Orthorexia nervosa: Overcoming the obsession with healthful eating*. Health Food Junkies. New York: Broadway Books 2000.
30. Donini LM, Marsili D, Graziani MP, et al. Orthorexia nervosa: validation of a diagnosis questionnaire. *Eat Weight Disord*. 2005;10(2):e28-32.
31. Arusoğlu G, Kabakçı E, Köksal G, et al. [Orthorexia nervosa and adaptation of ORTO-11 into Turkish]. *Türk Psikiyatri Derg*. 2008;19(3):283-291.

32. Schetz M, De Jong A, Deane AM, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019;45(6):757-769.
33. Hasan H, Shihab KA, Mohammad Z, et al. Associations of smartphone addiction, chronotype, sleep quality, and risk of eating disorders among university students: A cross-sectional study from Sharjah/United Arab Emirates. *Heliyon.* 2023;9(1):e12882.
34. Domoff SE, Sutherland EQ, Yokum S, et al. Adolescents' Addictive Phone Use: Associations with Eating Behaviors and Adiposity. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(8).
35. Ma Z, Wang J, Li J, et al. The association between obesity and problematic smartphone use among school-age children and adolescents: a cross-sectional study in Shanghai. *BMC Public Health.* 2021;21(1):2067.
36. Örnek BY, Gündoğmuş İ. The Effects of Smartphone and Internet Gaming Addiction on Eating Attitudes Among University Students. *Psychiatry Investig.* 2022;19(1):1-8.
37. Sut HK, Kurt S, Uzal O, et al. Effects of smartphone addiction level on social and educational life in health sciences students. *Eurasian Journal of Family Medicine.* 2016;5(1):13-19.
38. Ayran G, Süleyman Z, Avcı Ü, et al. The effect of Internet addiction on eating attitude and body image in university students. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs.* 2021;34(3):199-205.
39. Asil E, Yılmaz MV, Ayyıldız F, et al. The effect of social media use on orthorexia nervosa: a sample from Turkey. *Nutr Hosp.* 2023.
40. Fidan T, Ertekin V, Işıkay S, et al. Prevalence of orthorexia among medical students in Erzurum, Turkey. *Compr Psychiatry.* 2010;51(1):49-54.
41. Donini LM, Marsili D, Graziani MP, et al. Orthorexia nervosa: a preliminary study with a proposal for diagnosis and an attempt to measure the dimension of the phenomenon. *Eat Weight Disord.* 2004;9(2):151-157.
42. Strahler J. Sex differences in orthorexic eating behaviors: A systematic review and meta-analytical integration. *Nutrition.* 2019;67-68:110534.

Üretral Organik Yabancı Cisim: Kadın Üretrasında Böcek Olgusu

Dr. Leyla Öztürk Sönmez

Konya Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: GİRİŞ: Literatürde üretrada çok sayıda yabancı cisim vakası bildirilmiştir. Yabancı cismin karakterindeki çeşitlilik nedeniyle, bu cisimler çıkarılırken dikkatli olunmalıdır. Bu sunumda kadın üretrasında yabancı cisim olarak böcek saptanan, bilinen ilk vakayı sunuyoruz. OLGU : 28 yaşında kadın hasta 2 gündür mevcut olan idrar yaparken yanma, üretra da batma hissi, perineal ağrı ve şişkinlik hissi olması üzerine öncelikle self-kontrolü sırasında üretradan kıl görünümünde böceğin ayaklarını gördüğünü bunun üzerine böceği cımbız yardımı ile dışarı aldığını tariflemektedir. Böceğe ait görüntüler figure 1’ de mevcuttur. Hastanın kırsalda yaşama öyküsü yoktur. Anamnezde şüpheli olan iç çamaşırlarının dışarıda kurutulmasıdır. Laboratuvar ve radyoloji: Bu nedenle yapılan biyokimya ve hemogram tetkiklerinde anormallik saptanmazken, tam idrar tahlilinde mikroskopik hematüri saptanmıştır. Tarama amaçlı çekilen abdominal tomografide(BT) üriner yada jinekolojik anlamlı bir patoloji saptanmamıştır. Hastanın mesane ve üretra bölgesini gösteren BT görüntüleri figure 2’ de mevcuttur. ABDOMİNAL BT DETAYLI RAPORU: Karaciğer kontur, büyüklüğü normaldir. Safra kesesi, intrahepatik, ekstahepatik safra yolları normaldir. Dalak, pankreas, her iki adrenal bez normaldir. Sağ böbrek orta polde birkaç adet kristal görülmektedir. Bunun dışında böbrekler normaldir. Bilateral toplayıcı sisteminde taşı düşündürür görünüm ve ektazi saptanmamıştır. Mesane dolumu inceleme için yeterli değildir. Uterus ve her iki adneksiyal lojda patolojik görünüm dikkati çekmemiştir. İntraabdominal patolojik boyut ve konfigürasyonda lenf nodu saptanmamıştır. Batın içi serbest sıvı izlenmemiştir. Sistoskopi: Lokal anestezi altında rijit sistoskop eşliğinde yapılan tanısal sistoskopi üretrada darlık izlenmedi. Üretrada hafif hiperemi izlendi. Bu durum dışında mesanede herhangi bir patolojik oluşum izlenmedi. İşlem komplikasyonsuz sonlandırıldı. SONUÇ: Hastanın yapılan tetkiklerinde hadisenin üriner sistem kaynaklı olmadığına karar verilmiştir. Bu durumun hastanın çamaşırlarının dışarıda kurutulması sırasında, böceğin çamaşıra yerleşmesi sonrasında üretraya invaze olduğu düşünülmüştür. Hastaya enfeksiyon açısından profilaktik tedavi verilerek hasta takibe alınmıştır. Bilindiği kadarıyla, üretra sfinktere sahip olması nedeniyle dışarıdan geçişe izin veren bir yapı değildir. Bu olgu kadın üretrasında dış kaynaklı böcek saptanan ilk olgudur.

Anahtar Kelimeler: Yabancı Cisim, Üretra, Böcek

Urethral Organic Foreign Body: A Case of Insect in the Female Urethra

Abstract: INTRODUCTION: Many cases of foreign bodies in the urethra have been reported in the literature. In this presentation, we present the first known case in which an insect was detected as a foreign body in the female urethra. CASE: A 28-year-old female patient, who had burning sensation during urination, stinging sensation in the urethra, perineal pain and swelling sensation for 2 days, firstly described seeing the feet of the insect in the appearance of hair from the urethra during her self-control, and then removing the insect with the help of tweezers. Image of the insect is available in figure 1. The patient has no history of living in the countryside. What is suspicious in the anamnesis is outdoor drying of underwear. Laboratory and radiology: No abnormality was detected in the biochemistry and hemogram tests conducted due to the complaint of the patient but microscopic hematuria was detected in the complete urinalysis. No significant urinary or gynecological pathology was detected in the abdominal tomography (CT) obtained for screening internal origin of the complaint. CT images showing the bladder and urethra region of the patient are available in figure 2. Cystoscopy: The patient underwent a diagnostic cystoscopy. No stenosis was observed in the urethra in diagnostic cystoscopy performed under local anesthesia with a rigid cystoscope. Mild hyperemia was observed in the urethra. The procedure was terminated

without complications. **CONCLUSION:** In the examinations of the patient, it was decided that the incident was not caused by the urinary system. It was thought that the insect settled on the underwear during the drying at outdoor and then entered to urethra. As far as is known, the urethra does not allow passage from the outside, since it has a sphincter. This is the first case in which an exogenous insect was detected in the female urethra.

Keywords: Foreign Body, Urethra, Insect

INTRODUCTION: Many cases of foreign bodies in the urethra have been reported in the literature.^{1,2} In this presentation, we present the first known case in which an insect was detected as a foreign body in the female urethra.

CASE: A 28-year-old female patient, who had a burning sensation during urination, stinging sensation in the urethra, perineal pain, and swelling sensation for 2 days, first described seeing the feet of the insect in the appearance of hair from the urethra during her self-control, and then removing the insect with the help of tweezers. An image of the insect is available in **figure 1**. The patient has no history of living in the countryside. What is suspicious in the anamnesis is the outdoor drying of underwear.



Figure 1 Image of the insect

Laboratory and Radiology: No abnormality was detected in the biochemistry and hemogram tests conducted due to the complaint of the patient but microscopic hematuria was detected in the complete urinalysis. No significant urinary or gynecological pathology was detected in the abdominal tomography (CT) obtained to screen the suspected internal origin of the complaint. CT images showing the bladder and urethra region of the patient are available in **figure 2**.



Figure 2. Abdominal Computed Tomography Images

Cystoscopy: The patient underwent a diagnostic cystoscopy. No stenosis was observed in the urethra in the diagnostic cystoscopy performed under local anesthesia with a rigid cystoscope. Mild hyperemia was observed in the urethra. The procedure was terminated without complications.

CONCLUSION: In the examinations of the patient, it was decided that the incident was not caused by the urinary system. It was thought that the insect settled on the underwear during the outdoor drying and then entered the urethra. As far as is known, the urethra does not allow passage from the outside, since it has a sphincter. This is the first case in which an exogenous insect was detected in the female urethra.

References:

1. Maqueda Vocos M, Bonanno NA, Blas L, Villasante N. Open surgery for urethral foreign body. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(5):791-793. English. PMID: 36220042.
2. Naidu K, Chung A, Mulcahy M. An unusual urethral foreign body. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4(11):1052-4. doi: 10.1016/j.ijscr.2013.07.017. Epub 2013 Aug 3. PMID: 24055017; PMCID: PMC3825963.

Ambulatuvar Pediatrik Cerrahide Kaudal Blok ve Supozituar İle Sağlanan Postoperatif Analjezinin Karşılaştırılması

**Uzman Dr. Uğur Özgürbüz¹, Prof.Dr. Canan Bor², Prof.Dr. Taner Balcıoğlu²,
Prof.Dr. Mehmet Uyar², Prof.Dr. Gülden Uğur²**

¹ İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hast. Anestezi ve Reanimasyon AD

² Ege Üni. Tıp Fak. Anestezi ve Reanimasyon AD

*Corresponding author: Uğur Özgürbüz

Özet: *GİRİŞ: Pediatrik yaş grubunda postoperatif ağrı yönetimi halen önemli problemlerden birini oluşturmaktadır. Ambulatuvar olgularda taburculuğu geciktireceğinden bu durum daha da önemli hale gelmektedir. Günümüzde rektal, oral, parenteral yoldan çeşitli analjezikler postoperatif analjezide kullanılmaktadır. Bu araştırma ile pediatrik olgularda postoperatif kaudal analjezinin ağrı tedavisindeki etkinliğinin supozituar analjezik ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. METOD: Çalışmaya 2-10 yaş arasında orşiopeksi ve herniotomi operasyonu geçirecek ASA I-II hastalar dahil edildi. Tüm hastalara genel anestezi uygulandı ve operasyon bitiminde postoperatif kaudal analjezi uygulandı. Gruplar 15'er kişilik 3 gruba ayrıldı. Grup I'de kaudal bupivakain %0.25 1mg/kg+0.5 mg/kg ketamin ve Grup II'de kaudal bupivakain %0.25'lik 1mg/kg uygulandı. Grup III'te ise kaudal blok uygulanmayarak sadece rektal diklofenak sodyum 2.5 mg/kg dozunda uygulandı. Hastalar postoperatif 4 saat boyunca saatte bir objektif ağrı skalasıyla değerlendirildi ve üriner retansiyon, solunum depresyonu, bulantı kusma gibi yan etkiler kaydedildi. BULGULAR: Kaudal analjezi uygulanan her iki grupta objektif ağrı skalası skorları rektal supozituar uygulanan gruba göre anlamlı olarak düşüktü(p<0.05). 1.,3., ve 4. saatlerde ise ağrı skoru Grup I'de Grup II'ye göre anlamlı olarak düşük saptanırken, 2. saatteki ağrı skorları her iki grupta benzerdi. Yan etkiler açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. SONUÇ: Bu araştırmanın sonuçlarına göre kaudal blok ile sağlanan analjezi yönteminin supozituar ile sağlanan analjezi yöntemine göre daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Kaudalde bupivakainin ketaminle kombinasyonunun tek başına kullanımına göre daha iyi analjezi sağladığı ve postoperatif ağrı tedavisinde adjuvan olarak değerlendirilebileceği kamsına varılmıştır.*

Anahtar Kelimeler: Supozituar, Kaudal, Analjezi, Bupivakain, Ketamin

Comparison of Postoperative Analgesia Provided With Caudal Block and Suppository in Ambulatory Pediatric Surgery

Abstract: *INTRODUCTION: Postoperative pain management is still one of the important problems in the pediatric age group. This becomes even more important in ambulatory cases, as it will delay discharge. Today, various rectal, oral and parenteral analgesics are used in postoperative analgesia. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of postoperative caudal analgesia in the treatment of pain in pediatric cases by comparing it with suppository analgesics. METHODS: ASA I-II patients between the ages of 2 and 10 who will undergo orchiopexy and herniotomy operations were included in the study. General anesthesia was applied to all patients and postoperative caudal analgesia was administered at the end of the operation. The groups were divided into 3 groups of 15 people each. Caudal bupivacaine 0.25% 1mg/kg+0.5 mg/kg ketamine was administered in Group I and caudal bupivacaine 0.25% at 1mg/kg in Group II. In Group III, only rectal diclofenac sodium 2.5 mg/kg was administered without applying caudal block. Patients were evaluated with an objective pain scale every hour for 4 hours postoperatively, and side effects such as urinary retention, respiratory depression, nausea and vomiting were recorded. RESULTS: Objective pain scale scores were significantly lower in both groups in which caudal*

analgesia was administered compared to the group in which rectal suppository was administered ($p<0.05$). At the 1st, 3rd, and 4th hours, the pain score was found to be significantly lower in Group I compared to Group II, while the pain scores at the 2nd hour were similar in both groups. There was no difference between the groups in terms of side effects. **CONCLUSION:** According to the results of this study, it was concluded that the analgesia method provided with caudal block is better than the analgesia method provided with the suppository.

Keywords: Keywords: Suppository, Caudal, Analgesia, Bupivacaine, Ketamine

GİRİŞ

Pediyatrik yaş grubunda postoperatif ağrı , hekim ve ebeveyn için sorun oluşturmaktadır. Çocuğun operasyon sonrası duyacağı ağrı, onun hemodinamiğini ve konforunu bozacaktır. Klasik yöntemlerin dışında postoperatif analjezide kaudal teknik, uygulaması kolay ve başarı şansı yüksek olduğundan tercih edilebilmektedir. Böylelikle analjezinin yanında, çocukların aileden ayrı kalma travması da önlenmiş olmaktadır (1,2).

Bu çalışma pediatrik olgularda kaudal analjezinin postoperatif ağrı tedavisindeki etkinliğini ve önemini analjezik supozituar ile karşılaştırılarak gerçekleştirildi.

GENEL BİLGİLER

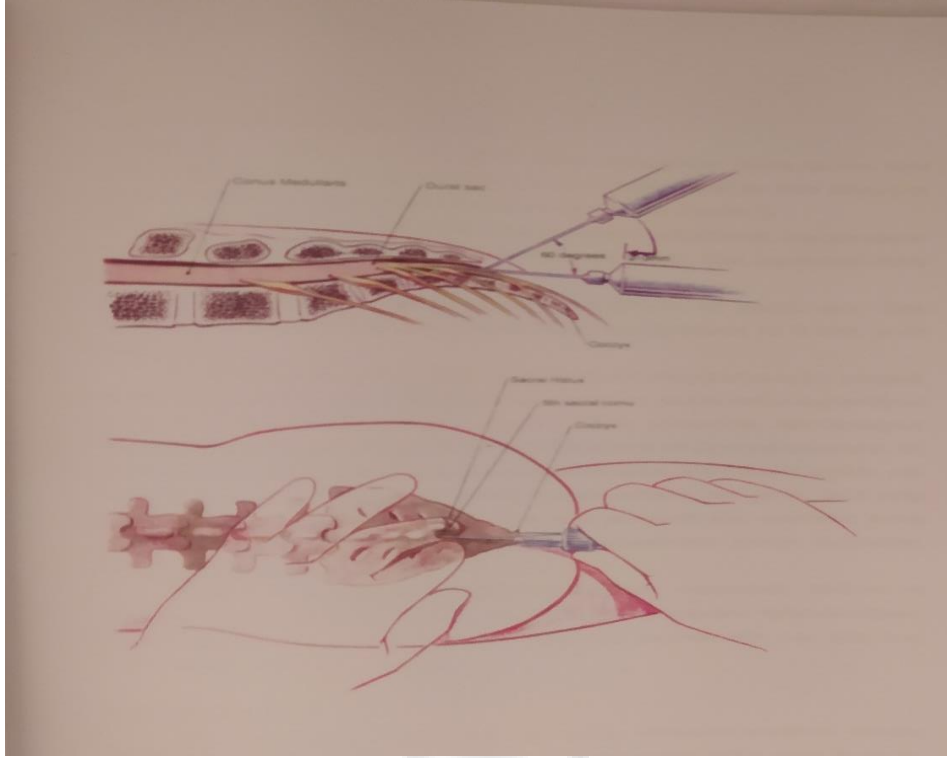
Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır. Operasyonla başlayan stres yanıtın postoperatif dönemde sürmesinde ağrı önemli bir faktördür. Bundan dolayı ağrının giderilmesi, postoperatif stres yanıtı ve hastanın anksietesini gidererek konforunun artmasını sağlayacaktır.

Çocuklarda postoperatif analjezide genellikle rektal ve oral yoldan parasetamollü , nonsteroid antienflamatuarlı ilaçlar kullanılmıştır. Tüm bunlara alternatif olarak kaudal blok önemi giderek artan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır (3,4,5).

Kaudal Anatomi: Sakrum üçgen şeklinde bir kemiktir. Beş sakral vertebranın füzyonundan meydana gelir. Yukarıda beşinci lumbal vertebra, aşağıda koksiks ile birleşir. S5 inferior artiküler çıkıntıların kalıntıları serbesttir, ele gelir ve sakral hiatusun kenarını oluşturur. Sakral hiatus, sakrumun arka duvarının alt kısmında S5 ve bazende S4 laminalarının birleşmemesinden oluşan U şeklinde bir yarıktır. Sakrokoksigeal membran tarafından örtülür.

Teknik: Hastaya üç şekilde pozisyon verilebilir.

- a) Lateral sims pozisyonu: en çok tercih edilen pozisyonudur. Hasta sol yan taraf üzerine yatırılır. Altta kalan bacak hafif fleksiyona üstteki bacak ise iyice fleksiyona getirilir (resim).
- b) Yüz üstü pozisyonu: Hastanın pelvisi altına yastık yerleştirilerek yapılır.
- c) Diz-dirsek pozisyonu: Özellikle gebelerde kullanılır.



Resim: Kaudal blok tekniği

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ABD ameliyethanesinde inguinal herni onarımı, orşidopeksi, hidroselektomi gibi nedenlerle operasyonu planlanan yaşları 2-10 arasındaki ASAI-II grubu 45 hastada gerçekleştirildi. Hastaların ebeveynleri bilgilendirilip onayları alındı. Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Anestezi induksiyonu yarı açık Bain sistemi kullanılarak, %2 halothan, %67 azot protoksit ve %33 oksijen karışımı kullanılarak sağlandı. Hastalara induksiyon ajanı (na thiopental 5mg/kg) ve kas gevşetici (atracurium 0,5 mg/kg) verilerek endotrakeal entübasyonla operasyonuna izin verildi. Hastalarımıza operasyon bitiminde , postoperatif analjezi amacıyla anesteziyi sonlandırmadan kaudal blok veya supozituar uygulandı. Bunun için hastalarımız rastgele 3 gruba ayrılarak; birinci gruba kaudal yoldan %0,25 konsantrasyonda bupivakain 1ml/kg + ketamin 0,5 mg/kg , ikinci grubayine kaudal yoldan % 0,25 konsantrasyonda bupivaikain 1 ml/kg , üçüncü grup olan kontrol grubuna da rektal diklofenak sodyum 2,5 mg/kg uygulandı. Postoperatif 4 saat boyunca her saatte bir, hastaların analjezi skorları pediatrik objektif ağrı skalası (OPS) ile değerlendirildi(tablo1).

Skor	0	1	2
Kan Basıncı	Preoperatif değer $\pm$ %10'u	Preoperatif değer %20' sinden büyük	Preoperatif değer %30'undan büyük
Ağlama	Ağlamıyor	Ağlıyor, ama avutulabiliyor	Ağlıyor, ancak avutulamıyor
Hareket	Yok	Hareketli	Çırpınma
Ajitasyon	Sakin	Orta	Huzursuz
Pozisyon	Özel pozisyon yok	Bacak ve diz fleksiyonda	Bacaklar kasıklara çekilmiş

Tablo 1: Objektif ağrı skalası

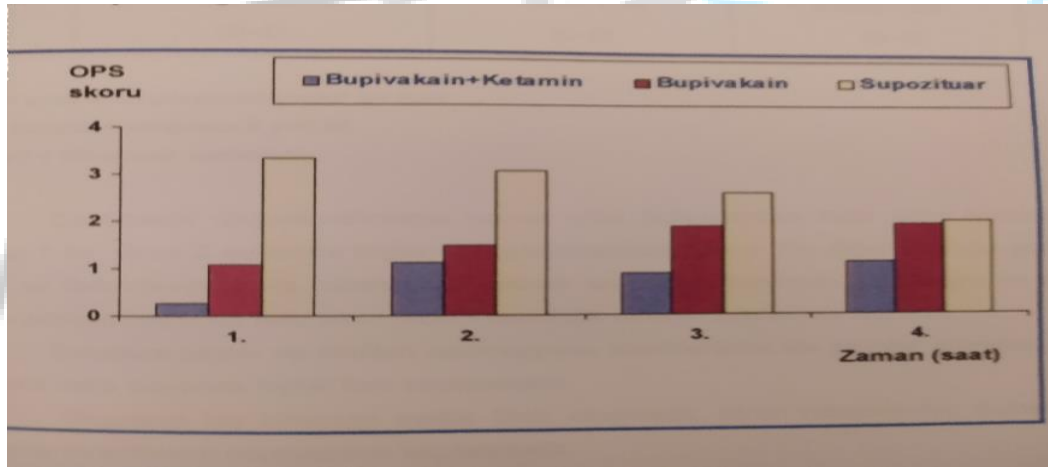
BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan hastalara ait demografik verilerde anlamlı bir fark yoktu (tablo2).

	Bupivakain+Ketamin	Bupivakain	Supozituar
n (sayı)	15	15	15
Ağırlık (kg)	19.2	17.8	16.3
Cinsiyet (E/K)	12/3	15/0	13/2
Yaş (yıl)	5.3	4.4	4.3

Tablo 2: Grupların demografik verileri

Gruplar , pediatrik objektif ağrı skalasına göre değerlendirildiğinde; Grup 1(bupivakain+ket amin) ile Grup 2 (bupivakain) arasında 1. , 3. , 4. Saatlerde istatikselsel olarak anlamlı bir fark saptandı. 2. saatteki değerler ise istatistiksel olarak anlamsızdı. Grup 1 ile Grup 3 (supozituar) arasında ise 1. , 2. , 3. , 4. Saatlerin tümünde ise fark anlamlı bulundu. Grup 2 ile Grup 3 arasında ise 1. , 2. ,3. Saatlerde anlamlı, 4 .saatte ise anlamsızdı(grafik).



Grafik: OPS'nin zamana göre dağılımı

TARTIŞMA

Pediatric hastalarda postoperatif ağrıyı giderme için bugüne kadar çeşitli yöntemler ve ilaçlar kullanılarak pek çok çalışma yapılmıştır(6). Bunlar, oral olarak kullanıla süspanسیونlardan, rektal olarak kullanıla nonsteroid antienflamatuar ilaçlara, parenteral verilen analjeziklere kadar geniş bir spekturum oluşturur.

Bu araştırmada , kaudal yoldan %0,25 bupivakain 1 ml/kg + ketamin 0,5 mg/kg kombine olarak uygulandı(3,4,7,8). İkinci gruba da yine kaudal yoldan % 0,25 bupivakain 1ml/kg kullanıldı(3,7,9, 10,11,12,13,14). Kontrol grubuna ise rektal diklofenak sodyum 2,5 mg/kg uygulandı(5,6). Kaudal solüsyonlar maksimum 20 ml olarak sınırlandırıldı(3,11,15).

Bu çalışmada objektif ağrı skalasına göre değerlendirme yapıldığında kontrol grubuna göre diğer 2 grup analjezi kalitesi ve süresi yönünden anlamlı bir fark gösterdiler. Ağrı skoru 4 ve üstü ek analjezik

gereksinimi olarak kabuledildi. Benzer çalışmalarda da aynı skora kullanılmıştır(3,4). Cook ve ark.(3) %0,25'lik bupivakaini 1ml/kg dozunda , adrenalin, klonidin ve ketamin ile ayrı ayrı kombinasyonlarla kaudal yoldan vermişler, OPS göre analjezi kalitesi ve süresi ketaminli grupta saptanmıştır.Bu sonuç bizim çalışmamızdaki ketaminin analjezi kalitesini arttırdığı görüşü ile paralellik göstermektedir. Gadiyar ve ark.(16) 1ml/kg %0,125 lik bupivakaini tek başına ve 1 mg/kg diklofenakla rektal yoldan kombine kullanmışlar, düşük konsantrasyonla motor blokajı yan etkisi önlenmek istenmiştir. Bizim çalışmamızda ise daha yüksek konsantrasyonda motor blokaj gözlenmemiştir.

Analjezi kaliteleri ve süreleri ele alındığında kaudal girişim, rektal uygulamaya göre belirgin fark sağlamıştır. Ek analjezik gereksinimleri kontrol grubuna göre çok az olmuştur. Bizim çalışmamızda kaudal gruplarda bupivakain+ ketamin kombinasyonunun analjezi kalitesi ve süresi yönünden daha iyi olduğu sonucuna vardık.

SONUÇ

Sonuç olarak, kaudal girişim, klasik yöntemle göre analjezi kalitesi ve süresi yönünden üstünlük sağlamış ve yan etki görülmemiştir.

KAYNAKÇA

1. Erdine S, Sinir Blokları 1993; s211-219
2. Karşlı B, Kafalı H, Özok U, Mimaroglu C. Kaudal Blok Uygulaması. Anestezi Dergisi 1994; 2(3): 114-119
3. Cook B, Grubb DJ, Aldridge LA, Doyle E. Comparison of the effects of adrenaline, clonidine and ketamine on the duration of caudal analgesia produced by bupivacaine in children. British Journal A. 1995; 75: 698
4. Findlow D, Aldrige LM, Doyle E. Comparison of caudal block using bupivacaine and ketamine with ilioinguinal nerve block for orchidopexy in children. Anaesthesia 1997; Nov 52(11): 1110-1113
5. Moores MA, Wandless JG, Fell D. Paediatric postoperative analgesia, a comparison of rectal diclofenac with caudal bupivacaine after inguinal herniotomy. Anaesthesia 1990; vol 45: 156-158
6. Lloyd AR. Pain management in paediatric patients. Br. Journal A. 1990; 64: 85-104
7. Naguib M, Sharif AM, Seraj M, El Gammal M, Dawlatly A. Ketamine for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. British Journal A. 1991; 67: 559-564
8. Semple D, Findlow D, Aldridge LM, Doyle E. The optimal dose of ketamine for caudal epidural blockade in children. Anaesthesia 1996 Dec;51(12) : 1170-1172
9. Armitage EN. Caudal block in children. Anaesthesia 1979; 34: 396
10. Breschan C, Schalk HV, Schaumberger F. Experience with caudal blocks in children over a period of 3.5 years. Regio.Anaesthesia p 174
11. Fell D, Derrington MC, Taylor E, Wandless JG. Paediatric postoperative analgesia. Anaesthesia 1988; vol 43: p 107-110
12. Katz J. Atlas of regional anaesthesia 1994; 209
13. Krane EJ, Jacobson LE, Lynn AM, Parrot C. Caudal morphine for postoperative analgesia in children: a comparison with caudal bupivacaine. Anesth. Analg. 1987; 66: 647-653
14. Naguib M, El Gammal M, El Hattab YS, Seraj M. Midazolam for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. Can.J.Anaesth. 1995 Sep; 42(9): 758-764
15. Arthur DS, Mc Nicol LR. Local anaesthetic techniques in paediatric surgery. Br. J. Anaesth. 1986; 58: 760-778
16. Gadiyar V, Gallagher TM, Crean PM. The effect of a combination of rectal diclofenac and caudal bupivacaine on postoperative analgesia in children. Anaesthesia 1995; vol 50: p 820-822

Comparison of Influenza Vaccination Rates Among Copd Patients During Pre and Post-Covid-19 Pandemics

Dr. Mufide Arzu Ozkarafaklı

S.B.Ü Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi

Özet: Abstract Background: Our objective was to determine the changes in attitudes of COPD patients about Influenza vaccination during COVID-19 pandemics. Methods: This was a cross-sectional observational study which was conducted in a COPD outpatient clinic. The patients were questioned face-to-face about their vaccination status when they admitted to outpatient clinic after the COVID-19 lockdown finished. Results: The study included 161 patients with COPD who were in stable state, with a mean age of 70.11 ± 8.37 years, and duration of COPD 16.93 ± 6.71 years. 54.7% of them were males, 51.6% were active smokers, with the commonest comorbidity ischaemic heart disease 32.9%. 47.8% were in GOLD Stage 2, followed by 28% in GOLD Stage 3. 75.2% were living in the city. 82.65 had emergency room visit in the previous year, 33.5% were hospitalized, 29.2% were on non-invasive mechanical ventilation at home, 29.8% had been prescribed long-term oxygen therapy, 13.7% had intensive care unit admission and 13.7% were treated with systemic steroids. 68.3% had Influenza vaccination currently, while only 49.6% were vaccinated before COVID-19 ($p < 0.001$). 25.4% declined vaccination currently whereas 31.6% declined before pandemics ($p < 0.001$). While 18.6% of the patients were not offered for vaccination before pandemics, only 6.2% were not offered currently. Doctors intervention towards vaccination was 58.4% before COVID-19, and 91.3% after pandemics ($p < 0.001$, CI 95% OR 0.699-0.895) Conclusion: COVID-19 changed health-care system globally and the awareness about respiratory tract viral infections and attitude towards Influenza vaccination improved not only among COPD patients but also among doctors and health-care workers, which facilitates the strategies about prevention of infectious disease and beneficial effects in prognosis of chronic diseases.

Anahtar Kelimeler: Influenza Vaccination, Covid-19 Pandemics, Copd Patients

Comparison of Influenza Vaccination Rates Among Copd Patients During Pre and Post-Covid-19 Pandemics

Abstract: Abstract Background: Our objective was to determine the changes in attitudes of COPD patients about Influenza vaccination during COVID-19 pandemics. Methods: This was a cross-sectional observational study which was conducted in a COPD outpatient clinic. The patients were questioned face-to-face about their vaccination status when they admitted to outpatient clinic after the COVID-19 lockdown finished. Results: The study included 161 patients with COPD who were in stable state, with a mean age of 70.11 ± 8.37 years, and duration of COPD 16.93 ± 6.71 years. 54.7% of them were males, 51.6% were active smokers, with the commonest comorbidity ischaemic heart disease 32.9%. 47.8% were in GOLD Stage 2, followed by 28% in GOLD Stage 3. 75.2% were living in the city. 82.65 had emergency room visit in the previous year, 33.5% were hospitalized, 29.2% were on non-invasive mechanical ventilation at home, 29.8% had been prescribed long-term oxygen therapy, 13.7% had intensive care unit admission and 13.7% were treated with systemic steroids. 68.3% had Influenza vaccination currently, while only 49.6% were vaccinated before COVID-19 ($p < 0.001$). 25.4% declined vaccination currently whereas 31.6% declined before pandemics ($p < 0.001$). While 18.6% of the patients were not offered for vaccination before pandemics, only 6.2% were not offered currently. Doctors intervention towards vaccination was 58.4% before COVID-19, and 91.3% after pandemics ($p < 0.001$, CI 95% OR 0.699-0.895) Conclusion: COVID-19 changed health-care system globally and the awareness about respiratory tract viral infections and attitude towards Influenza vaccination improved not only among COPD patients but also among

doctors and health-care workers, which facilitates the strategies about prevention of infectious disease and beneficial effects in prognosis of chronic diseases.

Keywords: Influenza Vaccination, Covid-19 Pandemics, Copd Patients

Introduction

COPD is a chronic lung disease with airflow limitation. Exacerbations are strongly associated with worsening of airflow obstruction, hospitalization, impaired quality of life, disease progression and eventually death (1). It is a global health system problem with the increased health-care costs. As COPD patients are in the vulnerable high-risk group for influenza vaccination, the rates for seasonal flu vaccination remain low in this population. During COVID-19 pandemics, the importance of vaccination for respiratory viruses is highly emphasized in social and conventional media. This increased the awareness of COPD patients about influenza vaccination. We made a questionnaire for these patients about vaccination in the outpatient visit. Each exacerbation is a risk factor for future exacerbations in COPD patients (2). The viruses that are most effective in COPD exacerbations are influenza, rhino virus, and respiratory syncytial virus (3). Prevention of exacerbations triggered by viruses takes priority over treatment. GOLD, a nonprofit organization that provides annual strategy reports for COPD treatment and management, recommends annual influenza vaccination for COPD patients (4). Influenza vaccines have been shown to reduce influenza-related exacerbations, the total number of exacerbations, and mortality rates (5). The annual influenza vaccination target in the United States is 70%, but the desired target cannot be achieved (6). Not only infrastructural problems, but also vaccination awareness of patients and healthcare workers is an important factor in not reaching the desired level in influenza vaccination.

Method: This was a cross-sectional observational study which was conducted in a COPD outpatient clinic. The patients were questioned face-to-face about their vaccination status when they admitted to outpatient clinic after the COVID-19 lockdown finished. A face-to-face questionnaire was administered to 161 stable COPD patients regarding their influenza vaccination status. Patients were asked about their influenza vaccination status in 2019 and 2022, their attitudes towards vaccination and any changes, recommendations by health personnel to be vaccinated against influenza before the pandemic, and changes in the views of doctors about vaccination before the pandemic, at the outpatient clinic control. Demographic data of the patients, co-morbidities, smoking status, duration of COPD disease, living in a city or rural area were recorded. In pulmonary function tests performed according to ATS criteria, while the expected 1st second forced expiratory volume was FEV1 <80%, FEV1/FVC <70% was accepted as airway obstruction. GOLD staging was done according to %FEV1 values. FEV1 was evaluated as >80% GOLD 1, 50-79% GOLD 2, 30-49% GOLD 3, and <30 GOLD 4. The patients' emergency admission in the previous year, hospitalization in the hospital or intensive care unit, non-invasive mechanical ventilation and/or long-term oxygen therapy at home, and initiation of systemic steroids were examined. Those who were vaccinated against influenza in 2019 and 2022 were confirmed both by face-to-face inquiry and by learning from electronic records. The rates of refusal of the influenza vaccine by the patients before and after the pandemic, and the rates of the doctors recommending the influenza vaccine to the patients before and after the pandemic were questioned. Descriptive statistics for categorical variables were presented as frequency (percentage) and mean (standard deviation) for normally distributed numerical variables. P values were calculated using the independent t test, $p < 0.05$ was considered statistically significant. SPSS 2022 program was used for statistics.

Results: The study included 161 stable COPD patients with a mean age of 70.11 ± 8.37 years and a mean duration of COPD disease of 16.93 ± 6.71 years. Of these, 54.7% were men and 45.3% were women. While 51.6% were active smokers, 40.4% had quit smoking. While the most common comorbidity was ischemic heart disease 32.9%, it was followed by hypertension with 26.7%, congestive heart failure with 15.5%, diabetes with 13%, cerebrovascular disease with 4.3%, and chronic kidney failure with 3.1%. 47.8% were in GOLD 2 Stage and 28% were in GOLD 3 Stage. 75.2% of them lived in the city. In the previous year, 82.65% of the patients applied to the emergency department last year, 33.5% of them were hospitalized. 29.2% were given non-invasive mechanical ventilation at home, and 29.8% were given long-term oxygen therapy. 13.7% of them were hospitalized in the intensive care unit and 13.7%

of them were treated with systemic steroids. Demographic data of the patients are shown in Table-1.

While 68.3% of the patients were vaccinated for Influenza after the pandemic, only 49.6% were vaccinated before COVID-19 ($p<0.001$). Currently, 25.4% refused to be vaccinated, while 31.6% refused to vaccinate before the pandemic ($p<0.001$). While 18.6% of patients were not recommended to be vaccinated before the pandemic, only 6.2% of them were not currently vaccinated. Physicians' response to vaccination was 58.4% before COVID-19 and 91.3% after the pandemic ($p<0.001$, CI 95% OR 0.699-0.895). (Table-2)

Table 1: Demographic characteristics

Demographic characteristics	COPD patients(n=161)
Age(year)	70.12±8.38
Male	88(54.7%)
Female	73(45.3%)
Duration of disease(years)	16,94±6,71
Comorbidities	
-	7(4.3%)
Hypertension	43(26.7%)
Ischaemic heart disease	53(32.9%)
Congestive heart disease	25(15.5%)
Diabetes Mellitus	21(13.0%)
Cerebrovascular disease	7(4.3%)
Chronic kidney disease	5(3.1%)
FEV1% grading, GOLD stages	
	19(11.8%)
GOLD 1- FEV1>%80%	77(47.8%)
GOLD 2- FEV1>50%, <80%	45(28.9%)
GOLD 3- FEV1>30%, <50%	20(7.5%)
GOLD 4- FEV1 <30%	
Urban living	121(75.2%)
Emergency room visit	133(82.6%)
Hospitalization	54(33.5%)
NIMV treatment	47(29.2%)
LTOT at home	48(29.8%)
ICU admission	22(13.7%)
Systemic steroid use	77(47.8%)

Table 2: Influenza vaccination status of COPD patients before and after COVID-19

Characteristics	Pre-COVID	Post-COVID	Odd Ratio	p-value
Influenza vaccinated	80(49.6%)	110(68.3%)		<0.001
Not vaccinated	51(31.6%)	41(25.4%)		<0.001
Vaccination not offered	30(18.6%)	10(6.2%)		<0.001
Doctors' intervention	94(58.4%)	147(91.3%)	0.8(0.699-0.895)	<0.001

*Independent t test

Discussion: In this study, we observed that influenza vaccination rates were statistically significantly ($p<0.05$) increased in COPD patients compared to the pre-COVID-19 period. Pre-COVID-19 vaccine refusal rates of patients were also found to be significantly lower after the pandemic. The number of patients with COPD for whom influenza vaccination was not recommended by health personnel was also found to be decreased compared to the pre-pandemic period. The rate of doctors prescribing influenza vaccine to patients with COPD in the outpatient setting was significantly higher than before the pandemic.

Seasonal influenza is an acute respiratory disease that progresses with annual epidemics caused by influenza A or influenza B viruses (7). Vaccinating people in risk groups such as COPD is the main goal in preventing the spread of the epidemic (5). The COVID-19 disease, which is caused by a new coronavirus, SARS CoV-2 virus, started in China in December 2019 and spread rapidly all over the world and was declared a pandemic by the World Health Organization (8). In March 2020, T.C. The first case seen in our country was announced by the Ministry of Health(9). While SARS CoV-2 vaccine studies continue all over the world, the importance of vaccination in such an epidemic has been widely emphasized on all media platforms. This situation has brought forward the protection of pneumococcal and annual influenza vaccines for COPD exacerbations and hospitalizations for risky people with chronic respiratory diseases such as COPD (5). As a result of studies conducted in various countries, the fact that the severity and mortality of COVID-19 disease is lower in people who have been vaccinated with influenza has positively affected awareness of vaccination, especially for people in the risk group (10).

In our study, the number of exacerbations in COPD patients one year ago, the rate of admission to the emergency department (82.6%), indications for hospitalization (33.5%), and the need for admission to the intensive care unit (13.7%) were high. NIMV was started at home in 29.2% of the patients, and long-term oxygen therapy was started in 29.8%. Systemic steroid use was required in addition to their treatment in 47.8% of them. The progression of the disease with exacerbations, the fact that each exacerbation leads to subsequent exacerbations and increases mortality carries the necessity of vaccination as a non-pharmacological approach in the stable period in COPD disease as important as the treatment of the disease (4). The fact that patients are frequently exposed to news emphasizing the importance of vaccination during the pandemic, in visual and digital media, and hospitalization indications in exacerbations have led to increased awareness of vaccination for patients by showing the place of attacks developing with respiratory tract viruses for COPD in the course of their disease. There are studies showing that the main factor determining patients' belief in drugs is the patient-doctor relationship. Patients show a more adaptive tendency to get vaccinated when a doctor's recommendation is made (11). As seen in our study, as doctors' recommendations for vaccination increase, the rate of patients' refusal to be vaccinated decreases.

Conclusion: COVID-19 is a respiratory tract infection that has created permanent changes in the health system in our country and all over the world. The increased mortality, especially due to lung involvement, reminded once again the importance of protection from respiratory tract infections in patients with chronic lung diseases such as COPD, and increased the tendency to be vaccinated in COPD patients who did not accept influenza vaccination in previous years. The increase in the rate of doctors recommending vaccines to patients has also made patients more willing to be vaccinated.

References

1. Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med.* 2007;101:1305–1312. doi:10.1016/j.rmed.2006.10.012
2. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax.* 2004;59:387–395. doi:10.1136/thx.2003.008730
3. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1:115–120. doi:10.1513/pats.2306030
4. 2018 Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD

5. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2017;17:79. doi:10.1186/s12890-017-0420-8
6. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2016–2017 influenza season. *MMRW Recommend Rep*. 2016;65:1–52. doi:10.15585/mmwr.r6505a1
7. Ciblak MA, Platformu G. Influenza vaccination in Turkey: prevalence of risk groups, current vaccination status, factors influencing vaccine uptake and steps taken to increase vaccination rate. *Vaccine*. 2013;31:518–523. doi:10.1016/j.vaccine.2012.11.022
8. World Health Organization (WHO) Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 (11 March 2020)
9. Republic of Turkey Ministry of Health Updated COVID-19 National Guideline of Health Ministry of Turkey, Republic of Turkey Ministry of Health, Ankara, Turkey (2020)
10. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, Grisi S, Ferrer APS, Daubenberger C, et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evid Based Med*. 2020 Dec 11;bmjebm-2020-111549. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111549
11. BBC. News. Brocklehurst S. Why do the majority of NHS staff not get the flu vaccine? [Internet]. BBC; 2018 [cited 2020 Jul 22]. Available from: <https://www.bbc.com/news/uk-scotland-42634781>.

Nadir Görülen Bir Olgu Sunumu: Retrokaval Üreter

Uzman Dr. Kenan Yalçın
Tokat Medikal Park Hastanesi

Özet: On yedi yaşında erkek hasta sağ yan ağrısı ve sık tekrarlayan pyelonefrit atakları geçirme yakınması ile kliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesi ve laboratuvar incelemesi normaldi. İntravenöz pyelografisinde sağ üreter proksimal bölümünde kinkleşme ve dilatasyon bunun distalinde de darlık saptandı. Sağ üreter üst uçta darlık şüphesi ile hastaya üreterorenoskopi (URS) yapıldı ve kinkleşmeye kadar ki üreter lümeni içerisinde patolojik bulguya rastlanmadı. Double J konularak işleme son verildi. URS sonrası yapılan Kontrastlı Tomografi’de sağ böbrek pelvikalisial yapılarında grade 2-3 hidronefroz, sağ üreter proksimalinde dilatasyon, dilatasyonun distalinde darlık ve stentin retrokaval seyir izlediği gözlemlendi. Hastaya sağ retrokaval üreter tanısı konuldu. Sağ flank insizyon yapıldı. Üreterin vena cava inferior (VKİ) altında kalan segmenti kronik basıya bağlı incelmış ve daralmıştı. Bu alan çıkartıldı, double J yerleştirilerek üreteroüreterostomi yapıldı. Ameliyat sonrası süreçte komplikasyon gelişmeyen hasta operasyondan 3 gün sonra taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler: Üreter, Anomali, Retrokaval Üreter, Vena Kava

A Rare Case Report: Retrocaval Ureter

Abstract: 17 years old male patient applied to our clinic with complaints of right side pain and recurrent pyelonephritis attacks. Patient’s physical examination and lab examination were normal. Encystation and dilation in proximal part of the right ureter and an stenosis in the distal of it were detected in the intravenous pyelography. Ureterorenoscopy (URS) was implemented to the patient on suspicion of stenosis in upper end of the right ureter and no pathological result was found in the lumen of the ureter up to the kinking. The procedure was terminated by placing the Double J. In Contrast-enhanced tomography after URS, it was observed that there was grade 2-3 hydronephrosis in right kidney pelvicalyceal structures, dilatation in proximal part of right ureter, stenosis in the distal of dilatation and the stent pursued a retrocaval course. The patient was diagnosed with right retrocaval ureter. Right flank incision was implemented. Segment of the uriter remained under the inferior vena cava was thinned and narrowed due to chronic compression. This area was removed and ureteroureterostomy was implemented by placing the double J. The patient who did not evolve complications in the post-operative period was discharged 3 days after the operation.

Keywords: Ureter, Anomaly, Retrocaval Ureter, Vena Cava

INTRODUCTION

Retrocaval ureter is a rare congenital anomaly that occur in approximately 1 in 1000 live. births. It is 2.8 times more common in men than woman.^[1,2] Retrocaval ureter does not actually occurs due to a defect in the evolvment ureter but due to evolvmental flaw of the inferior vena cava (IVC). This anomaly occurs as a result of the subcardinal vein which is one of the veins forming IVC, not atrophying and proceeding. Although it is a congenital anomaly, symptoms usually emerge between the ages of 30-40.^[1] Patients complain of right side pain as a result of ureteral obstruction and hydronephrosis.^[3] Uriner system infection, hematuria and urinary system stone disease may also accompany.

In intravenous urograms (IVU), dilatation and “fish hook” appearance in the proximal of the obstructed

ureter, renal pelvis and calices are typical. Retrograde ureteropyelography, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) can also be used for diagnosis.

Asymptomatic patients without significant hydroureteronephrosis can be followed conservatively without the need for surgical treatment. Surgical treatment is applied in patients with symptomatic and impaired renal function. Although open surgery is the gold standard in the treatment of retrocaval ureter, open surgery has been replaced by laparoscopic treatment with the development and widespread use of minimally invasive laparoscopic interventions.^[4,5]

In this case, we present a case which we couldn't diagnose with the preoperative radiological imaging methods, couldn't proceed forward upon seeing encystation in the ureterorenoscopy (URS) method and diagnosed with retrocaval ureter in CT taken after the placement of double J stent for regression of hydronephrosis.

CASE REPORT

17 years old male patient applied to our clinic with complains of colic-like right side pain for about 1 year and right kidney infection several times. No apparent feature was detected in routine physical examination of the patient. There were no features on his resume. No feature was detected in the lab examination. In ultrasonographic examination of the urinary system grade 2-3 hydronephrosis was detected in the caliceal structures of right kidney. Kinking in proximal part of right ureter and dilation in front of the kinking was detected in the intravenous pyelography (Figure 1). Ureterorenoscopy (URS) was implemented on the patient with suspicion of stenosis at the upper end of right ureter. In ureterorenoscopy, no pathological stenosis or stone was observed inside the lumen. But there was an apparent kinking at the upper end of right ureter. This level couldn't be exceeded. 4.8 F double J catheter was inserted in the patient after the procedure. In Contrast-enhanced tomography after the URS it was observed that there was grade 2-3 hydronephrosis in right kidney pelvicalyceal structures, dilation in proximal part of right ureter, an stenosis in the distal of dilatation and the stent pursued a retrocaval course (Figure 2). Retrocaval course could be clearly seen in the direct uriner system graph (Figure 3). In the light of the current radiological results, open surgery was deemed suitable for the patient and right retroperitoneal area was reached with a right flank incision. It was observed that ureter intercrossed the IVC posteriorly at L3-L4 level in the retroperitoneum and returned to its normal anatomical position in front of IVC. Segment of the uriter remained under IVC was observed to be thinned due to chronic compression. For this reason, narrow segment of approximately 2-3 cm behind the IVC was removed. Ureterorenoscopy was implemented around the new 5 F double J catheter in normal anatomic position of the ureter in front of the IVC. Patient without complications was discharged 3 days after the operation. Double J catheter was removed by cystoscopy 6 weeks later the operation. In DUSG taken 2 days after the operation, kinking was observed to resolved completely (Figure 4). In 3rd month intravenous pyelography, dilatation was observed to regress in the calices and pelvis (Figure 5). No problem was observed in the patient whom we intermittently followed up for 10 years. Written notice was given to patients before diagnosis, treatment and case presentation and signed approval was obtained.



Figure 1: Fish hook image on the right in the preoperative IVP

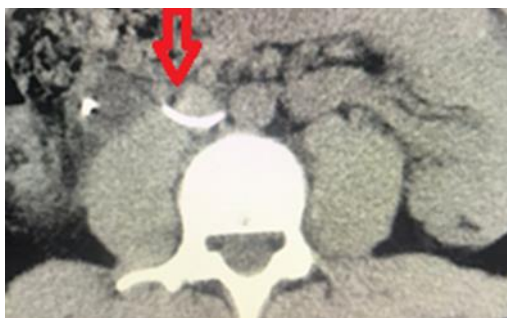


Figure 2: CT taken after the diagnostic URS (arrow: retrocaval course of the ureter)



Figure 3: D-J stent after diagnostic URS (arrow: retrocaval course of the ureter)



Figure 4: The image of the fully recovered state of the kinking



Figure 5: Image showing complete regression of hydronephrosis in postoperative IVP

DISCUSSION

Retrocaval ureter occurs as a result of the defect in atrophy of the right posterior cardinal vein from vein complex which constitutes infrarenal IVC. The term circumcaval ureter is also used due to ureter's course around the IVC. It is also defended that the term "preureteral vena cava" is more accurate since the real pathology is in the evolvement of IVC histopathologically.^[6]

Two different types were defined by Bateson and Atkinson according to their radiological appearances.^[7] Tip 1 form is more common and it progresses with advanced or moderate hydronephrosis, the ureter is compressed by IVC at the level of 3rd lumbar vertebra and radiologically gives fish hook image. In rarer type 2 form, it progresses with mild hydronephrosis and ureter makes a circular motion around the IVC. Patients with asymptomatic mild hydronephrosis can be followed up till they become symptomatic or evolve an increase in hydronephrosis.^[15]

Although IVF and retrograde ureterorenoscopy was used in the diagnosis, it is insufficient in demonstrating IVC anomalies and their anatomic vicinity with the ureter. CT is a noninvasive imaging method demonstrating ureter and IVC anomalies and their anatomic vicinity.^[8]

First surgical treatment of the retrocaval ureter was reported by Anderson and Hynes at 1949.^[9] Aim of the surgery is to cut the part compressed by IVC and re-anastomose the remaining ureter part in front of the IVC to the pelvis or ureter. As a result of the development of less invasive surgical techniques, open surgery has been replaced by laparoscopic and robotic surgical methods with advantages such as quick recovery, short hospital stay and good cosmetic results. First laparoscopic dismembered pyeloplasty was implemented by Baba et al.^[10] in 1994 with the help of 5 port transperitoneal approach within 560 minutes without any undesired side effects. In this study, operation times were quite long due to the difficulties in suture technique at the beginning and anastomosis was completed in 2.5 hours. First laparoscopic ureterorenoscopy was implemented by Matsuda et al.^[11] in 1994 with the help of 5 port within 450 minutes. Ramalingam and Selvarajan reported two cases in which they presented that removing suture is easier with transperitoneal approach and therefore anastomosis operation time is shortened with this method.^[12] The number of the reported cases increased in the upcoming years and the procedure was completed between 130-560 minutes without any complications with the least blood loss. In the case we presented, we preferred open surgery for technical reasons and did not had any blood loss to reduce hemoglobin level. Total operation time was 120 minutes.

With technological developments, robotic surgery has become actively usable in all areas of urology. First robot-assisted surgical treatment of retrocaval ureter in a child patient was reported by Gundeti et al.^[13] in 2006, and in an adult patient by Hemal et al.^[14] in 2008. In cases where it was shown that robot-assisted surgery can also be used in this disease, this method was emphasized not to have a advantage over laparoscopic surgery.^[13] It is stated that all surgical initiatives can be implemented without the need for a robot with similar success and undesired side effect rates in centers with experienced

laparoscopist.^[13] These developed technologies were not available in our clinic in 2001 when the surgery was implemented and open surgery method was preferred as our laparoscopic experience wasn't enough to do this case at that time (Figure 6).



Figure 6: Image of patient's open surgery incision

CONCLUSION

To be able to diagnose retrocaval ureter, first of all this disease should be suspected. It is quite difficult to define the ideal surgical treatment for retrocaval ureter, which is a rare disease. Less invasive methods have superiorities such as better cosmetic image, shorter hospital stay, less pain after the operation, less use of analgesic and return to normal life in a shorter time. But it should not be forgotten that success of the techniques implemented is directly proportional to the experience of the surgeon.

REFERENCES

1. Zhang XD, Hou SK, Zhu JH, Wang XF, Meng GD, Qu XK. Diagnosis and treatment of retrocaval ureter. *Eur Urol* 1990;18:207-10.
2. Rubinstein I, Cavalcanti AG, Canalini AF, Freitas MA, Accioly PM. Left retrocaval ureter associated with inferior vena cava duplication. *J Urol* 1999;162:1373-4.
3. Considine J. Retrocaval ureter. A review of the literature with a report of two new cases followed for fifteen years and two years retrospectively. *Br J Urol* 1966;38:412-23.
4. Soundappan SV, Barker AP. Retrocaval ureter in children: a report of two cases. *Pediatr Surg Int* 2004;20:158-60.
5. Bhandarkar DS, Lalmalani JG, Shivde S. Laparoscopic ureterolysis and reconstruction of a retrocaval ureter. *Surg Endosc* 2003;17:1851-2.
6. Rigatti P. Circumcaval Ureter: 2006 Update. *Eur Urol* 2006;5:441-3.
7. Bateson EM, Atkinson D. Circumcaval ureter: a new classification. *Clin Radiol* 1969;20:173-7.
8. Singh DD, Sanjeev P, Sharma RK. Spiral CT evaluation of circumcaval ureter (retrocaval ureter). *Ind J Radiol Imag* 2001;11:83-4.
9. Anderson JC, Hynes W. Retrocaval ureter; a case diagnosed pre-operatively and treated successfully by a plastic operation. *Br J Urol* 1949;21:209-14.
10. Baba S, Oya M, Miyahara M, Deguchi N, Tazaki H. Laparoscopic surgical correction of circumcaval ureter. *Urology* 1994;44:122-6.
11. Matsuda T, Yasumoto R, Tsujino T. Laparoscopic treatment of retrocaval ureter. *Eur Urol* 1996;29:115-8.
12. Ramalingam M, Selvarajan K. Laparoscopic transperitoneal repair of retrocaval ureter: report of two cases. *J Endourol* 2003;17:85-7.

13. Gundeti MS, Duffy PG, Mushtaq I. Robotic-assisted laparoscopic correction of pediatric retrocaval ureter. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006;16:422-4.
14. Hemal AK, Rao R, Sharma S, Clement RG. Pure robotic retrocaval ureter repair. *Int Braz J Urol* 2008;34:734-8.
15. Ahmed M, Alhassan A, Sadiq M, et al. Variable presentation of retrocaval ureter: Report of four cases and review of literature. *Niger Postgrad Med J*. 2017; 24: 126.



Endoskopik Perkütan Nefrolitotripsisi Kolon Yaralanmasında Öngörü Modeli 112 Vakalık Deneyimimiz

Uzman Dr. Cemil Kutsal

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: Perkütan nefrolitotripsisi(PNL) 2 cm üzeri böbrek taşlarında Avrupa Üroloji Klavuzlarında 1. Derecede önerilen yöntemdir. Kolon yaralanması PNL'nin nadir görülen ciddi bir komplikasyonudur ve böb reğ e perkütan giriş sırasında olmaktadır. Amaç: Kliniğimize özgü uyguladığımız ve daha erken tanı koyabileceğimizi düşündüğümüz nefrostografi tekniğiyle, olgumuzda saptadığımız kolon perforasyonunu vaka serimizle tartışmayı planladık. Yöntem: Standart PNL işlemi uyguladığımız 112 olguda kendi geliştirdiğimiz nefrostografi tekniğini uyguladık sadece bir olguda kolon perforasyonunu tespit ettik.Olgu 72 yaşında kadın hastada sağ böbreğinde renal pelviste 3x4 cm'lik taş izlendi. Hastaya standart böbrek alt posterior kalikse akses sağlanarak 30 Fr kadar sıralı dilatasyon yapıldı. Böbrek toplayıcı sistemine girilerek taştan temizlendi. Perkütan iğnesi isteğimiz dışı işlemin başında kolonu delerek böbreğin içine giriş sağlamıştı ve kolonla birlikte böbrek dilate edilmişti. Kendi geliştirdiğimiz tekniğe uygun olarak operasyon için yerleştirdiğimiz Renal Sheat içinden ikinci bir 10 Fr'lik beslenme tüpü yerleştirdi. Tekniğe uygun olarak beslenme tüpü geri çekilirken devamlı kontrast madde verildi ve seri çekimler yapıldı. Beslenme tüpünün böbrekten çıkıp sağ çıkan kolon içine girmesi nedeniyle kontrast madde kolon içine dolmaya başladı ve skopide görüntülendi. Sonuç:Nefrostomi tüpünün toplayıcı sistem içinde olması nedeniyle kolon yaralanması işlem esnasında fark edilmeyebilir.Bizim geliştirdiğimiz nefrostografi tekniği ile kolona kontrast maddenin geçtiği izlendi. Geliştirdiğimiz bu yöntemle kolon yaralanmasının perop tespit edilerek erken müdahale edilebileceğini inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kolon,perforasyonu,pnl

Our 112-Case Experience With Endoscopic Percutaneous Nephrolithotripsy Prediction Model in Colon Injury

Abstract: Percutaneous nephrolithotripsy (PNL) is the 1st grade recommended method in European Urology Guidelines for kidney stones larger than 2 cm.Colon injury is a rare serious complication of PNL and occurs during percutaneous access to the kidney.Aim:We planned to discuss the colonic perforation that we detected in our case with our case series, with the nephrostography technique that we applied specific to our clinic and that we thought could diagnose earlier.Method: We applied the nephrostography technique we developed in 112 cases in which we applied the standard PNL procedure, and we detected colonic perforation in only one case. Case A 72-year-old female patient had a 3x4 cm stone in the renal pelvis in her right kidney. A sequential dilatation of 30 Fr was performed by providing standard kidney access to the lower posterior calyx of the patient.The kidney was removed from the stone by entering the collecting system. The percutaneous needle had involuntarily pierced the colon at the beginning of the procedure and provided access to the kidney, and the kidney was dilated together with the colon.A second 10 Fr feeding tube was inserted through the Renal Sheat, which we placed for the operation in accordance with the technique we developed.In accordance with the technique, while the feeding tube was withdrawn, continuous contrast material was given and serial shots were taken.As the feeding tube came out of the kidney and entered the surviving colon, the contrast material started to fill into the colon and was visualized on the scopy.Conclusion:Because the nephrostomy tube is in the collecting system, colon injury may not be noticed during the procedure.With the nephrostography technique we developed, it was observed that the contrast agent passed into the colon.We believe that with this method we have developed, colon injury can be detected early and intervened early.

Keywords: Colon,perforation,pnl

Giriş

Perkütan nefrolitotomi (PCNL), Avrupa Üroloji Klavuzlarına göre 2cm üzerinde taşlarının tedavisinde kullanılan standart, güvenli ve etkili bir yöntemdir. PCNL ilk olarak Fernstrom ve Johansson tarafından 1976'da tanımlanmıştır. ¹ Çeşitli literatürle taşsızlık oranı %95 lere kadar bildirilmektedir. ²

PCNL çok deneyimli merkezlerde yapılsa bile ölümle sonuçlanan daha ağır koşullara kadar geniş bir yelpazede komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonları Clavien-Dindo sınıflandırma sistemine göre kategorize edilmiştir. PCNL ile ilişkili komplikasyonların insidansını incelediğimizde; ateş% 10.8, transfüzyon% 7, torasik komplikasyon % 1.5, sepsis% 0.5, organ hasarı% 0.4, embolizasyon% 0.4, ürinom % 0.2 ve ölüm% 0.05 bildirilmektedir ²

Kolon yaralanmasında erken tanı ve uygun tedavi çok önem arzeder. Tanı çoğu zaman erken konulamamaktadır. Tedavi edilmez ise; özellikle intraperitoneal kolon yaralanmaları peritonit, sepsise ve ölümle neden olabilir³.

Pratiğimizde standartlardan farklı olarak kliniğimize özgü uyguladığımız ve daha erken tanı koyabileceğimizi düşündüğümüz 112 vaka üzerinde uyguladığımız nefrostografi tekniğini sunmayı planladık. Bu 112 vaka içinde 1 hastada perop saptadığımız kolon perforasyonu gelişmişti.

Materyal –Metod

112 vakamızda uyguladığımız yöntemle sadece bir vakada kolon yaralanmasını tespit ettik. Tüm hastalar preop kontrastlı görüntüleme yapıldı. Retrorenal kolonu olan olgular diğer başka operasyon yöntemleri ile değerlendirildi. Erkek hasta n=53 Kadın hasta sayısı n=59 idi. Yaş ortalaması 57 ± 36 idi. Kiloların ortalaması 86 ± 10 idi. Operasyon süresi $2,3 \pm 1,4$ saat izlendi. Kadın ve erkekler arasında istatistiki olarak anlamlı fark izlenmedi. Geliştirdiğimiz yöntemle göre nefrostomi tüpünün içinden ikinci bir besleme sondası takıldı. (Şekil 1) Daha sonra eş zamanlı devamlı kontrast verilerek seri çekimler yapıldı. Şekil(2-3)

Kolon yaralanması olan olgu; 72 yaşında kadın hasta sağ yan ağrısı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenede sağ kostovertebral açıda hassasiyet görüldü. Özgeçmişinde; Peptik ülser perforasyonu nedeniyle opere, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) ve Tip2 diyabet tespit edildi. Biyokimyasal analizlerinde glikoz, 162 mg / dL; kreatinin, 1.2 mg / dL; üre, 47 mg / dL değerleri dışında normal izlendi. İdrar kültürü steril olarak tespit edildi. Hasta sigara içmiyordu. Vücut kitle indeksi 38 idi. Bilgisayarlı Tomografi (BT)retrorenal kolon izlenmedi. (Resim 4-5)Sağ böbrek renal pelviste 3x4 cm'lik taş izlendi. Hastaya standart prone pozisyonunda PCNL plandı.

Hastaya gerekli operasyon hazırlıklarından sonra endoüroloji masasında (Modularis Uro,Siemens) endotrakeal entübasyonu takiben genel anesteziyi takiben litotomi pozisyonunda 20 Fr sistoskop (Karl Storz) ve endovizyon seti (Telecam SL kamera, Karl Storz GmbH&Co.-Tuttingen; Sony Color Pal-Secam monitör, The Sony Corp. Tokyo) ile mesaneye ulaşıldı ve taşın bulunduğu böbreğin ureter orifisinden 6 Fr ureter kateteri (90 cm; Mikrovaziv-Boston Scientific-Boston) böbrek pelvisine kadar portable floroskopi cihazı (Turay SM TRY-35/50 D) yardımıyla ilerletilerek bırakıldı. Daha sonra 16 Fr Foley üretral kateter yerleştirildi ve ureter kateteri foley'e ipek sütürlerle tespit edildi.

Daha sonra hasta prone pozisyonuna alındı. Kosta altında daha uygun pozisyona gelmesini sağlamak için karın üst bölgesi bir rulo ile desteklendi ve hasta bel bölgesinden ameliyat masasına tespit edildikten sonra ameliyat bölgesi %10'luk povidon iodide solusyonu ile boyandı ve steril örtüldü. Portable fluoroskop yardımıyla taş tespit edilip, bu esnada ureter kataterinden radyo opak madde (ioheksol) verildi. Uygun olan alt pol böbrek kaliksine perkütan giriş iğnesiyle (Percutaneous Acces Needle 18 Gauge- Mikrovaziv-Boston Scientific-Boston) girildi. İdrar drenajını gördükten ve doğru kalikte olduğuna karar verildikten sonra iğne içerisinden klavuz tel (Amplatz Guidewire, 0,038 inch, J tip; Mikrovaziv-Boston Scientific-Boston) geçirilerek toplayıcı sisteme ulaşım sağlandı. Klavuz tel yerinde bırakılarak perkütan giriş iğnesi dikkatlice çıkarıldı, telin giriş noktasındaki cilt bir bistüri yardımıyla bir santimetre kesildi, genişletici set (Amplatz Renal Dilatatör Set; Mikrovaziv-Boston Scientific-Boston) malzemeleri klavuz tel üzerinden sıralı şekilde böbreğe giriş noktası 30 Fr'e kadar genişletildi. Bu şekilde cilt ile böbrek arasında bir nefrostomi yolu elde edilmiş oldu. İkinci bir klavuz tel diğer klavuz telin yanından "güvenlik teli" olarak yerleştirildi. Yolun sürekli açık kalmasına yönelik her iki ucu açık bir kılıf (Amplatz Renal Sheat 34Fr X 17 cm; Mikrovaziv-Boston Scientific-Boston)

son 30 Fr'lik dilatatörün üstünden kalikse yerleştirildi. Böbrek içerisinde endoskopik görüntülenmesini sağlamak amacıyla 24 Fr nefroskop (Karl Storz GmbH&Co.-Tuttingen) ve sistoskopiye kullanılan endovizyon seti kullanıldı. Litotriptör (Elmed Vibrolith Plus Kombi) yardımıyla floroskopi klavuzluğunda böbrek içerisinde taşlar framente edildi. Kılıfın içerisinde geçebilecek boyuttaki taşlar, taş tutucularla (Grasping Forceps, Karl Storz GmbH&Co.-Tuttingen) yakalanarak dışarı alındı.

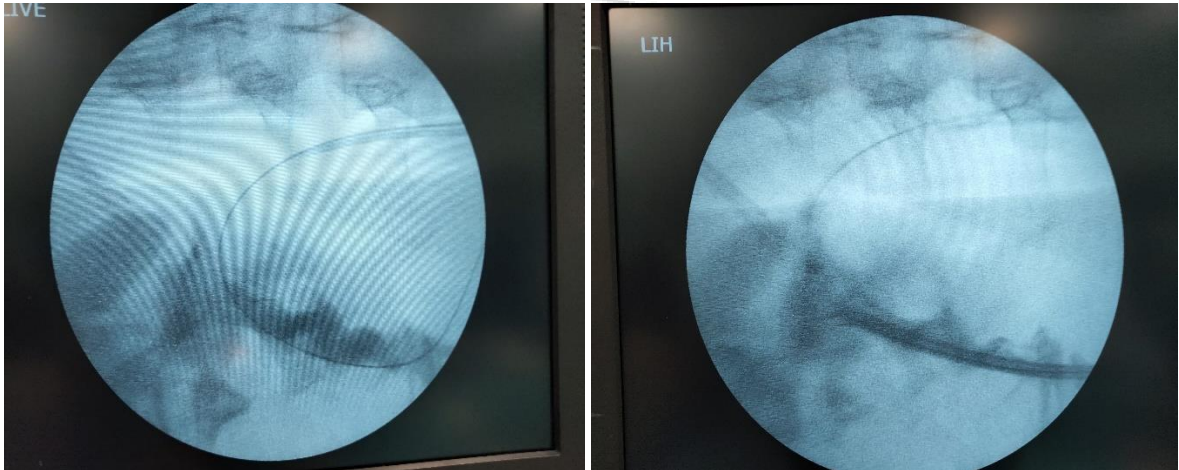
Böbreğin taştan temizlendiği nefroskopik ve floroskopik olarak kontrol edilip standart Tüplü PCNL'de kılıf içerisinde böbrek kaliksine 22 Fr foley sonda, modifiye edilerek yerleştirildi. Foley sondanın içinden opak madde verilerek toplayıcı sistem bütünlüğü ve ekstrasvazasyon kontrol edildi. Daha sonra kendi geliştirdiğimiz ve standart uyguladığımız teknikte ikinci bir 10 Fr'lik beslenme tüpü Amplatz Renal Sheat içinden gönderildi. Beslenme tüpünün içinden kontrast madde çok yavaş verilirken sheatle birlikte geri çekildi. İşlem esnasında seri çekilen skopi görüntülerinde kontrast maddenin kolona geçtiği izlendi. (Resim 6) Hastada kolon perforasyonu olduğu düşünülerek tanıyı doğrulamak için perop bilgisayarlı tomografi çekildi. Kontrast maddenin çıkan kolon da ve periton içine geçtiği izlendi. (Resim7-8) Genel cerrahi tarafından yapılan konsültasyon sonucunda intraperitoneal kolon perforasyonu tanısı konularak eksplorasyon kararı alındı.

Hastaya yapılan laparatomide sağda çıkan kolonda intra peritoneal yaklaşık 1,5 cmlik perforasyon izlendi. Genel cerrahi tarafından primer anastomoz yapıldı. Sağ böbrekte nefrostomi ve 2 adet batın dreni ile operasyon tamamlandı. Postop takiplerde sorunsuz geçiren hasta 7.günde stone free ve cerrahi şifa ile taburcu edildi. Postop 1.ayda sorunsuz izlendi.(Resim 9)

Resim 1: Nefrostomi tüpünün içinden ikinci bir besleme sondası yerleştirme



Resim 2-3: Kontrast madde verilirken yapılan seri çekimler



Resim 4 ve Resim 5: Preop BT görüntüleri



Resim 6: Nerostografi tekniğimizle kolon görüntülenmesi kolon içi kontrast madde



Resim 7: Perop BT batın ve kolon içi kontrast madde



Resim 8: Postop görüntüler



LightSpeed VCT 00480599 A225 AVICENNA 000015
 Rx: 1745 Acc Num: PTK4000002767
 Rev: 2 PATNA, GUN
 RO: 1202.75 F: 70 624085429
 DO: 209 DOB: Jan 01 19
 DOFV 45.0cm Feb 08 20
 STRND/*

RV 120
 mA 500
 kVp 120kV 18.0
 HFOV 50.0cm Large Body

sonuçlanabilir. Olgumuzda kendi geliştirdiğimiz nefrostografi yöntemiyle operasyon esnasında erken kolon yaralanması tanısı konulmuştur. Bilgisayarlı tomografi ile intraperitoneal kolon perforasyon tanısı doğrulandığı için eksplorasyon kararı alınmıştır. Burda kolostomi yerine sağ çıkan kolonda basınç yüksekliği ve yaralanmanın boyutu nedeniyle sağ hemikolektomi+ anastomoz işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu sayede hasta kolostomi açılmadan tek seansta onarım işlemi gerçekleştirilmiştir. Kolostominin kapatılması için ikinci bir ameliyatın gerekliliği hastalara, hasta yakınlarına ve cerrahlara maddi ve manevi yük getirmektedir.

Sonuç

PCNL sonrası kontrol için sıklıkla nefrostomi tüpünden kontrast madde verilmektedir. Nefrostomi tüpünün toplayıcı sistem içinde olması nedeniyle çoğunlukla sadece toplayıcı sistem görüntülenmektedir. Bu sebeble kolon yaralanması işlem esnasında fark edilmeyebilir.

Bizim geliştirdiğimiz nefrostografi tekniği ile ikinci bir 10 Fr'lik beslenme tüpü, akses sheet içinden nefrostomi tüpünün yanına yerleştirildi. Bu yerleştirilen tüp yavaşça geri çekilirken beraberinde sürekli kontrast madde verildi ve eşzamanlı seri skopi çekimleri yapıldı. Bu görüntülerde kolona kontrast maddenin geçtiği izlendi. Geliştirdiğimiz bu yöntemle kolon yaralanmasının perop erken tespit edilebileceğini gösterdik.

Kaynaklar

1. Fernstrom I, Johansson B. Perkütan piyelolitotomi. Yeni bir ekstraksiyon tekniği. Scand J Urol Nephrol. 1976; 10:257–259.
2. Michel MS, Trojan L, Rassweiler JJ. Perkütan nefrolitotomi komplikasyonları. Eur Urol. 2007; 51 : 899–906.
3. Traxer O. Management of injury to the bowel during percutaneous stone removal. J Endourol. 2009;23(10):1777-80.
4. El-Nahas AR, Shokeir AA, El-Assmy AM, Shoma AM, Eraky I, El-Kenawy MR, et al. Colonic perforation during percutaneous nephrolithotomy: study of risk factors. Urology. 2006;67(5):937-41.
5. Arun Rai MD, Zachary Kozel MD, Alan Hsieh MD, et al. Journal of endourology case reports 2020 DOI: 10.1089/cren.2020.0058
6. Akbulut F, Tok A, Penbegul N, et al. Colon perforation related to percutaneous nephrolithotomy: from diagnosis to treatment. Urolithiasis. 2015;43(6):521-6.
7. Le Roy AJ, Williams HJ, Bender CE, et al. Colon perforation following percutaneous nephrostomy and renal calculus removal. Radiology 1985;155: 83-85.
8. Wolf JS. Management of intra-operatively diagnosed colonic injury during percutaneous nephrolithotomy. Tech Urol 1998;4: 160-164
9. Assimos DG, et al. Complications of stone removal. In: AD Smith, GH Badlani, DH Bagley, et al. editors. *Smith's Textbook of Endourology*. St Louis, MO: Quality Medical Publishing; 1996. pp. 298–308.
10. Segura JW, Patterson DE, LeRoy AJ, et al. Percutaneous removal of kidney stones: review of 1,000 cases. J Urol. 1985;134:1077–1081.

HIV Pozitif Bireylerde Covid-19 Pandemisi Döneminde Mortalitenin İrdelenmesi

Uzman Dr. Bülent Kaya
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi

Özet: AMAÇ 2020 Mart ayında başlayan COVID-19 pandemisi rutin sağlık hizmetlerini sekteye uğratmıştır. Kasım 2021'e kadar erişkin HIV polikliniklerinde sınırlı hizmet verildiğinden bu süreçte takip edilemeyen hastalarda gelişen mortalite nedenleri öğrenilmek istendi. GEREÇ VE YÖNTEM Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Erişkin HIV Polikliniği'nde Kasım 2021'e kadar takipte olan 373 hasta telefon ile aranarak hastaneye davet edildi. Onaltı (%4,29) hastanın öldüğü anlaşıldı. Ölen on hastanın yakınları ile görüşüldü. Beş hastaya ulaşılamadı, hastane sistemi üzerinden verileri değerlendirildi. Bir hastanın cinsel partneri de takipli HIV pozitif hastamız olduğundan bilgilerine bu hasta aracılığı ile ulaşıldı. Ölen tüm hastaların ölüm nedenleri belirlendi. BULGULAR Mart 2020 ile Kasım 2021 tarihleri arasındaki yirmibir aylık dönemde anti-HIV testi pozitif olup hastanemize başvuran dört hasta (%25) ilk iki haftada kaybedildi. Ortak özellikleri hepsinin CD4 düzeyleri çok düşük olması (<10) ve ileri evre AIDS hastaları olmalarıdır. Üç hasta kendi isteği doğrultusunda hastaneye geç başvurmuştur. Bir hasta da pandemi dolayısı ile sağlık hizmetine ulaşımında zorluk çektiğini beyan etmiştir. Dört hastanın (%25) lenfoma nedeni ile üç hastanın (%18,75) myokard enfarktüsü (MI), birer hastanın (%6,25) da akciğer kanseri, kolon kanseri, Kaposi Sarkomu ve beyindeki arteriyo-venöz malforme damarların yırtılması sonucu beyin kanaması nedeni ile öldüğü anlaşıldı. Bir hasta da kendi iradesi ile tedaviyi bırakıp ölmüştür. Hiçbir hastamız COVID-19 hastalığı nedeni ile ölmemiştir (Tablo-1). Onaltı hastanın yedisinde (%43,75) ölüm sebebi maligniteler olup tanıları pandemi öncesinde konulmuş ve kemoterapileri başlamıştı. Bu süreçte kemoterapilerinde bir aksaklık olmadı. Maligniteler arasında %57,14 (n=4) ile lenfomalar en sık görüleniydi. SONUÇ Pandeminin yoğun yaşandığı süreçte en fazla etkilenen birim sağlık sektörü olmuştur. Özellikle kronik hastalığı olan COVID-19'a yakalanan hastalarda morbidite ve mortalite daha fazla görülürken HIV hastalarımızda morbiditeye nadiren sebep oldu, mortaliteye ise sebep olmadı.

Anahtar Kelimeler: Hiv, Covid-19, Mortalite

AMAÇ

2019 yılı sonlarında Çin'in Wuhan bölgesinden başlayıp tüm dünyaya yayılan ve solunum semptomları yaparak ölüme sebep olan etkenin 31.12.2019 tarihinde yeni bir viral etken olduğu anlaşıp SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı. Ülkemizde ilk vakalar Mart 2020 tarihinde görülmeye başlandı. Tüm dünyada olduğu gibi hastaneler acil durumlar dışında pandemiyi yönetmeye ağırlık verdi. Mart 2020 tarihinden itibaren hastanemizdeki "Erişkin HIV Polikliniği" de bu nedenle hasta kabul edemedi. Kasım 2021'e kadar polikliniklerde sınırlı hizmet verildiğinden bu süreçte takip edilemeyen hastalarda gelişen mortalite nedenleri öğrenilmek istendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Erişkin HIV Polikliniği'nde Kasım 2021'e kadar takipte olan 373 hasta teker teker aranarak hastaneye davet edildi. Onaltı (%4,29) hastanın öldüğü anlaşıldı. Ölen on hastanın yakınları ile görüşüldü. Beş hastaya ulaşılamadı, hastane sistemi üzerinden verileri değerlendirildi. Bir hastanın cinsel partneri de takipli HIV pozitif hastamız olduğundan bilgilerine bu hasta aracılığı ile ulaşıldı. Ölen tüm hastaların ölüm nedenleri belirlendi.

BULGULAR

Mart 2020 ile Kasım 2021 tarihleri arasındaki yirmibir aylık dönemde anti-HIV testi pozitif olup hastanemize başvuran dört hasta (%25) ilk iki haftada kaybedildi. Bu hastaların tümüne doğrulaması yapılmadan, HIV-RNA sonuçları çıkmadan diğer hastalarda olduğu gibi başvurdıkları ilk gün anti-retroviral tedavi başlandı. Ortak özellikleri hepsinin CD4 düzeyleri çok düşük olması (<10) ve ileri evre AIDS hastaları olmalarıdır. Üç hasta kendi isteği doğrultusunda hastaneye geç başvurmuştur. Bir hasta da pandemi dolayısı ile sağlık hizmetine ulaşımında zorluk çektiğini beyan etmiştir.

Dört hastanın (%25) lenfoma nedeni ile üç hastanın (%18,75) myokard enfarktüsü (MI), birer hastanın (%6,25) da akciğer kanseri, kolon kanseri, Kaposi Sarkomu ve beyindeki arteriyo-venöz malforme damarların yırtılması sonucu beyin kanaması nedeni ile öldüğü anlaşıldı. Bir hasta da kendi iradesi ile tedaviyi bırakıp ölmüştür. Hiçbir hastamız COVID-19 hastalığı nedeni ile ölmemiştir (Tablo-1).

Onaltı hastanın yedisinde (%43,75) ölüm sebebi maligniteler olup tanıları pandemi öncesinde konulmuş ve kemoterapileri başlamıştı. Bu süreçte kemoterapilerinde bir aksaklık olmadı. Maligniteler arasında %57,14 (n=4) ile lenfomalar en sık görüleniydi.

Tablo-1: HIV Pozitif Hastaların Mortalite Nedenleri

Nedenler	Sayı	%
AIDS Tükenmişlik Sendromu	4	25
Lenfoma	4	25
MI	3	18.75
Akciğer CA	1	6.25
Kolon CA	1	6.25
Kaposi Sarkomu	1	6.25
AV Malformasyon	1	6.25
Tedaviyi Bırakma	1	6.25

SONUÇ

Pandeminin yoğun yaşandığı süreçte en fazla etkilenen birim sağlık sektörü olmuştur. Özellikle kronik hastalığı olan COVID-19'a yakalanan hastalarda morbidite ve mortalite daha fazla görülürken HIV hastalarımızda morbiditeye nadiren sebep oldu, mortaliteye ise sebep olmadı. Onaltı hastanın birinde (%6,25) sağlık hizmetine ulaşımında zorluk nedeni ile başvurusu gecikmiştir. COVID-19 pandemisi dünyanın yaşadığı ilk pandemi olmayıp son da olmayacaktır. Tüm ülkelerin bir pandemi planlarının olması gerekmektedir.

İnvaziv Duktal Meme Kanseri Hastalarında Preoperatif 18f-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi İncelemesinde Kemik Metastazı Varlığı ve Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Parametreler ile Korelasyonu

Dr. Öğretim Üyesi Seyit Ahmet Ertürk

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Özet: **GİRİŞ:** Meme kanseri günümüzde her yıl 2 milyon yeni tanı hasta ile en çok tanı konulan kanser çeşididir. Meme kanseri çeşitli histolojik alt tiplere sahiptir. Bunlardan bazıları invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom ve mikst tip duktal/lobüler karsinom, metaplastik karsinom, müsinöz karsinom, tübüler karsinom, medüller karsinom ve papiller karsinom olarak sıralanabilir. Meme kanseri ayrıca çeşitli moleküler alt tiplere ayrılmaktadır. Bunların başlıcaları luminal A, luminal B, Her-2 ekspresyonu gösteren alt tip ve bazal alt tip olarak sıralanabilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız operasyon öncesi primer evreleme için FDG-PET/BT tetkiki yapılmış meme invaziv duktal karsinom hastalarında kemik metastazı açısından histopatolojik ve immunohistokimyasal veriler ile FDG-PET/BT görüntülerinde elde edilen bulguları karşılaştırmaktır. **MATERYAL VE METOD:** Bu retrospektif çalışmada meme invaziv duktal karsinom tanısı konulmuş 23 hasta yer almaktadır. FDG-PET/BT görüntüleri hibrid PET/BT tarayıcısı ile elde olunmuştur. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizler SPSS (Ver 16.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Testler sırasında $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Histopatolojik inceleme için hastalara ait seçilen parafin bloklardan kesitler 3 mikrometre kalınlığında alınarak değerlendirme yapıldı. Değerlendirmeler patoloji uzmanı tarafından yapılmıştır. **SONUÇ:** 23 hastadan tamamı kadın cinsiyete sahipti. Hastaların ortalama yaşı 58,1 idi. Hastaların 2'si (%8,7) grade 1, 10'u (%43,5) grade 2, 11'i (%47,8) grade 3 idi. Hastalardan 7'si (%30,4) ER(-), 16'sı (%69,6) ER(+) idi. Hastalardan 6'sı (%26,1) PR(-), 17'si (%73,9) PR(+) idi. Hastalardan 13'ü (%56,5) cErbB2(-), 10'u (%43,5) cErbB2(+) idi. Hastalarımızın ortalama ER yüzdesi %63,04 iken, ortalama PR yüzdesi %46,59 idi. Hastalardan 13'ü (%56,5) cErbB2(-), 2'si (%8,7) cErbB2 1+, 4'ü (%17,4) cErbB2 2+, 4'ü (%17,4) cErbB2 3+ idi. Hastalardan 13'ünde (%56,5) PET/BT incelemesinde uzak metastaz saptanmaz iken, 10'unda (%43,5) PET/BT incelemesinde uzak metastaz saptanmıştır. Uzak metastaz saptanan hastalardan 8 hastada kemik metastazı mevcut iken, bunlardan 2'si litik karakterde, 3'ü sklerotik karakterde ve 3'ü mikst karakterde idi. ER(+) hastaların 7'sinde (%43,7) FDG PET/BT'de kemik metastazı saptanırken, ER(-) hastaların 1'inde (%16,6) FDG PET/BT'de kemik metastazı saptanmıştır ($p=0.240$). PR(+) hastaların 7'sinde (%41,1) FDG PET/BT'de kemik metastazı saptanırken, PR(-) hastaların 1'inde (%20) FDG PET/BT'de kemik metastazı saptanmıştır ($p=0.387$). cErbB2(+) hastaların 4'ünde (%44,4) FDG PET/BT'de kemik metastazı saptanırken, cErbB2(-) hastaların 4'ünde (%30,7) FDG PET/BT'de kemik metastazı saptanmıştır ($p=0.512$).

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Pet/bt, İnvaziv Duktal Karsinom, Fdg, Kemik Metastazı

GİRİŞ

Meme kanseri günümüzde her yıl 2 milyon yeni tanı hasta ile en çok tanı konulan kanser çeşididir. Aynı zamanda dünya çapında kadınlarda en sık ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda en sık 2. ölüm nedenini meme kanseri oluşturmaktadır. Meme kanseri yaygın mammografi tarama programları sayesinde sıklıkla tarama sırasında saptanmakla birlikte hastaların yaklaşık %15'i memede ele gelen kitle şikayeti ile başvurmaktadır.

Meme kanseri çeşitli histolojik alt tiplere sahiptir. Bunlardan bazıları invaziv duktal karsinom, invaziv

lobüler karsinom ve mikst tipi duktal/lobüler karsinom, metaplastik karsinom, müsinöz karsinom, tübüler karsinom, medüller karsinom ve papiller karsinom olarak sıralanabilir. Bu alt tiplerden en sık görüleni invaziv duktal karsinom olup, invaziv lezyonların yaklaşık %70-80'ini oluşturmaktadır.

Meme kanseri ayrıca çeşitli moleküler alt tiplere ayrılmaktadır. Bunların başlıcaları luminal A, luminal B, Her-2 ekspresyonu gösteren alt tip ve bazal alt tip olarak sıralanabilmektedir. Meme kanserlerinin en sık alt moleküler tipi olan luminal tipte östrojen reseptör ekspresyonu mevcuttur. HER-2 ekspresyonu gösteren alt tip tüm meme kanserlerinin yaklaşık olarak %10-15'ini oluşturmakta olup, sıklıkla östrojen ve progesteron reseptörü eksprese etmezler. Bazal alt tip ise östrojen, progesteron ve HER-2 ekspresyonu göstermeyen hücrelerden meydana gelmektedir.

Meme kanser hastalarında evreleme, yeniden evreleme ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde görüntüleme çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu amaçla ultrason, MR, tomografi ve mammografi sıklıkla kullanılmasına karşın, bu tetkiklere ek olarak hastalarda moleküler bir görüntüleme yöntemi olan F-18 FDG PET/BT çok önemli katkılar sunabilmektedir. Bu tetkik sırasında elde olunan maksimum standardize uptake değeri (SUVmax), metabolik tümör hacmi (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi parametreler ile tümör metabolik aktivitesine ait çok önemli veriler elde edilebilmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız operasyon öncesi primer evreleme için FDG-PET/BT tetkiki yapılmış meme invaziv duktal karsinom hastalarında kemik metastazı açısından histopatolojik ve immunohistokimyasal veriler ile FDG-PET/BT görüntülerinde elde edilen bulguları karşılaştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Hasta Popülasyonu

Bu retrospektif çalışmada meme invaziv duktal karsinom tanısı konulmuş 23 hasta yer almaktadır. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alınmış olup, çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapılmıştır. Hastaların tıbbi kayıtları, PET/BT bulguları ve histopatolojik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

FDG PET/BT protokolü

FDG-PET/BT görüntüleri hibrid PET/BT tarayıcısı ile (Discovery 600 PET/CT, GE Medical Systems, USA) elde olunmuştur. Tüm hastalar tetkik öncesi en az 6 saat aç bırakılmış ve kan glukoz düzeyi <150 mg/dl olan hastalara PET/BT görüntüleme yapılmıştır. Hastalara FDG intravenöz enjeksiyon ile verilmiştir. FDG-PET/BT görüntüleme verteksten uyluk proksimali arasını içerecek şekilde yatak başına 3 dakika sürede 3D modda yapılmıştır. Çeşitli PET parametreleri özel iş istasyonları kullanılarak hesaplanmıştır (GE Advantage Workstation 4.4; GE Healthcare). Görüntüler nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz

Çalışmadaki tüm istatistiksel analizler SPSS (Ver 16.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Testler sırasında $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Bağımsız kategorik grupların karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmıştır.

Patolojik Değerlendirme

Histopatolojik inceleme için hastalara ait seçilen parafin bloklardan kesitler 3 mikrometre kalınlığında alınarak değerlendirme yapıldı. Değerlendirmeler patoloji uzmanı tarafından yapılmıştır. Mikroskopik incelemede gradeleme sırasında tubul/gland formasyonu, nükleer polimorfizm ve mitoz sayısı değerlendirilerek elde olunan toplam skora göre derecelendirme yapılmıştır. ER ve PR için $>1\%$ hücrede nükleer boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir. cErbB2 incelemesinde ise membranöz boyanma esas alınarak ilgili kriterlere göre olgular negatif 1+, 2+, ve 3+ olarak sınıflandırılmıştır.

SONUÇ

23 hastadan tamamı kadın cinsiyete sahipti. Hastaların ortalama yaşı 58,1 idi. Hastaların 2'si (%8,7) grade 1, 10'u (%43,5) grade 2, 11'i (%47,8) grade 3 idi. Hastalardan 7'si (%30,4) ER(-), 16'sı (%69,6) ER(+) idi. Hastalardan 6'sı (%26,1) PR(-), 17'si (%73,9) PR(+) idi. Hastalardan 13'ü (%56,5) cErbB2(-), 10'u (%43,5) cErbB2(+) idi. Hastalarımızın ortalama ER yüzdesi %63.04 iken, ortalama PR

yüzdesi %46.59 idi. Hastalardan 13'ü (%56,5) cErbB2(-), 2'si (%8,7) cErbB2 1+, 4'ü (%17,4) cErbB2 2+, 4'ü (%17,4) cErbB2 3+ idi. Hastalardan 13'ünde (%56,5) PET/BT incelemesinde uzak metastaz saptanmaz iken, 10'unda (%43,5) PET/BT incelemesinde uzak metastaz saptanmıştır. Uzak metastaz saptanan hastalardan 8 hastada kemik metastazı mevcut iken, bunlardan 2'si litik karakterde, 3'ü sklerotik karakterde ve 3'ü mikst karakterde idi. Kemik metastazlarının ortalama SUVmax değeri 10.6 idi. ER(+) hastaların 6'sında (%37.5) FDG PET/BT'de uzak metastaz saptanırken, ER(-) hastaların 4'ünde (%57.1) FDG PET/BT'de uzak metastaz saptanmıştır (p=0.382). PR(+) hastaların 6'sında (%35.2) FDG PET/BT'de uzak metastaz saptanırken, PR(-) hastaların 4'ünde (%66,6) FDG PET/BT'de uzak metastaz saptanmıştır (p=0.183). cErbB2 (+) hastaların 6'sında (%60) FDG PET/BT'de uzak metastaz saptanırken, cErbB2 (-) hastaların 4'ünde (%30,7) FDG PET/BT'de uzak metastaz saptanmıştır (p=0.161). ER(+) hastaların 7'sinde (%43,7) FDG PET/BT'de kemik metastazı saptanırken, ER(-) hastaların 1'inde (%16.6) FDG PET/BT'de kemik metastazı saptanmıştır (p=0.240). PR(+) hastaların 7'sinde (%41.1) FDG PET/BT'de kemik metastazı saptanırken, PR(-) hastaların 1'inde (%20) FDG PET/BT'de kemik metastazı saptanmıştır (p=0.387). cErbB2 (+) hastaların 4'ünde (%44,4) FDG PET/BT'de kemik metastazı saptanırken, cErbB2 (-) hastaların 4'ünde (%30,7) FDG PET/BT'de kemik metastazı saptanmıştır (p=0.512).



Afazide Dil Becerileri: Retrospektif Bir Çalışma

Dr. Öğretim Üyesi Hande Çelikay Söyler
Yakındoğu Üniversitesi

Özet: Bu çalışma kapsamında afazi tanılı hastaların dilsel ve nörobilişsel işlev bozuklukları ile radyogörüntüleme bulguları incelenmiştir. Araştırmanın örneklemini Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöropsikoloji Birimi'ne 2017-2022 yılları arasında nörologlar tarafından yönlendirilerek değerlendirmeye alınan 128 afazi hastası oluşturmaktadır. Retrospektif bir çalışma olup amaçsal örnekleme yöntemi kullanılarak afazi tanılı hastaların değerlendirme raporları ile kraniyal MRG sonuçları araştırmaya dahil edilmiştir. Değerlendirmeye alınan afazi hastalarına Güllane Afazi Testi uygulanmıştır. Aynı zamanda 77 hastanın (%60.2) kraniyal MRG sonuçları incelenmiştir. Katılımcıların 38'i (%29.7) kadın ve 90'ı (70.3) erkektir ve yaş ortalaması 55.42 (SS=13.49)'dir. Eğitim düzeyine bakıldığında katılımcıların 57'si (%44.5) ilkökul, 27'si lise (%21.1) mezunu, 124'ünün el tercihi sağ (%96.9) ve 72'si (%56.3)'ü nöroloji polikliniği tarafından yönlendirilmiştir. Konuşma becerileri değerlendirildiğinde 20'sinin konuşmasında (%15.6) ortaya konan anlamlı sesli bir ifadenin olmadığı, 91'inin (%71.1) tutuk, dizartrik veya parafazik biçimde konuştuğu gözlenmiştir. Okuma beceri değerlendirildiğinde 18'i (%14.1) hiç okuyamamakta, 71'i (%55.5) tutuk okumakta, 14'ü (10.9) birkaç kelime ile sınırlı olarak okuyabilmektedir. 53'ü (%41.4) spontan yazamamakta, 32'si (%25) yazılamı kopya edememektedir. 38'i (%29.7)'si basit hesap, 69'u (%53.9) kompleks hesap yapamamaktadır. 27'si (%21.1) basit şekilleri, 57'si (%44.5) kompleks şekilleri kopyalayamamaktadır. Katılımcıların karşılaştırma ve dikte ile yazma becerileri yaş değişkeni ile karşılaştırıldığında 61-85 yaş grubunun anlamlı olarak daha düşük karşılaştırma performansı gösterirken, 23-46 yaş grubunun anlamlı olarak en düşük dikte ile yazma performansı gösterdiği görülmüştür (Sırasıyla KW-H: 6.443, p=0.40; KW-H: 6.953, p=0.031). Kraniyal MR sonuçları incelendiğinde 30 (%23.4) katılımcının sol beyin lobunda, 8 katılımcının sağ beyin lobunda (%6.3) ve 6 (%4.7) katılımcının her iki beyin lobunda infarkt gözlenmiştir. Infarktın en yaygın gözlendiği alan 10 (%7.8) hastada sol parietal, 8 hastada (%6.3) sol frontal ve 3 hastada (%2.3) sol frontotemporal bölgelerdir. Yapılan çalışma kapsamında afazi tanılı hastalarda dil ve bilişsel işlevler değerlendirilerek bir profil çıkarılmıştır. Ayrıca kraniyal MRG sonuçları ile beyinde gözlenen yapısal bozulmalar incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Afazi, Nörobiliş, Radyogörüntüleme

Giriş

Afazi 19. Yüzyılın başından beri nörologların, psikologların, dilbilimcilerin, dil ve konuşma terapistlerinin üzerinde durdukları nedenlerini, etiyolojisini, tedavi ve sağaltım tekniklerini inceledikleri bir konudur. Edinilmiş bir dilsel yetenek bozukluğu olarak tanımlanmış afaziye çeşitli dilsel ve nörobilişsel işlev bozuklukları eşlik eder. Afazi, inme sonrasında beynin konuşma ve işitsel anlamadan sorumlu bölgelerindeki işlev kaybına bağlı olarak görülen, kalıcı bir seyir izleyen, nörolojik bir dil bozukluğudur (Toğram ve Maviş, 2012). Diğer bir deyişle, dilin algılama ve üretiminden sorumlu olan beynin sol hemisferinde meydana gelen hasarlar sonrası gelişen ve bireyin alıcı/ ifade dil becerilerinin yanı sıra okuma ve yazma gibi akademik becerilerini de etkileyen bir dil sorunudur (Ardila, 2014). Afazi, santral sinir sisteminde kazanılmış hasar; inme sonucunda olabileceği gibi, kafa travması, intrakraniyel tümörler, bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, beyin apseleri veya serebral zehirlenmeler sonucu ortaya çıkabilir (Maviş, 2004). Amerikan Ulusal Afazi Birliği'nin verilerine göre (2020); inme geçiren hastaların yaklaşık % 25'i-40 'ın da afazinin inmeden sonraki 6 aylık dönemde de devam ettiği gözlenmektedir (Ali, 2014). Yeni vakaların tahmini insidansı ve afazinin kronik prevalansı, afaziye ne olarak tanımladığımıza bağlıdır. Bununla birlikte, afazinin ne olduğu ve ne olarak kabul

etmemiz gerektiği konusunda çeşitli görüşler olduğundan, neyin afazi olduğu sorusu yanıtlanması o kadar kolay değildir. Bazıları araştırmacılar afazinin resmi bir tanımın gerekli olduğunu öne sürüyor (McNeil & Pratt, 2001), bazıları afazinin resmi bir tanımının olduğunu (Marshall, 1989) ve diğer araştırmacılar afazinin dilin ne olduğuna inandığımızı bağlı olduğunu belirtiyor (Joanette & Ansaldo, 2000) ve "dil" sürekli devam eden bir revizyon altındadır. Afazi, beyin hasarını takiben dil kullanımındaki bir dizi bozukluğu tanımlamak için kullandığımız genel terimdir (Code & Petheram, 2011).

Beynin sol hemisferindeki vasküler travmatik lezyonun kapladığı alan ve türünün çeşitli olması değişik afazi tiplerinin oluşmasına sebep olmaktadır. Afazi; sendromun yerleşimine göre akıcı veya tutuk (akıcı olmayan) olarak sınıflandırılır. Akıcı afazi; anomik, transkortikal duyusal, iletim ve Wernicke afazi tiplerini içerir. Akıcı olmayan afazi; broca, global ve transkortikal motor afazi tiplerini içerir. Bu afazi tiplerinin içerisinde Broca Afazisi yakın zamanda nörolingüistik bilim açısından incelenmiş ve Broca afazili hastalarda geri çağırılan kelimenin ait olduğu dil bilgilisel duruma göre ard arda gelen kelimelerin hecelenmesi halinde “ulama” ya bağlı olarak değişken olabileceği gösterilmiştir (Damasio & Damasio, 2004). Afazi beyinde gerçekleşen hasarın sol yarım küredeki dilsel işlevleri etkilemesiyle gerçekleştiğinden dil ile karakterize olan bir hastalıktır. Buna bağlı olarak afazinin belirtileri de kişinin ifade yeteneğini tanımlayan nitel değişimlerle açıklanmakta ve fonolojik, morfolojik ve söz dizimsel, sözcüksel ve pragmatik seviye gibi tüm dil seviyelerinde saptanabilmektedir (Caspari, 2005). Tipik semptomlar değişmeyen parafaziler, sözel parafaziler, neolojizmler, farklılıklar; gramer yapısının seyrek oluşu, tipik kısa veya eksik cümleler ve söz dizimsel kelimelerin ve dil bilgisi şeklindeki biçimbirimlerinin ihmal edilmesi veya değişikliğe uğratılmayışı anomi yani fiiller, isimler, sıfatlar, sözlü ve yazılı durumlarda kelime, cümle ve metinlerin kavranmasında azalma diye tanımlanmıştır. Belirtilen bu değişiklikler arasında en önemli belirti afazili bireyde fikirler ve dil arasında uyum kuran iki yönlü iletişimin hasar görmesidir. Afazinin belirtilerine bakıldığında dil çok etkili bir unsur olarak görülmektedir (Gödelek & Erdoğan, 2022).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile yapılan analizlerde klasik afazi sendromlarının anatomik ve klinik gidişinin her zaman homojen olmadığı görülmüştür (Ferro & Madureira, 1997; Lang & Moser, 2003). Değişik lezyon yerine göre farklı alt tipler vardır (suprasilvian ve infrasilvian kondüksiyon afazisi gibi). Dinamik nörobiyolojik yöntemler inme sonrası oluşan afazi değerlendirmesinde sık kullanılır. Bunlar arasında PET, fonksiyonel MRG, perfüzyon-diffüzyon MRG, SPECT, TCD uyarılmış potansiyeller, magnetoensefalografi ve transkranyal manyetik stimülasyon sayılabilir (Güler, 2008). Bu çalışma kapsamında afazi tanımlı hastaların dil becerileri ve radyogörüntüleme bulguları incelenmiştir.

Yöntem

Araştırmanın Modeli:

Retrospektif bir çalışma olup amaçsal örnekleme yöntemi kullanılarak afazi tanımlı hastaların değerlendirme raporları ile kraniyal MRG sonuçları araştırmaya dahil edilmiştir. Örnekleme yöntemi olarak amaçlı örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Değerlendirmeye alınan afazi hastalarına Gülhane Afazi Testi uygulanmıştır. Aynı zamanda 77 hastanın (%60.2) kraniyal MRG sonuçları incelenmiştir.

Katılımcılar:

Araştırmanın örneklemini Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöropsikoloji Birimi'ne 2017-2022 yılları arasında nörologlar tarafından yönlendirilerek değerlendirmeye alınan 128 afazi hastası oluşturmaktadır. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1: Afazi Hastalarının Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	38	29.7
Erkek	90	70.3

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş		
23-46	30	23.4
47-60	56	43.8
61-85	42	32.8
Eğitim		
Okur yazar	4	3.1
İlköğretim mezunu	57	44.5
Ortaöğretim Mezunu	16	12.5
Lise mezunu	27	21.1
Lisans ve Lisansüstü	24	18.8
Hasarlı Beyin Lobu		
Sağ lob	8	6.3
Sol Lob	30	23.4
Her iki lob	6	4.7
Hasarsız	16	12.5
El Tercihi		
Sağ el	124	96.9
Sol El	3	2.3
Karışık	1	0.8
Yönlendirilen birim		
Poliklinik	74	57.8
Öğretim Üyesi	54	42.2

Katılımcıların 38'i (%29.7) kadın ve 90'ı (70.3) erkektir ve yaş ortalaması 55.42 (SS=13.49)' dir. 23-46 yaş aralığında 30 (%23.4), 27-60 yaş aralığında 56 (%43.8), 61-85 yaş aralığında 42 (%32.8) katılımcı bulunmaktadır. Eğitim düzeyine bakıldığında katılımcıların 4'ü (%3.1) okur yazar, 57'si (%44.5) ilköğretim, 16'sı (%12.5) ortaokul, 27'si (%21.2) lise, 24'ü (%18.8) lisans ve lisansüstü mezunudur. Kraniyal MRG sonucunda 16'sının (12.5) beyin görüntüle sonucunda hasar gözlenmezken, 8'inde (%6.3) sağ beyin lobunda, 30'unda (%23.4) sol beyin lobunda ve 6'sında (%4.7) her iki beyin lobunda hasar gözlenmiştir. Katılımcılara el tercihleri sorulduğunda 124'ü (%96.9) sağ elini, 3'ü (%2.3) sol elini ve 1'i iki elini de karışık olarak kullandıklarını söylemişlerdir. Hangi birimden nöropsikoloji laboratuvarına yönlendirildikleri incelendiğinde katılımcıların 74'ü (%57.8) nöroloji polikliniğinden, 54'ü (%42.2) öğretim üyeleri tarafından yönlendirilmiştir.

Verilerin Toplanması ve Analizi:

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı 07.04.2022 gün ve 22-4T/40 sayılı karar numarası ile alınmıştır. Retrospektif bir çalışma olduğu için geçmişe yönelik uygulama raporlarından veri toplanmıştır. Katılımcılara geçmişte uygulanmış olan veri toplama araçları Sosyodemografik Bilgi Formu ve Gülhane Afazi Testi'dir.

Sosyodemografik Bilgi Formu:

Katılımcıların cinsiyet, yaş, eğitim, hasarlı beyin lobu, el tercihi, yönlendirilen birim gibi sorulara yer almaktadır.

Gülhane Afazi Testi 2 (GAT-2)

GAT-2, afaziye ortaya çıkarmak ve dizartri, apraksi gibi afaziye eşlik edebilecek konuşma bozuklukları hakkında bilgi vermek amacıyla Tanrıdağ, Topbaş ve Maviş tarafından hazırlanan geçerli ve güvenilir bir testtir (Maviş vd., 2007). Gülhane Afazi Testi (GAT) sonradan geliştirilerek değerlendirme yapan

kişiyeye pratik veri sağlayacak, afazinin varlığını gösterecek Gülhane Afazi Testi-2 halini almıştır (TOAD, 2023). Spontan konuşma, konuşmayı anlama, okuduğunu anlama, oral motor değerlendirme, otomatik konuşma, tekrarlama ve adlandırma olmak üzere 7 alt bölümden oluşmaktadır; alınacak maksimum puan 83'dür ve puanın yüksek olması bireyin daha iyi konuşma fonksiyonuna sahip olduğunu gösterir (Tanrıdağ vd., 2011).

Tablo 2: Afazi Hastalarının Dil Becerilerinin Normallik Testleri

	Kolmogorov-Smirnov				
	İstatistik	sd	P	Çarpıklık	Basıklık
Konuşma	0.299	106	0.000	-0.052	-0.552
Basit emirler	0.350	106	0.000	-2.049	3.306
İki basamaklı emirler	0.486	106	0.000	-2.265	3.854
Doğru/yanlış soruları	0.243	106	0.000	-0.659	-0.946
Kompleks anlama	0.195	106	0.000	-0.637	-1.084
Okuma	0.324	106	0.000	-0.535	-0.294
Okuduğunu anlama	0.213	106	0.000	-0.487	-1.510
Karşılaştırma	0.414	106	0.000	-1.266	-0.201
Tekrarlama	0.143	106	0.000	-0.692	-0.664
Görerek adlandırma	0.303	106	0.000	-1.015	-0.677
Cevap olarak adlandırma	0.271	106	0.000	-0.803	-1.021
Renk adlandırması	0.262	106	0.000	-1.103	-0.227
Spontan yazma	0.331	106	0.000	-0.038	-1.996
Dikte ile yazma	0.332	106	0.000	0.019	-2.008
Yazılanı kopya etme	0.424	106	0.000	-0.802	-1.342
Basit hesap yapma	0.384	106	0.000	-0.618	-1.532
Kompleks hesap yapma	0.379	106	0.000	0.746	-1.243
Basit şekil kopyalama	0.424	106	0.000	-0.974	-0.941
Kompleks şekil kopyalama	0.325	106	0.000	0.019	-1.987

Gülhane Afazi Testi 2 (GAT-2) normallik testleri kapsamında uygulanan Kolmogorov-Smirnov testi bulguları verilmiş olup, verilerin normal dağılımla uyumlu olmadığı belirlenmiştir. GAT-2 puanları normal dağılım göstermediği için araştırmada non parametrik hipotez testleri uygulanmıştır. Bu bağlamda bağımsız değişkenin ikiden fazla kategoriden oluştuğu karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis H Testi uygulanmıştır.

Bulgular:

Bulgular kapsamında Gülhane Afazi Testi'nin alt alanlarının afazi hastalarında gözlenen performansı tablolar halinde sunulacaktır.

Tablo 3: Afazi Hastalarının Dil, Hesap Yapma ve Şekil Kopyalama Becerilerinin Dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Konuşma Becerisi		
Normal konuşma	20	15.6
İlımlı dizartrik konuşma	77	60.2
Anlaşılmaz konuşma	31	24.2

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Okuma Becerisi		
Okuma yok	18	14.1
Normal okuma	25	19.5
Tutuk, dizartrik, parafazik okuma	71	55.5
Birkaç kelime ile sınırlı okuma	14	10.9
Spontan Yazma		
Bozuk	53	41.4
İlımlı	4	3.1
İyi	57	44.5
Dikte ile Yazma		
Bozuk	56	43.8
İlımlı	4	3.1
İyi	54	42.2
Yazıyı Kopyalama		
Bozuk	32	25
İlımlı	4	3.1
İyi	77	60.2
Basit Hesap Yapma		
Bozuk	38	29.7
İlımlı	10	7.8
İyi	75	61
Kompleks Hesap Yapma		
Bozuk	69	53.9
İlımlı	16	12.5
İyi	30	23.4
Basit Şekilleri Kopyalama		
Bozuk	27	21.1
İlımlı	10	7.8
İyi	79	61.7
Kompleks Şekilleri Kopyalama		
Bozuk	57	44.5
İlımlı	6	4.7
İyi	53	41.4

Konuşma becerileri değerlendirildiğinde 20'sinin (%15.6) konuşmasının normal, 77'sinin (%60.2) tutuk, dizartrik veya parafazik biçimde konuştuğu, 31'inin (%24.2) anlaşılabilir bir konuşmaya sahip olduğu gözlenmiştir. Okuma becerisi değerlendirildiğinde 18'i (%14.1) hiç okuyamamakta, 71'i (%55.5) tutuk okumakta, 14'ü (%10.9) birkaç kelime ile sınırlı olarak okuyabilmektedir. 25'i (%19.5) ise normal okuma becerisine sahiptir. Spontan yazma becerileri incelendiğinde 53'ü (%41.4) bozuk yazmakta, 4'ü (%3.1) ılımlı hatalar yaparak yazmakta ve 57'si ise hatasız yazmaktadır. Dikte ile yazma becerileri incelendiğinde 56'sı (43.8) bozuk yazmakta, 4'ü (%3.1) ılımlı hatalarla yazmakta ve 54'ü (%42.2) hatasız olarak dikte ile yazabilmektedir. Yazıyı kopyalama becerileri incelendiğinde 32'sinin (%25) bozuk, 4'ünün (%3.1) ılımlı hatalarla yazdığı ve 77'sinin (60.2) yazı kopyalama becerisinin iyi olduğu görülmüştür. Basit hesap yapma becerileri değerlendirildiğinde 38'i (%29.7) hesap yapamamakta, 10'u (%7.8) hesap yaparken ılımlı hatalar yapmakta ve 75'i (%61) hatasız basit hesap yapabilmektedir. Kompleks hesap yapma becerisine bakıldığında ise 69'u (%53.9) kompleks hesap

yapamamakta, 16'sı (%12.5) ılımlı hatalarla hesap yapabilmekte ve 30'u (%23.4) hatasız kompleks hesap yapabilmektedir. Basit şekilleri kopyalama becerileri incelendiğinde 27'sinin (%21.1) bozuk, 10'unun ılımlı hatalarının mevcut olduğu ve 79'unun (%61.7) basit şekilleri hatasız kopyalayabildiği görülmüştür. Kompleks şekil kopyalama becerilerine bakıldığında 57'sinin (44.5) kompleks şekilleri kopyalayamadığı, 6'sının (%4.7) kompleks şekilleri ılımlı hatalar yaparak kopyalayabildiği ve 53'ünün (%41.4) hatasız bir şekilde kompleks şekilleri kopyalayabildiği gözlenmiştir.

Tablo 4: Afazi Hastalarının Yaşa Göre Dil Becerisi Puanlarının Kruskal Wallis Testi Sonuçları

		N	SO	χ^2 K-W	P
Karşılaştırma	Yaş	23-46	30	6.443	0.04*
		47-60	52		
		61-85	41		
Dikte ile Yazma	Yaş	23-46	27	6.953	0.031*
		47-60	49		
		61-85	38		

*p<0.05

Afazi hastalarının yaşa göre karşılaştırma ve dikte ile yazma becerileri anlamlı farklılaşma göstermektedir. Grup sıra ortalamaları incelendiğinde karşılaştırma ve dikte ile yazma becerilerinde 47-60 yaş aralığı en düşük grup sıra ortalamalarına sahiptir (Sırasıyla χ^2 K-W: 6.443, p<0.05; χ^2 K-W: 6.953, p<0.05).

Tablo 5: Afazi Hastalarının Eğitime Göre Dil Becerisi Puanlarının Kruskal Wallis Testi Sonuçları

		N	SO	χ^2 K-W	P
Spontan Yazma	İlköğretim Mezunu	52	51.88	11.087	0.011*
	Ortaokul Mezunu	13	49.69		
	Lise Mezunu	27	57.59		
	Lisans ve Lisansüstü	22	75.27		
Dikte ile Yazma	Eğitim Düzeyi	İlköğretim Mezunu	52	17.065	0.001**
		Ortaokul Mezunu	13		
		Lise Mezunu	27		
		Lisans ve Lisansüstü	22		
Kompleks Anlama	Eğitim Düzeyi	İlköğretim Mezunu	60	8.243	0.041*
		Ortaokul Mezunu	16		
		Lise Mezunu	26		
		Lisans ve Lisansüstü	23		

		N	SO	χ^2	$\kappa-w$	P
Kompleks Şekil Kopyalama	İlköğretim Mezunu	53	50.31	9.165		0.027*
	Ortaokul Mezunu	14	59.50			
	Lise Mezunu	27	63.04			
	Lisans ve Lisansüstü	22	72.02			

*p<0.05, **p<0.01

Afazi hastalarının eğitime göre spontan yazma, dikte ile yazma, kompleks anlama ve kompleks şekil kopyalama becerileri anlamlı olarak farklılaşma göstermiştir. Grup sıra ortalamalarına bakıldığında spontan yazma ve dikte ile yazma becerilerinde ortaokul mezunları en düşük grup sıra ortalamalarına sahiplerdir (Sırasıyla χ^2 $\kappa-w$: 11.087, p<0.05; χ^2 $\kappa-w$: 17.065, p<0.01). Kompleks anlama becerisinde lise mezunları en düşük grup sıra ortalamasına sahipken, kompleks şekil kopyalama becerisinde ilköğretim mezunları en düşük grup sıra ortalamasına sahiptir (Sırasıyla χ^2 $\kappa-w$: 8.243, p<0.05; χ^2 $\kappa-w$: 9.165, p<0.05).

Tablo 6. Katılımcıların Konuşma Becerisindeki Bozukluk Düzeyine Göre Dil Becerisi Puanlarının Kruskal Wallis Testi Sonuçları

		N	SO	χ^2	$\kappa-w$	P
Basit Emirleri Yerine Getirme	Normal Konuşma	20	77.20	21.443		0.000*
	İlımlı dizartrik konuşma	77	70.18			
	Anlaşılmaz konuşma	31	42.21			
D/Y Sorularına Cevap Verebilme	Normal Konuşma	20	83	19.491		0.000*
	İlımlı dizartrik konuşma	77	69.12			
	Anlaşılmaz konuşma	31	41.10			
Kompleks Sorulara Cevap Verme	Normal Konuşma	20	82.60	26.559		0.000*
	İlımlı dizartrik konuşma	77	68.37			
	Anlaşılmaz konuşma	28	34.23			
Tekrarlama Yapabilme	Normal Konuşma	20	93.65	38.365		0.000*
	İlımlı dizartrik konuşma	77	69.03			

		N	SO	χ^2	$\kappa-w$	P
Görerek Adlandırabilme	Anlaşılmaz konuşma	30	31.32	38.124	0.000*	
	Normal Konuşma	20	80.58			
	Ilımlı dizartrik konuşma	77	73.55			
	Anlaşılmaz konuşma	31	31.66			
Sesli Adlandırabilme	Normal Konuşma	20	75.88	39.853	0.000*	
	Ilımlı dizartrik konuşma	77	74.64			
	Anlaşılmaz konuşma	30	28.78			
	Normal Konuşma	20	86.33			
Renk Adlandırması	Ilımlı dizartrik konuşma	76	70.36	38.156	0.000*	
	Anlaşılmaz konuşma	30	30.92			
	Normal Konuşma	20	65.65			
	Ilımlı dizartrik konuşma	74	70.26			
Karşılaştırma	Anlaşılmaz konuşma	29	38.41	25.310	0.000*	

*p<0.001

Konuşma becerisindeki bozukluk düzeyine göre dil becerisi puanları anlamlı olarak farklılık göstermektedir. Grup sıra ortalamaları dikkate alındığında normal konuşma becerisine sahip katılımcıların dil becerilerinde en yüksek grup sıra ortalamalarına sahipken anlaşılmaz konuşması olan katılımcıların en düşük grup sıra ortalamalarının olduğu bulgulanmıştır (Sırasıyla χ^2 $\kappa-w$: 21.443, p<0.001; χ^2 $\kappa-w$:19.491, p<0.001; χ^2 $\kappa-w$:26.559, p<0.001; χ^2 $\kappa-w$:38.365, p<0.001; χ^2 $\kappa-w$:39.853, p<0.001; χ^2 $\kappa-w$: 38.156, p<0.001; χ^2 $\kappa-w$:25.310, p<0.001).

Tablo 7: Katılımcıların Hasarlı Beyin Lobuna Göre Dil Beceri Puanlarının Kruskal Wallis Testi Sonucu

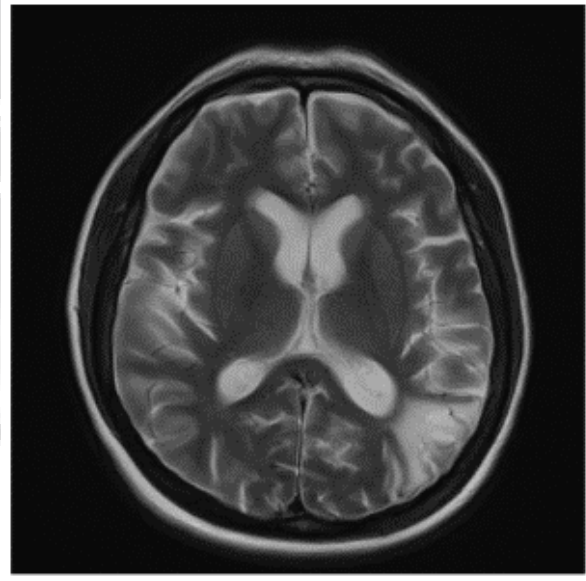
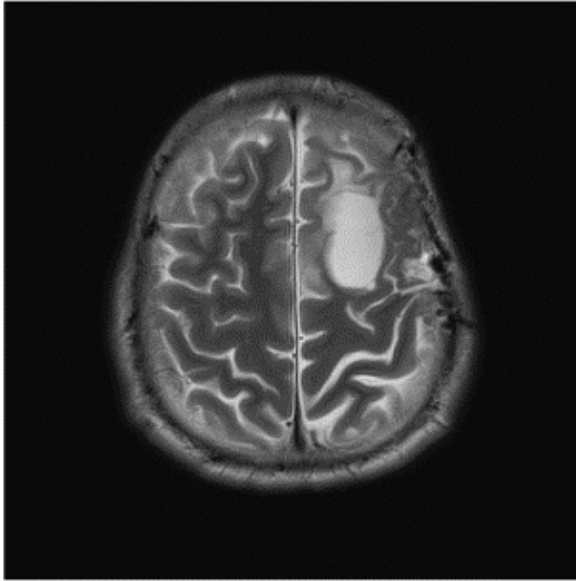
		N	SO	χ^2	$\kappa-w$	P
Kompleks Anlama	Normal	16	40.38	9.920	0.019*	
	Sağ lob	7	23.14			
	Sol lob	29	25.52			
	Her iki lob	6	27.17			
	Normal	16	41.59	11.196	0.011*	

		N	SO	χ^2	κ -w	P
Sözcük Tekrarlama	Sağ lob	8	21.50	10.022	0.018*	
	Sol lob	30	29.13			
	Her iki lob	6	19.75			
	Normal	16	40.78			
Cevap Olarak Adlandırma	Sağ lob	7	25.57	12.987	0.005**	
	Sol lob	30	26.82			
	Her iki lob	6	22.33			
	Normal	16	41.13			
Renk Adlandırması	Sağ lob	7	34.29	12.987	0.005**	
	Sol lob	30	24.80			
	Her iki lob	6	21.33			

*p<0.05, **p<0.01

Hasarlı beyin lobuna göre dil becerileri anlamlı olarak farklılık göstermektedir. Grup sıra ortalamalarına bakıldığında kompleks anlama becerisinde sağ beyin lobunda hasar olan katılımcılar en düşük performansa sahipken, sözcük tekrarlama becerisinde her iki beyin lobunda hasar olan katılımcılar en düşük performansı göstermişlerdir (Sırasıyla χ^2 κ -w:9.920, p<0.05; χ^2 κ -w:11.196, p<0.05). Cevap olarak adlandırma ve renk olarak adlandırma becerilerinde her iki beyin lobunda hasar olan katılımcılar en düşük grup sıra ortalamalarına sahiplerdir (Sırasıyla χ^2 κ -w:10.022, p<0.05; χ^2 κ -w:12.987, p<0.01).

İnfarctın en yaygın gözlemlendiği alan 10 (%7.8) hastada sol parietal, 8 (%6.3) hastada sol frontal ve 3 (%2.3) hastada sol frontotemporal bölgelerdir.



Tartışma

2017-2022 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöropsikoloji Laboratuvarı'na başvurmuş 128 hastaların psikologlarca GAT-2 uygulanarak dil becerileri değerlendirilmiştir. Retrospektif bir şekilde değerlendirmeye alınan hasta kayıtlarının incelenmesi sonucunda 77 hastanın kraniyal MRG sonuçlarına ulaşılmış ve nörologlar eşliğinde görüntüleme sonuçları incelenmiştir. Çalışma kapsamında afazinin farklı türlerinden hastaların olması verilerin tartışılması noktasında çeşitli kısıtlılıklara yol açmaktadır. Katılımcılar arasında Wernicke afazisi, Broca afazisi, Global afazi, Akıcı ve Akıcı olmayan Transkortikal afazi, Anomik afazi ve Saf

aleksi tanıli kişilerin yer alması anlama, tekrarlama, adlandırma, konuşma akıcılığı gibi becerilerin değerlendirme sonuçlarını yorumlarken kısıtlılığa sebep olmaktadır. Bu çalışmanın özgün yanı ise beş yıllık süreç içerisinde başvuran afazi hastalarının genel olarak hangi dil becerilerinde güçlük yaşadıklarını ortaya koyarak çoğunlukla hangi beyin bölgesinde yapısal bozulma yaşadıklarını tespit etmektir.

Araştırma katılımcıların %60.2'sinde ılımlı dizartrik konuşma, %55.5'inde tutuk, dizartrik, parafazik konuşma, %41.4'ünün yazma, %53.9'unun kompleks hesap yapma, %44.5'inin kompleks şekil kopyalama becerilerinde bozukluk yaşadıkları gözlenmiştir. Literatür incelendiğinde Wernicke afazisinde akıcı konuşmanın kısmen korunduğu ama diğer dil becerilerinin bozulduğu; Broca afazisinde anlama becerisinin korunsun da dil bilgisi kurallarının korunmadığı; Global afazide konuşmanın akıcılığı azalsa da anlama, tekrarlama, adlandırma becerilerinin bozulduğu, akıcı olmayan transkortikal afazide adlandırma ve akıcı konuşmanın bozulduğu, anomik afazide adlandırma ile akıcı konuşmanın kısmen bozulduğu, saf alekside okumanın bozulduğu bilinmektedir (Arslan, 2022). Bu çalışmada farklı afazi türlerine sahip olan hastalar yer aldığı için tüm dil alanları ile ilgili kayıplar tespit edilmiştir.

Bu çalışmada karşılaştırma ve dikte ile yazma becerilerinde 47-60 yaş aralığı en düşük performansla sahiptir. Spontan yazma ve dikte ile yazma becerilerinde ortaokul mezunları en düşük performansı gösterirken, kompleks anlama becerisinde lise mezunları en düşük performansı göstermişlerdir. Kompleks şekil kopyalama becerisinde ilköğretim mezunları en düşük performansla sahip olmuşlardır. Afazi Dil Değerlendirme Testi'nin güvenilirlik ve geçerlik çalışmasında akıcı, tutuk ve global afazi tanıları olan 92 afazili hasta ve 282 sağlıklı katılımcı grubu ile çalışılmış, sağlıklı grubun test performansının yaş arttıkça düştüğü, eğitim düzeyi arttıkça ise test performansının arttığı bulgulanmıştır (Toğram & Maviş, 2012). İspanyolca Boston Afazi Tanılama ve Değerlendirme Testi ile yapılan norm çalışmasında, alt testlerin çoğunda eğitimin önemli etkisi olduğu, yaş grupları arasında alt test performanslarında anlamlı farklılığın sadece sözcük-resim eşleme ve dizisel yazma alt testlerinde olduğu ortaya çıkarılmıştır (Pineda vd., 2000). Bunun yanında yaş ve eğitim düzeyinin afazili hastalarda test performansı üzerinde etkisinin olmadığını bulgulayan çalışmalar mevcuttur. Boston Afazi Tanılama ve Değerlendirme Testi ile yapılan çalışmada, Whitworth ve Larson kendi örneklem gruplarında eğitimin etkisi açısından önemli bir fark bulamadıklarını (Whitworth & Larson, 1989), Miller ve ark. Aachen Afazi Testi'nin İngilizce versiyonunun standardizasyon çalışmasında puanlarla eğitim arasında anlamlı düzeyde korelasyon olmadığını (Miller vd., 2000) ifade etmektedirler. Karşılaştırma ve dikte ile yazma becerisinde 47-60 yaş aralığının en düşük beceriye sahip olmasının nedeni olarak bu yaş grubunun aktif çalışma yaşamının sürdüğü yaş aralığında olmaları nedeniyle malulen emeklilik için daha hızlı başvuruda bulunarak daha akut bir dönemde değerlendirmeye alınmış olabilirler. Düşük eğitim düzeyine sahip katılımcıların dil becerilerinin değerlendirildiği bir testte beyin hasarının da etkilerinin eklenmesi ile daha da düşük bir performans göstermeleri yine beklenen bir bulgudur.

Araştırmada konuşma becerisi bozuldukça afazi test performansı da düşmüştür. İnme sonrası sık görülen bir dil bozukluğu olan afazide; genellikle ilk birkaç ayda bireylerin büyük bir bölümünde iyileşme gerçekleşmesine rağmen, bireylerin %18-27'sinde afazi kronik hale gelebilmektedir (Dickey vd., 2010; Wallace, 2010). Anlaşılmaz konuşması olan katılımcılar daha çok afazinin kronik hale geldiği kişilerdir. Bu katılımcılar tüm alt testlerden düşük puan almaları literatür ile uyumlu bir durumdur.

Kompleks anlama becerisinde sağ beyin lobunda hasar olan katılımcılar en düşük performansla sahipken, sözcük tekrarlama becerisinde her iki beyin lobunda hasar olan katılımcılar en düşük performansı göstermişlerdir. Cevap olarak adlandırma ve renk olarak adlandırma becerilerinde her iki beyin lobunda hasar olan katılımcılar en düşük ortalamalara sahiplerdir. Colay'ın (2007)'in çalışmasında sağlıklı bireylerin GAT-2 puanlarının, afazili hastaların GAT-2 puanlarından önemli düzeyde farklılaştığı, sağ beyin hasarlı bireylerin GAT-2 puanlarından farklılaşmadığı bulunmuştur. Sağlıklı bireyler ile afazili bireyler arasında en büyük puan farkı 'adlandırma' alt testinde görülmüştür. Helm-Estabrooks afazinin temel belirtisinin anomi (adlandırma bozukluğu) olduğunu belirtmiştir (Helm-Estabrooks ve Albert, 2004). Sol beyin hasarlı afazili bireylerin, motor puan haricinde diğer alt testlerde sağlıklı ve sağ beyin hasarlı bireylere göre belirgin derecede düşük puanlar aldığı gözlenmektedir. Beyindeki hasar miktarının arttıkça dil becerilerindeki kaybın artması literatürle uyumludur.

Kaynakça:

1. Ali, M., Bath, P. M., Lyden, P. D., Bernhardt, J. ve Brady, M. (2014). Representation of people with aphasia in randomized controlled trials of acute stroke interventions. *International Journal of Stroke*, 9(2), 174-182.
2. Ardila, A. (2014). *Aphasia handbook*. Miami, FL: Florida International University, 102-35.
3. Arslan, M. (2022). İnme Hastalarında Denge ve Postürün Konuşma Fonksiyonlarına Olan Etkisinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi) Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bolu.
4. Caspari, L. Wernicke's aphasia in *Aphasia and Related Neurogenic Language Disorders* (Ed LL LaPointe):142-54. New York, Thieme. 2005.
5. Code, C., Petheram, B. (2011). Delivering for aphasia. *International Journal of Speech-language Pathology*, 13(1): 3-10. DOI: 10.3109/17549507.2010.520090
6. Colay, İ. K. (2015). Gülhane Afazi Testi -2 (GAT-2)'nin Standardizasyon, Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması (Yüksek Lisans Tezi), Anadolu Üniversitesi, Eskişehir.
7. Damasio, A.R., Damasio, H. Afazi ve Dilin Nöral Temeli (Çeviri Ed H Şahin). İstanbul, Gülkovan Yayıncılık. 2004.
8. Dickey, L., Kagan, A., Lindsay, M.P., Fang, J., Rowland, A., Black, S. (2010) Incidence and profile of inpatient stroke-induced aphasia in Ontario, Canada. *Arch Phys Med Rehabil*, 91:196–202.
9. Ferro, J.M., Madureira, S. (1997). Aphasia type, age and cerebral infarct localisation. *Journal of Neurology*, 244(8): 505-509.
10. Gödelek, Y., Erdoğan, S. (2022). Afazinin dilbilimsel incelenmesi. *Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi*, 2(2): 43-50.
11. Güler, E. (2008). Poststroke Afazili Hastalarda Pirasetam ve Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörlerinin Afazi İyileşme Sürecine Katkısı (Tıpta Uzmanlık Tezi) İnönü Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya.
12. Gülhane Afazi Testi–2, Türkiye Ölçme Araçları Dizini (TOAD). 18.03.2023. TJN_13_2_89_98.pdf (journalagent.com).
13. Helm- Estabrooks, N.. Albert L. M.. *Manual Aphasia and Aphasia Therapy*. (Second edition). Pro Ed..Texas. 110. 2004
14. Joannette, Y., Ansaldi, A. I. (2000). The ineluctable and interdependent evolution of the concepts of language and aphasia. *Brain and Language*, 71:106–109.
15. Lang, C.J.G., Moser, F. (2003). Localization of cerebral lesions in aphasia-a computer aided comparison between men and women. *Archives of Women's Mental Health*.6(2): 139-145.
16. Maviş, İ. (2004). Sözü'n bittigi yer; Afazi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları.
17. Maviş, İ., Colay, K., Topbaş, S., Tanrıdağ, O. (2007). Gülhane afazi testi– 2'nin standardizasyon ve geçerlik- güvenirlik çalışması. *Türk Nöroloji Dergisi*,13(2): 89-98.
18. McNeil, M. R., Pratt, S.R. (2001). Defining aphasia: Sometheoretical and clinical implications of operating from a formal definition. *Aphasiology*,15:901–911
19. Miller, N., Willmes, K., DeBleser, R. (2000). The psychometric properties of the English language version of the Aachen Aphasia Test (EAAT). *Aphasiology*,14:683-722.
20. Pineda, D.A., Roselli, M., Ardila, M., Mejia, S.E., Romero, M.G., Perez, C. (2000). The Boston Diagnostic Aphasia Examination- Spanish version: The influence of demographic variables. *J Int Neuropsychol Soc*, 6:802-14.
21. Tanrıdağ, O., Maviş, İ., Topbaş, S. GAT-2: Gülhane Afazi Testi-2. Ankara: Detay Yayıncılık. 2011;1(1):1-41.

22. Toğram, B., Maviş, İ. (2012). Afazi dil değerlendirme testi'nin geçerlik, güvenirlik ve standardizasyon çalışması. Turkish Journal of Neurology/Türk Noroloji Dergisi, 18(3).
23. Wallace, G.L. (2010) Profile of life participation after stroke and aphasia. Top Stroke Rehabil, 17:432–50.
24. Whitworth, R.H., Larson, C.M.(1989). Differential diagnosis and staging of Alzheimer's disease with an aphasia battery. Neuropsychiatry Neuropsychol Behavioral Neurol, 1:255-65.



Musculus Corrugator Supercilii'ye Yapılacak Botulinum Toksin Uygulamasında Anatomik Yaklaşım

Res.Ass.Dr. Ayse Gul Kabakci¹, Dr. Emine Gizem Geylani², Prof.Dr. Memduha Gülhal Bozkır¹

¹ Çukurova Üniversitesi

² Dr. Gizem Geylani Kliniği

*Corresponding author: Ayse Gul Kabakci

Özet: Botulinum toksini, fokal idiyopatik hiperhidrozda köklü etkinlik ve güvenlik profiline sahip Clostridium Botulinum bakterisi tarafından üretilen bir nörotoksindir. Botulinum toksin tip A, glabellar dinamik kırışıklıklar için etkili bir tedavi yöntemidir. Glabella' nın kasılmasını sağlayan kas grubu kişiden kişiye değiştiğinden, bireyselleştirilmiş tedavi en iyi sonuçları sağlayabilir. Glabellar kırışıklıklar, kaş kemiği kompleksi olarak bilinen kaş çatma çizgilerini oluşturan kasları düzelterek tedavi edilebilir. Kaşların yatay ve dikey çizgileri, musculus corrugator supercilii'nin insertio liflerinin musculus orbicularis oculi ile kesişiminin oluşur. Bu nedenle botulinum toksini ile, corrugator supercilii, procerus ve frontalis kaslarına intramüsküler enjeksiyonlar yoluyla hem glabellar çizgileri hem de alın çizgilerini tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır. Çalışmamızın botulinum toksini enjeksiyonunda, objektif bir kas tanımlamasına rehberlik ederek yüz kaslarının anatomik şeklinin ve yerleşiminin doğru bir şekilde bilinmesiyle daha etkili bir yaklaşım sağlanmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca botoks uygulamalarında glabellar bölgede oluşabilecek yan etkilerin en aza indirilmesine katkı sağlamayı da amaçladık. Bu nedenle PubMed veritabanında 2017-2021 yılları arasında, “corrugator supercilii type”, “corrugator supercilii varyasyonları”, “corrugator supercilii anatomik varyasyonları”, “glabellar kas varyasyonları”, “glabellar kasların anatomik varyasyonları”, “anatomi”, “corrugator supercilii”, glabellar bölgenin anatomisi”, “corrugator supercilii botulinum toksini” ve “glabellar botulinum toksini” anahtar kelimeleri kullanılarak literatür taraması yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anatomi, Botulinum Toksini, Glabellar Kaslar, Musculus Corrugator Supercilii, Varyasyon

Anatomic Approach for Botulinum Toxin Application to Musculus Corrugator Supercilii

Abstract: Botulinum toxin is a superfamily of neurotoxins produced by the bacterium Clostridium Botulinum with well-established efficacy and safety profile in focal idiopathic hyperhidrosis. Botulinum toxin type A is an effective treatment for glabellar dynamic wrinkles. As the muscular group involved in the contraction of the glabella varies among people, individualized treatment can achieve optimal results. Wrinkles in the glabella can be treated by correcting the musculature producing the frown lines, known as the glabellar complex. Vertical parallel lines laterally above the brows indicate the intersection of the corrugator's tail fibers with the orbicularis. So botulinum toxin is commonly used to treat both glabellar lines and forehead lines, through intramuscular injections in the corrugator supercilii, procerus, and frontalis muscles. We think that our study will contribute to a more effective approach in botulinum toxin injection by guiding an objective muscle definition and knowing the anatomical shape and placement of the facial muscles correctly. We also aimed that botox applications will contribute to minimizing the side effects that may occur in the glabellar region. Therefore, literature review was performed using PubMed database with the different keywords of “corrugator supercilii types”, “corrugator supercilii variations”, “anatomical variations of corrugator supercilii”, “glabellar muscles variations”, “anatomical variations of glabellar muscles”, “anatomy of corrugator supercilii”, anatomy of glabellar area”, “corrugator supercilii botulinum toxin” and “glabellar botulinum toxin” between 2017 and 2021 years.

Keywords: Anatomy, Botulinum Toxin, Glabellar Muscles, Musculus Corrugator Supercilii, Variation

1. INTRODUCTION

Neurotoxins, an extensive class of exogenous chemical compound, adversely affect the functioning of both developing and mature nervous tissue through the inhibition of neuron cellular processes. These inhibitory processes usually range from membrane depolarization mechanisms to interneuron communication. By inhibiting the neuronal ability to perform their expected intracellular functions or pass a signal to a neighboring cell.¹ Botulinum toxin, one of the most poisonous biological substances known, is a neurotoxin produced by the bacterium *Clostridium botulinum*. *Clostridium botulinum* elaborates eight antigenically distinguishable exotoxins (A, B, C(1), C(2), D, E, F and G). Botulinum toxins A, B, and F are produced by group I bacteria, and toxins B, D, and E are produced by group II bacteria. Botulinum toxin types A, B, and E have been identified as the most common neurotoxins causing human poisoning, whereas toxin types C and D are rarely associated with human toxicities; type F causes minimal human toxicity.^{2,3} *Clostridium botulinum* is an anaerobic, gram-positive, spore-forming, rod-shaped bacterium that produces neurotoxic proteins called botulinum toxins.⁴

In the twentieth century, botulinum toxin has been used as a biological weapon by many countries. Although many countries have signed the "Biological and Toxic Weapons Convention", research on biological weapons has stopped.⁵ Foodborne botulism was first described in 1820 by the German physician and poet Justinus Kerner.⁶ Botulinum toxin is a protein produced by the anaerobic bacterium *clostridium botulinum*. Müller was the first to use the term of botulism in 1870. It means sausage = botulus in Latin and explained the effects of sausage poisoning. The culprit bacterium was found in 1895. This anaerobic bacterium, which was previously isolated from food, was called *Bacillus botulinus*, but later it was named *clostridium botulinum*.⁷

There are different forms of botulism related to the route of entry of the toxin into the body (intestine, anaerobic wounds, respiratory tract, intramuscular injection of excessive doses). Such paralysis becomes evident first at the level of ocular muscles and then extends to the facial ones to reach respiratory muscles, causing respiratory failure.⁸ Botulinum toxin is commonly used to treat both glabellar lines and forehead lines, through intramuscular injections in the corrugator supercilii, procerus, and frontalis muscles however, the indications are constantly increasing. Botulinum toxin was first reported to be effective cosmetically once shown to reduce the appearance of glabellar folds.⁹ Complications of glabellar botox application are blepharoptosis and eyebrow ptosis. Variations in the muscles may be among the most important causes of these complications.¹⁰ In the application of botox for wrinkles, anatomical factors play an important role. In this study, we aimed to examine the anatomical variations of *musculus corrugator supercilii*.

1.1. Botulinum Toxin

Botulinum toxin type A (BoNT-A) injections were introduced for aesthetic purposes in 1992 when Carruthers et al published their first paper on the treatment of glabellar wrinkles. The past 30 years have seen important improvements concerning botulinum toxin injection techniques and the expansion of its indications.^{11,12}

1.1.1. Mechanism of Action

The functional unit of skeletal muscle contraction comprises the motor end plate, which is the junction between the motor neuron and the muscle fibre. Acetylcholine (ACh) is released from the terminals of motor axons when action potentials, generated at the initial segment of the motor neuron within the central nervous system, arrive at the terminals. Then, the muscle fibres contract when ACh, which binds to and opens a specific ionotropic receptor (the nicotinic cholinergic receptor) on the muscle fibre, depolarises the post-synaptic membrane.¹³ Botulinum toxin essentially blocks the release of ACh from the motor terminals, and hence, skeletal muscles fail to contract even though action potentials continue to reach the motor end plate.¹⁴

1.1.2. Evolving Paradigms In Patient Assessment And Treatment Planning Panfacial, Diagnostic Approach

Full assessment for botulinum toxin treatment includes anatomical and functional analysis of the

musculature in the context of facial morphology and the qualitative and quantitative status of hard and soft tissues. Full understanding of the relationships between muscles is required. Skin snap and stretch tests are valuable for revealing soft-tissue quality and the etiology of rhytides. When determining whether botulinum toxin is appropriate, the risk of impaired function must be considered. This diagnostic approach allows selection of the safest and most effective treatment option with modification for repeated treatments, older patients, and the emerging indication of early, proactive, or even preventive treatment of younger patients.¹⁵

1.1.3. Patient-Tailored Approach

It is crucial to establish good physician-patient rapport, assess patients' objectives in the context of what is seen on examination, and provide patient education.^{16,17} Although the original objective of botulinum toxin treatment was to paralyze target muscles, current understanding is that the most desirable outcome is modulation of muscular activity.¹⁸ Separate analysis of the same data set demonstrated sustained patient and physician satisfaction with repeated treatment.¹⁹ While it is useful to recognize the influence of demographic characteristics such as gender or ethnicity on rhytide patterns, the key to successful treatment is individualized patient assessment. Cultural expectations are not synonymous with ethnic origin, and patients may have specific preferences regarding the magnitude and nature of results.²⁰⁻²⁴ Validated wrinkle classification and rating scales^{30,31} and software programs that depict age-related changes can be of value in communicating expected outcomes to patients.²⁵ Comprehensive facial assessment encompasses both static and dynamic observation. In a panfacial context, individual muscle mass, anatomy, and contraction pattern can guide appropriate toxin dosing and placement.²⁶⁻²⁷

1.1.4. Younger and Older Patients

Loss of volume and consequent deflation of the soft tissues and underlying, supportive bone are cardinal features of facial aging. A greater proportion of rhytides in older patients may be due to loss of skin elasticity. They can be ameliorated by multiple modalities, including botulinum toxin, but probably not toxin alone. Lower doses may be appropriate, due to changes in muscle mass and function with age.^{19,28-30}

1.2. Glabellar Botulinum Toxin Application

Current data point to a potential BoNT-A ceiling dose for glabellar lines. However, it is likely that the ceiling dose is influenced by factors such as sex, muscle mass and age, since these are known to impact clinical efficacy.³¹ Kaufman-Janette et al. reviewed the efficacy and safety evidence for high-dose BoNT-A treatment of glabellar lines, by evaluating high-dose studies published since 2015.³² Glabellar frown lines develop due to contraction of the corrugator, depressor supercilii and/or procerus muscles of the face, resulting in 'brow furrows', particularly between the eyebrows. Over time with repeated glabellar muscle complex contraction, these lines can become pronounced and even noticeable at facial repose. Their presence can often be perceived as a sign of aging and may erroneously give the impression of emotions such as anger or sadness.³³

Wrinkles are formed as a consequence of the contraction of the underlying muscles of facial expressions, perpendicularly to the muscle fibers. Therefore, the analysis of the wrinkles under maximum contraction allows for inference to the role of each muscular group leading to the individual patterns of glabellar lines. In general, vertical medial lines in the glabella are related to the contraction of the corrugator muscle. Horizontal lines, located at the root of the nose, are formed as a result of the contraction of the procerus, and horizontal parallel lines in the central part of the forehead are related to a combined action of the frontalis. The presence of diagonal lines medially to the medial end of the eyebrow denotes the action of the depressor supercilii. Vertical parallel lines laterally above the brows indicate the intersection of the corrugator's tail fibers with the orbicularis.^{34,35}

Long-term results of botulinum toxin applied to the mid-forehead area may be permanent atrophy of the muscle fibers. This is usually seen after five or six treatments applied at 14-week intervals. The glabellar muscles always show improvement after treatment, but they decrease in size and function over time. For a successful treatment, it is necessary to have knowledge about the anatomy of the forehead. There is always the possibility of encountering patients with different musculature than normal anatomy. With experience and finesse, it is possible to inject small volumes of high concentration botulinum toxin.

Injections can be made under the eyebrow towards the corrugator muscle and over the trochlear tendon towards the medial eyebrow depressor fibers. It is injected into a wider spread zone to prevent unwanted diffusion. Care must be taken not to enter blood vessels in the superomedial orbit, which is a very vascular area. In the wrong dose, the toxin may spread towards the levator muscle, causing ptosis and spreading towards the superior oblique muscle, causing diplopia. In low volume and high concentration applications, desired results can be obtained by slightly elevating the eyebrows and softening all wrinkles. The anatomical variations in the muscles affect the effective results of these methods. Side effects of BoNT injection in facial muscles, such as ptosis and samurai eyebrows, have been reported to be due to lack of subtle anatomical information. Although susceptibility to BoNT varies among individuals, there is no efficient cure for ptosis, which lasts for several months. Consequently, a safer method is to begin the primary treatment at a lower dosage. If the desired outcomes are not achieved, an additional touchup treatment could follow.³⁶⁻⁴⁰

1.3. Glabellar Anatomy

Botulinum toxin is commonly used to treat both glabellar lines and forehead lines, through intramuscular injections in the corrugator supercilii, procerus, and frontalis muscles. For a successful treatment, it is important to know the anatomy of this region. We can always encounter patients who differ from the normal anatomy. The glabella is the area between the eyebrows. Glabellar wrinkles can be in the form of a single and deep line, as well as in the form of shorter lines parallel to each other or curved lines extending under the brow medials. Horizontal glabellar wrinkles are caused by both dynamic and static factors. The dynamic cause is contraction of the procerus muscle. The static cause is the sagging of the forehead skin and muscle towards the root of the nose with age.³⁹⁻⁴¹

Corrugator supercilii

Corrugator supercilii is a small pyramidal muscle located at the medial end of each eyebrow, lying deep to the frontal part of occipitofrontalis and orbicularis oculi, with which it is partially blended. It arises from bone at the medial end of the superciliary arch and its fibres pass laterally and slightly upwards to exert traction on the skin above the middle of the supraorbital margin.^{36,41}

Vascular supply: corrugator supercilii is supplied by branches from adjacent arteries, mainly from the superficial temporal and ophthalmic arteries.⁴¹

Innervation: corrugator supercilii is innervated by temporal branches of the facial nerve.⁴¹

Actions: corrugator supercilii cooperates with orbicularis oculi to draw the eyebrows medially and downwards to shield the eyes in bright sunlight. It is also involved in frowning. The combined action of the two muscles produces mainly vertical wrinkles on the supranasal strip of the forehead.^{37,38,41}

Procerus

Procerus is a small pyramidal muscle that lies close to, and is often partially blended with, the medial side of the frontal part of occipitofrontalis. It arises from a facial aponeurosis attached to the periosteum covering the lower part of the nasal bone, the perichondrium covering the upper part of the lateral nasal cartilage and the aponeurosis of the transverse part of nasalis. It is inserted into the glabellar skin over the lower part of the forehead between eyebrows.^{38,41}

Vascular supply: procerus is supplied mainly by branches from the facial artery.⁴¹

Innervation: procerus is supplied by temporal and lower zygomatic branches from the facial nerve (a supply from the buccal branch has been described).⁴¹

Actions: procerus draws down the medial angle of the eyebrow and produces transverse wrinkles over the bridge of the nose. It is active in frowning and concentration and helps to reduce the glare of bright sunlight.³⁶⁻⁴¹

Occipitofrontalis

Occipitofrontalis covers the dome of the skull from the highest nuchal lines to the eyebrows. It is a broad musculofibrous layer and consists of four thin, muscular quadrilateral parts, two occipital and two frontals, connected by the epicranial aponeurosis. Each occipital part arises by tendinous fibres from the

lateral two thirds of the highest nuchal line of the occipital bone and the adjacent region of the mastoid part of the temporal bone and extends forwards to join the aponeurosis. The gap between the two occipital parts is occupied by an extension of the epicranial aponeurosis. Each frontal part (frontalis) is adherent to the superficial fascia, particularly of the eyebrows. Although frontalis has no bony attachments of its own, its fibres blend with those of adjacent muscles, procerus, corrugator supercilii and orbicularis oculi and ascend to joint the epicranial aponeurosis in front of the coronal suture.³⁹⁻⁴¹

Vascular supply; occipitofrontalis is supplied by branches of the superficial temporal, ophthalmic, posterior auricular and occipital arteries.⁴¹

Innervation: the occipital part of occipitofrontalis is supplied by the posterior auricular branch of the facial nerve and the frontal part is supplied by the temporal branches of the facial nerve.⁴¹

Action: acting from above, the frontal parts raise the eyebrows and the skin over the root of the nose (as in expression of surprise or horror). Acting from below, the frontal parts draw the scalp forwards, throwing the forehead into transverse wrinkles. The occipital parts draw the scalp backwards. Acting alternately, the occipital and frontal parts can move the entire scalp backwards and forwards.^{38,39,41}

Variations: a thin muscular slip, transversus nuchae, is present in 25% of people. It arises from the external occipital protuberance or from the superior nuchal line, either superficial or deep to trapezius. It is frequently inserted with auricularis posterior but may blend with the posterior edge of sternocleidomastoid.³⁶

1.3.1. Glabellar Danger Zone

Accidental damage to the facial vessels during the injection of neuromodulators can lead to undesirable consequences. Knowing the anatomy of the rich vascular network of the face and performing safe injection techniques are very important to obtain ideal results. While neural anatomy, especially facial nerve branches, has a priority in specifying risky facial areas during facelift procedures, vascular anatomy becomes important among non-surgical face injection techniques. The major concern with injection is disruption of the rich vascular network of the face. Intravenous injection of foreign material causes more serious complications such as benign bruising, tissue necrosis, blindness, stroke and even death. There are six danger zones in the face region (glabellar region, temporal region, perioral region, nasolabial region, nasal region and infraorbital region). Since the glabellar region is the first in danger areas, we have included this subject in this study.⁴²⁻⁴⁵

The glabellar region is the most common injection site leading to blindness due to the rich anastomotic network between the supratrochlear, supraorbital, and dorsal arteries. Inadvertent injection into any of these arteries may result in a retrograde embolism of the ophthalmic artery. The supratrochlear artery often has a superficial course in the forehead crease region. Injections made into glabellar wrinkles should be applied very superficially into the dermis. Finger pressure should be applied to the supraorbital rim to occlude the supratrochlear and supraorbital vessels.^{45,46}

1.3.2. Arteries In Glabellar Danger Zone

Supratrochlear artery; Supratrochlear artery is a branch of the ophthalmic artery. It arises from the supramedial orbit of the orbit at a distance of 3 mm parallel to the medial canthus or 17-22 mm from the lateral midline. It passes vertically over the corrugator muscle and then travels over the frontalis and orbicularis to enter the subcutaneous plane 15–25 mm above the orbital rim. It runs on the forehead in the subcutaneous plane, 15-20 mm from the midline.⁴⁷

Supraorbital artery; The supraorbital artery is a branch of the ophthalmic artery. It arises from the orbital upper part parallel to the medial limbus or 32 mm lateral to the midline. It pierces the frontalis muscle 20-40 mm above the orbital rim and emerges in the subcutaneous plane 40-60 mm above the orbital rim.^{41,47}

Dorsal nasal artery; The dorsal nasal artery is the terminal branch of the ophthalmic artery. This artery arises from the medial orbital. It proceeds medially over the nasal root over the dorsal nasal artery muscle layer and then continues caudally towards the nasal tip.^{41,47}

The arteries in the glabellar region immediately become superficial after exiting the orbit and are located

near the skin creases. This makes the arteries susceptible to injury. This is especially true for the supratrochlear artery near the glabellar creases in 50% of cases. The anatomical variations of this artery also make it susceptible to injury, as the supraorbital artery passes from the submuscular to the subcutaneous plane at various distances over the orbital rim and can divide into superficial branches up to 15 mm above the orbital rim. The dorsal nasal artery runs over the nasal root in the subcutaneous plane just below the transverse nasal creases, so the vessels are prone to damage. Injections made in this area are made in the preperichondrial or preperiosteal plane, close to the midline. In addition, it prevents retrograde flow towards the orbital rim in case of injection into the vein that will apply finger pressure to the orbital rim where the supraorbital and supratrochlear vessels are located.^{32,48,49}

According to seminal studies, glabellar expression lines should be treated through multiple injections of high doses with low volumes of BoNT-A which allows precise placement of the toxin with little spread to non-targeted areas. Two double-blind, multicenter, controlled studies used 4 U of BoNT-A in five injection points: one in the procerus and two in each corrugator, bilaterally. These injections demonstrated suitable results in the overwhelming majority of patients, while transient adverse effects were rare.⁵⁰⁻⁵²

2. METHOD

Wrinkling process influenced by environmental factors such as sun exposure, air pollution, smoking, alcohol abuse, and poor nutrition. Aesthetic facial rejuvenation, particularly nonoperative procedures are highly in demand. Literature review was performed using PubMed database with the different keywords of “corrugator supercilii types”, “corrugator supercilii variations”, “anatomical variations of corrugator supercilii”, “glabellar muscles variations”, “anatomical variations of glabellar muscles”, “anatomy of corrugator supercilii”, anatomy of glabellar area”, “corrugator supercilii botulinum toxin” and “glabellar botulinum toxin”. Initial screening was performed by the senior author to include the most pertinent articles. The free full text of the selected articles was reviewed between 2017 year and 2021 year, and some articles were added based upon the references of the initial articles. Included articles were then reviewed with special attention to nonsurgical assessment of the botulinum toxin application in glabellar region and corrugator supercilii muscle.

3. RESULTS

There were 1116 articles in the initial screening from which articles were found to be mostly related to the topic of this review (Table 1). The number finally increased to 63 articles after adding the pertinent references of the initial articles. The results are divided into 9 main sections of applied corrugator supercilii types, corrugator supercilii variations, anatomical variations of corrugator supercilii, glabellar muscles variations, anatomical variations of glabellar muscles, anatomy of corrugator supercilii, anatomy of glabellar area, corrugator supercilii botulinum toxin and glabellar botulinum toxin (Table 1).

Table 1. Distribution of Studies in the Last Five Years

Keywords	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Corrugator supercilii types	30	44	47	51	41	213
Corrugator supercilii variations	19	19	24	35	27	124
Anatomical variations of corrugator supercilii	4	8	13	13	8	46
Glabellar muscles variations	9	6	10	15	14	54
Anatomical variations of glabellar muscles	7	3	8	10	8	36
Anatomy of corrugator supercilii	19	25	25	26	21	116
Anatomy of glabellar area	32	32	38	44	39	185
Corrugator supercilii botulinum toxin	19	20	15	17	21	92
Glabellar botulinum toxin	44	38	52	55	61	250
Total	183	195	232	266	240	1116

4. DISCUSSION

Approximately 20 years have passed since Botox was approved by the United States Food and Drug Administration for the treatment of neurological diseases.⁵³ Botulinum toxin (BoNT) was first licensed for use in 1989 by the US FDA for the treatment of strabismus. With the rapid expansion in the number of therapeutic indications for BoNT, the first trade name “oculinum” was changed to “botox” within the first two years of its introduction to the market. More recently, urologists and pain specialists are increasingly using BoNT for various novel indications. Nevertheless, the application of BoNT to neurological disorders is probably the most common therapeutic indication.⁵⁴

One of the hardest things to understand in botulinum toxin application; the face is to predict how the muscles other than the injected muscle will react. It is easy to see what happens when the treated muscle is paralyzed, but difficult to predict where it will direct the signal. We can also think that the same amount of paralysis of the right and left muscle would require the same dose, but this is not always the case for natural asymmetry. The important thing is to predict where the signals will go after treatment and to anticipate and prevent undesirable effects on other facial muscles. The variation of muscles used in the contraction of the glabella and their intensity can result in different patterns of dynamic lines or an asymmetrical wrinkling, demanding an individualized regimen of treatment. The current study aims highlight the importance of assessment and treatment technique for BoNT-A injection in the glabellar region.

In 2012, de Almeida et al proposed a classification of the patterns of glabella contraction, describing five main patterns: “U”, “V”, “converging arrows”, “omega,” and “inverted omega”. This highlighted individual differences in the muscular contraction causing glabellar lines and advanced the thinking on BoNT-A techniques for the treatment of glabellar dynamic lines.⁵⁵⁻⁵⁶

The corrugator supercilii of the Koreans begins 16 mm above the horizontal intercanthal plane and approximately 4-14 mm from the midline. 30 mm above the horizontal intercanthal plane and 16-35 mm away from the midline, it intertwines with the frontal muscle and dermis in Koreans. The maximum vertical length of corrugator supercilii is slightly shorter than that of the Caucasian, with lengths of 15 mm and 21 mm, respectively. M. corrugator supercilii consists of two morphologically distinct stems; oblique trunk and transverse trunk. The oblique trunk emerges from the upper region, while the transverse trunk emerges from the superolateral side and proceeds horizontally. There are two types of oblique bodies; narrow vertical type, wide triangular type. The oblique body of the narrow vertical type has a narrow rectangular shape. This muscle body reaches the frontal muscle in the superomedial orbital part, next to the glabella region and in the medial 1/3 (63%) of the transverse body. The broad triangular type is a triangular piece that covers the medial half of the transverse body. Wide triangular type oblique body covers the medial half of the transverse body (37%). It is assumed that people with a more developed oblique trunk have more muscle contraction above the midpupillary line in their eyebrows.^{57,58}

The difference between asymmetry in facial expressions and wrinkles due to early ageing and asymmetrical appearance after rejuvenation treatments propound the hypothesis that the muscle is not a single type.⁵⁹ Corrugator supercilii muscle patterns were defined in Knizes’ study;

Pattern 1: Knize found that rectangular-shaped classical type was observed with the frequency of 42.5%. Also, three bellies were present in 25%, and duplicate muscle in 12.5%. Irregular flat (15%) and hypoplastic types (5%) were introduced as previously unidentified patterns. In muscle specimens, 30% had complete symmetry, 45% complete asymmetry, and 25% semi-assymetry. Pattern 1 Rectangular shape of the classical type was observed at a frequency of 42%. The clear borders between the origo points were visible. Medially, the corrugator supercilii became confluent with the procerus. In the trapezoidal corrugator supercilii, a transverse direction was observed laterally and slightly superiorly. The course of the muscle bundles was regular and the bundles were parallel to each other. The insertio ending points of the muscle could be followed easily. The muscle fibres starting from the insertio points persisted into the orbicularis oculi and epicranii bundles. The lateral two-thirds of the corrugator supercilii were identified to pass through the fibres of the orbicularis oculi, and the frontal and the most

lateral fibres terminated in the dermis.

Pattern 2: Knize found that this muscle type contained a three bells structure and was observed at a frequency of 25 %. The closest point of the muscle to the midline origo was found to be the superior belly; the middle belly and the further lateral part contained the inferior belly type. The formation of the three belly muscle was distinguished with fascias. Muscle bundles within the belly continued with regularity and were parallel to each other. The continuity of the muscle bundles was tracked by the insertio points as superior belly with epicranii and inferior belly with the orbicularis oculi.

Pattern 3: Knize found that the frequency of the duplicate corrugator supercilii was 12.5%. The superior belly structure in the muscle origo close to the midline point was tracked. Two different muscle structures were distinct with the fascia. The bundles were regular and followed a parallel course. At the insertion points, the superior muscle persisted directly with the epicranii, whereas the inferior one extended with the orbicularis oculi.

Pattern 4: Knize was found that irregular flat myofibrils were present at a frequency of 15%. The corrugator supercilii origo and the body myofibrils were found to be irregular and were engaged with the adjacent muscles. At the insertio part of the corrugator supercilii, the most superior myofibril bundles joined with the epicranii medially, and the most inferior myofibrils were linked with the orbicularis oculi. The medial third of the corrugator supercilii appeared to traverse through the orbicularis oculi to the dermis.

Pattern 5: Knize was found that the frequency of the hypoplastic type was 5%. This part was thinner and more superficial. It could be found as a short, narrow pyramidal muscle located at the medial end of the supraorbital ridge. In this pattern, the fibres were irregular in shape, both at origo and insertio. When their relationship with the surrounding muscles was evaluated, myofibrils were seen to be mingling with the adjacent muscles with an asymmetrical course.

Moreover, Pinar et al., were found the dominance of the right and the left corrugator supercilii did not present a difference and 30% of the specimens were fully symmetrical, 45% fully asymmetrical and 25% moderately symmetrical.⁶⁰

Knowledge of the location of the corrugator supercilii is clinically crucial for both aesthetic BoNT treatments and surgical corrugator supercilii resections aimed at relieving migraine headaches. The present study found that the origin of the corrugator supercilii was located 5~14 mm lateral to midline and 18 mm superior to horizontal intercanthal plane, while the insertion point was located 18~34 mm lateral to midline and 30 mm superior to horizontal intercanthal plane. These locations of the origin and insertion points of the corrugator supercilii were very similar to those found by Yang and Kim (2013) in Korean cadavers.⁶¹⁻⁶⁴

The study of Janis et al. (2007) which dissected Caucasian cadavers found that the origin of the corrugator supercilii was located 2.9~14.0 mm lateral to the nasion and 9.8~18.7 mm superior to the horizontal plane passing through the nasion. They found that the insertion point of the corrugator supercilii was located 32.9~43.3 mm lateral to the nasion and 28.8~32.6 mm superior to the horizontal plane passing through the nasion. According to the measurement data of corrugator supercilii lateral expansion obtained in the present study, the corrugator supercilii was located on the medial side of the lateral limbus in most cases. Also, they found that the lateral limbus was in close proximity to the lateral two-thirds portion between the medial and lateral canthi of the palpebral fissure.⁶² The horizontal reference plane differed between the present study and that of Janis et al.; however, Lessard and Daniel (1985) found the nasion to be 10.7 mm superior to the intercanthal plane. Despite the use of different horizontal planes, it can still be concluded that the corrugator supercilii muscles are approximately 10 mm shorter both horizontally and vertically in Asians than in Caucasians.⁶⁵ The base width of the corrugator supercilii muscle differs significantly between Korean and Thai cadavers, at 18.7 mm and 21.2 mm, respectively. This also means that there are morphological differences in the corrugator supercilii between Asians and Caucasians. Moreover, even within Asian populations, patient or population specific methods are suggested for BoNT treatments and corrugator supercilii resections. The depth of the corrugator supercilii was first reported by Macdonald et al. (1998), who measured the depth of the corrugator supercilii with a ruler along the line passing through the medial canthus and the midpupil. Those authors reported a corrugator supercilii depth of nearly 5 mm at the reference lines. In

addition, several papers have mentioned that the depths of the corrugator supercilii origin and insertion points vary. However, the present study observed that the depths of the corrugator supercilii origin and insertion points were relatively consistent at around 4~6 mm. Also, the depth of point was observed to be 4.5 mm, which is the location where the corrugator supercilii was most frequently observed among the 11 points. Several authors have described the corrugator supercilii origin point as being deeper than its insertion point, and stated that the insertion point becomes more superficial than the origin point due to a blending of the corrugator supercilii muscle fibers with the frontal bellies of the occipitofrontalis and orbicularis oculi, and the skin. Based on this concept, many papers suggest different injection depths when administering BoNT treatments to the corrugator supercilii, such as deep and superficial injections for the origin and insertion points of the muscle, respectively. However, since the present study found that the depths of the origin and insertion points of the corrugator supercilii were similar, the same injection depth should be acceptable for BoNT treatments of this muscle.⁶⁶⁻⁶⁸ Many anatomic studies have similar results with the traditional approach of dissecting cadavers. Also, there are some studies with an image analysis method based on photographs was used to examine the location and dimensions of corresponding anatomic structures.^{63,69,70}

Botulinum toxin type A is a widely accepted treatment to improve the appearance of glabellar lines. In the literature, there are studies examining the effectiveness of botulinum toxin applications to the glabellar muscles, safe dose applications, and complications.^{31,32,49,55,58,71-79} Moreover, it is commonly assumed that a person's face gives evidence of emotions because there is a reliable mapping between a certain configuration of facial movements, called a "facial expression," and the specific emotional state that it supposedly signals.⁸⁰ In the literature studies were shown that both fear and disgust faces caused activity in the corrugator supercilii muscle, while perception of disgust produced facial activity additionally in the levator labii muscle, supporting a specific pattern of facial mimicry for these emotions.⁸¹⁻¹⁰⁰

There are also studies in the literature examining the effects of botulinum toxin applications on the glabellar region and corrugator supercilii muscle on neurological disorders such as headache and migraine.^{57,101-111}

Injections to corrugators for the removal of glabellar lines should also be evaluated very well. The corrugator supercilii muscles are thick muscles, but it is necessary to ensure that the lower parts of the frontal muscle are protected during their injection. Injection sites must be determined by actively moving and palpating the corrugator muscles. The injection should be made vertically and deeply after the muscle is held between the fingers and should be at least 1 cm above the orbital rim. Excessive and superficial injection of the corrugator muscles causes the frontal muscle to be affected and thus, again, to drooping of the eyebrows. It is not possible to correct the drooping eyebrows caused by frontal muscle inactivation with a new injection because there is no other muscle that allows the eyebrows to be lifted. On the other hand, excessive inactivation of the corrugator and lateral orbicularis oculi and insufficient inactivation of the frontal cause unwanted eyebrow postures called 'joker' and 'spock'. In order to prevent droopy eyelids, the levator palpebrae must also be protected, which occurs especially during corrugator injections. Corrugator injections should be made at least 1 cm above the orbital rim, using low volumes, not injecting into the lateral midpupillary line, starting 2.5 cm above the eyebrow midline in frontal muscle injections, and injecting at least 1 cm area lateral to the orbital rim in the orbicularis oculia injections.^{43,112-14}

5. CONCLUSION

It is well known that botulinum toxin is an excellent treatment method for correcting both horizontal and vertical forehead lines. Glabellar wrinkles are due to the combined effects of genetic and environmental factors, especially ultraviolet light damage. In order for these methods to achieve effective results, they should be applied by physicians who know the anatomical variations of the muscles in this region. The injection of botulinum toxin requires a proper understanding of the anatomical shape and insertion of the facial muscles to guide objective muscle identification, resulting in a more effective approach. Our study reinforces the importance of an individualized assessment and a customized treatment plan while injecting botulinum toxin A for the treatment of the glabellar wrinkles. Knowledge of the targeted regional anatomy followed by precise injection technique that

involves an adequate dose and depth of injection are essential not only to improve outcomes but also to avoid complications. We think that this study will guide doctors in the field of medical aesthetics for botox application. We also think that our study will contribute to minimizing the side effects that may occur in the glabellar region botox applications.

6. REFERENCES

1. Mukherjee S. Botulinum toxin and its clinical aspects: An overview. *International Journal of Green Pharmacy*.2015;9(1):1-7.
2. Lindström M., Korkeala H. Laboratory diagnostics of botulism. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006;19:298–314. doi: 10.1128/CMR.19.2.298-314.2006.
3. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Elsevier; Philadelphia: 2015. pp. 2763–2767.e2.
4. Nepal MR, Jeong TC. Alternative Methods for Testing Botulinum Toxin: Current Status and Future Perspectives. *Biomol Ther (Seoul)*. 2020;28(4):302-310. doi:10.4062/biomolther.2019.200.
5. Majid OW. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010; 39: 197-207.
6. Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862).
7. Moore P, Naumann M. *Handbook of Botulinum Toxin Treatment*. 2nd ed. Blackwell Science Ltd.USA 2003; 3-76:343-59.
8. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev.* 2017;69(2):200-235. doi:10.1124/pr.116.012658.
9. Alimohammadi M, Punga AR. Neurophysiological Measures of Efficacy and Safety for Botulinum Toxin Injection in Facial and Bulbar Muscles: Special Considerations. *Toxins (Basel)*. 2017;9(11):352. doi:10.3390/toxins9110352.
10. Beer K, Cohen JL, Carruthers A. Cosmetic uses of botulinum toxin A. *Clinical Uses of Botulinum toxins' de*. Ed. Ward AB, Barnes MP. Cambridge, Cambridge University Press 2007; 15: 328-348.
11. Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18:17–21. doi:10.1111/j.1524-4725.1992.tb03295.x.
12. Dorizas A, Krueger N, Sadick NS. Aesthetic uses of the botulinum toxin. *Dermatol Clin*. 2014;32:23–36. doi:10.1016/j.det.2013.09.009.
13. Ochoa, E.L.; Chattopadhyay, A.; McNamee, M.G. Desensitization of the nicotinic acetylcholine receptor: Molecular mechanisms and effect of modulators. *Cell. Mol. Neurobiol*. 1989, 9, 141–178.
14. Kao, I.; Drachman, D.B.; Price, D.L. Botulinum toxin: Mechanism of presynaptic blockade. *Science* 1976, 193, 1256–1258.
15. Sundaram H, Signorini M, Liew S, et al. Global Aesthetics Consensus: Botulinum Toxin Type A--Evidence-Based Review, Emerging Concepts, and Consensus Recommendations for Aesthetic Use, Including Updates on Complications. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(3):518e-529e. doi:10.1097/01.prs.0000475758.63709.23.
16. Nguyen TV, Hong J, Prose NS. Compassionate care: Enhancing physician-patient communication and education in dermatology: Part I. Patient-centered communication. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:353.e1–353.e8.
17. Hong J, Nguyen TV, Prose NS. Compassionate care: Enhancing physician-patient communication and education in dermatology: Part II. Patient education. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:364.e1–364.e10.
18. Carruthers A, Gallagher C, Darmody S. Evolution of facial aesthetic treatment over 5 or more years: An international, retrospective, cross-sectional analysis of continuous onabotulinumtoxin A treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:AB17.

19. Trindade de Almeida A, Carruthers J, Cox SE, Goldman MP, Wheeler S, Gallagher CJ. Patient satisfaction and safety with aesthetic onabotulinumtoxinA after at least 5 years: A retrospective cross-sectional analysis of 4,402 glabellar treatments. *Dermatol Surg.* 2015;41:S19–S28.
20. Kane MA. Classification of crow's feet patterns among Caucasian women: The key to individualizing treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(5 Suppl):33S–39S.
21. Kane MA, Cox SE, Jones D, Lei X, Gallagher CJ. Heterogeneity of crow's feet line patterns in clinical trial subjects. *Dermatol Surg.* 2015;41:447–456.
22. Lam SM. Aesthetic strategies for the aging Asian face. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2007;15:283–291.
23. Park DH, Han DG, Shim JS, et al. Analysis of the patterns of lateral canthal rhytids and reference for botulinum toxin treatment in Orientals. *Aesthetic Plast Surg.* 2012;36:1211–1215.
24. Tamura BM, Odo MY, Chang B, Cucé LC, Flynn TC. Treatment of nasal wrinkles with botulinum toxin. *Dermatol Surg.* 2005;31:271–275.
25. Goodman GJ, Halstead MB, Rogers JD, et al. A software program designed to educate patients on age-related skin changes of facial and exposed extrafacial regions: The results of a validation study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2012;5:23–31.
26. Monheit G, Lin X, Nelson D, Kane M. Consideration of muscle mass in glabellar line treatment with botulinum toxin type A. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:1041–1045.
27. Braz AV, Sakuma TH. Patterns of contraction of the frontalis muscle: A pilot study. *Surg Cosmet Dermatol.* 2010; 2:191–194. Benedetto AV, Lahti JG. Measurement of the anatomic position of the corrugator supercilii. *Dermatol Surg.* 2005;31:923–927.33–36.
28. Mendelson B, Wong CH. Changes in the facial skeleton with aging: Implications and clinical applications in facial rejuvenation. *Aesthetic Plast Surg.* 2012;36:753–760.
29. Shaw RB Jr, Katzel EB, Koltz PF, Kahn DM, Giroto JA, Langstein HN. Aging of the mandible and its aesthetic implications. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:332–342.
30. Lambros V. Models of facial aging and implications for treatment. *Clin Plast Surg.* 2008;35:319–27; discussion 317. Lambros V. Observations on periorbital and midface aging. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120:1367–76; discussion 1377.
31. Nestor M.S., Arnold D., Fischer D.L. The mechanisms of action and use of botulinum neurotoxin type A in aesthetics: Key Clinical Postulates II. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020;19:2785–2804. doi: 10.1111/jocd.13702.
32. Kaufman-Janette J, Cox SE, Dayan S, Joseph J. Botulinum Toxin Type A for Glabellar Frown Lines: What Impact of Higher Doses on Outcomes?. *Toxins (Basel).* 2021;13(7):494. Published 2021 Jul 16. doi:10.3390/toxins13070494.
33. Dayan S., Yoelin S.G., De Boulle K., Garcia J.K. The Psychological Impacts of Upper Facial Lines: A Qualitative, Patient-Centered Study. *Aesthet. Surg. J. Open Forum.* 2019;1:ojz015. doi: 10.1093/asjof/ojz015.
34. Sykes JM, Trevidic P, Suarez GA, Criollo-Lamilla G. Newer understanding of specific anatomic targets in the aging face as applied to injectables: facial muscles—identifying optimal targets for neuromodulators. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136:56S–61S. doi:10.1097/ PRS.0000000000001731.
35. Trevidic P, Cauchois R, Ingallina F. [Facial anatomy and botulinum toxin: the muscular balances]. *Ann Dermatol Venereol.* 2009;136 (Suppl 4):S61–6. French. doi:10.1016/S0151-9638(09)74529-6.
36. Borba A, Matayoshi S, Rodrigues M. Avoiding Complications on the Upper Face Treatment With Botulinum Toxin: A Practical Guide. *Aesthetic Plast Surg.* 2022;46(1):385-394. doi:10.1007/s00266-021-02483-1.

37. Kim SB, Kim HM, Ahn H, et al. Anatomical Injection Guidelines for Glabellar Frown Lines Based on Ultrasonographic Evaluation. *Toxins (Basel)*. 2021;14(1):17. Published 2021 Dec 25. doi:10.3390/toxins14010017.
38. Yi KH, Lee JH, Hu HW, Kim HJ. Anatomical Proposal for Botulinum Neurotoxin Injection for Glabellar Frown Lines. *Toxins (Basel)*. 2022;14(4):268. Published 2022 Apr 10. doi:10.3390/toxins14040268.
39. Glogau R, Kontis TC, Liu Y, Gallagher CJ. Progressive Improvement in Static Glabellar Lines After Repeated Treatment With DaxibotulinumtoxinA for Injection. *Dermatol Surg*. 2021;47(12):1579-1584. doi:10.1097/DSS.0000000000003211.
40. Zargaran D, Zoller F, Zargaran A, et al. Complications of Cosmetic Botulinum Toxin A Injections to the Upper Face: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthet Surg J*. 2022;42(5):NP327-NP336. doi:10.1093/asj/sjac036).
41. Standing S. *Gray's Anatomy*. Kırkıncı baskı. Elsevier, Spain, 2008.
42. Y, Lee HJ, Lee KW, Lee KL, Kang JS, Kim HJ. Ultrasonographic and Three-Dimensional Analyses at the Glabella and Radix of the Nose for Botulinum Neurotoxin Injection Procedures into the Procerus Muscle. *Toxins (Basel)*. 2019;11(10):560. Published 2019 Sep 24. doi:10.3390/toxins11100560.
43. Haładaj R, Polguy M, Topol M. Anatomical Variations of the Supraorbital and Supratrochlear Nerves: Their Intraorbital Course and Relation to the Supraorbital Margin. *Med Sci Monit*. 2019; 25:5201-5210. Published 2019 Jul 13. doi:10.12659/MSM.915447.
44. Heydenrych I, De Boule K, Kapoor KM, Bertossi D. The 10-Point Plan 2021: Updated Concepts for Improved Procedural Safety During Facial Filler Treatments [published correction appears in *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Nov 02; 14:1601-1602]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021; 14:779-814. Published 2021 Jul 6. doi:10.2147/CCID.S315711.
45. Mespreuve M, Waked K, Collard B, De Ranter J, Vanneste F, Hendrickx B. The Usefulness of Magnetic Resonance Angiography to Analyze the Variable Arterial Facial Anatomy in an Effort to Reduce Filler-Associated Blindness: Anatomical Study and Visualization Through an Augmented Reality Application. *Aesthet Surg J Open Forum*. 2021;3(3):ojab018. Published 2021 May 11. doi:10.1093/asjof/ojab018.
46. Kapoor K, Kapoor P, Heydenrych I, Bertossi D. Vision loss associated with hyaluronic acid fillers: a systematic review of literature. *Aesthetic Plast Surg*. 2020;44(3):929–944. doi:10.1007/s00266-019-01562-8.
47. Şimşek G. *Yüzde tehlikeli alanlar*. 1. Baskı. Kongre Kitabevi, Antalya.
48. de Sanctis Pecora C, Pinheiro MVB, Ventura Ferreira K, Jacobino de Barros Nunes G, Miot HA. The One21 Technique: An Individualized Treatment for Glabellar Lines Based on Clinical and Anatomical Landmarks [published correction appears in *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Apr 07;14:355]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:97-105. Published 2021 Feb 2. doi:10.2147/CCID.S281901.
49. Agorgianitis L, Panagouli E, Tsakotos G, Tsoucalas G, Filippou D. The Supratrochlear Artery Revisited: An Anatomic Review in Favor of Modern Cosmetic Applications in the Area. *Cureus*. 2020;12(2):e7141. Published 2020 Feb 29. doi:10.7759/cureus.7141.
50. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin type A: history and current cosmetic use in the upper face. *Semin Cutan Med Surg*. 2001;20:71–84. doi:10.1053/sder.2001.25138.
51. Carruthers JD, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Eadie N. Doubleblind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A for patients with glabellar lines. *Plast Reconstr Surg*. 2003;112:1089–1098. doi:10.1097/01.PRS.0000076504.79727.62.

52. Carruthers JA, Lowe NJ, Menter MA, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:840–849. doi:10.1067/ mjd.2002.121356.
53. Park MY, Ahn KY. Scientific review of the aesthetic uses of botulinum toxin type A. *Arch Craniofac Surg*. 2021;22(1):1-10. doi:10.7181/acfs.2021.00003.
54. Baker MR, Chatterjee S, Kumar H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. *Toxins (Basel)*. 2021;13(1):58. Published 2021 Jan 14. doi:10.3390/toxins13010058.
55. de Almeida AR, da Costa Marques ER, Banegas R, Kadunc BV. Glabellar contraction patterns: a tool to optimize botulinum toxin treatment. *Dermatol Surg*. 2012;38:1506–1515. doi:10.1111/j.1524-4725.2012.02505.x.
56. Anido J, Arenas D, Arruabarrena C, et al. Tailored botulinum toxin type A injections in aesthetic medicine: consensus panel recommendations for treating the forehead based on individual facial anatomy and muscle tone. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:413-421. Published 2017 Oct 19. doi:10.2147/CCID.S138274.
57. Amirlak B, Sanniec K, Pezeshk R, Chung M. Anatomical Regional Targeted (ART) BOTOX Injection Technique: A Novel Paradigm for Migraines and Chronic Headaches [published correction appears in *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017 Jun 05;5(5):e1330]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(12):e1194. Published 2016 Dec 27. doi:10.1097/GOX.0000000000001194.
58. Hsieh DM, Zhong S, Tong X, et al. A Retrospective Study of Chinese-Specific Glabellar Contraction Patterns. *Dermatol Surg*. 2019;45(11):1406-1413. doi:10.1097/DSS.0000000000001808.
59. Knize DM (1995) Transpalpebral approach to the corrugator supercilii and procerus muscles. *Plast Reconstr Surg* 95(1):52–62.
60. Pinar, Y., Govsa, F., Ozer, M.A. et al. Anatomocosmetic implication rules of the corrugator supercilii muscle for youthful eye appearance. *Surg Radiol Anat* 38, 1045–1051 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00276-016-1666-1>.
61. Guyuron B, Varghai A, Michelow BJ, Thomas T, Davis J. 2000. Corrugator supercilii muscle resection and migraine headaches. *Plast Reconstr Surg* 106:429–434.
62. Janis JE, Ghavami A, Lemmon JA, Leedy JE, Guyuron B. 2007. Anatomy of the corrugator supercilii muscle: part I. Corrugator topography. *Plast Reconstr Surg* 120:1647–1653.
63. Yang HM, Kim HJ. 2013. Anatomical study of the corrugator supercilii muscle and its clinical implication with botulinum toxin A injection. *Surg Radiol Anat* 35:817–821.
64. Lee H-J, Choi K-S, Won S-Y, Apinuntrum P, Hu K-S, Kim S-T, Tansatit T, Kim H-J. 2015a. Topographic relationship between the supratrochlear nerve and corrugator supercilii muscle—can this anatomical knowledge improve the response to botulinum toxin injections in chronic migraine? *Toxins* 7:2629–2638.
65. Lessard M, Daniel RK. 1985. Surgical anatomy of septorhinoplasty. *Arch Otolaryngol* 111:25–29.
66. Macdonald MR, Spiegel JH, Raven RB, Kabaker SS, Maas CS. 1998. An anatomical approach to glabellar rhytids. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124:1315–1320.
67. Beer JI, Sieber DA, Scheuer JF, Greco TM. 2016. Three-dimensional facial anatomy: structure and function as it relates to injectable neuromodulators and soft tissue fillers. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4:e1175.
68. Kaplan JB. 2017. Consideration of muscle depth for botulinum toxin injections: a three-dimensional approach. *Plast Surg Nurs* 37:32–38.

69. Choi YJ, Kim JS, Gil YC, Phetudom T, Kim HJ, Tansatit T, Hu KS. 2014. Anatomical considerations regarding the location and boundary of the depressor anguli oris muscle with reference to botulinum toxin injection. *Plast Reconstr Surg* 134:917–921.
70. Lee HJ, Kang IW, Seo KK, Choi YJ, Kim ST, Hu KS, Kim HJ. 2016. The anatomical basis of paradoxical masseteric bulging after botulinum neurotoxin type A injection. *Toxins* 9:E14.
71. Gualdi A, Cambiaso-Daniel J, Gatti J, et al. Selective denervation of the corrugator supercilii muscle for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia purely paroxysmal distributed in the supraorbital and supratrochlear dermatomes. *J Headache Pain*. 2021;22(1):9. Published 2021 Mar 4. doi:10.1186/s10194-021-01218-6.
72. de Sanctis Pecora C, Pinheiro MVB, Ventura Ferreira K, Jacobino de Barros Nunes G, Miot HA. The One21 Technique: An Individualized Treatment for Glabellar Lines Based on Clinical and Anatomical Landmarks [published correction appears in *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Apr 07;14:355]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:97-105.
73. Kouyoumdjian JA, Graça CR, Oliveira FN. Jitter Evaluation in Distant and Adjacent Muscles after Botulinum Neurotoxin Type A Injection in 78 Cases. *Toxins (Basel)*. 2020;12(9):549. Published 2020 Aug 27. doi:10.3390/toxins12090549.
74. Angelo-Khattar M. A Novel OnabotulinumtoxinA Treatment Technique to Obtain Predictable Outcomes in Eyebrow Position and Shape. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:781-787. Published 2020 Oct 27. doi:10.2147/CCID.S275841.
75. Smit R, Gubanov E, Kaufman J, et al. Patient Satisfaction with AbobotulinumtoxinA for Aesthetic Use in the Upper Face: A Systematic Literature Review and Post-hoc Analysis of the APPEAL Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(2):E69-E88.
76. Bravo BSF, Carvalho RM, Gallo BF, Bravo LG. A Retrospective Study Supporting the Importance of Individualizing the Dose of Botulinum Toxin According to the Age. *J Cutan Aesthet Surg*. 2021;14(1):88-92.
77. Chao YY, Tseng FW, Yang YL, Chen YH, Hsu NJ, Chang LY. IncobotulinumtoxinA for the Treatment of Glabellar Frown Lines: A Prospective, Multicenter, Single-arm Study in Taiwan. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(12):E53-E57.
78. Kashkouli MB, Abdolalizadeh P, Abolfathzadeh N, Sianati H, Sharepour M, Hadi Y. Periorbital facial rejuvenation; applied anatomy and pre-operative assessment [published correction appears in *J Curr Ophthalmol*. 2018 Mar 06;30(2):188-189]. *J Curr Ophthalmol*. 2017;29(3):154-168. Published 2017 Apr 25. doi:10.1016/j.joco.2017.04.001.
79. Sieber DA, Scheuer JF 3rd, Villanueva NL, Pezeshk RA, Rohrich RJ. Review of 3-dimensional Facial Anatomy: Injecting Fillers and Neuromodulators. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(12 Suppl Anatomy and Safety in Cosmetic Medicine: Cosmetic Bootcamp):e1166. Published 2016 Dec 14. doi:10.1097/GOX.0000000000001166.
80. Barrett LF, Adolphs R, Marsella S, Martinez AM, Pollak SD. Emotional Expressions Reconsidered: Challenges to Inferring Emotion From Human Facial Movements [published correction appears in *Psychol Sci Public Interest*. 2019 Dec;20(3):165-166]. *Psychol Sci Public Interest*. 2019;20(1):1-68. doi:10.1177/1529100619832930).
81. Rymarczyk K, Żurawski Ł, Jankowiak-Siuda K, Szatkowska I. Empathy in Facial Mimicry of Fear and Disgust: Simultaneous EMG-fMRI Recordings During Observation of Static and Dynamic Facial Expressions. *Front Psychol*. 2019;10:701. Published 2019 Mar 27. doi:10.3389/fpsyg.2019.00701.
82. Yi J, Pärnamets P, Olsson A. The face value of feedback: facial behaviour is shaped by goals and punishments during interaction with dynamic faces. *R Soc Open Sci*. 2021;8(7):202159. Published 2021 Jul 14. doi:10.1098/rsos.202159.

83. Anderson EC, Wormwood J, Barrett LF, Quigley KS. Vegetarians' and omnivores' affective and physiological responses to images of food. *Food Qual Prefer.* 2019;71:96-105. doi: 10.1016/j.foodqual.2018.06.008.
84. Leitão J, Meuleman B, Van De Ville D, Vuilleumier P. Computational imaging during video game playing shows dynamic synchronization of cortical and subcortical networks of emotions. *PLoS Biol.* 2020;18(11):e3000900. Published 2020 Nov 12. doi: 10.1371/journal.pbio.3000900.
85. Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain.* 2018;19(1):84. Published 2018 Sep 10. doi:10.1186/s10194-018-0913-8.
86. Schnepfer R, Georgii C, Eichin K, et al. Fight, Flight, - Or Grab a Bite! Trait Emotional and Restrained Eating Style Predicts Food Cue Responding Under Negative Emotions. *Front Behav Neurosci.* 2020;14:91. Published 2020 Jun 3. doi:10.3389/fnbeh.2020.00091.
87. Kuramoto E, Yoshinaga S, Nakao H, Nemoto S, Ishida Y. Characteristics of facial muscle activity during voluntary facial expressions: Imaging analysis of facial expressions based on myogenic potential data. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2019;39(3):183-193. doi:10.1002/npr2.12059.
88. Weis PP, Herbert C. Bodily Reactions to Emotional Words Referring to Own versus Other People's Emotions. *Front Psychol.* 2017;8:1277. Published 2017 Aug 22. doi:10.3389/fpsyg.2017.01277.
89. Hillmer K, Kappesser J, Hermann C. Pain modulation by your partner: An experimental investigation from a social-affective perspective. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254069. Published 2021 Jul 22. doi:10.1371/journal.pone.0254069.
90. Eben C, Billieux J, Verbruggen F. Clarifying the Role of Negative Emotions in the Origin and Control of Impulsive Actions. *Psychol Belg.* 2020;60(1):1-17. Published 2020 Jan 2. doi:10.5334/pb.502.
91. Bulnes LC, Mariën P, Vandekerckhove M, Cleeremans A. The effects of Botulinum toxin on the detection of gradual changes in facial emotion. *Sci Rep.* 2019;9(1):11734. Published 2019 Aug 13. doi:10.1038/s41598-019-48275-1.
92. Tramacere A, Ferrari PF, Gentilucci M, Giuffrida V, De Marco D. The Emotional Modulation of Facial Mimicry: A Kinematic Study. *Front Psychol.* 2018;8:2339. Published 2018 Jan 18. doi:10.3389/fpsyg.2017.02339.
93. Gentsch K, Beermann U, Wu L, Trznadel S, Scherer KR. Temporal Unfolding of Micro-valences in Facial Expression Evoked by Visual, Auditory, and Olfactory Stimuli. *Affect Sci.* 2020;1(4):208-224. doi:10.1007/s42761-020-00020-y.
94. Zane E, Yang Z, Pozzan L, Guha T, Narayanan S, Grossman RB. Motion-Capture Patterns of Voluntarily Mimicked Dynamic Facial Expressions in Children and Adolescents With and Without ASD. *J Autism Dev Disord.* 2019;49(3):1062-1079. doi:10.1007/s10803-018-3811-7.
95. Gomes N, Silva F, Semin GR. The lasting smell of emotions: The effects of reutilizing fear sweat samples. *Behav Res Methods.* 2020;52(6):2438-2451. doi:10.3758/s13428-020-01412-5.
96. Philip L, Martin JC, Clavel C. Rapid Facial Reactions in Response to Facial Expressions of Emotion Displayed by Real Versus Virtual Faces. *Iperception.* 2018;9(4):2041669518786527. Published 2018 Jul 12. doi:10.1177/2041669518786527.
97. Künecke J, Mokros A, Olderbak S, Wilhelm O. Facial responsiveness of psychopaths to the emotional expressions of others. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190714. Published 2018 Jan 11. doi: 10.1371/journal.pone.0190714.
98. Cattaneo L, Veroni V, Boria S, Tassinari G, Turella L. Sex Differences in Affective Facial Reactions Are Present in Childhood. *Front Integr Neurosci.* 2018;12:19. Published 2018 May 23. doi:10.3389/fnint.2018.00019.

99. Kaiser J, Crespo-Llado MM, Turati C, Geangu E. The development of spontaneous facial responses to others' emotions in infancy: An EMG study. *Sci Rep.* 2017;7(1):17500. Published 2017 Dec 13. doi:10.1038/s41598-017-17556-y.
100. Sato W, Hyniewska S, Minemoto K, Yoshikawa S. Facial Expressions of Basic Emotions in Japanese Laypeople. *Front Psychol.* 2019;10:259. Published 2019 Feb 12. doi:10.3389/fpsyg.2019.00259.
101. Benjamin M, McGregor A, Yousif S, Shaikh D, Reish RG. Entrapment Neuropathy Causing Persistent Headache Symptoms after Nonsurgical Rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(12):e3209. Published 2020 Dec 21. doi:10.1097/GOX.0000000000003209.
102. Janis JE, Barker JC, Palettas M. Targeted Peripheral Nerve-directed Onabotulinumtoxin A Injection for Effective Long-term Therapy for Migraine Headache. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5(3):e1270. Published 2017 Mar 28. doi:10.1097/GOX.0000000000001270.
103. Raposio E, Simonacci F. Frontal Trigger Site Deactivation for Migraine Surgical Therapy. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(4):e2813. Published 2020 Apr 29. doi:10.1097/GOX.0000000000002813.
104. Jubbal KT, Zavlin D, Echo A. Optimizing Exposure for the Occipital Nerve in Migraine Surgery while Maintaining Hair Length. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5(11):e1518. Published 2017 Nov 9. doi:10.1097/GOX.0000000000001518.
105. Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain.* 2018;19(1):84. Published 2018 Sep 10. doi:10.1186/s10194-018-0913-8.
106. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD011616. Published 2018 Jun 25. doi:10.1002/14651858.CD011616.pub2.
107. Kwon KH, Shin KS, Yeon SH, Kwon DG. Application of botulinum toxin in maxillofacial field: Part II. Wrinkle, intraoral ulcer, and cranio-maxillofacial pain. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2019;41(1):42. Published 2019 Oct 16. doi:10.1186/s40902-019-0224-2.
108. Wieckiewicz M, Grychowska N, Zietek M, Wieckiewicz G, Smardz J. Evidence to Use Botulinum Toxin Injections in Tension-Type Headache Management: A Systematic Review. *Toxins (Basel).* 2017;9(11):370. Published 2017 Nov 15. doi:10.3390/toxins9110370.
109. Filipovic B, de Ru JA, Hakim S, van de Langenberg R, Borggreven PA, Lohuis PJFM. Treatment of Frontal Secondary Headache Attributed to Supratrochlear and Supraorbital Nerve Entrapment With Oral Medication or Botulinum Toxin Type A vs Endoscopic Decompression Surgery. *JAMA Facial Plast Surg.* 2018;20(5):394-400. doi:10.1001/jamafacial.2018.0268.
110. Wormald JCR, Luck J, Athwal B, Muelhberger T, Mosahebi A. Surgical intervention for chronic migraine headache: A systematic review. *JPRAS Open.* 2019; 20:1-18. Published 2019 Jan 16. doi: 10.1016/j.jpra.2019.01.002.
111. Lucia Mangialardi M, Baldelli I, Salgarello M, Raposio E. Decompression Surgery for Frontal Migraine Headache. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(10): e3084. Published 2020 Oct 15. doi:10.1097/GOX.0000000000003084.
112. Lorenc ZP, Smith S, Nestor M, et al. Understanding the functional anatomy of the frontalis and glabellar complex for optimal botulinum toxin type A therapy. *Aesthetic Plast Surg* 2013; 37:975-83.
113. Hassouneh B, Newman JP. Lasers, fillers and neurotoxins: avoiding complications in the cosmetic facial practice. *Facial Plast Surg Clin Nort Am.* 2013; 21:585-98.
114. Lee HJ, Choi YJ, Lee KW, Kim HJ. Positional Patterns Among the Auriculotemporal Nerve, Superficial Temporal Artery, and Superficial Temporal Vein for use in Decompression Treatments for Migraine. *Sci Rep.* 2018;8(1):16539. Published 2018 Nov 8. doi:10.1038/s41598-018-34765-1.

Renal Transplantasyon Sonrası Bronşektazi: Retrospektif Tek Merkez Çalışması

Öğr. Gör. Dr. Berna Botan Yıldırım¹, Uzman Dr. Çağrı Kesim¹

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Konya Hastanesi

*Corresponding author: Berna Botan Yıldırım

Özet: Özet Bronşektazi, bronşların anormal, kalıcı ve geri dönüşümsüz genişlemesi ile karakterizedir. Birçok neden tanımlanmıştır, ancak bronşektazi ile böbrek transplantasyonu arasındaki ilişkiye ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, böbrek transplantasyonundan sonra bronşektazi görülme sıklığını analiz etmek ve potansiyel ilişkileri değerlendirmektir. Yöntemler: Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesinde böbrek nakli yapılan hastaların verileri hastane elektronik bilgi sistemi ve e- nabız üzerinden retrospektif olarak tarandı. Operasyon öncesi ve sonrası demografik, klinik, laboratuvar ve toraks BT'leri değerlendirildi. Sonuçlar: Çalışmaya yetmiş beş hasta dahil edildi (ortalama yaş 47.51 yıl, 24 kadın/ 54 erkek). Renal transplant sonrası hastaların kullandıkları immünsüpresif ilaç protokolü prednisolon, mikofenolik asit ve takrolimus idi. Yetmişbeş hastanın hiçbirinde nakil öncesi taramalarda bronşektazi yoktu. Sadece 2 hastada nakil tarihinden 20 ve 34 ay sonra bronşektazi tespit edildi (%2,66). Nakilli hastaların 8'i toplum kökenli pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılmış ve balgam kültürü gönderilebilen 4 hastada *Haemophilus influenzae*, 1 hastada *Streptococcus pneumoniae*, 1 hastada ESBL(+) *Klebsiella* tespit edilmişti. 7 hasta COVID-19'a bağlı exitus idi. Sonuç: Bronşektazi, primer veya sekonder immün yetmezlik nedeniyle gelişebilir. Transplantasyonu takiben ilaca bağlı immünosupresyon, tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına yatkınlık yaratır ve bronşektazi riskini artırır. Renal transplantasyon sonrası bronşektazinin altında yatan mekanizmaları daha net anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bronşektazi, Renal Transplantasyon, İmmünosupresyon

Bronchiectasis After Renal Transplantation: A Retrospective Single Center Study

Abstract: Bronchiectasis is characterized by abnormal, persistent and irreversible enlargement of the bronchi. Many causes have been identified, but limited data are available on the relationship between bronchiectasis and kidney transplantation. The aim of this study is to analyze the incidence of bronchiectasis after kidney transplantation and to evaluate the potential relationships. Methods: The data of patients who underwent kidney transplantation in Başkent University Konya Practice and Research Hospital were retrospectively scanned through the hospital electronic information system and e-pulse. Demographic, clinical, laboratory and thoracic CT were evaluated before and after the operation. Results: Seventy-five patients were included in the study (mean age 47.51 years, 24 females/54 males). The immunosuppressive protocol used by patients after renal transplant was prednisolon, mycophenolic acid and tacrolimus. None of the 75 patients had bronchiectasis on pre-transplant scans. Bronchiectasis was detected in only 2 patients 20 and 34 months after the transplant date (2.66%). Eight of the transplant patients were hospitalized due to community-acquired pneumonia, and sputum culture was sent to 4 patients, *Haemophilus influenzae* was detected in 4, *Streptococcus pneumoniae* in 1 patient, and ESBL(+) *Klebsiella* in 1 patient. 7 patients were dead due to COVID-19. Conclusion: Bronchiectasis may develop due to primary or secondary immunodeficiency. Drug-induced immunosuppression following transplantation predisposes to recurrent lung infections and increases the risk of bronchiectasis. More studies are needed to better understand the mechanisms underlying bronchiectasis after renal transplantation.

Keywords: Bronchiectasis, Renal Transplantation, Immunosuppression

INTRODUCTION

Bronchiectasis is characterized by abnormal, persistent and irreversible enlargement of the bronchi, which is usually responsible for daily symptoms and frequent respiratory complications. Many causes have been described, but there is limited data on the relationship between bronchiectasis and kidney transplantation, and some studies have blamed the use of mycophenolic acid (1,2,3,4,5,6). Kidney transplant is the most common form of solid organ transplant. Acute and chronic rejections are the most feared complications. The main immunosuppressive drugs used to control allograft rejection include corticosteroids, calcineurin inhibitors (cyclosporine A, tacrolimus), and T- and B-cell proliferation inhibitors (mycophenolate mofetil and mycophenolic acid). The most common side effect of these immunosuppressive drugs is increased susceptibility to infections, especially lung infections (7).

The aim of this study was to analyze the incidence of bronchiectasis after kidney transplantation and to evaluate potential associations.

METHODS

We planned a retrospective single-center study on the incidence and etiology of bronchiectasis after kidney transplantation at Başkent University Konya Practice and Research Hospital. Patient data were collected through the hospital electronic information system and e-nabız. Demographic, clinical, laboratory and thoracic CT reports were evaluated before and after the operation.

RESULTS

Seventy-eight patients were included in the study (mean age 47.51 years, 24 females/54 males). 3 patients were excluded from the study because long-term information could not be obtained. Demographic data of the patients are shown in Table 1.

The most common cause of end-stage renal disease was hypertension. 2 patients had repeated transplants. The immunosuppressive drug protocol used by the patients after renal transplant was prednisolone, mycophenolic acid and tacrolimus. None of the 75 patients had bronchiectasis on pre-transplant scans. Bronchiectasis was detected in 2 patients 20 and 34 months after the transplant date (2.66%). Age and gender of these patients were 61 years-female and 64 years-old-men, respectively. Chronic cough and sputum were the main symptoms leading to thoracic CT scan in both patients. In both of our patients, diabetic nephropathy was the primary renal pathology, while coronary artery disease was the accompanying comorbidity. Eight of the transplant patients were hospitalized due to community-acquired pneumonia, and sputum culture was sent to 4 patients, *Haemophilus influenzae* was detected in 4, *Streptococcus pneumoniae* in 1 patient, and ESBL(+) *Klebsiella* in 1 patient. 7 patients were dead due to COVID-19.

DISCUSSION AND CONCLUSION

In our study, bronchiectasis was detected only in 2.66% of the cases. Although the mean diagnosis time in adults varies between 3 and 11.7 years in studies, this period was found to be 20 and 34 months in our 2 patients, and bronchiectasis can be diagnosed very late after kidney transplantation (1,2).

Bronchiectasis may develop due to primary or secondary immunodeficiency. Drug-induced immunosuppression following transplantation predisposes to recurrent lung infections and increases the risk of bronchiectasis. More studies are needed to better understand the mechanisms underlying bronchiectasis after renal transplantation.

REFERENCES

1. Rook M, Postma DS, van der Jagt EJ, van Minnen CA, van der Heide JJ, Ploeg RJ, et al. Mycophenolate mofetil and bronchiectasis in kidney transplant patients: a possible relationship. *Transplantation*. 2006; **81**:287–9. doi: 10.1097/01.tp.0000188638.28003.96.
2. Boddana P, Webb LH, Unsworth J, Brealey M, Bingham C, Harper SJ. Hypogammaglobulinemia and bronchiectasis in mycophenolate mofetil-treated renal transplant recipients: an emerging clinical phenomenon? *Clin Transplant*. 2011; **25**:417–9. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01255.x.

3. Pijnenburg MW, Cransberg K, Wolff E, Bouquet J, Merkus PJ. Bronchiectasis in children after renal or liver transplantation: a report of five cases. *Pediatr Transplantation*. 2004; **8**:71–4. doi: 10.1046/j.1397-3142.2003.00130.x
4. Cransberg K, Cornelissen EAM, Darvin J-C, Van Hoeck KJ, Lilien MR, Stijnen T, et al. Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands – Effect of the introduction of mycophenolate mofetil? *Pediatr Transplantation*. 2005; **9**:104–11. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00271.x
5. Merkus PJ, Pijnenburg M, Cransberg K. Mycophenolate mofetil and bronchiectasis in pediatric transplant patients. *Transplantation*. 2006; **82**:1386. doi: 10.1097/01.tp.0000235912.21172.dd.
6. Boddana, P., Webb, L.H., Unsworth, J., Brealey, M., Bingham, C. and Harper, S.J. (2011), Hypogammaglobulinemia and bronchiectasis in mycophenolate mofetil-treated renal transplant recipients: an emerging clinical phenomenon? *Clinical Transplantation*, 25: 417-419. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2010.01255.x>
7. Barry JM. Immunosuppressive drugs in renal transplantation. A review of the regimens. *Drugs*. 1992;**44**:554–6. doi: 10.2165/00003495-199244040-00003.

Table 1: Demographic and Clinical Characteristics of the Patients

Variables	Total (n = 75)
Male	54 (52.2)
Average age	47,51 years
Smoker (current or former)	36
<u>Cause of end-stage kidneydisease</u>	
Hypertansive nephropathy	35
Diabetic nephropaty	22
Autosomal dominant polycystic kidney disease	3
Unknown cause of end-stage kidney disease	5
COVID-19	1
Other kidney disease	9
<u>Number of kidney transplants</u>	
A kidney transplant	73
Two kidney transplants	2
<u>Comorbidities</u>	
COPD	4
Asthma	4
Coronery arter diseases	11
Hypothroidism	4

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Antioksidan Tedavinin Etkinliği

Dr. İlky Keskinel¹, Prof. Dr. Tunç Demir², Prof. Dr. Nurhayat Yıldırım²

¹İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi

²İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları

*Corresponding author: İlky Keskinel

Özet: Dünyada önde gelen morbidite ve ölüm nedenlerinden biri olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nın artmış oksidan stres ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Mevcut çalışmada, KOAH'da standart tedaviye ek olarak verilen antioksidan tedavinin oksidan stres göstergelerinden olan plazma malondialdehit (MDA), antioksidan kapasitenin göstergelerinden olan eritrosit süperoksit dismutaz (SOD), kan glutatyon (GSH), ve plazma total antioksidan kapasite (TAK) ile nitrik oksit (NO) düzeyleri, ayrıca, solunum fonksiyonları ile arter kan gazları üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda izlenen ve bilinen ek bir metabolik hastalığı olmayan 20 stabil KOAH'lı olgu alınmıştır. Solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları, tam kan sayımı, sedimentasyon, periferik yayma incelemeleri ve MDA, SOD, GSH, TAK, NO analizleri için kan örnekleri alınmasını takiben, olgulara, almakta oldukları KOAH tedavisine ek olarak, 6 hafta boyunca oral kombine bir antioksidan preparatı (A, C, E vitaminleri, çinko, bakır, selenyum, manganez) verilmiştir. 6 haftalık süre içerisinde 5 olgu KOAH alevlenmesi nedeniyle, 1 olgu da demir eksikliği anemisi saptanarak tedavi başlanması üzerine çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmayı tamamlayan 14 olgu değerlendirildiğinde, 6. hafta sonundaki MDA düzeylerinin başlangıca göre azalmış ($p<0,01$), SOD ($p<0,05$) ve TAK ($p<0,001$) düzeylerinin artmış olduğu, GSH ve NO düzeylerinde belirgin bir değişiklik olmadığı görülmüştür. FVC, % FVC, FEV₁, % FEV₁ değerleri başlangıca göre artmış iken ($p<0,05$), diğer solunumsal parametrelerle arter kan gazları arasında başlangıca göre farklılık olmadığı saptanmıştır. Olguların solunum fonksiyonları ve arter kan gazları ile MDA, SOD, GSH, TAK, NO düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde, içilen sigara miktarı, sigarayı bırakma süresi ve hastalık süresi ile MDA, SOD, GSH, TAK, NO düzeyleri arasında korelasyon yoktur ($p>0,05$). Sonuç olarak, özellikle beslenmesi bozulmuş KOAH'lı olguların tedavilerine eklenecek olan antioksidanların, KOAH'da oksidanlar lehine bozulmuş olan oksidan- antioksidan dengesinin düzeltilmesine yardımcı olabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Koah, Antioksidan, Tedavi, Oksidan Stres, Süperoksit Dismutaz, Glutatyon, Total Antioksidan Kapasite, Nitrik Oksit, Malondialdehit

Antioxidant Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is a prominent cause of morbidity and mortality in the world, is thought to be related to increased oxidative stress. Aims: We aimed to investigate the effect of antioxidant therapy combined with the standard therapy of COPD on plasma malondialdehyde (MDA) (a marker of oxidative stress); erythrocyte superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH) and plasma total antioxidant capacity (TAC)-these three being markers of antioxidant capacity; nitric oxide (NO) levels as well as on pulmonary functions and arterial blood gases. Twenty stable COPD cases having no known additional metabolic disease and admitted to the COPD Clinic of Pulmonary Diseases Department of Cerrahpaşa Medical Faculty were recruited for the study. Pulmonary function tests, arterial blood gases, total blood count, erythrocyte sedimentation rate, peripheral leukocyte formula analyses were performed and blood specimens were obtained from all patients for MDA, SOD, GSH, TAC and NO analyses. Patients were then given an antioxidant prepartate consistent of vitamins

A, C and E, as well as zinc, copper, selenium and manganese. Within the 6 week period during which the patients were followed up, 5 cases were excluded from the study because of COPD exacerbation and 1 case because of recently diagnosed iron deficiency anaemia requiring treatment. An evaluation of the 14 cases completing the study revealed decreased MDA ($p<0,01$), increased SOD ($p<0,05$) and TAC ($p<0,001$) levels compared to the initial while no significant difference existed in GSH and NO levels. FVC, FVC %, FEV1 and FEV1% had increased compared to the initial ($p<0,05$), while there was no significant difference in other functional parameters and arterial blood gases. No significant correlation existed between pulmonary functions or arterial blood gases and MDA, SOD, GSH, TAC and NO levels ($p>0,05$). Similarly, there was no correlation between smoking history, quitting time or duration of symptoms and MDA, SOD, GSH, TAC and NO levels ($p>0,05$). We conclude that, adding antioxidants to standard treatment of COPD patients might help restore the normal oxidant-antioxidant balance which has been altered in favour of oxidants in COPD.

Keywords: Copd, Antioxidant, Therapy, Oxidant Stress, Superoxide Dismutase, Glutathione, Total Antioxidant Capacity, Nitric Oxide, Malondialdehyde

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada ve ülkemizde önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan kronik obstrüktif hastalığı (KOA), genellikle ilerleyici/kalıcı bir hava yolu obstrüksiyonunun bulunduğu, zararlı gaz ya da partiküllere maruziyet ve akciğer gelişiminde anormalliklerin de neden olabileceği hava yolu hiperreaktivitesinin eşlik edebildiği, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1).

Oksidan stres, artmış oksidan maruziyeti ve/veya antioksidan kapasitenin azalması olarak tanımlanabilir (2,3,4). Astım, erişkinin sıkıntılı solunum güçlüğü sendromu (ARDS), akciğer fibrozisi, kistik fibrozis ve kanserin yanı sıra, KOAH’ın da artmış oksidan stres ile ilişkili olabileceğine dair çok sayıda yayın bulunmaktadır (4,5,6,7,8,9,10).

Endojen antioksidanların yeterli olmadığı durumlarda, diyetle alınan antioksidanların destekleyici etkilerine gerek vardır. Bu açıdan, organizmanın antioksidan kapasitesinin belirlenmesi önem taşımaktadır. Oksidan stresin in vivo olarak belirlenmesine yönelik plazma ve diğer vücut sıvılarında antioksidanların ölçümü, hedef moleküllerdeki değişikliklerin ve bu moleküllerden kaynaklanan son ürünlerin belirlenmesi gibi çalışmalar, antioksidanların tedavi amaçlı kullanımları açısından yol gösterici olacaktır.

Mevcut çalışmada, KOAH’da standart tedaviye ek olarak verilen antioksidan tedavinin oksidan stres göstergelerinden olan plazma malondialdehit (MDA), antioksidan kapasitenin göstergelerinden olan eritrosit süperoksit dismutaz (SOD), kan glutatyon (GSH), ve plazma total antioksidan kapasite (TAK) ile nitrik oksit (NO) düzeyleri, ayrıca, solunum fonksiyonları ile arter kan gazları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1.Oksidanlar

Atomlar, pozitif yüklü bir çekirdek ve çekirdek etrafında çekirdeğin yüküne eşit sayıda elektronlardan oluşur. Elektronlar, çekirdek etrafında “ana kuant tabakaları” denen enerji düzeylerine dağılmışlardır. Her tabakanın alabileceği maksimum elektron sayısı, tabaka numarasının karesinin iki katıdır: $2n^2$ (n: tabaka numarası). En içteki elektron, en az enerjiye sahiptir ve dışa doğru gidildikçe enerji artar. Diğer bir deyişle enerji miktarı tabaka numarasıyla doğru orantılıdır (11,12).

Ana kuant tabakaları, sırasıyla s, p, d ve f harfleriyle gösterilen “orbital”lere ayrılırlar. Elektronlar, bu bölgelere yerleşmiştir. Her orbital farklı yönde dönen en fazla iki elektron içerebilir (11,12,13,14).

“Oksidanlar”, diğer moleküllerden elektron kabul ederek birçok bileşikte geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz değişikliklere yol açabilen yüksek derecede rektif moleküllerdir. Okside edici ajanlar arasında yer alan “serbest radikaller”, dış orbitalinde tek sayıda (eşlenmemiş) elektron ya da yüksek elektron afinitesine sahip eşlenmiş elektronlar taşıyan elektrik yüklü ya da yüksüz olabilen atom ya da moleküllerdir (12,14,15,16). Çoğu biyolojik molekül sadece eşlenmiş elektron içeren nonradikallerdir (13,14). Elektronlar orbitallerde eşlenmiş şekilde bulunduklarında daha stabil olduklarından genellikle radikaller, nonradikallerden daha reaktifdir (13).

Radikaller diğer moleküllerle farklı şekillerde etkileşebilirler (13,14):

1. Eğer iki radikal karşılaşırsa, “•” ile sembolize edilen eşlenmemiş elektronlarını birleştirebilir ve kovalan bir bağ oluşturmak üzere biraraya gelebilirler (paylaşılan bir elektron çifti) (13). Örneğin eşlenmemiş bir elektron içeren hidrojen atom, bir radikaldir ve iki hidrojen atomu, diatomik hidrojen molekülünü oluşturmak üzere kolayca birleşirler (11,13):



2. Bir radikal, eşlenmemiş elektronunu bir nonradikale verebilir (*indirgeyici radikal*) ya da başka bir molekülden bir çift oluşturmak üzere bir elektron alabilir (*okside edici radikal*) (13).
3. Bir radikal, bir nonradikalle birleşebilir (13).

Bu üç tip reaksiyondan hangisi gerçekleşirse gerçekleşsin, nonradikal türler radikal hale gelir (40).

Serbest radikallerle nonradikallerin reaksiyonlarının bir özelliği de, bir radikalin diğerini meydana getirdiği zincir reaksiyonlar şeklinde ilerlemeleridir (13,14). Bu zincir reaksiyon, şu şekillerde sonlanabilir (17):

1. Serbest radikalin başka bir serbest radikal ile reaksiyonuyla (kovalan bağlı bir molekül oluşur),
2. Serbest radikalin bir antioksidan ile reaksiyonuyla,
3. Her iki şeklin birlikte gerçekleşmesiyle.

Radikal reaksiyonlar, hücresel proseslerde homeostazın gerekli bir parçasıdır (18).

Elektron alabilen moleküller, örneğin moleküler oksijen, radikallerle kolayca reaksiyona girerek serbest oksijen radikallerini oluşturur (19). Organizmada oluşan serbest radikallerin çoğu, moleküler oksijenden meydana gelir. Bu bileşikler normalde organizmada endojen olarak meydana gelen oksidoredüksiyon olayları sonucu oluşturulduğu gibi, çeşitli dış kaynakların etkisiyle de (eksojen olarak) meydana gelebilmektedir (12). Tablo 1 ve 2, serbest oksijen radikallerinin endojen ve eksojen kaynaklarını göstermektedir (12,20).

Tablo 1: Hücredeki serbest oksijen radikallerinin endojen kaynakları

Mitokondriyal elektron transport sistemi
Mikrozomal elektron transport sistemi
Kloroplast elektron transport sistemi
Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemi
Oksidan enzimler
Ksantin oksidaz
İndolamin dioksijenaz
Triptofan dioksijenaz
Galaktoz oksidaz
Siklooksijenaz
Lipooksijenaz
Monoaminooksidaz
Fagositik hücreler
Nötrofiller
Monosit ve makrofaiilar
Eozinofiller
Endotel hücresi
Otooksidasyon reaksiyonları (Örn: Fe^{+2} , epinefrin)

Tablo 2: Hücredeki serbest oksijen radikallerinin eksojen kaynakları

İlaç oksidasyonları (Örn: Parasetamol, karbontetraklorür)
Sigara
Güneş ışığı
Isı şoku
Hiperoksi
Kimyasal hava kirliliği
Radyasyon
Pestisitler (Örn: Parakuat)
Aromatik hidrokarbonlar
Anestezikler
Kemoterapötikler (Örn: Adriamisin, daunorubisin, doksorubisin, bleomisin)
Solventler

1.2.KOAH ve Oksidan Stres

Oksidan stres, prooksidan-antioksidan dengesinde prooksidan lehine bozulma, ya da başka bir deyişle, artmış oksidan maruziyeti ve/veya antioksidan kapasitenin azalması olarak tanımlanabilir (3,4,5).

Aerobik hayat, prooksidanların sabit bir şekilde üretimi ve antioksidanlar tarafından aynı oranda tüketimi ile karakterlidir. Prooksidanların çoğu serbest radikallerdir. Oksijen içeren bir ortamda hücrelerin varlığı ve gelişimi, ancak güçlü enzimler ve nonenzimatik antioksidan bileşenler içeren savunma sistemleri sayesinde söz konusudur. Astım (5,20), akut sıkıntılı solunum güçlüğü sendromu (ARDS) (20), akciğer fibrozisi (20), kistik fibrozis (21) ve kanserin (19,22) yanı sıra, KOAH'ın da artmış oksidan stres ile ilişkili olabileceğine dair çok sayıda yayın bulunmaktadır (4,6,22,23,24,25,26, 27,28,29,30).

1.3.KOAH'ta Oksidan Kaynakları

1.3.1. Sigara: KOAH'ın en büyük risk faktörü olan sigara, gaz ve partikül fazında bir dizi reaktif bileşik içerir (31,32,33). Sigara dumanı, her solukta 10^{14} kadar serbest oksijen radikali olmak üzere 10^{20} oksidan ve 300-500 ppm nitrik oksit (NO) ile nitrojen dioksit (NO_2) içeren zengin bir oksidan kaynağıdır. O_2^- ve NO, kimyasal olarak reaksiyona girerek yüksek derecede sitotoksik bir oksidan olan peroksinitrit (ONOO) oluşumuna neden olur. Partikül fazı da, oksijen metabolitleri üretiminde rolü olan semikinon ve hidrokinonlar başta olmak üzere serbest radikallerle karakterlidir. Uzun ömürlü olan semikinon radikalleri, O_2^- ile reaksiyona girerek $\cdot\text{OH}$ ve H_2O_2 oluşturur. Ayrıca, $\cdot\text{OH}$ üretiminin potent katalizörleri olan demir ve diğer geçiş metalleri de sigara dumanında büyük miktarlarda bulunmaktadır. Tütünde doğal olarak bulunan kadmiyum, selenyumun biyoyararlanımını azaltır ve antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutazın kofaktörü olan çinkoyu antagonize eder. Sigaranın kendisinin içerdiği oksidanlara ek olarak, sigara içimi, solunum yolu epitelinin kronik inflamasyonu ile de ilişkilidir. Sigara içenlerde inflamatuvar hücrelerin (CD_{68}^+ ve CD_{8}^+ lenfositler, makrofaj ve monositler, nötrofiller) arttığı bulunmuştur. Sigara dumanı, aktin polimerizasyonunu etkileyerek hücre iskeletinde değişiklik yapar ve nötrofil deformabilitesini azaltır. İn vitro çalışmalar, sigara içenlerde içmeyenlerle kıyaslandığında alveoler lökosit ve makrofajlardan çok miktarda O_2^- ve H_2O gibi oksidanların salındığını göstermiştir. Ayrıca, yine in vitro koşullarda, sigara içenlerin makrofajları, içmeyenlerin makrofajlarına göre α_1 -antitripsini daha kuvvetli bir biçimde inaktive eder (4,6,28,29,34,35). İster sigara dumanıyla inhale edilsin, ister aktive nötrofillerden salınsın, oksidanlar, en azından in vitro koşullarda, α_1 -proteinaz inhibitörünü aktif bölgesinde inaktive ederler. α_1 -antitripsinin bu fonksiyonel eksikliği, amfizem patogeneğinde önemli olan proteaz/antiproteaz dengesizliğinde kritik rol oynar (36).

1.3.2. Hava kirliliği

1.3.3. Biomass: Bitkisel ve hayvansal yakıtlar, CO, SO_2 , NO_2 ve NO kaynağıdır.

1.3.4. İnflamasyon:

a. Nötrofiller: KOAH'lı hastaların akciğer biyopsileri ve sigara içenlerin periferik havayollarında nötrofil sayısının 10 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Yine, havayolu obstrüksiyonu olan sigara içenlerde nötrofiller, obstrüksiyonu olmayanlara göre artmış bulunmuştur. KOAH'lı hastaların akciğerlerinde artmış sayıdaki nötrofiller, artmış oksidan yüküne katkıda bulunur (4).

b. Alveoler makrofajlar: Sigara içenlerde alveoler makrofajlar artmıştır. Sigara içen genç sağlıklı erişkinlerde bronş lavajıyla elde edilen alveoler makrofajların in vitro koşullarda sigara içmeyen kontrol olgularına göre daha fazla O_2^- saldıgı saptanmıştır. Yine sigara içenlerin monositlerinden artmış miktarda spontan H_2O_2 salınımı bildirilmiş ve bunun hızlanmış olgunlaşma ve aktivasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

c. Eozinofiller: Periferik eozinofilinin yeni tanı konan kronik bronşitli hastalarda negatif prognostik bir bulgu olduğu öne sürülmüştür (37). Eozinofillerin in vitro koşullarda nötrofiller ya da alveoler makrofajlardan daha fazla O_2^- yaptığına dair gözlemler de mevcuttur (4).

d. Diğer kaynaklar: Artmış sayıda lenfositler, epitelyal, mast ya da diğer metabolik olarak aktif, oksijen

tüketen akciğer hücreleri de muhtemelen KOAH'lı hastaların akciğerlerindeki oksidan-antioksidan dengesini değiştirebilen O₂ radikalleri salmaktadır. Mitokondriyal ve araşidonik asit metabolizması da KOAH gelişiminde rol oynayan oksidanları üretebilir (4).

1.3.5. Enfeksiyonlar: Klinik olarak stabil olan KOAH'lı hastalarda bile fagositik hücrelerde oksidan üretimini uyaran bakterilerle solunum yolu kolonizasyonu bulunabilir (4).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Olgular

Çalışmaya, İ. Ü., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, KOAH Polikliniği'nde izlenmekte olan, bilinen ek bir metabolik hastalığı bulunmayan, çalışmaya katılmaya istekli, stabil dönemdeki 20 KOAH'lı hasta alınmıştır. Çalışmaya alınma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri Tablo 3 ve 4'te belirtilmiştir.

Tablo 3: Çalışmaya alınma kriterleri

KOAH tanısı
En az 3 haftadır stabil dönemde olma
Bilinen ek bir metabolik hastalık olmaması
Hasta onayı

Tablo 4: Çalışmadan çıkarılma kriterleri

KOAH akut alevlenmesi
Ek hastalık varlığı

Başlangıçta spirometrik inceleme (FVC, FEV, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, PEF) , difüzyon testi (DLco), akciğer volümleri (FRC, TLC, RV), maksimum inspiratuar basınç (MIP), maksimum ekspiratuar basınç (MEP), reverzibilite testi, arter kan gazları ölçümü, PA akciğer grafisi, tam kan sayımı, sedimentasyon, periferik yayma yapılan hastalardan, ayrıca CP, total IgE, triptaz, fadiotop, glutatyon, süperoksit dismutaz, total antioksidan kapasite, malondialdehit, nitrik oksit tayinleri için kan örnekleri alınmıştır. Aynı gün hastalara standart tedavilerine ek olarak bir antioksidan preparatı* verilerek 6 hafta boyunca günde 1 kapsül kullanmaları istenmiştir. Tablo 5, bu preparatın içeriğini göstermektedir.

Tablo 5: Antioksidan preparatın* bileşimi

A vitamini	5000 IU
C vitamini	250 mg
E vitamini	200 IU
Çinko	7,5 mg
Bakır	1 mg
Selenyum	15 mcg
Manganez	1,5 mg
Yardımcı maddeler	FDC Yellow No: 5, Titanyum dioksit

*One-A-Day Antioxidant Plus® (Bayer)

Alevlenme kriterleri (en az 24 saatte öksürük ve nefes darlığında artış, balgamda renk, miktar ve viskozite değişiklikleri, wheezing ortaya çıkışı ya da şiddetlenmesi, göğüste sıkışma hissi, yorgunluk, efora dayanıksızlık gibi semptomlar, ateş, ödem, solunum frekansında artma (>25/dk), nabız sayısında artma (>110/dk), siyanoz, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, uyuklama gibi klinik bulgular ve FEV₁'de düşme (<1000 ml), PaO₂'de azalma (<60 mmHg), arteriyel oksijen saturasyonunda azalma (<%90), PaCO₂'de artma olmadığı takdirde 6. haftanın sonunda kontrole çağırılan hastalarda, tam kan sayımı, lökosit formülü, sedimentasyon, akciğer fonksiyon testleri tekrar edilerek, eozinofilik katyonik protein (ECP), total IgE, triptaz, glutatyon, süperoksit dismutaz, total antioksidan kapasite,

malondialdehit, nitrik oksit tayinleri için yeniden kan örnekleri alınmıştır.

Normal referans değerleri kanda total IgE için 0-180 IU/ml, ECP için 0-11,7±4,3 µg/l, triptaz için 0-13,5 µg/l'dir.

Bu 6 haftalık dönemde KOAH alevlenmesi ya da ek bir hastalık saptanan hastalar, çalışmadan çıkarılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmeler: Verilerin değerlendirilmesinde kişisel bilgisayarda SPSS (Statistical Package of Social Sciences) for Windows programı kullanılmıştır. Sonuçlar, ortalama değerler ± standart sapma olarak verildi. Tedavi öncesi ve sonrası değerler, Student t testi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması, anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 KOAH'lı olgunun hepsi erkek idi. 5 olgu çalışma sırasında alevlenme gelişmesi nedeniyle, 1 olgu da demir eksikliği anemisi saptanarak buna yönelik demir tedavisi başlanması üzerine çalışmadan çıkarıldı. Çalışmada izlenen olgular, Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Çalışmada izlenen olgular

	Olgu sayısı	%
Çalışmayı tamamlayan olgular	14	70
Alevlenme nedeniyle çalışmadan çıkarılan olgular	5	25
Ek hastalık nedeniyle çalışmadan çıkarılan olgular	1	5
Toplam	20	100

Çalışmayı alevlenme olmadan tamamlayan 14 hasta, değerlendirmeye alındı. Bu 14 hastanın yaş ortalaması 64±7,97 (minimum: 45, maksimum: 78), hastalık süresi 10,57±7,36 yıl (minimum: 1, maksimum: 25) idi.

Olguların sigara öyküsü 61,86±45,45 (minimum: 9, maksimum: 180) paket-yıl olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastalardan 4'ü, sigara içmeye halen devam etmekteydi. Sigarayı bırakmış olan 10 olgunun ortalama terk süresi 7,4±6,58 (minimum: 0,5, maksimum: 20) yıl idi.

Olguların biyometrik özellikleri ve hastalık süresi ile sigara öyküsü Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7: Olguların yaş, cins, hastalık süresi ve sigara öyküsüne göre dağılımı

Olgu no	Cins	Yaş (yıl)	Hastalık süresi (yıl)	Sigara (paket-yıl)	Sigarayı terk süresi (yıl)
1	Erkek	67	25	78	5
2	Erkek	60	3	78	3
3	Erkek	53	1	15	12
4	Erkek	65	7	100	(-)*
5	Erkek	59	6	36	5
6	Erkek	66	18	9	20
7	Erkek	78	7	10	(-)*
8	Erkek	70	9	90	5
9	Erkek	45	25	75	(-)*
10	Erkek	65	10	30	15
11	Erkek	69	5	70	(-)*
12	Erkek	67	10	180	9
13	Erkek	62	12	40	7
14	Erkek	69	10	55	2

Ortalama $\pm$ Standart sapma	14 Erkek	64 $\pm$ 7,97	10,57 $\pm$ 7,36	61,86 $\pm$ 45,45	7,4 $\pm$ 6,58

*Halen sigara içiyor

Tüm hastaların çalışmanın başlangıcında çekilen PA akciğer grafilerinde aşırı havalanma bulguları dışında özellik saptanmadı.

Çalışmayı tamamlayan 1 (%7) olgunun hafif, 5 (%36) olgunun orta, 8 (%57) olgunun ağır KOAH'lı olduğu saptandı.

Çalışmayı tamamlayan hastalardan 12 (%85,7) olgu teofilin, 11 (%78,6) olgu ipratropiyum bromür, 10 (%71,4) olgu uzun etkili inhaler β_2 mimetik, 8 (%64,3) olgu kısa etkili inhaler β_2 mimetik, 8 (%57,1) olgu inhaler kortikosteroid, 4 (%28,6) olgu oral β_2 mimetik, 3 (%21,4) olgu evde sürekli oksijen tedavisi almaktaydı.

Çalışmayı tamamlayan olguların standart tedavisine ek olarak 6 hafta boyunca verilen antioksidan tedavinin öncesinde ve sonrasında solunum fonksiyon testleri, Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8: Çalışmayı tamamlayan olguların antioksidan tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyonları

	Olgu sayısı	Tedavi öncesi (Ortalama $\pm$ Standart sapma)	Tedavi sonrası (Ortalama $\pm$ Standart sapma)	P
FVC (ml)	14	2534,90 $\pm$ 668,24	2685,00 $\pm$ 681,06	<0,05*
FVC (%)	14	71,43 $\pm$ 18,42	76,50 $\pm$ 19,15	<0,05*
FEV ₁ (ml)	14	1310,71 $\pm$ 512,74	1402,86 $\pm$ 545,96	<0,05*
FEV ₁ (%)	14	46,36 $\pm$ 16,18	49,93 $\pm$ 16,55	<0,05*
FEV ₁ /FVC (%)	14	52,00 $\pm$ 12,17	51,36 $\pm$ 10,57	>0,05
FEF ₂₅₋₇₅ (l/sn)	14	0,58 $\pm$ 0,30	0,60 $\pm$ 0,28	>0,05
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	14	18,00 $\pm$ 8,34	18,86 $\pm$ 7,99	>0,05
PEF (l/sn)	9	4,10 $\pm$ 1,83	4,23 $\pm$ 2,18	>0,05
PEF (%)	9	53,89 $\pm$ 20,90	55,22 $\pm$ 25,34	>0,05
DLco (ml/mmHg/dk)	13	14,09 $\pm$ 4,20	14,40 $\pm$ 4,47	>0,05
DLco (%)	13	56,23 $\pm$ 13,83	57,85 $\pm$ 15,06	>0,05
DLco/VA(ml/mmHg/dk/l)	13	3,21 $\pm$ 0,96	3,15 $\pm$ 0,94	>0,05
DLco/VA (%)	13	61,15 $\pm$ 18,05	60,38 $\pm$ 17,72	>0,05
MIP (cmH ₂ O)	11	72,45 $\pm$ 21,86	75,00 $\pm$ 25,25	>0,05
MIP (%)	11	66,64 $\pm$ 18,85	68,91 $\pm$ 21,79	>0,05
MEP (cmH ₂ O)	11	86,64 $\pm$ 18,33	90,00 $\pm$ 23,02	>0,05
MEP (%)	11	42,64 $\pm$ 9,05	44,27 $\pm$ 11,22	>0,05
FRC (l)	12	4,04 $\pm$ 0,93	4,24 $\pm$ 1,45	>0,05
FRC (%)	12	120,83 $\pm$ 30,26	127,08 $\pm$ 45,36	>0,05
TLC (l)	12	6,12 $\pm$ 0,94	6,39 $\pm$ 1,23	>0,05
TLC (%)	12	99,67 $\pm$ 18,40	105,17 $\pm$ 24,80	>0,05
RV (l)	12	3,43 $\pm$ 0,85	3,54 $\pm$ 1,26	>0,05
RV (%)	12	149,83 $\pm$ 43,45	152,67 $\pm$ 56,70	>0,05
Reverzibilite (%)**	4	6,75 $\pm$ 3,30	1,50 $\pm$ 2,08	>0,05

*İstatistiksel olarak anlamlı fark

**200 g Salbutamol inhale ettirilmesini takiben 15-20 dk sonrasında FEV₁'de bazal değere göre fark

Tablo 9: Çalışmayı tamamlayan olguların antioksidan tedavi öncesi ve sonrası arter kan gazı değerleri

	Olgu sayısı	Tedavi öncesi (Ortalama±Standart sapma)	Tedavi sonrası (Ortalama±Standart sapma)	P
pH	14	7,41±0,03	7,41±0,02	>0,05
PaCO ₂ (mmHg)	14	38,96±6,15	39,80±4,56	>0,05
PaO ₂ (mmHg)	14	72,33±10,45	72,99±9,46	>0,05
SatO ₂ (%)	14	93,96±2,69	94,37±2,26	>0,05
Bikarbonat (mEq/l)	11	24,33±2,18	25,01±2,22	>0,05

Başlangıçta olguların tam kan sayımları ve sedimentasyon değerleri normal sınırlarda idi ve antioksidan tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmayı tamamlayan tüm olgularda başlangıçta bakılan fadiotop değerleri negatif olarak bulundu. IgE, ECP, Triptaz değerleri de normal sınırlarda idi ve antioksidan tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Çalışmayı tamamlayan olguların antioksidan tedavi öncesi ve sonrası IgE, ECP, triptaz düzeyleri

	Olgu sayısı	Tedavi öncesi (Ortalama±Standart sapma)	Tedavi sonrası (Ortalama±Standart sapma)	P
IgE (IU/ml)	13	74,46±69,52	68,77±48,78	>0,05
ECP (µg/l)	14	16,07±11,11	14,64,80±11,91	>0,05
Triptaz (µg/l)	14	5,25±2,20	5,03±2,25	>0,05

Tablo 11, çalışmayı tamamlayan olguların antioksidan tedavi öncesi ve sonrasında plazma MDA, eritrosit SOD, kan GSH, plazma TAK ve NO düzeylerini göstermektedir.

Tablo 11: çalışmayı tamamlayan olguların antioksidan tedavi öncesi ve sonrası MDA, SOD, GSH, TAK, NO düzeyleri

	Olgu sayısı	Tedavi öncesi (Ortalama±Standart sapma)	Tedavi sonrası (Ortalama±Standart sapma)	P
MDA (nmol/ml)	9	4,95±2,33	2,64±1,02	<0,01*
SOD (U/gHb)	11	690,41±169,21	866,41±200,36	<0,05*
GSH (mmol/l/gHb)	10	2,84±1,10	2,87±1,03	>0,05
TAK (mmol/l)	11	1,18±0,23	1,71±0,38	<0,001*
NO (mmol/l)	9	39,44±8,06	38,44±5,08	>0,05

*İstatistiksel olarak anlamlı fark

4. TARTIŞMA

Son yıllarda, KOAH'ın en önemli risk faktörü olan sigaranın güçlü bir oksidan kaynağı olmasına dayanarak KOAH patogeneğinde oksidanların rolü üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır (4,22,23,24,25,26,29,30).

Morrow ve ark., sigara içenlerin plazmalarında lipit peroksidasyon ürünlerinden olan F2-izoprostanların arttığını saptamışlardır (22). Li ve ark., sigaranın hava yolu epitelyal geçirgenliğini oksidanlar yoluyla arttırdığını ve glutatyonun bu etkiye karşı koruyucu etki yaptığı görüşünü ileri sürmüştür (38). Lapenna ve ark., lipit peroksidasyonunun floresan hasar ürünlerini sigara içenlerde içmeyenlerden yüksek ve içilen sigara miktarı (paket-yıl) ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (39).

Biz çalışmamızda, içilen sigara miktarı (paket-yıl), sigarayı bırakma süresi ve hastalık süresi ile plazma MDA, TAK, NO, eritrosit SOD ve kan GSH düzeyleri arasında korelasyon bulamadık. Schunemann ve ark. da, genel popülasyonda TAK ve FEV₁ arasında korelasyon saptayamamışlardır. Ancak, yine bu çalışmada, lipit peroksidasyonu ile akciğer fonksiyonları arasında negatif korelasyon bulmuşlardır (40). Rahman'ın bir çalışmasında TAK ve FEV₁'in beklenene göre yüzdesi ile FEV₁/FVC'nin beklenene göre

yüzdesi arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır (29). Biz de, çalışmamızda, literatüre uygun olarak, solunum fonksiyon testleri (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, PEF, DLco, FRC, TLC, RV, MIP, MEP ve bu parametrelerin beklenen değere göre yüzdeleri) ve arter kan gazları ile MDA, SOD, GSH, TAK, NO düzeyleri arasında korelasyon saptayamadık.

Çalışmamızda, oksidan stresin göstergelerinden olan MDA'yı antioksidan tedavi öncesinde $4,95 \pm 2,33$ nmol/ml, standart tedaviye eklenen antioksidan preparatının 6 haftalık kullanımı sonrasında ise $2,64 \pm 1,02$ nmol/ml olarak bulduk. Tedavi sonrası MDA'daki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,01$). Demir ve ark., MDA'yı bizimle benzer yöntemle ölçmüş ve akut alevlenme geçiren KOAH'lı hastalarda ($3,63 \pm 1,2$ nmol/ml), stabil döneme ($1,52 \pm 0,62$ nmol/ml) göre yüksek ($p < 0,01$) bulmuşlardır (26).

Antioksidan tedavi öncesinde stabil dönemde olmalarına rağmen bizim olgularımızın MDA değerleri Demir'in çalışmasındaki hem stabil, hem de akut alevlenme gelişen olguların MDA değerlerinden yüksektir.

Organizmadaki en önemli antioksidan sistemlerinden biri olan SOD enzimi düzeylerini antioksidan tedavi öncesinde $690,41 \pm 169,21$ U/gHb, tedavi sonrasında $866,41 \pm 200,36$ U/gHb ve bu artışı istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($p < 0,05$). Kullandığımız kitin benzerinin kullanıldığı Demir'in çalışmasında, SOD değerleri hem akut alevlenmedeki (896 ± 243 U/gHb), hem de stabil dönemdeki KOAH' larda (856 ± 203 U/gHb) beklenenden düşük bulunmuştur (26). Bizim tedavi öncesi değerlerimiz, Demir'in vermiş olduğu akut ve stabil dönem değerlerinden de, kullandığımız kitin normal değerlerinden de düşüktür. Ancak, antioksidan tedavi sonrasında Demir'in stabil dönem değerlerine ulaşılabilmiştir.

Yine bir antioksidan olan glutatyon (GSH) değerlerini antioksidan tedavi öncesinde $2,84 \pm 1,10$ mmol/l/gHb, tedavi sonrasında $2,87 \pm 1,03$ mmol/l/gHb olarak bulduk. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Demir ise, aynı yöntemle glutatyonu hem akut alevlenmede ($10,2 \pm 2,15$ mmol/l/gHb), hem de stabil dönemdeki hastalarda ($8,72 \pm 2,41$ mmol/L/gHb) normalden yüksek bulmuşlardır (26). Bizim değerlerimiz, Demir'in değerlerine göre oldukça düşüktür. Sigara içenlerde epiteli döşeyen sıvıda glutatyon düzeyi, içmeyenlere göre 2 kat fazla bulunmuştur (35).

Chow ve ark., sigara içenlerde plazma C vitamini ve total karoten düzeylerini içmeyenlere göre düşük ($p < 0,05$), ancak A ve E vitamini ve selenyum düzeylerini içmeyenlerden farksız olarak bulmuşlardır. Ayrıca, A vitamini düzeyinin içilen sigara miktarı (paket-yıl) ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür (41).

Çalışmamızda, ortalama plazma TAK düzeyi, antioksidan tedavinin öncesinde $1,18 \pm 0,23$ mmol/l, antioksidan tedavi sonrasında $1,71 \pm 0,38$ mmol/l'dir. Tedavi öncesi antioksidan kapasite değeri, kullandığımız kitin sağlıklı bireyler için öngörülen $1,28-1,83$ mmol/l normal değerlerinden düşüktür. Ancak, antioksidan tedavi sonrasında bulduğumuz değer, normal düzeye çıkabilmiştir. Artış, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Rahman ve ark., sigara içenlerde plazma antioksidan kapasitesinin içmeyenlere göre azalmış, lipid peroksidasyon ürünlerinin ise artmış olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada, normal bireylerle stabil KOAH'lı hastaların antioksidan kapasite (TAK) düzeyleri birbirine benzer sınırlarda bulunmuştur. Ancak TAK düzeyi bu hastalardan sigarayı bırakmış olanlarda ($1,30 \pm 0,10$ mmol/l), halen sigara içenlere göre ($1,07 \pm 0,09$ mmol/l) yüksektir ($p < 0,05$) (28). Rahman, TAK düzeyini, Miller ve arkadaşlarının yöntemi ile ölçmüştür (42).

Rahman'ın bir başka çalışmasında, ortalama TAK düzeyi stabil KOAH'lı hastalarda ($0,81 \pm 0,03$ mmol/l) ($p < 0,001$), ve sigara içen ancak KOAH olmayan kişilerde ($0,87 \pm 0,04$ mmol/l) ($p < 0,001$), sağlıklı ve sigara içmeyen kişilere ($1,31 \pm 0,11$ mmol/l) göre düşük bulunmuştur. TAK düzeyleri, halen sigara içenlerde ve sigarayı bırakanlarda anlamlı bir fark göstermemektedir (29). Biz, olgularımızdan halen sigara içmekte olanlarla (4 olgu), sigarayı bırakmış olanların (10 olgu) TAK değerlerini, sigara içmeye devam eden olgu sayısının az olması nedeniyle kıyaslayamadık.

Plazma NO düzeylerini, antioksidan tedavi öncesinde $39,44 \pm 8,06$ mmol/l, sonrasında ise, $38,44 \pm 5,08$ mmol/l olarak bulduk. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Hem tedavi öncesi, hem de tedavi sonrası değerler, Cortas ve ark.'nın saptadığı plazma normal değerlerinden (51 ± 26 mmol/L) düşüktür (43).

Ekspiryum havasında NO'nun stabil KOAH'lılarda artmadığı, ancak stabil olmayan olgularda stabil sigara içenlerle ve KOAH'lı olup da sigarayı bırakmış olgulara göre arttığı saptanmıştır. KOAH alevlenmelerinde eozinofillerin artmış olduğu bildirilmiştir.

Rahman ve ark.nın çalışmasında da, akut alevlenme dönemindeki KOAH'lılarda lipit peroksidasyon ürünleri ile nötrofillerden O₂⁻ salınımının arttığı ve plazma TAK düzeylerinin azaldığı, TAK düzeyi ile PaO₂ arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (28). Bu bulgu, bizim çalışmamızda TAK düzeyi ile PaO₂ arasında korelasyon olmaması ile uyuşmamaktadır.

Patogenezlerinde oksidan stresin rolü olduğuna inanılan akciğer hastalıklarının tedavisinde antioksidanlara yer verilmesi fikri yıllar önce ortaya atılmış olsa da, laboratuvardan klinik pratiğe çok fazla geçiş olmamıştır (23).

KOAH'da görülen oksidan-antioksidan dengesizliğinin tedavisine yönelik çeşitli yaklaşımlar ileri sürülmüştür. Bunlar arasında, pulmoner mikrodolaşımdan hava boşluklarına lökositlerin migrasyon ya da sekestrasyonunun azaltılması, aktive lökositlerden oksijen radikallerinin salınımının engellenmesi, antioksidan genlerine müdahale (glutasyon peroksidaz, katalaz, SOD genleri gibi), antioksidan tedavi bulunur (35). Akciğer hastalıklarında potansiyel kullanım alanı bulabilecek antioksidanlar arasında, C ve E vitaminleri, tiol bileşikler (glutasyon peroksidaz, N-asetilsistein, prosistein, taurin, metionin), antioksidan enzimler (rekombinan SOD, katalaz, SOD benzerleri), prooksidan inflamatuvar sitokin inhibitörleri (örn.: anti-tümör nekroz faktörü- α), allopurinol, mannitol, desferoksamin, nitronlar ve solunum epitelinde antioksidan genlerin ekspresyonunu arttırmaya yönelik gen tedavisi yaklaşımları sayılabilir (23,44). Bunlardan SOD, radikal hasarını önlemede kullanılmaya çalışılmaktadır. Yarı ömrünün kısa olmasından dolayı intravenöz uygulanmasıyla etkili düzeylere ulaşılamasa da, kimyasal modifikasyon sonucu yarı ömrü uzatılabilmiştir. Oral yolla da uygulanması denenmiştir, ancak intakt SOD proteininin gastrointestinal yoldan emilimi yetersizdir (18). Nisbeten yeni geliştirilen antioksidanlardan birkaçı: etil 3,5-di-tert-bütil-4-hidroksisinnamat, E vitamini analogu, ebselen (PZ51; 2-phenyl-1-benzoisoselenazol-3(2H)-one), 2-O-oktadesilaskorbik asit, U-74006F, Cu(II)₂(3,5-DIPS)₄ (2,18).

Diyette antioksidanların alınmasıyla solunum fonksiyonlarının ilişkisini irdeleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Morabia ve ark., NHANES I çalışmasının bir alt örneklem grubunda A vitamininden zengin bir diyetin artmış hava yolu obstrüksiyonu riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (45). Diyetle tiol bileşiklerinden, sulforafan gibi Nrf2 aktivatörlerinden, kurkumin ve resveratrol gibi polifenollerden yararlanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır (31,32,33). Britton ve ark.nın Nottingham'da genel popülasyonu ele alan bir çalışmada, FEV₁ ve FVC'nin bağımsız olarak günlük ortalama alınan C vitamini ile anlamlı bir biçimde ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, günde 40 mg daha fazla C vitamini alanlarda, FVC'nin 23,3 ml ve FEV₁'in 25 ml daha yüksek olduğu; günde 2,2 mg daha fazla E vitamini alanlarda, FVC'nin 23,1 ml, FEV₁'in de 20,1 ml daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak, C ile birlikte E vitamini alınması, birbirleriyle anlamlı bir korelasyon göstermektedir ve C vitamininin etkileri hesaplandığında, E vitamininin ne FVC, ne de FEV₁ üzerinde bağımsız ek bir etkisi bulunmamıştır (46). NHANES I çalışmasında, diyetle C vitamini alımının FEV₁ düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (47). Yine bu çalışmadan elde edilen verilere göre, diyetle uzun süreli balık alımının daha iyi akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, balık yağının araşidonik asit metabolizması üzerine etkisiyle bağlantılı görünmektedir (48). NHANES II çalışmasında ise, wheezing varlığının serum vitamin C, niasin düzeyleri ve serum çinko/bakır oranı ile negatif ilişkili olduğu görülmüştür (49). Benzer şekilde, Hu ve Cassano, genel popülasyonda serum C ve E vitamini, β -karoten ve selenyum düzeylerinin yüksekliğini, daha iyi akciğer fonksiyonlarıyla ilişkili bulmuşlardır (NHANES III) (50). Hu, kesitsel başka bir çalışmada, diyetle C vitamini alımının FVC ve FEV₁ ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna göre, günlük C vitamini alımında 100 mg'lık bir artış, FVC'de 24,9 ml, FEV₁'de 21,6 ml artışla ilişkili bulunmuştur (P<0,05) (51). Dow ve ark.nın 70-96 yaş arası erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada, E vitamini alımının FVC (p=0,003) ve FEV₁ (p=0,012) ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır. Günlük diyetle E vitamininin ekstra her miligram'lık artışına karşılık, FVC 54 ml ve FEV₁ 42 ml artmaktadır (52).

20-59 yaş arası erişkinlerde yapılan bir çalışmada, plazma β -karoten düzeyi yüksek olanlarda FVC değerleri, β -karoten düzeyi düşük olanlardan fazla bulunmuştur. FEV₁ değerleri için ise istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir. Bu çalışmada, plazma α -tokoferol düzeyi ile akciğer fonksiyonları arasında ilişki bulunmamıştır (53). Aynı araştırmacıların yaptığı bir başka kesitsel çalışmada, C vitamini tüketiminin öksürükle ters bir ilişkisi olduğu, daha fazla C vitamini alan olguların daha az C vitamini alan olgulara göre FVC ve FEV₁ düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür. E vitamini tüketiminin akciğer fonksiyonlarıyla korelasyon göstermemesine rağmen, prodüktif öksürükle pozitif bir ilişkisi vardır. Yine bu çalışmada, daha fazla β -karoten tüketenlerde FVC ve FEV₁'in daha az β -karoten alanlara göre yüksek değerlerde olduğu saptanmıştır. β -karoten ile wheezing arasında pozitif bir ilişki vardır (54).

65 yaş ve üstü kişilerin incelendiği, genel popülasyonda yapılan kesitsel bir çalışmada, sigara içiminin plazma C vitamini ve karotenoidleri içeren bazı antioksidan mikronütrient durum indeksleriyle negatif korelasyon gösterdiği, E vitamini durumu indeksleriyle ise göstermediği görülmüştür (55).

Faruque ve ark.nın sigara içen ve içmeyen 22-28 yaş arası öğrencileri değerlendirdikleri bir çalışmada, sigara içenlerin diyetel C vitamini, karotenler ve çinko alımının daha az, ancak yalnızca çinko alımındaki farkın istatistiksel anlamlı olduğu görülmüştür. Sigara içenlerle içmeyenlerin serum A ve E vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark yokken, sigara içenlerde plazma C vitamini ($p=0,0004$) ve bakır ($P=0,04$) düzeyi anlamlı derecede düşük, çinko düzeyi yüksek bulunmuştur ($p=0,003$) (56).

1960'lı yıllarda üç Avrupa ülkesinde (Finlandiya, İtalya, Hollanda) orta yaşlı erkeklerden toplanan verilerin değerlendirildiği bir çalışmada, median değerlerin üzerinde sebze ve meyve ile beslenen kişilerin FEV₁ düzeyinin, bu besinleri daha az alan kişilere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Enerji alımına göre uyarılma yapılmadan önce C ve E vitaminleri ve β -karoten alımı ile akciğer fonksiyonları arasında pozitif bir ilişki bulunmuş, sonrasında bulunmamıştır (57).

Bodner ve ark.nın 1960-1990 yılları arasında İngiltere'de gençlerde doğal antioksidanları içeren besinlerin tüketiminin azalmasıyla eş zamanlı olarak wheezing ile seyreden hastalıklarda artış olması gözleminden yola çıkarak yaptıkları çalışmalarında, C ve E vitamini eksikliğinin wheezing ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58).

Diyetel alıma ek olarak, dışarıdan verilen antioksidanların etkisi de çeşitli çalışmalarla gösterilmeye çalışılmıştır. Ekici ve ark., sigara dumanına maruz kalmanın kobaylarda goblet hücre sayısını kontrol grubuna göre önemli derecede arttırdığını ($p<0,01$), ancak S-karboksimetilsistein ve E vitamini alan kobaylarda bu artışın hiç ilaç almayan gruba göre önemli derecede daha az olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0,05$) (59).

Çay ve ark., sigara dumanına maruz bırakılan sıçanlarda E vitamininin intratrakeal olarak verilen bakterilerin alt solunum yollarında kolonize olma sıklığını azalttığını saptamıştır (60). Niewoehner ve ark., selenyum ve E vitaminince fakir diyet uygulanan hamsterlerde sigara dumanına maruziyet sonrası oluşan inflamatuvar lezyonlarda, fagosit sayısında ve bu fagositlerin oksidatif metabolizmasında bir değişiklik gözlememişlerdir (61). Sigara içen kişilerin diyetlerine C, E vitaminleri ile β -karoten kombinasyonunun eklenmesinin soluk havasındaki lipit peroksidasyonunun hidrokarbon yapıda bir yan ürünü olan etan gazı düzeyini azalttığı gösterilmiştir (62). Yine benzer bir çalışmada, yalnızca E vitamini verilmesiyle soluk havasındaki etan düzeyinin anlamlı olarak düşmediği, ancak E vitamini tedavisi sonrasında solukla dışarı verilen etanın FEV₁/FVC oranıyla negatif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Etan düzeyi, içilen sigara paket-yıl ile pozitif korelasyon göstermektedir (63).

Lothian ve ark., kortikosteroide yanıt veren obstrüktif akciğer hastalığı olan ve kanda GSH düzeyi düşük bulunan bir olguda, 1 ay boyunca kesilmiş sütün suyundan elde edilen ve GSH prekürsörlerini içeren oral ilave bir tedavinin sonrasında, kan GSH düzeyinin dramatik bir biçimde arttığını ve pulmoner fonksiyonların anlamlı derecede düzeldiğini göstermiştir (64).

Bir antioksidan olarak N-asetilsistein, pek çok araştırmaya konu olmuştur. SH grubu sayesinde N-asetilsistein, H₂O₂, •OH ve HOCl (hipokloröz asit)'i temizler. Ayrıca, glutatyon sentezinde önemli bir prekürsör olan sisteine deasetile olarak hücrel glutatyon sentezini uyarır (65).

Mutlu-Türkoğlu ve ark., sıçanlarda lipopolisakkarit uygulanması sonucu gelişen akciğer hasarının önlenmesinde bir NOS inhibitörü olan N-nitro L-arginin metil esteri ile beraber N-asetilsistein verilmesinin yararlı olabileceğini göstermişlerdir (66).

Pela ve ark., standart tedavilerine ek olarak 6 ay boyunca N-asetilsistein verdikleri KOAH'lı hastalarda akut alevlenme sıklığının ve süresinin azaldığını, FEV₁ ve MEF₅₀'de az olmakla beraber anlamlı artış olduğunu göstermişlerdir (67). Rubio ve ark., 10 hafta boyunca sigara dumanına maruz bıraktıkları sıçanlarda görülen iç çapı <1,000 µm olan küçük bronşlardaki duvar kalınlaşmasının, N-asetilsistein verilen sıçanlarda görülmediğini saptamışlardır (68). Benzer şekilde, Ambroksol [trans-4-(2-amino-3,5-dibromobenzylamino)-cyclohexane hydrochloride] da oksidanları (örn.: -OH, HOCl) temizler. Ayrıca, bronş hiperreaktivitesini azaltır ve hücrel surfaktan üretimini uyarır (65).

Çalışmamızda, standart tedaviye ek olarak 6 hafta boyunca verilen antioksidan tedavi sonrasında, FVC, beklenene göre FVC yüzdesi, FEV₁, beklenene göre FEV₁ yüzdesinde artış saptanmıştır. Bu artışın hastaların yakından izlenmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak, olgu sayısının daha fazla olduğu yeni çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesi gerekmektedir.

Günümüzde çok az sayıda çalışma, vitaminlerin antioksidan koruyucu etki gösterebilecek uygun dozlarını bulmaya yönelik olarak planlanmıştır. Yeterli sayıda doz-cevap çalışması olmadığından bu vitaminlerin denendiği epidemiyolojik çalışmalarda dozlar temel kabul edilmektedir. Çoğunlukla olumlu etkilerin izlendiği antioksidan düzeyleri, diyetle alınabilenin üst sınırındadır (69).

Sonuç olarak, çalışmamızda başlangıçta düşük bulunmuş olan TAK ve SOD düzeylerinin anlamlı derecede yükselmiş, MDA düzeyinin düşmüş ve solunum fonksiyonlarında düzelme saptanmış olması, endojen antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda, standart tedaviye ek olarak verilen antioksidanların KOAH'da oksidanlar lehine bozulmuş olan oksidan-antioksidan dengesinin düzeltilmesinde yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

4. REFERANSLAR

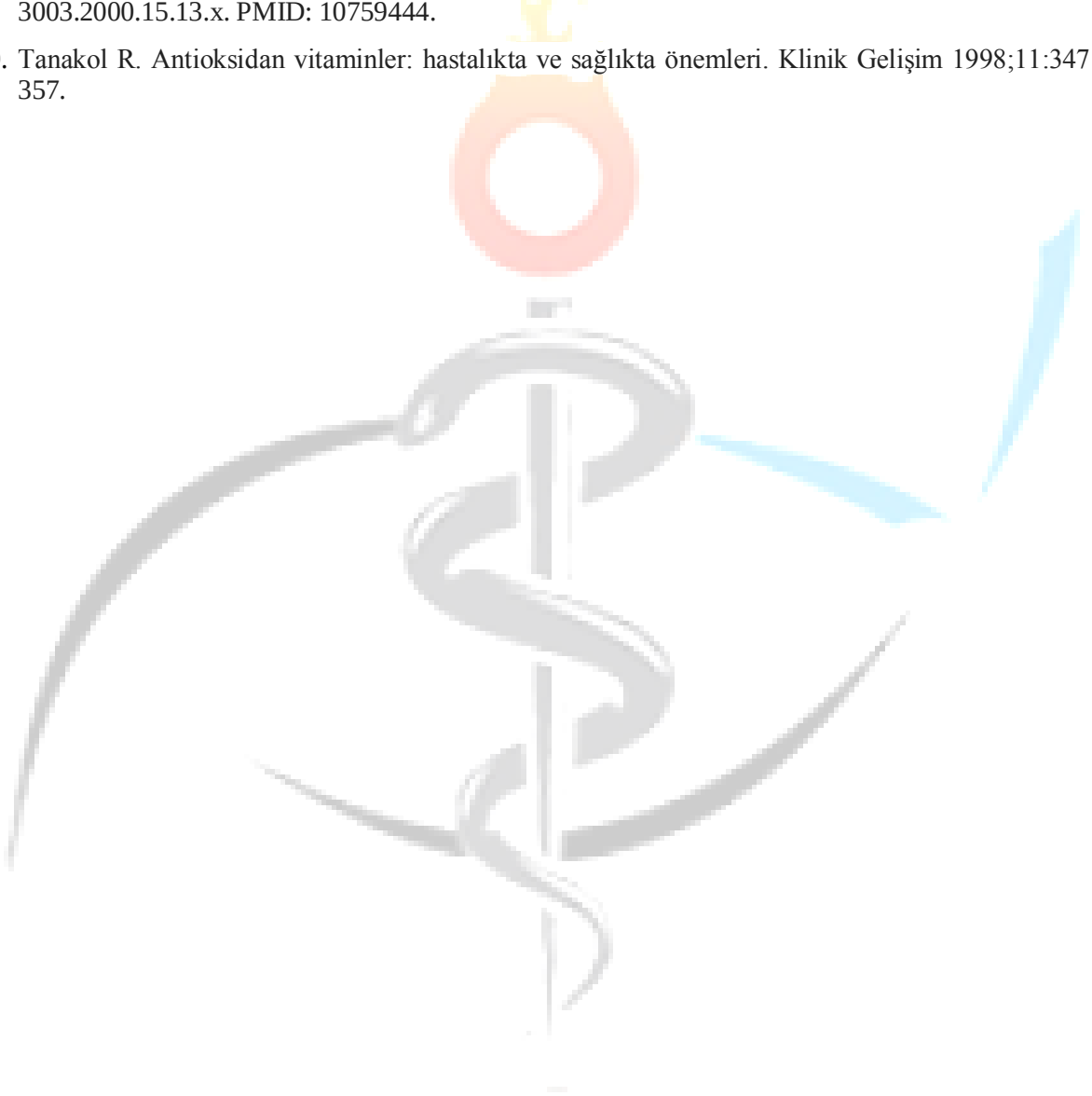
1. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Bakışı, Optimus Yayıncılık, Nisan 2021. ISBN: 978-605-74460-0-8.
2. Sies H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants* (Basel). 2020 Sep 10;9(9):852. doi: 10.3390/antiox9090852. PMID: 32927924; PMCID: PMC7555448.
3. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Aug;140(2):531-54. doi: 10.1164/ajrccm/140.2.531. PMID: 2669581.
4. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):341-57. doi: 10.1164/ajrccm.156.2.9611013. PMID: 9279209.
5. Albano GD, Gagliardo RP, Montalbano AM, et al. Overview of the Mechanisms of Oxidative Stress: Impact in Inflammation of the Airway Diseases. *Antioxidants*. 2022; 11(11):2237. <https://doi.org/10.3390/antiox11112237>
6. Hecker L. Mechanisms and consequences of oxidative stress in lung disease: therapeutic implications for an aging populace. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018 Apr 1;314(4):L642-L653. doi: 10.1152/ajplung.00275.2017. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29351446; PMCID: PMC5966777.
7. Zuo L, Wijegunawardana D. Redox Role of ROS and Inflammation in Pulmonary Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1304:187-204. doi: 10.1007/978-3-030-68748-9_11. PMID: 34019270.
8. Ward PA. Oxidative stress: acute and progressive lung injury. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Aug;1203:53-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05552.x. PMID: 20716283.
9. Otoupalova E, Smith S, Cheng G, et al. Oxidative Stress in Pulmonary Fibrosis. *Compr Physiol*. 2020 Mar 12;10(2):509-547. doi: 10.1002/cphy.c190017. PMID: 32163196.
10. Roksandic Milenkovic M, Klisic A, et al. Oxidative stress and inflammation parameters-novel biomarkers for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Feb;26(3):927-934. doi: 10.26355/eurrev_202202_28002. PMID: 35179759.
11. Linstromberg WW, Uyar T. Modern Organik Kimya (9. Baskı). Okan Yayınları, Ankara, 1989.

12. Fırat İH, Fırat S, Ekim N. Oksidan stres ve akciğerler. Heybeliada Tıp Bülteni 1997;3(2):80-88.
13. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 1991 Sep 30;91(3C):14S-22S. doi: 10.1016/0002-9343(91)90279-7. PMID: 1928205.
14. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med.* 1992 Jun;119(6):598-620. PMID: 1593209.
15. Usal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeneyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998;11:336-341.
16. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993 Oct;26(5):351-7. doi: 10.1016/0009-9120(93)90111-i. PMID: 8299205.
17. Barber DA, Harris SR. Oxygen free radicals and antioxidants: a review. *Am Pharm.* 1994 Sep;NS34(9):26-35. doi: 10.1016/s0160-3450(15)30310-x. PMID: 7977023.
18. Bast A, Haenen GR, Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med.* 1991 Sep 30;91(3C):2S-13S. doi: 10.1016/0002-9343(91)90278-6. PMID: 1928207.
19. Kökoğlu E. Serbest radikal reaksiyonlarının kanserdeki rolü. *Klinik Gelişim* 1998;11:358-364.
20. Ryrfeldt A, Bannenberg G, Moldéus P. Free radicals and lung disease. *Br Med Bull.* 1993 Jul;49(3):588-603. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072633. PMID: 8221025.
21. van der Vliet A, Cross CE. Phagocyte oxidants and nitric oxide in cystic fibrosis: new therapeutic targets? *Curr Opin Pulm Med.* 2000 Nov;6(6):533-9. doi: 10.1097/00063198-200011000-00013. PMID: 11100965.
22. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med.* 1995 May 4;332(18):1198-203. doi: 10.1056/NEJM199505043321804. PMID: 7700313.
23. Rahman I, MacNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1996 Apr;51(4):348-50. doi: 10.1136/thx.51.4.348. PMID: 8733482; PMCID: PMC1090665.
24. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Sep;154(3 Pt 1):813-6. doi: 10.1164/ajrccm.154.3.8810624. PMID: 8810624.
25. Rahman I, Skwarska E, MacNee W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1997 Jun;52(6):565-8. doi: 10.1136/thx.52.6.565. PMID: 9227727; PMCID: PMC1758592.
26. Demir T, Aydemir A, Güler S, et al. Akut ve stabil KOAH olgularında oksidatif stres. *Solunum* 1999;1:43-47.
27. van der Vliet A, Cross CE. Oxidants, nitrosants, and the lung. *Am J Med.* 2000 Oct 1;109(5):398-421. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00479-4. PMID: 11020397.
28. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, et al. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Oct;154(4 Pt 1):1055-60. doi: 10.1164/ajrccm.154.4.8887607. PMID: 8887607.
29. Rahman I, Swarska E, Henry M, et al. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax.* 2000 Mar;55(3):189-93. doi: 10.1136/thorax.55.3.189. PMID: 10679536; PMCID: PMC1745692.
30. Praticò D, Basili S, Vieri M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F2alpha-III, an index of oxidant stress. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Dec;158(6):1709-14. doi: 10.1164/ajrccm.158.6.9709066. PMID: 9847257.

31. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Feb 2;10:261-76. doi: 10.2147/COPD.S42414. PMID: 25673984; PMCID: PMC4321570.
32. Scoditti E, Massaro M, Garbarino S, et al. Role of Diet in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevention and Treatment. *Nutrients*. 2019 Jun 16;11(6):1357. doi: 10.3390/nu11061357. PMID: 31208151; PMCID: PMC6627281.
33. Berthon BS, Wood LG. Nutrition and respiratory health--feature review. *Nutrients*. 2015 Mar 5;7(3):1618-43. doi: 10.3390/nu7031618. PMID: 25751820; PMCID: PMC4377870.
34. Koyama H, Geddes D. Genes, oxidative stress, and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53:S10-S14.
35. MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease from science to the clinic: the role of glutathione in oxidant-antioxidant balance. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997 Oct;52(5):479-85. PMID: 9510670.
36. Vézina FA, Cantin AM. Antioxidants and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018 Oct 8;5(4):277-288. doi: 10.15326/jcopdf.5.4.2018.0133. PMID: 30723785; PMCID: PMC6361482.
37. Lebowitz MD, Postma DS, Burrows B. Adverse effects of eosinophilia and smoking on the natural history of newly diagnosed chronic bronchitis. *Chest*. 1995 Jul;108(1):55-61. doi: 10.1378/chest.108.1.55. PMID: 7606992.
38. Li XY, Donaldson K, Rahman I, MacNee W. An investigation of the role of glutathione in increased epithelial permeability induced by cigarette smoke in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Jun;149(6):1518-25. doi: 10.1164/ajrccm.149.6.8004308. PMID: 8004308.
39. Lapenna D, Mezzetti A, de Gioia S, et al. Plasma copper and lipid peroxidation in cigarette smokers. *Free Radic Biol Med*. 1995 Dec;19(6):849-52. doi: 10.1016/0891-5849(95)00056-4. PMID: 8582658.
40. Schünemann HJ, Muti P, Freudenheim JL, et al. Oxidative stress and lung function. *Am J Epidemiol*. 1997 Dec 1;146(11):939-48. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009220. PMID: 9400335.
41. Chow CK, Thacker RR, Changchit C, et al. Lower levels of vitamin C and carotenes in plasma of cigarette smokers. *J Am Coll Nutr*. 1986;5(3):305-12. doi: 10.1080/07315724.1986.10720134. PMID: 3734276.
42. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci (Lond)*. 1993 Apr;84(4):407-12. doi: 10.1042/cs0840407. PMID: 8482045.
43. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem*. 1990 Aug;36(8 Pt 1):1440-3. PMID: 2387039.
44. Buhl R, Meyer A, Vogelmeier C. Oxidant-protease interaction in the lung. Prospects for antioxidant therapy. *Chest*. 1996 Dec;110(6 Suppl):267S-272S. doi: 10.1378/chest.110.6_supplement.267s. PMID: 8989163.
45. Morabia A, Sorenson A, Kumanyika SK, et al. Vitamin A, cigarette smoking, and airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Nov;140(5):1312-6. doi: 10.1164/ajrccm/140.5.1312. PMID: 2817593.
46. Britton JR, Pavord ID, Richards KA, et al. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 May;151(5):1383-7. doi: 10.1164/ajrccm.151.5.7735589. PMID: 7735589.
47. Schwartz J, Weiss ST. Relationship between dietary vitamin C intake and pulmonary function in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Am J Clin Nutr*. 1994 Jan;59(1):110-4. doi: 10.1093/ajcn/59.1.110. PMID: 8279390.

48. Schwartz J, Weiss ST. The relationship of dietary fish intake to level of pulmonary function in the first National Health and Nutrition Survey (NHANES I). *Eur Respir J*. 1994 Oct;7(10):1821-4. doi: 10.1183/09031936.94.07101821. PMID: 7828691.
49. Schwartz J, Weiss ST. Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. The Second National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 1990 Jul;132(1):67-76. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115644. PMID: 2356815.
50. Hu G, Cassano PA. Antioxidant nutrients and pulmonary function: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Epidemiol*. 2000 May 15;151(10):975-81. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010141. PMID: 10853636.
51. Hu G, Zhang X, Chen J, et al. Dietary vitamin C intake and lung function in rural China. *Am J Epidemiol*. 1998 Sep 15;148(6):594-9. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009685. PMID: 9753014.
52. Dow L, Tracey M, Villar A, et al. Does dietary intake of vitamins C and E influence lung function in older people? *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Nov;154(5):1401-4. doi: 10.1164/ajrccm.154.5.8912755. PMID: 8912755.
53. Dow L, Tracey M, Villar A, et al. Does dietary intake of vitamins C and E influence lung function in older people? *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Nov;154(5):1401-4. doi: 10.1164/ajrccm.154.5.8912755. PMID: 8912755.
54. Grievink L, Smit HA, Ocké MC, et al. Dietary intake of antioxidant (pro)-vitamins, respiratory symptoms and pulmonary function: the MORGEN study. *Thorax*. 1998 Mar;53(3):166-71. doi: 10.1136/thx.53.3.166. PMID: 9659349; PMCID: PMC1745167.
55. Walmsley CM, Bates CJ, Prentice A, et al. Relationship between alcohol and nutrient intakes and blood status indices of older people living in the UK: further analysis of data from the National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over, 1994/5. *Public Health Nutr*. 1998 Sep;1(3):157-67. doi: 10.1079/phn19980025. PMID: 10933413.
56. Faruque MO, Khan MR, Rahman MM, Ahmed F. Relationship between smoking and antioxidant nutrient status. *Br J Nutr*. 1995 Apr;73(4):625-32. doi: 10.1079/bjn19950064. PMID: 7794877.
57. Tabak C, Smit HA, Räsänen L, et al. Dietary factors and pulmonary function: a cross sectional study in middle aged men from three European countries. *Thorax*. 1999 Nov;54(11):1021-6. doi: 10.1136/thx.54.11.1021. PMID: 10525562; PMCID: PMC1745389.
58. Bodner C, Godden D, Brown K, et al. Antioxidant intake and adult-onset wheeze: a case-control study. Aberdeen WHEASE Study Group. *Eur Respir J*. 1999 Jan;13(1):22-30. doi: 10.1183/09031936.99.13102299. PMID: 10836318.
59. Ekici M, Özdemir N, Bayçu C, et al. Sigara dumanına maruz kalan kobaylarda goblet hücre artışına S-karboksimetilsistein ve E vitaminin etkisi. *Solunum* 1994;17:708-714.
60. Çay M, Özlü T, Akbulut A, et al. Vitamin E ratlarda trakeaya injekte edilen bakterilerin sigaraya bağlı artmış kolonizasyonunu önleyebilir mi? *Solunum* 1995;20:299-303.
61. Niewoehner DE, Peterson FJ, Hoidal JR. Selenium and vitamin E deficiencies do not enhance lung inflammation from cigarette smoke in the hamster. *Am Rev Respir Dis*. 1983 Feb;127(2):227-30. doi: 10.1164/arrd.1983.127.2.227. PMID: 6830040.
62. Do BK, Garewal HS, Clements NC Jr, et al. Exhaled ethane and antioxidant vitamin supplements in active smokers. *Chest*. 1996 Jul;110(1):159-64. doi: 10.1378/chest.110.1.159. PMID: 8681621.
63. Habib MP, Tank LJ, Lane LC, Garewal HS. Effect of vitamin E on exhaled ethane in cigarette smokers. *Chest*. 1999 Mar;115(3):684-90. doi: 10.1378/chest.115.3.684. PMID: 10084476.
64. Lothian B, Grey V, Kimoff RJ, Lands LC. Treatment of obstructive airway disease with a cysteine donor protein supplement: a case report. *Chest*. 2000 Mar;117(3):914-6. doi: 10.1378/chest.117.3.914. PMID: 10713031.

65. Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir Med.* 1998 Apr;92(4):609-23. doi: 10.1016/s0954-6111(98)90506-6. PMID: 9659525.
66. Mutlu-Türkoğlu Ü, Öztezcan S, Uysal M., et al. Lipopolisakkarit verilerek oluşturulan akciğer hasarında N-nitro L-arginin metil esteri ve N-asetilsistein uygulamasının etkileri. *Klinik Gelişim* 1998;11:420-422.
67. Pela R, Calcagni AM, Subiaco S, et al. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration.* 1999 Nov-Dec;66(6):495-500. doi: 10.1159/000029447. PMID: 10575333.
68. Rubio ML, Sanchez-Cifuentes MV, Ortega M, et al. N-acetylcysteine prevents cigarette smoke induced small airways alterations in rats. *Eur Respir J.* 2000 Mar;15(3):505-11. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.15.13.x. PMID: 10759444.
69. Tanakol R. Antioksidan vitaminler: hastalıkta ve sağlıkta önemleri. *Klinik Gelişim* 1998;11:347-357.



Dezenfektan ve Antiseptik Maddelerin Düşük Konsantrasyonlarının S. Aureus, E. Coli ve P. Aeruginosa Suşlarına Etkisi

Dr. Öğretim Üyesi Hayati Beka¹, Dr. Öğretim Üyesi Bahar Şenel²

¹ İstanbul Arel Üniversitesi

² Beykent Üniversitesi

*Corresponding author: Hayati Beka

Özet: Çalışmamızda dezenfektan ve antiseptik maddelerin düşük konsantrasyonlarının farklı temas sürelerinde, S. aureus, E. coli ve P. aeruginosa bakterilerine karşı aktiviteleri ile bakteri morfolojisi üzerine yaptığı değişiklikler incelenmiş ve dezenfeksiyon işlemine olan etkileri araştırılmıştır. Klorheksidin glukonatın 100 mg/L, glutaraldehitin 1000 ve 2000 mg/L, sodyum dikloroizosiyanüratın 1 ve 10 ppm, non iyonik deterjanların % 0.25 ve % 0.5, povidon iyodun % 1 ve % 3 konsantrasyonlarında 5 ve 10 dakika temas sürelerinde morfolojik değişimlerin en belirgin olduğu görülmüştür. Bu koşullarda S. aureus bakterilerinde oval, düzensiz ve büyümüş hücrelerin, E. coli bakterilerinde filamanların uzamış ve/veya kalınlaşmış çomakların, P. aeruginosa bakterilerinde kısa filamanların, büyümüş ve şişkin hücrelerin oluştuğu belirlenmiştir. Bu maddelerin farklı parametrelerdeki bakteriler üzerindeki aktiviteler araştırıldığında; klorheksidin glukonatın 50 ve 100 mg/L konsantrasyonları 5 ve 10 dakika temas sürelerinde sadece standart ve klinik E. coli bakterilerinde 5 log azalma olduğu saptanmıştır. Glutaraldehitin 400 mg/L ve üzerindeki konsantrasyonlarının 5 ve 10 dakika temas sürelerinde, sodyum dikloroizosiyanüratın 10 ppm konsantrasyonda 1, 5 ve 10 dakika temas sürelerinde; non iyonik deterjan %0.25 ve %0.5 konsantrasyonları 2, 5 ve 10 dakika temas sürelerinde; povidon iyodun (%0.13) denenen tüm konsantrasyonlarının 1, 5 ve 10 dakika temas sürelerinde standart ve kliniklerden izole edilen S. aureus, E.coli ve P. aeruginosa bakterilerinde 5 log azalma olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dezenfektan, Antiseptik, Bakteri Morfolojisi

The Effect of Low Concentrations of Disinfectants and Antiseptics On S. Aureus, E. Coli and P. Aeruginosa Strains

Abstract: In our study, low concentrations of disinfectant and antiseptic substances at different contact times were investigated for their activities against S. aureus, E. coli and P. aeruginosa and their effects on bacterial morphology and on disinfection procedure. Most manifest changes in morphology were detected at five and 10 minute exposure times at following concentrations: 100 mg/L of chlorhexidine gluconate, 1000 and 200 mg/L of glutaraldehyde, one and 10 ppm of sodium dichloroisocyanurate. 0.25 % and 0.5 % of nonionic detergents, 1 % and 3 % of povidone iodine. At these concentrations, S. aureus cells were detected as oval, irregular and enlarged. E.coli bacteria as filamentous, elongated and/or thickened and P. aeruginosa cells as short filamentous, enlarged and swollen. When the activities on bacteria of these substances at different parameters were investigated, 50 and 100 mg/L concentrations of chlorhexidine gluconate at five and 10 minute exposures were found bactericidal only for standart strains and clinical isolates of E. coli (5>log). 400 mg/L and higher concentrations of glutaraldehyde at five and 10 minute exposure times, 10 ppm concentration of sodium dichloroisocyanurate at one, five and 10 minute exposure times, 0.25 % and 0.5 % concentrations of nonionic detergents at two, five and 10 minute exposures, all concentrations of povidon iodine between 0.1 % and 3 % at one, five and 10 minute exposures were found bactericidal for standart strains and clinical isolates of S. aureus, E. coli and P. aeruginosa (> log).

Keywords: Disinfectant, Antiseptic, Bacterial Morphology.

1. ANA METİN

Hastane içinde gelişen veya hastaneden alınan mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar, tüm dünya ülkelerinin önemli sağlık problemlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre, hastanelerde yatan her on hastadan birinde hastane enfeksiyonu gelişmektedir.

Hastane enfeksiyonlarının kontrolü ve önlenmesi etkili dezenfeksiyon-antisepsi-sterilizasyon işlemlerinin uygulanmasına bağlıdır. Dezenfektan ve antiseptik maddeler, hastanelerde standart hijyen koşullarının sürdürülmesinde ve enfeksiyon riski oluşturabilecek kaynaklardaki patojen mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasında kullanılan antimikrobiyal ajanlardır. Bu ajanların aktivitelerinin belirlenmesinde kullanım konsantrasyonu ve temas süresi gibi faktörlerin göz önüne alınması gerekir. Dezenfeksiyon ve antisepsi işlemlerindeki başarısızlıkların çoğu, önerilen konsantrasyon ve temas sürelerine gereken önemin verilmemesinden kaynaklanır. Seyreltilmek suretiyle kullanılan dezenfektanların uygun konsantrasyonlarda hazırlanmaması ya da dezenfektanların gereksiz kullanılmasının, dirençli hastane suşlarının ortaya çıkmasına ve bunların hastane ortamlarına kolonize olarak salgınları, ekonomik kayıplara ve çevre kirliliği gibi olumsuz etkilere yol açtığına dair bilgiler bulunmaktadır^{1,2}. Bununla birlikte, literatürde dezenfektan ve antiseptik maddelerin yanlış uygulamalarının dezenfeksiyon işlemine olan etkisi hakkında yeterli bilgiler mevcut değildir.

Bu bilgiler ışığı altında, hastane enfeksiyonlarının Türkiye için önemli bir halk sağlığı sorunu olması da dikkate alınarak; ülkemizde en çok kullanılan dezenfektan ve antiseptik maddelerin düşük konsantrasyonlarının, farklı temas sürelerinde vejetatif bakterilere karşı aktiviteleri ile bakteri morfolojisi üzerine yaptığı değişikliklerin incelenmesi ve ayrıca dezenfeksiyon işlemine olan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmamızda aktif madde olarak glutaraldehit (alet dezenfektanı), sodyum dikloroizosiyanürat ve non iyonik deterjan (yüzek dezenfektanı), povidon iyot ve klorheksidin glukonat (el ve deri antiseptiği) isimli dezenfektanlar, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı hastane enfeksiyonu araştırma laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen materyallerden izole edilen *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* suşları ve ayrıca standart suş olarak İstanbul Tıp Fakültesi Kültür Koleksiyonları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (KÜKENS) sağlanan *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 6749, ve *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

2. YÖNTEM

Hastane enfeksiyonu araştırma laboratuvarında çeşitli örneklerden izole edilen birer *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* suşu ile İstanbul Tıp Fakültesi Kültür Koleksiyonları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (KÜKENS) sağlanan *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 6749, ve *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

2.1. Minimal İnhibitör Konsantrasyonu Tayini

Denenecek bakteri suşlarının eğri jeloz besiyerindeki 24 saatlik kültüründen fizyolojik tuzlu suda Mc Farland 0.5 bulanıklık tüpüne göre konsantrasyonları ayarlanmış ve bakteri süspansiyonları hazırlanmıştır^{3,4,5}. Mikropleytlarin yatay hattaki çukurlarına 1-12'e kadar numara verilmiş, dikey hat boyunca sıralanan çukurlara da suş numaraları yazılmıştır. Dikey hattaki birinci çukurlar boş bırakılmış, diğer tüm çukurlara 50 µl tiyoglikolat besiyeri konmuştur. Denenecek dezenfektan ve antiseptik maddeden 100'er µl olmak üzere dikey hattaki ilk çukurlara konmuştur. Mikropipetle 4-5 kez karıştırıldıktan sonra birinci çukurlardan 50 µl alınarak ikinci çukurlara aktarılmıştır. Standart ve klinik bakteri suşlarının 1/5 dilüsyonundan sonra 2×10^7 cfu/ml olarak hazırlanan çalışma süspansiyonlarından her sıra çukura bir suş olacak şekilde hesaplanarak deney yürütülmüştür. Mikropleytlarin üzeri kapatılarak 37°C'de 24 saat süre ile etüvde bekletildikten sonra sonuçlar okunmuştur. Üremenin olduğu çukurlardan sonra üremenin görülmediği ilk çukurlardaki dezenfektan veya antiseptik maddenin konsantrasyonu MİK olarak kabul edilmiştir.

2.2. Dezenfektan ve Antiseptik Maddelerin Düşük Konsantrasyonlarının Bakteriler Üzerine Etkisinin Tayini

Dezenfektan ve antiseptik maddelerin steril deiyonize suda dilüsyonları yapılarak düşük

konsantrasyonları hazırlanmıştır.

Bir gecelik standart ve klinik bakteri süspansiyonu Mc Farland 0.5 bulanıklık tüpüne göre ayarlandıktan sonra buradan 1 ml alınarak 9 ml dezenfektan veya antiseptik madde içeren test solüsyonlarına ilave edilmiştir. 1, 5 ve 10 dakikalık temas sonunda buradan 1 ml alınarak % 0.75 lesitin ve % 5 tween 80 içeren 9 ml Triptik soy buyyonuna ilave edilmiştir. Son dilüsyonlardan 0.1 ml alınarak içinde % 0.3 lesitin ve % 2 Tween 80 içeren Triptik soy agarına ekilerek yayılmıştır. Tüm petri kutuları 24 saat 37°C’de etüvde bekletilmiştir. Petri kutularındaki koloniler sayılarak ml’deki canlı bakteri sayısı hesaplanmış ve logaritmik azalmalar tayin edilmiştir.

2.3. Bakteri Morfolojisindeki Değişikliklerin Tayin Yöntemi

Dezenfektan ve antiseptik maddelerin düşük konsantrasyonlarının bakteriler üzerine etkisinin tayininde anlatılan yöntemde dezenfektan ve antiseptik maddelerin düşük konsantrasyonları hazırlandıktan sonra standart ve klinik bakteri süspansiyonları ile muamele edilmiş ve 1, 5, 10 dakikalık temas süreleri bitiminde bir öze alınarak lam üzerinde belirlenen sahaya yayılmıştır. Daha sonra hazırlanan preparatlar tespit edilip Gram yöntemi ile boyanmıştır⁶. Dezenfektan ve antiseptik maddelerin bakteri morfolojisi üzerinde oluşturduğu değişiklikler kontrol suşlarla karşılaştırılarak ışık mikroskopunda incelenmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmamızın ilk aşamasında dezenfektan ve antiseptik maddelerin standart ve klinik bakteri suşlarına karşı minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) tayin edilmiştir. Bulunan değerler Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. Dezenfektan ve antiseptik maddelerin minimal inhibitör konsantrasyonları

Suşlar	Klorheksidin glukonat (mg/L)	Glutaraldehit (mg/L)	Sodyum dikloroizosiyanürat (ppm)	Non-iyonik deterjan (mg/L)	Povidon iyot(mg/L)
S. aureus ATCC 6538	0.05	62.5	0.05	0.3	125
S. aureus (klinik)	0.05	62.5	0.05	0.15	125
E. coli ATCC 25922	0.1	62.5	0.05	0.3	250
E. coli (klinik)	0.05	62.5	0.05	0.15	250
P. aeruginosa NCTC 6749	0.8	62.5	2	0.6	250
P. aeruginosa (klinik)	0.8	62.5	1	0.3	250

3.1. Çeşitli dezenfektan ve antiseptik maddelerin düşük konsantrasyonlarının bakterilerin morfolojik değişimleri üzerine etkisi

S. aureus’un standart ve klinik suşları klorheksidin glukonatın 100 mg/L, sodyum dikloroizosiyanüratın 10 ppm, povidon iyodun % 0.5, % 1, %3, glutaraldehitin 1000 mg/L, 2000 mg/L ve non iyonik deterjanların % 0.5 konsantrasyonları 5 ve 10 dakikalık temas süreleri ile ayrı ayrı muamele edildiğinde morfolojik görünümünde oval ve düzensiz şekillerin hakim olduğu, bunların kontrol suşlara nazaran daha büyük olduğu ve kontrol suşlarında görülen üzüm salkımına benzer kümeleşmelerin dezenfektan ve antiseptik madde içeren ortamda bozularak tek tek hücreler ve tetrad şekillerine dönüştüğü ve de yer yer Gram boyanma özelliğini yitirdiği belirlenmiştir (Resim 1).



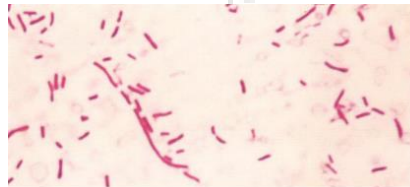
Resim 1: *S. aureus* ATCC suşunda sodyum dikloroizosiyanürat teması ile meydana gelen büyümüş ve tek tek duran hücreler

E. coli'nin standart ve klinik suşları klorheksidin glukonatın 100 mg/L, glutaraldehitin 1000 ve 2000 mg/L konsantrasyonlarında 5 ve 10 dakikalık temas sürelerinde morfolojik değişimler uzun filamanların oluşumu ile karakterizedir. Ayrıca bu bakterilerde büyümeler ve şişkinlikler belirlenmiştir. Düşük konsantrasyonlarda bu morfolojik değişimler çok az olmasına rağmen, daha yüksek konsantrasyonlarda morfolojik değişimler özellikle filamanların oluşumu daha iyi bir şekilde tespit edilmiştir (Resim 2). Yine *E. coli* suşları povidon iyot ve sodyum dikloroizosiyanüratın düşük konsantrasyonları 5 ve 10 dakikalık temas sürelerinde ise filamanların yerine daha çok uzamış ve/veya kalınlaşmış çomakların bulunduğu saptanmıştır. *E. coli* suşları sodyum dikloroizosiyanürat ile muamele edildiğinde oluşan filamanların daha kısa olduğu saptanmıştır.



Resim 2. *E. coli* ATCC suşunda klorheksidin glukonat teması ile meydana gelen filamanlar

P. aeruginosa'nın standart ve klinik suşları klorheksidin glukonatın 100 mg/L, glutaraldehitin 1000 ve 2000 mg/L konsantrasyonları ile 5 ve 10 dakika muamele edildiğinde bakterilerde kısa filamanların oluştuğu saptanmıştır. Klorheksidin glukonatın diğer konsantrasyonlarında morfolojik değişimlerin oluşmadığı saptanmıştır. *P. aeruginosa*'nın standart ve klinik suşları sodyum dikloroizosiyanürat, povidon iyot ve non iyonik deterjanın düşük konsantrasyonları ile muamele edildiğinde bakterilerde meydana gelen uzamanların *E.coli* suşuna nazaran daha az olduğu, fakat büyümüş ve şişkin hücrelerin daha çok bulunduğu belirlenmiştir (Resim 3).



Resim 3: *P. aeruginosa* suşunda povidon iyot teması ile meydana gelen büyümüş ve şişkin hücreler

4. TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonlarının önemi buna neden olan mikroorganizmaların çeşitliliği ile paralel olarak

artmaktadır. Hastane enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların % 95'i bakteri kaynaklıdır. Bunlardan hastanelerde en sık rastlanan bakteriler ise Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Acinetobacter, Klebsiella, Enterobacter ve Pseudomonas cinsinden bakterilerdir¹. Hastane enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmaları etkinliğini yok etmek veya tamamen elimine etmek için doğru seçilen antiseptik, dezenfektan ve sterilizanların doğru bir biçimde uygulanabilmesi hastanelerde etkin bir enfeksiyon kontrol programının önemli bir aşamasıdır⁷. Dezenfeksiyon işlemlerindeki başarısızlıkların çoğu önerilen konsantrasyonlara gereken önemin verilmemesinden kaynaklanır. Konsantre ticari mamülden dezenfektan karışımının hazırlanması kritik bir işlemdir ve kurallara uygun şekilde hazırlanması ve uygulanması gerekir. Çalışmamızda bu gibi olumsuzluklar sonucu açığa çıkabilecek dezenfektan ve antiseptik maddelerin düşük konsantrasyonlarının etkinliğini ölçmek için üç standart bakteri suşu ve hastane enfeksiyonu laboratuvarında çeşitli kliniklerden izole edilmiş üç hastane suşu kullanılarak deneyler yürütülmüştür.

Avcı ve ark. tarafından yapılan araştırmada glutaraldehit (%2)'in direkt kullanımı ve 1/2 sulandırımında denenen tüm izolatlarında ve sürelerde hiç üreme olmadığı görülmüştür. Glutaraldehit (%2)'in 1/4 sulandırımında ise sadece 1. dakikada P. aeruginosa üremesi gözlemlenmiş olup diğer dakikalarda üreme olmaması kullanım önerilerine uygun kullanıldığında etkin bir dezenfektan olduğunu göstermiştir⁸.

Lorian , antibakteriyel ilaçların düşük konsantrasyonlarının bakteriler üzerindeki etkilerini ilk kez penisilin ve E. coli ile yaptıkları çalışmada bildirmişlerdir. Bu morfolojik değişimler E. coli suşlarında hücrelerde uzamalar ve filamanların oluşumu, S. aureus suşlarında hücrelerin kontrol suşlara nazaran daha büyük olduğu, oval ve küresel şekiller ile birlikte, kümeleşmelerde üzüm salkımı görünümü yerine tetradların oluştuğu ve yer yer Gram boyanma özelliklerini kaybettiklerini, yine bu bakterilerde septanın yoğunluğunun azalması şeklinde düzensizlik ve periferik hücre duvarlarında önemli derecede incelmeye olduğu, P. aeruginosa suşlarında hücrelerde büyümeler, şişkinlikler ve filamanlar oluştuğunu bildirmişlerdir⁹. Ottovani, E. coli bakterilerini çeşitli dezenfektanların düşük konsantrasyonları ile muamele ettiklerinde hücrelerde plazmoliz, şişmeler ve kısmi bozulma belirtileri bildirmişlerdir¹⁰.

İngiltere'de yapılan bir çalışmada 16 S. aureus suşunun klorheksidin glukonatin 500 mg/L konsantrasyonuna 1 ve 10 dakika sürelerle teması sonrasında bakteri sayısında 0.7 ve 2.5 log azalma olduğu belirtilmiştir¹¹.

Mallman ve Schalm S. aureus'a hipokloritin 2 ppm konsantrasyonunun 5 dakika temas süresinde, 1,2 ppm konsantrasyonun ise 10 dakika temas süresinde bakterisit etkili olduğunu bildirmiştir¹².

Günümüzde yoğun laboratuvar çalışmaları sonucu bakterilerin antibiyotik ve diğer kemotrapötik maddelere direnç durumları oldukça aydınlığa kavuşmuştur. Oysa antiseptik ve dezenfektanlara direnç az çalışılmış olduğundan çalışmamızın bulgularının değerlendirilmesi ile dezenfektan ve antiseptik maddelerin hatalı ve gelişmiş güzel kullanımı azaltılarak, ekonomik kayıplar ve çevre kirliliği gibi olumsuz faktörler de engellenebilecektir. Ayrıca bu etkili kullanım konsantrasyonları ve temas sürelerini gösteren bulgularımızın kullanılması dirençli hastane suşlarının ve buna bağlı epidemilerin ortaya çıkmasını engelleyebilecektir. Ancak bu maddelerin kullanılması sırasında sadece vejetatif bakterilere değil, virüs, mantar ve sporlu bakterilere karşı olan aktivitelerinin de dikkate alınması yararlı olacaktır.

5. KAYNAKLAR

1. Gürler B. Hastane İnfeksiyonları ve Korunma, Hipokrat Derg 57:14 (1997)
2. Russell A D: Principles of antimicrobial activity, " Block S S (ed): Disinfection, Sterilization and Preservation" 4. Baslı kitabında s 27, Lea and Febiger, Philadelphia (1991).
3. Baquero F., Patron C, Canton R, Martinez Ferrer M: Laboratory and in- vitro testing of skin antiseptics: a prediction for in- vivo activity? J Hosp Infect 18 (suppl B), 5 (1991).
4. Mustafa Y: Türkiye'de bulunan dezenfektan ve antiseptik maddelerin hastane enfeksiyonu oluşturan suşlara karşı aktivitelerinin incelenmesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi (1992).
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Approved Standards M7-A4: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 4. Baskı, Pennsylvania, USA vol 18 No:1 (1998)

6. Beka H: Antibiyotiklerin sub-minimal anhibitör konsantrasyonlarının bakterilerin ince yapı, morfoloji ve konakçı savunma mekanizmalarına duyarlılıkları üzerine etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (1991).
7. Şanlıdağ T, Akçalı S. Sterilizasyon, dezenfeksiyon ve hastane atıkları. Sağlıkta Birikim, 2009; 1 (4), 65-76.
8. Avcı D, Otkun M. Bazı antiseptik ve dezenfektanların antibakteriyel etkinliklerinin araştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(3): 211-220
9. Lorian V: Effects of low antibiotics concentrations on bacteria: effects ultrastructure, their virulence, and susceptibility in laboratory medicine, second edition, s 597, Williams and Wilkins, Baltimore, London, Los Angeles Sydney (1986)
10. Ottovani F: Günlük Hastane Uygulamasında Kullanılan Mikrobiyoloji Notları ve Dezenfeksiyon Prensipleri Kitabında s:3, 8, 26, 32 Lever Endüstriyel A.Ş (1992).
11. Denton G W: Chlorhexidine “Block S S (ed): Disinfection, Sterilization and Preservation. 4. Baskı kitabında s 274, Lea and Febiger. Philadelphia (1991).
12. Deyhdala G R: Chlorine and chlorine compounds, “Block S S (ed): Disinfection, Sterilization and Preservation. 4. Baskı kitabında s 274, Lea and Febiger. Philadelphia (1991).

Doğuştan Kalça Çıkığında Ultrasonografi İle Erken Tanı

Uzman Dr. Seher Susam

SBÜ Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: Amaç: 1990'lı yılların başında doğuştan kalça çıkığı tanısında ultrasonografinin güvenilirliği araştırılırken, günümüzde tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Amacımız ultrasonografinin ülkemizde ilk kullanılmaya başladığı yıllarda kalça displazisi tanısına yönelik araştırma sonuçlarımızı sunmak ve bugünkü literatür bilgileri ile karşılaştırmaktır. Yöntem: 1992-1993 yıllarında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'na kalça displazisi şüphesi ile başvuran 0-6 ay arasında 100 infantta, sonografik olarak gerçek zamanlı dinamik inceleme ve Graf'a göre açı ölçümleri yapıldı, muayene bulguları ve radyografi ile karşılaştırıldı. Bulgular: 200 kalça eklemine; 75(%38) tip Ia, 56(%28) Ib, 42(%21) IIa, 8(%4) IIb, 11(%6) IIc, 5(%3) IIa ve b, 3(%1.5) tip IV saptandı. 6 olguda yalancı pozitif (IIb ve c), 7 olguda yalancı negatif (Tip Ia ve IIa) sonuç elde edildi. Sonuç: Konjenital asetabuler displazi tanısında ultrasonografi, kolay uygulanabilir ve güvenilir bir tanı yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Doğuştan Kalça Çıkığı, Asetabuler Displazi, Ultrason, Graf

Ultrasound in the Early Diagnosis of Congenital Dislocation of the Hip

Abstract: Objective: While the reliability of ultrasonography was investigated in the diagnosis of congenital hip dislocation in the early 1990s, today it is used as a screening method. Our aim is to present our research results for the diagnosis of hip dysplasia in the years when ultrasonography was first used in our country and to compare them with the current literature. Method: Sonographically real-time dynamic examination and angle measurements according to Graf in 100 infants aged 0-6 months who applied to Dr. Behçet Uz Children's Hospital and Ege University Faculty of Medicine Radiology Department with suspicion of hip dysplasia between 1992 and 1993 years was performed, compared with examination findings and radiography. Results: In the first study, in 200 hip joints; 75 (38%) type Ia, 56 (28%) Ib, 42 (21%) IIa, 8 (4%) IIb, 11 (6%) IIc, 5 (3%) IIa and b, 3 (1.5%) type IV was detected. False positive (IIb and c) in 6 cases, false negative (Type Ia and IIa) results were obtained in 7 cases. Conclusion: Ultrasonography is an easily applicable and reliable diagnostic method in the diagnosis of congenital acetabular dysplasia.

Keywords: Congenital Hip Dislocation, Acetabular Dysplasia, Ultrasound, Graf

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Konjenital asetabuler displazi, ortopedistler ve radyologların ortak çalışma alanında yeralan, dinamik, morfolojik bir hastalıktır. Değişken, plastik deformasyonları ifade eden displazi terimi immatür kalçada, başlangıçta klinik ve radyolojik olarak gizli, ancak zamanla subluksasyon ve dislokasyona giden bir dizi değişikliği kapsamaktadır. Başlangıçta displazi, subluksasyon ve dislokasyon “Doğuştan kalça çıkığı” (DKÇ) başlığı altında toplanmıştır. Ancak günümüzde “konjenital kalça displazisi” başlığı kullanılmakta olup tüm bu tanımları kapsamaktadır.¹⁻³ Bu hastalıkta erken tanı ile kalıcı hasar oluşmadan tedavi mümkündür. Geç tanıda ise uzun ve zor bir tedaviye rağmen yüzgüldürücü sonuçlar alınamamaktadır. Bu nedenle günümüzde birçok ülkede rutin yenidoğan muayenesi içinde kalça ultrasonografi (US) tetkiki de yer almaktadır.³⁻⁶

Yenidoğan döneminde kalça eklemi muayenesinde pili asimetrisi ve abduksiyon kısıtlılığı önemli bulgulardır. Ortolani ve Barlow testleri ile kalça ekleminde eklem laksitesi, subluksasyon ve dislokasyon değerlendirilir. Bu testlerin özgünlüğü yüksek olmakla beraber duyarlılığı düşüktür.⁷⁻⁸ Muayene ile kuşulanılan ya da predispozan grupta yeralan olgularda tanı için ikinci sırada radyodiagnostik yöntemler gelmektedir. US'den önce kalça grafisi tek görüntüleme yöntemi iken, 1990'lardan itibaren US hızla radyografinin yerini almıştır. İmmatür kalça ekleminin büyük bölümü kıkırdak ve yumuşak dokudan oluşmaktadır ve X ışını ile radyografik kontrast elde edilememektedir. Buna karşılık yüksek rezolüsyonlu real-time ultrason cihazları ile yüzeysel yumuşak dokular detaylı olarak görüntülenebilmektedir. 3 boyutlu görüntüleme ve dinamik inceleme yapılabilmesi de avantajlarıdır.^{10,11} Kalça ultrasonografisi ilk olarak Alman Ortopedist Graf tarafından 1980 yılında yapılmış ve daha sonra da kendi adı ile anılan sınıflamayı tıp dünyasına kazandırmıştır.¹² Başlangıçta bir kısım radyolog bu sınıflamayı tanı değeri yüksek ve anlaşılır bulmuş ancak bir kısım radyolog da yanlış payı yüksek ve karmaşık olduğunu savunmuştur.¹³

Amacımız, 1992-1993 yılları arasında bir tez araştırması olarak, doğuştan kalça çıkığı kuşkusu taşıyan 0-6 ay arasında 100 bebekte, muayene bulguları, real-time sonografik bulgular, Graf'a göre açı ölçümleri ve kalça grafisi sonuçlarını diğer araştırma sonuçları ile karşılaştırmaktır.

2. MATERYAL METOD

Kasım 1992 ve Nisan 1993 tarihleri arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi (ÇHH) Radyoloji Bölümünde, Nisan 1993 ve Aralık 1993 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Radyoloji Ana Bilim Dalında (ABD), pili asimetrisi, abduksiyon kısıtlılığı, Ortolani ve Barlow testlerinde anormallik nedeniyle klinik olarak kalça çıkığından kuşulanılan, ya da ailesinde birinci derecede DKÇ olan, pes ekinovarus, pes ekinokalkaneus ya da tortikolis gibi anomalisi ya da makat doğumu nedeniyle risk grubunda yeralan 0-6 ay arasında toplam 100 infanta 7.5 MHz lineer prob ile US tetkiki yapılmıştır. Patoloji saptanan olgulara kalça grafisi çekilmiştir. Tüm olguların 2. kontrolleri 3-6 ay arasında klinik muayene, US ve kuşkun devamı halinde kalça grafisi ile yapılmıştır.

Ultrason muayenesi, arkasında yastık ile bebek hafif yan yatar pozisyonunda, kalça nötral pozisyonunda iken lateralden yaklaşım ile koronal ve aksiyal planda normal anatomiye uygun görüntüler elde edilecek şekilde yapılmıştır. Femur başı sferisitesi, ossifikasyon merkezine ait ekojenite, femur başının asetabuler fossada konfigürasyonu, süperior asetabuler köşe morfolojisi, fibrokartilajinöz labrumun femur başına göre konfigürasyonu (invert ya da evert), hipertrofi varlığı, asetabuler fossada anormal ekojeniteler araştırılmıştır. Asetabuler displazi için kemik asetabulum inklinasyonu ve Y kıkırdığı morfolojisine bakılmıştır (Resim 1a). İliak çizgi inferiora doğru uzatılarak asetabulum femur başı örtülme oranı $d/D \times 100$ oranına göre hesaplanmıştır. "D" koronal planda iliak hatta dik olarak femur başı çapı, "d" ise iliak hattı altında kalan femur başı çapıdır. % 50 den fazla örtülme oranı normal kabul edilmiştir. Dinamik muayenede Ortoloni testi ile femur başında yer değişikliği olup olmadığı araştırılmıştır. Buna göre olgular, normal, fizyolojik immatür, sublukse ya da disloke olarak sınıflanmıştır.

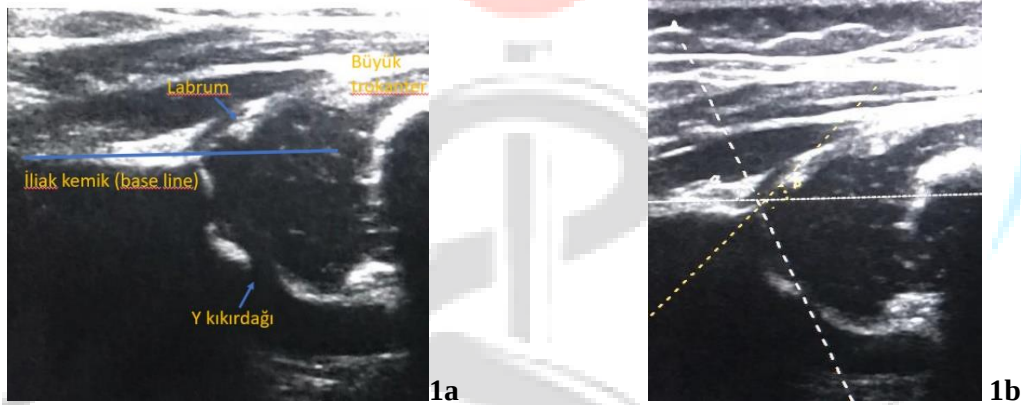
Daha sonra anatomiye en uygun koronal görüntü üzerinde Graf'a göre açı ölçümleri yapılmıştır. İlk olarak iliak kemiğe paralel zemin çizgisi (base line) elde edilmiştir. İliak kemik alt ucu ile süperior asetabuler rimi birleştiren 2. çizgi ilk çizgi arasındaki açı Alfa açısı (α) olarak ölçülmüştür. Fibrokartilajinöz labrum ve süperior asetabuler rim birleştirilmiş ve zemin çizgisi ile aradaki açı Beta açısı (β) olarak ölçülmüştür (Resim 1b). Graf sınıflamasını oluşturan açı değerleri ve temel tanımlar Tablo 1 de görülmektedir. Buna göre Ia, Ib, ve IIa normal ve fizyolojik immatür olarak kabul edilmiş ve 3 ay sonra kontrol US ile tekrar değerlendirilmiştir. IIb sınıfı asetabuler displazi, IIIa ve IIIb subluksasyon ve IV dislokasyon olarak sınıflandırılmıştır. Bu grubun kalça grafilerinde asetabuler indeks ölçümü, femur başı gelişimine bakılmıştır.

Tablo 1: Graf'a göre ultrasonografik olarak kalça eklemi tipleri ve açı değerleri

Tip	Alfa açısı	Beta açısı	Tanım
1a	≥ 60	< 55	Normal
1b	60	> 55	

Tip	Alfa açısı	Beta açısı	Tanım
2a	50-60	55-75 (0-3 ay)	Fizyolojik immatür
2b	50-60	55-77(3 aydan sonra)	Santralize stabil
2c	43-49	≥ 77	Santralize instabil
2d	43-49	≥ 77	Desantralize
3	<43	≥ 77	Sublukse
4	ölçülemez		Disloke

Resim 1a ve b; Koronal planda normal kalça eklemi ultrasonografisi. Transvers düz çizgi (base line) iliak kemiğe paralel olarak geçmektedir. İliak köşe ile asetabuler fossa santralindeki hipoekoik “Y kırırdağı”nı birleştiren kesik çizgi ile arasındaki açı α açısıdır (60 derece). İliak köşe ile ekoik fibrokartilajinöz labrumu birleştiren noktalı çizgi ile temel çizgi arasındaki açı ise β açısıdır (55 derece). Femur başı yuvarlak formda ve normal lokalizasyondadır. Asetabuler fossa femur başını %50 den fazla örtmektedir. Resim 1 b’de 35 günlük olguda femur başı epifiz ossifikasyonu izlenmemektedir (Graf’a göre Tip 1a).



3. BULGULAR

61 kız, 49 erkek olmak üzere 100 infantın, Dr. Behçet Uz ÇHH grubunda yaş ortalaması 68 gün, Ege Üniversitesi grubunda ise 96 gün idi. 52 olguda abduksiyon kısıtlılığı, 17 olguda pili asimetrisi, 20 olguda predispozan faktör var idi. 15 olgu sezeryan doğum, 2 olgu makat doğum, 2 olguda vakum doğum, 3 olguda prematürite, 9 olguda pes ekinovarus, 3 olguda pes kalkaneovarus, 3 olguda tortikolis risk faktörü idi. Açı ölçümü yapılmadan real-time dinamik US bakışı ile, 0-2 aydaki 15 olguya fizyolojik immatürite tanısı aldı. 10 olguda bilateral, 4 olguda solda, 1 olguda sağda patoloji görüldü (Tablo 2). 3 ay sonraki kontrolde 2 olguya asetabuler displazi tanısı ile tedavi başlandı. Toplamda 100 infantın 9’u asetabuler displazi, 4’ü subluksasyon, 2’si dislokasyon tanısı aldı. Bu 15 hasta tedavi süresinde radyografi ile takip edildi. Kalça graflerinde olguların 2’sinde dislokasyon, 15’inde de asetabuler displazi saptandı. 1 olguda AP radyogramda anormal iken US sonucu normal idi. Diğer olgularda sonuçlar uyumlu bulundu.

Graf açı ölçümlerine göre hastaların dağılımı Tablo 3’de görülmektedir. Real-time bakı ile normal bulunan 4 kalça eklemi (%2) tip IIb, 2 kalça eklemi IIc (%1) idi. Ortalama 5 derece açı sapması bulundu. Displazik bulduğumuz 7 kalça eklemine (%4) ise alfa ve beta açıları normal olarak saptandı. Tip 1 de femur başının % 50 den fazla oranda, Tip II de %40-50 oranında, Tip III ve IV de %40’dan azının örtüldüğünü gördük.

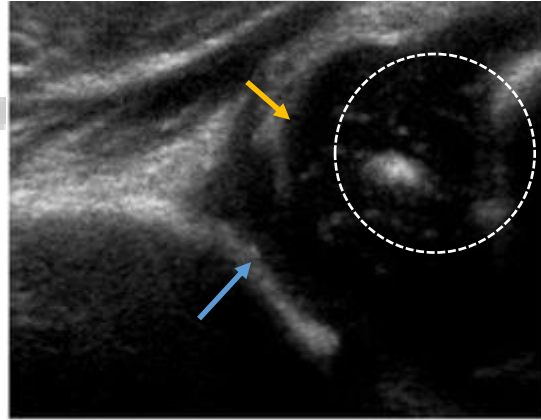
Tablo 2: Sonomorfolojik bulgular ve dinamik inceleme ile olguların dağılımı

Araştırma grupları ve Hasta sayıları	Normal	Fizyolojik immatürüte	Asetabuler displazi	Subluksasyon	Dislokasyon
Birinci grup	31	12	2	0	1
İkinci grup	29	13	7	4	1
Toplam	60	25	9	4	2

Tablo 3: Graf sınıflamasına göre kalça eklemi bulgularının dağılımı ve kalça grafisine göre yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar

Tip	Ia	Ib	IIa	IIb	IIc-d	IIIa-b	IV
Sayı (kalça)	75	56	42	8	11	5	3
Yalancı +	-	-	-	4	2	-	-
Yalancı -	5	-	2	-	-	-	-

Resim 2: İliak kemikte inklinasyon açısı küntleşmiş (mavi ok), Kıkırdak labrum elave (sarı ok), Alfa açısı 48 derece, Beta açısı 80 derecedir. Femur başı desantralizedir (yuvarlak çizgi). Femur başı örtülme oranı %40'ın altındadır. Bulgular Graf'a göre Tip III ile uyumludur.



4.TARTIŞMA

Geç dönem subluksasyon ya da dislokasyonlu asetabuler displazi, neonatal instabilitenin progresyonu sonucu geliştiğinden, asetabuler kavite içinde femur başının instabilitesini test eden Ortolani ve Barlow testleri oldukça değerli olmakla beraber, ancak deneyimli ellerde güvenilir sonuç vermektedir.¹³ 1970 ve 1980'li yıllarda yapılan araştırmalarda asetabuler displazi insidansında belirgin azalma kaydedilmemesi, tek başına klinik muayenenin taramada yeterli olmadığını göstermektedir.^{14,15} Abduksiyon kısıtlılığı önemli bir bulgudur ancak bizim olgularımızın ancak % 20 sinde asetabuler displazi saptanmıştır. Pili asimetrisi olan 17 olgunun da sadece 2'sinde patoloji saptanmıştır. Kalça grafisinin ise 6 aydan sonra çekilmesi önerilmektedir ve tarama yöntemi olarak rutinde kullanılmamaktadır. Kalça grafisinde en önemli bulgu Kleinberg ve Lieberman'ın 1936 yılında tanımladığı asetabuler indekstir ve 30 derecenin üstünde olması patolojiktir. Ancak bunun tekbaşına yeteri olmadığı görüşü de mevcuttur.¹⁴ Bu nedenle 0-6 ayda radyografiye alternatif olarak, radyasyona maruz kalmadan kemik ve kıkırdak yapının ultrason ile görüntülenmesini iki farklı yöntemle araştırdık. Kemik korteks yanında, kıkırdak yapılar, eklem çevresindeki yumuşak dokular da görülebildiği için US, radyografiye göre daha fazla bilgi vermektedir (Resim 2). İlk olarak koronal ve aksiyal planda kemik asetabulum inklinasyonu, kıkırdak tavan, eklem kapsülü, femur başı epifizi ve femur başı örtülme oranı gibi kriterler ile kalça morfolojisini değerlendirdik ve Ortolani ve Barlow testleri ile de instabiliteye

baktık. 1990’larda Harcke ve Grimson kalça eklemine, dinamik olarak değerlendirmesini ve posteriora zorlanan femur başında 1-2 mm’lik hareketin anlamlı olduğunu savunmuşlardır ancak pratik tecrübe gerektiren ve uygulaması zor bir yöntemdir.¹⁶

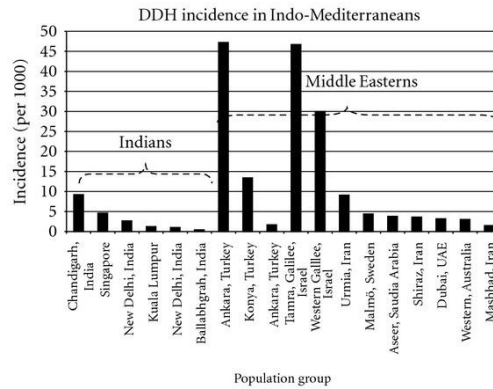
Femur başı örtülme oranı sonuçlarımız literatür ile uyumlu ve anlamlı bulunmuştur. Tip I’de femur başının % 50’ den fazla oranda, Tip II’de %40-50 oranında, Tip III ve IV de ise %40’dan azının örtüldüğünü gördük. 1989’da Terjesen, 1985’de Harcke ve Mac Ewe’a benzer şekilde lateralden yaklaşım ile aksiyal ve koronal planda femur başı örtülme oranını, $d/D \times 100$ formülüne göre hesaplamışlar ve normalin alt ve üst sınırını %33-58 kabul ettiklerinde uygulamayı başarılı olarak bulmuşlardır.^{10, 16}

1980’li yıllarda Graf’ın tanımladığı klasifikasyonda ise kalça eklemi morfolojisi kantitatif veriler ile yorumlanmaktadır.¹² En büyük faydası normal kalça eklemi kriterleri ve asetabuler displazinin derecesini daha net ve ortak bir dil ile tanımlamasıdır. Klinisyen ve radyologların ortak bir terminolojiyi kullanmaları hastalığın tanı ve takibinde önemlidir ve güvenilir sonuçlar vermektedir. Zaman içinde bu güvene dayanarak hızla ultrasonografi yaygınlaşmış ve bir tarama yöntemi olarak da hastalığın erken teşhisine ve geç dönem bulguların azalmasına katkıda bulunmuştur. Taramalarını Graf yöntemi ile ilk 2 haftada yapan araştırmacılar Tip IIa yani fizyolojik immatürüteyi daha yüksek oranlarda bulmuşlardır, bizim oranımızın %21 olması daha geç dönemde inceleme yapmamıza bağlıdır.^{17,18}

Literatürde farklı yöntemler ile de US’nin başarısını ortaya koyan araştırmacılar da bulunmaktadır. Novick ve arkadaşları medial ve lateral transvers kesitler ile femur başını lokalize etmiştir. Ancak dislokasyonlarda bu tekiğin başarısız olduğunu da itiraf etmektedir. Ancak “splint- casting” tedavisinde uygulama kolaylığı da kabul edilmelidir.¹⁷

Ülkemizde insidansa yönelik çok merkezli geniş kapsamlı araştırmalar bulunmamaktadır.^{18,19} Değişik bölgelerde yapılan ile araştırma sonuçlarına göre ülkemizde insidans yaklaşık %0.86-%17 değerleri arasındadır. Değerler arasındaki farklılıklar araştırma gruplarının çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır.²⁰ Tarama grupları genellikle pediatrik ortopedi bölümünde, yüksek riskli ya da muayene ile kuşku edilen olgulardan oluşmaktadır (Resim 3).

Resim 3: Türkiye’nin de içinde olduğu bazı ülkelerde DKÇ insidansına yönelik review sonuçları görülmektedir (19 numaralı kaynaktan alınmıştır).



5. SONUÇ

Bulgularımız, gelişimsel kalça displazisi tanısında, kolay uygulanabilen, tekrarlanabilen, güvenilir ve etkin bir tanı yöntemi olarak ultrasonografisinin yaygın olarak kullanılmasının, toplumda ileri evre kalça displazisi prevalansının azalmasında önemli olduğunu göstermektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Rombouts JJ, Rissillon R. Natural history of congenital hip dislocation during the first year of life. *Acta Orthopaedica Belgica*. 1990;56:125–139

2. Von Rosen S. Diagnosis and treatment of congenital dislocation of the hip joint in the newborn. *Journal of Bone and Joint Surgery, British*. 1962;44:284-291
3. MacKenzie IG, Wilson JG. Problems encountered in the early diagnosis and management of congenital dislocation of the hip. *Journal of Bone and Joint Surgery, British*. 1981;63(1):38-42
4. Berman L., Catterall A. Ultrasound of the hip: a review of the applications of a new technique. *The British Journal of Radiology*. 1986; 59: 13-17
5. Bialik V., Ravveni A, Pery M., Fishman J. Ultrasonography in developmental displacement of the hip; A critical analysis of our results. *Journal pediatric Prthop*. 1989; 9:154-156
6. Castelein RM., Sauter JM. Ultrasound screening for congenital dysplasia of the hip in newborn; its value. *Journal of Pediaat. Orthop*. 1988;8:666-70
7. Rosendahl K, Markestad T, Lie RT. Congenital dislocation of the hip: a prospective study comparing ultrasound and clinical examination. *Acta Paediatrica*. 1992;81(2):177-181.
8. Kutlu A, Memik R, Mutlu M, Kutlu R, Arslan A. Congenital dislocation of the hip and its relation to swaddling used in Turkey. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 1992;12(5):598-602.
9. Clarke NMP. Role of ultrasound in congenital hip dysplasia. *Archives of Disease in Childhood*. 1994;70(5):362-363.
10. Terjesen T, Holen KJ, Tegnander A. Hip abnormalities detected by ultrasound in clinically normal newborn infants. *Journal of Bone and Joint Surgery, British*. 1996;78(4):636-640.
11. Stover B, Bragelmann R, Walther A, Ball F. Development of late congenital hip dysplasia significance of ultrasound screening. *Pediatric Radiology*. 1993;23(1):19-22.
12. Graf R. Classification of hip joint dysplasia by means of sonography. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 1984;102:248-255.
13. Roovers EA, Boere-Boonekamp MM, Castelein RM, et al. Effectiveness of ultrasound screening for developmental dysplasia of the hip. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:25-30
14. Herring JA Tachdjian's pediatric orthopedics, 3rd edn. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2002;514-26
15. Vane AG, Gwynne Jones DP, Dunbar JD, et al. The diagnosis and management of neonatal hip instability: results of a clinical and targeted ultrasound screening program. *J Pediatr Orthop* 2005;25:292-5
16. Harcke T., Grissom LE. Performing Dynamic Sonography of the Infant Hip H. *AJR* October 1990;155:837-844
17. Novick GS. [Sonography in pediatric hip disorders](#). *Radiol Clin North Am*. 1988 Jan; 26(1):29-53.
18. Akman A, Korkmaz A, Aksoy MC, Yazici M, Yurdakök M, Tekinalp G. Evaluation of risk factors in developmental dysplasia of the hip: results of infantile hip ultrasonography. *Türk J Pediatr* 2007;49:290-294
19. Loder RT, Skopelja EN. The Epidemiology and Demographics of Hip Dysplasia. [ISRN Orthop](#). 2011; 238607.
20. Doğruel H, Atalar H, Yavuz OY, Uraş İ, Günay C, Şaylı U. Türkiye'de Gelişimsel Kalça Displazisi Sıklığının ve Tarama Programlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:357-60

Buried Bumper Sendromu

Uzman Dr. İdris Kurt

Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: Giriş: Perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) 1980 yılında belirgin invaziv işlem olan laparotomiye alternatif olarak tarif edilmiş. Komplikasyonları akut, kronik ve minör, major olarak sınıflandırılabilir. Kronik ve major komplikasyonları arasında Buried Bumper Sendromu (BBS) da bulunmaktadır. PEG tüpünün internal mantarının mide ve karın duvarı katmanları arasında dışarıya doğru migre olması ile karakterizedir. Komplikasyonları arasında mide perforasyonu, peritonit, subkutan doku enfeksiyonu ve kanama bulunmaktadır. Tedavisinde endoskopik tekniklerden ve cerrahiden yararlanılmaktadır. Vaka: 70 yaşında bayan hasta yakını tarafından PEG tüpünden enteral mama gönderilmesinde problem olmasından dolayı acil servise getiriliyor. Hastanın hikayesinde yaklaşık 2 yıldır Amiyorofik Lateral Skleroz tanılı olduğu ve 2 yıldır yatağa ve mekanik ventilatöre bağımlı olduğu öğrenildi. 2 yıl önce de hastaya PEG takıldığı belirtildi. Batın içi komplikasyonu açısından çekilen batın tomografisinde PEG tüpünün internal mantarı batın duvarı içerisinde ilerlediği ve dış katmanlara doğru migre olduğu izlendi. Yapılan endoskopide PEG orifisinin totale yakın kapandığı, iğne ucu gibi delik kaldığı, etrafı epitelize olduğu ve içinden püü geldiği görüldü. Peg tüpü kolaylıkla dışardan çekilerek çıkarıldı. Devamında endoskopi yardımı ile, "pull-up" tekniği ile yeni PEG tüpü takıldı. Oniki saat sonra hastanın beslenilmesine başlandı. Tartışma: Ciddi ve ölümcül komplikasyonlara neden olabileceğinden dolayı BBS'nin tedavisi, tanı konduğu andan itibaren yapılmalıdır. Tedavide öncelikle endoskopik yöntemlerden yararlanılmalıdır. Endoskopik modaliteler başarısız olduğu takdirde cerrahi yöntem seçilebilir.

Anahtar Kelimeler: Buried Bumper Sendromu, Endoskopi, Perkütan Endoskopik Gastrotomi

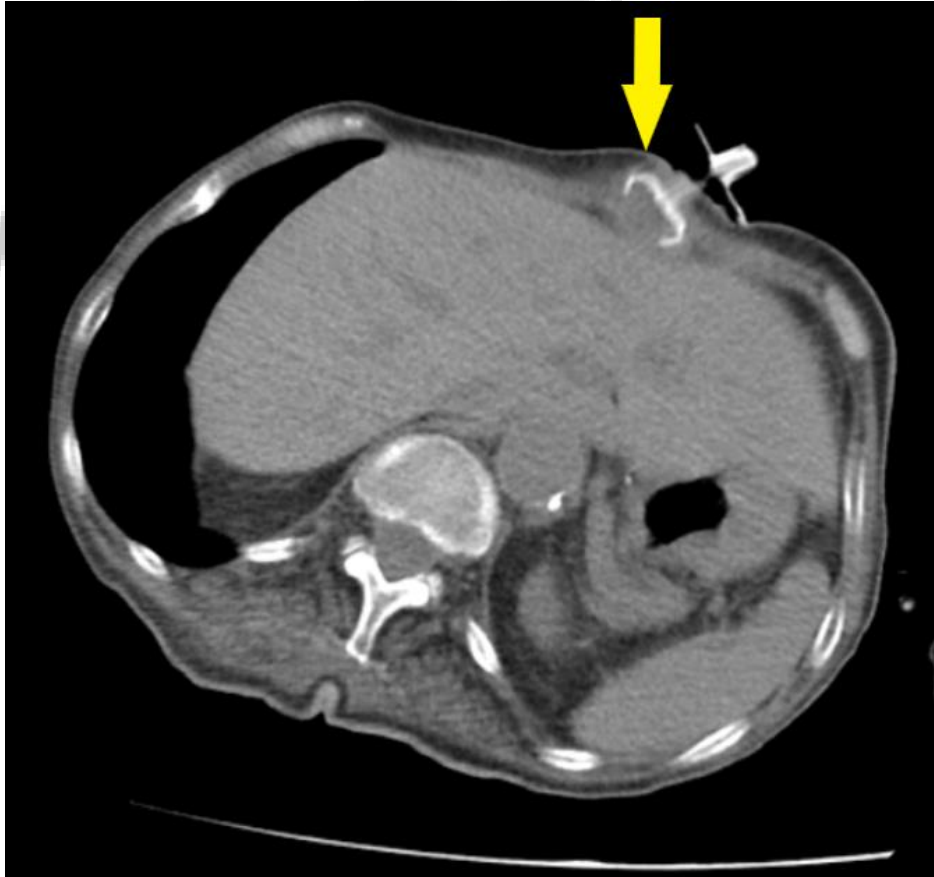
Buried Bumper Syndrome

Abstract: Introduction: Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) was described in 1980 as an alternative to laparotomy, which is a markedly invasive procedure. Complications can be classified as acute, chronic and minor, major. Buried Bumper Syndrome (BBS) is among of chronic and major complications. It is characterized by the outward migration of the internal bumper of the PEG tube between the layers of the stomach and abdominal wall. Complications include gastric perforation, peritonitis, subcutaneous tissue infection and bleeding. Treatment modalities include endoscopic techniques and surgery. Case: A 70-year-old female patient was transferred to the emergency department by her relative with problem of food advancing through the PEG tube. The patient was immobile and dependent on a mechanical ventilator for breathing after being diagnosed with amyotrophic lateral sclerosis roughly two years prior. PEG tube was inserted 2 years ago. The abdominal tomography was done to reveal any intra-abdominal complication. It was observed that the PEG tube's internal bumper had progressed within the abdominal wall and migrated toward the outer layers. In the endoscopic view, the internal orifice was almost completely obstructed, covered with normal epithelium. A hole with a needle-like tip was seen, and pus was coming out of it. The PEG tube was easily removed by pulling. Thereafter, a new PEG tube was inserted using the "pull-up" technique with the use of endoscopy. Twelve hours later, the patient's feeding was started. Discussion: In order to avoid significant and even deadly complications, BBS should be treated as soon as it is identified. Endoscopic methods should be used primarily in the treatment. If endoscopic treatment options are unsuccessful, surgery should be considered.

Keywords: Buried Bumper Syndrome, Endoscopy, Percutaneous Endoscopic Gastrostomy

Giriş: Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) işlemi, uzun süre oral beslenemeyecek hastalarda tercih edilen bir yöntem olup , 1980 yılında Gauderer ve ark. tarafından belirgin invaziv işlem olan laparotomiye alternatif olarak tarif edilmiştir (1). Komplikasyonları süre bakımından: akut ve kronik; ağırlık bakımından: minör ve major olarak sınıflandırılır. Kronik ve major komplikasyonları arasında Burried Bumper Sendromu (BBS – gömülmüş tampon sendromu) da bulunmaktadır. PEG tüpünün internal mantarının mide ve karın duvarı katmanları arasında dışarıya doğru migre olması ile karakterizedir. Komplikasyonları arasında mide perforasyonu, peritonit, subkutan doku enfeksiyonu ve kanama bulunmaktadır. Tedavisinde endoskopik tekniklerden ve cerrahiden yararlanılmaktadır (2,3).

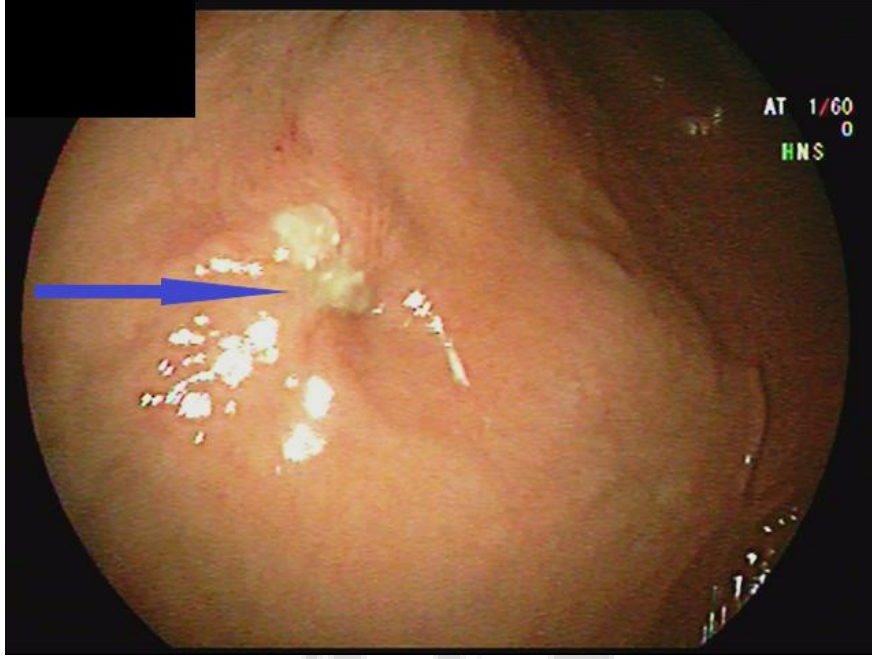
Vaka: 70 yaşında bayan hasta yakını tarafından PEG tüpünden enteral mama gönderilmesinde problem olmasından dolayı acil servise getiriliyor. Hastanın hikayesinde yaklaşık 2 yıldır Amiyorofik Lateral Skleroz tanılı olduğu ve buna bağlı kuadriplejik olup iki yıldır yatağa bağımlı olduğu , solunum kaslarının da afönksiyonu nedneli mekanik ventilatöre bağımlı olduğu gözlemlendi. 2 yıl öncesinde hastaya PEG takıldığı öğrenildi. Acile başvuran hastanın muayenesinde PEG tüpünün etrafı ödemli , endüre ve eritemli izlendi. Orifisin etrafından dışarıya uzanan küçük granülasyon dokusu izlendi. Fizik muayenesinde tansiyonu 135/80mmHg, nabızı 95 vuruş/dakika ateşi 37 santigrad derece idi. Laboratuvarında lökosit değeri $7.35 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, hemogloblin değeri 10.9 g/dL, trombosit değeri $290 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, üre 52 mg/dL, kreatinin 0.49 mg/dL, sodyum 137 mEq/L, potasyum 3.9 mEq/L, klor 105 mEq/L, total protein 6.47 g/dL, albümin 3.42 g/dL, crp 20 mg/L, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal izlendi. Hızlıca batın içi komplikasyonu açısından çekilen batın bilgisayarlı tomografisinde (BT) PEG tüpünün internal mantarı batın ön duvarı içerisinde ilerlediği ve dış katmanlara doğru migre olduğu gözlemlendi (Resim 1).



Resim 1. PEG tüpünün iç mantarının mide ve batın ön duvarı katmanları arasında oluşu

Batın BT’de apse, peritoneal sıvı, pnömoperitoneum, hematoma, nekrotizan fasciit lehine bulgu

izlenmedi. Hikaye, fizik muayene ve radyoloji bulguları ile BBS öntanısı konulan hasta endoskopi ünitesine alındı. Mideye girildiğinde PEG orifisinin totale yakın kapandığı, iğne ucu gibi delik kaldığı , etrafı epitelize olduğu ve içinden püy geldiği görüldü (Resim 2).



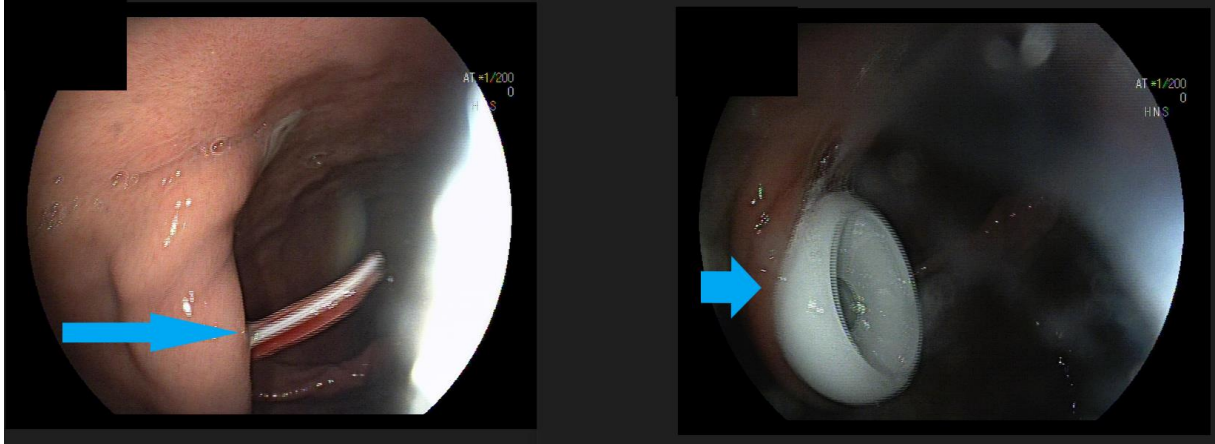
Resim 2. PEG tüpünün internal orifisi. Totale yakın kapalı, epitelize ve içinde püy gelimi

BBS tanısı endoskopi ile verifiye edilmiş oldu. Devamında PEG tüpü dışardan minimal traksiyon uygulanarak çıkarıldı (Resim 3).



Resim 3. PEG tüpünün dışardan minimal traksiyon ile çıkarılması

Devamında endoskopi eşliğinde “PULL” tekniği ile tekrardan yeni PEG tüpü takıldı (Resim 4).



Resim 4. “Pull” tekniği ile yeni PEG tüpünün takılması

Akut ve subakut komplikasyon izlenmeyen hastada, servise alınarak oniki saat sonra beslenilmesine başlanıldı. Enteral nütrisyon tolerasyonu iyi olan hasta bir gün sonra taburcu edildi.

Tartışma: PEG takılma sonrası izlenen komplikasyonlar %4 ile 22,5 oranları arasında izlenmektedir. PEG tüpü iç mantarının mide ve batin duvarı katmanlarının içinde, dışarıya doğru migre olması ile karakterize BBS’nun görülme oranı %0.3-2.4 oranında gözlenmektedir. Semptomları arasında tüp etrafından sızıntı, enfektif görünüm, abdominal ağrı, mama infüzyonunda güçlük ve tüpün immobil olması, yer almaktadır. Risk faktörleri arasında iç ve dış mantarların arasında çekilmeye bağlı oluşturulan gerginlik, malnütrisyon, yara yeri iyileşmenin bozuk olması ve aşırı nütrisyona bağlı kilo alımı bulunmaktadır. Tanısında endoskopik ve radyolojik yöntemlerden yararlanılmaktadır (4). BBS, PEG takıldıktan yaklaşık 3-6 ay sonra oluşabilmektedir. Ancak literatürde 5 ile 30 gün arasında izlenen erken oluşan vakalar da bildirilmiştir (5). Bizim hastamız da mama infüzyonunda yaşanan zorluk ile başvurdu. Tanıda hem radyolojik yöntem (BT), hem endoskopiden yararlanıldı. Ve literatür ile uyumlu olarak, BBS tüpün takılmasından 2 yıl sonrasında olduğu gözlemlendi. Hasta değerlendirildiğinde iki risk faktörü suçlu olabileceği belirlendi: malnütrisyon (hastanın kilosu <50kg, BMI: <18 idi) ve tüpün gergin tutulması.

Ciddi ve ölümcül komplikasyonlara neden olabileceğinden dolayı BBS’nin tedavisi, tanı konduğu andan itibaren yapılmalıdır. Komplikasyonları arasında kanama, perforasyon, peritonit, intraabdominal ve abdominal duvar abseleri, flegmon yer almaktadır. Ve bu komplikasyonlar ölümcül sonuçlanımlara neden olabilmektedir (6). Tedavideki amaç , asemptomatik hastada bile, komplikasyona neden olmadan tüpün çıkarılmasıdır. Multiple endoskopik ve cerrahi teknikler tarif edilmiştir. Çoğu zaman, neredeyse cilde kadar migre olmuş elastik, kollabe olabilen internal mantarın hafif traksiyon ile çekilmesi yeterli olabilmektedir. Bunların yanında kılavuz tel üzerinden balon anjioplasti kullanılarak da tarif edilen radyolojik yöntem de belirtilmiştir (7). Hastamızda BBS ilişkili komplikasyon izlenmedi. Tek semptom mama infüzyonu bozulması idi. Tedavisinde dıştan traksiyon ile tüp dışarıya kolayca çıkarıldı. Devamında endoskopi eşliğinde “ pull” tekniği (8) ile yeni tüp takıldı.

Sonuç olarak BBS tanı konduğu anda, mortal olabilecek komplikasyonların engellenmesi için tedavisi gerçekleştirilmelidir. Mümkün ise daha az invaziv metodlar kullanılması, komplikasyon geliştiğinde multidisipliner değerlendirilip tedavisinin gerçekleştirilmesi uygundur.

Kaynaklar:

1. Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ Jr. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. J Pediatr Surg. 1980;15(6):872-875. doi:10.1016/s0022-3468(80)80296-x

2. Pih GY, Na HK, Ahn JY, et al. Risk factors for complications and mortality of percutaneous endoscopic gastrostomy insertion. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):101. Published 2018 Jun 28. doi:10.1186/s12876-018-0825-8
3. Rahnemai-Azar AA, Rahnemaiaazar AA, Naghshizadian R, Kurtz A, Farkas DT. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol.* 2014;20(24):7739-7751. doi:10.3748/wjg.v20.i24.7739
4. Itkin M, DeLegge MH, Fang JC, et al. Multidisciplinary practical guidelines for gastrointestinal access for enteral nutrition and decompression from the Society of Interventional Radiology and American Gastroenterological Association (AGA) Institute, with endorsement by Canadian Interventional Radiological Association (CIRA) and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). *Gastroenterology.* 2011;141(2):742-765. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.001
5. Toros BA et al. Acute Buried Bumper Syndrome: An Unexpected Complication: Case Report; *Turkiye Klinikleri J Case Rep.* 2014;22(4):285-7
6. Cyrany J, Rejchrt S, Kopacova M, Bures J. Buried bumper syndrome: A complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. *World J Gastroenterol.* 2016;22(2):618-627. doi:10.3748/wjg.v22.i2.618
7. Biswas S, Dontukurthy S, Rosenzweig MG, Kothuru R, Abrol S. Buried bumper syndrome revisited: a rare but potentially fatal complication of PEG tube placement. *Case Rep Crit Care.* 2014;2014:634953. doi:10.1155/2014/634953
8. Tang, Shou-jiang, and Ruonan Wu. "Percutaneous endoscopic gastrostomy (pull method) and jejunal extension tube placement." *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy* 2.1 (2014): 40-45.

Vulva Kanserinde V/y Flap Tekniği

Uzman Dr. Serkan Akış

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: Vulva kanserlerinde tümör çıkarıldıktan sonra geride kalan defektin primer kapatılmasında çeşitli zorluklar ve bunların sonucunda birtakım komplikasyonlar görülmektedir. Bunların başında yara dehisensi ve enfeksiyon gelmektedir. Bunları önlemek için uygulaması zor çeşitli flep teknikleri uygulanmaktadır. V-Y fasyakutanöz flep ise vulva rekonstrüksiyonunda kullanılan, uygulaması nispeten kolay bir yöntemdir. Eksizyon yapılan alana bitişik cilt ve cilt altı dokuyu mobilize etmeyi sağlayan lokal bir fleptir. V harfi primer vulvar defekt üzerinde hareket ettirilen bitişik cilt ve cilt altı dokusu boyunca oluşturulan ilk V şeklindeki insizyonu; Y harfi ise geride kalan cildin nasıl kapatıldığını temsil eder. Primer tümör boyutu ve oluşan defekte göre tek veya iki taraflı olarak uygulanabilir. Olgumuzda V-Y fasyakutanöz flep uygulaması iki taraflı olarak uygulandı. Operasyon yalnızca jinekoloji onkoloji ekibi tarafından gerçekleştirildi. Hastanın iyileşme döneminde herhangi bir komplikasyon görülmedi. Sonuç olarak V-Y flep; daha kolay uygulanabilen ve daha az komplikasyon görülen bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyon, Flep, Vulva Kanseri, Vulvektomi, V-Y Flep

The V/y Flap Technique in Vulvar Cancer

Abstract: In vulvar cancers, there are various difficulties in achieving primary closure of the defect left after the tumor is removed, and as a result, some complications can be seen. These include wound dehiscence and infection. To prevent these, various difficult-to-apply flap techniques and plastic surgery consultation may be required. The V-Y fasciocutaneous flap is a relatively easy method used in vulvar reconstruction. It is a local flap that provides mobilization of the skin and subcutaneous tissue adjacent to the excised area. The letter V represents the first V-shaped incision made along the adjacent skin and subcutaneous tissue, which is moved over the primary vulvar defect; the letter Y represents how the remaining skin is closed. It can be applied unilaterally or bilaterally, depending on the size of the primary tumor and the defect formed. In our case, the V-Y fasciocutaneous flap was applied bilaterally. The operation was performed only by the gynecologic oncology team. No complications were observed during the recovery period of the patient. As a result, the V-Y flap is a method that can be applied more easily and with fewer complications.

Keywords: Infection, Flap, Vulvar Cancer, Vulvectomy, V-Y Flap

Giriş

Vulva kanseri, kadın genital sistemi malignitelerinin % 4-5'ni, tüm kadın kanserlerinin ise yaklaşık % 0.6'sını oluşturur (1). Nadir görülen sarkomlar dışında, invaziv vulva kanserinin 65-70 yaş aralığındaki kadınlarda zirve yaptığı gözlemlenmiştir. Vulvanın eksternal bir organ olmasına rağmen; hastalar başvuruda, hekimler tanıda sıklıkla geç kalmaktadır. Vulva kanserlerinin büyük çoğunluğu skuamöz hücre orijinlidir (2). Skuamöz hücreli karsinomun ise etyolojik ve klinik özellikleri farklı olan iki tipi vardır (1). Birinci tip, bazaloid tip, genellikle genç kadınlarda görülen Human Papillomavirus (HPV) enfeksiyonu ve sigara ile ilişkili, Bazaloid veya Warty tip Vulvar İntraepitelyal Neoplazi (VIN) ile birlikte bulunan tiptir. Daha yaygın olan ikinci tip ise, keratinize tip, yaşlı kadınlarda görülen, sigara ve HPV ile ilişkisi olmayan, eş zamanlı VIN görülmesi nadir olan tiptir. Bununla birlikte tümöre bitişik

alanlarda liken sklerozis ve skuamöz hiperplazi gibi distrofik lezyonlara rastlanır. Eğer bu vakalarda VIN varsa, diferansiye tiptir.

Olgu

İki kez sezaryen ile doğum öyküsü olan 67 yaşındaki kadın hasta vulvada ele gelen kitle şikayeti ile merkezimize başvurdu. Muayenesinde sağ labium majusta 50x40mm boyutunda vejetan görünümde kitle saptandı. Servix, uterus ve overler atrofik görünümde idi. Sağ inguinal bölgede ele gelen lenfadenopati mevcuttu. Beş yıl önce vulvar kaşıntı şikayetiyle başvuran hastaya biyopsi yapılmış ve sonuçları normal bulunmuş. Sigara kullanma öyküsü bulunan hasta, diyabet ve hipertansiyon nedeniyle tedavi almaktaydı. Hastanın lezyonundan biyopsi yapıldı, eşzamanlı olarak servikal smear alındı ve operasyon öncesi laboratuvar ile görüntüleme tetkikleri istendi. Biyopsi sonucu, **invaziv skuamöz hücreli karsinom** olarak geldi. Yapılan servikal smear, alt ve üst batin görüntüleme tetkikleri normal olarak saptandı. Hastaya **radikal vulvektomi ve bilateral inguinal lenf diseksiyonu** uygulandı. Vulvanın rekonstrüksiyonu için **V-Y fasyakutanöz flep** çevrildi. Erken komplikasyon izlenmedi. Hastanın nihai patolojisi:

- İnvaziv Skuamöz Hücreli Karsinom (Warty tip, HPV ile ilişkili)
- Tümör boyutu: 55x50x30 mm
- Tümör unifokaldır
- İnvazyon derinliği: 12 mm
- Lenfovasküler tutulum izlenmedi
- Tümör bazı alanlarda itici, bazı alanlarda infiltratif tarzda invazyon göstermektedir
- Tümör lokalizasyonu: Sağ labium majus
- Tüm cerrahi sınırlar intaktır
- Tümör en yakın cerrahi sınıra 8 mm uzaklıktadır
- Tümör derin cerrahi sınıra 27 mm uzaklıktadır
- Tümör komşuluğunda diferansiye VIN mevcuttur
- Klitoris ve vulva saat 6 hizası cerrahi sınırdaki fokal “Liken sklerozis” mevcuttur
- Sol labium majusda hemoraji ve skuamöz hiperplazi gözlemlendi
- Sağ ve sol inguinal bölgedeki lenf düğümlerinde karsinom izlenmedi

Tartışma

Skuamöz hücreli kanserlerden Warty veya Bazoloid tip hücreli karsinom HPV, sigara ve immün yetmezlik ile ilişkilidir ve daha genç yaşta görülmektedir. Çoğunlukla bazoloid veya siğilimsi VIN ile ilişkilidir ve genellikle multifokaldır (1). Bu vakada hastanın patolojisi Warty tip gelmesine rağmen eşlik eden tüm bulgular keratinize tip ile ilişkiliydi. Hastanın yaşının ileri olması, tümörün unifokal olması, tümöre komşu alanlarda liken sklerozis, skuamöz hiperplazi ve diferansiye VIN bulunması keratinize tip skuamöz kanserin özellikleridir.

Literatürde Warty tip vulva kanseri ile liken sklerozis ve diferansiye VIN birlikteliği nadir görülmektedir. Yapılan bir çalışmada HPV'den bağımsız öncül lezyonların yaklaşık olarak 1/5'i high-grade skuamöz intraepitelial lezyonu taklit eder ve bazoloid özellikleri gösterir. Daha ileri yaşta ve tipik olarak HPV'den bağımsız intraepitelyal alanların varlığı, P16 negatifliği ile birlikte, HPV'den bağımsız bir etyolojiyi düşündürmelidir (3). Başka bir çalışmada HPV ile kesin olarak ilişkili küçük bir vulvar skuamöz hücreli kanser alt kümesi, epitel içi lezyonlarda ortaya çıkabilir ve HPV'den bağımsız vulvar skuamöz kanser öncüllerini taklit edebilir (4). Bu çalışmaların aksine başka bir araştırmada ise tüm diferansiye VIN vakalarında HPV alt tipleri veya başka bir virüs örneği olmadığını doğrulamışlardır (5).

Olgumuzda invazyon derinliği 12mm, tümör boyutu 55x50x30mm olmasına rağmen lenfo-vasküler alan invazyonu (LVAİ) yoktu. Yapılan bir araştırmada invazyon derinliğinin 5 mm ve üzerinde olan

olgularda LVAİ riskinin arttığı bildirilmiştir (6). Başka bir çalışmada ise invazyon derinliği ve tümör büyüklüğünün artmasıyla metastaz ve rekürrens riskinin arttığını bulmuşlardır (7).

Vulva kanserinin ana tedavisi cerrahidir. Mikroinvaziv kanserde genellikle geniş lokal eksizyon yeterli olmaktadır. İnguinal lenf nodu metastazı riski çok düşük olduğu için lenf nodu diseksiyonu yapılmayabilir (1). Erken evre vulva kanserinde ise tedavi bireyselleştirilmelidir. Özellikle VIN veya non-neoplastik hastalık zemininde ortaya çıkan kanserlerde hasta genç ise radikal eksizyon yapılabilir. Yaşlı hastalarda ise vulvektomi daha uygun bir yaklaşımı oluşturmaktadır. Tümör çapı 20 mm ve üzerinde, stromal invazyon derinliği 1 mm ve üzerindeki hastalarda inguinal lenf nodu diseksiyonu tedaviye eklenmelidir (2).

Olgumuzun ileri yaşta, tümör çapının 20 mm'den büyük olması nedeniyle radikal vulvektomiye ek olarak bilateral inguinal lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Diğer yandan olgumuzdaki tümör boyutu ve invazyon derinliği fazla olmasına karşın LVAİ saptanmadı. Oluşan vulva defekti V-Y flep ile kapatıldı. Fasyakutanöz flaplerin ilerletilmesi ya da transpozisyonu konusunda karar verirken defektin boyutu veya estetik sonuçları da değerlendirilerek karar verilmelidir (8). Postoperatif yara ayrılması, enfeksiyonu ve ateş izlenmedi. Erken dönemde kozmetik sonuçlarına etkisi ve postoperatif komplikasyon oranları için vaka sayıları artırılmalıdır, ancak literatürde yara dehiscensi ile ilgili veriler oldukça yüz güldürücüdür. Lee ve ark. 9 hastada yaptıkları 17 flap'de 3 hastada konservatif olarak iyileşen hafif yara yeri bozulmaları gözlediler. Hastalarında nekroz gelişmemiştir (9). Sekiz hastada 16 flap'den oluşan bir başka çalışmada 1 marjinal nekroz gözlenmişti (10). Hastamızda ise postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadı. Sonuç olarak, erken evre vulva kanserinde cerrahi tedavi ilk seçenektir. Hastalarda vulvektomi sonrası rekonstrüksiyon için değişik seçenekler mevcut olup, V-Y fasiokutanöz flep bunlardan birisini oluşturmaktadır.

Kaynakça

1. Berek JS, Hacker NF. (2021). *Gynecologic Oncology*. 7th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia.
2. Disai PJ, Creasman WT, Mannel RS, McMeekin DS, Mutch DG. (2018). *Clinical Gynecologic Oncology*. 9th Edition. Elsevier, Philadelphia
3. Singn N, Gilks CB. *Vulval Squamous Cell Carcinoma and It's Precursors*. Histopathology 2020 Jan;76(1:128-138).
4. Raislova N, Alemany L, Clavero O, et al. *Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia-like and Lichen Sclerosus-like Lesions in HPV-associated Squamous Cell Carcinomas of the Vulva*. Am J Surg Pathol 2018 Jun; 42(6):828-835.
5. Saglam O, Samayoa E, Somaseker S, Naccache S, Iwasaki A, Chiu CY. *No Viral Association Found in a Set of Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia Cases by Human Papillomavirus and Pan-Viral Microarray Testing*. Plos One 2015 April 20; 10(4): e0125292.
6. Minar L, Felsing M, Cihlova M, et al. *Vulvar Cancer Recurrence- An Analysis of Prognostic Factors in Tumour- Free Pathological Margins Patients Group*. Ginekolo Pol 2018; 89(8): 424-31
7. Barbera L, Gien LT, Sutradher R, et al. *The Added Value of Pathology Review in Vulvar Cancer: Results From a Population-based Cohort Study*. In J Gynecol Pathol 2017 Mar; 36(2):107-110
8. Confalonieri, P.L., Gilardi, R., Rovati, L.C., Ceccherelli, A., Lee, J.H., Magni, S., et al., 2017. Comparison of V-Y Advancement Flap Versus Lotus Petal Flap for Plastic Reconstruction after Surgery in Case of Vulvar Malignancies: a Retrospective Single Center experience. Ann. Plast. Surg. 79 (2), 186–191.
9. Lee, P.K., Choi, M.S., Ahn, S.T., Oh, D.Y., Rhie, J.W., Han, K.T., 2006. *Gluteal fold V-Y advancement flap for vulvar and vaginal reconstruction: a new flap*. Plast. Reconstr. Surg. 118 (2), 401–406.
10. Lazzaro, L., Guarneri, G.F., Rampino Cordaro, E., Bassini, D., Revesz, S., Borgna, G., et al., 2010. Vulvar reconstruction using a “v-Y” fascio-cutaneous gluteal flap: a valid reconstructive alternative in post-oncological loss of substance. Arch. Gynecol. Obstet. 282 (5), 521–527.

Dexamethasone As Adjuvant in Supraclavicular Brachial Plexus Regional Anesthesia in Pediatric Patients

Dr. Öğretim Üyesi Aleksandra Gavrilovska-Brzanov¹, Prof.Dr. Marija Jovanovski Srceva¹, Dr. Öğretim Üyesi Nikola Brzanov¹, Prof.Dr. Toni Risteski², Assoc.Prof.Dr. Tijana Nastasovic³

¹ University Clinic For Traumatology, Orthopedic Disease, Anesthesiology, Reanimation And Intensive Care Medicine And Emergency Department, Clinical Center Mother Theresa, Skopje R. Macedonia

² University Clinic For Pediatric Surgery

³ Clinical Center Of Serbia - Belgrade (Serbia)

*Corresponding author: Aleksandra Gavrilovska Brzanov

Abstract: Introduction: Despite being one of the most efficient anesthetic techniques for upper extremity surgery, supraclavicular brachial plexus blocks are uncommon in pediatric patients due to the risk of possible complications like pneumothorax and local anesthetic toxicity. Blocks are more effective when administered using ultrasound-guided techniques, which may also lower the risk of problems. Adjuvants are frequently used in conjunction with local anesthetics to prolong the duration of the sensory-motor block and reduce the total amount of local anesthetic required. Aim: The purpose of this study is to compare the efficacy of supraclavicular brachial plexus blocks with bupivacaine 0.25% and bupivacaine 0.25% with dexamethasone. Methods: Twenty consecutive patients admitted to our clinic were randomly assigned to receive supraclavicular brachial plexus block with Bupivacaine 0.25%, 0.3 ml/kg, or Bupivacaine 0.25%, 0.3 ml/kg, with 2 mg dexamethasone. Included were all patients with an upper extremity fracture, aged 3 to 14 years, ASA II (American Society of Anesthesia Physical Status)-eligible for supraclavicular brachial plexus, and I block regional anesthesia. Excluded were all patients who refused regional anesthesia or had contraindications to receiving one, patients who received general endotracheal anesthesia, patients with ASA III and IV, and patients scheduled for multiple surgeries. Every five minutes, the sensory and motor blocks were evaluated to determine whether the entire arm had reached an appropriate level of blockage. We evaluated the time for block performance, the duration of analgesia, any complications, and the hospital stay. Results: Twenty patients, ranging in age from three to fourteen years (mean 65 SD), were given supraclavicular brachial plexus block regional anesthesia. Ten of them received only Bupivacaine 0.25% 0.3ml/kg, and 10 of them received Bupivacaine 0.25% 0.3ml/kg with Dexamethasone 2mg. The mean onset of sensory block was faster in the dexamethasone group (245 seconds), along with motor block (495 seconds). Block lasted longer in the dexamethasone group. The mean analgesia time was longer in the dexamethasone group (14 hours). There were no complications observed during this evaluation. The average hospital stay was one day. Conclusion: In comparison to using bupivacaine alone, adding dexamethasone to the supraclavicular brachial plexus block speeds up the start of the sensory and motor block and lengthens the duration of analgesia.

Keywords: Supraclavicular Brachial Plexus Block, Regional Anesthesia, Pediatric Patients.

Introduction: Despite being one of the most efficient anesthetic techniques for upper extremity surgery, supraclavicular brachial plexus blocks are uncommon in pediatric patients due to the risk of possible complications like pneumothorax and local anesthetic toxicity. Blocks are more effective when administered using ultrasound-guided techniques, which may also lower the risk of problems. Adjuvants are frequently used in conjunction with local anesthetics to prolong the duration of the sensory-motor block and reduce the total amount of local anesthetic required.

Aim: The purpose of this study is to compare the efficacy of supraclavicular brachial plexus blocks with bupivacaine 0.25% and bupivacaine 0.25% with dexamethasone.

Methods: Twenty consecutive patients admitted to our clinic were randomly assigned to receive supraclavicular brachial plexus block with Bupivacaine 0.25%, 0.3 ml/kg, or Bupivacaine 0.25%, 0.3 ml/kg, with 2 mg dexamethasone. Included were all patients with an upper extremity fracture, aged 3 to 14 years, ASA II (American Society of Anesthesia Physical Status)-eligible for supraclavicular brachial plexus, and I block regional anesthesia. Excluded were all patients who refused regional anesthesia or had contraindications to receiving one, patients who received general endotracheal anesthesia, patients with ASA III and IV, and patients scheduled for multiple surgeries. Every five minutes, the sensory and motor blocks were evaluated to determine whether the entire arm had reached an appropriate level of blockage. We evaluated the time for block performance, the duration of analgesia, any complications, and the hospital stay.

Results: Twenty patients, ranging in age from 3 to 14 years (mean 6 ± 5 SD), were given supraclavicular brachial plexus block regional anesthesia. Ten of them received only Bupivacaine 0.25% 0.3ml/kg, and 10 of them received Bupivacaine 0.25% 0.3ml/kg with Dexamethasone 2mg. The mean onset of sensory block was faster in the dexamethasone group (245 seconds), along with motor block (495 seconds). Block lasted longer in the dexamethasone group. The mean analgesia time was longer in the dexamethasone group (14 hours). There were no complications observed during this evaluation. The average hospital stay was one day.

Conclusion: In comparison to using bupivacaine alone, adding dexamethasone to the supraclavicular brachial plexus block speeds up the start of the sensory and motor block and lengthens the duration of analgesia.

Keywords: supraclavicular brachial plexus block, regional anesthesia, pediatric patients.

Major Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda Corpus Striatum Yapı Hacimlerinin Stereolojik Yöntem ile Ölçülmesi

Dr. Öğretim Üyesi Emrah Özcan¹, Prof.Dr. İlter Kuş¹, Doç.Dr. Ömür Karaca¹, Dr. Öğretim Üyesi Burak Gülçen¹, Prof.Dr. Tunay Karlıdere², Prof.Dr. Bahar Yanık Keyik³

¹ Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi A.D.

² Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

³ Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji A.D.

*Corresponding author: Emrah Özcan

Özet: Amaç: Bu çalışmada, Major Depresif Bozukluğu (MDB) olan bireylerin beyin manyetik rezonans (MR) görüntülerinde, nucleus (nuc.) caudatus, putamen ve globus pallidus hacminin üç farklı ölçüm yöntemi ile ölçülmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Üniversite hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve MDB tanısı almış olan 33 hasta (yaş ortalaması 44,30±13,98) ile 33 sağlıklı birey (yaş ortalaması 46,27±14,94) katıldı. Tüm katılımcılarından Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) skorları alındı. Üç boyutlu yapısal MR görüntüleri T1 ağırlıklı 1,5 Tesla MR cihazından elde edildi. Total beyin, sağ ve sol hemisfer, sağ ve sol nuc. caudatus, sağ ve sol putamen ve sağ ve sol globus pallidus hacimleri Cavalieri, Planimetri ve atlas temelli metod yöntemleri ile ölçüldü. Bulgular: Otomatik, yarı otomatik ve manuel yöntemlerle hesaplanan beyin ve bazal ganglion hacimleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDB tanılı hasta grubunda azalmanın olduğu ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Yapılan korelasyon analizi sonucunda hem hasta hem de kontrol grubunda beyin ve bazal ganglion hacimleri ile yaş, HAM-A ve HAM-D skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Sonuç: Bulgularımız sonucunda, MDB tanılı hastalarda beyinde oluşan yapısal değişikliklerin tanımlanması ile birlikte MDB'nin nörobiyolojik mekanizmasının açıklanabileceği ve MDB'nin etiolojisini anlamayı amaçlayan araştırmacılara bu veriler doğrultusunda katkı sağlanabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Major Depresyon Bozukluğu, Stereoloji, Cavalieri Yöntemi, Corpus Striatum

Measurement of the Volume of Corpus Striatum Structures in Patients With Major Depressive Disorder by Stereological Method

Abstract: Objective: This study aims to measure the volumes of the caudate nucleus, the putamen and the globus pallidus from the brain magnetic resonance images (MRI) of patients with major depressive disorder (MDD) with three different measurement methods. Material and Method: Thirty-three patients (mean age 44.30±13.98) and 33 healthy individuals (mean age 46.27±14.94) who applied to the University Hospital Psychiatry outpatient clinic and were diagnosed with MDD were included in our study. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) scores were obtained from all participants. Three-dimensional structural MR images were obtained from a T1 weighted 1.5 Tesla MR device. Total brain, right and left hemispheres, right and left caudate nucleus, right and left putamen, and right and left globus pallidus volumes were measured by Cavalieri, Planimetry, and atlas-based method methods. Results: It was found that there was a decrease in the brain and basal ganglia volumes calculated by automatic, semi-automatic, and manual methods compared to the control group, but this decrease was not statistically significant ($p>0.05$). As a result of the correlation analysis, no statistically significant correlation was found between the brain and basal ganglia volumes and age, HAM-A

and HAM-D scores in both the patient and control groups ($p > 0.05$). Conclusion: As a result of our findings, it is thought that the neurobiological mechanism of MDD can be explained with the identification of the structural changes in the brain in patients with MDD, and researchers who aim to understand the etiology of MDD can contribute to these data.

Keywords: Corpus Striatum, Cavalieri Method, Major Depressive Disorder, Stereology

1. GİRİŞ

Major depresif bozukluk (MDB), ruhsal bozukluklar kategorisindeki en yaygın hastalıklardan biridir. Hastalıklar medikal ve teknolojik gelişmeler sonucu ya durdurulmuş ya da tedavi edilmiş olmasına rağmen MDB'nin bütün dünyada yaygınlığı hızla artmaya devam etmektedir¹. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılındaki verilerinde, içinde MDB'nin de bulunduğu unipolar depresif bozukluklar hastalık yükü olarak üçüncü sırada iken, 2020 yılına kadar ikinci, 2030 yılına kadar ise birinci sıraya yükseleceği varsayılmaktadır². Dünyada MDB'den etkilenen kişi sayısının yaklaşık 350 milyon olduğu tahmin edilmektedir³.

MDB, sağlık hizmetlerinde teşhisi konulup, tedavi edilebilen ruhsal bir hastalıktır. Tedavi edilmediği takdirde kişinin hayat kalitesini ciddi anlamda etkileyen, yenilenen ve gittikçe artan yetiyoitimine neden olarak intihar ile sonuçlanabilmektedir^{1,4,5}. Dünyada MDB'den dolayı her yıl ortalama 1 milyon kişi intihar sonucu hayatını kaybetmektedir². MDB nedeninin henüz tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, etiyolojisi ile ilgili farklı görüşler ortaya atılmıştır^{6,7}. Yapılan çalışmalar ile biyojenik aminler olan serotonin, norepinefrin ve dopamin'den birisinin ya da birkaçının eksikliğinden dolayı fonksiyonlarda meydana gelen azalma veya bu reseptörlerdeki duyarlılık ve sayı artışının MDB'ye neden olduğu öne sürülmektedir^{6,8,9}. Merkezi sinir sisteminde üç temel dopaminerjik nöronal yol bulunmaktadır. Bunlar nigrostriatal (mezostriatal), mezokortikal ve mezolimbik yollardır¹⁰. Nigrostriatal yol substantia nigra ve bazal ganglionları içermekte olup; motor fonksiyonların oluşması ve sürdürülmesi ve hipofiz bezine kadar uzanan hormonal değişiklikleri düzenlemekten sorumludur. Bu özellikleri nedeniyle dopaminerjik yollar ve fonksiyonlarının MDB'de görülen semptomlarla direkt bağlantılı olduğu düşünülebilir^{10,11}.

Çalışmamızda, MDB hastaları ile sağlıklı bireylerin Manyetik rezonans (MR) görüntü kesitleri üzerinde beyin ve bazal ganglionlarda meydana gelen hacimsel değişikliklerin Cavalieri, Planimetri ve atlas temelli metot olmak üzere üç farklı yöntem ile karşılaştırmalı olarak hesaplanması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Katılımcılar

Bu çalışma Kurumsal Etik Kurul tarafından onaylandı (Sayı 2013/75, tarih 09/10/2013). Tüm katılımcılarımızdan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmamıza Üniversite hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve MDB tanısı almış 33 hasta (yaş ortalaması $44,30 \pm 13,98$) ile 33 sağlıklı birey (kontrol) (yaş ortalaması $46,27 \pm 14,94$) katıldı. Tüm katılımcılarından Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) skorları alındı (Tablo 1). Hastalar için dahil edilme kriterleri, herhangi bir kronik hastalığı bulunmaması, sağ elini kullanıyor olması, hastada ve birinci derece yakınlarında bipolar bozukluk ve psikoz öyküsü veya başka bir psikiyatrik hastalık bulunmaması olarak belirlendi. Sağlıklı kontrol grubu için dahil edilmeme kriterleri ise herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık geçirmiş ve geçiriyor olması, herhangi bir nörolojik hastalığa sahip olması veya beş dakikadan uzun süren koma durumu ile oluşan serebral travma öyküsü bulunması, sol elini kullanıyor olması ve birinci derece yakınlarında psikotik bozukluk ya da bipolar bozukluğa sahip bireylerin bulunması olarak belirlendi.

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubuna ait sosyodemografik veriler

Parametreler	Kontrol (n=33) Ort ± SS	Hasta (n=33) Ort ± SS
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	18/15	21/12
Yaş	46,27 ± 14,94	44,30 ± 13,98
HAM-D skorları	2,30 ± 1,31	17,48 ± 6,03
HAM-A skorları	3,00 ± 1,15	17,58 ± 6,31

2.2. MR protokolü

MR görüntü çekimleri 1,5 Tesla MR ünitesinde (Philips, Ingenia, 2013) yapıldı. Hacim ölçümleri için T1 ağırlıklı 3 boyutlu multiplanar turbo spin eko sekansında Voxel boyutu: 1x1x1 mm, Repetition time (TR): 7,0 ms, Echo time (TE): 3,4 ms, FoV: 256x240, Matrix: 256x216, kesit kalınlığı: 0,9 mm, GAP: 0 mm olan axial planda bulunan görüntüler alındı.

2.3. MR görüntülerinde hacimsel analiz

Beyin hacminin hesaplamasında üç yöntem kullanıldı. Cavalieri ilkesine dayalı nokta sayma yöntemi ile hacimler manuel olarak, Planimetri yöntemleriyle hacimler yarı otomatik olarak ve Atlas tabanlı bir görüntü analiz yazılımı olan MRISudio (DTISudio, ROIEditor ve Diffeomap) ile hacimler otomatik olarak hesaplandı. Nokta sayma yöntemi ile elde edilen sonuçlar altın standart olarak kabul edildi.

2.4. Nokta sayma yöntemi

Bu yöntem ile bazal ganglion hacmi hesaplanması yapılırken herhangi bir örnekleme yapılmamış olup tüm kesit görüntüleri hesaplamaya dâhil edildi. Bazal ganglionlar; nuc. caudatus, putamen ve globus pallidus olarak birbirinden ayrı olarak hesaplandı. Globus pallidus hesaplanmasında ise globus pallidus medialis ve lateralis olarak değil, bir bütün olarak hesaplama yapıldı. İlk olarak, MR görüntüleri bir RadiAnt DICOM Görüntüleyici ile açıldı ve bir bilgisayara kaydedildi. Daha sonra bazal ganglionlar için en düşük hata katsayısı ve sayılan nokta sayısı bakımından en uygun olarak 0,3 cm'lik noktali alan ölçüm cetveli kullanıldı.

MR görüntüsü üzerine noktali alan ölçüm cetveli rastgele olarak atıldı ve bu işlem her bir kesit için tekrarlandı. İlgilenilen yapı üzerine düşen nokta sayısı not edildi. Nokta sayımı yapılırken noktali alan ölçüm cetvelindeki (+) işaretinin sadece sağ alt köşesi sürekli nokta olarak kullanılarak sayım tarafıllığı önleildi. Bazal ganglion hacimleri aşağıdaki formül kullanılarak tahmin edildi:

$$V = t \times [((SU) \times d) / SL]^2 \times \sum p$$

Formülde; hacmi V, kesit kalınlığını t, kullanılan skalanın birimini SU, kullanılan skalanın görüntülenen filmlerdeki cetvelle ölçülen uzunluğunu SL, noktali alan ölçüm cetvelindeki iki nokta arasındaki mesafeyi d ve kesitlerde sayılan toplam nokta sayısını $\sum p$ ifade etmektedir¹².

2.5. Planimetri yöntemi

Beyin MR görüntüleri kişisel bir bilgisayara aktarıldı ve görüntü analizleri ImageJ (<http://rsb.info.nih.gov/ij/docs/index.html>) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. MR görüntüleri, kararlı kontrast ayarlarına sahip bir monitörde tutarlı görüntü ve ekran seviyeleri kullanılarak görüntülendi. Bazal ganglion sınırları, bir bilgisayar faresi kullanılarak görüntünün her bir bölümünde manuel olarak izlendi. Kesitsel yüzey alanı ImageJ yazılımı kullanılarak planimetri yöntemi ile ölçülmüştür. Araştırmacı, elde tutulan bir fare kullanarak, bir dilim içinde ilgilenilen alanın çevresini işaretledi¹³. Yazılım, işaretlenen alan içinde kapsanan piksel sayısını hesapladı ve işlem her bölüm için tekrarlandı. Bazal ganglion hacimleri, aşağıdaki formül kullanılarak piksel boyutu ve dilim kalınlığına göre hesaplandı:

$$\text{Hacim (V)} = \text{Yüzey alanlarının toplamı (cm}^2\text{)} \times \text{kesit kalınlığı (cm)}$$

2.6. MRISTudio ile beyin parselasyonu (Atlas Tabanlı Yöntem)

Çalışmamızda son olarak DTISTudio, DiffeoMap ve ROIEditor yazılımından (H. Jiang ve S. Mori, Johns Hopkins Üniversitesi, Kennedy Krieger Enstitüsü, <http://www.MRISTudio.org>) oluşan MRISTudio kullanıldı. DTISTudio yazılımı ile DICOM görüntülerinin açıldı ve kaydedildi. DiffeoMap yazılımı, büyük bir deformasyon diffeomorfik metrik haritalamaya (LDDMM) dayalı doğrusal ve doğrusal olmayan görüntü dönüşümü için kullanıldı. Her görüntü normalize edildikten sonra ROIEditor yazılımı ile beyin 189 anatomik yapıya bölünmesine yol açan tek bir atlasla ilgili görüntü analizi yapmak için kullanıldı¹⁴. Böylece 189 beyin parçasına bölünmüş anatomik yapıların hacimsel değerleri elde edildi. MRISTudio ile beyin parselasyon prosedürü önceki çalışmalarda tarif edilmiştir^{15,16}.

2.7. İstatistiksel analiz

Tüm hacimsel veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normallik analizi için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı sağlandığından, tek değişkenli analizlerinde bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Benzer şekilde korelasyon analizinde de sürekli değişkenlerin normallik varsayımı sağlandığından Pearson korelasyon kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük olan sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlı şeklinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

MDB hasta ve kontrol grubuna ait sosyodemografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Otomatik, yarı otomatik ve manuel yöntemlerle hesaplanan beyin ve bazal ganglion hacimleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDB hasta grubunda azalmanın olduğu ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 2). Üç farklı hacim hesaplama yöntemi ile hesaplanan bazal ganglion bileşen hacim oranlarının hasta ve kontrol grubu karşılaştırması Tablo 3'te gösterilmiştir. Yapılan korelasyon analizi sonucunda hem hasta hem de kontrol grubunda beyin ve bazal ganglion hacimleri ile yaş, HAM-A ve HAM-D skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir.

Tablo 2: Atlas tabanlı (otomatik), Planimetri (yarı otomatik) ve Nokta sayma (manuel) yöntemlerle elde edilen bazal ganglion ve toplam beyin ortalama hacimleri.

Bölgeler	Nokta Sayma Yöntemi (cm3) Ort $\pm$ SS			Planimetri Yöntemi (cm3) Ort $\pm$ SS			Atlas Tabanlı Yöntem (cm3) Ort $\pm$ SS		
	Hasta	Kontrol	p	Hasta	Kontrol	p	Hasta	Kontrol	p
Total Beyin Hacmi	1056,72 $\pm$ 126,2	1088,06 $\pm$ 118,40	0,30	1062,41 $\pm$ 126,61	1111,22 $\pm$ 114,50	0,11	1093,13 $\pm$ 131,01	1158,93 $\pm$ 122,43	0,06
Sol Beyin Hemisfer	526,54 $\pm$ 61,41	538,58 $\pm$ 64,85	0,44	529,37 $\pm$ 61,46	554,32 $\pm$ 57,23	0,09	552,79 $\pm$ 65,06	576,93 $\pm$ 60,03	0,12
Sağ Beyin Hemisfer	530,18 $\pm$ 65,23	549,48 $\pm$ 56,88	0,21	533,04 $\pm$ 65,59	556,90 $\pm$ 57,49	0,12	540,34 $\pm$ 68,61	582,00 $\pm$ 65,01	0,05
Sol Nuc. Caudatus	3,48 $\pm$ 0,72	3,54 $\pm$ 0,65	0,75	3,49 $\pm$ 0,72	3,57 $\pm$ 0,64	0,67	3,65 $\pm$ 0,71	3,72 $\pm$ 0,66	0,66
Sağ Nuc. Caudatus	3,41 $\pm$ 0,73	3,56 $\pm$ 0,70	0,40	3,43 $\pm$ 0,73	3,58 $\pm$ 0,69	0,37	3,58 $\pm$ 0,75	3,77 $\pm$ 0,71	0,29
Sol Putamen	4,46 $\pm$ 0,69	4,47 $\pm$ 0,65	0,97	4,48 $\pm$ 0,69	4,50 $\pm$ 0,65	0,91	4,65 $\pm$ 0,70	4,73 $\pm$ 0,70	0,64
Sağ Putamen	4,40 $\pm$ 0,63	4,48 $\pm$ 0,67	0,64	4,42 $\pm$ 0,62	4,51 $\pm$ 0,66	0,56	4,57 $\pm$ 0,64	4,72 $\pm$ 0,71	0,37
Sol Globus Pallidus	1,02 $\pm$ 0,23	1,06 $\pm$ 0,20	0,47	1,06 $\pm$ 0,18	1,08 $\pm$ 0,20	0,75	1,15 $\pm$ 0,21	1,18 $\pm$ 0,19	0,52
Sağ Globus Pallidus	1,03 $\pm$ 0,19	1,03 $\pm$ 0,20	0,87	1,04 $\pm$ 0,19	1,05 $\pm$ 0,20	0,78	1,12 $\pm$ 0,23	1,16 $\pm$ 0,20	0,55

Tablo 3: Atlas tabanlı, Planimetri ve nokta sayma (manuel) yöntemlerle elde edilen bazal ganglionların bileşen hacim oranları

Bölgeler	Nokta Sayma Yöntemi (cm3) Ort ± SS			Planimetri Yöntemi (cm3) Ort ± SS			Atlas Tabanlı Yöntem (cm3) Ort ± SS		
	Hasta	Kontrol	p	Hasta	Kontrol	p	Hasta	Kontrol	p
Sol Nuc. Caudatus	0,0066±0,0011	0,0066±0,0011	0,96	0,0066±0,0011	0,0064±0,0010	0,57	0,0066±0,0010	0,0065±0,0010	0,60
Sağ Nuc. Caudatus	0,0064±0,0011	0,0065±0,0010	0,86	0,0064±0,0011	0,0064±0,0011	0,94	0,0066±0,0011	0,0065±0,0011	0,67
Total Nuc. Caudatus	0,0066±0,0011	0,0065±0,0010	0,96	0,0065±0,0011	0,0064±0,0010	0,81	0,0066±0,0010	0,0065±0,0011	0,64
Sol Putamen	0,0085±0,0011	0,0083±0,0010	0,53	0,0085±0,0010	0,0081±0,0011	0,21	0,0084±0,0010	0,0082±0,0011	0,43
Sağ Putamen	0,0084±0,0011	0,0082±0,0011	0,51	0,0083±0,0011	0,0081±0,0011	0,45	0,0085±0,0011	0,0081±0,0011	0,19
Total Putamen	0,0084±0,0011	0,0082±0,0010	0,49	0,0084±0,0010	0,0081±0,0011	0,31	0,0085±0,0010	0,0082±0,0011	0,27
Sol Globus Pallidus	0,0019±0,0004	0,0020±0,0003	0,72	0,0020±0,0002	0,0020±0,0003	0,46	0,0021±0,0003	0,0020±0,0003	0,68
Sağ Globus Pallidus	0,0019±0,0003	0,0019±0,0003	0,45	0,0019±0,0003	0,0019±0,0003	0,44	0,0021±0,0003	0,0020±0,0003	0,24
Total Globus Pallidus	0,0019±0,0003	0,0019±0,0003	0,86	0,0020±0,0002	0,0019±0,0003	0,43	0,0021±0,0003	0,0020±0,0003	0,38

4. TARTIŞMA

Dünya’da 350 milyon kişiyi etkileyen ve hızlı bir şekilde yaygınlaşan MDB, unipolar depresyon tipleri içerisinde diğer kronik hastalıklarla birlikte seyir gösteren ve neredeyse her yaş grubunda görülebilen ve en sık rastlanılan depresyon türüdür. Yapılan çalışmalarla MDB’nin epidemiyolojisi ve nörobiyolojisi’nde büyük ilerlemeler kaydedilmesine rağmen patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır^{1,17}. MDB hastalarında beynin bazı bölgelerinde hacimsel değişiklikler meydana gelmektedir. Farklı yöntemler kullanılarak yapılan hacimsel hesaplamalarda, total beyin, prefrontal, subgenual prefrontal, orbitofrontal ve anterior cingulate korteks ile bazal ganglion, cerebellum, gyrus rectus, hipokampus ve gyrus cinguli hacimlerinde azalma, ventriculus lateralis ve ventriculus tertius hacimleri ile beyin omurilik sıvısında (BOS) artış tespit edilmiştir¹⁸⁻²³. Çalışmamızda, MR görüntü kesitleri kullanılarak MDB hastaları ve sağlıklı bireylerin total beyin, sağ-sol beyin hemisferleri, nuc. caudatus, putamen ve globus pallidus hacimleri, Cavalieri, Planimetri ve parselasyon yöntemleri ile hesaplanmıştır.

Çalışmamızda yapılan total beyin hacmi korelasyon analizi sonucunda, literatürde yapılan bazı çalışmalara benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmezken^{24,25}, anlamlı korelasyon tespit eden çalışmalarda yer almaktadır^{26,27}. Ayrıca çalışmamızda MDB hastaları kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda total beyin hacminde, hacimsel azalma olduğu, ancak bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki çalışmalara benzerlik göstermektedir²⁸⁻³¹. Ancak MDB hastalarının total beyin hacminde meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı bulan çalışmalar gibi³². Depresyon hastalarında yapılmış olan araştırmalarda total beyin hacminde artış olduğunu ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır³³⁻³⁵.

Çalışmamıza benzer şekilde Cavalieri yöntemini kullanarak MDB hastalarında total beyin hacmini hesaplayan Sheline ve ark.³⁶’nın elde ettikleri sonuçlar çalışmamıza benzerlik gösterirken, Saylam ve ark.³⁷’nin elde ettikleri sonuçlar ise bizim bulgularımızdan çok yüksektir. Bunun nedeni Saylam ve ark.³⁷ total beyin hacmi hesaplaması yaparken cerebellum ile beyin sapını dâhil etmesi ve hacim hesaplamasında kullandıkları MR görüntülerinin kesit kalınlığının 2 mm olmasından kaynaklanabilir. Literatürde hacim hesaplamada çok farklı yöntemler kullanılmıştır. Yöntem farklılıklarından dolayı çalışmamızla benzerlik gösteren araştırmalar olduğu gibi³⁸, daha yüksek bulan çalışmalar da bulunmaktadır³⁹.

MDB patofizyolojisinde duyudurum değişimleri ile fronto-subkortikal döngüler arasında bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır^{40,41}. Bu döngüler için de önemli bölgelerden biri olan prefrontal korteks’in, nuc. caudatus, putamen, globus pallidus ve thalamus gibi alanlardan geçen projeksiyonlar ile beslendiği için bazal ganglion’ların MDB etiolojisinde önemli olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda, MDB olan hastaların bazal ganglion hacminde azalma olduğu, bu durumda özellikle geç başlangıçlı depresyonda daha belirgin olduğu ifade edilmiştir^{40,41}.

Çalışmamızda Cavalieri yöntemi ile hesaplanan sağ ve sol nuc. caudatus hacmini sırasıyla, kontrol grubunda $3,59 \pm 0,70$ ile $3,54 \pm 0,65$ cm³, hasta grubunda ise $3,41 \pm 0,73$ ile $3,48 \pm 0,72$ cm³ olarak tespit edilmiştir. Abedelahi ve Hasanzadeh tarafından⁴² 2013 yılında Cavalieri yöntemi kullanılarak yaptığı çalışmada tamamı sağlıklı bireylerden oluşan katılımcıları 2 gruba ayırmışlardır. 40 yaş altında olan bireyleri genç grup, 40 yaş ve üstü ise yaşlı grup olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, sol ve sağ nuc. caudatus hacmini sırasıyla; yaşlı grup erkeklerde $3,49 \pm 0,47$ ile $3,63 \pm 0,52$ cm³, kadınlarda $3,32 \pm 0,44$ ile $3,47 \pm 0,53$ cm³ olarak hesaplamışlardır. Çalışmaya göre yaş arttıkça bazal ganglion hacminin azaldığı ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar tespit edilmiştir.

Literatürde yapılan çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızda HAM-D, HAM-A puanları ve yaş ile nuc. caudatus hacimleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir^{25, 31, 41, 43}. Ancak nuc. caudatus hacmi ile yaş arasında negatif korelasyon tespit eden çalışmada bulunmaktadır⁴⁴. Yaptığımız çalışmada sağ ve sol nuc. caudatus hacmi üç farklı yöntem ile hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda hacimsel azalma görülmesine rağmen bulguların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde bulgularımız ile uyumlu çalışmalar bulunurken^{25,45}, hasta grubunda meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ifade eden çalışmalarda bulunmaktadır^{26,46}. Lenze ve Sheline,⁴⁷ MDB hastalarında yaptıkları çalışmada, hasta grubunun sağ-sol nuc. caudatus hacminde kontrol grubuna göre artış olduğunu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Yaş ortalaması çalışmamızdan az olan MDB hastaları üzerinden yapılan araştırmalarda elde edilen sağ – sol nuc. caudatus hacimlerinin bulgularımızdan düşük olması, hacimsel değişimlerde yaşı önemli olduğunu söyleyebilir^{28,48}.

Nuc. caudatus hacmi hesaplanması yapmak için çalışmamızda T1 ağırlıklı, kesit kalınlığı: 0,9 mm ve kesitler arası boşluğu 0 mm olan MR görüntü kesitleri kullanılmıştır. Hacim hesaplamalarında kullanılan MR protokolünün farklı olması, farklı sonuçlar çıkmasına neden olabilir. Yapılmış çalışmalarda çoğunlukla T2 ağırlıklı, kesit kalınlığı: 5 mm ve kesitler arası boşluğun 1 mm⁴¹, 2,5 mm⁴⁶ ve 3 mm⁴⁴ olan MR görüntü kesitleri kullanılmış ve daha kalın dilimlerde nuc. caudatus hacminin hesaplanması düşük sonuçlar çıkmasında neden olmuştur.

MDB'nin genetik etkisinin araştırılmasına yönelik yapılan bir araştırmada, ailesinde duygudurum bozukluğu olan yüksek risk grubundaki 111 genç yetişkin ve ailesinde duygudurum bozukluğu olmayan 93 sağlıklı bireyin MR görüntü kesitleri kullanılmıştır. 111 genç yetişkinin 92'si yüksek riskli duygudurum bozukluğu, 19'u ise yüksek riskli MDB adaydır. Çalışmanın sonucunda, sol nuc. caudatus hacmini; kontrol grubunda $3,68 \pm 0,43$ cm³, yüksek riskli duygudurum bozukluğu grubunda $3,71 \pm 0,44$ cm³ ve yüksek riskli MDB grubunda ise $3,53 \pm 0,46$ cm³ olarak, sağ nuc. caudatus hacmini; kontrol grubunda $3,83 \pm 0,45$ cm³, yüksek riskli duygudurum bozukluğu grubunda $3,88 \pm 0,47$ cm³ ve yüksek riskli MDB grubunda ise $3,62 \pm 0,47$ cm³ olarak tespit etmişlerdir. Elde edilen sonuçlarda özellikle MDB'de genetik etkininde olduğunu söyleyebilir⁴³. Ailesinde duygudurum bozukluğu olan bireylerin bile nuc. caudatus hacminde azalma olması ve bu azalma daha çok yüksek riskli MDB adaylarında olması, MDB'nin etiolojisinde genetik faktörlerinde önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda Cavalieri yönteminde sol nuc. caudatus bileşen hacim oranı kontrol grubunda $0,0066 \pm 0,0011$, hasta grubunda $0,0066 \pm 0,0011$, olarak, sağ nuc. caudatus bileşen hacim oranı; kontrol grubunda $0,0065 \pm 0,0010$, hasta grubunda ise $0,0064 \pm 0,0011$ olarak hesaplanmıştır. Literatürde MDB hastalarında nuc. caudatus'un bileşen hacim oranı ile ilgili çalışmalara pek rastlanılmamıştır. Krishnan ve arkadaşları tarafından⁴⁶, 1992 yılında yaptıkları çalışmada bileşen hacim oranı; hasta grubunda $0,006 \pm 0,001$, kontrol grubunda $0,007 \pm 0,002$ olarak hesaplamışlar ve nuc. caudatus oranının beyne oranında anlamlı bir azalma olduğunu görmüşlerdir. Krishnan ve ark.⁴⁶'nın elde ettiği bulgular bizim sonuçlarımıza benzerlik göstermektedir.

Sunduğumuz çalışmada üç yöntem ile sağ ve sol putamen hacmi hesaplanmıştır. Kontrol grubuna göre kıyaslandığında; hasta grubunda hacimsel azalma görülmüştür. Ancak bu hacimsel azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Zhao ve arkadaşları tarafından²⁵ 2016 yılında yapılan bir çalışmada 36 ilk atak MDB hastası ve 41 sağlıklı bireyin MR görüntü kesitlerinde, sol putamen hacmi hasta ve kontrol grubunda sırasıyla $5,49 \pm 0,58$ ve $5,87 \pm 0,60$ cm³ olarak, sağ putamen hacmi ise hasta ve kontrol grubunda sırasıyla $5,18 \pm 0,49$ ve $5,46 \pm 0,48$ cm³ olarak hesaplanmışlardır. Çalışma sonundan hasta grubunda meydana gelen azalmaların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu

tespit etmişlerdir.

Nuc. caudatus hacminde olduğu gibi putamen hacminde de oluşan farklılığın birinci sebebi kullanılan MR protokolünün farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Lacerda ve ark.⁴¹, Parashos ve ark.⁴⁴ ve Husain ve ark.⁴⁹ yapmış oldukları araştırmalarda hesapladıkları putamen hacimleri bizim bulgularımızdan oldukça düşük bulması bu fikri desteklemektedir.

Putamen hacim hesaplamalarında oluşan farklılığın ikinci sebebi, kullanılan hacim hesaplama yönteminin farklı olmasından kaynaklanabilir. Farklı yöntemler kullanarak MDB hastalarında hesaplanan putamen hacmi, bizim sonuçlarımıza göre bazı çalışmalarda düşük⁵⁰, bulunurken, bazı yüksek⁵¹, bazı çalışmalarda ise ve yakın^{52,53} olarak bulunmuştur.

Putamen hacim hesaplamalarında oluşan farklılığın üçüncü sebebi ise çalışmada kullanılan yaş ortalamasından kaynaklanabilir. Ergenlik dönemindeki MDB hastalar^{28,48} ve yaşlı MDB hastalarda yapılan çalışmaların⁴⁷ sonuçları bizim bulgularımızdan farklılık göstermesi yaşa bağlı putamen hacminde değişikliği göstermektedir.

Çalışmamızda sağ ve sol putamen hacmi ile yaş, HAM-A ve HAM-D puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında bulgularımızla uyumlu çalışmalar bulunurken^{25,31,41,43}, anlamlı bulan çalışmalarda bulunmaktadır Lai⁵², Nuc. caudatus'a benzer şekilde Pappmeyer ve arkadaşları tarafından⁴³ 2016 yılında yaptıkları çalışmada ailesinde duygudurum bozukluğu olan bireylerin putamen hacminde artma olması ve bu artışın daha çok yüksek riskli MDB adaylarında olması, MDB'nin etiolojisinde genetik faktörlerinde önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda parselasyon yöntemine göre hesaplanan sağ putamen bileşen hacim oranı; kontrol ve hasta grubunda sırasıyla, $0,0082 \pm 0,0011$ ve $0,0084 \pm 0,0011$, sol putamen bileşen hacim oranı ise; kontrol ve hasta grubunda sırasıyla $0,0083 \pm 0,0010$ ve $0,0085 \pm 0,0011$ olarak hesaplanmıştır. Lai⁵² tarafından 2014 yılında 15 MDB ve Panik atak hastası ve 15 sağlıklı bireyin MR görüntü kesitleri üzerinde yaptıkları çalışmada sol putamen bileşen hacim oranını kontrol ve hasta grubunda sırasıyla $0,007 \pm 0,0008$ ve $0,006 \pm 0,0001$ olarak, sağ putamen bileşen hacim oranını ise kontrol ve hasta grubunda sırasıyla $0,007 \pm 0,0007$ ve $0,006 \pm 0,0001$ olarak hesaplamıştır. Bu çalışmada hasta grubunun sağ-sol putamen hacminde ve bileşen hacim oranında oluşan azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, bizim çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda artış meydana geldiği tespit edilmiştir. MDB'de putamen hacminin azalması ile ilgili henüz sağlam bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak yapılan postmortem çalışmalarda putamen'de depresyon etiolojisinde anahtar rol oynayan ksantin oksidaz aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca yapılan bir PET araştırmasında putamen'de serotoninin azaldığı bu nedenle putamen'in depresyon etiolojisinde önemli bir rol oynadığını vurgulamıştır⁵¹.

Yapmış olduğumuz çalışmada nuc. caudatus'a benzer şekilde ilk atak hastalarda sağ ve sol globus pallidus hacmi ile yaş, HAM-A ve HAM-D puanları arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Literatüre bakıldığında bulgularımız ile benzer çalışmalar bulunmaktadır^{25,31,41,43}. Çalışmamızda sağ ve sol globus pallidus hacmi üç farklı yöntem ile hesaplanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda sağ ve sol globus pallidus hacimlerinde azalma görüldüğü ancak meydana gelen azalma istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde bazı çalışmaların sonuçları bizim bulgularımız ile uyumlu iken^{25,41}, bazı çalışmalar ise bulgularımızdan yüksek bulunmuştur^{43,45}.

MDB hastalarında beynin çeşitli bölgelerine ait hacimsel hesaplamaların yapıldığı çok sayıda çalışma olmasına rağmen, stereolojik yöntemler olan Cavalieri ve Planimetri yöntemi ile yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Atlas temelli metot yöntemi ile MDB hastalarında hacimsel olarak yapılmış çalışmaya ise rastlanılmamıştır. Bu yüzden MDB'nin, beyin ve bazal ganglionlar ile ilişkisine katkıda bulunulması açısından çalışmamızın önemli olduğu öngörülmüştür.

5. KAYNAKLAR

1. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic disease and decrements in health: results from the world health surveys. Lancet 2007; 370: 851-58.

2. WFMH, World Federation for Mental Health. Depression: A Global Crisis World Mental Health Day. [İnternet] (Erişim Tarihi:16.01.2016) The web site: http://wfmh.com/wpcontent/uploads/2013/11/2012_wmhday_english.pdf.
3. Öksüz E, Malhan S, Sağlığa bağlı yaşam kalitesi, kalitemetri. [İnternet] (Erişim Tarihi:04.04.2015) http://www.ergunoksuz.com/pubs/sbyk_kalitemetri.pdf.
4. Savrun BM. Depresyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu. İstanbul 1999: 11-7.
5. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J et al. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. 2009; 18: 23-33.
6. Balcıoğlu İ. Depresyonun Etiyopatogenezi. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu. İstanbul 1999: 19-28.
7. Levine ES, Black IB. Neurotrophic Factors. In: Sadock B, Sadock V, Ruiz P (editors). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000: 235-40.
8. Yemez B, Alptekin K. Depresyon Etiyolojisi. Psikiyatri Dünyası 1998; 1: 21-5.
9. Kotan Z, Sarandöl A, Saygın Eker S, Akkaya C. Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2009; 1: 22-35.
10. Delgado PL, Moreno FA. Neurochemistry of Mood Disorders. In: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF (Editors). Textbook of Mood Disorders, 1st edition. Arlington, American Psychiatric Publishing Inc 2006: 101-10.
11. Soysal AŞ, Uzbay İT. Beyin Ödüllendirme Sistemi Majör Depresyon Tedavisinde Yeni Bir Hedef Olabilir mi? New/Yeni Symposium Journal 2006; 1: 44.
12. Şahin B. 15.Ulusal Anatomi Kongresi, Radyolojik Kesitlerin Stereolojik İşlenmesi Kursu. [İnternet] (Erişim Tarihi:01.12.2015) Samsun.
13. Gundersen HJG. Some new simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A 1988; 96: 379-94.
14. Roberts N, Puddephat MJ, McNulty V. The benefit of stereology for quantitative radiology. Br J Radiol 2000; 73: 679-97.
15. Jiang H, Van Zijl PC, Kim J, et al. DtStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. Comput Methods Programs Biomed 2006; 81: 106-16.
16. Faria AV, Hoon A, Stashinko E, et al. Quantitative analysis of brain pathology based on MRI and brain atlases applications for cerebral palsy. Neuroimage 2011; 54: 1854-61.
17. Li Z, He Y, Tang J, Zong X, Hu M, Chen X. Molecular imaging of striatal dopamine transporters in major depression--a meta-analysis. Journal of Affective Disorders 2015; 174: 137-43.
18. Koolschijn PCMP, van Haren NEM, Lensvelt-Mulders GJLM, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in Major Depressive Disorder: A Metaanalysis of Magnetic Resonance Imaging Studies. Human Brain Mapping 2009; 30: 3719-35.
19. Bora E, Harrison BJ, Davey CG, Yücel M, Pantelis C. Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal-thalamic circuits in major depressive disorder. Psychol Med 2012; 42: 671-81.
20. Kühn S, Gallinat J. Resting-state brain activity in schizophrenia and major depression: A quantitative meta-analysis. Schizophrenia Bulletin 2013; 39: 358-65.
21. Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. J Affect Disord 2009; 117: 1-17.

22. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MRG et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 675–90.
23. Kang HJ, Voleti B, Hajsan T et al. Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nat Med* 2012; 18: 1413–17.
24. Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P et al. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Res* 2004; 132: 141–47.
25. Zhao K, Liu H, Yan R et al. Altered patterns of association between cortical thickness and subcortical volume in patients with first episode major depressive disorder: A structural MRI study. *Psychiatry Res* 2016; 260: 16–22.
26. Jayaweera HK, Hickie IB, Duffy SL et al. Episodic memory in depression: the unique contribution of the anterior caudate and hippocampus. *Psychol Med* 2016; 46(10): 2189–99.
27. Posener JA, Wang L, Price JL et al. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 83–9.
28. MacMaster FP, Carrey N, Langevin LM, Jaworska N, Crawford S. Disorder-specific volumetric brain difference in adolescent major depressive disorder and bipolar depression. *Brain Imaging Behav* 2014; 8: 119–27.
29. Lin HF, Kuo YT, Chiang IC, Chen HM, Chen CS. Structural abnormality on brain magnetic resonance imaging in late-onset major depressive disorder. *Kaohsiung J Med Sci* 2005; 21: 405–11.
30. Bilgi MM, Özalay Ö, Eker MÇ ve ark. İlk Atak Depresyon Hastalarında Azalmış Frontal Korteks Hacimleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2010; 21: 185–94.
31. Ozalay O, Aksoy B, Tunay S et al. Cortical thickness and VBM in young women at risk for familial depression and their depressed mothers with positive family history. *Psychiatry Res* 2016; 252: 1–9.
32. Grieve SM, Korgaonkar MS, Koslow SH, Gordon E, Williams LM. Widespread reductions in gray matter volume in depression. *Neuroimage Clin* 2013; 3: 332–39.
33. Janssen J, Hulshoff Pol HE, Lampe IK et al. Hippocampal changes and white matter lesions in early-onset depression. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 825–31.
34. Weniger G, Lange C, Irle E. Abnormal size of the amygdala predicts impaired emotional memory in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2006; 94: 219–29.
35. Frodl T, Schaub A, Banac S et al. Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 316–25.
36. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999; 19: 5034–43.
37. Saylam C, Uçerler H, Kitiş O, Ozand E, Gönül AS. Reduced hippocampal volume in drug-free depressed patients. *Surg Radiol Anat* 2006; 28: 82–7.
38. Vythilingam M, Heim C, Newport J et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2072–80.
39. Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 952–59.
40. Öztürk E, Aydın H. Depresyonla İlgili Nöroanatomik Çalışmalar. *Duygudurum Dizisi* 2001; 3: 126–31.
41. Lacerda AL, Nicoletti MA, Brambilla P et al. Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2003; 124: 129–40.

42. Abedelahi A, Hasanzadeh H. MRI based morphometry of caudate nucleus in normal persons. *Journal of Paramedical Sciences* 2013; 4: 270-74.
43. Papmeyer M, Sussmann JE, Stewart T et al. Prospective longitudinal study of subcortical brain volumes in individuals at high familial risk of mood disorders with or without subsequent onset of depression. *Psychiatry Res* 2016; 248: 119-25
44. Parashos IA, Tupler LA, Blitchington T, Krishnan KR. Magnetic-resonance morphometry in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1998; 84: 7-15.
45. Turner AD, Furey ML, Drevets WC, Zarate C Jr, Nugent AC. Association between subcortical volumes and verbal memory in unmedicated depressed patients and healthy controls. *Neuropsychologia* 2012; 50: 2348–55.
46. Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR et al. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 553-57.
47. Lenze E, Sheline YI. Absence of striatal volume differences between depressed subjects with no comorbid medical illness and matched comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1989-91.
48. Gabbay V, Hess DA, Liu S, Babb JS, Klein RG, Gonen O. Lateralized caudate metabolic abnormalities in adolescent major depressive disorder: a proton MR spectroscopy study. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1881-89.
49. Husain MM, McDonald WM, Doraiswamy PM et al. A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Res* 1991; 40: 95-9.
50. Pillay SS, Renshaw PF, Bonello CM, Lafer BC, Fava M, Yurgelun-Todd D. A quantitative magnetic resonance imaging study of caudate and lenticular nucleus gray matter volume in primary unipolar major depression: relationship to treatment response and clinical severity. *Psychiatry Res* 1998; 84: 61-74.
51. Lu Y, Liang H, Han D et al. The volumetric and shape changes of the putamen and thalamus in first episode, untreated major depressive disorder. *Neuroimage Clin* 2016; 11: 658-66.
52. Lai CH. Hippocampal and subcortical alterations of first-episode, medication-naïve major depressive disorder with panic disorder patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014; 26: 142-49.
53. Turner AD, Furey ML, Drevets WC, Zarate C Jr, Nugent AC. Association between subcortical volumes and verbal memory in unmedicated depressed patients and healthy controls. *Neuropsychologia* 2012; 50: 2348–55.

Gebelik Kayıplarında 54 Genin Array Cgh Methoduyla Yapılan Tanısal Sonuçları – İki Yıllık Bir Retrospektif Çalışma

Uzman Dr. Barış Paksoy¹, Prof.Dr. Öztürk Özdemir², Prof.Dr. Fatma Silan³

¹ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

² Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

³ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

*Corresponding author: Barış Paksoy

Özet: Amaç: Maternal kayıplarının nedeninin saptanması ailelerin gelecekteki gebeliklerini planlamaları ve nüks risklerini tahmin etmeleri, ebeveyn kaygısının azaltılması ve antenatal testlerin maliyetinin azaltılması açısından önemlidir. Bu amaçla gerçekleştirilen çalışmada 2016 – 2017 yılları arasında tıbbi genetik kliniğinde fetal kayıpların genetik analizi için farklı tanısal yaklaşımlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Gereçler & Yöntem: Bu çalışma gebelik kaybı sebebiyle başvuran çiftlere ait toplam 39 fetal tahliye materyali retrospektif olarak analiz edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen her bir materyale ait solid dokudan Qiagen kiti kullanılarak hedef genler açısından genotiplendirmede kullanılmak üzere total genomik DNA izole edilmiş ve olgulara ait DNA bankası oluşturulmuştur. Daha sonra kromozomal mikroarray-CGH yöntemi ile moleküler etiyolojik nedenler genotiplendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, kit ile birlikte sağlanan referans DNA sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Olgu ve referans DNA'lara ait hibridize prob korelasyonları intrauterin kayıplarla ilişkili toplam 54 fonksiyonel gen CNV'ler açısından genomik varyasyon analizinde kullanılan veri tabanları ile değerlendirilmiştir. Bulgular: Araştırma kapsamında analiz edilen toplam 39 fetal materyalin 32 tanesinde (%82.05) CNV tespit edilmiştir. Saptanan CNV'lerin bazı olgularda duplikasyon şekline (%55), bazılarında delesyon (% 45) şeklinde oldukları saptanmıştır. Değerlendirilen toplam 54 genin 19'unda (%35) delesyon, 26 tanesinde (%48) duplikasyon saptanırken toplam 3 tanesinde ise (%6) hem delesyon ve hem de duplikasyon saptanmıştır. Diğer otozom kromozomların yanı sıra intrauterin kayıplarda en fazla tutulumun X kromozomunda olduğunu ortaya konmuştur. Saptanan CNV'lerin yaygın olarak heterozigot alel tipinde ve duplikasyonlar şeklinde olduğu saptanmıştır. Fetal kayıp etiyolojisi açısından sırasıyla COX7B, ZIC1, MECP2, FMR1, HOXD13, JAG1, MSX2, NEXN ve SIX3 gen CNV'lerinin daha sık olduğu saptanmıştır. Sonuç: Bu çalışmada başta X kromozomu olmak üzere farklı otozom kromozomlar üzerine lokalize fonksiyon genlerde meydana gelen delesyon, duplikasyon gibi yapısal kopya sayısı varyasyonlarının intrauterin kayıplarda önemli moleküler etiyolojik sebepler olduğunu ortaya konmuştur. Özellikle embriyonal dönem hücre bölünmesi, doku farklılaşmasında görev alan gen ve/veya genlerde tutulumlarının daha yaygın olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fetal Kayıp, Dizi Cgh, Dna, Qf – Pcr (Kantitatif Floresan Polimeraz Zincir Reaksiyonu), Cnv (Kopya Sayısı Varyasyonu)

Diagnostic Outcomes for Genetic Testing of 54 Genes in Pregnancy Loss Using Array Cgh Method: 1 Two-Year Retrospective Study

Abstract: Objective: Determining the cause of maternal loss is important for families to plan their future pregnancies and to estimate the risk of recurrence, reduce parental anxiety, and decrease the cost of antenatal tests. Within the scope of this retrospective research, we aimed to elucidate different diagnostic approaches for the sequence genetic analysis of fetal between 2016 and 2017. Materials & Methods: In this study, a total of 39 fetal evacuation materials were analyzed retrospectively via Qiagen kit from solid tissue of each Material. Total genomic DNA was isolated to be used in genotyping in terms of target genes and a DNA bank of the cases was

created. Then, molecular etiological causes were genotyped by the chromosomal microarray-CGH method. Results: CNV was detected in 32 (82.05%) of 39 fetal materials analyzed within the scope of the study. The detected CNVs were found to be duplication (55%) in some cases and deletion (45%) in others. The deletion was detected in 19 (35%) and duplication in 26 (48%) of the total 54 genes evaluated, while both deletion and duplication were detected in a total of 3 (6%). In addition to other autosomal chromosomes, it has been revealed that the highest involvement in intrauterine losses is in the X chromosome. Detected CNVs were commonly found to be heterozygous allele types and in the form of duplications. In terms of fetal loss etiology, COX7B, ZIC1, MECP2, FMR1, HOXD13, JAG1, MSX2, NEXN, and SIX3 gene CNVs were found to be more common, respectively. Conclusion: In this study, it was revealed that structural copy number variations such as deletion and duplication in function genes localized on different autosomal chromosomes, especially on the X chromosome, are important molecular etiological causes of intrauterine losses.

Keywords: Fetal Loss, Sequence Cgh, Dna, Qf – Pcr (Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction), Cnv (Copy Number Variation)

Giriş

Gebeliklerin yaklaşık %15 – 20'sinin düşükle ve 3.5/1000'inin ölü doğumla sonuçlandığı tahmin edilmektedir. Genetik sorunlar, plasental anomaliler, enfeksiyonlar ve fetomaternal kanama dahil olmak üzere spontan düşük ve fetal ölümün çok sayıda nedeni vardır. Fetal otopsi, plasental muayene, genetik analiz ve fetomaternal kanama tespit testi gebelik kaybının nedenini değerlendirmek için kullanılan tanı yöntemleridir (1, 2).

Ancak gebelik kayıplarının nedeninin belirlenmesi, ailelerin gelecekteki gebeliklerini planlamaları ve tekrarlama riskini öngörmeleri, ebeveyn kaygısını azaltmaları, antenatal test maliyetlerini düşürmeleri açısından önemlidir (3). In-situ hibridizasyon (FISH), Multiplex ligasyon-bağımlı (MLPA) ve Kantitatif Floresans-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (QF – PCR) genetik etiolojisini belirlemeye yönelik geleneksel çalışmalar arasında yer almaktadır (4). Gebelik kayıplarını araştırmak için kromozom analizi kullanıldı ve fetal doku kültürünü içeriyordu. Ancak karyotipleme yapabilmek için aktif, bölünen canlı hücrelerin kültürlenmesi gerekir ve fetal kayıp örneklerinde cansız hücre olasılığı nedeniyle %35 – 55 kültür başarısızlığı ile sonuçlanır.

Gebelik kayıplarında karyotiplemede kromozom anormallikleri saptanır. Karyotiplemenin gebelik kayıplarında düşük başarı göstermesinin nedeni, kültür için canlı hücre gereksinimi, kültür başarı oranının düşük olması, maternal hücrelerin aşırı çoğalması, mikrobiyal kontaminasyon ve kötü kromozom rezolüsyonuna bağlıdır (5 – 7). Kültür gerektirmeyen MLPA ve QF – PCR yöntemleri yaygın anöploidilerin tanısında faydalıdır. QF – PCR testi, son 25 yıldır doğum öncesi hızlı anöploidi tespiti için kullanılmaktadır. Karyotiplemenin aksine QF – PCR az miktarda materyal ile daha kısa sürede yapılabilmektedir (8). Kromozomlardaki delesyon ve duplikasyonlar CGH ile açıklanmaktadır. Array CGH doku ve canlı bir hücre gerektirmez doğrudan incelenebilir. Ayrıca array CGH, zayıf fetal kromozomal morfolojide karyotipleme ile tespit edilemeyen mikroskobik değişiklikleri tespit edebilir (6).

Bu çalışmada 2016 – 2017 yılları arasında tıbbi genetik kliniğinde fetal kayıpların dizi genetik analizi için farklı tanısal yaklaşımlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gereçler ve Yöntem

Bu çalışma gebelik kaybı sebebiyle başvuran çiftlere ait toplam 39 fetal tahliye materyali retrospektif olarak analiz edilmiştir. İzlenen tüm prosedürler, insan deneylerinden sorumlu komitenin etik standartlarına (kurumsal ve ulusal) ve 2008'de revize edilen 1975 Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır. Kurumumuz tarafından etik kurul onayı verilmiştir (2017-E.66893). Tüm hastalardan, düşük ve fetal doku üzerinde genetik analiz ve incelemeler için bilgilendirilmiş onam yazısı alınmıştır. Küretaj ile düşükten ve doğum sonrası fetal ölümden örnekler alınarak fetal doku derisi üzerinde gerekli analizler yapılmıştır. Tüm numuneler makroskobik olarak incelenmiş, kan ve desidua alınmıştır.

Araştırmaya dahil edilen her bir materyale ait solid dokudan Qiagen kiti kullanılarak hedef genler açısından genotiplendirmede kullanılmak üzere total genomik DNA izole edilmiş ve olgulara ait DNA

bankası oluşturulmuştur. Daha sonra kromozomal mikroarray – CGH yöntemi ile moleküler etiyolojik nedenler genotiplendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, kit ile birlikte sağlanan referans DNA sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Olgu ve referans DNA'lara ait hibridize prob korelasyonları intrauterin kayıplarla ilişkili toplam 54 fonksiyonel gen CNV'ler açısından genomik varyasyon analizinde kullanılan veri tabanları ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

Toplamda 50 fetal materyal bulunmasına karşın 11 numune, QF – PCR sonuçları pozitif olduğundan dizi CGH analizinden çıkarıldı. DNA kalitesi ve analiz kriterlerine uygun 39 örnek dizi CGH değerlendirmesine dahil edildi. Araştırma kapsamında analiz edilen toplam 39 fetal materyalin 32 tanesinde (%82.05) CNV tespit edilmiştir. Saptanan CNV'lerin bazı olgularda duplikasyon şekline (%55), bazılarında delesyon (%45) şeklinde oldukları saptanmıştır. Değerlendirilen toplam 54 genin 19'unda (%35) delesyon, 26 tanesinde (%48) duplikasyon saptanırken toplam 3 tanesinde ise (%6) hem delesyon ve hem de duplikasyon saptanmıştır.

Diğer otozom kromozomların (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15 ve 20) yanı sıra intrauterin kayıplarda en fazla tutulumun X kromozomunda olduğunu ortaya konmuştur. Saptanan CNV'lerin yaygın olarak heterozigot alel tipinde ve duplikasyonlar şeklinde olduğu saptanmıştır. Fetal kayıp etiyolojisi açısından sırasıyla *COX7B*, *ZIC1*, *MECP2*, *FMR1*, *HOXD13*, *JAG1*, *MSX2*, *NEXN* ve *SIX3* gen CNV'lerinin daha sık olduğu saptanmıştır.

Çalışmada değerlendirilen 12 vakada 1, 2, 4, 6, 8, 9, 14, 15, 21 ve X kromozomlarında gen içermeyen CNV'ler bulundu. Dizi CGH sonuçları, bu çalışmada kromozom 3 kopyalarının (3q24) ve kromozom X delesyonlarının (*Xq21* ve *Xq24*) daha sık olduğunu ortaya koydu.

Tartışma

Çözünürlük spektrumu açısından, genom dizi analizi ve dizi CGH, en verimli genetik yöntemlerdir. CGH testini uygularken dikkate alınması gereken önemli kurallar ve algoritmalar bulunmaktadır. Uygulama sonucunda CNV'ler kromozomların belirli bölgelerinde tespit edilmektedir. Dizi CNV algılama algoritmasının bir sonucu olarak elde edilen CNV'ler, diğer moleküler tekniklerle daha fazla analiz edilmeli ve doğrulanmalıdır.

Çalışmamıza dahil edilen fetüsler için, genetik faktörler dışında yer alan tüm olgular açıklanamayan fetal kayıp grubuna dahil edilmiştir. Ortalama gebelik haftası 25. gebelik haftasıdır. Çalışmamızda embriyogenezin gelişme ve büyüme evrelerinde etkili olan 54 gen incelendiğinde Protein/Hastalık/Sendrom açısından mortalite ile sonuçlanmayan durumların olduğu görülmektedir. Bu genlerle ilişkili klinik durumlar doğum sonrası dönemle ilgili olsa da bu genlerin fetal kayıp etiyolojisinde nasıl yer aldığı sorusunun cevabını açıklanabilir. Literatürde aCGH yöntemi ile fetal kaybın etiyolojisini CNV değişiklikleri açısından araştıran çalışmalarda CNV oranı en fazla %22 olarak bulunmuştur. Bizde bu oran %77 idi ve bunun analiz yöntemimizden kaynaklandığını düşünüyoruz. Çalışmada kullandığımız analiz programından elde edilen CNV'lerin yanı sıra verilerin embriyolojik dönemlerde rol oynayan genlerin analizi sonucunda oluşturulmuş olması daha fazla veri çıkışına ve dolayısıyla farklılığa neden olmuştur.

Literatürde daha fazla delesyon varyantı varken çalışmamızda duplikasyon varyantlarının daha fazla olduğu görüldü. CNV'lerin kromozom dağılımı literatürde değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada CNV daha çok X kromozomunda tespit edilmiştir ancak bir genelleme yapılması için bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Aslında 1990'lı yılların başında karşılaştırmalı genom hibridizasyonunun kullanılmaya başlanması ve CGH'deki yeni teknolojik gelişmelerle birlikte tıbbın birçok alanında CGH ile ilgili klinik araştırmaların yapılmasına karşın fetal kayıpla ilgili çok az makale bulunmaktadır.

Çalışmamızda CNV'ler tüm trimesterlerde eşit olarak saptanmış olup bu yönüyle literatürden farklılık göstermektedir ayrıca olgu sayısının 39 olması, olgu dağılımının trimesterlere eşit dağılmaması ve 9 olguda CNV olmaması trimesterlere göre CNV dağılımının farklı gözlenmesine neden olmuş olabilir. Daha net bir sonuç elde etmek için toplam vaka sayısı ve olgu sayıları trimesterlere homojen olarak dağıtılmalıdır.

Menten ve arkadaşları (2009), spontan düşük ve fetal kayıpları içeren 100 vaka ile gerçekleştirdikleri

çalışmada olguların %72'sinde genetik anormali tespit edilmediğini bildirmiş, sadece 3 vakada (*q36qter*), *del (X) (q28qter)*, *del (20) (pterp12.1)*, *dup (13) (q32.1qter)* CNV saptamıştır (9). *Rosenthal ve arkadaşları (2009)*, 515 fetal mortalite vakasını analiz ettiler ve 17 vakada delesyon ve 4 vakada duplikasyon saptandı ve toplam 21 CNV (%4) vakası bildirildi (6). Bu çalışmada CNV dışı genetik anormallikler 48 olgu (%9) olarak gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda CNV oranı bu çalışmadan daha yüksek bulunmuştur. *Harris ve arkadaşlarının (2011)* yaptığı bir çalışmada 22 haftalıktan büyük kaybedilmiş 54 fetüs incelenmiş ve 24 yeni CNV saptanmıştır. CNV'lerin ileri analizi yapıldığında 18'inin (%75) plasental doku olduğunu ortaya çıkarmıştır (10). Fetal CNV'ler incelendiğinde ANKRD19, ASPN, AUH, BICD2, C9orf44, C9orf89, CENPP, DIRAS2, ECM2, FGD3, IARS, IPPK, NFIL3, NINJ1, NOL8, OGN, OMD, ROR2, SORA, SORA SYK, WNK2, ZNF484 (*tamamen silinmiş*), 9. kromozomda C9orf129 (*kısmen silinmiş*) ve 11. kromozomda OR52R1, OR51F2, OR51S1, OR51T1 (*tamamen silinmiş*), 9. kromozom PAPP-A geni ve 12. kromozomda CLLU1 OS, CLLU1 genleri patojenik olarak CNV olarak tespit edilmiştir (10). Bu genler bizim çalışmamızda gözlenmemiştir.

Reddy ve arkadaşları (2012), tarafından analiz edilen bir çalışmada, aCGH 532 fetüs ile analiz edilmiş ve aCGH'nin karyotiplemeden %41.9 daha fazla CNV saptadığını ortaya çıkarılmış, CNV vakalarının %7'sinde bildirilmiştir. Bu CNV'ler gen olarak adlandırılmasa da kromozom lokusları bilgisi verilmiştir (11). Lokuslar açısından değerlendirildiğinde 8q24 lokusunda SLA gen duplikasyonu ve Xp22 lokusunda HCCS gen delesyonu 13. durumda ve HCCS ve MID1 gen delesyonu 14. durumda bu çalışma ile uyumludur. Mevcut çalışmada %8 ve üzerinde saptanan genler seçilmiştir. Vaka sayısının az olması nedeniyle fetal kayıp etiyojisi için adaydır.

Dizi CGH analizi, sitogenetik anormalliklerin saptanmasında daha küçük kromozomal anormallikleri tespit edebildiği için laboratuvarlarda tercih edilir hale gelmiştir. Dizi CGH yöntemi kültür gerektirmediği için, daha az emek, daha fazla bilgi artışı, veriler daha otomatik olarak elde edilir. Mevcut çalışma, fetal kayıp analizinin faydalarını embriyonik dönemi etkileyen genler açısından oligonükleotid dizisi olarak ifade etmede fayda sağlamıştır.

Sonuç

Bu çalışmada başta X kromozomu olmak üzere farklı otozom kromozomlar üzerine lokalize fonksiyon genlerde meydana gelen delesyon, duplikasyon gibi yapısal kopya sayısı varyasyonlarının intrauterin kayıplarda önemli moleküler etiyojistik sebepler olduğunu ortaya konmuştur. Özellikle embriyonal dönem hücre bölünmesi, doku farklılaşmasında görev alan gen ve/veya genlerde tutulumlarının daha yaygın olduğu saptanmıştır.

Finansman

Bu araştırmayla ilgili özel bir fon desteği alınmamıştır.

Editorial Destek

Bu makalenin editoryal desteği, 2023 yılında QA Executive Consultancy, Ozan Batıgun MD, MBA tarafından yapılmıştır. www.QAexecutiveconsultancy.com

Çıkar Çatışması

Yazarlar, rekabet eden çıkarları olmadığını beyan eder.

Etik Beyan

İzlenen tüm prosedürler, insan deneylerinden sorumlu komitenin etik standartlarına (kurumsal ve ulusal) ve 2008'de revize edilen 1975 Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır. Kurumumuz tarafından etik kurul onayı verilmiştir (2017-E.66893). Tüm hastalardan, düşük ve fetal doku üzerinde genetik analiz ve incelemeler için bilgilendirilmiş onam yazısı alınmıştır.

Kaynaklar

1. Smith GC. Screening and prevention of stillbirth. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Jan; 38:71-82. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.002. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27729208.
2. Sahoo T, Dzidic N, Strecker MN, Commander S, Travis MK, Doherty C, Tyson RW, Mendoza AE, Stephenson M, Dise CA, Benito CW, Ziadie MS, Hovanek K. Comprehensive genetic analysis of

pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. *Genet Med*. 2017 Jan;19(1):83-89. doi: 10.1038/gim.2016.69. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27337029.

3. Donaghue C, Davies N, Ahn JW, Thomas H, Ogilvie CM, Mann K. Efficient and cost-effective genetic analysis of products of conception and fetal tissues using a QF-PCR/array CGH strategy; five years of data. *Mol Cytogenet*. 2017 Apr 5; 10:12. doi: 10.1186/s13039-017-0313-9. PMID: 28396697; PMCID: PMC5382376.
4. Massalska D, Zimowski JG, Bijok J, Pawelec M, Czubak-Barlik M, Jakiel G, Roszkowski T. First trimester pregnancy loss: Clinical implications of genetic testing. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Jan;43(1):23-29. doi: 10.1111/jog.13179. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27928862.
5. Raca G, Artzer A, Thorson L, Huber S, Modaff P, Laffin J, Pauli RM. Array-based comparative genomic hybridization (aCGH) in the genetic evaluation of stillbirth. *Am J Med Genet A*. 2009 Nov;149A(11):2437-43. doi: 10.1002/ajmg.a.33083. PMID: 19876905.
6. Rosenfeld JA, Tucker ME, Escobar LF, Neill NJ, Torchia BS, McDaniel LD, Schultz RA, Chong K, Chitayat D. Diagnostic utility of microarray testing in pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Oct;46(4):478-86. doi: 10.1002/uog.14866. Epub 2015 Sep 1. PMID: 25846569.
7. Nijkamp JW, Sebire NJ, Bouman K, Korteweg FJ, Erwich JJHM, Gordijn SJ. Perinatal death investigations: What is current practice? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Jun;22(3):167-175. doi: 10.1016/j.siny.2017.02.005. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28325580; PMCID: PMC7118457.
8. Özer Kaya Ö, Koç A, Özdemir TR, Kirbiyik Ö, Özyilmaz B, Özeren M, Öztekin DC, Taner CE, Kutbay YB. QF-PCR in invasive prenatal diagnosis: a single-center experience in Turkey. *Turk J Med Sci*. 2017 Feb 27;47(1):142-147. doi: 10.3906/sag-1511-157. PMID: 28263482.
9. Menten B, Swerts K, Delle Chiaie B, Janssens S, Buysse K, Philippé J, Speleman F. Array comparative genomic hybridization and flow cytometry analysis of spontaneous abortions and mors in utero samples. *BMC Med Genet*. 2009 Sep 14; 10:89. doi: 10.1186/1471-2350-10-89. PMID: 19751515; PMCID: PMC2753309.
10. Harris RA, Ferrari F, Ben-Shachar S, Wang X, Saade G, Van Den Veyver I, Facchinetti F, Aagaard-Tillery K. Genome-wide array-based copy number profiling in human placentas from unexplained stillbirths. *Prenat Diagn*. 2011 Oct;31(10):932-44. doi: 10.1002/pd.2817. Epub 2011 Jul 5. PMID: 21732394; PMCID: PMC3183137.
11. Reddy UM, Page GP, Saade GR, Silver RM, Thorsten VR, Parker CB, Pinar H, Willinger M, Stoll BJ, Heim-Hall J, Varner MW, Goldenberg RL, Bukowski R, Wapner RJ, Drews-Botsch CD, O'Brien BM, Dudley DJ, Levy B; NICHD Stillbirth Collaborative Research Network. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2185-93. doi: 10.1056/NEJMoa1201569. PMID: 23215556; PMCID: PMC4295117.

Crossiella sp. SN42'nin Genomik Analizi ve Kansere Hücresindeki Sitotoksik Potansiyeli

Araştırmacı Yeda Keleş¹, Doç.Dr. Hilal Ay², Doç.Dr. Sercan Ergün¹

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Abd

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

Özet: Crossiella sp. SN42 (SN42), 2209-A kapsamında TÜBİTAK desteğiyle antifungal direnç testleri yapılan ve tüm genom dizilemesi sonucu yeni tür olduğu tespit edilen Actinobacteria üyesi bir mikroorganizmadır. Actinobacteria üyelerinin en karakteristik özelliği, başta antibiyotikler ve enzimler olmak üzere, sekonder metabolitlerin (SM) geniş bir bölümünü üretebilme potansiyelleridir. SM ve türevleri, yapısal özellikleri ve biyolojik aktivitelerindeki çeşitliliğinin yanı sıra düşük toksisite ve yan etkileri nedeniyle antibiyotik ve anti-kanser ilaçlarının tasarımı için önem kazanmıştır. Son 20 yılda FDA onaylı ilaçların yaklaşık üçte birini SM'ler ve türevleri oluşturmaktadır. SM'ler kanser koşullarını tedavi etmekte, hafifletmekte kullanılan hücre proliferasyonu ve döngüsü, kanser hücresi göçü ve istilası, apoptoz, otofaji ve anjiyogeneze gibi biyolojik yolları etkileyebilir. SN42'nin patojenlere karşı gösterdiği antifungal direnç in vitro olarak kanıtlandıktan sonra in silico olarak genom madenciliği yapılmıştır. Bu amaçla genomu, 6 biyoinformatik araçla analiz edilmiş (TYGS, antiSMASH, RAST, ARTS, PRISM, Swiss Target Prediction) ve biyosentetik gen kümeleri (BGC) taranmıştır. Özellikle tıpta ilaç keşfinde kullanılan Polyketide Synthase (PKS) BGC'leri taranmıştır. SN42'nin 13 tane PKS (T1PKS, T2PKS) BGC'den 5'i veri tabanındaki diğer milyonlarca BGC ile homoloji göstermemiştir. Bunun yanında 3 tane Non-Ribosomal Polyketide Synthase (NRPS) BGC'si de düşük benzerlik (%9, %8, %50) göstermektedir. Çoğu poliketid tıbbi olarak yararlı biyoaktivitelere sahiptir ve antibiyotik, immünoşüpresan, anti-parazitik ve anti-kanser bileşik olarak kullanılır. Tip I PKS'ler, kimyasal olarak çeşitli poliketidlerin sentezinden sorumludur ve bilinen son ürünlerinin üçte biri biyofarmasötik olarak kullanılmaktadır. SN42'nin her bir PKS BGC'sinden sentezlenmesi beklenen SM'ler PRISM aracı ile analiz edilmiş ve kimyasal yapılarına ait SMILE verileri SwissTarget Prediction'la hedef molekül ve yolların tanımlanmasında kullanılmıştır. Sonuç olarak bu yeni BGC'lerden sentezlenmekte olan yeni SM'lerin anti-kanser etkinlik göstermesi kuvvetle muhtemeldir. Genomik analiz sonucu Crossiella sp. SN42 tarafından sentezlenebilecek metabolitlerin kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivite gösterebileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Sitotoksikite, Genomik, Biyoteknoloji, Sekonder Metabolit, Biyosentetik Gen Kümesi, Aktinobakteri

1. GİRİŞ ve LİTERATÜR BİLGİSİ

Crossiella sp. SN42 (SN42), TÜBİTAK tarafından desteklenen 2209-A projesi (1919B012003031, Yeda KELEŞ) kapsamında antifungal direnç testleri yapılan ve tüm genom dizilemesi sonucu yeni tür olduğu tespit edilen, Actinobacteria üyesi bir mikroorganizmadır. Actinobacteria üyeleri aerobik, Gram-pozitif bakterilerdir (19). Toprak başta olmak üzere çeşitli habitatlarda bulunmakta ve doğada yaygın bir dağılım göstermektedirler (26). Actinobacteria üyelerinin en karakteristik özelliği, başta antibiyotikler ve enzimler olmak üzere, sekonder metabolitlerin (SM) geniş bir bölümünü üretme potansiyeli taşımasıdır. SM'ler, bir organizmanın metabolik aktivitesinin bir parçası olarak üretilen ancak büyüme veya çoğalma için gerekli olmayan doğal bileşiklerdir (25). SM'ler organizmaya belirli bir fayda sağlamak için sentezlenir. Organizmanın komşu organizmalarla etkileşime girmesi, stresin üstesinden gelmesi, besin elde etmesi ve kommensalleriyle rekabeti için gereklidir (23). Güncel biyolojik çeşitlilik modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarla, Dünyanın yaklaşık 1 trilyon mikrobiyal

türe ev sahipliği yaptığı öngörülmüştür. Bu denli büyük bir mikrobiyal rezerv içerisinde, bazı bakterilerin önemli terapötik özelliklere sahip metabolitler üretme potansiyeli taşıdığı öngörülmektedir. Bu bağlamda, son yıllarda *Actinobacteria* üyesi yeni bir türün keşfi yeni bir SM ya da yeni bir biyofarmasötik ile eşdeğer kabul edilmektedir (11,28,29,31).

Literatüre her yıl binlerce yeni *Actinobacteria* üyesi kazandırılmaktadır. Buna rağmen aktinobakterilerin sadece %1'i kültürlenmiştir. Bu da biyolojik olarak aktif metabolitlerin tanımlanması için keşfedilmemiş habitatlardan *Actinobacteria*'ların ve diğer bakteri türlerinin biyoprospektif olarak araştırılması ihtiyacını ortaya koymaktadır (5). SN42'nin üyesi olduğu *Crossiella* cinsi, nadir aktinobakteri cinslerinden biridir ve yalnızca 2 üyesi vardır. Bu da özellikle SN42'yi biyoteknolojik olarak önemli kılmaktadır.

Sekonder metabolitler biyosentetik gen kümeleri (BGC'ler) tarafından üretilir. BGC'ler ile yapılan çalışmalar amaçlarına göre iki ana kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar; Şifreli BGC'lerin İşlevlerini Anlamak ve BGC'lerin Ürünü Yüksek Verimde Elde Etmek'tir. Her kategorinin temel ama aynı zamanda kritik adımı, gen kümelerinin aktivasyonudur. Aktinobakterilerde SM üretimini ve dolayısıyla aktivasyon mekanizmalarını etkileyen birçok faktör vardır. Şifreli gen kümeleri laboratuvar kültürü koşulları altında sessizdir, bu nedenle yetiştirme koşullarını değiştirmenin gen kümelerini aktive etmenin bir yolu olabileceği düşünülmektedir. Öte yandan, sekonder metabolizma yaşam döngüsünün aşamaları ile kesinlikle ilişkilidir. Farklılaşma sürecinde yapılan herhangi bir manipülasyon, BGC'lerde büyük bir aktivasyon potansiyeline sahiptir. Basit morfolojik değişikliklerin bile antibiyotik üretimini etkilediği bilinmektedir. Tüm bu faktörler ve değişkenlikler göz önünde bulundurulduğunda, daha önce birçok farklı aktivasyon yöntemi tanımlanmıştır. Yetiştirme koşullarının değiştirilmesi, stres yanıtının indüklenmesi, genetik manipülasyonlar; heterolog konakçılarda BGC'lerin ekspresyonu, rastgele mutagenез, gen ekspresyonunun düzenlenmesi, ribozomal mühendislik bunlardan birkaçıdır.

Doğal ürünlerin biyosentezi tipik olarak biyosentezlerinden sorumlu olan ayrı bir korunmuş enzim seti gerektirmektedir. Spesifik kodlama genleri, bu sınıfın BGC'lerinin saptanması için temel olarak kullanılmaktadır. NRP sentetazlar (NRPS) ve PKS sentetazların (PKS'ler) büyük çoklu enzim kompleksleri tarafından sentezlenen, ribozomal olmayan peptitler (NRP) ve poliketitlerdir (PKS) ve temel 2 metabolit sınıfını oluştururlar. Bu iki BGC sınıfı, en bilinen antibiyotikleri kapsamaktadır. PKS modüllerinin temel organizasyonu domain sırasına göre; ketosentaz domaini, açıl transferaz domaini ve açıl taşıyıcı protein domaininden oluşmaktadır. Ribozomal olmayan peptid sentazlarda (NRPS) olduğu gibi, final PKS modülünde ürün sentezi bir tiyoesteraz domaini ile sonlanmaktadır (3). Global ölçekte büyük sıklıkta kullanılan antibiyotiklerin birçoğu PKS'ler tarafından üretilmektedir (14). Çoğu poliketid tıbbi olarak yararlı biyoaktivitelere sahiptir ve antibiyotik, immünoşüpresan, antiparazitik ve antikanser bileşik olarak kullanılır. Bilinen bakteriyel poliketidlerden; T1PKS'ler çok fonksiyonlu enzimler olup, modüller şeklinde organize olmuşlardır. Modüllerden her biri tekrarlı olmayan aktiviteye sahip olup bir poliketid zincir uzamasından sorumludur. T1PKS'ler, kimyasal olarak çeşitli poliketidlerin sentezinden sorumludur ve bilinen son ürünlerinin üçte biri biyofarmasötik olarak kullanılmaktadır. T2PKS'ler sıklıkla multienzim kompleksleri olup tipik olarak aromatik antibiyotiklerin biyosentezinde rol almaktadırlar (33). NRPS enzim sistemi tekrarlanan modüllerden meydana gelmiştir (37). Her bir modül farklı domainler içermektedir ve bu domainler de çeşitli katalitik aktiviteye sahiptir. Tipik bir modül yaklaşık 1000 amino asitten oluşmaktadır (24,36). Bir modül peptid sentezi sırasında substrat seçiminden peptid bağı oluşumuna kadar gerçekleşen reaksiyonlardan sorumludur. Bu reaksiyonlar; seçilen substratın tanınması, substratın aktivasyonu, aktive olmuş substratın tiyoester oluşturması ve sonrasında peptid bağının oluşmasıdır. Gerçekleşen reaksiyonlar, özelleşmiş domainlerin uyumlu koordinasyonu sonucu meydana gelmektedir (39).

Sekonder metabolitler sahip oldukları özel kimyasal yapıları ve biyolojik aktivitelerinden dolayı ilaç araştırmalarında öncül madde olma niteliğine sahiptirler. Geçtiğimiz 20 yılda doğal ürün keşif çalışmalarındaki gerilemenin en önemli nedeni geleneksel tarama stratejilerin yetersiz kalarak daha önce bulunmuş bileşiklerin tekrar bulunması ve mikroorganizmalardaki biyosentetik potansiyelin tespit edilememesidir. Bu nedenle geliştirilen doğal bileşik tarama programları ve biyoinformatik araçlar, aktinobakteriler tarafından üretilen biyolojik olarak aktif metabolitlerin keşfi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu sayede, ticari önemi olan ve biyosentetik sistemleri hakkında çok az bilgiye sahip olunan, oldukça fazla sayıda bileşiğin biyosentez mekanizmaları ile genetik organizasyonlarının tanımlanmasında çok büyük

gelişmeler meydana gelmiştir (3).

Biyosentetik potansiyeli ortaya çıkarmak için SM'lerin sentezinde görevli olan genlerin araştırılması farklı taksonomik gruplarda ve özellikle aktinobakterilerde denenmiştir (2,3). Yapılan çalışmalar sonucu mevcut doğal biyoaktif bileşiklerin üçte ikisinin aktinobakteriler tarafından üretildiği belirlenmiştir. Aktinobakteriler sağlıktan tarıma kadar pek çok alanda kullanılan ve ticari değeri olan organizmalardır (3). Mikrobiyal SM'ler, antibiyotiklerin üretiminde en büyük paya sahiptir. Günümüzde kullanılan antibiyotiklerin %80'i aktinobakteriler tarafından üretilmektedir (18). SM ve türevleri düşük toksisite ve yan etkileri nedeniyle antibiyotik ve antikanser ilaçlarının tasarımında önem kazanmıştır (29). Son 20 yılda FDA onaylı ilaçların yaklaşık üçte birini SM'ler ve türevleri oluşturmaktadır. SM'ler kanser koşullarını tedavi etmekte, hafifletmekte kullanılan hücre proliferasyonu ve döngüsü, kanser hücresi göçü ve istilası, apoptoz, otofaji ve anjiyogenez gibi biyolojik yolları etkileyebilir.

Günümüzde antibiyotik keşif çalışmalarının en güncel yöntemlerinden biri mikroorganizmaların genom dizilerinde bulunan genlerin veya gen kümelerinin incelenmesidir. DNA dizilimi maliyetlerinin de ucuzlamasıyla araştırmacılar yönlerini genetik taramalara çevirmiştir. Mikrobiyal metabolitlerin biyosenteziyle ilişkili genlerin PCR ile taranması mikroorganizmaların özellikle de aktinobakterilerin biyosentetik potansiyelini ve aynı yapısal iskeleti taşıyan bileşiklerin kimyasal çeşitliliğini ortaya çıkarmaktadır (3,38). Bu yeni yaklaşıma göre antibiyotik biyosentezindeki karakteristik genleri tespit etmek için PCR oligonükleotidlerinin tasarımı, o antibiyotik sınıfının sentezine özgü bir gene dayanmalıdır. Ayrıca, hedef genin ürünü, çekirdek antibiyotik yapısının sentezinde yer almalıdır, böylece PCR primerleri, bu antibiyotik sınıfı için evrensel olacaktır (17). Glikopeptid antibiyotikleri aktinobakterilerden elde edilen, Gram-pozitif enfeksiyonlara karşı klinikte 50 yıldan uzun bir süredir kullanılan ve diğer antibiyotiklere kıyasla en az dirence maruz kalmış, oldukça değerli antibiyotiklerdir.

Antibiyotik araştırmalarında yeni glikopeptidlerin keşfedilme olasılığının diğer doğal ürünler ile karşılaştırıldığında oldukça düşük olduğu bazı çalışmalarla ortaya konmuştur (5,38). Antibiyotik üretici organizmalar ürettikleri antibiyotiklerin etkilerinden kurtulmak için özel bir direnç mekanizmaları geliştirirler. Antibiyotik biyosentez genleri, genomda, tipik olarak biyosentez ve dirençlilik genlerini içeren kümeler halinde bulunmaktadır. Bulunma frekansı düşük olan güçlü antibiyotiklerin iskelet yapılarındaki korunmuş spesifik genleri binlerce aktinobakterinin genomunda genetik olarak taramak oldukça güçtür. Bunun yerine antibiyotik üretici organizmaların direnç mekanizmalarından faydalanarak istenilen antibiyotik sınıfını bulma olasılığını arttırmak mümkündür (12, 38).

Aktinomisin D; Wilms tümörü, koryokarsinom, testis kanseri, Ewing sarkomu ve rabdomiyosarkom gibi insan malignitelerinin tedavisi için tek bir ajan olarak veya diğer ilaçlarla kombine olarak kullanımı onaylanmış bir aktinobakteri kaynaklı metabolittir. Bleomisinler; skuamöz hücreli kanserler, melanom, yumurtalık kanseri, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomaların tedavisinde kullanılan aktinobakteri kaynaklı bir grup glikopeptit bazlı antitümör antibiyotiktir (22). Doksorubisin; meme, endometriyum, gastrik, karaciğer, yumurtalık, böbrek, baş ve boyun, lösemiler, lenfomalar, multipl miyelom ve çocukluk çağı kanserleri gibi çeşitli insan malignitelerinin tedavisi için onaylanmış olan aktinobakteri kaynaklı bir metabolittir. Epothilon (İksabepilon); kapesitabin kombinasyonu, daha önce taksan ve antrasiklin bazlı ilaçlarla tedavi edilen ilerlemiş üçlü negatif meme kanseri hastalarında progresyonsuz sağkalımı uzatmada ve objektif yanıt oranını iyileştirmede tek başına kapesitabinden daha etkili olduğu bulunmuştur. Epoksomisin, lineer peptid yapısında aktinobakteri kaynaklı bir metabolittir. B16 melanomuna karşı güçlü büyüme baskılayıcı etkiler ve P388 fare lösemisine karşı etkili aktivite göstermiştir. Pentostatin, aktinobakteri kaynaklı purin nükleozid analogu bir metabolittir. Pentosatin, tüylü hücreli lösemi tedavisinde kullanılır ve hastalarda genel/nüksüz sağkalım ve ikinci maligniteler üzerine kanıtlanmış etkileri vardır. Mitomisin C, antitümör ve antifibrotik aktivite gösteren aktinobakteri kaynaklı bir metabolittir. Meme kanseri, pankreas kanseri, küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda diğer standart kemoterapötik ajanla kombine tedavisi onaylanmıştır. Yaygın kullanılan bu 6 metabolit dışında; Androprostamin A ve B, Azinomisinler A ve B, Brartemisin, Bezerramisin A-C, Karminomisin I, Chandirananimisin, Elloksazonlar A ve B, Kedarsidin, Kigamisin A,D ve E, Lemonomisin, Tiyokoralin, Verukopeptin başta olmak üzere 35 kadar antikanser aktivitesi çalışılmış aktinobakteri kaynaklı metabolit belirlenmiştir (22).

2. YÖNTEM

2.1. Ön Çalışmanın Metodolojisi

2.1.1. Mikroorganizmaların Aktifleştirilmesi

Ön çalışmada (2209-A/1919B012003031, Yeda KELEŞ) kullanılan tüm izolatları, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü laboratuvarından temin edilmiştir. Kullanılan izolatlar; farklı zamanlarda, farklı çevresel örneklerden izole edilmiştir. İzolatlar steril %20'lik gliserol (v/v) stok çözeltisi içinde 2 ml'lik ependorflarda ve -20°C'de muhafaza edilmiştir.

Bu çalışmada farklı lokalitelerden izole edilmiş olan toplam 80 izolat aktifleştirilmiştir. Her bir izolat 2 ayrı besiyerinde 2 ayrı petriye ekilmiştir. Bu aşamada TYG ve N-Z-Amin besiyerleri kullanılmıştır. Ekim sonrası petriler, 28°C sıcaklıkta 4-6 gün inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonrasında iyi gelişim gösteren izolatlar seçilmiştir. Bu aşamada ilk etapta, toplam 36 izolat seçilmiştir. Seçilen izolatlar iyi geliştiği belirlenen besiyerinde (GYM veya N-Z Amin), 2 petriye pasajlanmış ve 28°C'lik inkübatörde inkübasyona bırakılmıştır. Aynı işlem 10. gün sonunda gelişme gösteren 20 izolat için de tekrarlanmıştır. 2 haftalık bekleme sonrası her iki besiyerinde de aktifleşmeyen 24 izolat ileri çalışmalarda kullanılmamıştır.

Pasajlanan izolatlar gelişim hızlarına göre 20'şerli gruplanarak sıvı besiyerine çift tekrarlı ekilmiştir. Bu aşamada ISP2 besiyeri kullanılmıştır. 50 ml'lik erlene 25 ml, 100 ml'lik erlene 30 ml besiyeri hazırlanmıştır. İzolatlar steril öze veya steril kürdan yardımıyla erlenlere inoküle edilmiş, 28°C, 150 rpm'de çalkalamalı inkübatörde inkübasyona bırakılmıştır. Ortalama 4-6 günlük inkübasyon sonrası, yoğunluk ve bulanıklık değişimi gözlenen gelişmiş izolatlar gruplar halinde sıralanarak ileriki çalışmalarda kullanılmıştır. ISP2 besiyerinde gelişme göstermeyen 25 izolat ileri aşamalarda kullanılmamış, çalışmaya 30 izolat ile devam edilmiştir.

2.1.2. Antifungal Aktivitenin Belirlenmesi

Sıvı besiyerinde gelişen 30 izolatın patojenlere karşı etkinliği değerlendirilmiştir. Kullanılan patojenler: *F. Culmorum*, *F. Graminearum*, *A. Alternate* ve *R. Cerealis*. Tüm patojenler Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) ve Nutrient Agar (NA) besiyerlerine yayma plak yöntemiyle inoküle edilmiştir. İzolatların bitki patojeni funguslara karşı inhibe edici etkisi agar-kuyucuk difüzyon testi ile analiz edilmiştir. Petrilerdeki agar üzerinde 6 mm çapında kuyucuklar açılmıştır. Bu aşamada her bir petriye 5 veya 6 kuyucuk açılmış, kuyucuklar aynı biçimde tüm petriler için numaralandırılmıştır. Her izolat için test farklı zamanlarda gerçekleştirilen 2 tekrarlı yapılmıştır. Her bir kuyucuk, 20 µl izolat süspansiyonu ile doldurulmuştur. Petriler bakteriler için 24 saat, funguslar için 48 saat, 25°C'de inkübe edilmiştir. Inkübasyon sonrası, inhibisyon zonları siyah zemin üzerinde ölçülmüştür. Bu aşamada pozitif kontrol olarak funguslar için nystatin kullanılmıştır.

2.1.3. Tüm Genom Dizileme

Antimikrobiyal aktivite sonucuna göre biyoaktivitesi yüksek olan 4 izolatın tüm genomu hizmet alımı kapsamında MicrobesNG (Birmingham, UK) firmasına diziletilmiştir. İlk olarak firmadan transfer tüpleri temin edilmiştir. Organizmalar üretici protokolüne göre hazırlanmış ve tüplerle İngiltere'ye geri kargolanmıştır. Yaklaşık 7 haftalık bekleme sonrasında genom dizisi elde edilmiştir. Düşük kaliteli diziler ve adaptörler Trimmomatic 0.30 programı (9) ile temizlendikten sonra dizi okumaları Unicycler version: v0.4.8 programı (40) ile birleştirilerek tüm genom dizileri elde edilmiştir. Her bir organizma için tüm genom dizisi NCBI veri tabanına kaydedilmiş ve her biri için erişim numarası alınmıştır. *Crossiella* sp. SN42 bu dört organizmadan biridir.

2.2. In Silico Analizlerde Kullanılan Biyoinformatik Araçlar

Crossiella sp. SN42'nin patojenlere karşı gösterdiği antifungal direnç *in vitro* olarak kanıtlandıktan sonra *in silico* olarak genom madenciliği yapılmıştır. Bu amaçla genomu ve genom temelli sekonder verileri, 6 biyoinformatik araçla analiz edilmiş (TYGS, AntiSMASH, RAST, ARTS, PRISM, SwissTarget Prediction) ve biyosentetik gen kümeleri (BGC) taranmıştır.

2.2.1. RAST Anotasyon Sunucusu

RAST sunucusu (Rapid Annotation using Subsystem Technology/Subsystem Teknolojisini Kullanan

Hızlı Anotasyon Sunucusu), protein kodlayan genler ya da RNA'lar gibi verilerin genomik özelliklerini tanımlamak ve işlevlerine dair anotasyon yapmak için üretilmiş bir araçtır. Son zamanlarda, RAST'ı daha kullanışlı bir araştırma aracı haline getirmek ve biyoinformatikteki gelişmelere ayak uydurmak için, hem özelleştirilebilir hem de genişletilebilir bir RAST sürümü oluşturulmaya çalışılmıştır (10). Bu bağlamda RAST 2.0 sürümü 2008 yılında bakteriyel ve arkeal genomları açıklamak için oluşturulmuştur. Bu araç genlere ait fonksiyonların yüksek kalitede değerlendirilmesini hedeflemektedir. RAST sunucusunun arayüzü FASTA (*.fna) formatındaki girdileri desteklemektedir. RAST kullanıcıları, FASTA formatında bir genom verisi yüklendiğinde o genoma ait hızlı bir anotasyon imkânı sağlamaktadır. Bahsi geçen anotasyon sonucunda genlerin subsystem'lar şeklinde haritalanması ve metabolik bir rekonstrüksiyona uğratılması amaçlanmaktadır. Bu hizmet yüklenen genomun, sunucusunun veritabanında depolanan diğer genom bilgileriyle karşılaştırılması temeline dayanmaktadır. Normal şartlarda, verimli kabul edilen tam bir anotasyon 12-24 saat içinde tamamlanmaktadır (4). RAST 2.0 sürümü, bir günde 50 ila 100 genom büyüklüğü arasında genom verisi işleme kapasitesine sahiptir. Bugüne kadar, dünya çapında 12 bini aşkın kullanıcı tarafından, RAST sunucusunu kullanarak 60 binden fazla farklı genom için anotasyon gerçekleştirilmiştir. Bu noktada SEED veritabanı ile RAST'ın entegrasyonundan bahsetmek gerekmektedir. RAST'ın anotasyon analizlerinin doğru ve tutarlı oluşu, büyük ölçüde subsystem olarak kullanılan SEED veri tabanından kaynaklanmaktadır. SEED dünya çapında çok sayıda bilim insanı tarafından gen fonksiyonlarını tahmin etmek ve yeni yollar keşfetmek için kullanılmaktadır. SEED, biyoinformatik araştırmaları için güçlü bir veri tabanı olmasının yanında, işlevsel olarak ilişkili protein ailelerinin koleksiyonları ve bunlardan türetilmiş FIGfam'lerini (protein aileleri) de depolamaktadır (27).

2.2.2. antiSMASH Sunucusu

antiSMASH sunucusu (Antibiotics and Secondary Metabolite Analysis Shell/Antibiyotik ve Sekonder Metabolit Analiz Kabuğu), bakteriyel ve fungal genomlarda yer alan SM gen kümelerinin genom çapında anotasyon ve analizine olanak sağlayan bir sunucudur. Günümüzde dünya çapında çok sayıda bilim insanı tarafından, analiz edilmek istenen genomda yer alan biyosentetik gen kümelerini (BGC'ler) tanımlamak için yaygın olarak kullanılan antiSMASH, ilk olarak 2011 yılında kullanıcıların erişimine sunulmuştur (7). antiSMASH, bilinen tüm SM gen kümelerini hızlı ve güvenilir bir biçimde algılama yeteneğindedir. Veritabanında hali hazırda 3 binden fazla tamamlanmış bakteri genomu için gen kümelerini içermektedir (8). Bunun yanında BGC'lerin kendi aralarında gerçekleştirebilecekleri potansiyel etkileşimleri ve bu etkileşimler sonucu oluşabilecek ürünlerin kimyasal yapılarını yüksek doğrulukta tahmin etme yeteneğine de sahiptir antiSMASH sadece gen kümelerini tespit etmekle kalmamakta, aynı zamanda detaylı dizi analizi de sunmaktadır. SM gen kümeleri oldukça modülerdir ve genleri evrim sürecinde sıklıkla bir gen kümesinden diğerine aktarılmaktadır (13,15). antiSMASH sunucusu sahip olduğu geniş SM gen kümesi veritabanı sayesinde, yüklenen genom için karşılaştırmalı bir analiz çıktısı sağlayabilmekte, yüklenen genom verisi ile veritabanında yer alan diğer gen kümeleri arasındaki evrimsel benzerlikleri saptayarak görselleştirebilmekte, genlerin ve operonların fonksiyonlarını homoloji bakımından analiz ederek hızlı bir şekilde tespit edebilmektedir. Ayrıca antiSMASH, yardımcı genlerin işlevlerini tahmin ederek onları sınıflandırabilmekte ve her bir gen için filogenetik ağaç oluşturabilmektedir (21).

2.2.3. ARTS Analiz Aracı

ARTS sunucusunun (The Antibiotic Resistant Target Seeker/Antibiyotiğe Dirençli Hedef Arayıcı) güncel versiyonu olan 2.0 sürümü, 2017 yılında kullanıcıların erişimine sunulmuştur (1). Kullanıcılar; Genbank, FASTA ve EMBL formatında tüm genomların veya gen kümelerinin DNA dizilerini araca yükleyebilmektedir. Bunlar dışında geçerli bir NCBI erişim numarası veya antiSMASH iş kimliği de genom verilerinin doğrudan alınmasında kullanılabilir. ARTS analizinde ilk basamak, antiSMASH sunucusu yardımıyla biyosentetik gen kümelerini (BGC'leri) tanımlamak, bilinen direnç modellerini ve çekirdek genleri tespit etmektir (16,20). Analiz, tanımlanan çekirdek ve direnç genlerinin, BGC'ler içinde konumlarının belirlenmesi için taranması ile devam etmektedir. Son olarak çekirdek genler horizontal gen transferi (HGT) tespiti için taranmaktadır. Analiz sonucunda BGC yakınlığı, gen duplikasyon sayısı ve HGT sayısının da yer aldığı toplu bir çıktı oluşturulmaktadır. ARTS sunucusu kullanıcıya, antibiyotik üretme potansiyeline sahip bakteri suşlarını tahmin etme olanağı sağlamaktadır.

2.2.4. PRISM Analiz Aracı

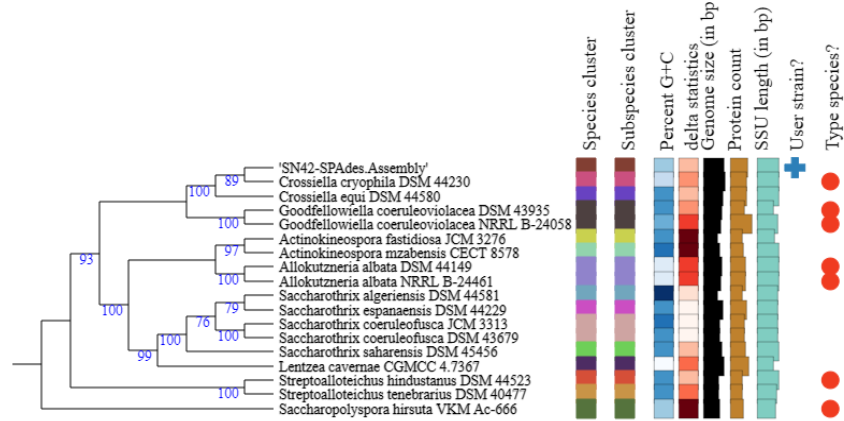
PRISM 4 sunucusu (Prediction Informatics for Secondary Metabolomes/Sekonder Metabolomlar için Öngörü Bilişimi) klinik kullanımda olan tüm bakteriyel antibiyotik sınıfları da dâhil olmak üzere, genomik olarak kodlanmış antibiyotiklerin kimyasal yapılarının tahmininde kullanılan kapsamlı bir sunucudur. PRISM; FASTA ve GenBank formatındaki, 50 MB'a kadar dosyaları kabul etmektedir. Sunucu arayüzü yalnızca binden fazla contig içeren dizi dosyalarını kabul etmekte ve uzunluğu 500 nükleotidin altında olan contigler ayıklanmaktadır (35). Kimyasal yapı tahmininin doğruluğu, kodlanmış moleküllerin potansiyel biyolojik aktivitesini tahmin etmek için kullanılan makine öğrenimi yöntemlerinin (machine-learning methods) başarısına bağlıdır. PRISM'le; kültüre edilmiş izolatlar ve metagenomik veri kümeleri, SM biyosentezi bakımından grafiklendirilmektedir. PRISM bu basamakta 10 binden fazla bakteri genomundan oluşan bir koleksiyon kullanmaktadır (34). Bu koleksiyon, 479 gizli Markov modelinden oluşmaktadır. Doğal ürün biyosentezi ve direnci ile ilişkili enzim alanları varsayılan biyosentetik gen kümeleri halinde gruplandırılmaktadır. Sunucu trans-etkili asiltransferaz veya adenilasyon alanlarının olasılığını hesaba kattıktan sonra, biyosentetik olarak makul görünen açık okuma çerçevesi (ORF/open reading frame) permütasyonları üretmektedir. Monomerler; adenilasyon, asiltransferaz ve asil-adenilasyon bölgeleri için gizli Markov modellerinin kütüphaneleri ile tanımlanmaktadır. Ardından tanımlanan genetik bilgiler doğrultusunda doğal ürün iskelelerinin kombinasyonel bir kütüphanesini oluşturulmaktadır. Bu basamakta 57 sanal tepkime içeren bir kütüphane kullanılmaktadır. Algoritma, varolan doğal ürünlere yakın bir eşleşme elde edebilmek adına biyosentetik olarak tutarlı enzim substratlarının tüm kombinasyonlarını listeleyecek biçimde dizayn edilmiştir. Tahmin edilen kimyasal yapılar kümesi, bilinen doğal ürünleri kemiinformatik olarak dereplike etmek için 21 neredeyse 50 bin doğal ürün içeren bir veri tabanı ile karşılaştırılmaktadır. Aynı bir dereplikasyon algoritması, bu varsayılan kümeleri 587 sıralanmış biyosentetik gen kümesinden oluşan bir veritabanıyla karşılaştırmaktadır (34).

2.2.5. Swiss TargetPrediction Aracı

Swiss TargetPrediction (İsviçre Hedef Tahmini), küçük moleküllü protein hedeflerini tahmin etmek için sezgisel bir arayüz kullanan yeni nesil bir web sunucusudur. 2014 yılında kullanıcıların erişimine sunulmuştur. Sunucu arayüzü, sorgulanacak moleküle ait bilgilerin SMILES formatında veya ChemAxon aracılığıyla 2D çizimlerle sunucuya girilmesine olanak sağlamaktadır. ChemAxon kullanıcılara, "javascript" tabanlı bir moleküler düzenleyici kullanılarak 2D olarak çizim yapma imkânı tanımaktadır. SwissTargetPrediction'da tahminlerin yapılması istenen organizma seçilebilmektedir. Sunucunun mevcut sürümü kullanıcıların; insan, fare, sıçan, inek ve at olmak üzere beş organizma arasından seçim yapmasına izin vermektedir. Arayüzde varsayılan organizma insandır. İlk basamakta, girilen SMILES bilgisi geçerli bir kimyasal yapıya karşılık geliyor mu bu kontrol edilmektedir. Eğer yapı doğruysa, sorgu molekülü ile veritabanında yer alan tüm ligandlar arasındaki benzerlik (hem 2D hem de 3D) olarak hesaplanmakta ve her hedefin puanı, en benzer ligandlarla birleştirilmiş 2B ve 3B benzerlik değerlerinden türetilmektedir. Sonuç sayfasında yer alan analiz çıktısında, tahmin edilen hedefleri ortak adlarıyla birlikte GeneCards (32), UniProt (48) ve ChEMBL (6) listelemektedir. Hedefler, sorgu molekülü baz alınarak puanlarına göre sıralanmaktadır. Hedef molekül sınıfları çıktının son sütunda yer almaktadır. Çıktı sayfasının sağ üst köşesinde yer alan pasta grafiği, tahmin edilen hedefler arasında bulunan farklı hedef sınıflarına ait özeti göstermektedir. Hedef puanlardan elde edilen olasılık beşinci sütunda yer almaktadır. Sonuç olarak SwissTargetPrediction, İsviçre Biyoinformatik Enstitüsü'nün bilgisayar destekli ilaç tasarımı için çevrimiçi araçlar sağlamaya yönelik gerçekleştirdiği, önemli bir girişiminin parçasını oluşturmaktadır (41). Sunucu arayüzünün düzenli olarak güncellenmesi ve ona yeni organizmalar eklenmesi planlanmaktadır. Bu sayede kullanıcılara, çok sayıda biyoaktif küçük molekül için yeni hedefleri tahmin etme olanağı sağlanacaktır.

3. BULGULAR

3.1. Ön Çalışmaya Ait Bulgular



Şekil 1. SN42'nin 16S rDNA gen dizisi tabanlı filogenetik ağacı (TYGS)

SN42 izolatının genom-temelli filogenetik analizi TYGS sunucusunda yapılmıştır. Bu bağlamda <70'den küçük DNA-DNA hibridizasyon düzeyine (dddH(d4)=%33.4) sahip olduğu ve *Crossiella* cinsi için yeni bir tür olduğu tespit edilmiştir. En yakın iki akrabası *C. cryophila* ve *C. equi*'dir. SN42 yaklaşık 9.7 milyon baz çifti uzunluğunda bir genoma sahip olduğu belirlenmiştir. DNA'sının G+C içeriği %71,4 mol olarak hesaplanmıştır. Tüm genom dizisi NCBI veri tabanına, [JAMHIV000000000](#) ID'si ile kaydedilmiştir.

Tablo 1. SN42'nin genom bilgileri (RAST)

Özellik	SN42
Boyut (bp)	9.719.92
Protein Kodlayan Dizi	8995
RNA Sayısı	53
DNA G+C İçeriği (% mol)	71,4
N50	207720
L50	18

Agar-kuyucuk difüzyon testi sonucunda *F. Culmorum*'a karşı ortalama ~13,6 mm, *F. Graminearum*'a karşı ortalama 10,6 mm, *A. Alternate*'a karşı ortalama 24 mm ve *R. Cerealis*'e karşı ortalama 12 mm zon oluşturduğu ölçülmüştür.

Tablo 2. Agar-kuyucuk difüzyon testi sonuçları (24/72 saatlik)

İzolat Adı	Patojen Adı	Zon Çapı (mm)			
		1.Test	2.Test	3.Test	Ortalama
SN42	<i>F. culmorum</i>	12	15	14	~13,6
		mm	mm	mm	mm

İzolat Adı	Patojen Adı	Zon Çapı (mm)			
		1.Test	2.Test	3.Test	Ortalama
(+) Kontrol	<i>F. graminearum</i>	11 mm	11 mm	10 mm	10,6 mm
	<i>A. alternate</i>	22 mm	26 mm	24 mm	24 mm
	<i>R. cerealis</i>	11 mm	13 mm	13 mm	12 mm
	<i>F. culmorum</i>	24 mm	23 mm	23 mm	~23,3 mm
	<i>F. graminearum</i>	34 mm	32 mm	34 mm	~33,3 mm
	<i>A. alternate</i>	32 mm	28 mm	32 mm	~30,6 mm
	<i>R. cerealis</i>	30 mm	23 mm	23 mm	~25,3 mm
	<i>F. graminearum</i>	34 mm	32 mm	34 mm	~33,3 mm
	<i>A. alternate</i>	32 mm	28 mm	32 mm	~30,6 mm
	<i>R. cerealis</i>	30 mm	23 mm	23 mm	~25,3 mm
	<i>F. graminearum</i>	34 mm	32 mm	34 mm	~33,3 mm
	<i>A. alternate</i>	32 mm	28 mm	32 mm	~30,6 mm

3.2. In Silico Analizlere Ait Bulgular

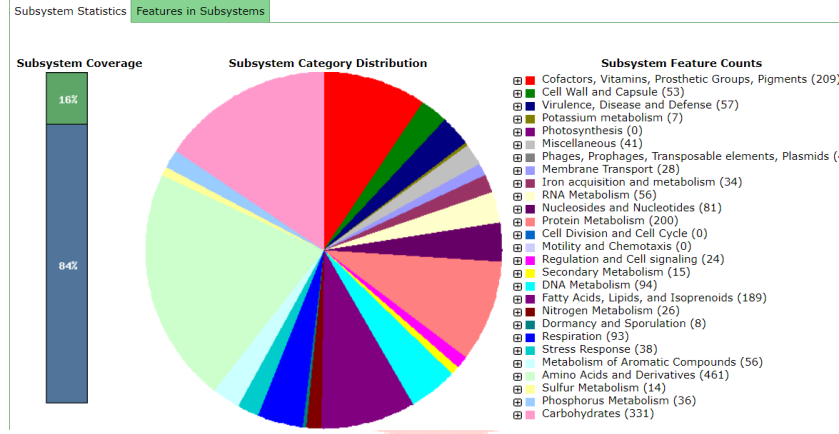
Bir aktinobakteri genomundaki BGC kümelerinin sayısının, her organizmanın geleneksel laboratuvar fermantasyonu yoluyla izole edilen metabolitlerin sayısından 10 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Standart kültür koşulları altında sessiz (kriptik) kalan biyosentetik kümelerin çoğu, biyoaktif SM keşfi için cazip hedefler haline gelmiştir. Bu amaçla SN42'nin genomu antiSMASH sunucusuyla analiz edilmiştir.

Identified secondary metabolite regions using strictness 'relaxed'					
Region	Type	From	To	Most similar known cluster	Similarity
Region 1.1	arylpyrene OF	155,601	197,340	gactamycin OF	57%
Region 1.2	TIPKS OF	255,948	315,969	simocyclonone D8 OF	8%
Region 1.3	terpene OF	428,623	450,350		
Region 1.4	phenazines OF	484,791	505,171	endophenazine A / endophenazine B OF	38%
Region 1.5	other OF, LAP OF	527,243	567,671	arimetamycin B / arimetamycin C / arimetamycin A OF	18%
Region 1.6	lanthipeptide-class I OF	611,809	636,277		
Region 2.1	NRPS OF, TIPKS OF	8,336	166,554	mesoabysomicin / abyssomicin OF	15%
Region 2.2	RIPP-like OF	247,918	258,742		
Region 3.1	T2PKS OF	1	51,602	enterocin OF	70%
Region 4.1	siderophore OF	7,163	20,720	branched-chain fatty acids OF	100%
Region 4.2	terpene OF	37,765	58,826	totipotensamide A / totipotensamide B OF	7%
Region 5.1	lanthipeptide-class I OF	281,522	290,379		
Region 5.1	terpene OF, TIPKS OF	112,649	282,628	67-121C OF	50%
Region 5.1	lanthipeptide-class-II OF, T2PKS OF	221,965	281,328	hedamycin OF	65%
Region 5.1	siderophore OF	146,956	188,164		
Region 9.1	NAPAA OF	297,274	237,150	kangliamycin A / kangliamycin V1 / kangliamycin V2 OF	5%
Region 11.1	redox-cofactor OF	120,647	142,739	kanikadin C OF	26%
Region 12.1	terpene OF	44,814	66,475	brasilicardin A OF	86%
Region 12.2	lanthipeptide-class I OF	132,304	156,049	arseno-polyketide OF	12%
Region 16.1	NAPAA OF, lanthipeptide-class-II OF	2,107	45,640		
Region 16.2	RRE-containing OF	69,112	90,218		
Region 16.3	terpene OF	161,950	186,197	2-methylisobornyl OF	100%
Region 17.1	CDPS OF	162,351	182,806	vazabiolide A OF	8%
Region 18.1	NRPS OF	1	64,671	hyacinth OF	9%
Region 18.2	terpene OF	188,800	207,720	ankarolide OF	8%
Region 19.1	betalactone OF	170,040	199,874		
Region 20.1	TIPKS OF, hgc-RS OF	12,101	63,490		
Region 20.2	terpene OF, NRPS OF	67,810	134,742	coelibactin OF	27%
Region 22.1	NRPS OF, TIPKS OF, transAT-PKS OF	18,127	94,753	senecoumactin I / senecoumactin II OF	21%
Region 23.1	butyrolactone OF	113,003	123,968		
Region 26.1	inhibitor OF	43,466	64,569	fortilicin OF	6%
Region 27.1	lanthipeptide-class-II OF	111,649	134,204		
Region 28.1	CDPS OF	66,890	107,603	cytolide OF	3%
Region 29.1	NRPS OF	72,506	116,591	scaphrolactam OF	8%
Region 30.1	T2PKS OF, oligosaccharide OF, NRPS OF	1	69,742	FD-594 OF	28%
Region 31.1	lanthipeptide-class-II OF	77,665	159,147		
Region 33.1	lassopeptide OF	61,472	84,001	chroclassin F OF	100%
Region 36.1	TIPKS OF, PKS-like OF	1	33,926	hedamycin OF	9%
Region 41.1	NRPS OF	7,372	67,688	amycharin OF	99%
Region 43.1	terpene OF	61,793	82,758	stamycin A OF	18%
Region 45.1	TIPKS OF	16,403	62,921	chloromyxamide OF	10%
Region 57.1	terpene OF	32,252	44,680	geosmin OF	100%

Şekil 3. SN42'nin biyosentetik gen kümelerinin analizi (antiSMASH)

Analiz sonucu 46 BGC üzerinden sentezlenen 24 tip metabolit (Arylpolyene, Betalactone,

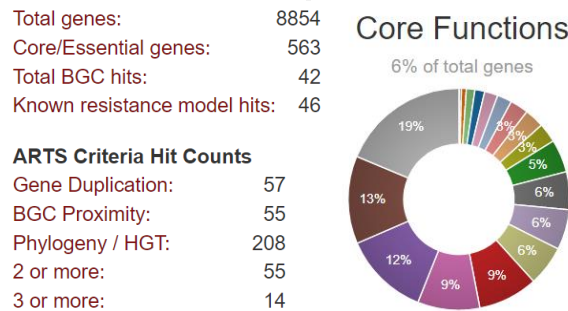
Butyrolactone, CDPS, hglE-KS, Indole, Ladderane, Lanthipeptide-class-I, Lanthipeptide-class-II, Lanthipeptide-class-III, Lanthipeptide-class-V, LAP, Lasso peptide, NAPAA, NRPS, Oligosaccharide, Phenazine, PKS-like, Redox-cofactor, RRE-containing, Terpene, TransAT-PKS, T1PKS ve T2PKS) ürettiği belirlenmiştir. Bu BGC'lerin 18 tanesi literatürde ve veri tabanında yer alan milyonlarca veriyle homoloji göstermeyerek %0 benzerlik oranı vermiştir.



Şekil 2. SN42'nin subsystem bilgileri (RAST)

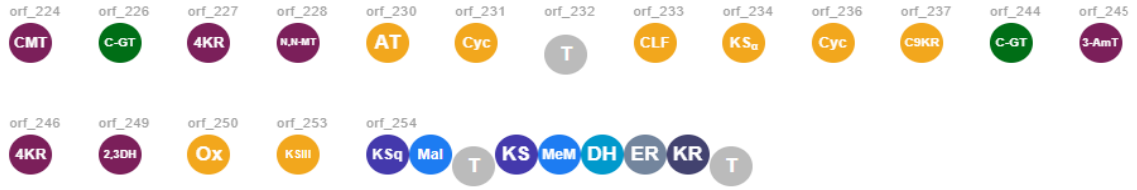
SN42 için RAST anotasyonu ile toplam 319 alt sistem kategorisi listelenmiştir. Sekonder Metabolitler'den sorumlu 15 alt sistem kategorisinden ise 4 tanesinin bakteriyel siostatikler, farklılaşma faktörleri ve antibiyotiklerin üretiminden, 7'sinin bitkisel hormon sentezinden sorumlu olduğu tespit edilmiştir ancak; 4'ü veri tabanına göre alt kategorilendirilememiştir. Virülans, Hastalık ve Savunma'dan sorumlu olan 57 alt sistem kategorisinden 44 tanesi antibiyotiklere ve toksik bileşiklere karşı direnç, 13 tanesi invazyon ve hücre içi dirençle ilişkilendirilmiştir. Stres Yanıtı'ndan sorumlu 38 alt sistem kategorisinden 6'sı ozmotik stres, 15'i oksidatif stres, 8'i detoksifikasyonla ilişkilendirilmişken; 15'i alt kategorilendirilememiştir. Aromatik Bileşiklerin Metabolizması'ndan sorumlu 56 alt sistem kategorisinden 14'ü aromatik bileşiklerin katabolizması için periferik yollar, 40'ı merkezi aromatik ara ürünlerin metabolizmasıyla ilişkilendirilmişken; 2'si alt kategorilendirilememiştir. Ayrıca RNA Metabolizması'yla ilişkili 2, Dormansi ve Sporulasyon'la ilişkili 8, Solunum'la ilişkili 24, Yağ Asitleri, Lipitler ve İzoprenoidler'le ilişkili 43, Nitrojen Metabolizması'yla ilişkili 22, Amino Asitler ve Türevleri'yle ilişkili 6, Sülfür Metabolizması'yla ilişkili 14 ve Fosfor Mekanizması'yla ilişkili 36 veri alt kategorilendirilememiştir.

SN42'nin çekirdek genlerin analiziyle toplam gen sayısı 8854 olarak belirlenmiştir. Total genlerin yaklaşık %6'sının (563 tane) çekirdek genlerden oluştuğu belirlenmiştir. Bu genlerden %9'u (51 tane) sınıflandırılmamış, %5'i (27 tane) sınıflandırılmış ancak fonksiyonu belirlenememiştir. Toplam 42 BGC ve bilinen 46 direnç modeli listelenmiştir. Bunlardan SN42 genomunda 57 gen duplikasyonu ve 208 horizontal gen transferi tespit edilmiştir.



Şekil 4. SN42'nin çekirdek genlerinin tarama sonuçları (ARTS)

PRISM sunucusundaki analizle SN42'ye ait 28 gen kümesi belirlenmiştir. Her gen kümesine ait biyosentetik assembly'ler elde edilmiş ve toplamda 48 açık okuma çerçevesi (ORF'ler) için domainler kategorilendirilmiştir. Bu domainlerin başlangıç ve bitiş sekansları ve skorları elde edilmiştir.



Şekil 5. SN42'nin gen kümelerinden birine (17.) ait biyosentetik assembly örneği (PRISM)

48 ORF için, sentezlenmesi olası moleküllerin yapı tahminleri oluşturulmuştur. Bu tahminler konformasyonel farklara göre çeşitlendirilmiş izomerleri de içermektedir. 3'ü lantipeptid senteziyle ilişkili 5 ORF içeren, 566.241 bp uzunluğundaki 8. kümeden; hepsi lantipeptid senteziyle ilişkili 3 ORF içeren, 509.367 bp uzunluğundaki 11. kümeden; 3'ü poliketid senteziyle ilişkili 18 ORF içeren, 389.778 bp uzunluğundaki 17. kümeden; 1'i lantipeptid ve 2'si tiopeptid senteziyle ilişkili 4 ORF içeren, 218.027 bp uzunluğundaki 23. kümeden sentezlenmesi muhtemel 50'şer moleküle ait yapı tahmini yapılmıştır. 28 kümeden toplamda 202 yapı tahmini gerçekleştirilmiştir.

Bu 202 yapı Swiss TargetPrediction veri tabanında yer alan 370 bin hedef molekül içeren kütüphane verisiyle analiz edildi. Molekül yapılarına ait SMILES verileri 200 karakterin altında olan moleküllerin hedefleri listelendi. Her bir analizle hedef moleküllerin adları, bilinen isimleri, sınıfları ve hedefleme olasılığı hesaplandı.

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*	Known actives (3D/2D)
Neurokinin 1 receptor	TACR1	P25103	CHEMBL249	Family A G protein-coupled receptor		169 / 449
Neurokinin 3 receptor	TACR3	P29371	CHEMBL4429	Family A G protein-coupled receptor		161 / 86
Mu opioid receptor	OPRM1	P35372	CHEMBL233	Family A G protein-coupled receptor		61 / 1249
Ghrelin receptor	GHSR	Q98847	CHEMBL4616	Family A G protein-coupled receptor		29 / 141
Neurokinin 2 receptor	TACR2	P21452	CHEMBL2327	Family A G protein-coupled receptor		40 / 206
Delta opioid receptor	OPRD1	P41143	CHEMBL236	Family A G protein-coupled receptor		83 / 1084
Cathepsin L	CTSL	P07711	CHEMBL3837	Protease		283 / 156
Calpain 1	CAPN1	P07384	CHEMBL3891	Protease		145 / 70
Matrix metalloproteinase 1	MMP1	P03956	CHEMBL332	Protease		90 / 283
Matrix metalloproteinase 8	MMP8	P22894	CHEMBL4588	Protease		27 / 148
Kappa Opioid receptor	OPRK1	P41145	CHEMBL237	Family A G protein-coupled receptor		76 / 217
Matrix metalloproteinase 9	MMP9	P14780	CHEMBL321	Protease		99 / 208
Cholecystokinin B receptor	CKBR	P32239	CHEMBL298	Family A G protein-coupled receptor		393 / 563
Melanocortin receptor 4	MCR4	P32245	CHEMBL299	Family A G protein-coupled receptor		25 / 1102
Matrix metalloproteinase 2	MMP2	P08253	CHEMBL333	Protease		99 / 237

Showing 1 to 15 of 100 entries

Previous 1 2 3 4 5 6 7 Next

Şekil 6. SN42'nin sentezlenmesi muhtemel metabolitinin hedeflediği moleküllere örnek (Swiss TargetPrediction)

4. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalarla, *Actinobacteria* üyesi yeni bir türün keşfi yeni bir sekonder metabolit ya da yeni bir biyofarmasötik ile eşdeğer kabul edilmektedir (11,28-31). Bugüne dek 13 binin üzerinde bakteriyel kaynaktan izole edilen biyoaktif doğal bileşik tanımlanmıştır, bu bakterilerin ilaç keşfi için yeri doldurulamaz bir yeni bileşik kaynağı olduğunu göstermektedir. Literatüre her yıl binlerce yeni *Actinobacteria* türü kazandırılmaktadır. *Crossiella* cinsinin ise yalnızca 2 üyesi var. Tip türü olan *Crossiella cryophila* 1989 yılında izole edilmiş ve diğer tür *Crossiella equi* ise 2001 yılında izole edilmiştir. *Crossiella* cinsi çok sık izole edilebilen bir cins değildir ve nadir aktinobakteri cinslerinden biri olarak anılır. SN42 yeni keşfedilmiş bir mikroorganizma olduğu için daha önce çalışılmamış ve biyoteknolojik potansiyeli araştırılmamıştır.

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların etken maddelerinin, antibiyotiklerin ve enzimlerin primer üreticileri olan BGC'lerin PKS, NRPS, terpen ve indoller gelmektedir. Bu çalışmayla, yeni tür olduğu belirlenen *Crossiella* sp. SN42'nin genomu SM sentezleyen BGC'ler bakımından taranmıştır. SN42'nin sentezlediği metabolitler *in silico* olarak incelendiğinde bu 4 gruba ait BGC'leri bir arada taşıdığı ve toplamda bu 4 tip BGC üzerinden sentezlenen 24 tip metabolit ürettiği belirlenmiştir. Çok ilgi çekici bir biçimde bu BGC'lerin 18 tanesi literatürde ve veri tabanında yer alan milyonlarca veriyle homoloji göstermeyerek %0 benzerlik oranı vermiştir. Aynı zamanda çekirdek 563 çekirdek genin %9'u (51 tane) sınıflandırılmamış, %5'i (27 tane) sınıflandırılmış ancak fonksiyonu belirlenememiştir. Bu da 563 çekirdek genin, 172'si veri tabanındaki verilerle benzerlik göstermeyerek alt kategorilendirilemediği anlamına gelir. Bu BGC'lerden sentezlenmekte olan yeni SM'lerin antikanser, antibiyotik, immünoşüpresan, antiparazitik etki göstermesi öncü *in vitro* çalışmalar ve detaylı *in silico* analizler sonucu kuvvetle muhtemel görülmektedir.

Bu bağlamda *Crossiella* sp. SN42'nin ham ekstraktının elde edileceği ve ardından insan kanser hücre hatlarındaki sitotoksik potansiyelinin değerlendirileceği bir proje planladık. Bu projeye Bakteriyel Kültür, Ham Ekstrakt Eldesi, Hücre Kültürü, Sitotoksikite Analizi, Total RNA İzolasyonu, mRNA İzolasyonu, cDNA Eldesi, Real-Time PCR ve İstatistiksel Analizleri içeren detaylı bir proje dizaynı oluşturduk. *Crossiella* sp. SN42'nin genomik analizleriyle belirlenen yüksek biyoteknolojik potansiyelinin *in vitro* olarak değerlendirilmesiyle birlikte literatüre önemli katkılar sunacağını ve ilerleyen zamanlarda yeni ilaç keşfi çalışmalarına katkı sağlayarak ticari bir çıktı oluşturma potansiyelini öngörmekteyiz.

5. SONUÇ

Gelişen doğal bileşik tarama programları ve biyoinformatik araçlar, aktinobakteriler tarafından üretilen biyolojik olarak aktif metabolitlerin keşfi üzerine umut vaadedici sonuçlar elde edilse de *Crossiella* cinsi üyeleri özelinde büyük bir literatür eksikliği vardır. Son yıllarda gelişen antibiyotik direnci, koronavirüs pandemisi nedeniyle erken evre kanser tanısının azalması, mevcut ilaçların yan etkileri, ileri yaş kanserlerinde sağ kalımı etkileyebilecek doğal yollarla sentezlenebilen biyofarmasötiklere duyulan ihtiyaç gibi pek çok neden göz önünde bulundurulduğunda literatürde doldurulması gereken bir boşluk söz konusudur. Mikrobiyoloji çalışan araştırmacıların literatüre eklediği çıktılar, biyoinformatik analizler ve *in silico* veri madenciliğiyle uğraşan bilim insanları tarafından analiz edilebilir ve sonrasında hücre kültürü ve ekspresyon analizi gibi moleküler biyolojik metodlarla bütünsel bir çıktıya dönüştürülebilir. BGC'leri ve kimyasal ürünlerini keşfetmek, karşılaştırmak ve kataloglamak için çok sayıda biyoinformatik araç ve veri tabanı geliştirilmiştir. Tamamen yeni biyosentetik yolların ve doğal ürün sınıflarının yalnızca biyoinformatik yöntemler ile keşfedilmesi yeni ve zor bir yaklaşım olsa da, gelişen teknolojiyle klinik çalışmalara yön verecek isabetli tahminler yapmak mümkündür.

6. KAYNAKÇA

1. ALANJARY, Mohammad, et al. The Antibiotic Resistant Target Seeker (ARTS), an exploration engine for antibiotic cluster prioritization and novel drug target discovery. *Nucleic acids research*, 2017, 45.W1: W42-W48.
2. ANDERSON, Annaliesa S.; WELLINGTON, E. M. The taxonomy of Streptomyces and related genera. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 2001, 51.3: 797-814.
3. AYUSO-SACIDO, A.; GENILLOUD, O. New PCR primers for the screening of NRPS and PKS-I systems in actinomycetes: detection and distribution of these biosynthetic gene sequences in major taxonomic groups. *Microbial ecology*, 2005, 49.1: 10-24.
4. AZIZ, Ramy K., et al. The RAST Server: rapid annotations using subsystems technology. *BMC genomics*, 2008, 9.1: 1-15.
5. BALTZ, Richard H. Renaissance in antibacterial discovery from actinomycetes. *Current opinion in pharmacology*, 2008, 8.5: 557-563.
6. BENTO, A. Patrícia, et al. The ChEMBL bioactivity database: an update. *Nucleic acids research*, 2014, 42.D1: D1083-D1090.

7. BLIN, Kai, et al. antiSMASH 5.0: updates to the secondary metabolite genome mining pipeline. *Nucleic acids research*, 2019, 47.W1: W81-W87.
8. Blin K, Wolf T, Chevrette MG, Lu X, Schwalen CJ, Kautsar SA, Suarez Duran HG, De Los Santos EL, Kim HU, Nave M, Dickschat JS. antiSMASH 4.0—improvements in chemistry prediction and gene cluster boundary identification. *Nucleic acids research*. 2017 Jul 3;45(W1):W36-41.
9. Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014 Aug 1;30(15):2114-20.
10. Brettin T, Davis JJ, Disz T, Edwards RA, Gerdes S, Olsen GJ, Olson R, Overbeek R, Parrello B, Pusch GD, Shukla M. RASTtk: a modular and extensible implementation of the RAST algorithm for building custom annotation pipelines and annotating batches of genomes. *Scientific reports*. 2015 Feb 10;5(1):8365.
11. BUSARAKAM, Kanungnid. *Novel actinobacterial diversity in arid Atacama Desert soils as a source of new drug leads*. 2014. PhD Thesis. Newcastle University.
12. CUNDLIFFE, Eric; DEMAINE, Arnold L. Avoidance of suicide in antibiotic-producing microbes. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 2010, 37.7: 643-672.
13. DONADIO, Stefano, et al. Comparative analysis and insights into the evolution of gene clusters for glycopeptide antibiotic biosynthesis. *Molecular Genetics and Genomics*, 2005, 274.1: 40-50.
14. Ehrenreich, I. M., Waterbury, J. B. and Webb, E. A. 2005. Distribution and diversity of natural product genes in marine freshwater cyanobacterial cultures and genomes. *Applied and Environmental Microbiology*, 71 (11): 7401-7413.
15. FISCHBACH, Michael A.; WALSH, Christopher T.; CLARDY, Jon. The evolution of gene collectives: How natural selection drives chemical innovation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105.12: 4601-4608.
16. GIBSON, Molly K.; FORSBERG, Kevin J.; DANTAS, Gautam. Improved annotation of antibiotic resistance determinants reveals microbial resistomes cluster by ecology. *The ISME journal*, 2015, 9.1: 207-216.
17. GONZALEZ-PIMENTEL, Jose Luis, et al. The rare actinobacterium *Crossiella* sp. is a potential source of new bioactive compounds with activity against bacteria and fungi. *Microorganisms*, 2022, 10.8: 1575.
18. HAFT, Daniel H.; BASU, Malay Kumar; MITCHELL, Douglas A. Expansion of ribosomally produced natural products: a nitrile hydratase-and Nif11-related precursor family. *BMC biology*, 2010, 8.1: 1-15.
19. KUSTER, E. Taxonomy of soil actinomycetes and related organisms. *Ecology of soil bacteria*. Liverpool University press, Liverpool, 1968, 322-336.
20. MCARTHUR, Andrew G., et al. The comprehensive antibiotic resistance database. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2013, 57.7: 3348-3357.
21. MEDEMA, Marnix H., et al. antiSMASH: rapid identification, annotation and analysis of secondary metabolite biosynthesis gene clusters in bacterial and fungal genome sequences. *Nucleic acids research*, 2011, 39.suppl_2: W339-W346.
22. MOHAN, Chakrabhavi Dhananjaya, et al. Bacteria as a treasure house of secondary metabolites with anticancer potential. In: *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press, 2021.
23. MONFIL, Vianey Olmedo; CASAS-FLORES, Sergio. Molecular mechanisms of biocontrol in *Trichoderma* spp. and their applications in agriculture. In: *Biotechnology and biology of Trichoderma*. Elsevier, 2014. p. 429-453.
24. Mootz, H.D., and Marahiel, M.A. 1999. Design and application of multimodular peptide synthetases. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 10, 341–348.

25. O'BRIEN, Jonathan; WRIGHT, Gerard D. An ecological perspective of microbial secondary metabolism. *Current Opinion in Biotechnology*, 2011, 22.4: 552-558
26. OSKAY, A. Mustafa; ÜSAMED, Tamer; CEM, Azeri. Antibacterial activity of some actinomycetes isolated from farming soils of Turkey. *African journal of Biotechnology*, 2004, 3.9: 441-446.
27. OVERBEEK, Ross, et al. The SEED and the Rapid Annotation of microbial genomes using Subsystems Technology (RAST). *Nucleic acids research*, 2014, 42.D1: D206-D214.
28. PENESYAN, Anahit; KJELLEBERG, Staffan; EGAN, Suhelen. Development of novel drugs from marine surface associated microorganisms. *Marine drugs*, 2010, 8.3: 438-459.
29. PRAKASH, Om, et al. Description of *Micrococcus aloeverae* sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from Aloe vera. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 2014, 64.Pt_10: 3427-3433.
30. Prudhomme J, McDaniel E, Ponts N, Bertani S, Fenical W, Jensen P, Le Roch K. Marine actinomycetes: a new source of compounds against the human malaria parasite. *PloS one*. 2008 Jun 4;3(6):e2335.
31. ROJAS, Jose Luis, et al. Bacterial diversity from benthic mats of Antarctic lakes as a source of new bioactive metabolites. *Marine Genomics*, 2009, 2.1: 33-41.
32. SAFRAN, Marilyn, et al. GeneCards Version 3: the human gene integrator. Database, 2010, 2010.
33. Shen, B. 2000. Biosynthesis of aromatic polyketides. *Curr. Top. Chem.*, 209:1-51
34. SKINNIDER, Michael A., et al. Comprehensive prediction of secondary metabolite structure and biological activity from microbial genome sequences. *Nature communications*, 2020, 11.1: 1-9.
35. SKINNIDER, Michael A., et al. Genomes to natural products prediction informatics for secondary metabolomes (PRISM). *Nucleic acids research*, 2015, 43.20: 9645-9662.
36. Stachelhaus, T., Mootz, H.D., and Marahiel, M.A. 1999. The specificity-conferring code of adenylation domains in nonribosomal peptide synthetases. *Chem. Biol.*, 6, 493-505.
37. Stein, T., et al., and Morris, H.R. 1996. The multiple carrier model of non-ribosomal peptide biosynthesis at modular multi enzymatic templates. *J. Biol. Chem.*, 271, 15428-15435.
38. Thaker, M. N., Wang, W., Spanogiannopoulos, P., Waglechner, N., King, A. M., Medina, R., & Wright, G. D. (2013). Identifying producers of antibacterial compounds by screening for antibiotic resistance. *Nature biotechnology*, 31(10), 922.
39. Weber, T., Marahiel, M.A., 2001. Exploring the domain structure of modular nonribosomal peptide synthetases. *Structure*, 9:3-9.
40. Wick RR, Judd LM, Gorrie CL, Holt KE. Unicycler: resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads. *PLoS computational biology*. 2017 Jun 8;13(6):e1005595.
41. WIRTH, Matthias, et al. SwissBioisostere: a database of molecular replacements for ligand design. *Nucleic acids research*, 2013, 41.D1: D1137-D1143.
42. <https://antismash.secondarymetabolites.org/#!/start> (Son Erişim: 15.01.2023)
43. <https://arts.ziemertlab.com/index> (Son Erişim: 17.02.2023)
44. <https://prism.adapsyn.com> (Son Erişim: 17.02.2023)
45. <https://rast.nmpdr.org> (Son Erişim: 15.01.2023)
46. <http://www.swisstargetprediction.ch> (Son Erişim: 15.01.2023)
47. <https://tygs.dsmz.de> (Son Erişim: 17.03.2023)
48. <https://www.uniprot.org/> (Son Erişim: 30.10.2022)
49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/JAMHIV000000000> (Son Erişim: 17.03.2023)

Bir Toplum Ruh Sağlığı Merkezinden İstenen Konsültasyonların Analizi

Uzman Dr. Gamze Zengin İspir¹, Uzman Dr. Ayşe Gökçen Gündoğmuş²

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

² Etlik Şehir Hastanesi

*Corresponding author: Gamze Zengin İspir

Özet: Amaç: Komorbiditeler sıklıkla ağır ruhsal hastalıklarla birlikte görülmekte ve önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Yöntem: Bir toplum ruh sağlığı merkezinin (TRSM) 1 yıllık tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu merkezin takip ettiği 500 hastası vardı. 1 yıl boyunca yapılan 5048 başvurudan, 133 hasta için toplam 319 konsültasyon talep edildi. Veriler yaş, cinsiyet, tanı, hastalık süresi, TRSM takip süresi, kullandıkları ilaçlar ve konsültasyon talep edilen bölümleri içeren bir kontrol listesi formu ile toplanmıştır. Bulgular: Çalışma örnekleminde 74 erkek ve 59 kadın (133 hasta) vardı. Ortalama yaş $43,88 \pm 11,66$, hastalık süresi $19,72 \pm 10,28$ yıl, TRSM takip süresi $4,71 \pm 2,50$ yıl idi. Polifarmasi monofarmasiden daha sıkı ve hastaların neredeyse yarısının depo antipsikotik tedavisi vardı. En çok konsültasyon talep edilen bölümler endokrinoloji, dahiliye, nöroloji, gastroenteroloji ve kardiyoloji idi. Sonuç: Ağır ruhsal hastalığı olan kişilerin önemli bir kısmı konsültasyon-liyezon psikiyatrisi çalışmalarına ihtiyaç duyduğundan, hangi bölümlere daha fazla ihtiyaç duyulduğunu incelemek çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Ağır Ruhsal Hastalık, Konsültasyon, Şizofreni, Bipolar Afektif Bozukluk.

An Analysis of the Consultations Requested in a Community Mental Health Clinic

Abstract: Aim: Comorbidities are frequently seen with severe mental illnesses (SMI) and significantly cause morbidity and mortality. Methods: The medical records of a community mental health center (CMHC) for a 1-year duration were reviewed retrospectively. There were 500 outpatients of this CMHC. From 5048 admissions of 500 patients, 319 consultation requests for 133 patients were detected. Data were collected with a checklist form, which included age, gender, diagnosis, illness duration, CMHC follow-up duration, pharmacotherapy characteristics, and the departments that consultation was requested. Results: In the study sample, there were 74 males and 59 females (133 patients). The mean age was 43.88 ± 11.66 , illness duration was 19.72 ± 10.28 years, and CMHC follow-up time was 4.71 ± 2.50 years. Polypharmacy was more frequent than monopharmacy, and almost half of the patients had depot antipsychotic treatment. The most requested departments for consultation were endocrinology, internal medicine, neurology, gastroenterology, and cardiology. Conclusion: Since a significant part of SMI patients needs consultation-liaison psychiatry studies, it is crucial to examine which departments are needed more.

Keywords: Severe Mental Illness, Consultation, Schizophrenia, Bipolar Affective Disorder.

INTRODUCTION

Schizophrenia, psychotic disorders, bipolar affective disorder, and schizoaffective disorder are severe mental illnesses (SMI). They are significant causes of disability in individuals, and the average lifespan in people with SMI is shorter than in the general population.¹ Comorbid physical diseases are one reason for this situation.²

Physical disorders accompany mental disorders, not exceptionally. Metabolic comorbidities like hyperglycemia, hyperlipidemia, or hypertension are significant mortality and morbidity reasons in chronic mental illnesses.³ Patients with chronic mental diseases tend to have higher physical comorbidities and carry a 1.5 times higher risk of all medical conditions than the healthy population.⁴ Cardiovascular diseases are significant morbidity and mortality risk in severe mental illnesses and cause approximately 20% reduction in life expectancy.⁵ Metabolic syndrome, hyperglycemia, and hyperlipidemia are the other essential comorbidities.⁶ Comorbidities might result from the drugs they use.¹ Furthermore, they take care of their comorbid situations less than needed.⁷

For over a decade, community mental health centers (CMHC) have provided health services to people with SMI in Turkey. These centers consider the health of individuals holistically and prioritize a biopsychosocial approach. One of the objectives of CMHC is to follow up on the mental and physical health status of people with SMI and to ensure that patients are examined by other departments if necessary.⁸

The present study evaluated the requested consultations in a 1-year duration for the patients treated in the CMHC of XXX Hospital. This study aims to highlight which departments people with SMI need more.

METHOD

In the present retrospective study, the medical records of CMHC were searched, and 5048 admissions were found between 1 January 2021 and 31 December 2021. A total of 319 consultation requests were detected for 133 patients. The inclusion criteria were to have the diagnosis of schizophrenia, psychotic disorders, bipolar affective disorder, or schizoaffective disorder according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), to be the age of 18 or above, and to be consulted with other departments at least once. Informed consent was taken from all the participants to use their medical records in the analyses. Data collection was anonymous, and personal data was not included to avoid subject identification. The study was performed following the ethical standards in the 2013 Helsinki Declaration, and ethical approval was obtained from the ethics committee of the Dışkapı Training and Research Hospital (date: 25.04.2022 no:136/08).

We screened the data using a checklist that comprised sociodemographic and clinical characteristics: gender, age, diagnosis, illness duration, CMHC follow-up duration, the number of used psychotropic drugs, the existence of depot antipsychotic treatment, and the departments that the consultations requested.

Descriptive statistics were performed, and results were shown as means, standard deviations, numbers, and percentage distributions. IBM SPSS 25.0 software was used for the analyses.

RESULTS

This retrospective study included 133 subjects (74 males, 59 females). The mean age of the patients was 43.88 ± 11.66 .

64.7% (n=86) of 133 patients had a schizophrenia diagnosis, %30.1 (n=40) had a bipolar affective disorder diagnosis, and %5.3 (n=7) had a schizoaffective disorder diagnosis. %48.9 (n=65) of patients had a depot antipsychotic injection treatment. The proportion of patients with three or more antipsychotic drugs was %42.1 (n=56). The mean illness duration was 19.72 ± 10.28 years, and the mean CMHC follow-up was 4.71 ± 2.50 years. These variables are given in Table 1.

Three hundred nineteen consultations were requested for 133 patients. The consultation requests were from endocrinology 26.3% (n=84), internal medicine 13.8% (n=44), neurology 10.0% (n=32), cardiology 8.5% (n=27), gastroenterology 8.2% (n=24), and others. These variables are shown in Table 2.

DISCUSSION

Here in this paper, we evaluated the consultations for a 1-year duration in a CMHC. The majority of the participants were treated with polypharmacy. The most consulted departments were endocrinology, internal medicine, neurology, cardiology, and gastroenterology.

Due to sedentary life and the side effects of psychotropic drugs, hyperglycemia, hyperlipidemia, and obesity could be seen in patients with severe mental illnesses.⁹ Lithium could cause thyroid pathologies, so endocrinology consultation might have been required.¹⁰ Our study's findings showed that the most consulted departments were endocrinology and internal medicine, which are compatible with the literature data. These comorbidities in SMI increase mortality but are preventable causes of mortality.¹¹ It is essential to evaluate any comorbid medical issues of patients with severe mental illnesses, to avoid the avoidable causes of morbidity and mortality.

Increased risk of metabolic syndrome with antipsychotics increases even more when the patients are in polypharmacy.¹² In our study, the minority of patients were in monopharmacy, and this is a significant result to point out the risks of polypharmacy in CMHC patients. There are also substantial data in the literature showing that polypharmacy is frequently used in mental diseases.^{13, 14}

One of the remarkable results of our study is that cardiology was one of the most requested departments for consultation. Up to 70% of SMI patients have cardiovascular diseases or symptoms.^{5, 15} A comprehensive approach will be helpful during the psychiatric follow of patients with SMI.

Our study has some limitations that need to be noted. First of all, the retrospective nature of the study limits the eligible data; for example, in our research, the comorbid diagnoses of the patients couldn't be collected from the medical records. Second, the reasons for consultation requests could not be retrieved from the records. Third, it is a single-center study. And the fourth limitation is the need for a control group, which can be the patients with SMI diagnoses but not in CMHC follow-up.

Acknowledgments

None.

Conflict of interests

The authors disclosed no conflict of interest during the preparation or publication of this manuscript.

REFERENCES

1. Holt RI. Severe mental illness, antipsychotic drugs and the metabolic syndrome. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006; 6:199-204.
2. Bartels SJ. Caring for the whole person: Integrated health care for older adults with severe mental illness and medical comorbidity. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:S249-S257.
3. Fagiolini A, Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:22-29.
4. Baborik AL, Satre DD, Kline-Simon AH, Weisner CM, Campbell CI. Serious mental illness and medical comorbidities: Findings from an integrated health care system. *J Psychosom Res* 2017; 100:35-45.
5. Nielsen RE, Banner J, Jensen SE. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18:136-145.
6. Sud D, Loughton E, Mcaskill R, Bradley E, Maidment I. The role of pharmacy in the management of cardiometabolic risk, metabolic syndrome and related diseases in severe mental illness: a mixed-methods systematic literature review. *Syst Rev* 2021; 10:1-35.
7. Van Hasselt FM, Schorr SG, Mookhoek EJ, Brouwers JR, Loonen AJ, Taxis K. Gaps in health care for the somatic health of outpatients with severe mental illness. *Int J Ment Health Nurs* 2013; 22:249-255.
8. Ertekin Pinar S, Sabanciogullari S. The relationship between functional recovery and quality of life in patients affected by schizophrenia and treated at a community mental health center in Turkey. *Perspect Psychiatr Care* 2020; 56:448-454.
9. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2014; 10:425-448.

10. Kraszewska A, Abramowicz M, Chłopocka-Woźniak M, Sowiński J, Rybakowski J. The effect of lithium on thyroid function in patients with bipolar disorder. *Psychiatr Pol* 2014; 48:417-428.
11. Schoepf D, Uppal H, Potluri R, Heun R. Physical comorbidity and its relevance on mortality in schizophrenia: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 264:3-28.
12. Krane-Gartiser K, Breum L, Glümer C, Linneberg A, Madsen M, Køster A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Danish psychiatric outpatients treated with antipsychotics. *Nord J Psychiatry* 2011; 65:345-352.
13. Heald A, Livingston M, Yung A, De Hert M. Prescribing in schizophrenia and psychosis: Increasing polypharmacy over time. *Hum Psychopharmacol* 2017; 32:e2579.
14. Buhagiar K, Templeton G, Blyth H, Dey M, Giacco D. Mortality risk from long-term treatment with antipsychotic polypharmacy vs monotherapy among adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Schizophr Res* 2020; 223:18-28.
15. Polcwiartek C, Atwater BD, Kragholm K, Friedman DJ, Barcella CA, Attar R, et al. Association between ECG abnormalities and fatal cardiovascular disease among patients with and without severe mental illness. *J Am Heart Assoc* 2021; 10:e019416.

Tables

Table 1. Summary of patients' characteristics

	mean / n	SD / %
Age (years), mean, SD	43.88	11.66
Gender, n (%)		
Male	74	55.6%
Female	59	44.4%
Diagnosis, n (%)		
Schizophrenia	86	64.7%
Bipolar Affective Disorder	40	30.1%
Schizoaffective Disorder	7	5.3%
Depot antipsychotics, n (%)		
Yes	65	48.9%
No	68	51.1%
Polypharmacy, n (%)		
Three or more psychotropic drugs	56	42.1%
Two psychotropic drugs	62	46.7%
One psychotropic drug	15	11.3%
Illness duration (years), mean, SD	19.72	10.28
CMHC follow-up (years), mean, SD	4.71	2.50

n: number, SD: standard deviation, %: frequency, CMHC: community mental health center.

Table 2. Departments that consultation was requested from

Department	n	%
Endocrinology	84	26.3
Internal Medicine	44	13.8
Neurology	32	10
Cardiology	27	8.5
Gastroenterology	26	8.2
Dermatology	21	6.6
Otorhinolaryngology	14	4.4
Pulmonology	12	3.8
Orthopedics	11	3.4
Ophthalmology	10	3.1
Urology	9	2.8
Nephrology	8	2.5
General Surgery	5	1.6
Physical Medicine and Rehabilitation	5	1.6
Hematology	4	1.3
Neurosurgery	3	0.9
Dentistry	3	0.9
Rheumatology	1	0.3

n: number, %: frequency.

Senkron Mide ve Kolon Kanseri

Dr. Enver Avcı
Konya Medova Hastanesi

Özet: Giriş İki veya daha fazla sindirim organında malignitelerin aynı anda ortaya çıkması sıra dışı bir durumdur. Çoklu primer tümörler, aynı hastada eş ya da farklı zamanda birbirinden ayrı gelişen tümörler olup; literatür de tüm karsinomların %0,7- 11,7'si oranında görülmektedir. Birden fazla primer tümörler iki gruba ayrılmaktadır: Senkron ve metakron. Eğer ikincil tümör aynı anda ya da 6 ay içinde saptanırsa senkron, ilk tümör tanısından 6 ay sonra tanı konulursa metakron tümör şeklinde tanımlanır. Burada demir eksikliği etyolojisi araştırmak amacı ile gastrointestinal tarama yapılan bir hastada saptanan senkron mide ve kolon kanserli olguyu sunmayı amaçladık. Olgu 85 yaşında erkek hasta son 1 aydır olan iştahsızlık, erken doyma, şişkinlik, aralıklı ishal ve crohn hastalığı nedeniyle immunsupresif tedavi almakta olan hastanın antiHBc IgG antikor pozitifdir. hastanın tedavi süresince antiviral tedavi alması uygundur.-kilo kaybı şikayetleri ile tarafımıza başvurdu. Fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktu. Demir eksikliği etyolojisine yönelik endoskopik gastrointestinal sistem taraması yapıldı. Özofagosgastroduodenoskopide piloru infiltrate eden lezyon, kolonoskopide sigmoid kolonda lezyon izlendi. Alınan biyopsi sonuçları undiferansiye mide adenokarsinomu ve diferansiye kolon adenokarsinomu şeklindeydi. Tartışma Özellikle son yıllarda tarama tekniklerindeki iyileşme nedeniyle senkron ikinci birincil kanserlerin belirleme oranında bir artış olmuştur. Mide kanseri ile birlikte en sık görülen senkron kanser kolorektal kanserler iken aynı şekilde kolorektal kanserlerle birlikte en sık görülen senkron kanserde mide kanseridir. Senkron kanserlerin nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemekle birlikte DNA hata onarım sistemindeki bir defekten kaynaklandığı düşünülmektedir. Gastrointestinal sistem incelemesinde riskli bir lezyon saptandığı takdirde geri kalan gastrointestinal traktın dikkatli şekilde incelenmesi önem arzeder. Böylece senkron tümörün erken tanısına bağlı olarak sağ kalımın azalması engellenebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Mide Kanseri, Kolon Kanseri, Senkron Kanserler

Synchronous Gastric and Colonic Cancer

Abstract: Introduction The simultaneous occurrence of malignancies in two or more digestive organs is unusual. Multiple primary tumors are tumors that develop simultaneously or separately from each other in the same patient; In the literature, it is seen in 0.7-11.7% of all carcinomas. Multiple primary tumors are divided into two groups: Synchronous and metachronous. If the secondary tumor is detected at the same time or within 6 months, it is defined as a synchronous tumor; if the diagnosis is made 6 months after the initial tumor diagnosis, it is defined as a metachronous tumor. Here, we aimed to present a case of synchronous gastric and rectal cancer detected in a patient who underwent gastrointestinal screening to investigate the etiology of iron deficiency. Case An 85-year-old male patient applied to us with complaints of loss of appetite, early satiety, bloating, intermittent diarrhea and weight loss for the past 1 month. There was no pathological finding in his physical examination. Endoscopic gastrointestinal system screening was performed for the etiology of iron deficiency. A lesion infiltrating the pylorus was observed in esophagosgastroduodenoscopy, and a lesion in the sigmoid colon was observed in colonoscopy. Biopsy results were undifferentiated gastric adenocarcinoma and differentiated colon adenocarcinoma. Discussion Especially in recent years, there has been an increase in the detection rate of synchronous second primary cancers due to the improvement in screening techniques. While colorectal cancer is the most common synchronous cancer with gastric cancer, gastric cancer is the most common synchronous cancer with colorectal cancers. Although it is not known exactly how synchronous cancers occur, it is thought to arise from a defect in the DNA error repair system. If a risky lesion is detected in the gastrointestinal tract examination, it is important

to carefully examine the remaining gastrointestinal tract. Thus, the decrease in survival due to early diagnosis of synchronous tumor can be prevented.

Keywords: Gastric Carcinoma, Kolonic Carcinoma, Synchronous Cancers

Giriş

İki veya daha fazla sindirim organında malignitelerin aynı anda ortaya çıkması sıra dışı bir durumdur. Yaşlanan bir nüfus ve tanısal görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler, çoklu birincil kanserlerin insidansında ve saptanma oranında artışa yol açmıştır. Birden fazla birincil kanserin aynı sistemdeki organlarda gelişme olasılığı, farklı sistemlerdekilere göre daha fazladır. (1,2,3).

Çoklu primer tümörler, aynı hastada eş ya da farklı zamanda birbirinden ayrı gelişen tümörler olup; literatür de tüm karsinomların %0,7- 11,7'si oranında görülmektedir (4). Eşzamanlı olarak tutulduğu bildirilen organların kombinasyonu özofagus ve mide, mide ve duodenum, mide ve kolon, mide, kolon ve safra kesesi, safra kesesi, ortak safra kanalı ve pankreas şeklinde olabilmektedir (5,6,7,8,9).

Birden fazla primer tümörler iki gruba ayrılmaktadır: Senkron ve metakron. Eğer ikincil tümör aynı anda ya da 6 ay içinde saptanırsa senkron, ilk tümör tanısından 6 ay sonra tanı konulursa metakron tümör şeklinde tanımlanır. Aynı anda mide ve kolon kanseri oldukça nadir bir durum olmakla birlikte mide kanseri tanısı alan hastalarda en sık saptanan senkron kanser kolorektal kanserlerdir (10,11).

Burada demir eksikliği etyolojisi araştırmak amacı ile gastrointestinal tarama yapılan hastada saptanan senkron mide ve kolon kanserini sunmayı amaçladık.

Olgu

85 yaşında erkek hasta son 1 aydır olan iştahsızlık, erken doyma, şişkinlik, aralıklı ishal ve kilo kaybı şikayetleri ile tarafımıza başvurdu. Öyküsünde 25 yıl önce kolon kanseri nedeniyle opere olduğu ancak kemoterapi ya da radyoterapi almadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktu. Hastanın tetkiklerinde patolojik olarak GGT:115 U/L, ALP:129 U/L, CRP:9,54 mg/l hemoglobin:11.7 g/dl, hematokrit:%35 ferritin:5,8 idi. Demir eksikliği etyolojisine yönelik endoskopik gastrointestinal sistem taraması yapıldı. Özofagogastroduodenoskopide mide antrum distalinden başlayıp piloru infiltre edecek şekilde yayılan ülserovejetan lezyon izlendi. Kolonoskopide ise sigmoid kolon ortasına uyan alanda 4 cm çapında ortası çökük kenarları kabarak frajil sesil yapıda kitle lezyonu izlendi. Alınan biyopsi sonuçları undiferansiye mide adenokarsinomu ve diferansiye kolon adenokarsinomu şeklindeydi. Mevcut bulgular eşliğinde hastaya çekilen toraks ve abdomen bt'de karaciğerde multipl metastaz ile uyumlu lezyonlar vardı. Hasta onkoloji ile konsülte edildi. Hastanın yaşı ve komorbid hastalıkları nedeniyle kemoterapi ya da radyoterapinin uygun olmayacağı, palyatif tedavinin uygun olacağı kararı verildi.

Tartışma

Özellikle son yıllarda tarama tekniklerindeki iyileşme nedeniyle senkron ikinci birincil kanserlerin belirleme oranında artış olmuştur. Sindirim sistemi organları, literatürdeki raporlara göre, eşzamanlı çoklu primer maligniteler için en yaygın bölge ve aynı zamanda ilk metakron tümör için en sık görülen bölgedir. Mide kanseri ile birlikte en sık görülen senkron kanser kolorektal kanserler iken aynı şekilde kolorektal kanserlerle birlikte en sık görülen senkron kanserde mide kanseridir (12).

Senkron kanserler erkeklerde daha fazladır ve yaşla (>65 yaş) artış gösterir. Ayrıca mide kanserinin diferansiyasyon derecesi ve operasyon öncesi tümör evreside senkron kanser açısından diğer risk faktörleridir (13,14).

Senkron kanserlerin nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemekle birlikte DNA hata onarım sistemindeki bir defektten kaynaklandığı düşünülmektedir (15). Yapılan büyük bir çalışmada 3291 mide kanseri hastası taranmış, bu hastaların 111'inde (%3.4) senkron kanser saptanmış olup bunlardan 42'si (%0.12) kolorektal kanser idi (11). Yine bir çalışmada 3416 mide kanseri ve 3109 kolorektal kanser vakası incelenmiş ve toplam 13 vakada senkron mide ve kolon kanseri saptanmıştır. Senkron kanser tanısı konulan hastaların sadece %15.4'ünde aynı anda tanı konulmuştu. Ayrıca bu çalışmada sağkalımın düşük olduğu (%30.8) saptanmış, erken tanı ve tedavinin önemine atıfta bulunulmuştur (16).

Gastrointestinal sistem incelemesinde riskli bir lezyon saptandığı takdirde geri kalan gastrointestinal traktın dikkatli şekilde incelenmesi önem arzeder. Böylece senkron tümörün erken tanısına bağlı olarak sağ kalımın azalması engellenebilecektir. Bu süreç ve tarama sonucunda erken tanı almış hastalarda prognoz, sağkalım ve cerrahi başarısı olumlu yönde etkilendiği görüşü netleşmiştir (17).

Sunulan olgunun tanısı endoskopik görüntülemeler, çoklu lezyon biyopsileri, yapılan preparat boyamaları ve görüntüleme yöntemleri neticesinde netleştirilmiştir. Günümüzde kanser araştırılması ve tanı süreci ciddi uzun sürmekte ve bunun yanında yaşam ömrünün uzaması çoklu kanser türlerinde artış görülmesine neden olmaktadır. Primer tümör tanısı alan tüm hastaların senkron tümör varlığı açısından mutlaka taranması gerekmektedir. Özellikle gastrik karsinomlu hastalar için tedaviden önce tarama kolonoskopisi öneririz.

Referanslar

1. Tamura M, Shinagawa M, Funaki Y. Synchronous triple early cancers occurring in the stomach, colon and gallbladder. *Asian J Surg* 2003;26:46–8.
2. Giuliani A, Demoro M, Corona M, Di Bari M, Ricciardulli T, Galati G, et al. Synchronous colon and gastric advanced carcinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 2005;24:155–8.
3. Watanabe S, Kodama T, Shimosato Y, Arimoto H, Sugimura T, Suemasu K, et al. Multiple primary cancers in 5 456 autopsy cases in the National Cancer Center of Japan. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:1021–7.
4. Akgül N, Doğru V, Gündeş E, Mesci A. A Rare Case: Synchronous Gastric and Colon Cancer. *Türk J Colorectal Dis*. 2016;26:130-2
5. Yano K, Yamashita T, Chishiki M, Osaki T, Sugio K, Yasumoto K. Two cases of synchronous superficial double cancers in the esophagus and stomach. *J UOEH* 2002. 24: 225-232.
6. Onoue S, Katoh T, Chigira H, et al. Synchronous multiple primary cancers of the stomach and duodenum in aged patients: report of two cases. *Sur Today* 2000; 30: 735-738.
7. Dinis-RM, Lomba VH, Silva R, Moreira L, Lomba VR. Associated primary tumours in patients with gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 533-535.
8. Tamura M, Shinagawa M, Funaki Y. Synchronous triple early cancers occurring in the stomach, colon and gallbladder. *Asian J Surg* 2003; 26:46-48;
9. Sato K , Maekawa T, Yabuki K, et al. Case of triple synchronous cancers occurring in the gallbladder, common bile duct, and pancreas. *J Gastroenterol* 2003; 38:97-100
10. Ha TK, An JY, Youn HG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Surgical outcome of synchronous second primary cancer in patients with gastric cancer. *Yonsei Med J*. 2007;48:981-7. 5
11. Lee JH, Bae JS, Ryu KW, Lee JS, Park SR, Kim CG et al. Gastric cancer patients at high-risk of having synchronous cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12:2588-92
12. Fujimura Y, Inoue S, Iida M, Shimizu M. Synchronous multiple gastric cancers associated with familial gastric cancers. *Gastrointest Endosc* 2000;51:742-5.
13. Seto Y, Nagawa H, Muto T. Treatment of multiple early gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:134-8.
14. Borie F, Plaisant N, Millat B, et al. Treatment and prognosis of early multiple gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:511-4
15. Wittekind C, Klimpfinger M, Hermanek P, Tannapfel A. Multiple simultaneous gastric carcinomas. *Br J Cancer* 1997;76:1604-9
16. Lei Z, Zhao H, Liang D. Clinical analysis of 13 cases of synchronous gastric and colorectal cancer. *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology*. 2007;6:331-3.
17. Buyukasik O, Hasdemir AO, Gulnerman Y, et al. Second primary cancers in patients with gastric cancer. *Radiol Oncol*. 2010;44:239-243.

Karotis Arter Endarterektomi Sonrası Restenoz Gelişimi ve Risk Faktörlerinin Analizi

**Dr. Evren Müge Taşdemir Mete¹, Doç.Dr. Murat Sargın¹, Prof.Dr. Erol Kurç¹,
Prof.Dr. Gökçen Orhan¹, Prof.Dr. Serap Aykut Aka¹**
¹ Siyami Ersek Göğüs ve Kalp Damar Hastanesi

*Corresponding author: Evren Müge Taşdemir Mete

Özet: Amaç: Internal karotis arter (ICA) stenozu nedeniyle uygulanan karotis endarterektomi (CEA) sonrası restenoz, stroke gelişim riskine neden olmaktadır. Restenoz erken ve geç olmak üzere iki grup altında toplanabilir. Restenoz gelişimde hastaya bağlı faktörler ya da cerrahi prosedüre bağlı faktörler rol oynayabilir. Bu çalışmadaki amaç, CEA uygulanmış olan hastalarda, ICA'daki restenoz oranlarını değerlendirmek ve restenoz üzerine etkili olan faktörleri belirlemektir. Yöntem: Merkezimizde opere edilen ve verilerine ulaşılabilen 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, operasyon verileri değerlendirildi. Doppler usg ile CEA sonrası ICA hız hesaplamasına göre restenoz oranları değerlendirildi. Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $66,46 \pm 8,74$ idi. Hastaların %24,5'i kadın, %75,5'i erkek idi. Hastaların takip süreleri 9 -48 ay idi. Hastaların %83'ünde HT, %40'sinde ise DM mevcuttu. Sigara kullanım hikayesi %52 iken, hastaların %68'sinde HL mevcut idi. Hastaların %86 kadarı CEA operasyonu sonrasında düzenli olarak statin tedavisi almaktaydı. Hastaların restenoz açısından risk faktörlerinin analizi yapıldığında yaş, takip süresi, kilo, HT, DM, sigara kullanımı, geçirilmiş operasyon öyküsü, PSV ICA, HL varlığı restenoz ile etkileşim gösteren risk faktörleri olarak saptanmadı. Kadın cinsiyet ($p:0.01$), EDV ICA ($p:0.01$) restenoz gelişimi ile, statin kullanımının ise restenoz gelişmemesi ile anlamlı korelasyonu ($p:0,001$) tespit edildi. Sonuç: CEA sonrası restenoz gelişiminin önlenmesinde statin kullanımı önemlidir. Kadınlarda restenoz daha fazla görülmektedir. Arter kapatma tekniğinin bunda etkisi olamamakla birlikte, kadınlardaki nativ damar çapının dar olması bir etken olabilir. HL, DM, HT, yaş gibi ateroskleroz risk faktörlerinin restenoz üzerine etkisi saptanmamış olup takip süresinin artırılarak bu etkenlerin araştırılması yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Karotis Endarterektomi, restenoz, risk Faktörü

Development of Restenosis After Carotis Artery Endarterectomy and Analysis of Risk Factors

Abstract: Objective: Restenosis after carotid endarterectomy (CEA) performed for internal carotid artery (ICA) stenosis, causes the risk of stroke. Restenosis can be grouped under two as early and late. Patient-related factors or procedure-related factors may play a role in the development of restenosis. The aim of this study is to evaluate the rates of restenosis in ICA and to determine the factors affecting restenosis in patients who have undergone CEA. Method: Fifty patients who were operated in our center and whose data could be accessed were included in the study. Demographic data and operation data of the patients were evaluated. Restenosis rates were evaluated according to ICA velocity calculation after CEA with Doppler usg. Results: The mean age of the patients was 66.46 ± 8.74 years. 24.5% of the patients were female and 75.5% were male. The follow-up period of the patients was 9 -48 months. 83% had HT and 40% had DM. While the history of smoking was 52%, 68% of the patients had HL. Up to 86% of the patients were on regular statin therapy after CEA. Age, follow-up period, weight, HT, DM, smoking, previous operation history, PSV ICA, presence of HL were not found as risk factors interacting with restenosis. There was a significant correlation between female gender ($p:0.01$), EDV ICA ($p:0.01$) with the development of restenosis, and the use of statins with the absence of restenosis ($p:0.001$). Conclusion: The use of

statins is important in preventing the development of restenosis after CEA. Restenosis is more common in women. Although the arterial closure technique has no effect on this, the narrow native vessel diameter in women may be a factor. Atherosclerosis risk factors such as HL, DM, HT, age have not been found to have an effect on restenosis, and it will be useful to investigate these factors by increasing the follow-up period.

Keywords: Carotid Endarterectomy, Restenosis, Risk Factor

GİRİŞ

Internal karotis arter (ICA) stenozu nedeniyle uygulanan karotis endarterektomi (CEA) sonrası restenoz, stroke gelişim riskine neden olmaktadır.¹ Restenoz oranı yapılan çalışmalarda %6–36 arasında tespit edilmiştir.^{2,3} Restenoz oranı değişik çalışmalarda farklı oranlarda tanımlanabilir. Bunun nedeni ise restenoz için yapılan stenoz tanımlamaların (%50-%70), takip sürelerinin ve kullanılan takip metodunun farklı olmasıdır.⁴ Restenoz genellikle kaynaklarda **çap** ölçümüne göre %50 ve üzeri, (alan hesabına göre ise %75) Peak sistolik hız (PSV) ICA >125 cm/s veya Peak sistolik ratio (PSR) 2 olarak tanımlanır.⁵ Restenoz iki grup altında toplanabilir. Birinci grup endarterektomi sonrasında ilk 24 ay içinde görülen ve etiyolojide intimal hiperplazinin rol oynadığı erken restenoz. İkinci grup ise tekrarlayan aterosklerozun rol aldığı geç dönem restenoz.⁶ Rezidüel lezyonlar (aterom plak, intraluminal trombüs, king, ven patch düzensizlikleri) ve operasyon sırasındaki teknik uygulamalar myointimal hiperplaziye neden olarak erken restenoz gelişiminde rol oynar. Geç dönem restenozda ise ateroskleroz progresyonu rol oynamaktadır.⁷ Restenoz gelişiminde etiyolojide birçok faktör bulunmaktadır. Bunlardan hastaya bağlı faktörler olarak yaş, cinsiyet, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL), sigara tüketimi, iskemik kalp hastalığı (İKH) ve operasyon öncesi semptom varlığı sayılabilir. Ayrıca restenoz gelişimini, endarterektomi sırasında shunt kullanımı, patch kullanımı ya da primer kapama gibi teknikler de etkileyebilmektedir.⁸

Bu çalışmadaki amaç, CEA uygulanmış olan hastalarda ICA'daki restenoz oranlarını değerlendirmek ve restenoz üzerine etkili olan faktörleri belirlemektir.

MATERYAL METOD

Çalışmamızda, CEA uygulanan hastaların verileri incelendi. 220 hasta kaydedildi. Ulaşılabilen hastaların 30 tanesi çeşitli sebeplerle ex olmuştu. Hastaların 63 tanesinin iletişim bilgilerinin güncel olmadığı anlaşıldı. Geriye kalan 127 hastanın 77 tanesini ise çalışmaya katılmayı kabul etmedi. Çalışmaya 50 hasta ile devam edildi.

Hastaların genel fizik muayeneleri, hemogram ve biyokimya tahlilleri yapıldı. Hastaların kullandıkları ilaçlar gözden geçirildi ve yeni ortaya çıkan şikâyetleri, yandaş hastalıkları sorgulandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, HT, DM, sigara kullanım hikayeleri, kullanılan ilaçlar, operasyon öncesinde semptom varlığı, koroner arter hastalığı ve de periferik arter hastalığı gibi ek hastalıklar olup olmadığı, aile öyküsü, daha önce geçirilmiş olan operasyonlar, operasyon öncesi ve sonrasında kalıcı nörolojik disfonksiyon varlığı ve de hastaların operasyon öncesi yapılan karotis doppler ultrasonografi (usg) tetkikleri incelenerek tüm bu demografik veriler kaydedildi.

Hastalara kontrol karotis doppler usg tetkiki yapıldı. Bu tetkik Radyoloji bölümünde her hastaya aynı doppler cihazı (Lagic 9 Colour Duplex-scan General Electrics USA) ile ve aynı radyoloji uzman ve asistan ekibi tarafından uygulandı.

Doppler usg ölçümleri stenozun derecesini belirlemek amacıyla gri scala incelemesi ile ICA'daki PSV, end diastolik hızı (EDV) ve Commun Karotis arter (CCA) 'deki PSV ve EDV hız ölçüm parametreleri değerlendirildi. ICA PSV ≤ 125 cm/sn ise %50 çap stenozu ile, ICA PSV: 125- 250 cm/sn arasında ise %50-75 çap stenozu ile, ICA PSV ≥ 250 cm/sn ise %75-80 çap stenozu ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Operasyon sırasında kullanılan cerrahi teknik ve anestezi yöntemi hastanemizde bulunan kayıtlardan elde edilerek bilgiler toplandı.

Tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS (IBM, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli parametreler ise ortalama, standart sapma, minimum ve

maksimum değerler olarak verildi. Kategorik değişkenler Ki kare testi kullanılarak ve sürekli değişkenler Student t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Univariante analizde anlamlı faktörler ile multivariate analize taşındı. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak ayarlandı.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın yaş ortalaması $66,46 \pm 8,74$ idi. Hastaların %24,5'i (13) kadın, %75,5'i erkek idi. Hastaların cerrahi sonrası kontrol doppler usg ile arasında geçen süre ortalama $26,62 \pm 10,34$ ay idi. Hastaların takip süreleri minimum 9 maksimum 48 ay idi. Hastaların %83'ünde HT, %40'sinde ise DM mevcuttu. Sigara kullanım hikayesi %52 hastada mevcut iken, hastaların %68'sinde HL mevcut idi. Hastaların %86 kadar CEA operasyonu sonrasında düzenli olarak statin tedavisi almaktaydı. Hastaların %86 kadarında CEA öncesinde belirgin semptom olmakla birlikte bu semptomlar; baş dönmesi ve dengesizlik (21 hasta), stroke (10 hasta), TIA (8 hasta), amaurosis fugax (4 hasta) olarak tanımlandı. Hastalarda eşlik eden koroner arter hastalığı oranı %48 iken hastaların %36'sında ise koroner arter bypass cerrahisi hikayesi mevcuttu. Eşlik eden periferik arter hastalığı oranı ise %10 olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmadan elde edilen verilere dayanarak, restenoz görülen hastaların yaş ortalaması $66,89 \pm 7,99$ idi. Restenoz gözlenmeyen hastaların yaş ortalaması ise $63,33 \pm 13,67$ idi. İki grup arası yaş ortalaması açısından fark yoktu. Tüm hastalarda toplam restenoz oranı %12 olarak (6 hasta) tespit edildi. Restenoz gözlenen hastaların %66,6'sını kadın, %33,3 kadarı ise erkek idi. Restenoz gözlenmeyen hastaların %20,4'ünü kadın cinsiyet oluşturmaktadır. Restenoz gözlenen hastaların büyük çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır ($p:0,033$). HT hastaların %88 kadarında görülmekle beraber, restenoz gözlenen hastaların %66'sında HT vardı. Restenoz olmayan hastaların ise %90,6'sında HT bulunmakta idi. İki grup arasında anlamlı fark yoktu. Tüm hastalar medikal tedavi altında ve tansiyonları kontrol altında idi. Restenoz gözlenen hastaların %50'sinde DM hikâyesi mevcutken, restenoz bulunmayan hastaların ise %38,6'sında bulunmaktaydı. İki grup arasında anlamlı fark yoktu. Sigara kullanım öyküsü restenoz olan hastaların %66,6'sında mevcut iken restenoz olmayan hastalarda bu oran %52,2'dir. İki grup arasında anlamlı fark olmamasına rağmen restenoz gözlenen hastalarda kullanım oranı daha fazladır. Ayrıca restenoz gözlenmeyen hastaların büyük çoğunluğu operasyon sonrasında sigara kullanımına devam etmemişti. Diğer bir risk faktörü olarak tanımlanabilen HL restenoz gözlenen hastaların %100'de bulunmaktaydı. Restenoz gözlenmeyen hastaların ise %63,6'sında HL bulunmakta idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen restenoz gözlenen hastaların tamamında HL mevcuttu.

Statin kullanımı restenoz gözlenen hastaların %33,3'ünde mevcut iken restenoz gözlenmeyen hastalarda ise bu oran %93,1'dir. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,002$). Restenoz gözlenmeyen hastalar CEA sonrası düzenli olarak 20 mg ve üzerinde statin tedavisi alan hastalardan oluşmaktaydı. (Grafik 1)

Karotis arter stenoza nedeniyle opere edilen tüm hastaların %36'sında koroner bypass operasyon öyküsü mevcut idi. Restenoz gözlenen hastaların %33,3'ü, restenoz gözlenmeyen hastaların ise %38,6'sı koroner bypass operasyon hikayesi mevcuttu. Semptom görülme sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Karotis arter dışında periferik arter hastalığı restenoz gözlenen grupta %16,6 oranında tespit edilirken restenoz olmayan grupta bu oran %9 olarak tespit edildi.

Restenoz gözlenen ve gözlenmeyen hastaların karşılaştırılması tablo 2'de özetlenmiştir.

CEA sırasında uygulanan operasyon teknikleri değerlendirildiğinde restenoz gözlenen hastaların %66,6 kadarında arteriyotomi primer olarak kapatılmıştır. Restenoz gözlenmeyen hastaların ise %88,6'sında kapama primer olarak yapılmıştır. İki grup arasında cerrahi teknik olarak arteriyotomi kapatılmasında anlamlı fark yoktur. Patch, toplam 7 (%14) hastada kullanılmıştır. Bu hastalardan 2 tanesinde restenoz gelişmiştir. Patch materyali olarak 1 hastada safen ven, diğer hastada Politetrafloroetilen (PTFE) greft kullanılmıştır. Ayrıca bu hastaların ikisi de kadındır. Restenoz gelişmeyen hastaların ise 5 tanesinde patch kullanılmıştır (%11,4). Hastaların kontrol doppler usg tetkikleri göz önüne alındığında restenoz gözlenen hastalarda ICA ve CCA'dan alınan PSV ve EDV ölçümlerinin anlamlı oranda yüksek olduğunu görmekteyiz. (Tablo 3)

Aynı zamanda 3 hastada (%50) total oklüzyon tespit edilmiş olup bu hastaların yapılan doppler usg

tetkikinde hız ölçümü yapılamamıştır. Teknik olarak total oklüde olan ICA'da akım olmadığı için hız ölçümü de yapılamamaktadır. Bu hastaların hız ölçümleri istatistiksel analizine dahil edilmemiştir.

Hastaların restenoz açısından risk faktörlerinin analizi yapıldığında yaş, takip süresi, kilo, HT, DM, sigara kullanımı, geçirilmiş operasyon öyküsü, PSV ICA, HL varlığı restenoz ile etkileşim gösteren risk faktörleri olarak saptanmadı. Kadın cinsiyet (p:0.01), EDV ICA (p:0.01) restenoz gelişimi ile , statin kullanımı (p:0,001) ise restenoz gelişmemesi arasında anlamlı korelasyon tespit edildi. (Tablo 4)

TARTIŞMA

CEA ve sonuçları ile ilgili yapılan birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan iki tanesi NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) ve ECST (European Carotid Surgery Trial) olup bu konuda en kapsamlı çalışmalardır. ECST ölçümlerine göre %70'in üzerindeki veya NASCET ölçümlerine göre % 85 ve üzerinde darlık tespit edilen semptomatik olgularda belirgin komorbid özellikleri olmayan, stroke riski yüksek olan hastaların, cerrahi tecrübesi yüksek merkezlerde CEA'den yarar göreceği belirtilmiştir.

EA sonrası restenoz gelişimi yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda %6-36 oranlarında tespit edilmiştir. Bu oran ile ilgili kimi çalışmalarda değişik rakamlar da verilmektedir. Bu farklılık ise takip sürelerinin ve metodlarının farklılığına ve de restenoz tanımının değişik çalışmalarda değişik oranlarda verilmesine bağlanabilir.^{2,3} Bu çalışmada restenoz oranı %12 olarak tespit edilmiştir.

Erken dönem restenozda lokal faktörler neden olarak gösterilebilirken, geç dönem restenoz gelişiminde ateroskleroz etyopatogenezinde rol oynayan faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörler yaş, cinsiyet, HT, DM, HL, sigara kullanımı olarak sayılabilir.

Çalışmamızda ise gruplar arasında yaş , HT, DM gibi risk faktörleri sayılabilecek parametrelerin restenoz gelişiminde etkisi saptanmamıştır. Ancak restenoz gözlenen hastaların %66,6'sı kadın (4/6) %33,3 kadarı ise erkek idi. Restenoz gözlenmeyen hastaların %20,4'ünü kadın cinsiyet oluşturmaktadır. Restenoz gözlenen hastaların büyük çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır (p: 0.033)

HL yapılan bazı çalışmalarda restenoz gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir.⁹ Ancak yapılan bazı çalışmalarda ise yüksek kolesterol seviyeleri CEA sonrası tekrarlayan restenoz gelişiminde lipid düşürücü ilaçların etkilerine rağmen bağımsız belirleyici olarak değerlendirilmiştir.¹⁰

Çalışmamızda ise serum lipid düzeyleri göz önüne alındığında restenoz gelişen hastaların tamamında serum lipid düzeyleri yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilme de önemli oranda restenoz gözlenen hastalarda yüksek bulunmuştur.

Statin kullanımı anatomik stabilite, hasta yaşam süresine etkisi gibi yararlı etkileri nedeniyle CEA sonrasında başlanmalıdır. Bu etkileri bilinen serum kolesterol seviyesini azaltmak dışında, CEA uygulanan alanda anatomik stabilite sağlamasıdır. Bu etkisi damar duvarında inflamatuvar yanıtta azalma, endotelial progenitor hücrelerin dolaşımında artması, düz kas hücresi apoptozunun engellenmesi ile sağlanmaktadır.^{11,12} Statin aterosklerotik plak stabilizasyonu ve endotel fonksiyonlarında düzelmeyi antitrombotik, anti-inflamatuvar ve antioksidan etkisi ile yapmaktadır. Lipid düşürücü ilaçların yeni tanımlanan yararları arasında statin kullanımı infrainguinal bypas'larda greft patensini artırmakta ve major kardiyovasküler olayları damar cerrahisi prosedüründen sonra ilk 6 ay içerisinde önlemektedir.¹³ Yine yapılan diğer çalışmalarda lipid düşürücü ilaçların stroke gelişiminde önleyici etkileri olduğu¹⁴ ve hasta yaşam süresini etkilediği vurgulanmaktadır.¹⁵ CEA sonrası uzun dönem durabilite göz önüne alındığında, statin tedavisi diğer tedavi formlarını ile karşılaştırma yapmak için bir parametre olarak önem kazanacaktır. Lipid düşürücü ilaçların CEA sonrasında hastalarda uzun ömür sağlarken, aynı zamanda CEA'nın anatomik durabilitesine katkıda bulunmaktadır. Diğer yandan bazı çalışmalarda CEA operasyonu öncesinde başlanan statin tedavisinin, statin kullanmayan hastalara göre stroke ve ölüm riskinin azaldığını belirtilmektedir.¹⁶ Operasyon sonrasında çıkarılan plak materyali incelendiğinde ise lipid düzeylerinin azaldığı, lipid oksidasyonunun azaldığı, inflamasyonun, matriks metalloproteinaz 2 'nin ve hücre ölümünün azaldığı; doku inhibitörü metalloproteinaz 1 ve kollajenin arttığı saptanmış ve tasarlanan plak stabilizasyonu etkisi ile bağlantılı bulunmuştur.¹⁷

Bu çalışmada statin kullanımı restenoz gözlenen hastaların %33,3'ünde mevcut iken restenoz gözlenmeyen hastalarda ise bu oran %93,1'dir. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.002).

Multivariate analizine göre statin kullanımı restenoz gelişmemesinde etkindir. ($p<0,001$) Restenoz gözlenmeyen hastalar CEA sonrası düzenli olarak 20 mg ve üzerinde statin tedavisi alan hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmamızda sigara tüketimi istatistiksel olarak restenoz gelişiminde anlamlı bulunmamıştır, ancak restenoz gözlenen hastalarda sigara tüketimi daha fazladır ve de operasyon sonrasında sigara kullanımına devam eden hastalardan oluşmaktadır.

Restenoz gelişmesinde risk faktörü olarak değerlendirilen bu faktörlerin çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının nedenleri arasında takip süresinin ortalama 26 ay olması geç restenoz görülmemesinin nedeni olarak değerlendirilebilir. Restenoz gelişen hastalarımızın ise takip süreleri 36 aydan daha kısa idi. Sadece 1 hastamızda takip süresi 48 ay idi. Restenoz hastaları bu çalışmada erken dönem restenoz olarak tanımlanabilir. Sadece 1 hastamızda geç dönem restenoz gelişmiştir. Bu hastamızda da ateroskleroz patogenezinde rol oynayan tüm risk faktörleri bulunmakta idi.

Restenoz kadınlarda daha fazla görülmektedir. Bu durum kadınlarda bulunan platelet fonksiyon farklılığı ya da küçük damar çapına bağlı olabilmektedir.¹⁸ Yapılan bazı çalışmalarda arter çapının kadınlarda daha dar olduğunu belirtirken, kimi çalışmalarda fark bulunamamıştır. Kadınlarda restenoz saptanan hastaların restenoz olmayan hastalara göre daha genç yaşta oldukları belirtilmektedir.¹⁹ Yine yapılan çalışmalarda kadın hastalarda endarterektomi sonrası komplikasyon görülme oranı daha fazla olarak değerlendirilmektedir. Yine kadın hastalarda patch kullanımı yerine primer kapama tekniği uygulandığında restenoz riskinin daha fazla olduğu görülmüştür. Cinsiyet ile kullanılan patch arasında restenoz açısından bir korelasyon bulunamamakla birlikte, ven patch kullanılan kadın hastalarda restenozun daha fazla olduğunu belirten yayınlar mevcuttur.²⁰ Restenoz gözlenen 6 hastadan 4 tanesi (%66,6'sı) kadın idi. Bu hastalardan 2 tanesinde safen ven patch olarak kullanıldı. Bu hastalardan 1 tanesinde %100 restenoz mevcuttu. Ayrıca primer olarak kapatılan 2 hastada ise yine %100 restenoz tespit edildi. Kadın hastalarda restenoz oranı daha yüksek tespit edilmiş olup bununla birlikte arter kapatılma tekniği açısından fark saptanmadı.

SONUÇ:

CEA sonrası restenoz gelişiminin önlenmesinde statin kullanımı önemlidir. Kadınlarda restenoz daha fazla görülmektedir. Arter kapatma tekniğinin bunda etkisi olamamakla birlikte, kadınlardaki nativ damar çapının dar olması bir etken olabilir. Ateroskleroz gelişimine etkisi olduğu bilinen HL, DM, HT, yaş gibi risk faktörlerinin etkisi bu çalışmada saptanmamış olup takip süresinin artırılarak bu etkenlerin araştırılması yararlı olacaktır.

LİMİTASYONLAR

CEA uygulanan hastaların hepsine ulaşılamamıştır. Hasta sayısının devam çalışmalarda artırılması yararlı olacaktır. Uzun dönem sonuçlar için gözlem süresi yeteri kadar uzun değildir. Restenoz geç dönem sonuçları için gözlem süresinin artırılması faydalı olacaktır.

REFERANSLAR

1. Stilo F, Montelione N, Calandrelli R, et al. The management of carotid restenosis: a comprehensive review. *Ann Transl Med.* 2020 Oct;8(19):1272. doi: 10.21037/atm-20-963. PMID: 33178804; PMCID: PMC7607074.
2. Callow AD. Recurrent stenosis after carotid endarterectomy. *Arch Surg.* 1982 Aug;117(8):1082-5. doi: 10.1001/archsurg.1982.01380320066017. PMID: 7103729.
3. Mattos MA, Hodgson KJ, Londrey GL, et al. Carotid endarterectomy: operative risks, recurrent stenosis, and long-term stroke rates in a modern series. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1992 Jul-Aug;33(4):387-400. PMID: 1527142.
4. Civil ID, O'Hara PJ, Hertzner NR, Krajewski LP, Beven EG. Late patency of the carotid artery after endarterectomy. Problems of definition, follow-up methodology, and data analysis. *J Vasc Surg.* 1988 Jul;8(1):79-85. doi: 10.1067/mva.1988.avs0080079. PMID: 3290515.

5. Horrocks M. When should I reoperate for recurrent stenosis? In: Naylor AR, Mackey WC, eds. *Carotid Artery Surgery: A Problem-Based Approach*. London, UK: Harcourt Publishers Ltd, 2000: 371–4.
6. Moore WS, Kempczinski RF, Nelson JJ, Toole JF. Recurrent carotid stenosis : results of the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *Stroke*. 1998 Oct;29(10):2018-25. doi: 10.1161/01.str.29.10.2018. PMID: 9756575.
7. Hunter GC, Edgar J, Poth Memorial/W.L. Gore and Associates, Inc. Lectureship. The clinical and pathological spectrum of recurrent carotid stenosis. *Am J Surg*. 1997 Dec;174(6):583-8. doi: 10.1016/s0002-9610(97)80927-0. PMID: 9409577.
8. Reina-Gutiérrez T, Serrano-Hernando FJ, Sánchez-Hervás L, Ponce A, Vega de Ceniga M, Martín A. Recurrent carotid artery stenosis following endarterectomy: natural history and risk factors. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Apr;29(4):334-41. doi: 10.1016/j.ejvs.2004.10.007. PMID: 15749031.
9. Ganesan R, Cote R, Mackey A. Significance of carotid restenosis following endarterectomy. *Cerebrovasc Dis*. 1998 Nov-Dec;8(6):338-44. doi: 10.1159/000015877. PMID: 9774751.
10. LaMuraglia GM, Stoner MC, Brewster DC, et al. Determinants of carotid endarterectomy anatomic durability: effects of serum lipids and lipid-lowering drugs. *J Vasc Surg*. 2005 May;41(5):762-8. doi: 10.1016/j.jvs.2005.01.035. PMID: 15886657.
11. Erl W, Hristov M, Neureuter M, Yan ZQ, Hansson GK, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors induce apoptosis in neointima-derived vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2003 Aug;169(2):251-8. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00201-6. PMID: 12921976.
12. Laws PE, Spark JI, Cowled PA, Fitridge RA. The role of statins in vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004 Jan;27(1):6-16. doi: 10.1016/j.ejvs.2003.09.014. PMID: 14652831.
13. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004 May;39(5):967-75; discussion 975-6. doi: 10.1016/j.jvs.2004.01.004. PMID: 15111846.
14. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):757-67. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15690-0. PMID: 15016485.
15. Lattimer CR, Burnand KG. Recurrent carotid stenosis after carotid endarterectomy. *Br J Surg*. 1997 Sep;84(9):1206-19. PMID: 9313696.
16. Anjorin AC, Marcaccio CL, Rastogi V, et al. Statin therapy is associated with improved perioperative outcomes and long-term mortality following carotid revascularization in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg*. 2023 Jan;77(1):158-169.e8. doi: 10.1016/j.jvs.2022.08.019. Epub 2022 Aug 25. PMID: 36029973; PMCID: PMC9789183.
17. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation*. 2001 Feb 20;103(7):926-33. doi: 10.1161/01.cir.103.7.926. PMID: 11181465.
18. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003 Jan 11;361(9352):107-16. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12228-3. PMID: 12531577.
19. Hugl B, Oldenburg WA, Neuhauser B, Hakaim AG. Effect of age and gender on restenosis after carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg*. 2006 Sep;20(5):602-8. doi: 10.1007/s10016-006-9028-9. Epub 2006 Oct 4. PMID: 17019658.

20. Chang JB, Stein TA. Ten-year outcome after saphenous vein patch angioplasty in males and females after carotid endarterectomy. Vasc Endovascular Surg. 2002 Jan-Feb;36(1):21-7. doi: 10.1177/153857440203600105. PMID: 12704521.

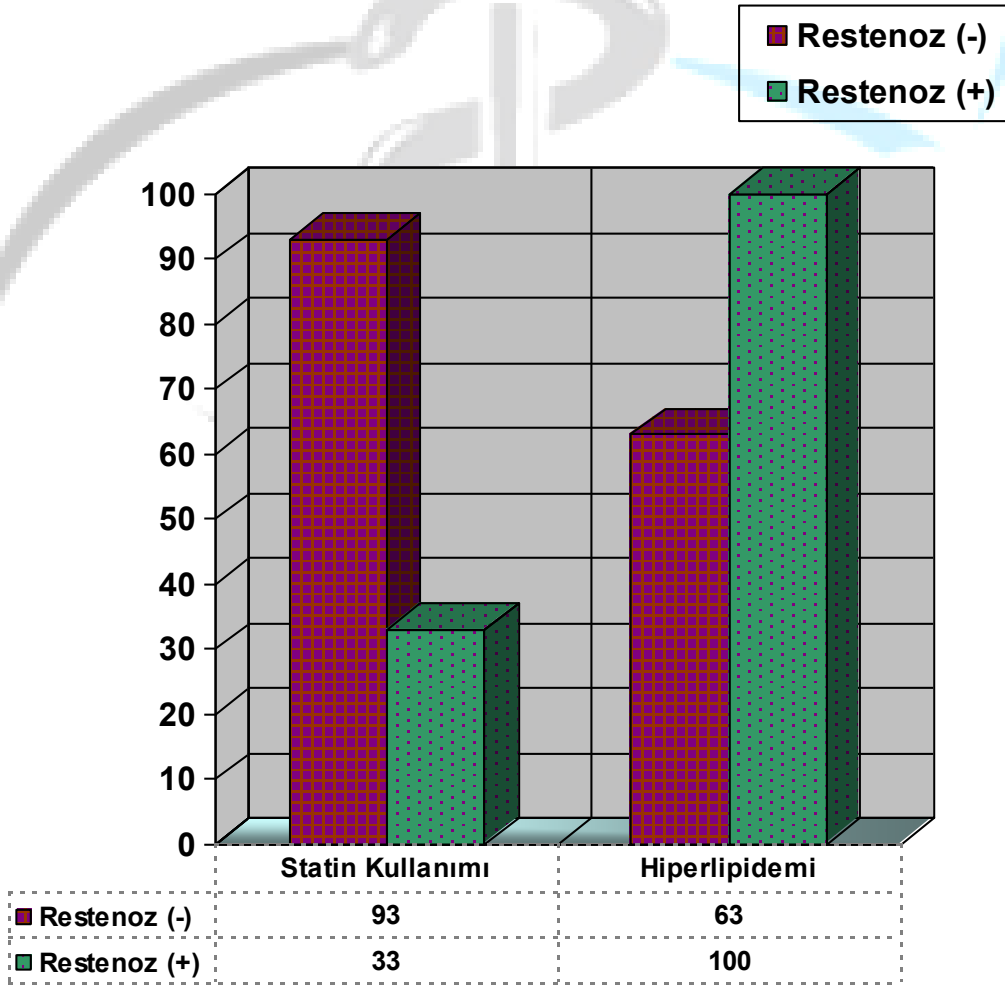
Tablo 1: Hastaların Demografik Özellikleri

	HASTA SAYISI N:50
Yaş (yıl)	66,46 ± 8,74
Kadın /Erkek cinsiyet	13/37
Boy (metre)	1,67±0,92 (1,48-1,87)
Kilo (kg)	74,74±12,31 (53-116)
Takip Süresi (ay)	26,62±10,34(9-48)
Hipertansiyon (%)	%88(n:44)
Diyabetes Mellitus (%)	%40(n:20)
Sigara (%)	%52(n:26)
Hiperlipidemi (%)	%68(n:34)
Statin Kullanımı (%)	%86(n:43)
Preop semptom varlığı (%)	%86(n:43)
Koroner Arter Hastalığı (%)	%48(n:24)
Periferik Arter Hastalığı (%)	%10(n:5)
Aile Hikayesi (%)	%4(n:2)
CABG (%)	%36(n:18)

Tablo 2: Restenoz'a Etki Eden Risk Faktörlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

	RESTENOZ (+) 6 HASTA	RESTENOZ (-)44 HASTA	P DEĞERİ
Yaş(yıl)	66.89±7.99	63.33±13.67	0.35
♀ Cinsiyet (%)	66,6(4/6)	20,4(9/44)	0.033
Hipertansiyon (%)	66,6(4/6)	90,9(40/44)	0.14
Diabetes Mellitus (%)	50(3/6)	38,6(17/44)	0.67

	RESTENOZ (+) 6 HASTA	RESTENOZ (-) 44 HASTA	P DEĞERİ
Aile Öyküsü (%)	25(12/48)	75(36/48)	0.45
Sigara (%)	66,6(4/6)	52,2(23/44)	0.67
Hiperlipidemi (%)	100 (6/6)	63,6(28/44)	0.15
Statin (%)	33,3(2/6)	93,1(41/44)	0.002
Koroner bypass (%)	33,3(2/6)	38,6(17/44)	1
Semptom varlığı (%)	66,6(4/6)	88,6(39/44)	0.19
Koroner Arter Hast. Varlığı (%)	50(3/6)	47,7(21/44)	1
Periferik Arter Hast. (%)	16,6(1/6)	9(4/44)	0.48



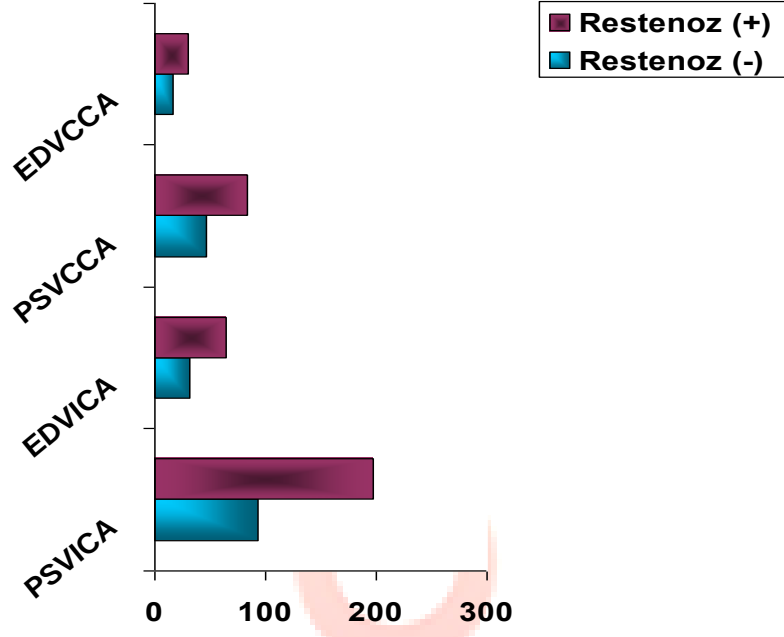
Grafik1: Statin Kullanımının Restenoz Üzerine Etkisi

Tablo3: Cerrahi Tekniklere Göre Sınıflama ve Kontrol Doppler Usg'de Hız Ölçümleri

	RESTENOZ (+)	RESTENOZ (-)	P DEĞERİ
Primer Kapama	%66,6(4/6)	%88,6(39/44)	0.19
Patch kullanımı	%33,4(2/6)	%11,4(5/44)	0.23
Shunt kullanımı	%0(0/6)	%2,2(1/44)	1
PSVICA (cm/sn)	92,84±29,69	194,64±55,07	0.008
EDVICA(cm/sn)	31,7±9,8	64,33±14,64	0.005
PSVCCA(cm/sn)	83,80±26,42	47±39,16	0,007
EDVCCA(cm/sn)	29,96±12,3	16,17±13,71	0,057

Tablo 4: Restenoz ile İlişkili Risk Faktörleri Analizi

	Risk Oranı	P değeri
Yaş	-0,7	0,59
♀ Cins	0,34	0,01
Takip Süresi	0,06	0,96
Kilo	-0,34	0,8
HT	-0,24	0,09
DM	0,07	0,6
Sigara	0,09	0,50
CABG	-0,3	0,06
PSVICA	-0,7	0,59
EDVICA	0,34	0,01
Hiperlipidemi	0,25	0,07
Statin	-0,56	0,001



Grafik 2: Restenoz Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Hız Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Esansiyel Hipertansiyonda Tafi (Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor) Düzeylerinin İncelenmesi

Uzman Dr. Ayla Yıldız¹, Dr. Öğretim Üyesi Nezaket Eren², Prof.Dr. Kerem Okutur³

¹ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

² Yenyüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

³ Memorial Bahçelievler Hastanesi

*Corresponding author: Ayla Yıldız

Özet: GİRİŞ ve AMAÇ: Primer hipertansiyon (PHT), aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörüdür. Aynı zamanda pıhtılaşma/fibrinolitik sistem anomalilerine neden olarak hiper koagülabilitéye yol açar. Biz bu çalışmamızda primer hipertansiyonlu hastalarda trombinle aktive fibrinoliz inhibitörü düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık. YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya yeni tanı almış, antihipertansif tedavi almayan 40 primer hipertansiyon hastasıyla 40 normotansif kontrol bireyi katıldı. Bireylerin yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, fibrinojen, CRP ve TAFI değerleri ölçüldü. Bu parametreler gruplar arasında karşılaştırıldı. Hipertansif hastalar ayrıca hiperkolesterolemi varlığına (≥ 200 mg / dl) göre sınıflandırıldı. BULGULAR: Trombinle aktive fibrinoliz inhibitörü düzeyleri hipertansif grupta normotansif gruba göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $116,95 \pm 29,76$ ve $77,72 \pm 32,78$, $p < 0,001$). Hipertansif grubun vücut kitle indeksi de kontrol grubuna göre yüksekti ($29,55 \pm 4,82$ ve $24,93 \pm 3,07$, $p < 0,001$). Diğer parametreler için gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Lineer regresyon analizinde hiper tansiyon ve yüksek vücut indeksi varlığı, bağımsız parametreler olarak plazma trombinle aktive fibrinoliz inhibitörü düzeyleriyle ilişkiliydi. TARTIŞMA ve SONUÇ: Trombinle aktive fibrinoliz inhibitörü düzeyleri hiperkolesterolemiden bağımsız olarak primer hipertansiyon hastalarında normotansif bireylere göre daha yüksektir. Trombinle aktive fibrinoliz inhibitörünün primer hipertansiyondaki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tafi, Primer Hipertansiyon, Hiperkolesterolemi, Fibrinolitik Aktivite

Analysis of Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Levels in Essential Hypertension

Abstract: INTRODUCTION: Recent studies highlighted the effectiveness of the fibrinolytic system on the pathogenesis of primary hypertension. It also shows the coagulation/fibrinolytic system anomalies leading to a hypercoagulable state. We aimed to analyze thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels in primary hypertension patients. METHODS: Forty newly diagnosed primary hypertension patients, who did not receive any antihypertensive treatment, and 40 normotensive control individuals were included in the study. Age, height, weight, body mass index, values of systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, fibrinogen, CRP, and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor values of all cases were measured. These parameters were compared between the groups. Hypertensive patients were further classified according to the presence of hypercholesterolemia (≥ 200 mg/dl) or not. RESULTS: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels were significantly higher in the hypertensive group than thenormotensive group (116.95 ± 29.76 and 77.72 ± 32.78 , respectively, $p < 0.001$). The hypertensive group's body mass index was also higher than the control group (29.55 ± 4.82 and 24.93 ± 3.07 , $p < 0.001$). The other parameters were similar between the groups. In linear regression analysis, the presence of hypertension and Body mass index were independent parameters associated with plasma Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels. DISCUSSION AND

CONCLUSION: *Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels are higher in primary hypertension patients than normotensive individuals, independently of hypercholesterolemia. The role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in primary hypertension should be clarified in advanced studies.*

Keywords: *Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor, Tafi, Hypercholesterolemia, Primary Hypertension, Fibrinolytic Activity*

1. INTRODUCTION:

Primary hypertension (PHT) is a strong risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases. It also shows the coagulation/fibrinolytic system anomalies leading to a hypercoagulable state.¹ In recent years, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) attracts interest increasingly concerning the relationship between atherosclerosis, HT, and hemostasis. TAFI, which is the precursor of carboxypeptidase, is a member of the metalloproteinases family. TAFI is activated by thrombin and inhibits fibrinolysis, thereby playing a crucial role in maintaining the balance between the coagulation and the fibrinolysis.^{2,3,4} Moreover, plasma levels of TAFI are high in arterial and venous diseases, which course with hypercoagulability. HT is a risk factor for most of these diseases.⁵

Besides the role of TAFI in clotting/fibrinolysis and inflammation, some studies suggest that plasma TAFI may play a role in lipid metabolism. Aso et al. showed that LDL cholesterol is the primary determinant of plasma TAFI in their study, including patients with type 2 diabetes.⁶ In another study investigating the association of TAFI levels with conventional cardiovascular risk factors, the authors found out that women diagnosed with hypercholesterolemia had a significantly higher level of TAFI functional level as compared to women without this cardiovascular risk factor.⁷ In another study assessing the effects of simvastatin treatment on circulating TAFI concentrations, plasma TAFI levels were significantly decreased after simvastatin treatment.⁸

Despite these findings, TAFI can be an auxiliary parameter in explaining the relationship between hyperlipidemia and PHT, which has similar demographic etiopathogenetic, and pathophysiological features. Therefore, further studies are needed. Hence, we aimed to analyze TAFI levels in PHT and hypercholesterolemic patients in a controlled-cross-sectional study.

2. MATERIAL and METHOD:

Forty patients newly diagnosed PHT patients and 40 normotensive control individuals were included in the study. PHT was defined as blood pressure (BP) $\geq 140/90$ mmHg, with no secondary cause identified.⁹ Individuals with acute or chronic renal disease, thyroid or adrenal disease, diabetic patients, and the patients taking antilipidemic drugs were excluded from the study. This thesis study has done in Şişli Etfal training and research hospital.

Detailed medical history and the medications were recorded. The body mass index (BMI) of the cases were calculated by measuring their height and weight.

Overnight fasting blood samples in 12 hours of the participants were taken into serum collection tubes with gel separator, and the plasma collection tubes containing 3.2% trisodium citrate concentration (0.109 M/L) as an anticoagulant. Samples were centrifuged at $1500 \times g$ for 10 minutes. The centrifuged samples were portioned and stored at -80°C . Serum total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride, and CRP levels were analyzed in an automated biochemistry analyzer (Abbott-Aeroset; Abbott Diagnostic, Illinois, USA). Plasma fibrinogen levels were analyzed through the Clauss method in an automated analyzer (ACL Advance; Instrumentation Laboratory, San Diego, U.S.A.). Plasma antigen levels of TAFI were measured with ELISA (Imunclone TAFI ELISA kit; American Diagnostica Inc, USA). Both patient and control groups were divided into two as follows: The cases with total cholesterol level ≥ 200 mg/dl, and the cases < 200 mg/dl. All of the cases were analyzed in four groups based on the above conditions.

SPSS 22.0 statistics package software program was used in the statistical analysis. Mean and standard deviation values were given for the numerical variables with normal distribution. The conformity of variables to normal distribution was assessed using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests). Student t-test and One-Way ANOVA

test were applied to compare two groups and multiple groups, respectively. Median, IQR (Interquartile range), minimum and maximum values of the variables that did not have normal distribution were provided; the Mann-Whitney U test was used compared to two groups. $p < 0.050$ was accepted to be significant. Linear regression analysis was used in the determination of the independent parameters related to the serum TAFI levels. The power of this study was calculated using the <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx> calculator.¹⁰

3. RESULTS:

The demographic characteristics and biochemical parameters of the hypertensive and control groups were given in Table 1. Although there was no significant difference in age, total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride, and fibrinogen between hypertensive and normotensive groups, the difference in BMI, CRP, and TAFI levels was statistically significant (Table 1). Plasma TAFI levels of hypercholesterolemic and normocholesterolemic patients were not different (98.5 ± 37.1 95.1 ± 37.0 , respectively, $p=0.570$). It was also not significant, according to the presence or absence of hypertension. When hypertensive and normotensive groups were divided into two sub-groups according to the total cholesterol levels <200 mg/dL and ≥ 200 mg/dL, we compared TAFI levels of the groups. As a result, there was no significant difference in TAFI levels between sub-groups of both hypertensive groups and normotensive groups, which were formed according to total cholesterol levels ($p=0.471$; $p=0.839$ respectively) (Figure 1). The result of linear regression analysis of the parameter found to be related to serum TAFI levels were presented in Table 2. BMI and the presence of HT were the independent parameters associated with serum TAFI levels. The study's power, which contained two groups with 40 subjects per group, was calculated as 0.80. The type 1 error (α) was selected at 0.05 (p), and the type 2 error (β) was set %80. We selected a type I error of 0.05 with a 95% confidence interval, and type II error was kept at 0.20 level, with the power of 80%. Then we calculated the sample size from a previous study,¹¹ showing the mean of TAFI in the hypertensive group as 104.91 ± 27.43 and the mean TAFI value in the non-hypertensive control group as 87.59 ± 25.82 .

Figure 1: Serum TAFI Level(ng/ml)

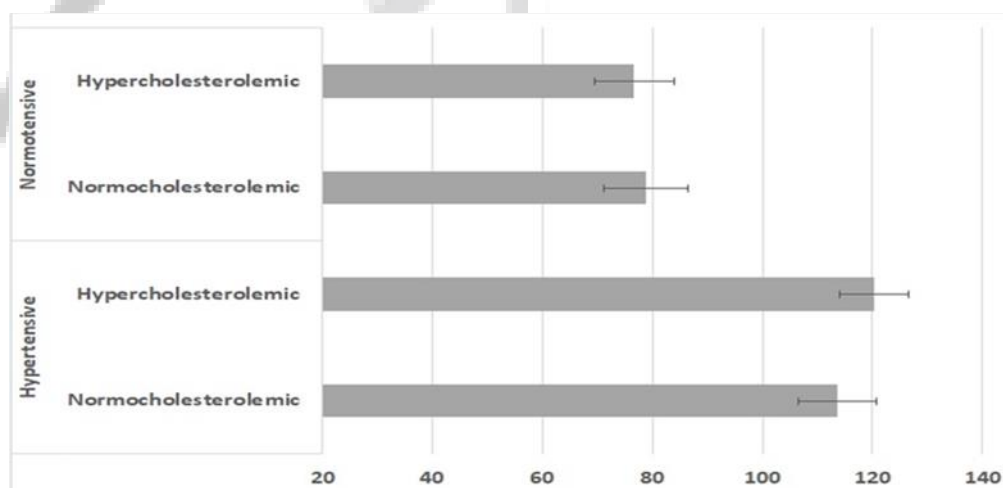


Table 1: Demographic Characteristics and Biochemical Parameters of The Cases

	Hypertensive Group (n=40)	Normotensive Group (n=40)	p Value
Systolic Blood Pressure (mmHg)	161.87±16.43	116.02±4.84	<0.001
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	100.62±11.44	75.12±6.25	<0.001
Age (Year)	47±7.57	46.15±4.31	0.539
Weight (kg)	77.35±12.84	68.75±10.37	0.001
Height (cm)	162.88±9.03	166.38±7.50	0.063
BMI (kg/m ²)	29.55±4.82	24.93±3.07	<0.001
Total Cholesterol (mg/dL)	195.20±37.91	194.27±41.55	0.917
Triglyceride (mg/dL)	122 (54)	127 (88)	0.516
HDL Cholesterol (mg/dL)	43.8 (9.7)	42.2 (11.9)	0.512
LDL Cholesterol (mg/dL)	126.50±32.69	126.24±36.96	0.973
Fibrinogen (mg/dL)	328.35±60.67	328.72±65.59	0.979
TAFI (ng/ml)	116.95±29.76	77.72±32.78	<0.001
CRP (mg/dL) *	3.14 (2.72) (0.01-25.70)	2.17 (3.56) (0.01-24.00)	0.030
Gender M/F (%)	M: 13 (32,5) F: 27 (67,5)	M: 15 (37,5) F: 25 (62,5)	0.815

All parameters were shown as mean ± standard deviation. *CRP values are shown as median (Interquartile range) (minimum-maximum).

TAFI: Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor

Table 2: Linear Regression Analyses of The Parameters Related to TAFI Levels.

	B	p Value	95,0% CI for B	
			Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	71.443	0.139	-23.704	166.591
Age (Year)	-0.833	0.173	-2.041	0.375
Gender (female/male)	-3.494	0.665	-19.500	12.512
Groups (normotensive/hypertensive/)	-28.739	0.001	-44.764	-12.715
BMI(kg/m ²)	2.173	0.023	0.306	4.041
HDL Cholesterol (mg/dL)	0.338	0.345	-0.371	1.047
LDL Cholesterol (mg/dL)	0.001	0.994	-0.217	0.218
Triglyceride (mg/dL)	0.048	0.335	-0.051	0.147
Fibrinogen (mg/dL)	0.094	0.194	-0.049	0.237
CRP (mg/dL)	-0.322	0.732	-2.192	1.548

CI: confidence interval, B: regression weight

4. DISCUSSION:

This study aimed to analyze TAFI levels in PHT patients who have not received any antihypertensive treatments. When the hypertensive group and the normotensive group were compared, the TAFI levels of the hypertensive group were significantly higher (Table 1). In addition, BMI and CRP values of the hypertensive group were significantly higher than the normotensive group. In this data, linear regression analyses of the parameters related to TAFI levels were performed in order to determine whether the TAFI value increased in the hypertensive group independently of BMI and CRP levels (Table 2), which were found to be significantly higher in the hypertensive group. In other words, the increase in the TAFI level in the hypertensive group was found to be associated with the presence of hypertension regardless of BMI and CRP values (Table 2).

The present study found that the levels of CRP inflammatory factor and BMI in the observation group were higher than those in the control group, and the correlation analysis between plasma inflammatory factors and biochemical parameters showed that the levels of CRP were positively correlated, indicating that the higher the level of inflammatory cytokines in plasma, the greater the risk of PHT, which is consistent with most of the findings.

There may be several mechanisms to explain elevated TAFI levels in PHT patients. TAFI is expressed as an acute phase protein at animal studies.¹² Also, this antigen causes inflammation and coagulation response.^{13,14} Anticoagulation pathways help to reduce inflammation and inflammatory condition can trigger thrombosis. Significant correlation between TAFI levels and CRP level strengthen this hypothesis. It is also an established data that elevated TAFI antigen is associated with thrombin-antithrombin complex and thrombomodulin levels which are markers of endothelial cell damage.¹⁵ Inflammation mediated endothelial dysfunction also causes increased tendency to thrombosis in patients with PHT disease.¹⁶ Endothelial source TAFI may be increased via endothelial damage and can cause hypercoagulability state. These findings are consistent with many studies in the literature.

In a previous study of renal transplant patients, Malyszko et al. determined higher TAFI levels in hypertensive recipients compared with normotensives.¹⁷ They also found that this elevation in TAFI was correlated with that in thrombin-antithrombin (TAT) complex and ascribed to endothelial damage developing in the hypertensive group, increasing TAT, and TAT complex increasing TAFI formation. Another study of 72 patients in the hypertensive population (27 untreated, 13 treated with betaxolol enalapril, and 32) reported high TAFI and TAT levels, supporting each other.¹⁷ TAFI levels were elevated in our hypertensive patient group, whereas TAT, fibrinogen, d-dimer, PT, and aPTT levels were not. We, therefore, concluded that TAFI elevation was independent of coagulation cascade activation.

Özkan G. et al.¹⁸ searched the relationship between HT and anomalies of fibrinolysis. In the study, which contained 58 hypertensive patients and 27 control patients, TAFI levels in the hypertensive group were identified to be significantly high ($p=0.030$). Following a 1-month antihypertensive treatment, they detected a statistically significant fall in TAFI levels ($p=0.037$). The findings they obtained are in parallel with our study with regard to the positive correlation between essential HT and TAFI levels.

A similar study in 2014 showed that dyslipidemia is an important risk factor for atherosclerosis and its complications. It was reported that dyslipidemia affects the hemostatic system and impairs fibrinolysis. Therefore TAFI levels increase in cardiovascular events. Different from our study, they said study searched the correlation between acquired risk factors (HT, BMI, smoking, etc.), gene polymorphism (Thr325Ile (rs1926447), Ala147Thr (rs3742264 in TAFI gene) and +1542C / G (rs940)), biochemistry analyses and TAFI levels among 109 dyslipidemic and 105 normolipidemic individuals. TAFI levels of dyslipidemic individuals with HT and increased BMI who went through menopause were determined to be significantly high ($p<0.001$). Alleles 325Ile, Ala147 and C were correlated with lower TAFI levels. Moreover, it was revealed that polymorphism Rs3742264 is associated with dyslipidemia in male patients. Consequently, high TAFI levels found to be independent of dyslipidemia in this study supports our study.¹⁹

Santamaria A. et. Al.⁷ analyzed the correlation between TAFI levels and traditional cardiovascular risk factors, gender, age, and other hemostatic factors (von-Willebrand Factor, FVII ag, FVIIIc, FXIc, FXII, APCR (Activated protein C resistance), Protein S, Protein C, Antithrombin, Fibrinogen, and t-PA). In

their study, any positive correlation between gender, age, and other hemostatic factors and TAFI levels was not identified. However, TAFI levels of female patients aged below 30 were lower. On the other hand, TAFI levels of female patients with hypercholesterolemia were measured. In our study, TAFI levels were measured, but a classification based on age was not performed. Only age and gender were considered to achieve homogeneity between groups. We found out that TAFI levels of the cases with PHT were significantly higher than those of normotensive cases ($p < 0.010$). There was no significant difference between fibrinogen and TAFI values in both groups ($p > 0.050$).

In our study, we measured only TAFI antigen levels. Many studies indicated a positive correlation between TAFI activity (TAFIa) in the circulation and TAFI antigen levels.^{20,21}

Even though numerous studies found a significant relationship between TAFI levels and hypercholesterolemia, we revealed that TAFI levels of HT patients went up independently of cholesterol levels.^{5,22,23}

Yoshimasa et al.²² analyzed 136 patients with type 2 diabetes and discovered a strong correlation between metabolic syndrome criteria (BMI, insulin resistance, triglyceride, and hs-CRP levels) and PAI-1. Plasma TAFI showed a positive correlation only with LDL cholesterol. Despite having a negative correlation with PAI1, alpha-2 antiplasmin level was not negatively correlated with TAFI. In conclusion, they underlined that LDL cholesterol should be discussed to identify TAFI in patients with type 2 diabetes. They advocated that metabolic syndrome and hypercholesterolemia accelerate inflammation collectively, so they slow down fibrinolysis. Besides, they proved the correlation of the inhibition of fibrinolysis with high TAFI and PAI-1. Unlike this study, we did not detect a statistically significant relationship between the values of LDL cholesterol and TAFI ($p > 0.050$).

Plasma TAFI levels (above 126%) increased the risk of acute CAD almost 4 times. High TAFI levels have been shown to increase the risk of ischemic stroke significantly and pose a significant threat to coronary disease.²⁴ It was observed that plasma TAFI levels increased in stable angina pectoris and coronary artery diseases detected with angiography.^{25,26} It was emphasized that high TAFI levels seen in metabolic syndrome slow down fibrinolysis and accelerate the disease's progress.²²

Different from the above studies, there was no significant difference between total cholesterol ($p > 0.050$), LDL-cholesterol ($p > 0.050$), and triglyceride ($p > 0.050$) levels, and TAFI levels in hypertensive and normotensive groups in our study. Thus, it made us think that the increase in TAFI levels directly results from PHT.

According to recent studies, TAFIa is a target molecule for the treatment of thromboembolic disorders. Numerous studies that aim to develop TAFIa inhibitors for the treatment of thrombosis have been reported nowadays. However, any drug which has the effect of TAFIa inhibitor has not been produced for clinical use. On the other side, Toshimasa et al.²⁷ found a new inhibitor class molecule that contains selenium and opens new horizons. Thus, they took a step in the development of a new drug.

Yaoita N. et al.²⁸ searched drug efficacy and TAFI values by forming experimental thrombosis in association with antiplatelet, anticoagulative, profibrinolytic and antioxidative effects in rats for which renovascular hypertensive model was created. They observed a decline in tissue factor, PAI-1 and TAFI levels after antihypertensive treatment. In line with our study, this finding shows that with respect to unknown pathogenesis of hypertension, TAFI levels may go down with the treatment, so the patient may respond to treatment.

Another study demonstrated that a significant reduction in thrombus formation was observed in TAFI-deficient mice upon FeCl₃-induced vena cava thrombosis, indicating that TAFI may still play an important pathological role.²⁹ In this respect, several studies extensively investigated the role of TAFI levels or the TAFI gene polymorphism as risk factors for the development of cardiovascular disease.³⁰ Further, Aso et al. showed that low-density lipoprotein cholesterol was an independent determinant of plasma TAFI levels in 105 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). In addition, subgroup analysis revealed significantly higher plasma TAFI levels in two subgroups: hypercholesterolemic diabetic patients with or without metabolic syndrome.³¹

Considering the studies mentioned above, it is seen that TAFI, which plays a role in the mechanism of PHT, can be influential on the post-treatment process and that TAFI has a role in several diseases such

as chronic thromboembolic pulmonary HT,³² ulcerative colitis,³³ gestational diabetes,³⁴ acute pancreatitis³⁵ and anti-phospholipid syndrome.³⁶ However, further studies are required to determine the manner of its role and its mechanism.

5. CONCLUSION

In conclusion, TAFI levels are higher in PHT patients than normotensive individuals, and this is independent of serum cholesterol levels. The role of TAFI in PHT should be clarified in advanced studies.

STUDY LIMITATIONS

A number of limitations should be mentioned for this study. First, the number of the study subjects was relatively small. Thus, there was a wide spread of the TAFI levels because of the small number of patients. Second, TAFI can be an auxiliary parameter in explaining the relationship between hyperlipidemia and PHT, menopausal status which has similar demographic etiopathogenetic, and pathophysiological features. Therefore, further studies are needed.

REFERENCES:

1. Lip GY. and F.L. Li-Saw-Hee, Does hypertension confer a hypercoagulable state? *J Hypertens*, 1998. 16(7): p. 913-6.
2. Bajzar L. and M. Nesheim, The effect of activated protein C on fibrinolysis in cell-free plasma can be attributed specifically to attenuation of prothrombin activation. *J Biol Chem*, 1993. 268(12): p. 8608-16.
3. Bouma BN, Marx P F, Mosnier L O and Meijers J C, Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). *Thromb Res*, 2001. 101(5): p. 329-54.
4. Van Hinsbergh, V.W., Bertina R M, Wijngaarden A van, Tilburg N H van, Emeis J J and Haverkate E, Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium. *Blood*, 1985. 65(2): p. 444-51.
5. Juhan-Vague, I., Renucci J F, Grimaux M, Morange P E, et al., Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. 20(9): p. 2156-61.
6. Aso Y., Wakabayashi S, Yamamoto R, Matsutomo R, Takebayashi K and Inukai T, Metabolic Syndrome Accompanied by Hypercholesterolemia Is Strongly Associated With Proinflammatory State and Impairment of Fibrinolysis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2005. 28(9): p. 2211.
7. Santamaría A., Borrell M, Oliver A et al., Association of functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) with conventional cardiovascular risk factors and its correlation with other hemostatic factors in a Spanish population. *American Journal of Hematology*, 2004. 76(4): p. 348-352.
8. Guven G.S., Atalar E, Yavuz B et al., Simvastatin treatment improves endothelial function and increases fibrinolysis in patients with hypercholesterolemia. *Journal of the National Medical Association*, 2006. 98(4): p. 627-630.
9. Williams B., Mancia G, Spiering W et al., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 2018. 39(33): p. 3021-3104.
10. <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx> recived 01.07.2020
11. Malyszko, J. and J. Tymcio, Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and other hemostatic parameters in patients with essential arterial hypertension. *Pol Arch Med Wewn*, 2008. 118(1-2): p. 36-41.
12. Sato T., Miwa T., Akatsu H. et al, Pro-carboxypeptidase R is an acute phase protein in the mouse, whereas carboxypeptidase N is not. *J Immunol*. 2000; 165:1053–1058.

13. Flick MJ, Du X, Witte DP, et al. Leukocyte engagement of fibrin(ogen) via the integrin receptor α 5 β 1 is critical for host inflammatory response in vivo. *J Clin Invest*. 2004;113: 1596–1606
14. Gil W. Inflammo-coagulatory response, extrinsic pathway thrombin generation and a new theory of activated clotting time interpretation. *Perfusion*. 2001;16:27–35.
15. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T and Mysliwiec M. Thrombin activable fibrinolysis inhibitor and markers of endothelial cell injury in dialyzed patients with diabetic nephropathy. *Thromb Hemost*. 2004;91:480–486.
16. Terekeci HM, Oktenli C, Ozgurtas T, et al. Increased asymmetric dimethylarginine levels in young men with familial Mediterranean fever (FMF): is it early evidence of interaction between inflammation and endothelial dysfunction in FMF? *J Rheumatol*. 2008; 35(10):2024–2029.
17. Malyszko, J., [Malyszko JS](#), [Hryszko T](#) and [Mysliwiec M.](#), thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in hypertensive kidney transplant recipients. *Transplant Proc*, 2006. 38(1): p. 105-7.
18. Ozkan, G., [Ulusoy S](#), [Sönmez M](#), et al., Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels in hypertensive patients and a comparison of the effects of amlodipine and ramipril on TAFI levels. *Clin Exp Hypertens*, 2013. 35(2): p. 134-40.
19. Santos, I.R., [Fernandes AP](#), [Carvalho MG](#), [Sousa MO](#), [Ferreira CN](#) and [Gomes KB](#)., Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels and its polymorphism rs3742264 are associated with dyslipidemia in a cohort of Brazilian subjects. *Clin Chim Acta*, 2014. 433: p. 76-83.
20. Mosnier, L.O., [Von dem Borne PA](#), [Meijers JC](#) and [Bouma B N](#), Plasma TAFI levels influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost*, 1998. 80(5): p. 829-35.
21. Wada, H., et al., [Nobori T](#), [Watanabe R](#), [Shiku H](#) and [Sakuragawa N](#), Plasma Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) and Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) in Patients with Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). *Turk J Haematol*, 2002. 19(2): p. 235-7.
22. Aso, Y., [Wakabayashi S](#), [Yamamoto R](#), [Matsutomo R](#), [Takebayashi K](#) and [Inukai T.](#), Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Diabetes Care*, 2005. 28(9): p. 2211-6.
23. Santamaria, A., [Borrell M](#), [Oliver A](#) et al., Association of functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) with conventional cardiovascular risk factors and its correlation with other hemostatic factors in a Spanish population. *Am J Hematol*, 2004. 76(4): p. 348-52.
24. Santamaria, A., [Martínez-Rubio A](#), [Borrell M](#), [Mateo J](#), [Ortín R](#) and [Fontcuberta J](#)., Risk of acute coronary artery disease associated with functional thrombin activatable fibrinolysis inhibitor plasma level. *Haematologica*, 2004. 89(7): p. 880-1.
25. Lau, H.K., [Segev A](#), [Hegele R A](#) et al., Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): a novel predictor of angiographic coronary restenosis. *Thromb Haemost*, 2003. 90(6): p. 1187-91.
26. Schroeder, V., [Chatterjee T](#), [Mehta H](#) et al., Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels in patients with coronary artery disease investigated by angiography. *Thromb Haemost*, 2002. 88(6): p. 1020-5.
27. Itoh, T., [Yoshimoto N](#), [Hirano Y](#) and [Yamamoto K.](#), Structural basis for the selective inhibition of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) by a selenium-containing inhibitor with chloro-aminopyridine as a basic group. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018. 28(13): p. 2256-2260.
28. Yaoita, N., [Satoh K](#), [Satoh T](#). et al., Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016. 36(6): p. 1293-301.

29. Wang, X., Smith, P.L., Hsu, M.Y., Tamasi, J.A., Bird, E. and Schumacher, W.A. Deficiency in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) protected mice from ferric chloride-induced vena cava thrombosis. *J. Thromb. Thrombolysis* 2007, 23, 41–49.
30. Claesen, K., Mertens, J.C., Leenaerts, D. and Hendriks, D. Carboxypeptidase U (CPU, TAFIa, CPB2) in Thromboembolic Disease: What Do We Know Three Decades after Its Discovery? *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 883.
31. Hulme, J.P. and An, S.S.A. Detecting activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) and inactivated TAFIa (TAFIai) in normal and hemophilia a plasmas. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2009
32. Jianxin MA 1 , Lian CUI 1 , Wenjin HUO1 , Guanghui WANG1 , Xin QUAN2 and Jinping ZHANG3, Correlation between Deep Venous Thrombosis and Inflammation in Patients after Implantation of Permanent Pacemaker, *Iran J Public Health*, Vol. 49, No.1, Jan 2020, pp.30-3
33. Beyazit, Y., [Sayilir A](#), [Tanoglu A](#). et al., Plasma Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor Levels Correlate with the Disease Activity of Ulcerative Colitis. *Intern Med*, 2016. 55(14): p. 1831-6.
34. Gorar, S., [Alioglu B](#), [Ademoglu E](#). et al., Is There a Tendency for Thrombosis in Gestational Diabetes Mellitus? *J Lab Physicians*, 2016. 8(2): p. 101-5.
35. Radovanovic-Dinic, B., [Tešić-Rajković S](#), [Ignjatovic A](#) and [Grgov S](#) et al., Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor as an indicator of the severity of acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol*, 2018. 29(4): p. 488-493.
36. Grosso, G., [Vikerfors A](#), [Woodhams B](#).et al., thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) - A possible link between coagulation and complement activation in the antiphospholipid syndrome (APS). *Thromb Res*, 2017. 158: p. 168-173.

Böbrek Nakli Alıcısında Olası Rekürarizasyon ve Artan Sugammadex Gereksinimi

**Dr. Öğretim Üyesi Tünay Kandemir¹, Dr. Çağla Yazar¹, Öğr. Gör. Dr Fatma İrem Yeşiler¹,
Prof.Dr. Pınar Zeyneloğlu¹, Prof.Dr. Zeynep Kayhan¹, Prof.Dr. Mehmet Haberal²**

¹ Başkent Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

² Başkent Üniversitesi Genel Cerrahi ABD

*Corresponding author: Tünay Kandemir

Özet: Prednizolon, sugammadex ile inklüzyon kompleksi oluşturur ve muhtemelen yer değiştirme yoluyla serbest ve aktif konsantrasyonunu azaltarak sugammadexin revers etkisinin azalmasına yol açar. Bu nedenle, nöromüsküler blokaj ajanlarının (NMBA) tersine çevrilmesi, postoperatif rezidüel kürarizasyonu (PORC) önlemek için önemlidir. Sunulan vakada, böbrek transplantasyonunu takiben PORC tedavisi için daha yüksek dozda sugammadex gerekmiştir. 45 yaşında erkek hastaya böbrek nakli planlandı. Prednizolon 1500 mg intraoperatif olarak uygulandı. NMB'nin tersine çevrilmesi için post tetanik sayı 15 olduğunda 200 mg sugammadex verildi ve %100 T4'ün ardından ekstübasyon yapıldı. PACU'da hastada dispne, solunum yetmezliği ve nöbet görüldü. Arter kan gazı analizinde hiperkapni ve solunumsal asidoz saptandı. Hasta yoğun bakım ünitesine transfer edildi. PORC düşünüldü ve balon-valf-maske ile oksijen desteği ile birlikte 200 mg ek sugammadex dozu uygulandı. 30 dakika içinde bilinç düzeldi, Spo2 arttı ve kas gücü tamamen geri döndü. NMB'nin rokuronyum ile sağlandığı renal transplantasyon hastalarında, intraoperatif olarak yüksek doz prednizolon kullanıldığı için, PORC riskini azaltmak için belki daha yüksek dozlarda sugammadex ihtiyacı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Sugammadex, Reküronyum, Prednisolon, Postoperatif Rezidüel Kürarizasyon, Postoperatif Komplikasyon

Possible Recurarisation and Increased Requirement of Sugammadex in a Kidney Transplant Recipient

Abstract: Prednisolone produces inclusion complex with sugammadex and lead to a decrease in the reversal effect of sugammadex by reducing its free and active concentration probably via displacement. Reversal of neuromuscular blockade agents (NMBA), therefore, is important to prevent postoperative residual curarisation (PORC). In the case presented higher dose of sugammadex was needed to treat PORC following kidney transplantation. 45-years-old male patient was scheduled for renal transplantation. Prednisolone 1500 mg was administered intraoperatively. For reversal of NMB 200 mg sugammadex was given when posttetanic count was 15 and extubation was carried out following a 100% of T4. In PACU, patient experienced dyspnea, respiratory insufficiency and seizure. Arterial blood gas analysis, showed hypercapnia and respiratory acidosis. Patient was transferred to ICU. Considering PORC, additional dose of 200 mg sugammadex was administered with oxygen supplementation via bag- valve- mask. After consciousness improved within 30 minutes, SPO2 increased and neuromuscular strength completely returned. High dose prednisolone is used intraoperatively during renal transplantation in which NMB provided with rocuronium, we conclude higher doses of sugammadex may be needed to reduce the risk of PORC.

Keywords: Sugammadex, Rocuronium, Prednisolone, Postoperative Residual Curarization, Postoperative Complication

Background

Sugammadex is a modified gamma cyclodextrin compound, which is a member of cyclodextrin molecule family, and reverses neuromuscular blockade (NMB) by encapsulating steroid neuro muscular blocker agents and decreasing their free concentrations in neuro muscular junction (1,2). In addition, in an in vitro study carried out with sugammadex, inclusion complex was formed with other compounds in addition to NMBA's (neuromuscular blockade agent) (3). Prednisolone produces inclusion complex with sugammadex and it is suggested that remifentanyl and prednisolone used concurrently with sugammadex will lead to a decrease in the reversal effect of sugammadex by reducing its free and active concentration probably via displacement (4). Reversal of NMBA, therefore, is important to prevent postoperative residual curarisation (PORC). In the case presente, a higher dose of sugammadex was needed to treat PORC following kidney transplantation.

Case report

A 45-years-old male patient (weight 74 kg) was scheduled for renal transplantation. Anesthesia was induced with propofol, fentanyl and rocuronium, and maintained with desflurane and remifentanyl. Prednisolone 1500 mg was administered intraoperatively for immunosuppression. For NMB, rocuronium 0.3 mg/kg/h was infused (total dose of rocuronium 92 mg) and rocuronium infusion was stopped 45 minutes before the end of the procedure. For reversal of NMB, 200 mg sugammadex was administered when post tetanic count was 15 and extubation was carried out following 100% of T4 and the patient was discharged to the post anesthesia care unit (PACU). At seventh minute of transfer to PACU, patient experienced dyspnea, respiratory insufficiency and seizure. Arterial blood gas analysis showed hypercapnia and respiratory acidosis (pH: 7.0, PCO₂: 56.3, PO₂: 60.5, SO₂: 78.7, HCO₃: 15.8). Patient was transferred to Intensive Care Unit (ICU). Considering PORC, additional dose of 200 mg sugammadex was administered with oxygen supplementation via bag-valve-mask. After consciousness improved within 30 minutes, SPO₂ increased (VBG (Venous Blood Gas): pH: 7.4, PCO₂: 43.9, PO₂: 36.7, SO₂: 66.7, HCO₃: 27.2) and neuromuscular strength completely returned. One day later, he was transferred to ward without any complication.

Discussion and Conclusions

Sugammadex is water soluble, modified gamma dextrin, traps NMBA in its lyphophilic cavity. This sugammadex/NMBA complex leads to decrease in the amount of free NMBA in circulation and hence it becomes possible for the receptor to be bound to acetyl choline (1,5,6). Sugammadex binds to rocuronium and vecuronium with extremely high affinity. In the study of Zwiers et al. (3) sugammadex produced inclusion complexes with three hundred other complexes in addition to NMBA's (3) and it was determined that only four drugs (flucoxacillin, fucidic acid, hormonal contraceptives and toremifen) can delay the time for TOF to increase over 90% significantly with displacement reaction. In addition, it produced inclusion complexes with remifentanyl and methylprednisolone, which are used commonly in anesthesia practice. When sugammadex was used with any of these drugs, displacement reaction with NMBA brought about a decrease in free and active concentrations of sugammadex. Nevertheless, this decrease did not lead to decrease in its clinical efficiency (3). In addition, in the study of Gulec et al. (7) dexamethasone administered in anesthesia induction had no effect on time to 90% for TOF after sugammadex and Ozbilgin et al. (8) determined that sugammadex could bind to digoxin and by decreasing its free concentration; delay the cardiovascular toxicity of that drug. In addition, in the study of Ozer et al. (9), it was found that in patients receiving steroids, and particularly dexamethasone, an earlier reversal of neuromuscular block by sugammadex occurred. In the study of Kocaoğlu et al. (10) was established that administration of 1 mg kg⁻¹ of methylprednisolone significantly decreases sugammadex's action in a clinical setting. Duranteau et al established that there was no difference between the injection of sugammadex at TOF1 or TOF2 interms of time to recovery, but there was significant difference according to the dose of sugammadex. In our kidney transplant recipient, both combined usage of remifentanyl and high dose of prednisolone may have led to a decrease in the efficacy of sugammadex hence causing PORC. As high dose prednisolone is used intraoperatively during renal transplantation in which NMB is provided with rocuronium, we conclude that higher doses of sugammadex may be needed to reduce the risk of PORC.

References

1. Bom A, Hope F, Rutherford S, Thomson K. Preclinical pharmacology of sugammadex. *J Crit Care* 2009;24(1):29-35.
2. Suy K, Morias K, Cammu G, Hans P, van Duijnhoven WG, Heeringa M, Demeyer I. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007;106(2):283-8.
3. Zwiers A, den Heuvel M, Smeets J, Rutherford S. Assessment of the potential for displacement interactions with sugammadex a pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling approach. *Clin Drug Investig* 2011;31(2):101-11.
4. Kandemir T, Kandemir E, Aşkın T, Muslu S, Oğuz Tuncel G, Ünver S. Effect of concurrent lidocaine, remifentanyl and methyl prednisolone use on the clinical effect of sugammadex under general anaesthesia in rats. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2019;47(5):392-5.
5. Booij LHDJ, De Boer HD, Van Egmond J. Reversal agents for nondepolarizing neuromuscular blockade: reasons for and development of A new concept. *Semin Anesth Periop Med Pain* 2002;21(2):92-8.
6. Zhang M-Q. Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal. *Drugs Future* 2003;28(4):347-54.
7. Gulec E, Biricik E, Turktan M, Hatipoglu Z, Unlugenc H. The effect of intravenous dexamethasone on sugammadex reversal time in children undergoing adenotonsillectomy. *Anesth Analg* 2016;122(4):1147-52.
8. Ozbilgin S, Yurtlu DA, Küçüköztaş B, Kamacı G, Korkut S, Yurtlu BS, Ensari Güneli M, Hancı V, Günerli A. Evaluation of the effectiveness of sugammadex for digoxin intoxication: An experimental study. *Cardiovasc Toxicol* 2018;18(5):400-6.
9. Ozer AB, Bolat E, Erhan OL, Kilinc M, Demirel I, Toprak GC. Sugammadex improves neuromuscular function in patients receiving perioperative steroids. *Niger J Clin Pract* 2018;21(2):139-42.
10. Kocaoğlu MH, Meço BC, Özçelik M, Batislam Y. Influence of methylprednisolone on the reversal time of sugammadex: a randomized clinical trial. *Braz J Anesthesiol*. 2020 Mar-Apr;70(2):111-117.
11. Duranteau O, Fernandez W, Tuna T, Engelman E, Van Obbergh L, Tabolcea I. Earlier and lower dose administration of sugammadex: A randomised placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2021 Aug 1;38(8):865-871

Geriatrik Kardiyopulmoner Vakalarda Ozon Terapinin Etkinliği

Dr. Öğretim Üyesi Hayriye Alp¹, Dr. Mustafa Fatih Dünder², Araştırmacı Şerife Aydın¹

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Getat Merkezi

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

*Corresponding author: Hayriye Alp

Özet: Giriş Ozon terapi oksijenin kimyasal kuzeni olan O₃ ün yüksek voltaj ile elde edilip, belirli oranlarda oksijen, ozon karışımlarının tamamlayıcı tıpta kullanımını tanımlamaktadır. Özellikle dolaşım problemi olan vakalarda konvansiyonel tedavilere yanıt alınamayan hastalarda tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Olgular; 2023 yılında Necmettin Erbakan üniversitesi getat polikliniğine kardiyopulmoner şikayetler ile gelen erkek vakalar dahil edildi. Dahil edilme kriteri olarak kardiyopulmoner sistem şikayeti olan erkek 55 yaş üstü hastalardı. Dışlanma kriteri glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olan, ozon alerjisi olan ve kumadin tarzı antiagregan kullanan hastalar idi. Metod; hastaların aydınlatılmış onam formları alındıktan sonra kubital venden tansiyon arteriel ölçümleri yapıldı. Kubital vene ozona dayanıklı wingflu intraket yerleştirildi, ozona dayanıklı infüzyon setin içerisine 1 ampul sitrat ile yıkama sonrası negatif basınçlı infüzyon setine hastanın 150cc kanı çekildi sonra 10 gamma(mikrogram/ml) den medikal ozon gazı ile homojenize edilerek hastaya geri re-infüze edildi. Seanslar haftada 1 ;10 gamma artışlarla 5 seansta tamamlandı. Her seans öncesi herhangi bir komplikasyon olup olmadığı ozon takip formlarına kaydedildi. Bulgular: hastaların 2 si daha önce koroner by-pass geçirmiş 1'i de covid enfeksiyonu sonrası pulmoner şikayetleri olan hastalardı. Hastalar özellikle 3. Seans sonrasında vücutlarında kronik yorgunluk dispne şikayetlerinin azaldığını belirtti. Pulsoksimetre ile ölçülen oksijen saturasyon değerleri 85 ten 95'e yükseldi. Vas değerleri 5'den 2 ye düştü. Sonuç: konvansiyonel tedavi alan geriatrik hastaların kardiyopulmoner şikayetlerinde ozon terapi eklenebilir. Özellikle düşük riskli pulmoner emboli şüphesi ve pulmoner fibrozis olgularında ozon terapi etkili bir tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Tartışma: Damarda artmış vazokonstriksiyon, trombosit aktivasyonu ve mikrovasküler hasar geliştiği hastalıklarda Ozon terapi sonrasında genel olarak güçlü antioksidan enzimlerde (GSH-Px, GSHRd, GSH-Tr, SOD ve katalaz) artış olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Bu enzimler oksidatif hasar yapan tüm olaylarda oksidan süpürme kapasitesi yönünden çok daha güçlüdürler. Valacchi ve Bocci'nin çalışmasında ozonterapi sırasında fizyolojik vazodilatör, trombosit - lökosit agregasyon inhibitörü ve endotele adezyon inhibitörü olan NO salınımının arttığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ozon Terapi, Kardiyopulmoner, Mah.

Effectiveness of Ozone Therapy in Geriatric Cardiopulmonary Cases

Abstract: Abstract Introduction Ozone therapy defines the use of oxygen and ozone mixtures in certain proportions, obtained with high voltage of O₃, which is the chemical cousin of oxygen, in complementary medicine. It is recommended to be added to the treatment in patients who do not respond to conventional treatments, especially in cases with circulatory problems. Cases; Male cases who came to Necmettin Erbakan University getat outpatient clinic in 2023 with cardiopulmonary complaints were included. The inclusion criteria were male patients over 55 years of age with cardiopulmonary system complaints. The exclusion criteria were patients with glucose 6 phosphate dehydrogenase enzyme deficiency, ozone allergy, and patients using coumadin-style antiaggregants. Method: After obtaining informed consent forms from the patients, arterial blood pressure measurements were made from the cubital vein. An ozone-resistant wingflu intraket was placed in the cubital vein, after washing with 1 ampoule of citrate into the ozone-resistant infusion set, 150cc of blood was drawn into the

negative pressure infusion set, then homogenized with medical ozone gas at 10 gamma (microgram/ml) and re-infused back to the patient. The sessions were completed in 5 sessions with 1;10 gamma increments per week. Before each session, any complications were recorded on the ozone follow-up forms. Results: 2 of the patients had previous coronary bypass and 1 of them had pulmonary complaints after covid infection. The patients stated that chronic fatigue and dyspnea complaints in their bodies decreased especially after the 3rd session. Oxygen saturation values measured by pulse oximetry increased from 85 to 95. Vas values decreased from 5 to 2. Conclusion: Major ozone therapy can be added to cardiopulmonary complaints of geriatric patients receiving conventional treatment. Ozone therapy can be used as an effective complementary medicine, especially in cases of suspected pulmonary embolism and pulmonary fibrosis at low risk. Discussion: More effective results can be achieved with ozone therapy in circulatory problems.

Keywords: Ozon Therapy, Cardiopulmonary, Mah.

GİRİŞ

Ozon, 1840 yılında Avusturyalı kimyager Christian Schönbein tarafından keşfedildi. 1857 yılında H.W. Siemens ilk ozon jeneratörünün patentini aldı. 1890 yılında ozonun dezenfekte edici özelliği olduğu bildirildi. 1891 yılında Amerika’da Dr. Kelloggs ozon terapi uygulamalarını yayınladı. I. Dünya savaşında Dr. Albert Wolff, Alman askerlerinin kangren ve benzeri ciddi yaralanmalarında Ozon terapi uyguladı. Mevcut Ozon teknolojisi, ozona dayanıklı aksesuarların sınırlı oluşu ve modern ilaç teknolojisindeki gelişmeler 1960 yılına kadar ozon terapinin gelişmesini engelleyen faktörler olmuştur. 1960’lı yıllarda teknolojiye ileriye adımlar ve tedavi tekniklerinin gelişmesi ile ozon terapi yeniden güncel olmaya başlamıştır. 1995 yılında ABD Sağlık Bakanlığı ozon terapiyi tamamlayıcı tıp uygulaması kabul ettikten sonra preklinik ve klinik akademik çalışmalar giderek artmış ve ozon terapi tüm dünyada medikal alanda yaygın uygulanır olmuştur (1-9)

Akciğerlerde yeterli antioksidan kapasite olmadığından ozon düşük dozlarda dahi toksik etki oluşturur. Bu nedenle ozonu direk solumak tehlikeli ve yasaktır. Çok sayıda uygulama yöntemi olmakla birlikte aşağıda belirtilen ilk 6 yöntem en sık uygulananıdır. 1. Majör otohemoterapi (venöz kanın ex vivo ozonlanarak reinfüzyonu) 2. Rektal uygulama 3. Torbalama / kupa 4. Ozon Sauna 5. Subkutan, intradiskal, intramusküler, intraartiküler 6. Ozonize su ve yağ 7. Auriküler 8. Serum fizyolojik ozonlanarak intravenöz uygulanır 9. Su ozonlanarak intravenöz uygulanır.

Yöntem

Majör Otohemoterapi 50 – 100 ml venöz kan alınarak, dış ortamda steril şartlarda eşit hacimdeki ve doğru dozdaki ozon-oksijen karışımı ile ex-vivo olarak birleştirilir. Plazmanın içerisindeki potent antioksidan kapasiteyi oluşturan hidrofilik, lipofilik ve hücresel enzimler ile (askorbik asit ve ürik asit gibi antioksidanlarla, sistein gibi sülfhidril (SH) grubu taşıyan tiyol bileşikler, indirgenmiş glutatyon (GSH), albumin tarafından taşınan çoklu doymamış yağ asitleri – polyunsaturated fatty acid (PUFA) 1 saniyede reaksiyona giren ozon, ROS üretimine neden olur. Kan ile birleşen ozon, çeşitli biyolojik fonksiyonların aktivasyonu için gerekli olan geçici oksidatif stresi yaratır. Oksijen ise ozona göre 10 kat daha yavaş çözöldüğünden yaklaşık 3-5 dakika içerisinde kan ile reaksiyonunu tamamlayıp hemoglobini maksimum oranda satüre eder. PaO₂ 400 mmHg seviyesine ulaşır. Ozonize kanın reinfüzyonu sonrasında bu oran dilüsyona bağlı hızla düşer. Hb4 O4-6 + O₂ Hb4 O8 Plazma ve kan hücreleri arasında ortaya çıkan H₂ O₂ gradient farkına bağlı difüzyon ile hücre içerisine geçer. Hücre içine hızla giren H₂ O₂ bir seri kimyasal reaksiyonu uyarmak için yeterli olur. Eritrositlerde Eritrosit içerisinde artan H₂ O₂, oksidasyon /redüksiyon zincirini aktifleyerek 2-3 DFG ve G6PDH’ı aktive eder. Glikolizi uyarır. ATP üretimi artar. Oksijen saturasyon eğrisi sağa kayar. Böylece doku oksijenizasyonu artmış olur. Eritrosit, H₂ O₂’in çoğunu katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile su ve oksijene dönüştürür.

OLGULAR

OLGU.1

58 yaşında 75kg 1.67m erkek hasta anamnezinde lumbal disk hernisi, servikal disk hernisi geçirilmiş CAGBO operasyonu mevcut. Getat polk ne ağrı ve yorgunluk hissi ile başvurdu. Carvezide 150mg, vasoxen 5mg, corasprin 100mg crestor 10mg kullanıyordu. VAS1 değeri 5 idi. Tetkiklerinde magnezyum 2.06mg/dl, B12 731ng/l, hemoglobin 17,8g/dl, glukoz 108mg/dl, SGOT 16.4 U/l, sgpt

11.2u/l, HbA1c % 5.2 , lomber MRG: L4-5 diskte diffüz taşma L5-S1 diffüz taşma, lateral köklere bası, dural keseye bası, nöral flamenlerde daralma, servikal MRG: C4-5 ve C5-6 eklem aralığı daralmış, diffüz taşma tespit edilmiş dura basılı rapor edilmiş. Hastaya hem ozon (mah) terapi hem de akupunktur tedavisi haftada 1 toplam 5 seans uygulandı. Steril akupunktur iğneleri hem vücut hem kulak akupunkturu yapıldı. Ayrıca operasyon skarları etrafına turtle akupunktur iğneleri yerleştirildi. hualong 13*20mm, 20*25 ve kozmetik akupunktur iğne boyları kullanıldı. 20 dk seans sürdü. Seans bitiminde kulakta jerome,kidney, shen-men, zero , Darwin noktalarına yarı kalıcı hualong 0.5mm iğne yerleştirildi.5. seans sonunda hasta ağrı seviyesi vas 1-2 ye düştü kronik yorgunluğu da 3. Seans ozon terapiden sonra hafifledi.

Olgu 2

83 yaşında kalp damar cerrahi prof. Dr erkek hasta anamnezinde geçirilmiş cabgo opearsyonu mevcut. Yorgunluk şikayeti ile getat polk ne başvurdu. Tetkiklerinde glukoz 129mg/dl ck-mb 2.41, hs -mb 18.3ng/l na 128mmol/l, k 4.45mmol/l ca 9.5mg/dl, HDL 41.6 mg/dl, kolesterol 119.2, tg 55,5 vldl 11.1 mg/dl tsh 2mu/l t3 2.09 ng/l t4 1.16ng/dl , sgot 16.1 sgpt 15.8 ggt 25 HbA1c 5.5 inr 1.01 pt 11.9, aPTT 28.2 PET akciğer citigrafisinde düşük ihtimalle pulmoner emboli , böbrek usg sinde de sağ böbrek 5cm ebatlı kist mevcut. Hastaya hem akupunktur(kulak ve vücut akupunkturu ayrıca skar etrafına bozucu alan akupunkturu yapıldı) ayrıca mah ozon terapi yapıldı. 5. Seans sonunda hasta kronik yorgunluk şikayeti kalmadı.

Olgu 3

61 yaşında 1.79m 92 kg erkek hasta anamnezinde 2020 aralık ayında koronavirüs enfeksiyonu geçirmiş. Konvansiyonel tedaviye rağmen yorgunluk halsizlik şikayeti geçmemiş saturasyonu 85 idi.tetkiklerinde HbA1c 6, glukoz 102mg/dl üre 30mg/dl, creat 0.96mg/dl, na 141mmol/l k 4.24mmol/l kolesterol 271.7 tg 170 vldl 34 hdl 52mg/dl , sgot 14, sgpt 15.3 tsh 1.18 yapılan bt de sol kalp boşlukları geniş sağ akciğer orta ve sol akciğer inferior linguler segmentte fibrotik parankimal bantlar cintigrafisinde ise düşük ihtimalle pulmoner emboli şüphesi rapor edilmişti. Hastaya mah ozon terapi uygulandı. 10 Gammadan başlanarak 40 gamma ya çıkıldı. Tedavi sonunda saturayon 95 idi.

Sonuç hastaların kardiopulmoner şikayetleri özellikle 3. Doz ozon terapiden sonra rahatladı. Ağrıları ise 4. Seans akupunktur tedavisinden sonra vas değerleri düştü.

Tartışma

Lökositler içerisine diffüz eden H2 O2 düşük dozda NFkB'yi uyarıcı yüksek dozda ise baskılayıcı özellik taşır. Düşük dozda monosit ve lenfositlerde IkB fosforilasyonu ile tyrosin kinaz aktive olur. Böylece nüklear faktör kapa-B (NFkB) aktiflenir ve nükleusa ulaşarak, proinflamatuvar Th1-fenotip hücrelerde (IL-1,IL-2,IL18,INF-α,TNF-α) ve Th2-fenotipik hücrelerde (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, TGFβ1) doza bağlı immün ve inflamatuvar yanıtta sorumlu bazı genlerin regülasyonunu sağlar. Il-8 ve TNF-α ekspresyon artışı nötrofilleri aktive eder. Fagositik aktivite artar. NFkB'nin aktive ettiği diğer bir gen, inflamatuvar hastalıklarda rol oynayan, prostaglandin ve tromboksan üretiminden sorumlu siklooksijenaz-2 (COX-2) dir. Ozon dozuna bağlı olarak COX-2 gen ekspresyonu kontrol ile analjezik ve antiinflamatuvar etki sağlanır. Kronik hastalıklarda adezyon molekülleri, dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerini inflamasyon alanına çeker. Bu moleküllerin (intraselüler adezyon molekül-1, E-selektin) gen ekspresyonundan sorumlu olan NFkB, H2 O2 dozu ile kontrol edilebilmektedir.

Akut strese hassas olan trombositler ozon konsantrasyonuna bağlı olarak oluşacak H2 O2 dozuna bağlı olarak hormesis etkisi ile PDGF-AB, TGF-β1, IL-8 ve EGF salınımı kontrol edilir. Ortaya çıkan lipit oksidasyon ürünlerinden başlıcası olan 4-HNE, albumin'in -SH grupları ile birleşerek daha stabil yapıya kavuşur. İntravasküler ve ekstrasvasküler alandaki yoğun albumin miktarı nedeni ile dilüsyona uğrayarak submikromolar düzeye indirgenir.

ve sistemik dolaşım ile tüm organlara taşınır, hücrelere geçici akut oksidatif stres olduğu mesajını verir. Bu mesaj gama glutamat sistein ligaz, gama glutamil transferaz, gama glutamil transpeptidaz, HSP-70, Hemoksijenaz-1 (HO-1) ve antioksidan enzimlerden superoksid dizmutaz (SOD), GSH-peroksidaz, katalaz ve kemik iliğinde eritropoez sırasında kritik bir enzim ve elektron donör'ü olan G6PDH ı artırır. Düşük doz ve ardışık kontrollü oksidatif stres, koruyucu moleküllerinin indüksiyonunda rol alarak antioksidan savunma sistemini güçlendirip oksidanlara karşı bir tür adaptasyon sağlar (20, 21). Kan ile

birleşen terapötik yüksek doz ozon en fazla %1 oranında hemolize neden olmaktadır. Ortaya çıkan düşük miktardaki hem ve 4-HNE, HO-1 indüksiyonuna yol açmaktadır (22). Sonuç olarak ortaya çıkan yıkım ürünleri bilirubin, CO ve Fe anti-inflamatuar, antioksidan ve anti apoptotik etki gösterir. HO-1 aktivasyonu, CO ve bilirubin, ortamdaki superoksit anyonu (O_2^-) süpürecek olan ekstraselüler (EC-SOD) artırarak endotelial fonksiyon bozukluğuna yol açabilen peroksinitrit okuşumunu azaltır.

Ozon terapi tek başına uygulandığında yüksek başarı elde edilen hastalıklar. Modern tedaviye destek şeklinde de uygulanabilir.

- Osteomiyelit, plevral ampiyem, fistül ve abseler, enfekte yaralar, yatak yaraları, kronik ülserler, diyabetik ayak ve yanıklar.
- İlerlemiş iskemik hastalıklar. (alt ekstremité iskemisi, iskemik kalp, inme –tromboliz için geç kalınanlar).
- Yaşa bağlı maküler dejenerasyon (atrofik formu) • Lokalize osteoartroz.
- Kronik yorgunluk sendromu ve fibromiyalji.
- Primer diş kökü çürüklerinde özellikle çocuklarda.
- Oral kavitenin tekrarlayıcı veya kronik enfeksiyonları
- Bartolin ve vajinal candida enfeksiyonları
- Özellikle antibiyotik ve kimyasal dirençli bakteri, virüs ve mantarlar (akut ve kronik enfeksiyon hastalıkları. Hepatit, HIV, herpetik enfeksiyonlar ve herpes zoster, papillomavirus enfeksiyonları, onikomikoz ve candida enfeksiyonları v.b.)

Sistemik olanlar ortamdaki ve hücre içindeki antioksidanlar tarafından ozonun bakterisit, virüs ve fungusit etkisinden korunmakla birlikte bağışıklık sisteminin güçlenmesi sonucunda hastalıkla mücadelede avantaj elde edilmektedir. 2- Ozon terapi uygulandığında şaşılanacak sonuç elde edilebilen hastalıklar. Kanserle ilgili yorgunluk. Eldeki veriler ozon terapinin kansere ilgili yorgunluk ve yaşam kalitesini artırmada, kemoterapi, radyoterapinin vücuttaki yan etkilerini azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Henüz kanser tedavisinde kullanımı hakkında yeterli veri yoktur. Astım, multifaktöryel olması nedeni ile çok iyi sonuç elde edilen hastalar olmakla birlikte zayıf sonuç alınanlar da vardır.

Kaynaklar

1. Jonas WB. Alternative medicine - learning from the past, examining the present, advancing to the future. JAMA 1998; 280: 1616-8.
2. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. Med Res Rev 2009; 29(4): 646-682.
3. Bocci V, Di Paolo N. Oxygen-ozone therapy in medicine: an update. Blood Purif 2009; 28(4): 373-376.
4. Guven A, Gundogdu G, Vurucu S, Uysal B, Oztas E, Ozturk H, Korkmaz A. Medical ozone therapy reduces oxidative stress and intestinal damage in an experimental model of necrotizing enterocolitis in neonatal rats. J Pediatr Surg 2009, 44(9): 1730- 1735.
5. Morsy MD, Hassan WN, Zalat SI. Improvement of renal oxidative stress markers after ozone administration in diabetic nephropathy in rats. Diabetol Metab Syndr 2010, 13(2(1)): 29.
6. Steppan J, Meaders T, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. J Vasc Interv Radiol 2010, 21(4): 534-548.
7. Demirbag S, Uysal B, Guven A, Cayci T, Ozler M, Ozcan A, Kaldirim U, Surer I, Korkmaz A. Effects of medical ozone therapy on acetaminopheninduced nephrotoxicity in rats. Ren Fail 2010, 32(4): 493- 497.
8. Uysal B, Yasar M, Ersoz N, Coskun O, Kilic A, Cayc T, Kurt B, Oter S, Korkmaz A, Guven A. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy and medical ozone therapy in experimental acute necrotizing pancreatitis. Pancreas 2010, 39(1):9-15.

9. Di Filippo C, Luongo M, Marfella R, Ferraraccio F, Lettieri B, Capuano A, Rossi F, D'Amico M. Oxygen/ ozone protects the heart from acute myocardial infarction through local increase of eNOS activity and endothelial progenitor cells recruitment. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010, 382(3): 287- 291.
10. León OS, Menéndez S, Merino N. Ozone oxidative preconditioning: a protection cellular damage by free radicals. *Mediat. Inflamm.* 1998; 7, 289–294.
11. Hernandez F, Menendez S, Wong R. Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy. *Free Radic. Biol. Med .* 1995, 19: 115–119.
12. Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 11. Release of factors from human endothelial cells. *Mediators Inflamm* 2000, 9: 271– 276



Hastaneye Başvuran Çocuklarda Alerjik Hastalık Sıklığı

Uzman Dr. Murat Çapanoğlu
Dr Murat Çapanoğlu Muayenehanesi

Özet: Alerjik hastalıklar son zamanlarda sıklığı giderek artmaktadır. Genel popülasyon da atopi sıklığı net olmamakla birlikte alerjik hastalığa göre farklı sıklıklar bildirilmiştir. Atopik kişilerde egzema, besin alerjisi, astım, alerjik rinit sıklıkla tespit edilen alerjik hastalıklardır. Çalışmamızda Ankara hematoloji onkoloji eğitim araştırma hastanesi polikliniğine herhangi bir sebeple başvuran 1964 kişiye alerjik hastalığı olup olmadığı çocuk alerji doktoru tarafından soruldu. İlk cevaplar kaydedildi. Hastaların yaşları ve cinsiyetleri de kayıt edildi. Toplam 1964 kişi sorgulandı. yaş ortalaması 9.1 ± 5.2 (2.09-17.9) ve %51.2 si erkek cinsiyetti. Besin alerjisi 33 kişi (%1.7), astım 127 kişi (%6.5), egzema 57 kişi (%2.9), alerjik nezle 117 kişi (%6) ve ilaç alerjisi 120 kişi (%6.1) beyana dayalı olarak tespit edildi. Sonuç olarak alerji farkındalık olması halinde tespit edilebilecek önemli bir hastalık durumudur

Anahtar Kelimeler: Alerjik Hastalık, Besin Alerjisi, Astım, Alerjik Rinit

Giriş:

Alerjik hastalıklar tüm dünyada giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda atopi sıklığı %20-30 olarak tespit edilmiştir. Atopinin artmasında bir çok sebep düşünülmekle birlikte henüz net olarak gösterilmiş bir sebep yoktur. Atopik hastalıkların görülmesinde risk faktörleri literatürde genetik faktörler, çevresel faktörler (hava kirliliği, sigaraya maruziyet, küfler, hayvan epitelleri ve polenler) ve enfeksiyonlar şeklinde tespit edilmiştir. Alerjik hastalıkların en sık gözlenenleri ise besin alerjileri, alerjik astım, egzema, alerjik nezle ve ilaç alerjileri şeklinde sıralanabilir. Çalışmamızın amacı ise 3. Basamak araştırma hastanesine ayaktan herhangi bir sebeple başvuran hastalarda beyana dayalı alerji sıklığının tespit edilmesiydi ¹⁻⁵.

Materyal metot:

Ankara hematoloji onkoloji çocuk sağlığı ve hastalıkları eğitim araştırma hastanesinde, 2-18 yaş arası herhangi bir sebeple hastaneye başvuran çocuklar çalışmaya dahil edildi. Ebeveynlerine herhangi bir alerjik hastalığının olup olmadığı çocuk alerji doktoru tarafından soruldu. Herhangi bir besin ilaç ile reaksiyon öyküsü olanlar, çocuk alerji bölümü tarafından astım alerjik nezle veya egzema tanısı konulmuş çocuklar alerjik hastalığı var olarak kabul edildi. Gerekli ileri değerlendirilmeleri için alerji kliniğine davet edildi. Kısa öyküsü alerjik hastalık ile uyumlu olmayan çocuklar ise alerjik hastalığı yok olarak kabul edildi.

Bulgular:

Çalışma süresince 1964 çocuk ebeveyn i ile görüşüldü. Çalışmaya dahil edilen çocukların yaş ortalaması 9.1 ± 5.2 (2.09-17.9) ve %51.2'si erkek cinsiyetti. Besin alerjisi 33 kişi (%1.7), astım 127 kişi (%6.5), egzema 57 kişi (%2.9), alerjik nezle 117 kişi (%6) ve ilaç alerjisi 120 kişi (%6.1) öyküsü vermektedir.

Tartışma ve sonuç:

Atopik hastalıklar her yaş dönemini etkilemekle birlikte özellikle çocukluk döneminde sıklıkla gözlenmektedir. Çalışmamızda beyana dayalı alerji sıklığı alerjik hastalığa göre değişmekle birlikte

%1.7 ile %6.5 arasında tespit edildi.

Besin alerjisi özellikle bebeklik döneminde daha sık gözlenmekle birlikte yaşamın her döneminde gözlenebilir. Toplumda çalışmalarda %8'e kadar sıklıkta besin alerjisi bildirilmiştir. En sık bildirilen alerjik besinler ise süt, yumurta, kuruyemiş, susam ve buğday alerjileri şeklindedir. Çalışmamız sadece beyana dayalı genel besin sıklığının tespit edilmesi şeklinde olduğu için genel besin alerjisi sıklığı %1.7 olarak saptanmıştır. Bu sıklık beyana dayalı belirtilen literatürdeki sıklığa göre biraz düşüktür. Fakat farkındalığın düşük olması nedenli düşük çıkmış olabilir 1.

Astım dünyada sıklığı giderek artan kronik hastalıklardan biridir. Çalışmalarda görülme sıklığı %1-18 arasında bildirilmiştir. Hastalar solunum sıkıntısı, öksürük hışıltı nefes darlığı hava yolu daralması ile gelebilir. Alerjik astım, non-alerjik astım, geç başlangıçlı astım, persistan havayolu daralması, obezitenin eşlik ettiği astım fenotipleri mevcuttur. Çalışmamızda da beyana dayalı astım sıklığı %6.5 olarak tespit edilmiştir. Bu sıklık literatürde belirtilen sıklık ile uyumludur 2.

Egzama (atopik dermatit) deride kuruluk, kaşıntı ve kızarıklığın görüldüğü cildin kronik bir hastalığıdır. Çeşitli faktörlere bağlı olarak görülebilir. Bir kısım hastada ise besin alerjisi mevcuttur. Toplumda sıklığı giderek artmakla birlikte sanayileşmiş toplumlardaki sıklığı daha fazla olarak bildirilmiştir. Toplumda çocukların %20'sine kadarını erişkinlerin ise % 2-3'ünü etkilediği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise beyana dayalı sıklık %2.9 olarak bulunmuştur 3.

Rinit; burunda akıntı, kaşıntı, tıkanıklık ve hapsirik ile giden enfeksiyöz durumdur. Rinit; alerjik, non-alerjik, enfeksiyöz, hormonal, mesleksi ve diğer faktörlere bağlı olabilir. Toplumda görülme sıklığı ise ISAAC anketi ile değerlendirilen çalışmalara göre %4.3-34.2 arasında bildirilmiştir. Çalışmamızda ise %6 sıklıkta beyana dayalı alerjik rinit sıklığı tespit edilmiştir 4.

İlaç alerjisi ilacın öngörülemeyen reaksiyonlarıdır. Her ilaç ile gözlenebilmektedir. Fakat en sık bildirilen ilaç grubu ise antibiyotikler, nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlardır. Genellikle tip 1 reaksiyon (ürtiker, anafilaksi) gözlenirken geç ilaç reaksiyonları da gözlenebilir. Toplumda ilaç alerjisi görülme sıklığı %0.4-10.3 olarak çalışmalarda bildirilmiştir. Çalışmamızda ise beyana dayalı ilaç alerjisi sıklığı %6.1 olarak bulunmuştur 5.

Sonuç olarak alerjik hastalıklar giderek artmaktadır. Farkındalığın artırılması ve yaşam konforunun sağlanması ve yaşamı tehdit edebilecek alerjik reaksiyonların önlenmesi için epidemiyolojik çalışmaların daha çok yapılması ve toplumun daha fazla bilgilendirilmesi gereklidir.

Kaynaklar:

1. Altıntaş DU, Büyüktiryaki AB, Cagdas Ayvaz DN et al. Besin Alerjisi: Türk Ulusal Rehberi 2017.
2. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED et al. Global Initiative For Asthma Strategy 2021: Executive Summary And Rationale For Key Changes. Am J Respir Crit Care Med. 2022; 205:17–35.
3. Ertam İ, Su Ö, Alper S et al. Türkiye Atopik Dermatit Tanı Ve Tedavi Kılavuzu-2018. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology. 2018;52:6-23
4. Klimek L, Bachert C, Pfaar O et al. ARIA Guideline 2019: Treatment Of Allergic Rhinitis In The German Health System. Allergol Select. 2019;3(1): 22–50.
5. Capanoglu M, Erkocoglu M, Kaya A et al. Confirmation Of Drug Allergy In A General Pediatrics Outpatient Clinic. Annals Of Allergy, Asthma & Immunology. 2022; 129: 784-789

Kadın Doğum Hastalıkları ve Aromaterapi

Dr. Öğretim Üyesi Hayriye Alp¹, Dr. Mustafa Fatih Dünder², Araştırmacı Şerife Aydın¹

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Getat Merkezi

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Getat Merk.

*Corresponding author: Hayriye Alp

Özet: Giriş Aromaterapi bitkilerin etken maddelerinin distilasyon metodları ile elde edilmesi ve bunların hastaların burun kenarı, boyun el bileği, ya da hastalıklı bölgeye yakın cilt bölgelerine sürülmesi esasına dayanmaktadır. Metod Premenstrüel sendrom tedavisinde; 2-3 damla misk adaçayı yağı+2-3 damla ıtır+2-3 damla Hindistan cevizi sabit yağı karışımı alt batın bölgesine uygulanmakta ve spazm çözücü hormon düzenleyici etkilerinden yararlanılmaktadır. Genital siğil tedavisinde;3-4 damla frankinsen(günlük)+3-4 damla çay ağacı yağı+3-4 damla lavanta karışımı lezyon üzerine sürülebileceği gibi limon yağının da vücudu alkali yaparak antivirütik etkisi bulunmaktadır. Vajinal enfeksiyonseptomlarında; 25 damla nioli veya çay ağacı yağı 1000ml distile su çözeltisi ile vajinal duş-sprey kullanılabilir. Hamilelik bulantılarında; nane yağı çoğunlukla önerilmekle birlikte 3.trimesterden itibaren zencefil kullanılması önerilmektedir. Sistit enfeksiyonlarında; okaliptüs yağı+çağ ağacı yağı+ mandalina yağı+ lavanat yağı+ papatya yağı+nioli yağı+neroli yağı eşit oranda karışımı önerilmektedir. Amenore durumlarında; anason yağı+ rezene yağı+ adaçayı yağı+misk adaçayı yağı karışımı önerilmektedir. Histerik şikayetlerde; fesleğen yağı+neroli+biberiye+lavanat+kekik+melisa+misk adaçayı yağı karışımı uygulanmaktadır. Libido azalması durumunda; Hindistan cevizi yağı+ misk adaçayı+ ylang ylang+sandal ağacı yağı+yasemin+zencefil+gül yağı karışımı afrodizyak etki göstermektedir. Lohusalık döneminde süt akışı için; kişniş+anason+dereotu+rezene+kimyon yağı karışımı önerilmektedir. Endometriozis ağrıları için; 2-4 damla misk adaçayı+5ml Hindistan cevizi yağı karışımı ile alt batına masaj etkili olmaktadır. Gece idrar kaçırma(enürezis) için; 40 damla servi+20ml susam yağı/badem yağı çözeltisi uygulanmalıdır. Sarkık göğüs ve karın toparlayıcı olarak; 20 damla ylang ylang+20 damla ıtır+ 30mlı hodan yağı+ 20ml jojoba yağı ile masaj yapılmalıdır. Candidiazis şikayetleri için; 1 damla oregano yağı+ 2.5ml Hindistan cevizi yağı veya 5ml Hindistan cevizi yağı içine 1 damla oregano ya da 5ml Hindistan cevizi yağı içine 1-3 damla mür damlatılarak vajinal bölgede kullanılabilir. Osteoporoz döneminde; 20 damla ıtır/palmarosa+20 damla ölmez çiçek+10 damla servi+50ml badem sabit yağı karışımı masajı ile kemik yoğunluğu desteklenebilir. Sonuç Östrojen hormonunu uyaran aromaterapik yağlar; Hindistan cevizi yağı, ylang ylang, adaçayı, karanfil yağlarıdır. Afrodizyak etkili olanlar ise;ylang ylang, yasemin, gül, sandal ağacı, Hindistan cevizi sabit yağında çözünmelidir.

Anahtar Kelimeler: Aromaterapi,kadın,libido

Obstetrics and Gynecology and Aromatherapy

Abstract: Introduction Aromatherapy is based on the principle of obtaining the active ingredients of plants by distillation methods and applying them to the nose, neck, wrist, or skin areas close to the diseased area. Method In the treatment of premenstrual syndrome; A mixture of 2-3 drops of clary sage oil + 2-3 drops of geranium + 2-3 drops of coconut oil is applied to the lower abdomen and its antispasmodic hormone-regulating effects are used. In the treatment of genital warts; 3-4 drops of frankinsen (daily) + 3-4 drops of tea tree oil + 3-4 drops of lavender mixture can be applied on the lesion, and lemon oil has an antiviral effect by making the body alkaline. In the symptoms of vaginal infection; A vaginal douche-spray can be used with 25 drops of nioli or tea tree oil 1000ml distilled water solution. In pregnancy nausea; Peppermint oil is mostly recommended, but ginger is recommended from the 3rd trimester. In cystitis infections; It is recommended to mix eucalyptus oil + age tree oil + tangerine

oil + lavender oil + chamomile oil + nioli oil + neroli oil in equal proportions. In cases of amenorrhea; A mixture of anise oil + fennel oil + sage oil + clary sage oil is recommended. In hysterical complaints; A mixture of basil oil + neroli + rosemary + lavender + thyme + lemon balm + clary sage oil is applied. In case of decreased libido; A mixture of coconut oil + clary sage + ylang ylang + sandalwood oil + jasmine + ginger + rose oil has an aphrodisiac effect.during puerperium; A mixture of coriander+anise+dill+fennel+cumin oil is recommended. Conclusion Aromatherapeutic oils that stimulate estrogen hormone; Coconut oil, ylang ylang, sage, clove oils. Those with aphrodisiac effects should be dissolved in ylang ylang, jasmine, rose, sandalwood coconut Keywords; aromatherapy, woman, libido.

Keywords: Aromatherapy, Woman, Libido.

Aromaterapi

Aromaterapi; bitkilerin çiçek, yaprak, meyve, kök ve gövde kısımlarından fi- ziksel yöntemler ile elde edilmiş uçucu ve sabit yağlar ile fiziksel ve ruh- sal sağlığın korunması ve güçlendirilmesini amaçlayan tedavi yöntemidir. Aromaterapide kullanılan uçucu yağlar çoğunlukla damıtma yöntemi ile elde edilirler. Narenciye uçucu yağlarının üretiminde damıtmaya ek olarak soğuk sıkım (eks- presyon) tekniği de kullanılır. Damıtma ve soğuk sıkım ile elde edilen uçucu yağlar fiziksel ve kimyasal olarak birbirinden farklıdır. Sabit yağların üretiminde ise da- mıtma kullanılamaz. Bunun yerini soğukta sıkma, sıcak presleme, çözücü ile ekstraksiyon ve süper kritik gazlarla ekstraksiyonu gibi yöntemler kullanılmaktadır. Sabit yağların kimyasal yapıları ve barındırdıkları diğer bileşikler uçucu yağlardan farklıdır. Kozmetik sektörü için vazgeçilmez olan sabit yağlar, ilaç endüstrisinde daha çok yardımcı madde (eksiptan) olarak kullanılırlarken aromaterapide uçucu yağlar için bir taşıyıcı ve uygulama yöntemidirler. Belirli miktarda uçucu yağ sabit yağ içerisinde eklenmek suretiyle elde edilen karışım topikal veya oral yolla kullanılabilir.

Sabit yağlar bitki ve hayvanların depo maddeleridir. Bitkilerde özellikle tohumlarda (endosperma veya kotiledon) az da olsa mezokarpa bulunmaktadır. Sabit yağlar üretim yöntemine ve elde edildiği bitkiye bağlı olarak yağ asitlerinin gliserol esterleri, serbest yağ asitleri, aromatik maddeler, karotenoidler, flavonoidler ve diğer fenolik bileşikler, lesitin, fitosteroller, çeşitli parafinler, eser elementler, vitamin E kompleksleri ve skualen gibi maddeleri barındırırlar.

Sabit yağlar farklı kategoriler altında farklı şekillerde sınıflandırılırlar. Yağların fiziksel karakterine göre yapılan sınıflandırmaya göre 25°C de sıvı halde bulunan yağlara sıvı yağlar, katı halde bulunanlara katı yağlar denilmektedir. Bunun yanı sıra kuruyan, yarı-kuruyan ve kurumayan yağlar şeklinde de sınıflandırılırlar. Kuruyan yağlar; linoleik ve linolenik yağ asitlerince çok zengindir. Bu yağlar havadaki oksijen ile kolay bir şekilde okside olarak yüzeylerinde bir film oluştururlar. Üzüm çekirdeği, kuşburnu çekirdeği ve yalancı iğde yağı kuruyan yağlara birer örnektir. Yarı kuruyan yağlar; %50'ye kadar linoleik ve linolenik yağ asitlerini içerir. Susam yağı ve ayçiçeği yağı bu grupta sınıflandırılırlar. Kurumayan yağlar; yüksek oleik asit oranına sahiptirler. %20 ye kadar linoleik ve linolenik asit de içerebilirler. Zeytinyağı, badem yağı ve avokado yağı bu grupta değerlendirilir.

Farmakopede bulunan soğuk sıkım sabit yağlar ve aromaterapide kullanımları

Aromaterapide kullanılan sabit yağlar “taşıyıcı yağ” veya “baz yağ” olarak adlandırılırlar ve çoğunlukla saf soğuk sıkım yağlardır. Temel amaçları uygulamada kullanılacak olan uçucu yağı seyreltmek suretiyle topikal kullanımına olanak vermektir. Topikal kullanım bölgesel olabileceği gibi masaj şeklinde vücudun tamamına yönelik de olabilir.

Aromaterapi masajı uçucu yağ içeriğindeki aktif maddelerin vücuda girişini sağlayan bir uygulama yoludur. Cilt bu bileşikleri hızlıca absorbe ederek belirli oranlarda dolaşım sistemine sokarak lokal ve genel etkilerinin gözlenmesini sağlar.

Aromaterapi masaj kişiyi sakinleştirir, stresini azaltır, ağrıları hafifletir, beden-zihin dengesini düzenler. Bu masajlar sadece dinlendirici etkiye sahip sanılsa da yapılan çalışmalar terapotik etkilerini de ortaya koymuştur.6,9,10 40 adet hasta üzerinde lavanta ve bergamot uçucu yağlarından oluşan bir karışımın masaj şeklinde uygulandığı bir çalışmada, uçucu yağ karışımının hastaların zihinsel durumlarına pozitif etki yaparak depresyonda kullanılabileceklerine dair kanıta ulaşılmıştır.Klasik masajın yetersiz kaldığı ve farmasötik ajanların önerilmediği durumlarda aromaterapi masajlarının daha

iyi bir analjezik etki sağladığı bildirilmiştir. Yüksek antioksidan etkilerinden dolayı zencefil, biberiye, adaçayı, geranium ve ardıç yağı gibi uçucu yağlar lenfödem masajında kullanılabilir.

Masaj çözültisi olarak genellikle 50 ml kokusuz bir sabit yağ içerisine karakterine bağlı olarak 15-30 damla uçucu yağ eklenir. Aromaterapi masajında kullanılan sabit yağlar sadece bir seyreltici değildir. Aynı zamanda uçucu yağ bileşenlerinin emilimini arttıran özellikleri de vardır. Esansiyel yağ asitleri, fitosteroller, yağda çözünen vitaminler ve diğer biyo- aktif bileşikler bünyesinde barındıran sabit yağların nemlendirici, antioksidan, yenileyici, antiseptik ve kırışıklık karşıtı etkileri bulunmaktadır. Aromaterapi sıklıkla kullanılan soğuk sıkım yağlar aşağıda listelenmiştir.

- Jojoba yağı
- Tatlı Badem yağı
- Ayçiçeği yağı
- Zeytin yağı
- Kuşburnu yağı
- Üzüm çekirdeği yağı
- Şeftali çekirdeği yağı
- Aynısefa maserasyon yağı
- Sarı kantaron maserasyon yağı
- Gecesevası yağı
- Avocado yağı
- Susam yağı
- Argan yağı
- Hindistan cevizi yağı
- Hint yağı
- Buğday rüşeym yağı □ Çörekotu yağı
- Keten tohumu yağı

Sabit yağlar ayrıca trans dermal su kaybını önlemekte, epidermal nemlenmeyi sağlamakta ve cilt için oluşturmaktadırlar.^{16,17}

Cilt Tipi Sabit Yağ

Kuru ve hassas ciltler Avocado yağı, kayısı çekirdeği yağı, buğday rüşeymi yağı, tatlı badem yağı, fındık yağı, makademya yağı, yeşil kahve çekirdeği yağı, jojoba yağı, keten tohumu yağı, zeytinyağı

Yağlı, karma ve akneli ciltler Babassu yağı, baobab yağı, susam yağı, gecesevası tohumu yağı, hodan yağı, keten tohumu yağı, kuşburnu çekirdeği yağı, ayçiçeği yağı, üzüm çekirdeği yağı

Yaşlanma etkilerinin gözlemlendiği cilt tipleri Pirinç kepeği yağı, buğday rüşeymi yağı, mısır yağı, soya yağı, kuşburnu çekirdeği yağı, üzüm çekirdeği yağı, zeytin yağı, hindistan cevizi yağı, tatlı badem yağı, susam yağı, argan yağı

Çocuk ve bebek ciltleri Ayçiçek yağı, gecesevası tohumu yağı, hodan yağı, keten tohumu yağı, zeytinyağı

Yakın zamanda yapılan çalışmalar zeytin yağının cilde sağladığı faydaların sadece yağ asitlerinden değil, bünyesinde barındırdığı tokoferoller, fitosteroller, fosfolipidler ve skualenden de kaynaklandığını göstermiştir. İçeriğindeki biyoaktif bileşikler sayesinde geleneksel olarak dermatit, egzema ve kserozis tedavisinde de kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada 150 sağlıklı deneğe dışarıdan uygulanan zeytin yağının stratum corneum hidrasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Zeytin yağı deri çatlaklarına karşıda sıkça kullanılmaktadır. Yeni doğmuş premature bebeklerde yapılan bir çalışmada zeytin yağı ile masaj yapılan bebeklerin günlük 21 gram kilo aldığı, zeytin yağı uygulanmayan bebeklerde ise bu oranın 7 g mertebesinde olduğu raporlanmıştır. Zeytin yağının derideki gözenekleri tıkayarak akne ve siyah nokta oluşumuna sebep verecek orta seviye komedojenik karaktere sahip olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Thomas A, Matthäus B, Fiebig HJ. 2000). Fats and fatty oils. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry 1 st ed; 2000. p.1-84. 204.
2. Bender DA. Encyclopaedia of Food Sciences and nutrition. Academic Press; 2003. p. 5899- 904.
3. Farr WE, Proctor A Eds. Green Vegetable Oil Processing: Revised First Edition. Elsevier; 2013. p. 159-69.
4. Konopacka-Brud I, Brud WS. Aromaterapia w Gabinetie Kosmetycznym, Ośrodku Odnowy Biologicznej Wellness i Spa. Warszawa; 2010. p.32-33.
5. Eto K, Yamazaki AK, Yonekura K, Mukuda M, Kabasawa Y, Yoshida H et al. A preliminary examination of effect of massage and aroma oil massage in foot care nursing. Procedia Comput Sci. 2015;60:1524-31.
6. Nasiri A, Mahmodi MA, nobakht Z. Effect of aromatherapy massage with lavender essential oil on pain in patients with osteoarthritis of the knee: A randomized controlled clinical trial. Complement Ther Clin Pract. 2016;25:75-80.
7. Ali B, Al-Wabel nA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. Asian Pac J Trop Biomed. 2015;5(8):601-11.
8. Hongratanaworakit T. Aroma-therapeutic ef-
9. Dobetsberger C, Buchbauer G. Actions of essential oils on the central nervous system: An updated review. Flavour Frag J. 2011;26(5):300-16.
10. Hur MH, Lee MS, Seong KY, Lee MK. Aromatherapy massage on the abdomen for alleviating menstrual pain in high school girls: a preliminary controlled clinical study. Evidence-based complementary and alternative medicine. 2012;187163.
11. Ćwirlej A, Ćwirlej A, Gregorowicz-Cieślik H. Masaż klasyczny i aromaterapeutyczny w bólach kręgosłupa. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego, Rzeszów; 2005. p. 366-71.
12. Legan Ł. Masaż uzdrawiający dotyk. Białystok. Vital; 2014. p.121-2.
13. Kiełtyka-Dadasiewicz A, Gorzel M. Alternative therapies. Aromatherapy-raw materials and treatments. Eur J Med Technol. 2014;1(2):72- 9.
14. Michalak M. Aromatherapy and methods of applying essential oils. Arch Physiother Glob Res. 2018;22(2):25-31.
15. Michalak M, Glinka R. Plant oils in cosmetology and dermatology. Pol. J. Cosmetol. 2018;21(1):2-9.
16. Feingold KR, Elias PM. Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. Biochimica et Biophysica Acta. 2014;1841(3):280-94.
17. Mack Correa MC, MaoG, Saad P, Flach CR, Mendelsohn R, Walters RM. Molecular interactions of plant oil components with stratum corneum lipids correlate with clinical measures of skin barrier function. Exp Dermatol. 2014;23(1):39-44.
18. Kishikawa A, Ashour A, Zhu Q, Yasuda M, Ishikawa H, Shimizu K. Multiple biological effects of olive oil by-products such as leaves, stems, flowers, olive milled waste, fruit pulp, and seeds of the olive plant on skin. Phytother Res. 2015;29(6):877-86.
19. Ruiz MA, Arias JL, Gallardo V. Skin Creams Made with Olive Oil. W: Preedy V., Watson R. red., Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention, 1st Edition, Academic Press; 2010. p.1133-41.
20. Soltanipour F, Delaram M, Taavoni S, Haghani H. The effect of olive oil and the Saj cream in prevention of striae gravidarum: A randomized controlled clinical trial. Complement Ther Med. 2014;22:220-5.

mans. nat Prod Commun. 2011;6(8):1199-

21. Jabraeile M, Rasooly AS, Farshi MR, Malak- outi J. Effect of olive oil massage on weight gain in preterm infants: A randomized con- trolled clinical trial. niger Med J. 2016; 57(3):160-3.
22. Murat Kartal ve ark. Avrupa Farmakopesinde Bulunan Sabit Yağlar ve Aromaterapide Kullanımları



Kansere Bağlı Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması Sonuçlarının Etyolojide Yer Alan Diğer Hastalıklarla Karşılaştırılması

Uzman Dr. Ahmet Özveren
Özel İzmir Kent Hastanesi, Tıbbi Onkoloji

Özet: Giriş ve amaç Üst gastrointestinal sistem kanamalarının(GİS) demografik dağılımı, büyük oranda sosyoekonomik faktörlere bağlıdır. Lezyonların dağılımı dünyanın değişik yerlerinde ve değişik hasta toplumlarında farklılık gösterir. Veri kayıt sisteminin güçlü olduğu İngiltere 'de kanama sıklığı yılda 100.000 hastada 50-110 arasında değişmektedir. Üst GİS kanamalarının % 80-90 kadarının nedeni peptik ülser, mukozal lezyonlar (hemorajik/ eroziv gastrit ve duodenit) veya özefagus varisleridir. Kansere bağlı kanama üst GİS kanamalarının %2-5 nedenidir. Bu çalışmada kansere bağlı üst GİS kanaması sonuçlarının etyolojide yer alan diğer hastalıklarla karşılaştırılarak sonuçlara etkisi analiz edilmiştir. Materyel ve metod İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunun 12.10.2021/5 nolu onayı ile yapılan uzmanlık tezindeki verilerden elde olunmuştur. Kasım 2010 – Kasım 2011 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesine üst GİS kanaması teşhisi ile yatırılarak endoskopisi yapılan ve tedavi edilen 475 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verileri, hastalık kayıtları, hastane yatış süreleri, kan ürünleri transfüzyonlar incelenmiştir. İstatistiksel analiz için “SPSS 15.0” programı kullanıldı. Tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca olarak sunuldu. Gruplar arası kategorik karşılaştırmalarda çapraz tablo istatistikleri verilerden pearson ki-kare testi ile anlamlılık düzeyleri incelendi. Sayısal karşılaştırmalarda normal dağılım koşulu sağlanamadığında bağımsız gruplar için Mann Whitney ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi. Sonuçlar 2010-2011 yılları arasında 12 aylık periyotta verilerine ulaşılan 485 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %71.8'i erkek, %28.2 'si kadın olarak tespit edildi. Üst GİS kanaması tanısı alan kadınların %67.2'si (90 hasta) 65 yaş ve üzerinde iken erkeklerde ise bu oran %46.9 'du (160 hasta) (p= <0,001). Hastaların yaş ortalaması 63+/-17,2 olarak bulundu. Hastaların %5.7 (27) 'sinde sebep özefagus veya mide kanseriydi. 65 yaş altı hastalarda etyolojide kanserin oranı %4 iken 65 yaş üstü hastalarda bu oran %7.7 idi (P=<0.001). Hastaların ortalama hastane kalış süresi 6.6 gün iken, kansere bağlı üst GİS kanaması olanlarda bu süre 7.8 gündü (p=0.047). Kansere bağlı üst GİS kanamada önceden kanser tanısı olanlar %22.2 (6) idi. %77.7 (21) hastada ise kanama sonrası kanser tanısı konuldu. Endoskopi sonucunda tespit edilen etyolojinin hastanın eritrosit süspansiyonu (ERT) ihtiyacı ile ilişkisi olduğu tespit edildi. En sık ERT ihtiyacı olan etiyoloji malignite (%85.2) iken, bunu özefagus varisi (%76.1) takip ediyordu. ERT ihtiyacı en az olanlar özefajit (%40) ve eroziv gastrit (%52,5) tanılı hastalardı p=<0.001) Etyolojiyle Taze donmuş plazma (TDP) ihtiyacı arasında ilişki olduğu tespit edildi. Özefagus varisi tespit edilenlerin %84.8 'inde TDP verilmişken bunu %70.4 ile kanser tanılı hastalar izliyordu. Kanser dışı tanı alanlarda endoskopik müdahale ile kanama kontrolü oranı %42.7 iken, kanser tanısı alanlarda bu oran %7.4 'tü (p=0,014). Kansere bağlı üst GİS kanamada ortalama ERT replasmanı 4.1 ünite, ortalama TDP replasmanı 3.7 iken kanser dışı sebeplerde ortalama ERT replasmanı 3.8 ortalama TDP replasmanı 4.3 idi. Her iki grup değerlendirmesinde istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Tartışma Kanser hastasında GI kanama (GIB) yaygın ve zorlu bir klinik problemdir. Çalışmamızda üst GİS kanaması etyolojisinde mide kanseri %5.7 olarak tespit edilmiş olup literatür ile uyumlu olarak bulundu. Malign lezyona bağlı GİS kanamasında tedavi seçenekleri girişimsel radyolog, radyasyon onkoloğu veya cerrahın yanı sıra gastroenterolog tarafından belirlenebilir. Üst GİS kanamada endoskopik müdahaleler komplikasyonları, morbidite, cerrahi ihtiyacı ve mortaliteyi azaltırken bu müdahalenin kansere bağlı kanamada etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bununla birlikte, bu tür müdahaleler acil ameliyat ihtiyacını ortadan kaldırabilir veya hastaların kemoterapi ve radyoterapinin etkisini görebileceği süreyi kazanmasına yarayacak kadar azaltabilir. Çalışmamızda da kanser tanısı alan hastaların sadece %7.4 ünde endoskopik müdahale yapıldığı, diğer hastalarda destek tedaviler ile kanamanın spontan durması yada azalmasının beklendiği görülmüştür. Kanamanın

kendiliğinden durması beklenmesinin sonucu olarak bu hasta grubunda özefagus varis kanamasında yapılan replasmandan daha fazla ERT replasmanı yapıldığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması, Etiyoloji

Comparison of Cancer Associated Upper Gastrointestinal System Bleeding Results With Other Diseases Included in Etiology

| 311

Abstract: Introduction: The demographic distribution of upper gastrointestinal bleeding (GIS) is largely dependent on socioeconomic factors. The distribution of lesions varies in different parts of the world and in different patient populations. In England, where the data recording system is strong, the frequency of bleeding varies between 50-110 per 100,000 patients per year. The cause of 80-90% of upper GI bleeding is peptic ulcer, mucosal lesions (hemorrhagic/erosive gastritis and duodenitis) or esophageal varices. Cancer-related bleeding is the cause of 2-5% of upper GI bleeding. In this study, the results of upper GI bleeding due to cancer were compared with other diseases in the etiology and their effects on the results were analyzed. Material and method: The trial was obtained from the data in the specialty thesis made with the approval of the ethics committee of Izmir Tepecik Training and Research Hospital, numbered 12.10.2021/5. Between November 2010 and November 2011, 475 patients who were admitted to the Ministry of Health İzmir Tepecik Training and Research Hospital with the diagnosis of upper GIS bleeding, who underwent endoscopy and were treated, were evaluated retrospectively. Demographic data of the patients, disease records, length of hospital stay, blood product transfusions were examined. "SPSS 15.0" program was used for statistical analysis. In descriptive analyses, categorical variables were presented as number and percentage, numerical variables as mean, standard deviation, and median. Statistical significance level was accepted as p value less than 0.05. Results: Between 2010 and 2011, 485 patients whose data were accessed in a 12-month period were evaluated retrospectively. 71.8% of the patients were male and 28.2% were female. While 67.2% (90 patients) of women diagnosed with upper GI bleeding were 65 years or older, this rate was 46.9% (160 patients) in men ($p = <0.001$). The mean age of the patients was 63 ± 17.2 . The cause was esophageal or stomach cancer in 5.7% (27) of the patients. While the rate of cancer in etiology was 4% in patients under 65 years of age, this rate was 7.7% in patients over 65 years of age ($P = <0.001$). While the mean hospital stay of the patients was 6.6 days, it was 7.8 days in patients with cancer-related upper GI bleeding ($p = 0.047$). Those with a previous diagnosis of cancer in upper GI bleeding due to cancer were 22.2% (6). Cancer was diagnosed after bleeding in 77.7% (21) patients. It was determined that the etiology determined as a result of endoscopy was related to the patient's need for erythrocyte suspension (ES). The most common etiology requiring ES was malignancy (85.2%), followed by esophageal varices (76.1%). Patients with the least need for ES were those with esophagitis (40%) and erosive gastritis (52.5%). Plasma was given in 84.8% of those with esophageal varices, followed by cancer patients with 70.4%. While the rate of bleeding control with endoscopic intervention was 42.7% in patients with non-cancer diagnosis, this rate was 7.4% in those diagnosed with cancer ($p = 0.014$). The mean ES replacement in cancer-related upper GI bleeding was 4.1 units, the mean plasma replacement was 3.7, while the mean ES replacement in non-cancer causes was 3.8, the mean plasma replacement was 4.3. No statistically significant difference was detected in the evaluation of both groups.

Keywords: Cancer, Upper Gastrointestinal System Bleeding, Etiology

Giriş

Üst gastrointestinal sistem kanamalarının (GIS) demografik dağılımı, büyük oranda sosyoekonomik faktörlere bağlıdır. Farklı kaynaklarda mortalite %5-15 arasında bildirilmektedir¹. Ülkemizin de içinde bulunduğu Doğu Akdeniz ülkelerinde maalesef bu konudaki veriler henüz yeterli düzeye ulaşamamıştır.²

Lezyonların dağılımı dünyanın değişik yerlerinde ve değişik hasta toplumlarında farklılık gösterir. Veri kayıt sisteminin güçlü olduğu İngiltere 'de kanama sıklığı yılda 100.000 hastada 50-110 arasında değişmektedir.^{3,4}

Üst GIS kanamalarının % 80-90 kadarının nedeni peptik ülser, mukozal lezyonlar (hemorajik/ eroziv gastrit ve duodenit) veya özefagus varisleridir⁴. Üst gastrointestinal sistem kanamalarının büyük bir çoğunluğu kendiliğinden durur⁵.

Kansere bağlı kanama üst GIS kanamalarının %2-5 nedenidir. Kansere bağlı üst gastrointestinal sistem kanamasının tedavisinde uygulanacak yöntemler diğer sebeplere bağlı kanama nedenlerine göre

farklıdır. Kansere bağlı üst GİS kanamasında genellikle kanamanın spontan olarak durması beklenir, bu sebeple etyolojideki diğer hastalıklara göre hastanede kalış süreleri, uygulanan replasman tedavilerinin sayısı, mortalite gibi sonuçlar farklılık gösterebilir. Bu çalışma ile kansere bağlı kanama ile etyolojideki diğer tanıların karşılaştırılması planlanmıştır.

Materyel ve metod

Çalışma, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunun 12.10.2021/5 nolu onayı ile yapılan uzmanlık tezindeki verilerden elde olunmuştur. Kasım 2010 – Kasım 2011 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesine üst GİS kanaması teşhisi ile yatırılarak endoskopisi yapılan ve tedavi edilen 475 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların demografik verileri, hastalık kayıtları, hastane yatış süreleri, kan ürünleri transfüzyonlar incelenmiştir. Verilerine tam olarak ulaşılabilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel analiz için “SPSS 15.0” programı kullanıldı. Tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca olarak sunuldu. Gruplar arası kategorik karşılaştırmalarda çapraz tablo istatistikleri verilerden pearson ki-kare testi ile anlamlılık düzeyleri incelendi. Sayısal karşılaştırmalarda normal dağılım koşulu sağlanamadığında bağımsız gruplar için Mann Whitney ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

Bulgular

2010-2011 yılları arasında 12 aylık periyotta verilerine ulaşılan 485 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bakılması planlanan verilerine tam olarak ulaşılabilen 10 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların %71.8’i erkek, %28.2 ’si kadın olarak tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması 63+/-17,2 olarak bulundu. Üst GİS kanaması tanısı alan kadınların %67.2’si (90 hasta) 65 yaş ve üzerinde iken erkeklerde ise bu oran %46.9 ’du (160 hasta) ($p = <0,001$). Verilerde kansere bağlı üst GİS kanaması olan hastalar bir grup, diğer tanıları ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

Kansere bağlı üst GİS kanaması olan hastaların ortalama yaşı 67+/-8.4 idi. Diğer tanıları karşılaştırıldığında numerik farklılık olsada istatistiksel anlamlılık yoktu.

Hastaların %5.7 (27)’sinde sebep özefagus veya mide kanseriydi. 65 yaş altı hastalarda etyolojide kanserin oranı %4 iken 65 yaş üstü hastalarda bu oran %7.7 idi ($P = <0.001$).

Hastaların ortalama hastane kalış süresi 6.6 gün iken, kansere bağlı üst GİS kanaması olanlarda bu süre 7.8 gündü ($p = 0.047$).

Kansere bağlı üst GİS kanamada önceden kanser tanısı olanlar %22.2 (6) idi. %77.7 (21) hastada ise kanama sonrası kanser tanısı konuldu.

Endoskopi sonucunda tespit edilen etyolojinin hastanın eritrosit süspansiyonu (ERT) ihtiyacı ile ilişkisi olduğu tespit edildi. En sık ERT ihtiyacı olan etyoloji malignite (%85.2) iken, bunu özefagus varisi (%76.1) takip ediyordu. ERT ihtiyacı en az olanlar özefajit (%40) ve eroziv gastrit (%52,5) tanılı hastalardı ($p = <0.001$) (Tablo-1)

Etyolojiyle Taze donmuş plazma (TDP) ihtiyacı arasında ilişki olduğu tespit edildi. Özefagus varisi tespit edilenlerin %84.8’inde TDP verilmişken bunu %70.4 ile kanser tanılı hastalar izliyordu.

Kansere bağlı üst GİS kanamada ortalama ERT replasmanı 4.1 ünite, ortalama TDP replasmanı 3.7 idi. Kanser dışı sebeplerde ortalama ERT replasmanı 3.8 ortalama TDP replasmanı 4.3 idi. Her iki grup değerlendirmesinde istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Kanser dışı tanı alanlarda endoskopik müdahale ile kanama kontrolü oranı %42.7 iken, kanser tanısı alanlarda bu oran %7.4 ’tü ($p = 0,014$).

Tartışma ve Sonuç

Kanser hastasında GIS kanaması yaygın ve zorlu bir klinik problemdir⁶. Çalışmamızda üst GİS kanaması etyolojisinde mide kanseri %5.7 olarak tespit edilmiş olup literatür ile uyumlu olarak

bulundu^{7,8}. Kanser tanısı olan hastalarda üst GİS kanaması %10 civarında bildirilmektedir⁹.

Malign lezyona bağlı GİS kanamasında tedavi seçenekleri girişimsel radyolog, radyasyon onkoloğu veya cerrahın yanı sıra gastroenterolog tarafından belirlenebilir^{10,11}.

Üst GİS kanamada endoskopik müdahaleler komplikasyonları, morbidite, cerrahi ihtiyacı ve mortaliteyi azaltırken bu müdahalenin kansere bağlı kanamada etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bununla birlikte, bu tür müdahaleler acil ameliyat ihtiyacını ortadan kaldırabilir veya hastaların kemoterapi ve radyoterapinin etkisini görebileceği süreyi kazanmasına yarayacak kadar azaltabilir¹².

Çalışmamızda da kanser tanısı alan hastaların sadece %7.4 ünde endoskopik müdahale yapıldığı, diğer hastalarda destek tedaviler ile kanamanın spontan durması yada azalmasının beklendiği görülmüştür. Kanamanın kendiliğinden durması beklenmesinin sonucu olarak bu hasta grubunda özefagus varis kanamasında yapılan replasmandan daha fazla ERT replasmanı yapıldığı görülmüştür. TDP kullanımı kontrol grubundan anlamlı olarak farklılık göstermese de, kontrol grubundaki özefagus varis kanamasında da yoğun TDP kullanımı olmuş olması sebebi ile istatistiksel anlamlı fark çıkmadığı göz önünde bulundurulmuştur.

Sonuç olarak kansere bağlı üst GİS kanama olan hastaların diğer hastalardan daha uzun süre hastanede kaldıkları, daha fazla kan ürünü replasmanı ihtiyaçları olduğu ve kanamaya yönelik endoskopik müdahalelerin kontrol grubuna göre daha az yapıldığı tespit edilmiştir.

Çalışmanın kısıtlılıklarından başlıcası çalışmanın primer dizaynının kanser hastaları özelinde değil genel etyolojiye yönelik planlanmış olması ve bu sebeple kanser tanısı olan hasta sayısının az olmasıdır. Bir diğer kısıtlılık çalışmanın retrospektif olarak yapılmasıdır.

Kaynaklar

1. Pongprasobchai S, Nimitvilai S, Chasawat J, Manatsathit S. Upper gastrointestinal bleeding etiology score for predicting variceal and non-variceal bleeding. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(9):1099.
2. Bor S, Dağlı Ü, Sarer B, et al. A retrospective study demonstrating properties of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Turkey. 2011;
3. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. *BMJ*. 1997;315(7107):510-514.
4. Rockall T, Logan R, Devlin H, Northfield T. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *Bmj*. 1995;311(6999):222-226.
5. Fleischer D. Etiology and prevalence of severe persistent upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 1983;84(3):538-543.
6. Manning-Dimmitt LL, Dimmitt S, Wilson GR. Diagnosis of gastrointestinal bleeding in adults. *American family physician*. 2005;71(7):1339-1346.
7. Yarris JP, Warden CR. Gastrointestinal bleeding in the cancer patient. *Emergency Medicine Clinics*. 2009;27(3):363-379.
8. Savides T, Jensen D, Cohen J, et al. Severe upper gastrointestinal tumor bleeding: endoscopic findings, treatment, and outcome. *Endoscopy*. 1996;28(02):244-248.
9. Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *The oncologist*. 2004;9(5):561-570.
10. Ramaswamy RS, Choi HW, Mouser HC, et al. Role of interventional radiology in the management of acute gastrointestinal bleeding. *World journal of radiology*. 2014;6(4):82.
11. Takeuchi N, Emori M, Yoshitani M, Soneda J, Takada M, Nomura Y. Gastrointestinal bleeding successfully treated using interventional radiology. *Gastroenterology Research*. 2017;10(4):259.
12. Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Ann Palliat Med*. 2018;7(2):265-273.

Tablo-1: Tanı- ERT verilmesi ihtiyacı

Etiyoloji	ERT alanlar %-(N)
Malignite	85,2 - (23)
Özefagus varisi	76,1 - (35)
Duodenal ülser	75,7 - (134)
Lezyon görülemedi	75 - (18)
Mide ülseri	72,9 - (62)
Polip	66,7 - (4)
Mallory weiss	62,5 - (5)
Eroziv gastrit	52,5 - (31)
Özefajit	40 - (12)
Diğer	92,3 - (12)
Toplam	70,7 - (336)

Akciğer Kanseri Mi Covid-19 Pnömonisi Mi ? İki Vakanın Hikayesi

Dr. Öğretim Üyesi Fatoş Kozanlı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Ad

Özet: Dayanak: Radyolojik yöntemler COVID-19 için tanısal testler değildir, ancak tanıya ve ayırıcı tanıya yardımcı olurlar. Akciğer grafisi ilk tercih edilen yöntem olarak kabul edilmektedir. Gerekli durumlarda tanıya ulaşmak için RT-PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) ve toraks BT (bilgisayarlı tomografi) birlikte kullanılır. Hareket ettirilemeyen hastalarda USG (ultrason görüntüleme) yapılabilir. Olgu 1: 67 yaşında kadın hasta yan ağrısı şikâyeti ile başvurdu. Sağ akciğer alt lobunda spiküler uzantılı kitle lezyonu izlendi. Pozitron emisyon tomografi bilgisayarlı tomografide (PET/CT) lezyon bölgesinde malignite düzeyinde florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu saptandı (SUVmax 10.0). Üç hafta sonra tekrar değerlendirilen hastada lezyon kayboldu. Olgu 2: 52 yaşında erkek hasta öksürük şikâyeti ile başvurdu. Akciğer grafisinde sağ akciğer orta zonda opak lezyon saptanan hastaya toraks BT çekildi. Sağ akciğer üst lobda 4 cm çapında kitlesel lezyon izlendi. Dört hafta sonra tekrar değerlendirilen hastanın lezyonu 1.7 cm'ye kadar gerilemiş ve hava kisti görünümündeydi. Hastalar radyolojik olarak takip edildi ve yeni bulgu görülmedi. Sonuç: Bu iki olgu, COVID-19 ile ilgili önceki çalışmalara göre farklı atipik radyolojik bulgulara sahiptir. Pandemi sürecinde akciğer kitlesi olan her olguya RT – PCR yapılmalı mı sorusu tartışmalıdır. Bu hastalara PET/CT taraması ve raporlamasını beklerken hem zaman kaybedilmiş hem de de bulaşma riski oluşmuştur. Bu nedenle asemptomatik ve atipik radyolojik bulguları olan olgularda ayırıcı tanıda COVID-19 pnömonisi de düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Covid-19, Akciğer Lezyonu, Fluorodeoxyglucose, Suvmax

Lung Cancer Or Covid-19 Pneumonia ? – a Tale of Two Cases

Abstract: Background: Radiological methods are not diagnostic tests for COVID-19, but they aid in diagnosis and in the differential diagnosis. Chest radiography is accepted as the first choice method. In necessary cases, RT-PCR (real-time polymerase chain reaction) and thoracic CT (computerized tomography) are used together to reach the diagnosis. USG (ultrasound imaging) can be performed in patients who cannot be mobilized. Case 1: A 67-year-old female patient was admitted with a complaint of flank pain. A mass lesion with spicular extension was observed in the lower lobe of the right lung. The fluorodeoxyglucose (FDG) uptake has been detected at the level of malignancy in the lesion area in the positron emission tomography computerized tomography (PET/CT) (SUVmax 10.0). The lesion disappeared in the patient who was re-evaluated three weeks later. Case 2: A 52-year-old male patient applied with the complaint of cough. Thoracic CT was performed on the patient with an opaque lesion in the middle zone of the right lung in the chest X-ray. A mass lesion of 4 cm in diameter was observed in the upper lobe of the right lung. The patient's lesion, was re-evaluated four weeks later, and had regressed to 1.7 cm and appeared as an air cyst. The patients were followed up radiologically and no new signs appeared. Conclusion: These two cases have different atypical radiological findings compared to previous studies on COVID-19. The question of whether RT – PCR should be conducted in every case with a lung mass during the pandemic is controversial. The treatment of these two was delayed and they also posed a risk of transmission while waiting for PET/CT scanning and reporting. Therefore, COVID-19 pneumonia should be considered in the differential diagnosis in cases with asymptomatic and atypical radiological findings.

Keywords: Lung Cancer, Covid-19, Lung Lesion, Fluorodeoxyglucose, Suvmax

Abbreviations:

CT	: computerized tomography
FDG	: fluorodeoxyglucose
PET – CT	: positron emission tomography – computerized tomography
RT – PCR	: real-time polymerase chain reaction
SUV _{max}	: maximum standardized uptake value
USG	: ultra-sound imaging

Introduction

Radiological methods are not diagnostic tests for COVID-19, but they aid in diagnosis and in the differential diagnosis. Chest radiography is accepted as the first choice method. In necessary cases, RT-PCR (*real-time polymerase chain reaction*) and thoracic CT (*computerized tomography*) are used together to reach the diagnosis. USG (*ultrasound imaging*) can be performed in patients who cannot be mobilized (1).

The most important finding in COVID-19 is pneumonia. Therefore, chest X-ray, CT and USG are important diagnostic tools. When the pneumonia findings are examined by chest radiography, low-density foci involving the bilateral middle and lower zones are usually observed. However, the sensitivity of chest radiography is low (30 – 60%) (2, 3).

Computerized tomography (CT) findings of COVID-19 are mostly in the form of ground glass opacities, mixed opacities, and consolidation. Other findings can be elaborated as: halo sign, reverse halo sign, pulmonary vascular enlargement, intralobular and interlobular septal thickening, adjacent pleural thickening, air bronchogram, subpleural lines, cobblestone view, and bronchiectasis. While a negative RT – PCR result does not exclude the diagnosis of COVID-19, more than one test may be required. Recent studies have addressed the importance of thoracic CT examination in COVID-19 patients with false-negative RT – PCR results and reported a CT sensitivity of 98%. Thoracic CT is strongly recommended for both initial evaluation and follow-up with clinical and laboratory findings in suspected symptomatic COVID-19 cases, primarily due to respiratory system involvement. CT findings may be present even before symptom onset (3).

Lung X-ray can be used as the first imaging method in COVID-19 pneumonia because it allows a point-of-care application, easier device cleaning, and lower dose radiation. However, since low densities such as ground glass are difficult to observe in X-ray and may present to be normal in the early stages, as its sensitivity is lower than CT (2).

Within the scope of these case series, we aimed to elucidate the radiological findings of rare incidences of COVID-19 pneumonia.

Case – 1

A 67-year-old female patient was admitted with a complaint of flank pain. Thoracic computerized tomography (CT) was performed on the patient who had an opaque lesion in the lower zone of the right lung in the chest X-ray. A mass lesion with spicular extension was observed in the lower lobe of the right lung (*Figure 1a*). The fluorodeoxyglucose (FDG) uptake has been detected at the level of malignancy in the lesion area in the positron emission tomography / computerized tomography (PET/CT) (SUV_{max} 10.0).

A surgical operation was planned for the patient however, it was postponed due to the positive real-time polymerase chain reaction (RT – PCR) test result before the procedure. The lesion disappeared in the patient who was re-evaluated three weeks later (*Figure 1b*). The patient was followed up radiologically and no new signs have appeared.

Case – 2

A 52-year-old male patient applied with the complaint of cough. Thoracic CT was performed on the patient with an opaque lesion in the middle zone of the right lung in the chest X-ray. A mass lesion of 4

cm in diameter was observed in the upper lobe of the right lung (*Figure 2a*).

On PET/CT, the FDG uptake level has been detected at a malignancy level in the lesion (SUV_{max} 7.1). A biopsy was planned to confirm the diagnosis however, due to a positive real-time polymerase chain reaction (RT – PCR) the procedure was postponed. The patient's lesion, which was re-evaluated four weeks later, had regressed to 1.7 cm and appeared as an air cyst (*Figure 2b*). The patient was followed up radiologically and no new signs appeared.

Discussion

It is known that SARS-CoV-2 mainly infects the respiratory system, causing inflammation, interstitial damage, changes in the parenchyma, and cell death. Thorax CT is widely used in patients with suspected COVID-19 worldwide due to its relatively simple and fast scanning capability and high sensitivity. The most common CT finding of COVID-19 pneumonia is ground glass opacities and is reported as bilateral, peripheral, multilobar, and posterior locations. Ground glass opacity can be seen alone or together with different findings such as consolidation, interlobular septal thickening, and vascular dilatation (2).

Consolidations are usually multifocal, segmental, patchy, mostly located in the lower lobe and peripheral, and may include air bronchograms. It has been reported that the incidence is higher in older age, progressive cases, or in the advanced stage of the disease. *Pan et al. (2020)*, reported that consolidation is rare in the early stages and that the consolidations expand and diffuse in the later stages (4).

CT stages of lung involvement in COVID-19 pneumonia have been described. 0 – 4 Days after initial symptoms is the early stage and the main imaging finding is subpleural ground-glass opacities in the lower lobes, with the unilateral or bilateral distribution. The progressive stage is between 5 – 8 days and it is the period between days when the infection becomes severe and spreads rapidly (5).

Bilateral, multilobar, diffusely distributed ground glass opacities, consolidation, and cobblestone patterns are observed. The peak phase is defined between 9 – 13 days and it is observed that the lung involvements gradually peak and the consolidations intensify. Residual parenchymal bands accompany previous CT findings (5).

After the 14th day, it is the absorption phase where the infection is under control, the consolidations are regressed and the cobblestone pattern is no longer seen. Large areas of ground glass can be observed during this phase as the consolidations are absorbed (5).

Opacities of the lung parenchyma with a diameter of ≤ 3 cm is defined as nodules. Nodules are a common finding in viral pneumonia and may be confused with malignancy. In studies, it has been reported that it is observed at a rate of 6 – 8% in COVID-19 cases. Multifocal, solid, irregularly circumscribed nodules can be seen in these cases (4).

“Halo sign” and “reverse Halo sign” can also be seen with nodules. The presence of ground glass opacity around a nodule or mass is defined as the “Halo sign”. Pathophysiologically, it indicates bleeding around the lesion. It is frequently seen in invasive fungal infections, hypervascular lung metastases, and organizing pneumonia. The inverted halo sign is defined as the consolidation surrounding the ground glass opacity. Pathophysiologically, due to the progression of the disease, the lesion (1 – 3).

It is formed as a result of the destruction of the debris in the center. The appearance of budding tree-shaped nodules is a rare finding for COVID-19 and should primarily suggest the presence of a concomitant bacterial infection (2, 5).

The appearance due to the focal air bubble observed inside the consolidation area in COVID-19 pneumonia is called the air-bubble sign. This appearance should not be confused with a cyst or cavity. Subpleural and parenchymal bands are linear lines that are mostly seen during the healing process (5).

The reticular pattern is the pathological process of the pulmonary interstitium and is characterized by interlobular septal thickening and prominent intralobular lines. It is thought that they are mostly sequela foci that develop due to fibrosis (5).

Conclusion

These two cases have different atypical radiological findings compared to previous studies on COVID-19. The question of whether RT – PCR should be conducted in every case with a lung mass during the pandemic is controversial. The treatment of these two was delayed and they also posed a risk of transmission while waiting for PET/CT scanning and reporting. Therefore, COVID-19 pneumonia should be considered in the differential diagnosis in cases with asymptomatic and atypical radiological findings.

Acknowledgments

Funding

There is no specific funding related to this research.

Editorial Support

The editorial support of this article has been conducted by QA Executive Consultancy, Ozan Batigun MD, MBA in 2023. www.QAexecutiveconsultancy.com

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Declaration

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Informed consent has been obtained from all participants.

References

1. Akçay S, Özlü T, Yılmaz A. Radiological Approaches to Covid-19 Pneumonia. Turk J Med Sci 2020; 50:604–10.
2. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020; 8:420–422.
3. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology 2020; 296:115–7.
4. Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. Eur Radiol. 2020;30(6):3306-9.
5. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. Radiology 2020; 295:200463.

Figure

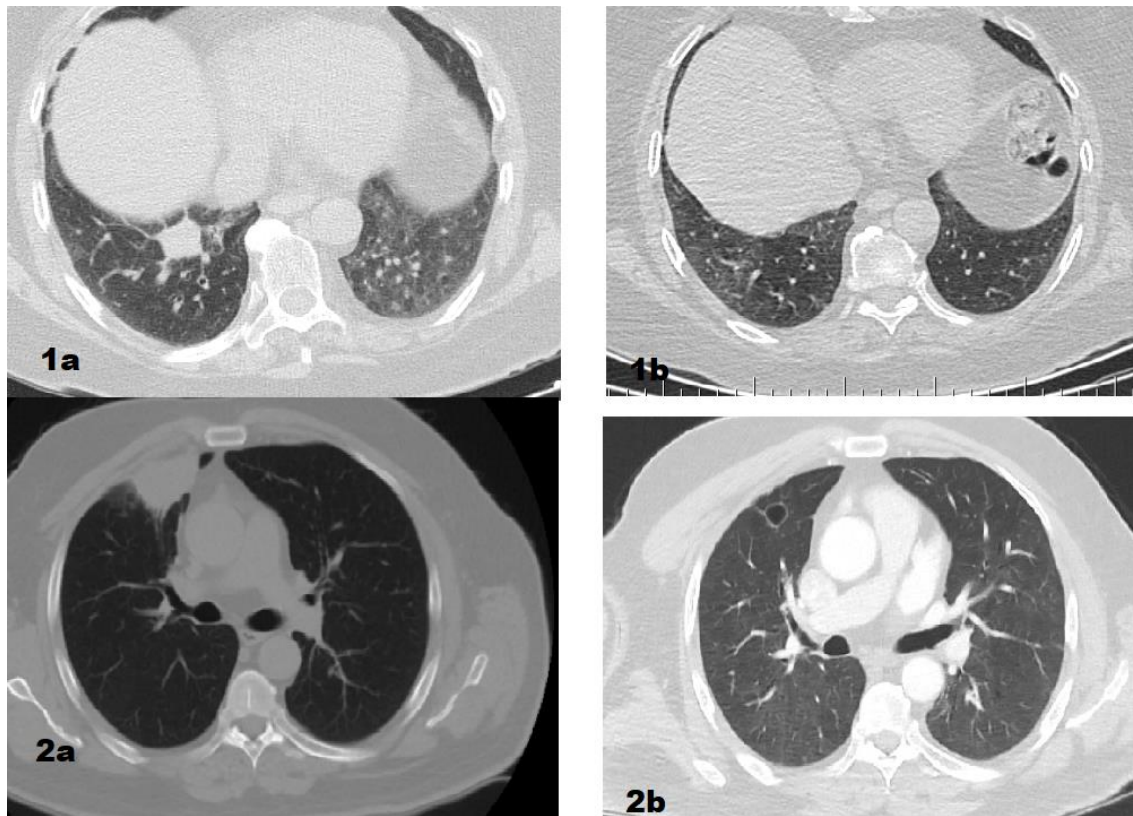


Figure 1a: A mass lesion with spicular extension was observed in the lower lobe of the right lung

Figure 1b: Disappearance of the lesion in the third-week evaluation

Figure 2a: A mass lesion of 4 cm in diameter in the upper lobe of the right lung

Figure 2b: The lesion had regressed to 1.7 cm and appeared as an air cyst in the fourth week.

Sarkoidoz Hastalarında Dolaşımdaki Serum Kisspeptin-1 ve Clusterin Seviyeleri

Asst.Prof.Dr. Turan Akdağ¹, Assoc.Prof.Dr. Celalettin Korkmaz²

¹ Meram Vocational School, Necmettin Erbakan University, Konya

² Department Of Chest Diseases, Meram Faculty Of Medicine, Necmettin Erbakan University, Konya

*Corresponding author: Turan Akdağ

Özet: Sarkoidoz (Besnier-Boeck-Schaumann hastalığı olarak da bilinir) multisistem enflamatuvar bir hastalık olarak insan vücudunun çeşitli bölgelerini etkileyebilir. Birkaç çalışma, sarkoidoz ve sitokinler arasında bir ilişki önermektedir. Bu nedenle sarkoidoz hastalığında serum kisspeptin-1 ve clusterin düzeylerini ölçmeyi amaçladık. Çalışmaya 36 sarkoidozlu hasta (12 erkek, 24 kadın) ve 36 sağlıklı kontrol (12 erkek, 24 kadın) olmak üzere toplam 72 katılımcı dahil edildi. Hastaların sosyal öyküsü, yaşı, başlangıç yaşı, süresi, lokalizasyonu ve cinsiyeti kaydedildi. Kisspeptin-1 ve clusterin seviyeleri ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi kullanılarak belirlendi. Serum kisspeptin-1 düzeyi sarkoidozlu hastalarda olmayanlara göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $480,82 \pm 333,21$ ve $403,71 \pm 213,14$ ng/L, $p=0,564$). Serum klusterin düzeyleri sarkoidozlu hasta grubunda $87,12 \pm 39,73$ ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda $84,50 \pm 35,19$ ng/ml olarak ölçüldü. Hasta grubunda klusterin düzeyleri açısından sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark saptanmadı ($p=0,894$). Bu sonuçlar, kisspeptin-1 ve klusterinin sarkoidozda rol oynamadığını düşündürdü. Bildiğimiz kadarıyla henüz sarkoidozda serum kisspeptin-1 ve clusterin düzeyleri belirlenmemiştir. Bu nedenle kapsamlı ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, Kisspeptin-1, Clusterin

Circulating Serum Levels of Kisspeptin-1 and Clusterin Levels in Sarcoidosis Patients

Abstract: As a multisystem inflammatory disorder, sarcoidosis (also known as Besnier-Boeck-Schaumann disease) can affect various parts of the human body. Several studies propose an association between sarcoidosis and cytokines. Therefore, we aimed to measure serum kisspeptin-1 and clusterin levels in sarcoidosis disease. A total of 72 participants, 36 patients with sarcoidosis (12 male and 24 female) and 36 healthy controls (12 male and 24 female) were included in the study. Social history, age, age of onset, duration, localization, and gender of the patients were recorded. Kisspeptin-1 and clusterin levels were determined by using ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) method. The serum kisspeptin-1 level was higher in the sarcoidosis patients than in those without, however these differences were not significant statistically (480.82 ± 333.21 and 403.71 ± 213.14 ng/L, $p=0.564$ respectively). The serum levels of clusterin were measured as 87.12 ± 39.73 ng/ml in the sarcoidosis patients group and 84.50 ± 35.19 ng/ml in the healthy controls. No significant differences were determined in terms of the clusterin levels in the patient's group, compared to the healthy controls ($p=0.894$). These results proposed that kisspeptin-1 and clusterin does not play a role in sarcoidosis. As far as we know, serum kisspeptin-1 and clusterin levels have not been determined in sarcoidosis. So, comprehensive and further studies are needed.

Keywords: Sarcoidosis, Kisspeptin-1, Clusterin

1. INTRODUCTION

As a multisystem inflammatory disorder, sarcoidosis (also known as Besnier-Boeck-Schaumann

disease) can affect various parts of the human body (1). Clinical cases demonstrate major lung involvement, but the involvement of extrathoracic structures such as lymph nodes, skin, and eyes can also be observed. It is generally accepted that sarcoidosis occurs in genetically susceptible individuals under the influence of the unknown environmental factors (2). The disease is about ten times more common in black people living in America, compared to the white people. According to a two-year registry study of the Thoracic Society Clinical Problems Working Group, the annual incidence of sarcoidosis was found to be as 4/100.000 in Turkey. At the study, 293 newly diagnosed sarcoidosis patients were evaluated and was found to be twice as common in women as in men (3, 4).

It has been reported that some genes belonging to cytokines such as factor- α (TNF- α), transforming growth factor- β (TGF- β), HLA genes, angiotensin converting enzyme (ACE), CC chemokine receptors 2 and 5, cystic fibrosis transmembrane regulator protein (CFTR) and vitamin D receptors, as well as interleukin-1 β (IL-1 β) may play a role in the etiopathogenesis of sarcoidosis (5). Also, ACE (angiotensin-converting enzyme), total IgE, neopterin, CD4/CD8 ratio in BAL (bronchoalveolar lavage) fluid, neopterin, β 2 microglobulin, hypergammaglobulinemia, fibronectin, and collagenase were investigated and evaluated in the sarcoidosis disease (6-9).

The KiSS-1 gene was discovered in the late 1990's as a gene that suppresses tumor metastases, therefore it is also called as metastin (Kisspeptin-54). The Kiss-1 gene is located on 1q32 of the human chromosome and its precursor is the KiSS-1 peptide which consisting of 145 amino acids (10). Kisspeptins are described as peptide hormones with phenylalanine amide structure, and attached to the G protein 54 receptor (11). From the literature the kisspeptin receptor is mostly expressed in the placenta and pancreas, it has also been identified in various peripheral parts, including the lung, kidney, liver, heart, and small intestine (12). A recent study declared that Kp/KISS1R signaling diminishes proliferation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM) cells and may serve as a novel therapeutic target to prevent LAM disease progression (13).

Clusterin (Apolipoprotein J) is a glycoprotein with 5 isoforms expressed from a single gene (8p21.1) encoded on chromosome 8, and its major isoform (secreted clusterin isoform) consists of 449 amino acids (14). Clusterin also acts as an extracellular chaperone in cellular stress situations, as it prevents stress-induced precipitation and aggregation of misfolded proteins at the site of secretion. In vitro studies have shown that clusterin expression is induced in cellular stress conditions such as heat shock and oxidative stress (15). Zhang et al. reported that clusterin may serve as a serum biomarker candidate which contributes to the lung fibroblasts activation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (16).

At the present study, we aimed to determine serum kisspeptin-1 and clusterin levels in sarcoidosis and to evaluate its possible relationship with the disease. As far as we know, serum kisspeptin 1 and clusterin levels have not been determined in sarcoidosis, yet.

2. MATERIAL AND METHODS

Thirty-six patients diagnosed with sarcoidosis (aged 18-65 years) in the chest diseases clinic of Meram Medicine Faculty Hospital between 2021-2022 were enrolled in the study. Thirty-six age and sex-matched individuals without known systemic or chest disease were included as a control group. The control group samples consist of the participants who were admitted to the chest diseases clinic for routine control.

Social history, age, duration, localization, and, gender of the patients were questioned and recorded. Participants with chronic renal failure, congestive heart failure, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, cerebrovascular diseases, thyroid disorders, and peripheral vascular diseases were not included in the study. Obtained blood samples were placed in biochemistry tubes and then centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes at 4°C. The obtained sera were placed in Eppendorf tubes and kept at -80°C until the assay. The study was approved by the Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (Date: 22/01/2021, decision no:2021/3041). All the participants signed their consents before the study.

2.1. Measurements of serum kisspeptin-1 and clusterin

Serum kisspeptin-1 and clusterin levels were investigated by using ELISA (enzyme-linked

immunosorbent assay) method. Serum kisspeptin-1 levels were measured using the Human ELISA kit (Human Kisspeptin-1, Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China Cat No: E3122Hu). The minimum detectable concentration (sensitivity) was 12.14 ng/L, the detection range was 20 ng/L-1500 ng/L, and the intra-assay and inter-assay precision was <8% and <10%, respectively. Serum clusterin was measured using the Human ELISA Kit (Human Clusterin, Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China Cat No: E1189Hu). The minimum detectable concentration (sensitivity) was 0.31 ng/ml, and the range of detection was 0.5 ng/ml-300 ng/ml, with intra-assay and inter-assay precision <8% and <10% respectively, and procedures were applied according to the manufacturer's instructions. The absorbance of the samples was measured by a microtiter plate reader at 450 nm (ELx800TM, Bio-Tech Instruments, USA).

2.2. Statistical analysis

Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Variables were determined as mean±standard deviation and median (minimum-maximum) values. In addition, the homogeneity of the variances, which is one of the prerequisites of the parametric tests, was checked with the Levene test. Normality assumption was checked with the Shapiro-Wilk test. When it is desired to evaluate the differences between the two groups, Student's t Test if the parametric test prerequisites are met; If not, the Mann Whitney-U test was used. The relationship between two continuous variables was evaluated with the Pearson correlation coefficient, and if the parametric test prerequisites were not met, the Spearman correlation coefficient. The values of $p < 0.05$ and $p < 0.01$ were accepted for the significance level of the tests. Cut-off scores of patients and healthy individuals according to measurement parameters were evaluated by ROC analysis. Also, area under the curve (AUC) value, sensitivity, selectivity values were calculated.

3. RESULTS

All the characteristics of sarcoidosis patients and healthy controls are shown in Table 1. In the study, the mean ages of patients and controls were found as 47.97 and 44.64 years, respectively. As shown in Table 2, serum levels of kisspeptin-1 were measured as 480.82 ± 333.21 ng/L in the sarcoidosis patients group and 403.71 ± 213.14 ng/L in the healthy controls. While no significant p values were determined ($p = 0.564$), a increase was observed in terms of the kisspeptin-1 levels in the patients group, compared to the healthy controls. The serum clusterin level was minimal higher in the sarcoidosis patients than in those without, however these differences was not significant as statistically ($p = 0.894$, 87.12 ± 39.73 and 84.50 ± 35.19 ng/ml, respectively) (Table 2).

As shown in Table 3, a positive correlation exists between kisspeptin-1 and clusterin level ($p = 0.001$), and age and age of onset ($p = 0.001$). Also, the AUC (area under the curve), selectivity, sensitivity and receiver operating characteristic (ROC) values are shown in Table 4 and Figure 1.

Table 1: Characteristics of sarcoidosis patients and healthy controls

Parameters	Sarcoidosis Group	Healthy Controls	p
Age (yrs), mean±std.deviation	47.97±18.53	44.64±09.80	-
Gender (n=72)	Male, 12 (33.33%) Female, 24 (66,67%)	Male, 12 (33.33%) Female, 24 (66,67%)	-
Stage 1 Sarcoidosis	9 (25%)		
Stage 2 Sarcoidosis	22 (61.11%)		
Stage 3 Sarcoidosis	3 (8.39%)		
Stage 4 Sarcoidosis	2 (5.5%)		
Extrapulmonary involvements			
None	24 (66.61%)		
Skin	4 (11.11%)		
Eye	2 (5.51%)		

Parameters	Sarcoidosis Group	Healthy Controls	p
Nervous system	3 (8.53%)		
Löfgren	1 (2.76%)		
Heart	2 (5.51%)		
ESR (mm/h)	33.57±25.39		
Blood CD4+	35,89±8,15		
Blood CD8+	25,00±8,35		
BAL CD4+	69,33±13,62		
BAL CD8+	16,89±5,97		

ESR: Erythrocyte sedimentation rate, BAL: Bronchoalveolar lavage, CD4+: Cluster of differentiation 4, CD8+: Cluster of differentiation 8

Table 2: Comparison of kisspeptin-1 and clusterin values in patient and control groups

	Patient		Control		Test Statistic s	p
	Mean±Std. Deviation	Medyan (Min-Max)	Mean±Std. Deviation	Medyan (Min-Max)		
Kisspep-1 (ng/L)	480.82±333.21	393.3 (156-1367.6)	403.71±213.14	357.20 (111.2-870.8)	-0.577	0.564 ^ε
Clusterin (ng/ml)	87.12±39.73	83.74 (19.61-167.39)	84.50±35.19	78.74 (26.47-148.13)	-0.133	0.894 ^ε

*p<0.05^ε

Table 3: Correlations between kisspeptin-1 and clusterin variables

n=72		Kisspeptin-1	Clusterin	Age	Age of onset	Sedimentation	Blood CD4+	Blood CD8+	BAL CD4+
Clusterin	r	,422*							
	p	0,001							
Age	r	-0,029	-0,012						
	p	0,824	0,927						
Age of onset	r	-0,175	-0,040	,988*					
	p	0,383	0,844	0,001					
Sedimentation	r	0,115	0,033	0,298	0,225				
	p	0,545	0,864	0,110	0,259				
Blood CD4	r	0,018	-0,062	0,315	0,243	-0,005			
	p	0,962	0,875	0,409	0,529	0,989			
Blood CD8	r	-0,259	-0,133	0,295	0,265	0,184	-0,224		
	p	0,501	0,733	0,440	0,490	0,635	0,562		
BAL CD4+	r	0,025	0,085	-0,645	-0,621	0,127	-0,133	-0,485	
	p	0,949	0,829	0,061	0,074	0,744	0,734	0,186	
BAL CD8+	r	0,370	-0,051	-0,080	-0,053	0,156	-0,324	0,293	-0,576
	p	0,327	0,896	0,837	0,892	0,688	0,395	0,443	0,104

*p<0.05

Table 4: Cut-off, AUC value, sensitivity, selectivity and statistical significance in patient and control groups

	Cut-off	AUC (95% CI)	p	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Kisspeptin-1	394.9	0.543 (0.410-0.673)	0.571	70.0	50.0	58.3	62.5

	Cut-off	AUC	p	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
		(95% CI)					
Clusterin	63.58	0.490 (0.359-0.622)	0.896	76.7	40.0	56.1	63.2

AUC: Area under the curve, CI: Confidence interval, NPV: Negative predictive value, PPV: Positive predictive value

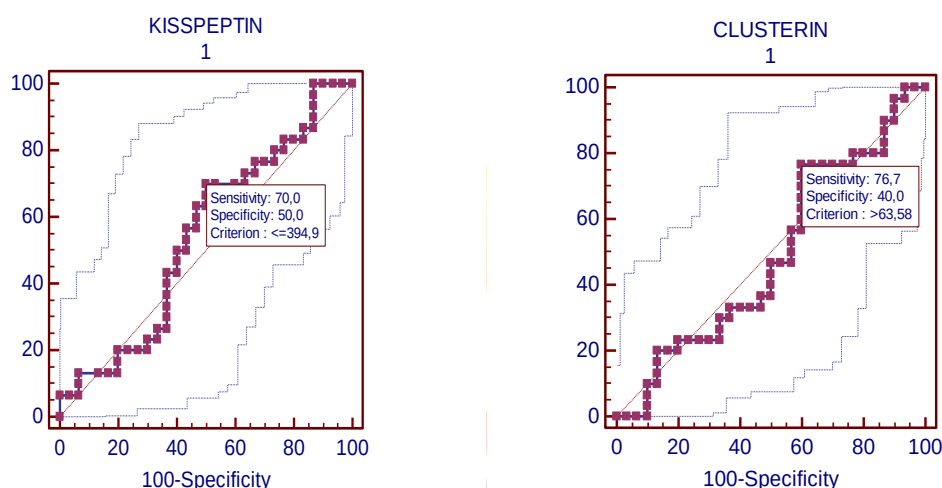


Figure 1: Receiver operating characteristic (ROC) analyses of kisspeptin-1 and clusterin

4. DISCUSSION

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown etiology characterized by the presence of non-necrotizing granulomas in pathologically affected organs, and all organ systems (lung, eye, heart, skin etc.) may be involved in different degrees (17). The phenotypic appearance and disease course are heterogeneous and vary geographically between ethnic groups due to differences in both genetic susceptibility to the disease and environmental factors. In the absence of specific diagnostic biomarkers, sarcoidosis is difficult to diagnose and typical clinical and radiological findings supported by histological evidence of noncaseating, epithelial cell granulomas and exclusion of alternative diagnoses are required (18).

About 10-30% of the patients, however, the inflammation persists, leading to a chronic, progressive and even fibrotic disease for which treatment is required (19). Most of the serum biomarkers found in sarcoidosis are inflammatory cells which involved in the formation of granulomas. Measurement of the ratio of CD4/CD8 T-cells is used to differentiate sarcoidosis from other diseases. An elevated CD4/CD8 ratio was observed in sarcoidosis patients, with a sensitivity of between 54 and 80% and a specificity of between 59 and 80% (9). Galectin-3 (β -galactoside-binding animal lectin) has sites of carbohydrate recognition and is released from the cytoplasm or nucleus of various cell types (20). A recent study demonstrated that serum galectin-3 levels are elevated in sarcoidosis patients ($p < 0.05$) (21).

Kisspeptin is encoded by the KISS1 gene on chromosome 1, which generates a 145-amino acid, which is further cleaved to produce multiple peptides (22). In an animal study, it has been declared that cell migration, proliferation and invasion by kisspeptins are linked to asthma and may have a protective effect on the lungs (23). Sun et al. suggested that KISS1 or KISS1R expression in non-small cell lung cancer (NSCLC) can be used to indicate a favorable prognosis for disease outcome. As a product of the KISS1 gene, metastatin was lower in the serum of patients with stage IV NSCLC compared to that in stage IIIB NSCLC (24). In our study, serum kisspeptin-1 level was minimal higher in the sarcoidosis patients than in those without, however these differences was not significant as statistically (480.82 ± 333.21 and 403.71 ± 213.14 ng/L, $p = 0.564$ respectively).

Also known as apolipoprotein J, clusterin is a highly conserved glycoprotein whose gene expression is

ubiquitous (25). Clusterin expression is up-regulated in the lung, where it promotes vascular remodelling in an animal model of pulmonary hypertension (26). Also, it has been linked to oxidative stress in both chronic obstructive pulmonary (COPD) and disease asthma (27,28). As shown in Table 3, we did not find any significant difference between controls and sarcoidosis in terms of serum clusterin levels (87.12 ± 39.73 versus 84.50 ± 35.19 ng/mL as respectively, $p=0.894$).

5. CONCLUSION

To the best of our knowledge, this is the first study to provide insight into the determination of serum kisspeptin-1 and clusterin levels in sarcoidosis. These findings suggest that kisspeptin-1 and clusterin do not play an important role in sarcoidosis. However, there are some limitations such as the fact that the study was conducted in a single center and small sample size. So, comprehensive and further studies are needed to clarify this topic.

Conflict of interests: The authors declare that they have no competing interests.

Financial support: All authors declare no financial support.

Ethical approval: The study approval was obtained from Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Non-interventional Clinical Trials Ethics Committee (approval number:2021/3041)

REFERENCES

1. Kucharz EJ. Osseous manifestations of sarcoidosis. *Reumatologia*. 2020;58(2):93-100. doi: 10.5114/reum.2020.95363.
2. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin Jun O. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J Clin Med*. 2020;9:1081. <https://doi.org/10.3390/jcm9041081>.
3. Sharma OP. Sarcoidosis around the world. *Clin Chest Med*. 2008;29(3):357-63, vii. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.013.
4. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med*. 2009;103(6):907-12. doi: 10.1016/j.rmed.2008.12.011.
5. Iannuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(1):108-116.
6. Kahkouee S, Samadi K, Alai A, Abedini A, Rezaiian L. Serum ACE Level in Sarcoidosis Patients with Typical and Atypical HRCT Manifestation. *Pol J Radiol*. 2016;81:458-461. doi: 10.12659/PJR.897708.
7. Çağatay T, et al. Pulmoner sarkoidozlu olgularda immunglobulin ve kompleman düzeylerinin hastalığın aktivasyonu ile ilişkisi. *Solunum Hastalıkları*, 1999;10:p. 254-258.
8. Kantrow SP, Meyer KC, Kidd P, Raghu G. The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1997;10(12):2716-21. doi: 10.1183/09031936.97.10122716.
9. Kraaijevanger R, Janssen Bonás M, Vorselaars ADM, Veltkamp M. Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects. *Front Immunol*. 2020;11:1443. doi: 10.3389/fimmu.2020.01443.
10. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Sep 16;100(19):10972-6. doi: 10.1073/pnas.1834399100.
11. Kirby HR, Maguire JJ, Colledge WH, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXVII. Kisspeptin receptor nomenclature, distribution, and function. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):565-78. doi: 10.1124/pr.110.002774.
12. Gowkielewicz M, Lipka A, Piotrowska A, Szadurska-Noga M, Nowakowski JJ, Lepiarczyk E, et al. Kisspeptin and GPR54 Receptor Expression in Endometrial Cancer Tissue. *Cancers*. 2023;15(4):1228.

13. De Fonseka N, Kalidhindi RSR, Sathish V. "Kisspeptins Regulate Proliferation of Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis Cells." *Tp126. Tp126 Structure And Function In Parenchymal Lung Diseases*. American Thoracic Society, 2021. A4654-A4654.
14. Moon HJ, Herring SK, Zhao L. Clusterin: a multifaceted protein in the brain. *Neural Regen Res*. 2021;16(7):1438-1439. doi: 10.4103/1673-5374.301013.
15. Viard I, Wehrli P, Jornot L, Bullani R, Vechietti JL, Schifferli JA, Tschopp J, French LE. Clusterin gene expression mediates resistance to apoptotic cell death induced by heat shock and oxidative stress. *J Invest Dermatol*. 1999;112(3):290-6. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00531.x.
16. Zhang Q, Yue Y, Zheng R. Clusterin as a serum biomarker candidate contributes to the lung fibroblasts activation in chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(9):1076-1086. doi: 10.1097/CM9.0000000000002065.
17. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014 Mar 29;383(9923):1155-67. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60680-7.
18. Møller J, Hilberg O, Bendstrup E. Fatigue in Patients with Sarcoidosis in Denmark. *Lung* 2023; 201:103-110. <https://doi.org/10.1007/s00408-023-00602-0>.
19. Broos CE, Koth LL, van Nimwegen M, In 't Veen JCCM, Paulissen SMJ, van Hamburg JP et al. Increased T-helper 17.1 cells in sarcoidosis mediastinal lymph nodes. *Eur Respir J* 2018;51(3):1701124. doi: 10.1183/13993003.01124-2017.
20. Kim H, Lee J, Hyun JW, Park JW, Joo HG, Shin T. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. *Cell Biol Int*. 2007;31:655–62.
21. Kara K, Tural Onur S, Nedime Sokucu S, Kahya O, Ozdemir C, Ademoglu E. The Role of Serum Galectin-3 Levels in Patients with Sarcoidosis. *Med Princ Pract* 2022;31:59-65. doi: 10.1159/000521467.
22. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S. et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001;411:613-617. <https://doi.org/10.1038/35079135>.
23. Borkar NA, Ambhore NS, Kalidhindi RSR, Pabelick CM, Prakash YS, Sathish V. Kisspeptins inhibit human airway smooth muscle proliferation. *JCI Insight*. 2022;7(10):e152762.
24. Sun Y, Xu S. Expression of KISS1 and KISS1R (GPR54) may be used as favorable prognostic markers for patients with non-small cell lung cancer. *International Journal of Oncology* 2013;43.2(2013):521-530.
25. Park J, Park SY, Shin E, Lee SH, Kim YS, Lee DH et al. Hypoxia inducible factor-1 α directly regulates nuclear clusterin transcription by interacting with hypoxia response elements in the clusterin promoter. *Mol Cells* 2014;37(2):178-86. doi: 10.14348/molcells.2014.2349.
26. Liu X, Meng L, Li J, Meng J, Teng X, Gu H, et al. Secretory clusterin is upregulated in rats with pulmonary arterial hypertension induced by systemic-to-pulmonary shunts and exerts important roles in pulmonary artery smooth muscle cells. *Acta Physiol (Oxf)* 2015;213(2):505-18. doi: 10.1111/apha.12352.
27. Carnevali S, Luppi F, D'Arca D, Caporali A, Ruggieri MP, Vettori MV et al. Clusterin decreases oxidative stress in lung fibroblasts exposed to cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(4):393-9. doi: 10.1164/rccm.200512-1835OC.
28. Kwon, H. S. et al. Clusterin expression level correlates with increased oxidative stress in asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:217221, doi:S1081-1206(13)00942-3.

Anjoimmünoblastik T-Hücreli Lenfoma İle İlişkili Hipereozinofili: Nüks/progresyonun Bir Belirteci Mi'

Dr. Öğretim Üyesi Fatih Eskin¹, Doç.Dr. Abdülkerim Yıldız²

¹ Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları

² Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji

*Corresponding author: Fatih Eskin

Özet: Giriş: Eozinofili, sadece allerjik durumlar, inflamatuvar hastalıklar, otoimmün bozukluklar, ilaç reaksiyonları, parazitik hastalıklar gibi reaktif durumlarda değil, aynı zamanda bazı hematolojik neoplazmlarda da tanı anında gözlemlenebilen bir bozukluktur. Ancak klinik açıdan önemi henüz net olarak bilinmemektedir. Biz burada sadece tanı anında değil izlemde gelişen progresyon sırasında da şiddetli eozinofili piki saptanan bir angioimmunoblastic T-cell lenfoma vakasını sunduk. Yöntem: Şiddetli hipereozinofilisi olan hastada eksizyonel lenf nodu biyopsisi ile anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoma tanısı koyduk. Bulgular: Halsizlik, nefes darlığı ve kilo kaybı ile başvuran ve tam kan sayımında şiddetli eozinofili saptanan 57 yaşında erkek hastaya ileri incelemeler sonucunda angioimmunoblastic T-cell lymphoma tanısı konuldu. İlk sıra kemoterapi sonrası lenfoma açısından kısmi yanıt elde edilen hastanın eozinofilisi geriledi. Ancak izlemde progresyon gelişti ve bu esnada tam kan sayımında eozinofili tekrar ortaya çıktı. Kurtarma kemoterapisi sonrası tekrar kısmi yanıt elde edilen hastada eozinofili bir kez daha normal seviyelere geriledi. İzlemde pnömoniye bağlı septik şok sebebi ile eksitus oldu. Sonuç: Bu olgu, hipereozinofilinin angioimmunoblastic T-cell lymphomaya tanı anında eşlik eden bir anormallik olmasının yanı sıra klinik takipte nüks/progresyon anında da ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Bu bulgu, hipereozinofilinin angioimmunoblastic T-cell lymphomada progresyonun erken bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyoimmünoblastik T-Hücreli Lenfoma, Hipereozinofili, Progresyon

Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Associated Hypereosinophilia: Is It a Marker of Relapse/progression'

Abstract: Introduction: Eosinophilia is a disorder that can be observed at the time of diagnosis, not only in reactive conditions such as allergic conditions, inflammatory diseases, autoimmune disorders, drug reactions, parasitic diseases, but also in some hematological neoplasms. However, its clinical significance is not yet clear. Here, we presented a case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with severe eosinophilia peak not only at diagnosis but also during follow-up progression. Method: We diagnosed angioimmunoblastic T-cell lymphoma by excisional lymph node biopsy in the patient with severe hypereosinophilia. Results: A 57-year-old male patient, who presented with fatigue, shortness of breath and weight loss, and who had severe eosinophilia in the complete blood count, was diagnosed with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after further examinations. The patient's eosinophilia regressed with a partial response to lymphoma following first-line chemotherapy. However, progression developed and eosinophilia reappeared in the complete blood count during the follow-up. Eosinophilia regressed to normal levels once again in the patient who had a partial response again after salvage chemotherapy. During the follow-up, the patient died due to pneumonia related septic shock. Conclusion: The present case showed that hypereosinophilia is a accompanying abnormality at the time of diagnosis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma, and it can occur at the time of recurrence/progression in clinical follow-up, as well. This finding suggests that hypereosinophilia can be used as an early marker of progression in angioimmunoblastic T-cell lymphoma.

1. INTRODUCTION

Eosinophils are granulocytic leukocytes originating from multipotent hematopoietic stem cells. They constitute 3-5% of the total leukocytes in the peripheral blood in healthy individuals. The increase in eosinophils in the peripheral blood is called eosinophilia. Eosinophilia is seen in a wide variety of disorders such as asthma, helminth parasitic infections, vasculitis, carcinomas, and hypereosinophilic syndromes.¹ However, in case reports published in recent years, it has been reported that it accompanies some hematological malignancies such as T-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) and Hodgkin Lymphoma (HL), myelogenous leukemias, myeloproliferative neoplasms, myelodysplastic syndromes and some other malignancies.^{2,3} In addition, eosinophilia can be seen in some non-hematological solid malignant tumors.⁴

In cases of hematological malignancy accompanied by eosinophilia, it is a finding that is usually occurred at the time of diagnosis. However, there is no clear data about the prognostic or predictive significance. Herein, we presented a case of T-cell lymphoma with a severe eosinophilia which was detected both at the time of diagnosis and progression during follow-up.

2. CLINICAL HISTORY

A 57-year-old male patient admitted to the hospital with complaints of chest pain, shortness of breath, fatigue and weight loss. The patient, who lost 7 kg of weight in the last 1 month, had also increasing complaints of fatigue and shortness of breath during this period. He had a sudden onset of chest pain and shortness of breath, and he was hospitalized with suspected pulmonary embolism. The patient was evaluated with physical examination, laboratory tests and radiological imaging. No pulmonary embolism was detected by ventilation/perfusion scintigraphy. In physical examination, hepatosplenomegaly (HSM) was detected with painless lymphadenopathy (LAP), the largest of which was approximately 3-4 cm in diameter, in the bilateral cervical region and in the bilateral inguinal region. When the patient's anamnesis was detailed, it was found that he had night sweats and intermittent fever (B symptoms) along with weight loss. Laboratory results were as follows: hemoglobin: 12.4 g/dL (13.5-17 g/dL), platelet: $155 \times 10^9/L$ ($150-400 \times 10^9/L$), white blood cell: $13.4 \times 10^9/L$ ($4-10 \times 10^9/L$), lymphocyte %: 5.6% (19-48%), neutrophil %: 40% (41-70%), eosinophil (EOS) #: $6.3 \times 10^9/L$ ($0.03-0.59 \times 10^9/L$), EOS %: 47 (0.6-7.6%), lactate dehydrogenase: 507 U/L (5-248 U/L). Other biochemical tests were normal. Sedimentation was 22 mm/h (0-10 mm/h) and C-reactive protein was 23 mg/L (0-5 mg/L). Additional tests were conducted upon detection of eosinophilia in the patient. Immunoglobulin (Ig) A, IgG, IgM were normal, total IgE was 5180 IU/mL (0-100 IU/mL) and JAK2 gene mutation was negative. No parasites were detected in the stool and the patient had no recent drug use history. In Computed Tomography (CT) examinations, multiple LAPs >1cm in diameter were detected in the cervical, mesenteric, iliac and inguinal regions. Excisional biopsy was taken from the LAP in the inguinal region. Lymph node biopsy pathology was reported as T-cell NHL (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma). No involvement was detected in bone marrow biopsy. Based on the results of clinical, laboratory, radiological and pathological examinations, the patient was diagnosed with Stage III-B NHL.

It was planned to give the patient 6 cycles of CHOEP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, and prednisone) chemotherapy with 3-week intervals. A partial response was detected in the interim evaluation with CT after 3 cycles of chemotherapy. The hemogram parameters, including the EOSI count, were found to be normal (the eosinophil count, which was elevated at the time of diagnosis, decreased to normal values ($0.35 \times 10^9/L$ (5.4%)). Chemotherapy treatment could not be continued due to the postcovid sequelae changes in the lung and shortness of breath of the patient who had COVID pneumonia before the 4th cycle of chemotherapy. At the 6th month CT control, LAP was detected in the cervical, axillary, paraaortic and inguinal regions, which was considered as T cell NHL progression. We found that the patient's eosinophil count and ratio increased substantially ($7.8 \times 10^9/L$ [71%]) at the time of this progression. Due to the progression, the patient received 2 cycles of GEMOX (gemcitapine, oxaliplatin) salvage chemotherapy with 1 month interval. Cervical, axillary, paraaortic and inguinal LAPs disappeared in CT scans performed 1 month after the second course. We found that the number and percentage of eosinophils in this period decreased significantly compared to the values before

GEMOX chemotherapy, and even returned to normal values ($0.55 \times 10^9/L$ [12.5%]). The change of hematological parameters in the course of the disease is given in Table 1. Autologous stem cell transplantation was planned for the patient. However, it could not be performed due to pulmonary sequelae changes and poor performance. The patient, whose performance status deteriorated during the follow-up, died due to pneumonia-related sepsis/septic shock.

Table 1. Changes in hematological parameters in the course of the disease

	WBC	Hemoglobin	Platelet count	Eosinophil count	Eosinophil ratio
At diagnosis	$13.4 \times 10^9/L$	12.4 g/dL	$155 \times 10^9/L$	$6.3 \times 10^9/L$	47%
After first line chemotherapy (3 cycles of CHOEP)	$13.4 \times 10^9/L$	12.1 g/dL	$102 \times 10^9/L$	$0.35 \times 10^9/L$	5.4%
At relapse/progression	$10.8 \times 10^9/L$	12.6 g/dL	$73 \times 10^9/L$	$7.8 \times 10^9/L$	71%
After second line salvage chemotherapy (2 cycles of GEMOX)	$4.4 \times 10^9/L$	7.3 g/dL	$30 \times 10^9/L$	$0.55 \times 10^9/L$	12.5%

3. DISCUSSION

The first two most common causes of eosinophilia are allergic conditions, including drug reactions, and helminth infections. However, in these cases, eosinophilia is mild ($<1.5 \times 10^9/L$). Hypereosinophilia is defined as a marked increase in peripheral blood eosinophils ($\geq 1.5 \times 10^9/L$) [5,6]. Eosinophilia can be observed not only in various reactive conditions such as allergic conditions, inflammatory diseases, autoimmune disorders, drug reactions, parasitic diseases, but also in some hematological neoplasms and sometimes in patients with solid tumors.¹

Published case series have revealed that there is a relationship between the severity of initial eosinophilia and the development of malignancy in patients diagnosed with hematological malignancies.⁵⁻⁷ In a study by Jin JJ et al., while the incidence of hematological malignancy was 0.2% among adults with eosinophilia, this rate was found to be approximately 25 times higher (5.1%) in patients with hypereosinophilia.⁸ In our case, the initial EOS count at the time of diagnosis was $6.3 \times 10^9/L$ (hypereosinophilia), the ratio among leukocytes was 47%, and a diagnosis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL), which is a hematological malignancy, was made.

In the literature, there is a reported case of anaplastic large cell lymphoma (peripheral T-cell lymphoma) diagnosed by cytological examination of pleural effusion about a patient who had a 3-year history of unexplained eosinophilia and presented with pulmonary infiltration.⁹ The current patient, who presented with nonspecific complaints such as shortness of breath and fatigue and had hypereosinophilia, was diagnosed with AITL by excisional lymph node biopsy. In this case, we emphasize that patients with unexplained eosinophilia should be especially examined in terms of T-cell lymphomas.

T-cell neoplasms are commonly associated with eosinophilia.¹⁰ T-cell disorders developing in AITL, adult T-cell lymphoma and some other T-cell NHL cause eosinophilia with the effect of some interleukins and cytokines.¹¹ AITL is a peripheral T-cell lymphoma according to the World Health Organization (WHO) classification revised in 2016. In general, it has been reported that eosinophilia can be seen at the time of diagnosis in some AITL cases.¹² Our case had severe eosinophilia, diffuse LAP, B symptoms, and HSM, along with general symptoms such as chest pain, shortness of breath, and fatigue at admission. The diagnosis was made by excisional inguinal LAP biopsy. In our case, beside eosinophilia, there were important findings such as B symptoms, LAP, and HSM that would facilitate

the diagnosis. However, such specific findings may not always be present in hematological malignancies with eosinophilia. Therefore, rare hematological malignancies should be considered in patients with unexplained eosinophilia with non-specific symptoms such as fatigue and shortness of breath. Because it is clearly known that early diagnosis will contribute positively to the prognosis in such serious diseases.

Although it can be seen at the time of diagnosis, the clinical significance of the presence of eosinophilia has not been clearly demonstrated. There are various studies and opinions on this subject in the literature. Emmanuelle et al. suggested that initial peripheral blood eosinophilia is a prognostic factor in patients with primary cutaneous T-cell lymphoma.¹³ In our case, hypereosinophilia was also present both at the time of diagnosis and at the time of recurrence/progression. The result of this study supports our suggestion that eosinophilia (especially hypereosinophilia) can be used as a progression indicator in T-cell lymphoma.

In the 3-year follow-up of a large cohort of 356,196 individuals by Andersen et al., the association of severe eosinophilia with Hodgkin lymphoma and classical myeloproliferative neoplasms was confirmed, and it was shown for the first time that eosinophilia alone is a direct risk marker for chronic lymphocytic leukemia and death.⁷ The fact that our case had severe eosinophilia and resulted in death confirms this risk.

In a study by Murata et al., it was found that the number of EOS in the peripheral blood of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) patients was correlated with both the number of ATLL cells and the grade of LAP and fluctuated with chemotherapy. This has been interpreted as some lymphokines secreted by lymphoma cells may be responsible for eosinophilia.¹⁴ In our case, when AITL was detected, there was severe eosinophilia with diffuse LAP. Eosinophilia regressed to normal levels when partial remission was achieved with chemotherapy. Moreover, the recurrence of severe eosinophilia in our case where we detected progression with the re-development of diffuse LAP supports this interpretation. Based on our case, we considered that the severity of eosinophilia can provide information about lymphoma tumor cell load and may be a biomarker that alerts recurrence or progression of the disease.

By presenting this case, we emphasize that hypereosinophilia, which can be detected with a simple peripheral blood count, may be an alerter for early detection of relapse or progression in AITL patients and initiation of necessary treatment without delay. According to our literature search, there was no other T-cell lymphoma case with severe eosinophilia at the time of diagnosis, and with severe eosinophilia again at relapse or progression. With this feature, our case is the first case reported in the literature to the best of our knowledge.

4. CONCLUSION

Although rare, hypereosinophilia can be associated with hematological malignities especially with T-cell lymphomas. The current case showed that in addition to being an accompanying abnormality at the time of diagnosis, hypereosinophilia may also occur at the time of relapse/progression in clinical follow-up. This finding suggested that hypereosinophilia may be used as an early marker of progression. Further studies are needed to support this finding.

REERENCES

1. Legrand F, Tomasevic N, Simakova O, et al. The eosinophil surface receptor epidermal growth factor-like module containing mucin-like hormone receptor 1 (EMR1): a novel therapeutic target for eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1439-1447.e14478.
2. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(2):158-164.
3. Okamura S, Ikematsu W. "Hematological malignancies with eosinophilia." *Nihon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine* 51.3 (1993): 800-805.
4. Valent P, Degenfeld-Schonburg L, Sadovnik I, et al. Eosinophils and eosinophil-associated disorders: immunological, clinical, and molecular complexity. *Semin Immunopathol*. 2021;43(3):423-438.

5. Wawrzycki B, Prystupa A, Szumiło J, Panasiuk L, Krasowska D. Fever, rash, and eosinophilia - early signs of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Ann Agric Environ Med*. 2021;28(3):525-530.
6. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood*. 2015;126(9):1069-1077.
7. Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, et al. Eosinophilia in routine blood samples and the subsequent risk of hematological malignancies and death [published correction appears in *Am J Hematol*. 2014 Jul;89(7):791-3]. *Am J Hematol*. 2013;88(10):843-847.
8. Jin JJ, Butterfield JH, Weiler CR. Hematologic Malignancies Identified in Patients with Hypereosinophilia and Hypereosinophilic Syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(6):920-925.
9. Belludi CK, Qian ET, Tolle JJ, Brown RM, Thompson MA, Juskevicius R. Anaplastic Large Cell Lymphoma Manifesting as Pleural Effusion in a Patient with Long-Standing Eosinophilia. *Lab Med*. 2019;50(1):87-92.
10. Enblad G, Sundstrom C, Glimelius B. Infiltration of eosinophils in Hodgkin's disease involved lymph nodes predicts prognosis. *Hematol Oncol*. 1993;11(4):187-193.
11. Roufosse F, Garaud S, de Leval L. Lymphoproliferative disorders associated with hypereosinophilia. *Semin Hematol*. 2012;49(2):138-148.
12. Lunning MA, Vose JM. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: the many-faced lymphoma. *Blood*. 2017;129(9):1095-1102.
13. Tancrede-Bohin E, Ionescu MA, de La Salmonière P, et al. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol*. 2004;140(9):1057-1061.
14. Murata K, Yamada Y, Kamihira S, et al. Frequency of eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer*. 1992;69(4):966-971.

Türkiye’de Sinema Terapi Alanında Yapılan Klinik Araştırmalar ve İçerik Analizi

Uzman Dr. Ayşe Erdoğan Kaya

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

Özet: Giriş: Sinema terapi, hastanın ya da danışanın kendisine terapist tarafından önerilen bir filmi yalnız ya da terapistle izlemesi sonrası terapi süresince filmin üzerinden duygu ve düşüncelerin ortaya çıkarılması ve terapötik müdahaleye şans vermesi açısından önemlidir. Sinematerapinin vakalar üzerinde duygusal iyileşme, içgörü, özdeşleşme ve katarsis sağlanmasına yardımcı olduğu bilinmektedir. Ülkemizde ve dünyada bu konuda yapılan araştırma sayısı oldukça sınırlı olup bu araştırmaların içeriklerinin analiz edilmesi ve genişletilmesinin gerekliliği amaçlanmıştır. Metod: 04/03/2023 tarihinde Web Of Science veri tabanı üzerinden “cinema-therapy OR cinetherapy OR cinematherapy” kelimeleri ile topic sekmesi seçilerek arama yapılmış ve ülke olarak Türkiye seçilerek ulaşılan makalelerin içerikleri incelenmiştir. Bulgular: Yapılan arama sonucunda 3 araştırmaya ulaşılmıştır. 2010, 2014 ve 2017 yıllarında yapılan bu araştırmaların içerikleri incelenmiştir. Klinik araştırmalara bakıldığında en fazla hasta ile yapılan araştırmanın 2014 yılında E.Yazıcı ve arkadaşları tarafından yatarak tedavi gören 500 psikiyatri hastası ile yapıldığı görülmüştür. Bu çalışma sinema terapinin özellikle kısa sahneler kullanılarak uygulandığında hastaları psikososyal açıdan aktive ettiği, kendileri ifade etme konusunda teşvik ettiği ve olumlu/üretken bir tedavi şekli olduğunu ortaya koymuştur. 2017 yılında yapılan araştırma 6 katılımcıya 28 seans terapi uygulanması sonucunda uygulamanın bireylerin problem çözümüne katkı sağladığını tespit etmiştir. 2010 yılında yapılan araştırmada ise 34 üniversite öğrencisi dahil edilmiş ve sinemanın mükemmeliyetçilik şeması üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sonuç: Sinema terapinin psikiyatrik belirtiler üzerinde denemesi yoluyla yapılan araştırmalar sonucunda olumlu etkilerinin ortaya konduğu tespit edilmiş fakat bu konuda yeterli sayıda araştırmanın olmadığı gözlenmiştir. Yaptığımız analiz sonucunda ülkemizde de bu konuda özellikle klinik araştırma ihtiyacının mevcut olduğu tespit edilmiş, yapılacak çalışmaların psikiyatri hastalarının tedavi seçeneğini artıracak ve psikiyatristlerin bu konudaki bilgi birikimine katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Sinema Terapi, Psikiyatri, Psikososyal, Duygusal, İçgörü

GİRİŞ

Sinematerapi, hastaların iç görü kazanması, duygu ve düşünce farkındalığının sağlanması ve optimal iyileşmesi için, filmlerin metafor olarak kullanılması olarak bilinen tedaviye yardımcı bir tekniktir. Filmlerde etkili bir şekilde kullanılan metaforlar, davranışların değiştirilmesinde, düşünceleri fark ettirmede, iç görü oluşturmada ve duygu dışavurumunda önemli rol oynamaktadır.¹ Sinematerapi, psikoterapide kullanılan yardımcı bir teknik olup tek başına psikoterapi veya tedavi olarak kullanılmamaktadır. İhtiyaca uygun duygunun/davranışın değişimini sağlamada, özdeşleşme, katarsis, içgörü ve bütünleşme süreçlerinde farkındalık sağlama ve dirençlerin kırılmasına destek amaçlı kullanılan bir araçtır.

Sinematerapi ile filmdeki ana karakterleri izlemek, benzer sorunları olan insanlara sosyal izolasyon, depresyon, stres, aile içi ilişkiler, iletişim ve duygusal bağların nasıl kurulacağı hakkında fikir vermekte ve bu durumları risk almadan tecrübe etmelerini sağlamaktadır.² Terapi esnasında duyguların ifade edilmesi danışanın terapisinin ruhsal veya duygusal arındırıcı etkisinden de faydalanmasına katkı sağlamaktadır. Sinnerbrink’e göre, filmlerin etkileyiciliği ve duygusallığı, izleyicinin duyarlılığı ile anlamlı olup filmler sıradan karakterleri göstermemektedir. Duygusallığın da duygusal arka planla

anlam kazandığı , bu arka planların bizi ruh halimizle sentezlediği varsayımı mevcuttur. Türk Psikiyatrist Dr. Fuat Ulus'a göre filmi seyrederken düşünce, his ve inançlarımızı projeksiyon denilen bir yansıtma mekanizmasıyla filmdeki olay ve karakterlere ulaştırıp, daha sonra introjeksiyon denilen bir başka bilinç altı akım ile olayları kendi dünyamıza çekmekteyiz. Film bittiğinde ise öğrendiklerimizle öfke, huzursuzluğumuz ve depresyonumuz da hafiflemeye başlamakta yani duygusal arınma gerçekleşmektedir. Ulus'a göre kaliteli bir terapistin elindeki filmler bir ilaç kadar etkili olabilmektedir.³ Sinematerapi için hastanın yaşamını resmeden bir film belirlemek, hastanın karakterlerle özdeşleşmesine ve problem üzerine içgörü geliştirmesine yardım etmek, karakterlerin hatalarından veya doğru kararlarından kazanım sağlamak, problemin çözümüne teşvik eden stratejiler elde etme süreçleri odak konudur .

Sinematerapi de metaforlar üzerinde reddedişin olmadığı bir alan oluşturması bakımından avantajlıdır. Yüzleşmenin tehdit edici olmadığı duyguları danışanın hayatına dahil etmesi , özdeşleşme, grup tartışması ve sosyal becerilerin geliştirilmesi açısından ön plana çıkar. Böylece bireyin sağlıklı problem çözme becerisi kazanması amaçlanır.⁴ Sinematerapinin vakalar üzerinde duygusal iyileşme, içgörü, özdeşleşme ve katarsis sağlanmasına yardımcı olduğu bilinmektedir. Ülkemizde ve dünyada bu konuda yapılan araştırma sayısı oldukça sınırlı olup bu araştırmalar arasından Türkiye'de yapılanların içeriklerinin analiz edilmesi ve bu konuda araştırma etkisi ortaya konması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

04/03/2023 tarihinde Web Of Science veri tabanı üzerinden “cinema-therapy OR cinetherapy OR cinematherapy” kelimeleri ile topic sekmesi seçilerek arama yapılmış ve ülke olarak Türkiye seçilerek ulaşılan makalelerin içerikleri incelenmiştir.

BULGULAR

Yapılan arama sonucunda 3 araştırmaya ulaşılmıştır. 2010, 2014 ve 2017 yıllarında yapılan bu araştırmaların içerikleri incelenmiştir. Klinik araştırmalara bakıldığında en fazla hasta ile yapılan araştırmanın 2014 yılında E.Yazıcı ve arkadaşları tarafından yatarak tedavi gören 500'ün üzerinde psikiyatri hastası ile yapıldığı görülmüştür.⁵ (akıl oyunları, patch adams, devrim arabaları, forest gump vs.). Bu çalışma sinema terapinin özellikle kısa sahneler kullanılarak uygulandığında hastaları psikososyal açıdan aktive ettiği, kendileri ifade etme konusunda teşvik ettiği ve olumlu/üretken bir tedavi şekli olduğunu ortaya koymuştur. Seansların, hastaların filmlere ilişkin farklı algıları nedeniyle başarılı olduğu, aynı filmde farklı görüşler dile getirmeleri ve farklı noktalara yorum yapmaları sayesinde "farklı düşünme biçimleri" oluştuğunu göstermiş ve bazı grup tartışmaları tam da bu duruma odaklanılarak yürütülmüştür. Yatan hasta grupları, çeşitli psikiyatrik bozukluklar ve farklı semptom şiddeti seviyeleri sunan bireylerden oluştuğundan bu tür grupların yönetimine yönelik gelişmiş bir yaklaşım ve tecrübeli terapistin gerekliliğinden bahsedilmiştir.

2017 yılında yapılan İ. Sine Eğeci ve arkadaşları tarafından yürütülen bir araştırma 6 katılımcıya katılımcı başına 5'er seans sinema terapi uygulanarak sinematerapinin teorik varsayımlarının test edilmesi amaçlanmıştır.⁶ Araştırma sonucunda uygulamanın bireylerin problem çözümüne ve kişiler arası ilişkilerde davranış gelişimine katkı sağladığını tespit edilmiştir. (Forget Paris, Two Days in Paris, Groundhog Day, Anger Management, Role Models). Aynı araştırma film üzerinde danışanların tartışması esnasında kendi durumlarına yönelik içgörü ve farkındalık kazandığını, film üzerinde tartışılmadığı durumda bu yetilerin gelişmediğini vurgulamıştır. Bununla birlikte, filmler ile katılımcıların ilişki sorunları arasındaki algılanan bağlantıları derinleştirmeye yönelik terapötik tartışmalar yapmak, onların teorik olarak değişime neden olması beklenen aşamalardan geçmelerini sağlamış, aşamaların; katılımcıların daha derin, daha anlamlı tanımlamalar oluşturmalarına, yeni içgörüler kazanmasına yönlendirici tartışmalar üzerinden katkı sağladığı tespit edilmiştir.

2010 yılında yapılan Başak Türküler Aka ve ark. tarafından yürütülen bir klinik araştırmaya ise 34 üniversite öğrencisi dahil edilmiş, sinema terapinin mükemmeliyetçilik ve buna bağlı erken dönem uyumsuz şemalar üzerindeki etkisinin ve katılımcıların filmle özdeşleşmelerinin bu süreçte katkısının araştırılması amaçlanmıştır.⁷ Bu çalışmada katılımcılar 2 gruba ayrılmış, iki gruptan biri sadece seçilen filmi izleyip değerlendirme sonuçlarını doldururken, diğer grup seçilen filmi izleyerek ek olarak mükemmeliyetçilik hakkında brifing almıştır. Elde edilen sonuçlara göre, seçilen filmi izlemenin mükemmeliyetçilik üzerinde etkisi olurken, mükemmeliyetçilik ile ilgili şemaları üzerinde herhangi bir

etkisi olmamıştır. Ancak şemalar ayrı ayrı incelendiğinde seçilen filmi izlemenin Duygusal Engelleme Şeması üzerinde geçici bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Sonuçlar ayrıca katılımcıların kendilerini film karakterleriyle özdeşleştirmediklerini de göstermiştir.

SONUÇ

Sineterapi ya da sinema terapi , sinema filminin insan üzerindeki etkisini merkeze alan ve psikiyatristin, danışanına bilinçli bir farkındalıkla seçtiği izletmesi ve bu bağlamda terapötük etkileşimi başlatmasıyla oluşur. Sinema terapi birçok psikiyatrik hastalıkta kullanılabilesine rağmen pratikteki kullanımının çoğu tedavi şekline göre az olduğu bilinmektedir.⁸ Sinema terapinin psikiyatrik belirtiler üzerinde denemesi yoluyla yapılan araştırmalar sonucunda olumlu etkilerinin ortaya konduğu tespit edilmiş fakat bu konuda yeterli sayıda araştırmanın olmadığı gözlenmiştir. Sinema terapinin tek başına bir terapi ekolü olmaktan çok psikiyatride kullanılan yardımcı bir teknik olması bunun sebebi olabilir. Sinema terapiye uygun hasta profili bulabilmek, hastaya uygun filmi seçebilmek, terapi seanslarına devam etmelerini sağlamak, hastaları izlenilen film hakkında fikir belirtmeye, duygu ve düşünce paylaşımına motive etmek bu konuda deneyim gerektiren bir süreçtir. Haliyle ülkemizde bu konuda yapılan araştırmaların azlığı nedeniyle deneyim ve bilgi birikiminin de yetersiz olduğu düşünülmektedir. Yaptığımız analiz sonucunda ülkemizde de bu konuda özellikle klinik araştırma ihtiyacının mevcut olduğu tespit edilmiş, yapılacak çalışmaların psikiyatri hastalarının tedavi seçeneğini artıracak ve psikiyatristlerin bu konudaki bilgi birikimine katkı sağlayacak düşünülmiştir.

KAYNAKLAR

1. Powell ML. Cinematherapy as a clinical intervention: Theoretical rationale and empirical credibility. University of Arkansas; 2008.
2. ASLAN AG. Duygu odaklı terapi: duyguların dili ve sinematerapi. Türkiye Bütüncül Psikoterapi Dergisi. 2020;3(5):1-16.
3. Sharp C, Smith JV, Cole A. Cinematherapy: Metaphorically promoting therapeutic change. Counselling psychology quarterly. 2002;15(3):269-276.
4. Abedin A, Molaie A. The effectiveness of Group Movie Therapy (GMT) on parental stress reduction in mothers of children with mild mental retardation in Tehran. Procedia-Social and Behavioral Sciences. 2010;5:988-993.
5. Yazici E, Ulus F, Selvitop R, Yazici AB, Aydın N. Use of movies for group therapy of psychiatric inpatients: Theory and practice. International journal of group psychotherapy. 2014;64(2):254-270.
6. Eğeci İS, Gençöz F. Use of cinematherapy in dealing with relationship problems. The Arts in Psychotherapy. 2017;53:64-71.
7. Aka BT, Gençöz F. Sinematerapinin Mükemmeliyetçilik ve Mükemmeliyetçilikle İlgili Semalar Üzerindeki Etkisi. Türk Psikoloji Dergisi. 2010;25(65):69.
8. Gabbard G. Psychotherapy in Hollywood cinema. Australasian Psychiatry. 2001;9(4):365-369.

Yinelemiş Glioblastoma Multiforme Tanılı Hastalarda Bevacizumab Tedavisinin Sağkalıma Katkısı

Uzman Dr. Mehmet Doğu Canoğlu¹, Uzman Dr. Rashad Rzazade¹, Uzman Dr. Menekşe Turna¹
¹Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi

*Corresponding author: Mehmet Doğu Canoğlu

Özet: Glioblastoma Multiforme, beyin tümörleri arasında en sık görülenidir. Primer tedavi mümkün olabilen en geniş cerrahi ardından uygulanan adjuvan kemoradyoterapiyi içerir. Bu tedavilere rağmen GBM'li hastaların çoğunda prognoz kötüdür. Hastalık kısa zamanda tekrar edip, ölüme yol açmaktadır. Glioblastomalar, anjiyogenezin baskın mediatörü olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artmış ekspresyonu ile karakterize, ileri derecede damarlanma gösteren kanserlerdir. Bevacizumab, rekombinant monoklonal bir antikor olup, selektif olarak yüksek affinite ile VEGF'ye bağlanır. Bevacizumab'ın diğer kanser türlerinde pozitif sonuçlar vermesi ve yinelemiş GBM tedavisinde alternatif tedavilere ihtiyaç duyulması nedeniyle ilgi çekmiştir. Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji kliniğinde yineleme GBM tanısıyla Bevacizumab tedavisi uygulanan hastalar, tedavi etkinliği ve sağ kalım açısından değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma Multiforme, bevacizumab

The Impact of Bevacizumab Treatment On Survival in Patients With Recurrent Glioblastoma

Abstract: Glioblastoma multiforme is the most frequent type of brain tumors. Primary treatment includes extensive possible surgery followed by adjuvant chemoradiotherapy. Despite these treatments, most patients with GBM have a poor prognosis. The disease will soon relapse and leads to death. Glioblastomas are characterized by increased expression of the predominant mediator of angiogenesis called vascular endothelial growth factor (VEGF) and showing advanced vascularity. Bevacizumab, recombinant monoclonal antibody is selectively connected to VEGF with high affinity. Bevacizumab yielded positive results in other cancer types and has attracted attention because of the need for alternative therapies in the treatment of relapsing GBM. In this study treatment efficacy and survival rates were evaluated in patients with the diagnosis of recurrence GBM and undergoing bevacizumab treatment at Kocaeli University Faculty of Medicine, Radiation Oncology clinic.

Keywords: Glioblastoma Multiforme, bevacizumab

Giriş:

Glioblastoma Multiforme, beyin tümörleri arasında en sık görülenidir. Primer tedavi mümkün olabilen en geniş cerrahi ardından uygulanan adjuvan kemoradyoterapiyi içerir. Bu tedavilere rağmen GBM'li hastaların çoğunda prognoz kötüdür. Hastalık kısa zamanda tekrar edip, ölüme yol açmaktadır. Glioblastomalar, anjiyogenezin baskın mediatörü olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artmış ekspresyonu ile karakterize, ileri derecede damarlanma gösteren kanserlerdir. Bevacizumab, rekombinant monoklonal bir antikor olup, selektif olarak yüksek affinite ile VEGF'ye bağlanır. Bevacizumab'ın diğer kanser türlerinde pozitif sonuçlar vermesi ve yinelemiş GBM tedavisinde alternatif tedavilere ihtiyaç duyulması nedeniyle ilgi çekmiştir. Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji kliniğinde yinelemiş GBM tanısıyla Bevacizumab

tedavisi uygulanan hastalar, tedavi etkinliği ve sağ kalım açısından değerlendirildi.

Metod:

Patolojik olarak GBM tanısı almış, standart tedavi sonrası progresyon saptanmış hastalar, 28 günlük sikluslar halinde 14 günde bir 10 mg/kg bevacizumab ile tedavi edildi. Tedavi yanıtı 3 ayda bir çekilen kranial MRG ile değerlendirildi. Tedavi radyolojik progresyona kadar sürdürüldü. Bevacizumab kullanımının 6 aylık ve 12 aylık genel ve progresyonsuz sağ kalım üzerine etkisi değerlendirildi.

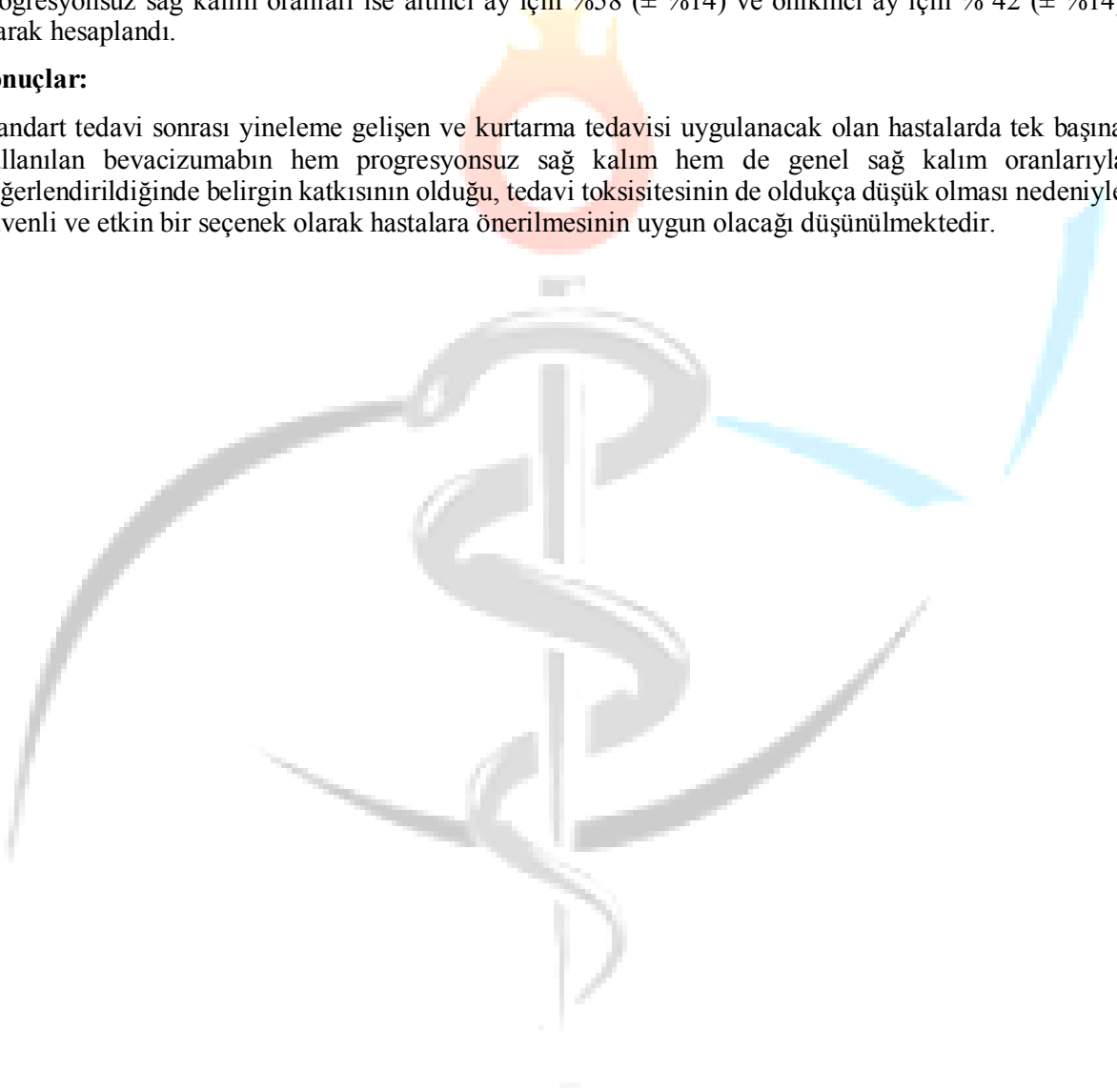
| 336

Bulgular:

Standart tedavi sonrası gözlenen progresyondan başlamak üzere izlem süreleri 6 ile 32 ay arasındaydı (median, 12 ay). Tanıdan progresyona kadar geçen süre 4 ile 19 ay arasındaydı (median, 9.5 ay). Genel sağ kalım oranları altıncı ay için %92 ($\pm$ %8) ve 12'nci ay için % 58 ($\pm$ %14) olarak hesaplandı. Progresyonsuz sağ kalım oranları ise altıncı ay için %58 ($\pm$ %14) ve onikinci ay için % 42 ($\pm$ %14) olarak hesaplandı.

Sonuçlar:

Standart tedavi sonrası yineleme gelişen ve kurtarma tedavisi uygulanacak olan hastalarda tek başına kullanılan bevacizumabın hem progresyonsuz sağ kalım hem de genel sağ kalım oranlarıyla değerlendirildiğinde belirgin katkısının olduğu, tedavi toksisitesinin de oldukça düşük olması nedeniyle güvenli ve etkin bir seçenek olarak hastalara önerilmesinin uygun olacacđı düşünülmektedir.



Deprem Sonrası Gelişen Crush Sendromu: Olgu Sunumu

Uzman Dr. Metin Kılınc
Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: Depremlerde ölümlerin temel nedeni genelde doğrudan travmaya bağlıdır. Ancak enkaz altından sağ çıkartılan afetzedelerde kas travması sonucu oluşan crush sendromu diğer önemli ölüm sebebidir. Crush sendromu travmaya bağlı darbeler ve uzun süreli hareketsizlik sonucunda oluşan kas hasarına bağlı olarak, birçok doku ve organı etkileyen klinik bir durumdur. Normalde kasta bulunan miyogloblin, travmaya bağlı olarak kana geçer ve böbrek tübüllerini tıkayıp akut tübüler nekroza ve sonrasında akut renal yetmezliğe neden olur. Aynı zamanda yine kasta bulunması gereken potasyum iyonları da kana geçer ve sistemik sorunlara neden olan hiperkalemi durumu meydana gelir. Crush sendromu; ATN, elektrolit bozuklukları (özellikle hiperkalemi), hipovolemik şok, kalp yetersizliği, solunum yetersizliği, enfeksiyonlar, kompartman sendromu, kanama gibi medikal ve cerrahi komplikasyonları içermektedir. Tedavide en önemli faktör sıvı açığının yerine konmasıdır. İzotonik sodyum klorür, deprem sonrasında kolay bulunabilmesi nedeniyle sık tercih edilen sıvıdır. Verilecek sıvı miktarı kişiye göre değerlendirilmelidir. Diyaliz gereksinimi olduğunda aralıklı hemodiyaliz tercih edilen yöntemdir. Sonuç olarak; uygun ve agresif sıvı tedavisiyle ezilme sendromunun etkileri önlenebilir. Klinik izlemin yakından yapılması ve multidisipliner tedavi yaklaşımları yaşamsal önem taşır. Tedaviye göçük altında başlanması gerektiği unutulmamalıdır. Deprem sonrasında yaklaşık 6 saat göçük altında kalan crush sendromu bağlı sol bacağına kompartman gelişen ve fasyotomi yapılan 17 yaşındaki kadın hastamızı sunmayı amaçladık. Anahtar sözcükler: Crush sendromu, Deprem, Akut Böbrek Hasarı, Diyaliz, Kompartman Sendromu

Anahtar Kelimeler: Crush Sendromu, Deprem, Akut Böbrek Hasarı, Diyaliz, Kompartman Sendromu

Crush Syndrome Developing After An Earthquake: A Case Report

Abstract: The main cause of deaths in earthquakes is generally associated with direct trauma. However, in survivors taken from under the rubble another important cause of death is crush syndrome as a result of muscle trauma. Crush syndrome is a clinical condition affecting many tissues and organs due to muscle damage formed as a result of trauma-related impact and lengthy immobility. Myoglobin that is normally in the muscle passes into the blood because of the trauma and by blocking the renal tubules causes acute tubular necrosis and subsequent acute renal failure. At the same time, potassium ions that are required to be in the muscle also pass into the blood and a status of hyperkalemia occurs causing systemic problems. Crush syndrome includes medical and surgical complications such as ATN, electrolyte disorders (especially hyperkalemia), hypovolemic shock, heart failure, respiratory failure, infections, compartment syndrome, and haemorrhage. The most important factor in the treatment is the replacement of the fluid deficit. Isotonic sodium chloride is a frequently preferred fluid as it can be readily available after an earthquake. The amount of fluid to be given must be evaluated on a patient-by-patient basis. When there is a need for dialysis, intermittent hemodialysis is the preferred method. In conclusion, the effects of crush syndrome can be prevented with appropriate and aggressive fluid treatment. Close clinical observation and a multi-disciplinary treatment approach are of critical importance. It must not be forgotten that treatment of survivors should begin while they are still under the rubble. The case is here presented of a 17-year-old female who developed compartment syndrome in the left leg associated with crush syndrome after remaining under the rubble of an earthquake

Keywords: Crush Syndrome, Earthquake, Acute Kidney Damage, Dialysis, Compartment Syndrome

OLGU SUNUMU

GİRİŞ: Yerkabuğundaki kırılmalar nedeniyle ani olarak ortaya çıkan titreşimlerin dalgalar halinde yayılarak geçtikleri ortamları sarsma olayına deprem denir. Deprem, önlenemeyen bir doğa olayıdır. Ülkemiz, dünyanın en etkin deprem kuşaklarından birinin üzerinde bulunmaktadır. Depremlerle büyük can ve mal kaybına uğrayacağımız bir gerçektir. Deprem nedeni ile karşılaştığımız en önemli tıbbi sorunlardan biri de Crush Sendromudur. Crush ezilme anlamında, crush sendromu ise kas travması sonrası meydana gelen ani ve hızlı gelişen kas hasarının neden olduğu sistemik bir bozukluktur. Enkaz altında kurtarılmayı bekleyen afetzedenin vücudundaki basının devam etmesi kas hücrelerinden açığa çıkan toksik maddelerin sistemik dolaşıma karışmasına engel olur. Bu basının devamı kas hücrelerinden açığa çıkan toksik maddelerin sistemik dolaşıma karışmasına engel olur. Afetzedenin kurtarılması bu engeli ortadan kaldırır ve reperfüzyon sonucu hasarlı bölgeye geçen sıvı hipovolemi, hemodinamik bozulmaya neden olur. Toksik maddeler ise hiperkalemi, metabolik asidoz, oligüri, miyoglobulinuri, akut böbrek hasarı ve çoklu organ yetersizliği gelişebilir. Bu süreçte; afetzedeye enkaz altındayken medikal tedavinin başlanması hayati önem arz etmektedir.

OLGU: Hastamız 17 yaşında kadın hasta Adıyaman'da 06,02,2023'te meydana gelen depremde yaklaşık 5-6 saat enkazda mahsur kaldı. Adıyaman'da tedavi altına alındı ve sol bacağına kompartman sendromu gelişmesi nedeniyle fasyotomi yapıldı. (Resim 1,2) Tedavi gördüğü hastanede akut böbrek yetmezliği, idrar çıkışının az olması, ekstremitelerinde yaygın ödem nedeniyle 09,02,2023 tarihinde hastanemiz acil servisine transfer edildi. Yapılan radyolojik tetkiklerde anormal bulgu yoktu. Ancak laboratuvar değerlerinde özellikle potasyum, üre, kreatinin, ast, alt, kreatinkinaz, ldh değerleri yüksekti. Ekstremiteleri ödemli ve şişti. Crush sendromu tanısı ile yakın takip ve tedavisinin davamı için yoğun bakımımıza yatırışı yapıldı.



Resim 1



Resim 2

Hasta gelişinde, genel durumu kötü, şuuru açık koopere, vitalleri stabildi. Yapılan kan tetkiklerinde; metabolik asidozda PH:7.28, üre: 169, kreatinin:5, CK: 377750, AST:626, ALT:373, LDH:2448 ve K:6.7 olması üzerine sıvı resüsitasyonu ve K düşürücü tedavi başlandı. Sıvı replasmanına rağmen idrar çıkışı az olan oligürik hasta acil diyalize alındı. Karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği nedeniyle karaciğer koruyucu amaçlı asist infüzyonu başlandı. Enfeksiyon hastalıklarına danışılarak Tigesikin +Siprofloksasin kombine antibiyotik tedavisine başlandı. Analjezisi tramadol infüzyonu ile sağlandı. Batın patolojisi olmayan hasta genel cerrahi önerisi ile orali açıldı. Fasyotomi bölgesine günlük pansuman ve tüm ekstremiteler aralıklarla nabız kontrolü planlandı.

Hasta 2. Gün alınan kan değerlerinde değerler düzelme eğilimindeydi. Ph:7.30, ÜRE: 175, Kreatinin: 5.04, CK: 126420, AST: 543, ALT:326, LDH:2015, Albumin:2.1 albumin replasmanı yapıldı. İdrar çıkışları az olan hasta tekrar diyalize alındı. Aldığı çıkardığı takibine göre, aldığı önde olacak şekilde (minimum 500ml) sıvı tedavisi planlandı. Huzursuzluk, anksiyete ve kaygı problemleri olan hastaya psikiyatri desteği sağlanarak tedavisi düzenlendi. Günlük kan tetkikleri ile takip edilen hasta laboratuvar değerleri Tablo 1 de. Hasta ilk 7 günde nefroloji uzmanınızla konsülte edilerek aralıklı diyalize alındı. 2. CRRT cihazımız boşa çıkınca sonraki 5 gün boyunca CRRT yapıldı. Hastamız 13. Gün ve sonrasında laboratuvar değerlerinde düzelme ve idrar çıkışlarında düzelme olması nedeniyle diyalize alınmadı. Genel durumu düzelen hasta yatışının 15. günü servise devredildi. 19.gününde plastik cerrahi tarafından fasyotomisi kapatıldı. 22. Gününde şifa ile eve taburcu edildi.

Tablo 1

	1.gün	2.gün	4.gün	6.gün	8.gün	10.gün	12.gün	14.gün	Hasteneden taburcu
PH	7,28	7,30	7,32	7,38	7,33	7,35	7,37	7,44	7,42
HGB(g/dL)	8,6	8,8	8,3	8	8,6	9,9	9,2	8,8	9,2
CK(U/L)	377750	126420	45690	25703	16060	6498	2303	1374	428
AST(U/L)	686	543	329	277	121	91	54	33	32
ALT(U/L)	373	326	66	50	31	37	25	27	21
LDH(U/L)	2448	2015	1237	1075	657	443	373	463	434
ALBUMİN(g/dL)	2,3	2,1	2,1	2,2	2,3	2,4	2,4	3	3
CRP(mg/L)	107,5	99	123	86	59	60	52	46	24,9
PCT(ng/mL)	2,96	2,34	5,76	3,62	1,15	0,33	0,01	0,2	0,23
ÜRE(mg/dL)	169	175	254	171	141	85	102	119	40,6
KREATİNİN (mg/dL)	5	5,04	5,92	4,02	3,25	1,79	2,06	2,3	0,9
POTASYUM	6,7	6,3	5,6	4,7	4,1	3,3	3,4	3,4	4,6

SONUÇ: Crush sendromu hayatı tehdit eden önemli bir sendromdur. Crush Sendromunun geneletkileri ve böbrekler üzerine olumsuz etkilerini önlemek için çok erken ve hızlı davranmak

gerekir. Şüphelenilen hastalarda birinci basamak tedavi, deprem bölgesinde açık olan ekstremiteden acil olarak intravenöz potasyum içermeyen sıvı replasmanı ile başlar. Bu hastalarda; klinik bulgu ve komplikasyonlar yakından takip edilmeli ve kliniğe göre tedavi süreçleri planlanmalıdır. Bu süreçte hastalar enfeksiyonlardan korunmalıdır. Klinik izlemin yakından yapılması ve multidisipliner tedavi yaklaşımları yaşamsal önem taşır.



Papez Halkası ve Limbik Sistemin Tarihi, Anatomisi ve Yeni Araştırma Alanları

Dr. Görkem Yavaş
Kars Harakani Devlet Hastanesi

Özet: Limbik sistem 'Le Grand Lobe Limbique' ismiyle ilk olarak olfaktör özellikleri ile tanımlanmış olup sonrasında Brown ve Schafer (1888) ile sosyal ve davranışsal fonksiyonları, Bechterew (1900) ile hafıza fonksiyonları ve Cannon (1927) ile de duygusal fonksiyonları ile bilinmektedir. 1937'de ise James Papez tarafından duygusal fonksiyonları olduğu gösterilen hippokampus (subiculum), forniks, mamiller cisimler, mamilotalamik trakt, anterior talamik nükleus ve singulat korteks gibi bir dizi nöroanatomik yapıların olduğu gösterilmiş ve yapılar elektriksel olarak bir döngü oluşturduğu için Papez halkası olarak tanımlanmıştır. Hippokampus ve parahippokampus yapıları ile deklaratif ve uzaysal hafıza rolü, singulat korteks ile birimsellik ve fonksiyonel dikkat ve motivasyon, nükleus accumbens ile ödül, davranış ve bağımlılıkla alakalı rolleri bulunmaktadır. Bu nöroanatomik bağlantılar ve birden fazla fonksiyona sahip limbik sistem lezyonlarında Korsakoff Sendromu, dikkat eksikliği, Alzheimer hastalığı, Klüver-Bucy sendromu gibi birçok hastalık görülmektedir. Bu çalışmada Papez halkasının tarihsel olarak tanımlandırılmasını ve daha sonrasında limbik sistem olarak isimlendirilen bu yapıların fonksiyonel anatomisi ve lezyonlarında görülen hastalıklarından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Limbik Sistem, Papez Halkası, Nöroanatomisi

History, Anatomy and New Research Areas of the Papez Circuit and Limbic System

Abstract: The limbic system was first described with the name 'Le Grand Lobe Limbique' with its olfactory features, and later on with its social and behavioral functions by Brown and Schafer (1888), memory functions by Bechterew (1900) and emotional functions by Cannon (1927). In 1937, it was shown by James Papez that there are a number of neuroanatomical structures such as the hippocampus (subiculum), fornix, mammillary bodies, mamilotalamic tract, anterior thalamic nucleus and cingulate cortex, which were shown to have emotional functions, and they were defined as the Papez circuit because the structures formed a loop. It has roles related to declarative and spatial memory with the hippocampus and parahippocampus structures, unitary and functional attention and motivation with the cingulate cortex, and roles related to reward, behavior and addiction with the nucleus accumbens. Many diseases such as Korsakoff Syndrome, attention deficit, Alzheimer's disease, Klüver-Bucy syndrome are seen in these neuroanatomical connections and limbic system lesions with multiple functions. In this study, the historical definition of the Papez circuit and the functional anatomy of these structures, which are later called the limbic system, and the diseases seen in their lesions will be discussed.

Keywords: Limbic System, Papez Circuit, Neuroanatomy

Giriş

Limbik sistem, içgüdüsel durumları ve duyguyu kognitif fonksiyonlar ve davranışlarla ilişkilendiren, birbirine bağlı kortikal ve subkortikal yapılardan oluşan bir yapıdır¹. 'Limbik' teriminin kullanımı zamanla değişmiştir. Başlangıçta Thomas Willis (1664) tarafından beyin sapını çevreleyen kortikal bir sınırı (limbus, Latince 'sınır' anlamına gelir) belirtmek için kullanılmaya başlanmıştır. Paul Broca

(1878), "le grand lobe limbique" in esas olarak tüm memeli beyinlerinde ortak olan bir koku fonksiyonu olan bir yapı olduğu görüşündeydi, ancak işlevlerinin koku alma ile sınırlı olmadığını ileri sürdü. Broca'nın çalışmasından sonra, hayvanlar üzerinde yapılan ablasyon çalışmalarından elde edilen deneysel kanıtlar, limbik yapıların rolünün, sosyal etkileşimleri ve davranışı kontrol etme², hafızayı pekiştirme³ ve duyguları biçimlendirme⁴ gibi fonksiyonları olduğunu göstermiştir.

Tıp alanındaki anatomik ve fizyolojik ilerlemeler, Christfield Jakob (1906) ve James Papez'in (1937) eylem ve algıyı duyguyla ilişkilendirmek için ilk birleşik nöronal ağ modelini formüle etmesine sağlamıştır. Papez'e göre duygu, ya hipokampus yoluyla devreye giren bilişsel aktiviteden ya da hipotalamus yoluyla devreye giren visseral ve somatik algılardan kaynaklanır. Bilişsel aktiviteden kaynaklanan duygu durumunda, örneğin, Papez'in çalışmasından alıntıyla 'kortikal kaynaklı uyarılar önce hipokampal formasyona, sonra da forniks yoluyla mamiller cisime geçer. Buradan mammillo-talamik yoldan veya Vicq d'Azyr fasikülünden talamusun ön çekirdeğine ve oradan medial talamokortikal radyasyon (veya ön talamik yolaklar) yoluyla singulat girusun korteksine ulaşmaktadır. Singulat girusun korteksi, hipotalamik bölgeden (veya hipokampal oluşumdan) gelen impulsların bir sonucu olarak duyguların deneyimlenmesi için alıcı bölge olarak görülebilir. Duygusal sürecin singulat girustan serebral kortekste diğer bölgelere iletilmesi, başka yerlerde meydana gelen psişik süreçlere duygusal renk katacaktır⁵.'

On yıl sonra Paul Yakovlev⁶, orbitofrontal korteks, insula, amigdala ve anterior temporal lobun duygu ve motivasyonda etkili bir ağ oluşturduğunu öne sürmektedir. 1949 ve 1952'de yayınlanan iki makalede, Paul MacLean, hem Papez hem de Yakovlev'in görüşlerini, o zamandan beri neredeyse hiç değişmeden kalan bir limbik sistem modeline dahil ederek önceki çalışmaları desteklemiştir^{7, 8}. MacLean, limbik korteksin, limbik subkortikal yapılarla birlikte, kısa ve uzun lif demetleriyle birbirine bağlanan işlevsel olarak entegre bir sistem olduğu sonucuna vardı.

Uzun aksonal yolları incelemek için aksonal izleme yöntemlerinin geliştirilmesi, limbik sistemin anatomik modeline yeni ayrıntılar eklemiştir⁹. Bu yöntemler, örneğin hayvanlarda singulat korteksin uzun ve kısa bağlantılarının tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Ayrıca, anatomik yöntemlerin deneysel modellerle kombinasyonu, spesifik limbik yapılar ile davranışsal tepki (ör. amigdala ve agresif tepki) arasındaki doğrudan bağlantıyı göstermek için kullanılmıştır. Ancak aksonal izleme teknikleri, insan beynini karakterize eden bu yeteneklerin (örn. duygular; empati) biyolojik temellerinin incelenmesi için insan anatomisine uygulanamamaktadır. Ayrıca hayvan modelleri, otizm ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda anatomik farklılıkları incelemek için uygun değildir.

Difüzyon görüntüleme, biyolojik dokular içindeki su moleküllerinin difüzyon özelliklerinin ölçülmesine izin veren, optimize edilmiş sekanslara dayanan gelişmiş bir MRG tekniğidir. Serebral beyaz cevherin aksonlar içerdiği ve su moleküllerinin aksonlar boyunca aksonlardan daha serbest bir şekilde geçirgenlik gösterdiği göz önüne alındığında, suyun yayılma özelliğini ölçerek beyaz cevher lif projeksiyonlarının in vivo görüntüler elde etmek mümkündür. Difüzyon görüntüleme traktografisi, su moleküllerinin yer değiştirmesinin yönünü takip ederek, postmortem hayvan çalışmalarında tanımlanan yolaklara çok benzeyen beyaz madde yollarının 3 boyutlu rekonstrüksiyonlarını yeniden oluşturur. Traktografinin avantajlarından biri, sağlıklı popülasyondaki beyaz cevher yollarının bireyler arası değişkenliğini inceleme ve limbik sistemi tutan nörolojik ve psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda beyaz cevher anormalliklerini semptomların şiddetiyle ilişkilendirme imkanıdır¹⁰.

Limbik Sistem Anatomisi

1) Forniks

Forniks, esas olarak hipokampusu mamiller cisim, ön talamik çekirdekler ve hipotalamus ile birleştiren bir projeksiyon yoludur; ayrıca hipokampal komissür olarak bilinen küçük bir komissural bileşene sahiptir. Lifler, her iki taraftaki hipokampustan (subiculum ve entorinal korteks) çıkar, fimbriadan geçer ve forniksin gövdesini oluşturmak için korpus kallozum spleniumunun altında birleşir. Diğer fimbrial lifler medial olarak devam eder, orta hattı geçer ve kontralateral hipokampusa (hipokampal komissür) uzanır. Forniks gövdesi içindeki liflerin çoğu, anterior komissüre doğru korpus kallozum gövdesinin altında anterior olarak uzanır. Interventriküler foramenlerin üzerinde, forniksin ön gövdesi sağ ve sol kolonlara ayrılır. Her kolon anterior komissüre yaklaştıkça tekrar iki bileşene ayrılır. Bunlardan biri, forniksin posterior kolonları, interventriküler Monroe foramenlerinin önünde ventral olarak kıvrılır ve

anterior komissürün posteriorunda mamiller cisime (post-komissural forniks), hipotalamusun komşu bölgelerine ve anterior talamik çekirdeğe girer. Forniksin ön kolonları olan ikinci bileşen hipotalamusa girer ve septal bölgeye ve nükleus accumbense ulaşır. Forniks ayrıca septal ve hipotalamik çekirdeklerden hipokampusa giden bazı afferent lifler içerir.

2) Mamillotalamik traktus

Mamillotalamik yolun lifleri (Vicq d'Azyr demeti) mamiller cisimden kaynaklanır ve çok kısa bir seyirden sonra talamusun anterior ve dorsal çekirdeklerinde son bulur. Mamiller cisimlerden tegmental çekirdeklere (mammillo-tegmental yol) ventral olarak yönlendirilmiş bir yolak ayrılır. Nauta'ya (1958) göre, mamillo-tegmental yol, medial ön beyin demetinin diğer lifleriyle birlikte, visseral algıyı duyu ve davranışla ilişkilendirmek için orta beyin ve hipotalamusun medial limbik yapıları arasında önemli bir ağ oluşturur.

3) Anterior talamik projeksiyonlar

Anterior talamik çekirdekler, forniks ve mammillo-talamik yoldan dallar alır ve anterior talamik yolaklar yoluyla orbitofrontal ve anterior singulat kortekse bağlanır. Ön talamik projeksiyonlar, internal kapsülün ön kısmında yer alır.

4) Singulum

Singulum, en uzun amigdala, unkus ve parahipokampal giristan frontal lobun subgenual bölgelerine uzanan farklı uzunluklarda lifler içerir. Medial temporal lobdan, bu lifler oksipital loba ulaşır ve singulat girusun beyaz maddesi içinde öne doğru devam ederek splenium etrafında yaklaşık 180 derece kavis yapar. Singulumun dorsal ve anterior lifleri korpus kallozumun üst yüzünün şeklini takip eder. Lifler korpus kallozumun genusu etrafında kıvrıldıktan sonra subkallozal girusta ve paraolfaktör alanda son bulur. Singulumu uzunluğu boyunca birleştiren ve terk eden daha kısa lifler, medial frontal girus, parasantral lob, prekuneus, kuneus, singulat, lingual ve fusiform gyri'nin bitişik alanlarını birbirine bağlar¹¹. Singulum, singulat girusun beyaz maddesinin çoğunu oluşturan anterior-dorsal bileşene ve parahipokampal girus, retrosplenial singulat girus ve posterior prekuneus içinde uzanan posterior-ventral bileşene ayrılabilir. Yapılan çalışmalar, singulumun bu alt bileşenlerinin farklı anatomik özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, singulumun sol anterior-dorsal segmentinde sağa kıyasla daha yüksek fraksiyonel anizotropi bulunmuştur, ancak sol posterior-ventral bileşende sağa kıyasla fraksiyonel anizotropinin azaldığı bildirilmiştir¹². Buna rağmen, çoğu çalışmada singulum hacmi iki taraflı ve simetrik¹³.

5) Unsinat

Unsinat fasikül, temporal lobun ön kısmını orbital ve polar frontal korteks ile birleştirir. Unsinat fasikülün lifleri temporal pol, unkus, parahippocampal girus ve amigdaladan başlar ve daha sonra bir U dönüşünden sonra ekstrem kapsülün tabanında sonlanır. İnsula ve putamen arasında, unsinat fasikül, frontal lobun orbital bölgesine girmeden önce fronto-okspital fasikülün altından geçer. Burada unsinat, anterior insula ve lateral orbitofrontal kortekste son bulan bir ventro-lateral dala ve singulat girus ve frontal pole doğru devam eden antero-medial bir dala ayrılır. Unsinat fasikülün lateralize bir demet olup olmadığı hala tartışılmaktadır. Bu fasikülün liflerinin hacmi ve yoğunluğunda bir asimetri, bir insan post-mortem nörohistolojik çalışmasında rapor edilmiştir; bu çalışmada, unsinat fasikülün deneklerin %80'inde asimetrik olduğu ve sağ hemisferde ortalama %30 daha fazla lif içerdiği bulunmuştur¹⁴. Bununla birlikte, difüzyon ölçümleri çocuklarda ve ergenlerde sağa kıyasla sol unsinata daha yüksek fraksiyonel anizotropi göstermiştir, ancak yetişkinlerde göstermemiştir¹⁵.

Limbik Sistemin Fonksiyonel Anatomisi

Limbik sistem her zaman iç organlara ait "ilkel" kortikal beyin ile daha gelişmiş kortikal beyin arasında yer alan geçiş yapılarının karmaşık bir düzenlemesi olarak düşünülmüştür. Subkortikal limbik yapılar arasında amigdala, mamiller cisimler, hipotalamus, bazı talamik çekirdekler (anterior, intralaminar ve medial dorsal gruplar) ve ventral striatum (nükleus akkumbens) bulunur. Subkortikal limbik yapıları oluşturan nöronlar ve lifler, temel metabolizmayı, solunumu ve dolaşımı düzenleyen beyin sapının diğer subkortikal çekirdeklerinden farklı olmayan bir şekilde basit nöronal ağlara sahiptir.

Limbik sistemin kortikal bileşenleri, limbik ve paralimbik bölgelere ayrılmış daha karmaşık alanlar içerir¹. Amigdaloid kompleksin kortikoid alanı olan substantia innominata, septal ve olfaktör çekirdekler ile birlikte tutarlı laminasyon ve dendritik oryantasyondan yoksun bir anatomik organizasyon sergiler. Bu yapılar kısmen subkortikaldır ve kısmen serebral hemisferlerin ventral ve medial yüzeylerinde bulunur. Bir sonraki organizasyon seviyesi, nöronların iyi bir şekilde katmanlara ayrıldığı ve dendritlerinin düzenli bir oryantasyon modeli gösterdiği, olfaktör bölgelerinin ve hipokampal kompleksin allokorteksidir. Kortikoid ve allokortikal bölgeler, paralimbik bölgeden farklı olarak serebral korteksin limbik bölgesinde bulunmaktadır. Mezokorteks ise basit nöronal ağ yapılarından en karmaşık altı katmanlı izokortekse kadar değişen bir organizasyon içerir.

Limbik ve paralimbik bölgeler olfaktosentrik ve hipokamposentrik olarak ikiye ayrılabilir. Her bir bölüm, merkezi bir allokorteks etrafında oluşmuştur. Olfaktosentrik bölüm, primer olfaktör piriform korteks etrafında düzenlenir ve orbitofrontal, insular ve temporopolar bölgeyi içerir. Hipokamposentrik bölüm ise, hipokampus etrafında düzenlenir, parahipokampal ve singulat korteksi içerir. Her iki bölümün de subkortikal limbik yapılar ve çevreleyen izokortikal bölgelerle karşılıklı bağlantıları vardır. Bu iki bölüm anterior singulat kortekste beraberlik gösterir.

İşlevsel olarak paralimbik alanlar, üç farklı ağın etkinliğine katkıda bulunur. Hipokampal-diensefalik limbik bölümden (forniks ve mammillo-talamik yol aracılığıyla bağlanan) ve parahipokampal-retrosplenial bölümden (ventral singulum) oluşan ilk ağ, sırasıyla hafıza ve uzamsal yönelimde rol oynamaktadır¹⁶. Bu ağın bazı yapıları, viral enfeksiyonların (örn. ensefalit) veya alkolün (örn. Korsakoff sendromu) neden olduğu hasara karşı özellikle savunmasızdır. Görüntüleme çalışmaları, hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklarda metabolizmanın değiştiğini ve bu ağın işlevsel aktivasyonunun yaşa bağlı olarak da azaldığını göstermiştir^{17, 18}.

Temporo-amigdala-orbitofrontal ağ (unsinat fasikül aracılığıyla bağlanır), viseral ve duygusal durumların kognitif ve davranışla bütünleşmesinde rol oynamaktadır¹. Hayvan çalışmalarında, unsinat fasikülün bağlantısının kesilmesi, nesne-ödül ilişkilendirme öğrenmesinin bozulmasına ve zamansal olarak karmaşık görsel bilgileri içeren bellek görevlerinde performansın düşmesine neden olur¹⁹. İnsanlarda bu ağ, adlandırma, tek kelimeyi anlama, yanıt inhibisyonu, yüz işleme ve sonuçların izlenmesini içeren görevlerde etkilidir²⁰. Bu yapıdaki hasar, temporal lob epilepsisi, duygudurum bozuklukları, travmatik beyin hasarı, psikopati, ilerlemiş Alzheimer hastalığı ve semantik demans dahil olmak üzere nörodejeneratif demanslara özgü bilişsel ve davranışsal semptomlarla kendini gösterir.

Dorsomedial ağ, hedefe yönelik görevler sırasında etkinliği azalan bir grup medial bölgeden oluşur²¹. Anterior singulat-medial prefrontal korteks ve posterior singulat-prekuneus, medial ağı oluşturur ve dorsal singulum yoluyla birbirine bağlıdır. İşlevsel görüntüleme çalışmalarında, bu ağ, deneklerin çoğunluğunun içe dönük, kendi kendini yöneten bir düşünce akışıyla (yani hayal kurmaya benzer) meşgul olduğu bir durum olan 'dinlenme durumu' sırasında aktiftir. Görevin doğasına bakılmaksızın, 'dinlenme durumu' ile hedefe yönelik görevlerin yürütülmesi arasındaki geçişte bu ağın senkronize bir şekilde devre dışı bırakılması gözlemlenir. Bu ağın devre dışı bırakılması, işleyen bellek, dikkati duygusal olarak yönlendirilen faaliyetlere odaklama, diğer insanların niyetini anlama, ileriye dönük düşünme, kişisel olaylar için bellek (otobiyografik bellek) gibi bir dizi işlevle ilişkilendirilmiştir²². Bu ağın bozulmuş aktivasyonu, nöropsikiyatrik bozukluğu olan hastaların fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında bildirilmiştir²³.

Sonuç ve Yeni Araştırma Alanları

Öncü anatomistlerin çalışmalarına ek olarak fonksiyonel görüntüleme ve traktografiden elde edilen daha yeni bulgulara dayanan limbik modelin güncellenmiş halini göstermek gerekmektedir. Gözden geçirilmiş bu nöronal ağda, üç ayrı fakat kısmen örtüşen ağ mevcuttur. Hipokampal-diensefalik ve parahipokampal-retrosplenial ağ, hafızaya ve uzaysal oryantasyona adanmıştır ve bu bölümdeki lezyonlar şiddetli anterograd ve uzaysal oryantasyon bozukluğuna neden olur. Visseral ve duygusal durumların biliş ve davranışla bütünleşmesine adanmış temporo-amigdala-orbitofrontal ağ, Klüver-Bucy sendromu, temporolimbik epilepsi, fronto-temporal demans, otizm, psikoz ve psikopati hastalarında sıklıkla değiştirilir. Dorsomedial varsayılan mod ağ, amaca yönelik görevler sırasında etkinliği azalan bir grup limbik bölgeden oluşur. Bu bölümlerde görülen lezyonlar, acıya karşı duygusal kayıtsızlık, koku almada değişiklik, duyguları ifade etme yeteneğinde bozulma, dikkat ve motivasyonda

azalma ile kendini gösterebilir.

Önerilen model, nörogörüntülemeyi kullanan klinisyenlere, ağların farklı bölgelerinde meydana gelen patolojik değişiklikleri ve bunların semptomlarla korelasyonunu tanımlamada yardımcı olabilir. Gelecekteki çalışmalar, bu gözden geçirilmiş modeli çok çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda çok erken bir aşamada test etmeyi ve bireysel ağları modüle eden yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmeye yardımcı olabilecek anatomik bireyler arası değişkenliği belirlemeyi amaçlamalıdır.

Referanslar

1. Mesulam M-M. Behavioral neuroanatomy. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. 2000;2:1-120.
2. Brown S, Sharpey-Schafer EA. XI. An investigation into the functions of the occipital and temporal lobes of the monkey's brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London(B)*. 1888;(179):303-327.
3. Von Bechterew W. Demonstration eines gehirns mit zerstörung der vorderen und inneren theile der hirnrinde beider schlafenlappen. *Neurol Cbl*. 1900;19:990-991.
4. Cannon WB. The James-Lange Theory of Emotions: A Critical Examination and an Alternative Theory. *The American Journal of Psychology*. 1927;39(1/4):106-124. doi:10.2307/1415404
5. PAPEZ JW. A PROPOSED MECHANISM OF EMOTION. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1937;38(4):725-743. doi:10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003
6. Yakovlev PI. MOTILITY, BEHAVIOR AND THE BRAIN*: STEREODYNAMIC ORGANIZATION AND NEURAL CO-ORDINATES OF BEHAVIOR. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1948;107(4)
7. Maclean PD. Psychosomatic Disease and the "Visceral Brain": Recent Developments Bearing on the Papez Theory of Emotion. *Psychosomatic Medicine*. 1949;11(6)
8. MacLean PD. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (Visceral brain). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1952/11/01/ 1952;4(4):407-418. doi:[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(52\)90073-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(52)90073-4)
9. Crosby EC. Correlative anatomy of the nervous system. *Academic Medicine*. 1963;38(6):526.
10. Catani M, Dell'Acqua F, Bizzi A, et al. Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation. *Cortex*. 2012/11/01/ 2012;48(10):1262-1287. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.07.001>
11. Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C. *The human central nervous system: a synopsis and atlas*. Springer Science & Business Media; 2007.
12. Gong G, Jiang T, Zhu C, et al. Asymmetry analysis of cingulum based on scale-invariant parameterization by diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp*. Feb 2005;24(2):92-8. doi:10.1002/hbm.20072
13. Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Valabregue R, Catani M. Monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex*. 2012/01/01/ 2012;48(1):82-96. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.10.001>
14. Highley JR, Walker MA, Esiri MM, Crow TJ, Harrison PJ. Asymmetry of the uncinate fasciculus: a post-mortem study of normal subjects and patients with schizophrenia. *Cereb Cortex*. Nov 2002;12(11):1218-24. doi:10.1093/cercor/12.11.1218
15. Eluvathingal TJ, Hasan KM, Kramer L, Fletcher JM, Ewing-Cobbs L. Quantitative Diffusion Tensor Tractography of Association and Projection Fibers in Normally Developing Children and Adolescents. *Cerebral Cortex*. 2007;17(12):2760-2768. doi:10.1093/cercor/bhm003
16. Vann SD, Aggleton JP, Maguire EA. What does the retrosplenial cortex do? *Nature Reviews Neuroscience*. 2009/11/01 2009;10(11):792-802. doi:10.1038/nrn2733

17. Nestor PJ, Graham NL, Fryer TD, Williams GB, Patterson K, Hodges JR. Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centred on the left anterior insula. *Brain*. Nov 2003;126(Pt 11):2406-18. doi:10.1093/brain/awg240
18. Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci*. Aug 24 2005;25(34):7709-17. doi:10.1523/jneurosci.2177-05.2005
19. Gaffan D, Wilson CRE. Medial temporal and prefrontal function: Recent behavioural disconnection studies in the macaque monkey. *Cortex*. 2008/09/01/ 2008;44(8):928-935. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.03.005>
20. Catani M, Thiebaut de Schotten M, Slater D, Dell'Acqua F. Connectomic approaches before the connectome. *Neuroimage*. Oct 15 2013;80:2-13. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.109
21. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. *NeuroImage*. 2007/10/01/ 2007;37(4):1083-1090. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.041>
22. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006/04/01 2006;7(4):268-277. doi:10.1038/nrn1884
23. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJS. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2009/03/01/ 2009;33(3):279-296. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.002>

Çok Nadir Bir Durumun Tanı ve Tedavisi – Ektopik Diş

Dr. Alper Tabaru

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi KBB

Özet: Giriş: Ektopik diş, diş yapısının normal lokalizasyondan farklı bir yerde bulunması durumudur ve bulunduğu yere göre farklı semptomlar gösterebilir. Etiyolojisi bilinmeyen nadir bir olaydır. Travma, enfeksiyon, gelişimsel bozukluklar ve olası etiyolojiler hakkında teoriler vardır. Dudak ve damak yarıkları burun dışlarının ektopik olmasına neden olan doğumsal kusurlardır. Bu vakada septoplasti sırasında karşılaşılan ektopik nazal diş olgusu sunulmakta, literatür taraması ve etiyolojisi, klinik semptomlar, tanı ve tedavisi tartışılmaktadır. Olgu: On dört yaşında erkek hasta uzun süredir burnundan nefes alamama şikâyeti ile kurumumuza başvurdu. Hastanın travma veya cerrahi operasyon öyküsü yoktu. Hastanın ön rinoskopisinde nazal septum deviasyonu, nazal pasajı sola doğru neredeyse tamamen kapatan bir görünüm izlendi. Hastaya pediatrik septoplasti operasyonu planlandı. Bu cerrahi işlem sırasında nazal septumdaki patoloji düzeltildi. Üst kretin guaj ile traşlandığı aşamada krette ektopik dişe rastlandı. Hastaya bilateral anterior tampon uygulandı. Ameliyat sonrası erken dönemde ve takiplerde herhangi bir sorunla karşılaşılmadı. Sonuç: Septum deviasyonu gibi oldukça yaygın bir patolojinin etiyolojisinde ektopik diş varlığı oldukça nadirdir. Ancak pediatrik yaş grubunda septoplasti endikasyonu olan diş anomalisi varsa preoperatif görüntüleme düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Ektopik Dişler, Rinoskopi, Dudak Damak Yarığı

Diagnosis & Treatment of a Very Rare Condition – Ectopic Teeth

Abstract: Background: Ectopic tooth is a situation where the dental structure is located in a different place from the normal localization, and it may present with different symptoms depending on its location. It is a rare condition with an unknown etiology. There are theories on trauma, infection, developmental disorders, and possible etiologies. Cleft lip and palate are congenital defects that cause ectopic nasal teeth. In this case, a case of ectopic nasal tooth encountered during septoplasty is presented, and the literature review and etiology, clinical symptoms, diagnosis, and treatment are discussed. Case: A 14-year-old male patient with the complaint of not being able to breathe through the nose for a long time applied to our institution. The patient had no history of trauma or surgical operation. In the anterior rhinoscopy of the patient, nasal septum deviation, obliterating the nasal passage almost completely on the left was observed. A pediatric septoplasty operation was planned for the patient. During this surgical procedure, the pathology in the nasal septum was corrected. An ectopic tooth was encountered in the crest at the stage when the maxillary crest was shaved with gouache. Bilateral anterior packing was applied to the patient. No problems were encountered in the early postoperative period and in the follow-ups. Conclusion: The presence of an ectopic tooth in the etiology of a very common pathology such as septum deviation is extremely rare. However, if there is a dental anomaly in the pediatric age group with indications for septoplasty, preoperative imaging may be considered.

Keywords: Ectopic Teeth, Rhinoscopy, Cleft Lip and Palate

Introduction

Enuresis Nocturna (EN) is one of the most common urinary system problems in childhood. In the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM – V) prepared by the American Psychiatric Society, “Children older than five years of age have recurrent urinary incontinence during sleep, this

behavior occurring at least twice a week, or in areas of important functioning (*for example, as an impairment in school*) and this condition is not due to the pathophysiological effects of the medical disease (*eg, diabetes insipidus, convulsion disorder*) is defined as enuresis nocturna (1).

In the literature, sleep disorders, obstructive sleep apnea syndrome, and adenotonsillar hypertrophy are associated with EN. In other words, upper airway obstructions result in EN and thus defined as an increased respiratory effort against airway obstruction was found to be more common in patients with EN patients (1).

There are a limited number of studies elaborating that food allergies, adenoid hypertrophy, and atopy may be associated with enuresis and other urinary system diseases, and this issue is still a controversial issue (1).

In addition, it has been shown that the frequency of EN is increased in patients with obstructive sleep apnea due to a decrease in ADH level and an increase in atrial natriuretic peptide level. However, there is evidence that EN is improved in patients undergoing adenotonsillar surgery for upper airway obstruction. In a study of 115 patients with EN accompanying airway obstruction, EN improved after the operation in 76% of the patients (2). In another study by Çınar *et al.*, stated that the rate of EN recovery after adenotonsillar surgery was reported as 63% (3).

Within the scope of this case series we aimed to elucidate the positive outcomes of adenoidectomy, tonsillectomy, and adenotonsillectomy in EN.

Case

Fifty children over the age of 5 years old who applied to our institution with the complaint of bedwetting at night were investigated in terms of diagnosis and treatment. As the general symptoms of the patients, sleep with the mouth open, snoring, mouth constantly open due to difficulty in breathing through the nose, dry lips, bad breath, nasal discharge, and a persistent cough were detected. Voice changes and ear infections were investigated in long-standing cases, but voice changes and hearing loss were not observed in any of the cases.

All patients underwent detailed ear, nose, and throat examination and flexible endoscopic examinations. Patients were grouped according to tonsil and adenoid sizes. Demographic and examination findings of the patients were recorded. The patients were operated on according to the condition of the tonsils and adenoids, and their controls were performed 3 months after the operation.

Patients included in the study underwent adenoidectomy, tonsillectomy, and adenotonsillectomy. It was observed that the complaints of enuresis nocturna completely disappeared in the controls performed after 3 months postoperatively in the patients who underwent surgery. Thus, there was a statistically significant difference in terms of improvement in enuresis nocturna complaints after surgery in the evaluation made at the preoperative and postoperative 3rd month.

Discussion

The prevalence of sleep-related breathing disorders in children ranges from 1.2% to 5.7% and ranges from intermittent and habitual snoring to severe obstructive sleep apnea. It is often overlooked and may go undiagnosed. However, there are studies showing a significant relationship between EN and the severity of obstructive sleep apnea and upper airway obstruction. In these studies, it was emphasized that obstructive sleep apnea may be caused by its effects on arousal, bladder pressure, or urinary hormone secretion (4).

In a review (2018) investigating the relationship between upper respiratory tract disorders and enuresis, a total of 18 studies involving 890 patients were examined. In 50% of children with primary EN between the ages of 2 – 19 who underwent tonsillectomy and had sleep-disordered breathing, complete improvement in primary EN was observed in the 3rd month after surgery (5). In another study, 70 children with EN and 30 without EN between the ages of 5 – 15 who applied to the pediatric nephrology outpatient clinic were evaluated by the same physician in the otolaryngology outpatient clinic and no significant relationship was found between adenoid vegetation (6). Uzun *et al.* showed that children with both adenoid hypertrophy and nocturnal enuresis experience sleep disturbances more frequently (7).

Although it has been suggested that the depth of sleep may be a risk factor for EN in children, it has been found that there is no difference between them and normal children in recent studies. *Norgaard et al* stated that children with EN do not sleep more deeply than non-enuretic incontinence, not in deep sleep or in the transitional phase of sleep from one phase of sleep to another, but incidentally at night. They reported that enuresis occurs at any stage throughout (8).

Cohen et al. investigated sleep breathing disorders through actigraphy and sleep diary in 32 EN and 94 healthy children. They found sleep-disordered breathing more frequently in the EN group compared to the control group (9). *Aydin et al. (2021)*, reported that while enuresis nocturna was 2.0% in the non-snoring group in their study, it was observed at a rate of 7.4% in the habitual snoring group (10).

Conclusion

As a result, surgery of upper airway obstruction due to tonsil and adenoid hypertrophy in enuresis nocturna patients contributed to the reduction of enuresis nocturna complaints.

Acknowledgments

Funding

There is no specific funding related to this research.

Editorial Support

The editorial support of this article has been conducted by QA Executive Consultancy, Ozan Batigun MD, MBA in 2023. www.QAexecutiveconsultancy.com

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Declaration

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Informed consent has been obtained from the patients' relatives.

References

1. Abdollohi-Fakhim S, Talebi A, Naghavi-Behzad M, Piri R, Nazari MS. Effects of adenotonsillar hypertrophy corrective surgery on nocturnal enuresis of children. *Niger Med J*. 2016 Jan-Feb;57(1):69-73. doi: 10.4103/0300-1652.180558. PMID: 27185983; PMCID: PMC4859118.
2. Weider DJ, Hauri PJ. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1985; 9:173-182.
3. Cinar U, Vural C, Cakir B, et al. Nocturnal enuresis and upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 59:115-118.
4. Balaban M, Aktas A, Sevinc C, Yucetas U. The relationship of enuresis nocturna and adenoid hypertrophy. *Arch Ital Urol Androl*. 2016 Jul 4;88(2):111-4. doi: 10.4081/aiua.2016.2.111. PMID: 27377086.
5. Lehmann KJ, Nelson R, Maclellan D, Anderson P, Romao RLP. The role of adenotonsillectomy in the treatment of primary nocturnal enuresis in children: A systematic review. *J Pediatr Urol*. 2018; 14:53.
6. Sönmez F, Başak S, Tosun A, Ünüvar T, Yıldız M. The role of adenoid vegetations in the pathogenesis of in children with Enuresis Nocturna. *Ege Pediatri Bülteni*. 2006; 13(2):79-83.
7. Uzun Çiçek A, Bora A, Altuntaş EE. Adenoid hypertrophy and nocturnal enuresis are associated with sleep disturbances. *ENT Updates*. 2020; 10(2):311-20
8. Norgaard JP, Djurhuus JC, Watanabe H, Lettberg B. Experience and current status of research into pathophysiology of nocturnal enuresis. *Br J Urol*. 1997;79:825-35.

9. Cohen-Zrubavel V, Kushnir B, Kushnir J, Sadeh A. Sleep and sleepiness in children with nocturnal enuresis. *Sleep*. 2011;34(2):191-94.
10. Alexopoulos EI, Kostadima E, Pagonari I. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. *Urology*. 2006;68(2):406-9



Primer Torakal Eğriliklerde Postop Düzeltme Oranları İle Omuz Dengesinin İlişkisi

Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Sait Akar¹, Prof.Dr. Ömer Akçalı², Uzman Dr. Tolgahan Kara³,
Prof.Dr. Emin Alıcı⁴

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

² Dokuz Eylül Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

³ Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

⁴ Dokuz Eylül Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı (Emekli Öğretim Üyesi))

*Corresponding author: Mehmet Sait Akar

Özet: Amaç: Primer torakal eğriliklerde her segmentin vidalandığı ve bazı segmentlerin atlanarak vidalandığı hastalarda eğriliğin düzelme oranları ile postop omuz dengesi arasındaki ilişkiyi incelemektir. Materyal-metod: Çalışmamızda 2004-2011 yılları arasında kliniğimizde cerrahi olarak tedavi edilmiş, primer torakal eğriliği olan adolesan idiyoPATİK skolyoz hastaları incelenmiştir. Hastalar her segmenti vidalanan ve atlanarak vidalanan olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Her iki grupta preop dönem, postop erken dönem (ilk 8 hafta) ve postop orta dönem (ilk 24 ay) takip grafileri tam olan 42 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların preop posterior-anterior (PA) grafilerinden; torakal Cobb açısı, lomber Cobb açısı, Sakrum Merkezli Vertikal Çizgi (SMVÇ) - C7 mesafesi, apikal vertebra, apikal vertebra rotasyonu ve apikal vertebra translasyonu, klavikula açısı, T1 tilt açısı, birinci kostaklaviküler açı; lateral grafilerinden torakal kifoz ve lomber lordoz; eğilme grafilerinden torakal ve lomber Cobb açıları ölçüldü. Hastaların erken ve orta dönem postop PA ve lateral grafilerinden preop ölçülen (eğilme grafilerinde ölçülen açılar dışında kalan) açılar ölçüldü. Gruplar arasındaki ölçümler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bulgular: Hastalar her segmenti vidalanan 29 olgu ve atlanarak vidalanan 13 olgu olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Çalışmamızda her segmenti vidalanmış olgularda primer torakal eğrilikte anlamlı olarak daha fazla düzelme sağlandığı saptandı ($p=0.001$). Postop erken dönemde her segment vidalanmış olguların omuz dengesinin daha fazla düzelme gösterdiği; postop orta dönem sonuçları incelendiğinde ise her segment vidalanmış hastaların omuz dengesindeki düzelmenin bir miktar bozulduğu; atlanarak vidalanmış grupta ise düzelmenin her segmenti vidalanmış olan gruba yaklaşacak şekilde arttığı saptanmıştır. Sonuç: Çalışmamızda atlanarak vidalanmış olup eğriliği daha az düzeltilen olgularda postop erken dönemdeki omuz dengesinin, takip grafilerinde daha fazla düzelme eğiliminde olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda dikkat çeken bir diğer bulgu ise atlanarak vidalanmış yani daha az düzeltilmiş olan olguların takip grafilerinde omuz dengesindeki düzeltmeye paralel olarak lomber eğrilikte artma gözlenmiş olmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Adolesan İdiyoPATİK Skolyoz, Düzeltme Oranı, Omuz Dengesi, Torakal Eğrilik

Association of Postoperative Correction Ratios in Primary Thoracic Curve and Shoulder Balance

Abstract: Aim: The aim of this study is to examine the relationship between the recovery rates of the curvature and postoperative shoulder balance in all pedicle screw and selective segmented screw patients in primary thoracic curves. Material and Methods: Adolescent idiopathic scoliosis patients with primary thoracic curve treated between 2004-2011 were evaluated. Subjects were divided into two different groups as all-pedicle screwed (Group 1, n=29) and selective segmented screwed (Group 2, n=13). Preoperative posterior-anterior/lateral, right and left bending, postop early (first 8 weeks) and mid-stage (first 24 months) radiological images were evaluated. Thoracic and lumbar Cobb angles, sacral vertical line-C7 distance, apical vertebra, apical vertebra rotation and

translation, clavicle angle, T1 tilt angle and first costoclavicular angle from pre-operation PA images were obtained. Kyphosis and lordosis angles from lateral images and thoracic and lumbar Cobb angles from bending images were also measured. Same measurements were obtained from early and mid-stage post operation images. Preop and postop measurements were compared between two groups. Friedman and Wilcoxon tests were used for statistical analysis. Results: All-pedicle screw patients showed significantly higher correction ratios of primary thoracic curve ($p=0.001$). Shoulder balance parameters did not reveal any significant difference between two groups. All-pedicle screw patients showed a better correction at early post-operation stage while their shoulder balances were mildly afflicted at mid post-operation stages. Conclusion: We observed that selective segmented screw patients with less correction at early post-op stage have a tendency of increased correction of shoulder balance in follow-up imaging analysis. In addition, we observed an increase in lumbar scoliosis in parallel to the correction observed in shoulder balance.

Keywords: Adolescent Idiopathic Scoliosis, Correction Ratio, Shoulder Balance, Thoracic Curve

Giriş

Skolyoz, omurganın koronal, sagittal ve rotasyonel planlarda eğrilik şeklinde olan deformitesi olup omurganın en yaygın deformitelerinden biridir ve ortopedik cerrahlar için düzeltilmeye çalışılan sorunların başında gelmektedir (1). Sebebi tam olarak bilinmeyen skolyoz hastalığı birçok fonksiyonel, kozmetik ve sosyal soruna yol açmaktadır. Skolyozla ilgili birçok sınıflama bulunmakta olup Amerikan Skolyoz Araştırma Cemiyeti (Scoliosis Research Society – SRS), yapısal skolyozların alt grubu olan idiyoPATİK skolyozları tanı konulma yaşına göre; infantil idiyoPATİK skolyoz (doğumdan 3 yaşına kadar), juvenil idiyoPATİK Skolyoz (4-10 yaş arası) ve adölesan idiyoPATİK skolyoz (10 yaşından iskelet matüritesi tamamlanıncaya kadar geçen dönem) olmak üzere 3 gruba ayırmıştır. Çalışmamızda adölesan idiyoPATİK skolyoz hastalarından primer torakal eğriliği olan hastalar incelenmiştir.

Skolyoz tedavisinde özellikle son yüzyılda cerrahi sağıltım konusunda önemli mesafeler alınmıştır. Cerrahi tedavinin iki temel amacı vardır. Başın ve gövdenin pelvis üzerinde dengeli, omuzların simetrik olacak şekilde eğriliği düzeltmek, ilerlemesini durdurmak ve düzeltmeyi korumak için yeterli füzyon sağlamaktır (2). Skolyoz cerrahisindeki temel tartışma noktası, bu amaçlara ulaşmak için cerrahinin esas olan entrümantasyon - füzyon seviyelerinin ve füzyon dışında bırakılacak segmentlerin belirlenmesi aşamasındadır (3). Cerrahi teknik ve implantlardaki gelişmeler, skolyoz cerrahisinde üç boyutlu düzeltmeye olanak sağlamıştır. Ancak bu durum beraberinde yeni komplikasyonlar getirmiştir. (4) Bu komplikasyonların en önemlileri: Spinal imbalans ve dekompanzasyondur. Literatürdeki bir çalışmada, bu komplikasyonların olası nedenleri arasında: hatalı füzyon seviyeleri belirlenmesi, eğrilik tipinin yanlış saptanması, sert lomber eğrilik olması ve torakal eğriliğin aşırı düzeltilmesi sıralanmıştır. (4) Bir başka çalışmada ise adölesan idiyoPATİK skolyoz sonrası gelişen dekompanzasyondan Cotrel Dubboset sistemindeki derotasyon manevrası ya da ana torakal eğriliğin aşırı düzeltilmesi sorumlu tutulmuştur. (5)

Skolyozu olan hastalar genellikle bel çevresi, kalça çıkıntısı, göğüs duvarı rotasyonu, meme asimetrisi ve omuz dengesizliğinden rahatsız olurlar. Hasta ve ebeveynler açısından hastanın kozmetik görünümü cerrahinin başarı algısı açısından önemlidir. Hastaların tedavi beklentisi açısından bakıldığında ameliyat sonrası bu deformitelerin ne kadar düzeltilebildiği memnuniyet açısından önemlidir. Bu nedenle cerrah eğriliği düzeltirken hem fleksibilitiyi en üst düzeyde tutmalı hem de kozmetik açıdan hasta için çok önemli olan kozmetik görünümü mümkün olduğunca düzeltmeli ve omuzları dengede tutmayı başarmalıdır. Bu çalışmadaki hipotezimiz torakal eğriliklerde düzeltme miktarı arttıkça denge bozukluklarının artacağı yönündedir.

Materiyal ve Metod

2004-2011 yılları arasında kliniğimizde cerrahi olarak tedavi edilmiş 300 skolyoz hastası tarandı. Hastalardan primer torakal eğriliği olan 65 hasta belirlendi. Bu hastalardan preop PA / Lateral skolyoz grafileleri, preop sağa ve sola eğilme grafileleri, postop ilk 2 ayda (postop erken dönem) ve postop 12-24 aylar arasında çekilmiş PA /Lat skolyoz grafileleri tam olan 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Grafileleri tam olmayan hastalar dışlandı. Hastalar enstrumantasyon yöntemleri esas alınarak iki gruba ayrıldı. Hastalardan eğriliğin hem konkav hem konveks tarafta her segmenti vidalanmış olanlar ve konveks tarafta atlanarak enstrumante edilmiş olgular olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların 29'unda her segment

vidalanmış, 13 hastada ise atlanarak vidalama yapılmıştır. Radyolojik ölçümler aynı cerrah tarafından Surgimap Spine programı kullanılarak yapıldı ve kaydedildi.

Ayakta çekilen ön-arka grafilerde majör ve minör eğriliklerin Cobb açıları ölçüldü, lateral grafilerden torakal kifoz ve lomber lordoz açıları ölçüldü. Aynı ölçüm parametreleri postop erken ve orta dönem PA ve lateral grafilerde ölçüldü. Hastaların preop sağa ve sola eğilme grafilerinden ana torakal ve kompensatuar lomber eğriliklerin Cobb açıları ölçüldü. Eğilme grafilerinden yapılan ölçümlerden eğriliklerin fleksibiliteleri hesaplandı.

Hastaların PA grafilerinde sakrumun ortasından yukarıya doğru çekilen düz çizgi ile C7 vertebra spinöz çıkıntısı arasındaki mesafe ölçüldü. Ana torakal eğriliği oluşturan vertebrae içinde orta hattan en fazla uzaklaşan vertebra apikal vertebra (AV) olarak işaretlendi. AV rotasyonu Nash-Moe yöntemi kullanılarak belirlendi. AV ile orta hat arasındaki mesafe ölçülerek AV translasyonu olarak kaydedildi. Aynı ölçümler postop erken ve orta dönem grafilerden ölçüldü ve kaydedildi.

Radyolojik olarak omuz dengesinin değerlendirilmesi için hem PA hem lateral grafilerde klaviküler açılar, T1 vertebra tilt açıları ve birinci kostaklaviküler açılar ölçüldü ve kaydedildi. Klaviküler açı ölçümü preop, postop erken ve orta dönem PA grafilerde klavikülerin en yüksek noktalarını birleştiren çizginin horizontal düzlemle yaptığı açı ölçülerek hesaplandı. T1 tilt ölçümü için birinci torakal vertebra üst gövdesinin üst kenarına paralel çizilen çizginin horizontal düzlemle yaptığı açı kullanıldı. Birinci Kosta-klaviküler açı ölçümü için birinci kosta ile klavikula ile kesiştiği noktaların horizontal düzlemle yaptığı açı kullanılarak ölçüldü. Bu ölçümlerde elde edilen açılardan sağa bakan açılar pozitif, sola bakan açılar negatif olarak kaydedildi. (6) (7) (8)

Tüm bulgular “SPSS 15.0 for Windows Evaluation Version” programına aktararak istatistiksel analizleri yapıldı. Grupların birbiriyle karşılaştırılmasında non-parametrik Friedman testi ve Wilcoxon testi kullanıldı.

Bulgular

38’i kadın 4’ü erkek olmak üzere toplam 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 14,7 ($\pm 2,4$) olarak saptandı. 29 (%69) hastada her segment vidalanmış, 13 (%31) hastada ise atlanarak vidalama yapılmıştır. Hastaların preop torakal Cobb açıları ortalama $48,17^\circ$ ($\pm 7,22^\circ$), lomber Cobb açıları ortalama $27,57^\circ$ ($\pm 11,25^\circ$) olarak ölçülmüştür. Hastaların preop torakal kifoz açıları ortalama $18,81^\circ$ ($\pm 6,05^\circ$), lomber lordoz açıları ortalama $45,19^\circ$ ($\pm 9,48^\circ$) olarak ölçülmüştür. Torakal fleksibilite % 44, lomber fleksibilite % 76 olarak ölçülmüştür. Enstrumantasyon seviyeleri ile torakal fleksibilite ve lomber fleksibilite arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0.801$ ve $p=0.487$). Preop ölçümler tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1-Enstrumantasyon Seviyelerine Göre Preop Ölçümler

	ENSTRUMENTASYON SEVİYESİ					
	HER SEGMENT VİDALANMIŞ		ATLANARAK VİDALANMIŞ		GENEL	
	ortalama	SD	ortalama	SD	ortalama	SD
TORAKAL COBB AÇISI	47.10	7.51	50.54	6.13	48.17	7.224
LOMBER COBB AÇISI	27.28	9.59	28.23	14.64	27.57	11.21
TORAKAL KİFOZ AÇISI	18.28	6.15	20.00	5.88	18.81	6.05
LOMBER LORDOZ AÇISI	44.83	9.00	46.00	10.82	45.19	9.48

	ENSTRUMENTASYON SEVİYESİ					
	HER SEGMENT VİDALANMIŞ		ATLANARAK VİDALANMIŞ		GENEL	
	ortalama	SD	ortalama	SD	ortalama	SD
TORAKAL FLEKS. %	44.33	25.77	43.66	23.64	44.12	24.82
LOMBER FLEKS. %	75.11	22.60	78.28	23.52	76.09	22.65

Postop erken dönem PA ve lateral grafilerde torakal Cobb açısı ortalama $4,71^{\circ}$ ($\pm 5,48^{\circ}$), lomber Cobb açısı $3,26^{\circ}$ ($\pm 3,47^{\circ}$), torakal kifoz açısı $19,45^{\circ}$ ($\pm 4,75^{\circ}$), lomber lordoz açısı $41,56^{\circ}$ ($\pm 7,19^{\circ}$) olarak ölçüldü. Enstrumantasyon seviyelerine göre gruplar arası değerler tablo 2’de özetlenmiştir. Enstrumantasyon seviyelerine göre bakıldığında her segment vidalanmış olgular ile atlanarak vidalanmış olgular arasında torakal Cobb ve lomber Cobb açıları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,020$) Enstrumantasyon seviyeleri ile postop erken dönemde torakal kifoz ve lomber lordoz açıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (sırasıyla $p=0.375$ ve $p=0.570$)

Hastaların ana torakal eğriliklerinin postop düzelme oranları incelendiğinde $90,81$ ($\pm 10,51$) oranında düzeldiği saptanmıştır. Her segment vidalanmış olgularda ortalama $94,79$ ($\pm 5,39$) oranında düzelme elde edilmiştir. Atlanarak vidalanmış olan olgularda ise ortalama $81,92$ ($\pm 13,62$) oranında düzelme sağlanmıştır. Enstrumantasyon seviyeleri ile düzelme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p=0.001$)

Tablo 2-Enstrumantasyon Seviyelerine Göre Postop Erken Dönem Ölçümleri

	ENSTRUMENTASYON SEVİYESİ					
	HER SEGMENT VİDALANMIŞ		ATLANARAK VİDALANMIŞ		GENEL	
	ortalama	SD	ortalama	SD	ortalama	SD
ERKEN POSTOP TORAKAL COBB	2.69	2.83	9.23	7.22	4.71	5.48
ERKEN POSTOP LOMBER COBB	2.45	2.92	5.08	4.01	3.26	3.47
ERKEN POSTOP LOMBER LORDOZ	40.92	5.98	43.10	9.72	41.56	7.19
ERKEN POSTOP TORAKAL KİFOZ	19.90	4.75	18.46	4.78	19.45	4.75

Postop orta dönem PA ve lateral grafilerinde torakal Cobb açısı ortalama $3,98^{\circ}$ ($\pm 4,61^{\circ}$), lomber Cobb açısı ortalama $5,36^{\circ}$ ($\pm 5,94^{\circ}$), torakal kifoz açısı ortalama $20,00^{\circ}$ ($\pm 5,50^{\circ}$), lomber lordoz açısı ortalama $44,92^{\circ}$ ($\pm 8,78^{\circ}$) olarak ölçüldü. Enstrumantasyon seviyelerine göre gruplar arası değerler tablo 5’te belirtilmiştir. Enstrumantasyon seviyelerine göre bakıldığında her segment vidalanmış olgular ile atlanarak vidalanmış olgular arasında torakal Cobb ve lomber Cobb açıları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. (sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,017$) Enstrumantasyon seviyeleri ile postop orta dönem ölçümlerde torakal kifoz ve lomber lordoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (sırasıyla $p=0.281$ ve $p=0.287$)

Tablo 3-Enstrumantasyon Seviyelerine Göre Postop Orta Dönem Ölçümleri

	ENSTRUMENTASYON SEVİYESİ					
	HER SEGMENT VİDALANMIŞ		ATLANARAK VİDALANMIŞ		GENEL	
	ortalama	SD	ortalama	SD	ortalama	SD
POSTOP ORTA DÖNEM TORAKAL COBB	2.31	2.60	7.69	5.93	3.98	4.61
POSTOP ORTA DÖNEM LOMBER COBB	3.59	3.92	9.31	7.77	5.36	5.94
POSTOP ORTA DÖNEM TORAKAL KİFOZ	20.55	5.85	18.77	4.62	20.00	5.50
POSTOP ORTA DÖNEM LOMBER LORDOZ	43.56	7.80	47.54	10.23	44.92	8.78

Enstrumantasyon seviyelerine göre preop, erken postop ve orta postop dönem lomber Cobb açıları incelendiğinde erken postop dönemde enstrumantasyondan bağımsız olarak benzer bir düzelme sağlanırken orta postop dönem değerleri incelendiğinde atlanarak vidalanmış olan olgularda her segment vidalanmış olan olgulardan farklı olarak daha fazla bozulma olduğu gözlemlendi. Lomber Cobb açılarındaki değişim Friedman iki yönlü varyasyon analiz testi kullanılarak yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p=0.000$) Bu farkın hangi dönemlerden kaynaklandığını belirlemek amacıyla Wilcoxon İşaret Testi yapıldı. Hem preop ve postop erken dönemler arasında hem de postop erken ve orta dönem açıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. (sırasıyla $P=0.000$ ve $P=0.012$)

Omuz dengesi parametreleri olarak klaviküler açı, T1 tilt ve birinci kostaklaviküler açı ölçümleri kullanıldı. Ölçüm değerlerinden + (pozitif) olan değerler sağ omuz yüksekliğini, -(negatif) olan değerler ise sol omuz yüksekliğini göstermektedir.

Klavikula açıları preop $1,33^{\circ}(\pm 2,61^{\circ})$, postop erken dönemde $-1,36^{\circ}(\pm 2,36^{\circ})$, postop orta dönemde $-1,38^{\circ}(\pm 2,17^{\circ})$ olarak ölçüldü.

T1 tilt açıları preop $2,26^{\circ}(\pm 4,12^{\circ})$, postop erken dönemde $-1,98^{\circ}(\pm 2,56^{\circ})$, postop orta dönemde $-1,37^{\circ}(\pm 2,30^{\circ})$ olarak ölçüldü.

Birinci kosta-klaviküler açı preop $1,52^{\circ}(\pm 2,75^{\circ})$, postop erken dönemde $-1,52^{\circ}(\pm 2,22^{\circ})$, postop orta dönemde $-1,62^{\circ}(\pm 2,39^{\circ})$ olarak ölçüldü.

Enstrumantasyon seviyeleri göz önüne alınarak klaviküler açıda oluşan değişiklikler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı olmamakla beraber ($p=0.217$) her segment vidalanan olgularda preop ve postop erken dönemde daha iyi denge sağlanmışken, postop orta dönemde atlanarak vidalanmış olan olgularla yakın bir seviyeye geldiği görüldü. Atlanarak vidalanmış olan grupta postop erken ve orta dönem arasında her segment vidalanmış gruptan farklı olarak düzelme olduğu, her segment vidalanmış grupta ise postop orta dönem klaviküler açıda bozulma olduğu görüldü.

Enstrumantasyon seviyelerine göre T1 tilt açı değişiklikleri incelendiğinde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.017$). T1 tilt açı değişiminin klaviküler açı değişimine benzediği, ancak postop erken ve orta dönem açıları arasındaki değişimin daha fazla olduğu görülürken her iki grupta da hem postop erken dönem hem de postop orta dönem açıları iyileşme olduğu görüldü.

Enstrumantasyon seviyeleri göz önüne alınarak birinci kostaklaviküler açıda oluşan değişiklikler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ($p=0.117$) her segment vidalanan olgularda preop ve postop erken dönemde daha iyi denge sağlanmışken postop orta dönemde atlanarak vidalanmış olan olgularla yakın bir seviyeye geldiği görüldü. Atlanarak vidalanmış olan olgularda postop erken ve orta dönem arasında her segment vidalanmış olgulardan farklı olarak düzelme olurken, her segment vidalanmış olgularda postop orta dönem birinci kostaklaviküler açıda bozulma olduğu görüldü.

Tartışma

Çalışmamızda düzelme miktarı arttıkça denge parametrelerinde bozulma olup olmadığını araştırdık. Bu nedenle hastalarımızı her segmentin vidalandığı ve bazı segmentlerin atlanarak vidalandığı hastalar

olmak üzere 2 grupta inceledik. Skolyoz cerrahisi alanındaki gelişmelerle birlikte cerrahlar omurga deformitelerini yüzde yüze yakın oranda düzeltebilmektedir. Her alanda insanların beklentilerindeki artış ve yaşam koşullarındaki iyileşmeler sonucunda hastalar en iyi fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar için cerrahları motive etmektedirler. Cerrahi alanda geliştirilen her yeni yöntem beraberinde bir takım komplikasyonlar getirmektedir. Bu komplikasyonlar bilimin her alanında olduğu gibi skolyoz cerrahisinde de yeni çözüm arayışlarına ve daha iyi yöntemlerin gelişmesine öncülük etmektedir. Cotrel ve Dubousset (CD) 1986 yılında segmental enstrumantasyonun kullanıldığı ve omurgada her üç planda da deformiteyi düzeltebilme olanağı sunan bir yöntem tanımlamışlardır. Bu yöntemde Harrington ve Luque yöntemlerinden farklı olarak hook ve vidalar kombine edilmiş ve daha da önemlisi derotasyon manevrası uygulanarak koronal ve sagittal planlara ek olarak rotasyonel deformiteyi de belirgin olarak azaltmayı başarmışlardır. Başlangıçta sadece hook yardımıyla yapılan uygulamalardan sonra lomber bölgede pedikül vidaları kullanılmaya başlanmış ve bu hibrid sistemlerle başarılı sonuçlar yayınlamışlardır. (9) (10) (11) AIS cerrahisinde sadece pedikül vidalarının kullanımıyla eğriliklerde tama yakın bir düzelme ve rijit fiksasyon sağlanabilmekte ve füzyon sonrası başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir. Tüm gelişmelere rağmen skolyoz cerrahisinde optimal düzelme, uygun enstrumantasyon ve füzyon seviyelerinin belirlenmesi hala tartışmalıdır.

Timoty ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yayınlanmış bir çalışmada hastalar proksimal torakal eğriliğin füzyona dahil edilip edilmemesine göre omuz dengesi açısından incelenmişlerdir. Hastalar proksimal füzyon seviyesine göre 4 gruba ayrılmış ve omuz denge parametrelerinden T1 tilt, klaviküler açı, korokoid yükseklik farkı, trapezius uzunluğu, birinci kostaklaviküler yükseklik farkı ve apikal vertebra translasyonu kullanılarak hangisinin preoperatif prediktif değeri olabileceği araştırılmış. Yapılan inceleme sonucunda klaviküler açının gruplar arasında en fazla korelasyon gösteren parametre olduğu vurgulanmıştır. (7) Bizim çalışmamızda ise T1 tilt açı değişimi istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuş olmakla beraber klaviküler açıyla benzer bir değişim göstermektedir. Bizim çalışmamızda hastalarla ilgili klinik bulgular ve kozmetik açıdan hasta düşünceleri incelenmediğinden T1 tilt açısında anlamlı fark olmasına rağmen omuz dengesiyle korelasyonu hakkında bilgi sahibi değiliz. Ancak Timoty ve arkadaşları tarafından öne sürüldüğü gibi omuz dengesi için klaviküler açıyı esas aldığımızda T1 tilt ile korele olduğunu vurgulamakta fayda olacaktır.

Meghan İmrie ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada postop düzelme oranları %40 ve altında olanlar ile %80 ve üzerinde düzeltilen Lenke tip I eğriliği olan olgular incelenmiştir. Ana eğriliklerinde % 80 ve üzerinde düzelme olan grupta enstrumantasyonun bir seviye daha distalde olduğu ve torakal hipokifoz geliştiği ancak koronal imbalans gelişmediği saptanmıştır. Bu çalışmada %80 ve üzerinde düzelmiş olgularda sagittal dengeye yani hipokifoza dikkat edilmesi önerilmiştir. (4) Bizim çalışmamızda her iki grupta da koronal planda Cobb açılarındaki postop düzelme oranları ortalama olarak % 80 ve üzerinde olduğundan karşılaştırma yapılamadı. Ancak postop torakal kifoz açılarımız Maghen İmrie ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmayla benzerdir.

Arlet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ana torakal eğriliği olup dekompanzasyon gelişen 2 olguda 2 uç vertebra arasındaki implantlar çıkarılarak eğriliğin apeks bölgesinde eğriliğin artmasına izin verilerek vücudun kendiliğinden dengeye gelmesi sağlanmıştır. Çalışmada incelenen her iki olguda da aşırı düzeltme yapıldığı ve bu düzeltmeye lomber bölgedeki kompensatuar eğriliğin adapte olamaması sonucunda dekompanzasyon geliştiği öne sürülmüştür. Bu çalışmadaki iki olguda dekompanzasyon için uygulanan yöntem bizim çalışmamızda atlanarak vidalanmış olguların sonuçlarıyla benzerdir. Atlanarak vidalanan olgularda düzelme oranları her segment vidalanmış olgulardan daha az ve denge parametreleri postop erken dönemde daha kötü olarak saptanırken postop orta dönem takiplerde atlanarak vidalanmış olgularda her segment vidalanmış olgulara oranla daha fazla düzelme sağlandığı ve bu düzelme nipetinde lomber eğriliklerde artma saptandı. (5)

Jae-Young Hong ve arkadaşlarının 2013 yılında Lenke sınıflamasının tüm alt gruplarını içeren 89 hasta üzerinde enstrumantasyon ve füzyon seviyelerinden bağımsız olarak omuz dengesini etkileyen faktörler araştırılmış. Omuz dengesinin sağlanmasında özellikle proksimal torakal eğriliğin düzeltilmesi önemli bulunmuştur. Distaldeki lomber eğriliği daha az düzeltilmiş olan olgularda omuz dengesinin daha iyi sonuçlandığı saptanmış ve distaldeki eğriliğin yapısal olmaması durumunda enstrumantasyon ve füzyona daha az bir kısmının dahil edilmesi önerilmiştir. Bizim çalışmamızda omuz dengesinde preop dönemde (sadece Lenke tip I eğrilikler incelendi) sağ omuz yüksek iken postop dönemde benzer

ortalama açı ile sol omuz biraz daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Jae-Young Hong ve arkadaşlarının vurguladığı distaldeki lomber eğriliğin daha az enstrumante ve füzyone edilmesi durumunda daha iyi sonuçlar alınabileceği düşüncesi bizim çalışmamızda da benzer şekilde bulunmuştur. Atlanarak vidalanmış olgularda lomber eğrilikte postop erken ve orta dönemler arasındaki bozulma omuz dengesi parametrelerinde düzelme şeklinde gözlenmiştir (12).

Lakhal ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladıkları makalede Lenke tip I eğriliklerde ameliyattan sonraki takiplerinde lomber eğrilikte gözlenen kötüleşmeyi incelemişler. Distal Adding On (AO) fenomeni olarak bilinen bu durum literatürde % 2-51 arasında bildirilmiştir. AO fenomeninin literatürdeki tanımı olarak belirlenen kriterler; en az bir yıllık takip sonrasında lomber eğrilikte artma ya da eğrilğe yeni vertebra dâhil olması, en distalde enstrumante edilen (Lowest Instrumented Vertebra-LIV) vertebra nın SMVÇ' den 5 mm ve daha fazla deviye olması, enstrumantasyon distalindeki vertebra ile LİV arasında 5°' den fazla daralma olması şeklinde belirtilmiştir. Lakhal ve arkadaşlarının bu çalışmasında 185 hastadan kriterleri karşılayan 50 hasta retrospektif olarak incelenmiş. Sonuç olarak AO fenomeninin klinik önemi ve kesin risk faktörlerinin halen tam olarak bilinemediği vurgulanmıştır. Wang ve arkadaşlarının 2013 yılında Lenke I A olan 53 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada LIV+1 tilt açısı, LIV+1 –SMVÇ mesafesi, LIV-SMVÇ mesafesi, torakal Cobb açısı ve torakal AV- SMVÇ mesafesinde zaman içinde artış olduğu ve bunlarda özellikle LIV-SMVÇ mesafesinin 10 mm' den fazla olması ile AO fenomeni arasında bir ilişki olduğu savunulmuştur. Sonuç olarak AO fenomenin multifaktöriyel olduğu ve dejeneratif omurga sürecinin bir parçası olabileceği öne sürülmüştür. (13) (14) (15) Bizim çalışmamızda atlanarak vidalanmış ana torakal eğriliği olan olgularda postop orta dönemde lomber Cobb açısındaki artış omuz bölgesindeki düzelmeye paralel bir seyir izlemektedir. Bu nedenle lomber açıdaki bozulmanın segmente ve füzyone edilmiş bölgenin proksimal ve distal vertebra larında dengeye gelme çabası olabileceğini, hareketsiz füzyone bölgenin hareket edebilen iki omurga bölgesi arasında köprü gibi davrandığını düşündürmektedir. AO fenomeni vücudun diğer sistem elemanlarının doğal bir denge çabası olabilir.

Omuz eklemi nı oluşturan anatomik yapılar incelendiğinde aslında kompleks bir yapıdan oluştuğu görülecektir. Skapulotorasik eklem, glenohumeral eklem, akromiyoklaviküler eklem ve sternoklaviküler eklem nın durumu omuz dengesini etkileme potansiyeline sahiptir. Omzun kozmetik görünümünde başta trapezius ve deltoid kaslar olmak üzere yumuşak dokuların da önemi vardır. (16) (17) Robinson ve arkadaşları tarafından klavikula orta cisim kırığı olan 200 olgunun konservatif ve cerrahi sonuçları karşılaştırılmış. Konservatif izlenen ve klavikulada kısalma, açılma gibi sonuçları olan hastalarda aynı taraf omuz düşüklüğü, kırık bölgesinde lokal şişlik ve omuz asimetrisi geliştiği, ameliyat edilen grupta ise istatistiksel olarak bu bulguların daha az olduğu bildirilmiş. (18) Bu nedenle skolyoz cerrahisi sonrası omuz dengesi araştırmalarında mekanizma tahmin ettiğimizden daha kompleks olabilir; omuz eklemi gibi kompleks ve birçok faktörün etkisi altında kalan bir yapının dengesinin tanımlanabilmesi için daha geniş serilerde daha çok parametrenin dâhil edileceği yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Sonuç

1. Lenke tip I olgularda omuz denge problemleri özellikle adölesan çağıdaki çoğunluğu kadın olan hastalarda cerrahi sonuçları etkileyen en önemli parametrelerden biridir.
2. Hastalarda daha fazla düzeltme sağlanabilmesi için enstrumante ve füzyona dâhil edilen seviyeler artırılabilir. Ancak bu durumda omurganın fleksibilitesinden feragat edilmek zorunda kalınmaktadır. Bu durum cerrahlar açısından zor bir karar süreci oluşturmaktadır. En optimal düzelme elde edilirken hem fleksibilite korunmalı hem de hastanın kozmetik ve fonksiyonel açıdan memnuniyeti sağlanmalıdır. Mevcut literatür kaynaklarında bu üç şartı sağlayan ve üzerinde konsensüs sağlanmış bir yöntem mevcut değildir.
3. Hastaların preop ve postop dönemde omuz dengelerinin hangi parametrelerle belirlenebileceği hala net olarak belirlenebilmiş değildir.
4. Literatürde “Distal Adding On” fenomeni olarak bilinen ve henüz nedenleri ve klinik sonuçları tam olarak anlaşılamayan durumun omuz ve vücut dengesinde rol alabilecek diğer mekanizmaların etkisiyle oluşan normal bir süreç olabileceği düşünülmelidir. Çalışmamızda

atlanarak vidalanmış olgularda lomber eğrilikteki postop orta dönemdeki artışın omuz denge parametrelerinde iyileşme ile paralel olduğu saptanmıştır.

5. Her segment vidalanmış olguların orta postop dönemde atlanarak vidalanmış olan olgularla benzer takip sonuçlarına yaklaşması her segment vidalanan olgularda gerekliliği tekrar düşünülmelidir.

KAYNAKÇA

1. Alıcı, Emin. Omurga Hastalıkları Ve Deformiteleri. İzmir : T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Yayınları, 1991. s. 271-382.
2. JA., Herring. Tachdjian's Pediatric Orthopaedics. 3rd Edition,. New York : W.B. Saunders, 2002, Cilt 1, s. 212-323.
3. Margulies JY, Floman Y, Robin GC, Neuwirth MG, Kuflik P, Weidenbaum M, Farcy JP. An algorithm for selection of instrumentation levels in scoliosis . Eur Spine J. 1998;7(2):88-94. 1998.
4. Meghan Imrie, MD,* Burt Yaszay, MD,w Tracey P. Bastrom, MA,Dennis R. Wenger, MD, Peter O. Newton, MDw. Adolescent Idiopathic Scoliosis: Should 100% Correction Be the Goal? (J Pediatr Orthop 2011;31:S9–S13). 2011.
5. Arlet V, Marchesi D, Papin P, Aebi M. Decompensation following scoliosis surgery: treatment by decreasing the correction of the main thoracic curve or "letting the spine go". Eur Spine J. 2000 Apr;9(2):156-60. 2000.
6. Bago J, Carrera L, March B, et al. Four radiological measures to estimate shoulder balance in scoliosis. J Pediatr Orthop B 1996; 5:31-34.
7. Timothy R. Kuklo, MD, Lawrence G. Lenke, MD,†Eric J. Graham et al. Correlation of Radiographic, Clinical, and Patient Assessment of Shoulder Balance Following Fusion Versus Nonfusion of the Proximal Thoracic Curve in Adolescent Idiopathic Scoliosis . SPINE Volume 27, Number 18, pp 2013–2020. 2002.
8. Qiu XS, Ma WW, Li WG, et al. Discrepancy between radiographic shoulder balance and cosmetic shoulder balance in adolescent idiopathic scoliosis patients with double thoracic curve. Eur Spine J. 2009;18(1):45–51. doi:10.1007/s00586-008-0833-4.
9. Cotrel Y, Dubousset J, Guillaumat M. New universal instrumentation in spinal surgery. Clin Orthop Relat Res. 1988;227:10-23.
10. Luque ER. Segmental spinal instrumentation for correction of scoliosis. Clin Orthop Relat Res. 1982;(163):192–198.
11. Harrington PR. Treatment of scoliosis: correction and internal fixation by spine instrumentation. June 1962. J Bone Joint Surg Am. 2002;84(2):316.
12. Hong JY1, Suh SW, Modi HN, Yang JH, Park SY. Analysis of factors that affect shoulder balance after correction surgery in scoliosis: a global analysis of all the curvature types. Eur Spine J. 2013 Jun;22(6):1273-85. doi: 10.1007/s00586-013-2697-5. Epub 2013 Mar 1.
13. Lakhal W, Loret JE, de Bodman C, Fournier J Et al. The progression of lumbar curves in adolescent Lenke 1 scoliosis and the distal adding-on phenomenon. Orthop Traumatol Surg Res. 2014 Jun;100(4Suppl):S249-54. doi: 10.1016/j.otsr.2014.03.012. Epub 2014 Apr 8.
14. Wang Y1, Bünger CE, Zhang Y, Wu C, Li H, Hansen ES. Distal adding-on in Lenke 1A scoliosis: how to more effectively determine the onset of distal adding-on. Spine (Phila Pa 1976). 2013 Mar 15;38(6):490-5. doi: 10.1097/BRS.0b013e318273ed11.
15. Wang Y1, Hansen ES, Høy K, Wu C, Bünger CE. Distal adding-on phenomenon in Lenke 1A scoliosis: risk factor identification and treatment strategy comparison. Spine (Phila Pa 1976). 2011 Jun 15;36(14):1113-22. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181f51e95.
16. Arıncı, Kaplan ve Alaittin, Elhan. ANATOMİ. Ankara : Güneş Tıp Kitabevi, 1997, Cilt I, s. 74-83.

17. Çimen, Ahmet. ANATOMİ. Bursa : Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları, 1996 6.Baskı, s. 37-43.
18. Robinson CM1, Goudie EB, Murray IR, Jenkins PJ Et al. Open reduction and plate fixation versus nonoperative treatment for displaced midshaft clavicular fractures:a multicenter, randomized, controlled trial. J Bone Joint Surg Am. 2013 Sep 4;95(17):1576-84. doi: 10.2106/JBJS.L.00307.



Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu Olan Çocukların Değerlendirilmesi

Dr. Öğretim Üyesi Aylin Kont Özhan
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet: **GİRİŞ:** Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPIES), genellikle yaşamın ilk üç ayında klinik bulguların ortaya çıktığı, hem ince hem de kalın bağırsakların inflamatuvar olaya katıldığı IgE aracılı olmayan besin alerjisidir. Sıklıkla inek sütü proteini ve soya proteini sorumlu tutulmaktadır. Tanısında detaylı öykü ve fizik muayenenin yanında eliminasyon diyetine verilen yanıt ve besin yükleme testlerinden yararlanılmaktadır. **AMAÇ:** BPIES tanısı ile kliniğimizde izlediğimiz hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **YÖNTEM:** Eylül 2018-Eylül 2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı'na başvurmuş ve BPIES tanısı almış olan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. **BULGULAR:** Çalışmaya yaş ortalamaları $7,2\pm5,58$ olan 3'ü kız (% 60), 2'si erkek (% 40) toplam 5 hasta alındı. İki olguda (% 40) tanı anında atopik dermatit, bir (% 20) olguda da inek sütü proteini ilişkili proktokolit mevcuttu. İki hastada (% 40) ailede atopik dermatit ve BPIES öyküsü mevcuttu. Semptomların başlama yaşı ortalama $4,4\pm2,30$ ay olup tüm hastalarda semptomlar anne sütü ile birlikte formula mama aldıktan sonra ortaya çıktığı görüldü. Hastaların ortalama tanı yaşı $7,2\pm4,60$ idi. Sorumlu besin olarak en sık yumurta (% 60), ikinci olarak süt (% 40) olarak tespit edildi. Tanı anında şüpheli gıdaya ait spesifik IgE değeri 2 hastada (% 40) $>0,35$ kU/L iken deri prik testleri tüm olgularda negatif idi. Tanısal amaçlı oral besin yükleme testi yapılan iki hastada (% 40) reaksiyon gözlemlendi ve pozitif kabul edildi. Oral besin yükleme testi yapılmayan 3 hastada (% 60) tipik klinik bulguların olması ve eliminasyon diyetine tam yanıt alınmasıyla BPIES tanısı konuldu. Tolerans gelişimi 3 hastada (% 60) izlenmezken, 2 hastada (% 40) tam tolerans gelişti. **SONUÇ:** Günümüzde BPIES reaksiyonları potansiyel olarak şiddetli olabilmesine rağmen bu hastalığın patogenezi, yönetimi ve prognozuna dair bilgiler oldukça kısıtlıdır. Farkındalığın artıp, akut formunun hızlıca tanınip uygun bir şekilde tedavi edilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Besin Alerjisi, Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu, Çocuk

Evaluation of Children with Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome

ABSTRACT: Food protein-induced enterocolitis syndrome (BPIES) is a non-IgE-mediated food allergy with clinical manifestations usually in the first three months of life, in which both the small and large intestines participate in the inflammatory event. Cow's milk protein and soy protein are often blamed. In addition to detailed history and physical examination, response to elimination diet and nutrient loading tests are used in the diagnosis. **OBJECTIVE:** It was aimed to evaluate the clinical and laboratory findings of the patients followed in our clinic with the diagnosis of BPIES. **METHODS:** The records of patients who applied to Mersin University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Immunology and Allergy Diseases between September 2018 and September 2020 and were diagnosed with BPIES were retrospectively reviewed. **RESULTS:** A total of 5 patients, 3 girls (60%) and 2 boys (40%) with a mean age of 7.2 ± 5.58 years, were included in the study. Two cases (40%) had atopic dermatitis at the time of diagnosis, and one (20%) case had cow's milk protein-associated proctocolitis. Two patients (40%) had a family history of atopic dermatitis and BPIES. The mean age of onset of symptoms was 4.4 ± 2.30 months, and it was observed that symptoms appeared in all patients after taking formula with breast milk. The mean age at diagnosis of the patients was 7.2 ± 4.60 . The most common nutrient was eggs (60%), followed by milk (40%). At the time of diagnosis, the specific IgE value of the suspected food was >0.35 kU/L in 2 patients (40%), while skin prick tests were negative in all cases. A reaction was observed in two patients (40%) who

underwent a diagnostic oral nutritional challenge test and was considered positive. BPIES was diagnosed in 3 patients (60%) who did not undergo an oral food challenge test, with typical clinical findings and complete response to the elimination diet. While tolerance development was not observed in 3 patients (60%), complete tolerance developed in 2 patients (40%). **CONCLUSION:** Currently, although BPIES reactions can be potentially severe, information on the pathogenesis, management and prognosis of this disease is very limited. It is important to raise awareness, quickly recognize the acute form and treat it appropriately.

Key words: food allergy, food protein-induced enterocolitis syndrome, children

GİRİŞ: Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPIES), genellikle yaşamın ilk üç ayında klinik bulguların ortaya çıktığı, hem ince hem de kalın bağırsakların inflamatuvar olaya katıldığı IgE aracılı olmayan besin alerjisidir. Sıklıkla inek sütü proteini ve soya proteini sorumlu tutulmaktadır.¹ Görülme sıklığı doğum kohort çalışmalarında %0,34 olarak bildirilmekle birlikte bu hastaların pediatri pratiğinde daha sık görülen gastroenterit ya da sepsisi gibi hastalıklardan ayırt etmedeki güçlük nedeniyle gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir.² Akut formda dehidratasyona neden olabilecek tekrarlayan kusma ve ishal görülürken kronik formda gelişme geriliği, malnütrisyon gibi bulgulara neden olabilir. Tanısında detaylı öykü ve fizik muayenenin yanında eliminasyon diyetine verilen yanıt ve besin yükleme testlerinden yararlanılmaktadır.³

AMAÇ: BPIES tanısı ile kliniğimizde izlediğimiz hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Eylül 2018- Eylül 2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı'na başvurmuş ve BPIES tanısı almış olan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Tanıda deri prik testi, spesifik IgE ölçümleri, eliminasyon diyetine yanıt ve besin yükleme testleri kullanılmıştır. Tolerans gelişimi tanıdan 1 yıl sonra değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya yaş ortalamaları $7,2 \pm 5,58$ olan 3'ü kız (% 60), 2'si erkek (% 40) toplam 5 hasta alındı. İki olguda (% 40) tanı anında atopik dermatit, bir (% 20) olguda da inek sütü proteini ilişkili proktokolit mevcuttu. İki hastada (%40) ailede atopik dermatit ve BPIES öyküsü mevcuttu. Semptomların başlama yaşı ortalama $4,4 \pm 2,30$ ay olup tüm hastalarda semptomlar anne sütü ile birlikte formula mama aldıktan sonra ortaya çıktığı görüldü. Hastaların ortalama tanı yaşı $7,2 \pm 4,60$ idi. Sorumlu besin olarak en sık yumurta (% 60), ikinci olarak süt (% 40) olarak tespit edildi. Tanı anında şüpheli gıdaya ait spesifik IgE değeri 2 hastada (% 40) $>0,35$ kU/L iken deri prik testleri tüm olgularda negatif idi. Tanısal amaçlı oral besin yükleme testi yapılan iki hastada (% 40) reaksiyon gözlemlendi ve pozitif kabul edildi. Oral besin yükleme testi yapılmayan 3 hastada (% 60) tipik klinik bulguların olması ve eliminasyon diyetine tam yanıt alınmasıyla BPIES tanısı konuldu. Tolerans gelişimi 3 hastada (% 60) izlenmezken, 2 hastada (% 40) tam tolerans gelişti.

TARTIŞMA: BPIES tipik olarak bebeklik döneminde ortaya çıkan ve IgE aracılı olmayan bir besin alerjisidir. Prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Avusturalya' da yapılan popülasyon tabanlı iki yıllık bir çalışmada, iki yaş altında akut BPIES insidansı yılda $15,4/100.000$ olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar sanılanın aksine akut BPIES'in nadir bir hastalık olmadığını belirtmişlerdir.⁴ BPIES, alerjen besinin alımından yaklaşık 1-4 saat sonra başlayan, her alımda tekrarlayan, uzun süreli kusma ile karakterizedir. Kusmaya aktivitede azalma, letarji, solukluk eşlik eder; bu tabloyu daha sonra ishal izleyebilir.^{5,6} En yaygın olarak inek sütü ve soya ile ortaya çıkan akut veya kronik bulgular görülebilir. İnek sütü ve soya ile genellikle yenidoğan dönemi ile bir yaş arasında semptomlar görülür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 27 BPIES'li vaka değerlendirilmiş ve en sık sorumlu besinin inek sütü (21/27) olduğu belirtilmiştir.⁷ BPIES katı gıdalar bağlı olarak da meydana gelebilir. Tahıllar (pirinç, yulaf, arpa, buğday), yumurta, meyveler (elma, armut, muz, şeftali), sebzeler (patates, kabak), et (tavuk, kırmızı et), baklagiller (bezelye,soya), balık veya kabuklu deniz ürünleri ve kuruyemişler ile BPIES bildirilmiştir.⁸ Bizim çalışmamızda ise en sık yumurta, ikinci sıklıkta ise inek sütü sorumlu besin olarak tespit edilmiştir. Katı gıdalara bağlı BPIES, inek sütünün tetiklediği BPIES'e göre daha geç başlangıçlıdır ve daha geç tanı alır. Genellikle diyetle katı gıdaların eklendiği 4-7 ay arasında görülür.^{5,9} Çalışmamızda semptom başlama yaşı $4,4 \pm 2,30$ ay ve ortalama tanı yaşı $7,2 \pm 4,60$ ay olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Besin alımı sonrası semptomların geç başlaması, ürtiker, hışıltı gibi deri ve solunum bulgularının görülmemesi ve tanı koydurucu laboratuvar testlerinin olmaması besin alerjisine bağlı tanılarının düşünülmesini geciktirir. Genellikle ilk akut BPİES atağı gastroenterit veya sepsis olarak yanlış tanı alır.⁴ BPİES tanısı konulmadan önce çoğu hastada enfeksiyon, toksik ve metabolik hastalıklar gibi alternatif tanılar araştırılır.^{5,10} Bu nedenle klinik ile uyumlu semptomlar varlığında BPİES'in akla gelmesi ve dikkatli alınmış öykü tanı için kritik öneme sahiptir. Öyküde tüm şüpheli besinlerin sorgulanması, besin alımı ile semptomların başlangıcı arasındaki süre, gelişen semptomlar, eliminasyon diyetine yanıt, tetikleyici besin ile tekrar maruziyette semptomların gelişip gelişmediği özellikle sorgulanmalıdır.⁵ Tanı için öncelikle klinik öyküye göre tipik semptom ve bulguların olması, şüphelenilen besinin kesilmesini takiben iyileşme görülmesi ve diğer olası nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Öykünün belirsiz olması ve olumlu bir risk/fayda oranı varsa tanıyı doğrulamak için besin yükleme testi yapılmalıdır.^{1,5} BPİES tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Besin ile deri prik testleri ve spesifik IgE testleri negatiftir. Bununla birlikte deri prik testleri ve/veya spesifik IgE testi pozitif olan olgular %2-20 oranında bildirilmekte ve bu grup "atipik BPİES" olarak tanımlanmaktadır.¹¹ Çalışmamızda da iki hastada (2/5) besin spesifik IgE pozitif saptanmış olup atipik BPİES olarak kabul edilmiştir. BPİES tanısı koymada yardımcı olması için önerilen tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir.^{5,9,10} Çalışmamıza aldığımız hastaların ikisinde (%40) oral besin yükleme testi pozitifliği, üçünde ise (%60) tipik klinik bulguların olması ve eliminasyon diyetine tam yanıt vermelerinden dolayı BPİES tanısı konulmuştur.

BPİES tedavisinde en önemli adım sorumlu besinin diyetten uzaklaştırılmasıdır. Kazara alımlar açısından aile bilgilendirilmeli ve acil eylem planı verilmelidir. Anne sütü alamayan ya da yetersiz alan bebekler için yoğun hidrolize mama veya aminoasit bazlı mama önerilmektedir.^{5,12}

BPİES hastaların tolerans gelişimin değerlendirilmesi ülkeden ülkeye, besinin beslenmedeki önemine ve ailelerin tercihiye göre değişmekle birlikte genellikle son reaksiyonu takiben 12-24 ayda yapılması önerilir.^{1,8} Çalışmamıza aldığımız hastaların üçünde tolerans halen gelişmez iken (%60) iki hastada (%40) biri 14 aylık, diğeri 16 aylık iken tolerans gelişmiştir. Katı gıdalarla ilişkili BPİES ve atipik BPİES vakalarının süt ve soyaya göre daha geç tolerans geliştiği bilinmektedir.¹⁰ Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak tolerans geliştirmeyen üç hastada (%60) sorumlu besin yumurta olup bunların ikisi atipik BPİES olarak takip edilmektedir.

SONUÇ: Günümüzde BPİES reaksiyonları potansiyel olarak şiddetli olabilmesine rağmen bu hastalığın patogenezi, yönetimi ve prognozuna dair bilgiler oldukça kısıtlıdır. Tanı, alerjene spesifik bulguların olmaması, hastalık ile ilgili farkındalığın düşük olması ve spesifik biyobelirteçlerin olmaması nedeniyle zordur. BPİES farkındalığının artırılıp, akut formunun hızlıca tanınması ve uygun bir şekilde tedavi edilmesi oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Altıntaş DU, Büyüktiryaki B. Besin Alerjisi: Ulusal Rehber 2017. *Asthma Allergy Immunol* 2017;15: Supp 1:59-64.
2. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127 (3): 647-653.
3. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-1025.
4. Mehr S, Frith K, Barnes EH, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1323-30.
5. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch M, et al. International Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1111-1126.

6. Jarvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:317-22.
7. Yilmaz EA, Soyer O, Cavkaytar O, et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proceed*. 2017;38:54-62.
8. Hızlı Demirkale Z, Tamay Z. Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu. *Çocuk Dergisi* 2019; 19(1):1-9.
9. Nowak Węgrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Castro Moschione A. Food Protein-induced enterocolitis syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27:1-18.
10. Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Organ J*. 2018;11:4.
11. Barni S, Vazquez-Ortiz M, Giovannini M, et al. "Diagnosing food protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Exp Allergy* 2021;51 (1):14-28.
12. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126 (6):1119-1128.

Tablo 1: Akut ve Kronik Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (BPİES) tanı kriterleri

Akut BPİES	
Majör kriterler: Şüpheli besinin alımı sonrası 1-4 saat içinde kusma ve buna klasik IgE aracılı besin alerjilerinde görülen deri ve solunum semptomlarının eşlik etmemesi	Minör kriterler: 1-Aynı şüpheli besinin alımından sonra iki veya daha fazla tekrarlayan kusma atakları 2-Başka bir besin alımından 1-4 saat sonra tekrarlayan kusma 3-Letarji 4-Solgunluk 5-Acile başvuru ihtiyacı 6-İntravenöz sıvı desteği ihtiyacı 7-24 saat içinde ishal olması (genellikle 5-10 saat) 8-Hipotansiyon 9-Hipotermi
	BPİES tanısı için 1 majör ve en az 3 minör kriter gereklidir.
Kronik BPİES	
Kronik BPİES için en önemli kriter, semptomların sorumlu besin(ler)in eliminasyonundan sonraki günler içinde düzelmesi ve yeniden verildiğinde akut olarak tekrarlaması; 1-4 saat içinde kusmanın başlaması, 24 saat içinde ishalin başlamasıdır (genellikle 5-10 saat). Tanısal besin yükleme testi yapılmadığı sürece kronik BPİES tanısı olası tanı olarak kalır.	

Dahiliye Kliniklerine Acilden İnterne Edilen Hastaların Tanılarının ve Takip Sürelerinin, Altta Yatan Etiyolojilerinin Değerlendirilmesi

Uzman Dr. Bahar Arıcan Tarım
İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi

Özet: Amaç: Çalışmamızda dahiliye kliniklerine acilden yatırılan hastaların demografik verileri, yatış nedenleri ve sürelerinin değerlendirilmesini amaçladık. Yöntem: Araştırmamız retrospektif, tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışma olup 01.02.2022-01.06.2022 tarihleri arasında acil servisten iç hastalıkları kliniğine yatırılan hastaları kapsamaktadır. 258 hastanın dosyası incelenip çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, klinik tanıları, hastanede yatış süresi, komorbid hastalıkları kaydedilmiştir. Bulgular: Dahiliye kliniğine yatırılan hastalarda birinci sırayı halsizlik, çabuk yorulma, çarpıntı gibi şikayetlerle acile başvuran ve tetkiklerinde anemi saptanan, anemi etiyojisini araştırmak üzere interne edilen hastalar oluşturuyordu (n=63, %24,4). Bu hastaların %19'unda büyük çoğunluğu gastrointestinal sisteme ait olan malignite tespit edildi. İkinci sırada akut böbrek yetmezliği (ABY) nedeniyle interne edilen hastalar (n=44, %17) ve üçüncü sırada da gastrointestinal sistem (GIS) kanaması nedeniyle interne edilen hastalar (n=41, %15,8) bulunmaktaydı. Diğer yatış sebepleri arasında elektrolit bozukluğu, hiperglisemi, pankreatit ve solunum sıkıntısı bulunuyordu. ABY tanılı hastaların %66,6'sında altta yatan kronik böbrek yetmezliği tanısı mevcuttu. Üst GIS kanamalarının en sık sebebi peptik ülser olup; hastaların büyük çoğunluğunda non-steroid anti-inflamatuvar, aspirin, antikoagulan gibi kanamaya yatkınlık oluşturabilecek ilaç kullanımı tespit edildi. %14,6'sında altta yatan bir GIS malignite saptandı. Hastaların ortalama yatış süresi 7 gün olup bu süre anemi nedeniyle yatırılan hastalarda 9 gün, ABY tanısıyla yatırılan hastalarda 7 gün, elektrolit bozukluğunda 6 gün ve GIS kanamalarda 5 gündü. Sonuç: Acil servisten dahiliye kliniklerine en çok sırasıyla; anemi, ABY ve GIS kanama tanılı hastaların yatışının olduğunu gördük. Anemi nedeniyle yatırılan hastalarda azımsanmayacak bir oranda altta yatan malignite tespit edildi. Diğer nedenler arasında daha çok beslenme nedeniyle olan demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi, genitoüriner kayıplara bağlı anemiler yer almaktaydı. ABY tanısı ile yatırılan hastaların çoğu kronik böbrek yetmezliği üzerine gelişen akut böbrek yetmezliği vakalarını kapsıyordu. GIS kanama sebeplerinde birinci sırayı peptik ülserler oluştururken varis kanamaları ve yeni tanı GIS maligniteleri de diğer sık nedenler arasındaydı.

Anahtar Kelimeler: Acil Başvuru, Dahiliye Klinikleri, Yatan Hasta, Anemi, Böbrek Yetmezliği, Gastrointestinal Kanama

AMAÇ: Dahiliye klinikleri genellikle hastanelerde doluluk oranının en yüksek olduğu kliniklerdendir. Ve çoğu zaman, yatışların çoğunu acilden başvuran ve mutlak yatış endikasyonu gerektiren hastalar oluşturur. Çalışmamızda şehir hastanelerinin dahiliye kliniklerine acilden yatırılan hastaların demografik verileri, yatış nedenleri ve yatış sürelerinin değerlendirilmesini amaçladık.

YÖNTEM: Araştırmamız retrospektif, tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışma olup 01.02.2022 ve 01.06.2022 tarihleri arasında acil servisten iç hastalıkları kliniğine yatışı yapılan hastaları kapsamaktadır. 258 hastanın dosyası incelenip çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, klinik tanıları, hastanede yatış süresi, komorbid hastalık bilgileri kaydedilmiştir.

BULGULAR: Bu hastaların demografik özelliklerine bakıldığında yaş ortalaması 63.2±6.2 idi ve %56.2'sini 65 yaş üzeri hastalar oluşturuyordu (n=145). Hastaların kadın erkek oranı birbirine yakındı. (K:127/ E:131). Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1 Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımları

Yaş ortalaması	63.2±6.2
≥ 65 yaş	%56.2 (n:145)
< 65 yaş	%43.8 (n:113)
Kadın /Erkek sayısı	127/131

Ortalama hastanede yatış süresi 7 gündü. Acilden dahiliye kliniğine yatırılan hastaların başvuru ve yatış sebeplerine bakıldığında birinci sırayı halsizlik, çabuk yorulma, çarpıntı gibi şikayetlerle acile başvuran ve tetkiklerinde nedeni bilinmeyen anemi saptanan ve anemi etiyolojisini araştırmak üzere interne edilen hastalar oluşturuyordu (n=63, %24.4). Bu hastaların %19'unda (%6.3 hematolojik malignite, %11.1 gastrointestinal sisteme ait malignite, %1.6 mesane ca) büyük çoğunluğu gastrointestinal sisteme ait olan malignite tespit edildi. Diğer anemi sebepleri arasında genellikle beslenme yetersizliklerine bağlı oluşan demir ve vitamin B 12 eksikliği anemileri, kronik hastalık anemileri ve kanamaya sekonder gelişen demir eksikliği anemisi yer alıyordu. İkinci sırada akut böbrek yetmezliği (ABY) nedeniyle interne edilen hastalar (n=44, %17) ve üçüncü sırada da üst gastrointestinal sistem (GIS) kanaması nedeniyle interne edilen hastalar (n=41, %15.8) bulunmaktaydı. Bunları sırasıyla; daha önceden konmuş bir tanısı olan fakat sadece destek tedavisi amacıyla hastaneye yatış gerektiren hastalar, elektrolit bozuklukları, hiperglisemi, solunum sıkıntısı nedeniyle başvuran hastalar, akut pankreatit, genel durum bozukluğu, karaciğer enzim yükseklikleri, hepatik ensefalopati, pansitopeni ve diyabetik ayak tanımlı hastalar izliyordu. Hastaların acil başvurularındaki ön tanılarına göre yatış sıklığı Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2 Acilden Dahiliye Kliniğine Yatırılan Hastaların Tanıları

Anemi	% 24.4 (n:63)
Akut böbrek yetmezliği	% 17 (n:44)
Üst gastrointestinal sistem kanaması	% 15.8 (n:41)
Destek tedavisi	% 13.1 (n:34)
Elektrolit bozukluğu	% 7.3 (n:19)
Hiperglisemi	% 6.5 (n:17)
Solunum sıkıntısı	% 3.8 (n:10)
Akut pankreatit	% 3.4 (n:9)
Genel durum bozukluğu	% 3.1 (n:8)
Karaciğer enzim yüksekliği	% 1.9 (n:5)
Hepatik ensefalopati	% 1.1 (n:3)
Pansitopeni	% 1.1 (n:3)
Diyabetik ayak	% 0.7 (n:2)

ABY tanısıyla yatan hastaların %66.6'sında altta yatan kronik böbrek yetmezliği tanısı mevcuttu. Ve genellikle dehidratasyon veya nefrotoksik ajan kullanımı sonrasında alevlenen akut böbrek yetmezliği tablosu ile başvurmuşlardı. ABY tanısı ile takip edilen hastaların %27.2 'sinin yatışları boyunca en az 1 kez hemodiyaliz ihtiyacı oldu. ABY'li hastaların %6.8'si taburculuk sonrası kronik hemodiyaliz programına alındı. ABY nedeniyle tetkik edilen hastaların yapılan ek tetkikleri sonucu % 4.5 'ine multiple myelom tanısı kondu. Üst GIS kanamalarının en sık sebebi peptik ülserler olup; hastaların büyük bir çoğunluğunda NSAİİ, aspirin, antikoagulan gibi kanamaya yatkınlık oluşturabilecek ilaç kullanımı tespit edildi. Varis kanamaları ve yeni tanı GIS maligniteleri de diğer nedenler arasındaydı. Hastaların %14.6'sında altta yatan bir GIS malignite saptandı. %9.7'sinde mide ca, %4.9'unda kolon ca tespit edildi. Destek tedavisi nedeniyle yatırılan hastalar daha çok kronik hastalığı olan yaşlı hastalar ve onkoloji hastalarıydı. Genellikle kan ve kan ürünleri replasmanı, hidrasyon veya diürez ihtiyacı nedeniyle yatırılmışlardı. Elektrolit bozukluğu nedeniyle servise yatırılan hastaları hiponatremi (%46.6), hipernatremi (%26.6), hiperkalemi (%13.3) ve hipokalemi (% 13.3) hastalar oluşturuyordu. Hiperglisemi ile başvuran hastaların % 27.7'sinde (%11.1 Tip 1 DM, %16.6 Tip 2 DM) yeni tanı diyabet tespit edildi. Acilden hiperglisemi nedeniyle yatırılan hastaların %58.8'sinde diyabetik ketoasidoz

mevcuttu. Solunum sıkıntısı nedeniyle interne edilen hastaların %40'ında sebep dekompanse kalp yetmezliği idi. Servisteki hastaların ortalama yatış süresi 7 gün olup bu süre anemi nedeniyle yatırılan hastalarda ortalama 9 gün, ABY tanısıyla yatırılan hastalarda ortalama 7 gün, elektrolit bozukluğunda ortalama 6 gün ve GIS kanamalarda ortalama 5 gündü. Çeşitli nedenlerle ve tanımlarla sadece destek tedavisi amaçlı yatırılan hastalarda da bu süre ortalama 8 gündü. Hastaların ortalama hastanede yatış süreleri Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3 Hastaların hastanede yatış süreleri

TANI	ORTALAMA YATIŞ SÜRESİ (GÜN)
Anemi	9
Akut böbrek yetmezliği	7
Üst gastrointestinal sistem kanaması	5
Destek tedavisi	8
Elektrolit bozukluğu	7
Hiperglisemi	3
Solunum sıkıntısı	6
Akut pankreatit	5
Genel durum bozukluğu	11
Karaciğer enzim yüksekliği	7
Hepatik ensefalopati	6
Pansitopeni	10
Diyabetik ayak	8
Genel ortalama	7

SONUÇ: Acil servisten dahiliye kliniklerine en çok sırasıyla; anemi, ABY ve GIS kanama tanılı hastaların yatışının olduğunu gördük. Anemi nedeniyle yatırılan hastalarda azımsanmayacak bir oranda altta yatan malignite tespit edildi. Diğer nedenler arasında daha çok beslenme nedeniyle olan demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi, genitoüriner kayıplara bağlı anemiler yer almaktaydı. ABY tanısı ile yatırılan hastaların çoğu kronik böbrek yetmezliği üzerine gelişen akut böbrek yetmezliği vakalarını kapsıyordu. Nedenler arasında en çok oral sıvı alım azlığı, yaşa ve kronik hastalıklara bağlı dehidratasyon ve nefrotoksik ilaç kullanımı yer alıyordu. ABY tanısı ile yatırılan hastaların % 4.5 'ine multiple myelom tanısı kondu. GIS kanama sebeplerinde birinci sırayı peptik ülserler oluştururken varis kanamaları ve yeni tanı GIS maligniteleri de diğer sık nedenler arasındaydı.

Semptomatik ve Asemptomatik Hastada Operatif Histeroskopi Verilerimiz

Öğr. Gör. Dr Esra Özbaşlı
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Özet: Amaç: Kliniğimizde yapılmış olan operatif histeroskopi vakalarının sonuçlarının değerlendirilmesi Metod: Temmuz 2022 ile Aralık 2022 tarihleri arasında Acıbadem Maslak Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde operatif histeroskopi yapılmış olan 85 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, histeroskopik, klinik ve patolojik verileri değerlendirildi Bulgular: Araştırma kapsamında değerlendirilen 85 hastanın yaşı $41,47 \pm 7,99$ yıl iken, BMI ortalaması $24,16 \pm 4,53$ kg/m² idi. Hastaların %77,6'sı (n=66) multipar iken, %11,8'i (n=10) menopoiz döneminde idi ve %38,8'inde Cytotec kullanımı vardı. Menopoiz olan hastaların menopoiz süresi 5 (1-15) yıl idi. Servikal olgunlaşma için cytotec uygulama süresi preoperatif 2 (2-3) saat idi. Ultrasonda izlenen endometrial kalınlık ise 11 (4-22) mm idi. Cytotec kullanılan hastalarda 1 adet kullanılan hastaların %1,2'si, 2 adet alanlar %4,7'si ve 4 adet alanlar %30,6'sı idi. Hastaların %87,1'inin semptomatik iken, semptomatik hastaların %71,7'ünün ise anormal uterin kanama izlendi. Probe küretaj olanların oranı %52,9 iken, bu hastaların %98,8'inin patolojisi benign olarak geldi. Sadece 1 hastada (%1,2) polip zemininde atipik hiperplazi (EIN-endometrioid intraepitelyal neoplazi) izlendi. Histeroskopik bulgulara bakıldığında; hastaların %72,9'unda polip, %12,9'unda myom, %7,1'inde sineşi ve %1,2'inde septum izlendi. Sadece 2 (% 2,2) hastada postoperatif komplikasyon izlendi. Bir hastada postoperatif erken dönemde hipervolemik hiponatremi izlenirken 1 hastada postoperatif 2. ayda intrauterin sineşiye bağlı amenore izlendi. Anormal uterin kanama tespit edilen 59 hastada histolojik değerlendirmede 47'sinde (%79,7) polip, 7'sinde (%11,9) myom, 4'ünde (%6,8) ise endometrial düzensizlik olduğu belirlendi. Sonuç: Operatif histeroskopi efektif, güvenli ve düşük komplikasyon oranlarına sahip minimal invaziv bir yaklaşımdır. Malignite potansiyeli de göz önüne alındığında kör olarak yapılan küretaj işlemi ile tanı ve tedavide yetersiz kalınabilir. Histeroskopik yaklaşımın günlük pratiğimizde daha fazla yer alması bu olasılığı azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Operatif Histerektomi, Anormal Uterin Kanama, Endometrial Polip, Postmenapozal Endometrial Kalınlaşma

Amaç: Kliniğimizde yapılmış olan operatif histeroskopi vakalarının sonuçlarının değerlendirilmesi

Metod: Temmuz 2022 ile Aralık 2022 tarihleri arasında Acıbadem Maslak Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde operatif histeroskopi yapılmış olan 85 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, histeroskopik, klinik ve patolojik verileri değerlendirildi

Bulgular: Araştırma kapsamında değerlendirilen 85 hastanın yaşı $41,47 \pm 7,99$ yıl iken, BMI ortalaması $24,16 \pm 4,53$ kg/m² idi. Hastaların %77,6'sı (n=66) multipar iken, %11,8'i (n=10) menopoiz döneminde idi ve %38,8'inde Cytotec kullanımı vardı. Menopoiz olan hastaların menopoiz süresi 5 (1-15) yıl idi. Servikal olgunlaşma için cytotec uygulama süresi preoperatif 2 (2-3) saat idi. Ultrasonda izlenen endometrial kalınlık ise 11 (4-22) mm idi. Cytotec kullanılan hastalarda 1 adet kullanılan hastaların %1,2'si, 2 adet alanlar %4,7'si ve 4 adet alanlar %30,6'sı idi. Hastaların %87,1'inin semptomatik iken, semptomatik hastaların %71,7'ünün ise anormal uterin kanama izlendi. Probe küretaj olanların oranı %52,9 iken, bu hastaların %98,8'inin patolojisi benign olarak geldi. Sadece 1 hastada (%1,2) polip zemininde atipik hiperplazi (EIN-endometrioid intraepitelyal neoplazi) izlendi. Histeroskopik bulgulara bakıldığında; hastaların %72,9'unda polip, %12,9'unda myom, %7,1'inde sineşi ve %1,2'inde septum izlendi. Sadece 2 (% 2,2) hastada postoperatif komplikasyon izlendi. Bir hastada postoperatif erken

dönemde hipervolemik hiponatremi izlenirken 1 hastada postoperatif 2. ayda intrauterin sineşiye bağlı amenore izlendi. Anormal uterin kanama tespit edilen 59 hastada histolojik değerlendirmede 47'sinde (%79,7) polip, 7'sinde (%11,9) myom, 4'ünde (%6,8) ise endometrial düzensizlik olduğu belirlendi.

Sonuç: Operatif histeroskopi efektif, güvenli ve düşük komplikasyon oranlarına sahip minimal invaziv bir yaklaşımdır. Malignite potansiyeli de göz önüne alındığında kör olarak yapılan küretaj işlemi ile tanıda ve tedavide yetersiz kalınabilir. Histeroskopik yaklaşımın günlük pratiğimizde daha fazla yer alması bu olasılığı azaltabilir.

Anahtar kelimeler: Operatif histerektomi, anormal uterin kanama, endometrial polip, postmenapozal endometrial kalınlaşma

Tablo 1. Hastaların demografik ve bazı klinik özellikleri

		Hasta grubu
		(n=85)
Yaş (yıl)	Ort±Ss	41,47±7,99
BMI (kg/m ²)	Ort±Ss	24,16±4,53
Parite	Multipar	66 (%77,6)
	Nullipar	19 (%22,4)
Menopoz	Var	10 (%11,8)
	Yok	75 (%88,2)
Menopoz süresi (yıl)	Median (min-maks)	5 (1-15)
	Var	33 (%38,8)
Preoperatif Cytotec kullanımı	Yok	51 (%61,2)
	Median (min-maks)	2 (2-3)
Preoperatif Cytotec verilme süresi (saat)	0	54 (%63,5)
	1	1 (%1,2)
	2	4 (%4,7)
	4	26 (%30,6)
Semptom	Var	74 (%87,1)
	Yok	11 (%12,9)
Endikasyon	Anormal uterin kanama	61 (%71,7)
	Oligomenore	6 (%7,1)
	Ağrı	3 (%3,6)
Probe küretaj	Endometrial Düzensizlik	15 (%17,6)
	Var	45 (%52,9)
	Yok	40 (%47,1)
	Polip	62 (%72,9)
Histeroskopik bulgu	Myom	11 (%12,9)
	Sineşi	6 (%7,1)
	Düzensizlik	4 (%4,7)
	Polip ve Myom	1 (%1,2)
Patoloji	Septum	1 (%1,2)
	Benign	84 (%98,8)
	Premalign	1 (%1,2)

		Hasta grubu
Komplikasyon	Var	(n=85)
	Yok	1 (%1,2)
		84 (%98,8)
Toplam		85 (%100,0)

Tablo 2. Endikasyona göre histeroskopik bulguların karşılaştırılması

Histeroskopik bulgu		Endikasyon					Toplam
		Anormal uterin kanama	Oligomenore	Ağrı	Endometrial Düzensizlik	Hipermenore	
Düzensizlik	N	4	0	0	0	0	4
	Satır yüzdesi	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Sütun yüzdesi	6.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.7%
Myom	N	7	0	2	1	1	11
	Satır yüzdesi	63.6%	0.0%	18.2%	9.1%	9.1%	100.0%
	Sütun yüzdesi	11.9%	0.0%	66.7%	6.7%	50.0%	12.9%
Polip	N	47	0	1	13	1	62
	Satır yüzdesi	75.8%	0.0%	1.6%	21.0%	1.6%	100.0%
	Sütun yüzdesi	79.7%	0.0%	33.3%	86.7%	50.0%	72.9%
Polip ve Myom	N	1	0	0	0	0	1
	Satır yüzdesi	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Sütun yüzdesi	1.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.2%
Septum	N	0	0	0	1	0	1
	Satır yüzdesi	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
	Sütun yüzdesi	0.0%	0.0%	0.0%	6.7%	0.0%	1.2%
Sineşi	N	0	6	0	0	0	6
	Satır yüzdesi	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	Sütun yüzdesi	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	7.1%
Toplam	N	59	6	3	15	2	85

Histeroskopik bulgu		Endikasyon					Toplam
		Anormal uterin kanama	Oligomenore	Ağrı	Endometrial Düzensizlik	Hipermenore	
	Satır yüzdesi	69.4%	7.1%	3.5%	17.6%	2.4%	100.0%
	Sütun yüzdesi	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%



Nadir Bir Olgu: Özefagus Perforasyonu ile Karışan Akut Gastrik Dilatasyona Bağlı Mide Parsiyel Nekrozu

Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Alperen Avcı¹, Dr. Öğretim Üyesi Can Akgün¹

¹ Samsun Üniversitesi

*Corresponding author: Mehmet Alperen Avcı

Özet: Gastrik dilatasyon mide nekrozuna sebep olan nadir bir durumdur. Patogenezi tartışmalı olmakla birlikte çoğunlukla şiddetli kusma, abdominal cerrahide postoperatif komplikasyon, anoreksiya ve bulimia nervosa, psikojenik polifaji, travma, diabetes mellitus gibi birçok hastalıkta karşımıza çıkmaktadır. Biz de akut mide dilatasyonuna bağlı mide nekrozu gelişip, perforasyon olmayan özefagus perforasyonu ile karışan 86 yaşında bir kadın hastayı literatür eşliğinde sunmak istedik. Şiddetli kusma atakları ve karın ağrısı şikayetiyle acil servisimize başvuran hastanın DM, HT, Parkinson ve kalp yetmezliği mevcut olup immobil hastanın genel durum orta kötü ateş yoktu. Batında hassasiyet mevcut olup, defans ve rebound yoktu. Wbc ve laktat yüksekliği mevcuttu. Görüntüleme özefagus distal kesimde ve midede fokal duvar bütünlük kayıpları ve intramural hava dansiteleri mevcuttu. İleri yaş, ek hastalıkları ve gd orta kötü olması sebebiyle ön tanıda özefagus perforasyonu düşünüldü. Yoğun bakım yatışı yapılarak konservatif yaklaşım takibi planlandı. Kontrol görüntüleme oral opak maddenin mediastene geçişi izlenmediği ve intramural havanın azaldığı görüldü. Hastanın üst GİS endoskopisinde özefagus salim, gastroözefageal bileşkeden fundusa doğru uzanan parsiyel nekroze alanlar görüldü. Fundusa wedge rezeksiyon yapıldı. Distal özefagusda herhangi bir perforasyon alanı ve kirlilik görülmedi. Patoloji sonucu akut hemorajik nekroz olarak değerlendiren hastanın postop yoğun bakımda 2 gün takip edildikten sonra postop 6. Günde taburcu edildi. Akut gastrik dilatasyon midenin zengin damar ağı sebebiyle çok nadir olarak karşımıza çıkar. Klinik olarak olguların %90'ında kusma şikayeti olup, buna ek olarak epigastrik dolgunluk, karın ağrısı ve karında distansiyon mevcuttur. Üst GİS endoskopisi ile de dekompresyon ve mukozal değerlendirme yapılabilir. Peritonit ve endoskopide nekroz alanlarının olmadığı durumlarda medikal tedavi devamı uygundur. Mide nekrozu ve perforasyonu olan durumlarda cerrahi tedavi gerekir. Literatürdeki çoğu akut masif mide dilatasyonu olan olgu opere edilerek tedavi edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut Gastrik Dilatasyon, Mide Nekrozu, Özefagus Perforasyonu, Bulantı ve Kusma

A Rare Case: Gastric Partial Necrosis Due to Acute Gastric Dilatation Confused With Esophageal Perforation.

Abstract: Gastric dilation is a rare condition that causes gastric necrosis. It is mostly seen in severe vomiting, postoperative complications in abdominal surgery, anorexia and bulimia nervosa, psychogenic polyphagia, trauma, diabetes mellitus. We wanted to present an 86-year-old female patient with literature. The patient, who applied to our emergency department with the complaints of severe vomiting attacks and abdominal pain, had DM, HT, Parkinson's and heart failure, and the general condition of the immobile patient was moderate to poor fever. There was tenderness in the abdomen and there was no defense or rebound. Wbc and lactate elevation were present. In the imaging, there were focal wall integrity losses and intramural air densities in the distal esophagus and stomach. Esophageal perforation was considered in the preliminary diagnosis due to advanced age, comorbidities and moderately poor general condition, and a conservative approach was planned by hospitalization in the intensive care unit. In the control imaging, it was observed that the passage of the oral opaque material into the mediastinum was not observed and the intramural air was reduced. In the upper GIS endoscopy of the patient, the esophagus was intact, and partial necrosis areas extending from the gastroesophageal junction

to the fundus were observed. Wedge resection of the fundus was performed. perforation area or contamination wasn't observed in the distal esophagus. The patient, whose pathology result was considered as acute hemorrhagic necrosis, was discharged on the 6th day after being followed up in the postoperative intensive care unit for 2 days. Acute gastric dilatation is very rare due to the rich vascular network of the stomach. Vomiting is present in 90% of cases, and additionally epigastric fullness, abdominal pain and abdominal distension are present. Decompression and mucosal evaluation can be performed with endoscopy. Continuation of medical treatment is appropriate in cases of peritonitis and in the absence of areas of necrosis in endoscopy. Surgical treatment is required in necrosis and perforation. Most cases in the literature were treated by surgery.

Keywords: Acute Gastric Dilatation, Gastric Necrosis, Esophageal Perforation, Nausea and Vomiting

Giriş

Gastrik dilatasyon mide nekrozuna sebep olan nadir bir durumdur (1). Patogenezi tartışmalı olmakla birlikte çoğunlukla şiddetli kusma, abdominal cerrahide postoperatif komplikasyon, anoreksiya ve bulimia nervosa, psikojenik polifaji, travma, diabetes mellitus gibi birçok hastalıkta karşımıza çıkmaktadır (2-4). Mide çoğunlukla distansiyona rağmen onu iskemiden koruyan zengin damar ağı ile doludur. Bu sebeptendir ki mide nekrozu çok nadir görülür (5). Gastrik distansiyona bağlı intragastrik basıncın 20 cm H₂O'yu geçmesiyle intramural kan akımı bozulur ve buna bağlı gastrik iske mi ve nekroz oluşur (5-6). Nekroz ve perforasyon olgularında acil operasyon gerekmektedir. Acil servisimize yoğun kusma şikayetiyle başvuran, özefagus perforasyonu ile karışan akut mide dilatasyonuna bağlı mide nekrozu saptanan bir olgu sunmak istedik.

Olgu Sunumu

86 yaşında kadın hasta yaklaşık 2 gündür olan şiddetli kusma atakları ve karın ağrısı şikayetiyle acil servisimize başvurdu. Hastanın öyküsünde Diyabetes mellitus, Hipertansiyon, Parkinson ve Kalp yetmezliği mevcut olup hastanın kısmi yatağa bağımlılığı mevcuttur. Hastanın fizik muayenesinde genel durum orta kötü, vital bulgular da taşikardi mevcut olup ateşi yoktu. Karın distansiyonu mevcut olup, batında üst kadrantlarda hassasiyet mevcuttu. Defans ve Rebound bulgusu yoktu. Wbc yüksekliği mevcut olup kan gazında laktat yüksekliği mevcuttu. Görüntülemede özefagus distal kesimde fokal duvar bütünlük kayıpları ve intramural hava dansiteleri mevcuttu. Midede yaygın intramural hava dansiteleri izlenmekteydi (Şekil 1-2). Abdominal ana vasküler damarlar açıktı.



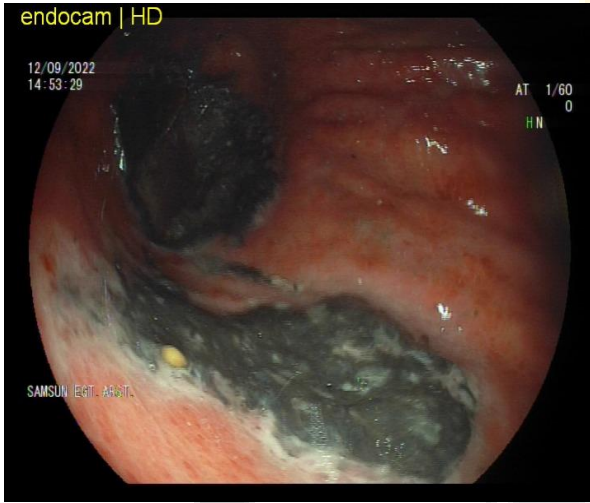
Şekil I.



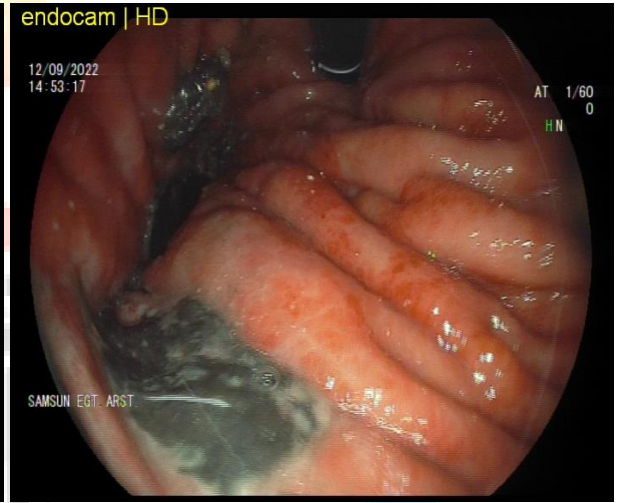
Şekil II.

Hastanın ileri yaş, ek hastalıkları ve gd orta kötü olması sebebiyle ön tanıda özefagus perforasyonu düşünüldü. Yoğun bakım yatışı yapılarak oral stop olarak konservatif yaklaşım ile yakın takibi planlandı. 48 saat sonra oral kontrastlı BT ile özefagus perforasyonu değerlendirmesi ve kontrolü

yapıldı. Kontrol tomografide mide ve özefagusdaki intramural hava dansiteleri azalmıştı. Oral opak maddenin mediastene geçişi izlenmedi. Hastanın özefagus ve mide mukozasını değerlendirmek için üst GİS endoskopi planlandı. Endoskopide özefagus salimdi. Mide incelemesinde gastroözefageal bileşkeden fundusa doğru uzanan parsiyel nekroze alanlar görüldü (şekil 3-4). Bunun üzerine hastaya laparotomi yapıldı. Eksplorasyonda mide fundusundaki parsiyel nekroze alanların tam kat olduğu perfore olmadığı görüldü. Fundusdan gastrotomi yapılarak nekroze alanların tamamını alıcak şekilde fundusa wedge rezeksiyon yapıldı. Özefagogastrik bileşke serbestlenerek distal özefagus tekrar değerlendirildiğinde herhangi bir perforasyon alanı ve kirlilik görülmeydi. Patolojik inceleme sonucu akut hemorajik nekroz olarak değerlendirildi. Operasyon sonrası hasta yoğun bakımda 2 gün takip edildikten sonra postop 3. günde metilen mavisi sonrası kaçak olmaması üzerine oral başlanıp postop 6. Günde taburcu edildi.



Şekil III



Şekil IV

Tartışma

İlk olarak 1833 yılında Duplay tarafından tarif edilen akut gastrik dilatasyon midenin zengin damar ağı sebebiyle çok nadir olarak karşımıza çıkar (1). Çoğunlukla olgu sunumları şeklinde bildirilen vakalar olup, postoperatif komplikasyonlara ek olarak retroperitoneal tümörler, mide çıkış obstruksiyonları, anoreksiya ve bulimia nervosa, psikojenik polifaji, travma, elektrolit bozuklukları, diyafragmatik herniasyon, gastrik volvulus, diabetes mellitus gibi birçok hastalıkta karşımıza çıkmaktadır (2-4). Hastamızın öyküsünde de diabetes mellitus tanısı mevcuttu.

Klinik olarak olguların %90'ında kusma şikâyeti olup, buna ek olarak epigastrik dolgunluk, karın ağrısı ve karında distansiyon mevcuttur (3,7-8). Fizik muayenede epigastrik hassasiyet, distansiyon, defans ve rebound bulguları ile karşılaşılabilir. Perforasyon bulgularına göre tahta karın hali ve görüntülemelerde Paac grafisinde diyafragma altı serbest hava görülebilir. Tanıda en yararlı görüntüleme yöntemi Bilgisayarlı tomografidir (3). Bizim vakamızda da bilgisayarlı tomografi ile intraperitoneal perforasyon dışlanmış ve intramural hava dansiteleri görülmüştür. Üst GİS endoskopisi ise mide mukozasının değerlendirilmesinde çok faydalıdır (7). Bizim vakamızda hasta stabilizasyonu sağlandıktan sonra ayırıcı tanıda özefagus perforasyonunu dışlamak ve mide mukozasını değerlendirmek için üst gis endoskopisi uyguladık. Akut gastrik dilatasyon mide içerisindeki basıncın artmasına bağlı mide duvarına bası oluşturarak nekroz ve perforasyon bulgularının oluşmasına, hastanın distansiyonuna bağlı hipotansif bulguların ortaya çıkmasına sebep olur. Uygun stabilizasyon ile beraber nazogastrik dekompresyon, iv hidrasyon ve elektrolit tedavi ile kontrol altına alınabilir. Üst GİS endoskopisi ile de dekompresyon ve mukozal değerlendirme yapılabilir. Peritonit ve endoskopide nekroz alanlarının olmadığı durumlarda medikal tedavi devamı uygundur (1,4).

Mide nekrozu ve perforasyonu olan durumlarda cerrahi tedavi gerekir. Literatürdeki çoğu akut masif

mide dilatasyonu olan olgu opere edilerek tedavi edilmiştir (1,4). Cerrahi tedavi olarak; cerrahi dekompresyon, parsiyel gastrektomi, total gastrektomi ve özefagojejunostomi, total gastrektomi ile servikal özofagostomi ve beslenme jejunostomisi yapılabilir (1,4,9). Operasyonumuzda midenin fundusunda nekroze alanlar görüldü parsiyel wedge rezeksiyon uygulandı. Postoperatif 6. Gününde hasta taburcu edildi.

Sonuç

Akut mide dilatasyonu nadir görülen bir olgudur. Tanı ve etyoloji incelemesinde Bilgisayarlı tomografi önemlidir. Üst GİS endoskopisi ile de mide mukozal değerlendirmesi ve ayırıcı tanılarının ekartasyonu yapılabileceği akıllarda tutulmalıdır. Akut batin bulguları olmayan, perforasyon dışlanan ve üst GİS endoskopisinde nekroz odakları görülmeyen hastalarda medikal tedavi denenebilir. Mide nekrozu ve perforasyon durumlarında cerrahi tedavi acil planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Turan M, Sen M, Canbay E, Karadayi K, Yildiz E. Gastric necrosis and perforation caused by acute gastric dilatation: report of a case. Surg Today 2003; 33: 302-304.
2. Cogbill TH, Bintz M, Johnson JA, Strutt PJ. Acute gastric dilatation after trauma. J Trauma 1987; 27: 1113-1117.
3. Adson DE, Mitchell JE, Trenkner SW. The superior mesenteric artery syndrome and acute gastric dilatation in eating disorders: a case report of two cases and a review of the literature. Int J Eat Disord 1997; 21: 103-114.
4. Todd SR, Marshall GT, Tyroch AH. Acute gastric dilatation revisited. Am Surg 2000; 66: 709-710.
5. Wharton RH, Wang T, Graeme-Cook F, Briggs S, Cole RE. Acute idiopathic gastric dilatation with gastric necrosis in individuals with Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet 1977; 73: 437-441.
6. Evans DS. Acute dilatation and spontaneous rupture of the stomach. Br J Surg 1968; 55: 940-942
7. Luncă S, Rikkers A, Stănescu A. Acute massive gastric dilatation: severe ischemia and gastric necrosis without perforation. Rom J Gastroenterol 2005; 14: 279-283.
8. Holtkamp K, Mogharrebi R, Hanisch C, Schumpelick V, Herpertz-Dahlmann B. Gastric dilatation in a girl with former obesity and atypical anorexia nervosa. Int J Eat Disord 2002; 32: 372-376.
9. Lim JE, Duke GL, Eachempati SR. Superior mesenteric artery syndrome presenting with acute massive gastric dilatation, gastric wall pneumatosis and portal venous gas. Surgery 2003; 134: 840-843. [\[CrossRef\]](#)

Bebeklerin Yalancı Kabızlık Semptomlarının Önlenmesinde Annelerin Doğum Sonrası Beslenme ve Emzirme Eğitiminin Önemi

Dr. Öğretim Üyesi Birsen Harma

Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi A.D.

Özet: Yeni anne olan kişilerin bebeklerinde yaşayabilecekleri sorunların en önemlilerinden biri emzirme ve bebek beslenmesi konusundaki bilgi eksikliği ve bunun sonucunda gelişen kabızlıktır. Yaşadıkları sıkıntıları ağlayarak anlatan bebeklerin defekasyon sırasında zorlanarak ağladıkları görülür. Bebeğin altı değiştirilirken topaklanmış, sert, kötü kokulu ve kuru bir dışkı ile karşılaşılabilir defekasyon sıklığında azalma, karın bölgesinde şişlik ve iştahında azalma, kabızlığa işaret eder. Yenidoğan bir bebek kabızlık şikayeti ile getirildiğinde öncelikle anatomik ve dahili nedenler ekarte edilip ona göre medikal veya cerrahi tedavisi planlanmalıdır. Etiyolojide psikososyal nedenler ve anne sütü veya mama ile beslenme şekli mutlaka sorgulanmalıdır. Anne sütünün içinde doğal olarak buluna probiyotikler ve yağlar dışkı kıvamını yumuşattığından normal yeni doğan dışkısı yumuşak olmaktadır. Anne sütü alan bir bebekte sert dışkılama sıklığı oldukça az görülmesine rağmen standart formula ile beslenen bebeklerde bu oran artmaktadır. Anne sütüyle beslenen bebeklerin kimisi günde 8-10 defa yumuşak kıvamda dışkılar kimisi de haftada veya 10 günde bir aynı özellikte dışkılayabilmektedir dolayısıyla bu değişimi bilmek bu bebekleri kabız olarak nitelendirmeden önce değerlendirmek açısından önemlidir. Anne sütü bebekler için en uygun, doğal ve ideal besindir, hem anne hem de bebek mortalite ve morbiditesini azaltmaktadır. Ancak bazı durumlar (kaygı, yorgunluk, stres, ağrı gibi) annelerde laktasyonu olumsuz etkilemektedir. Laktasyonu artırmaya yardımcı farklı non-farmakolojik yöntemler (meme ucu stimülasyonu, meme masajı, ılık duş, memeye ılık kompresler uygulama, süt artırıcı bitki çayları ve beslenme modeli vb) bulunmaktadır. Özellikle ilk bebek acemiliği yaşayan annelerde ilk beslenmede anne ve bebek, eğitilmiş sağlık personellerince emzirme konusunda desteklenmeli ve anneye emzirme ve faydaları konusunda eğitim verilmesi bebeklerin anne sütü alımını arttıracak ve bu da yalancı konstipasyon bulguları ile hastane başvurularını azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yeni Doğan, İnfant, Kabızlık, Anne Sütü, Emzirme Eğitimi

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yeni doğan bebeklerin anneleri ile ten tene temas edecek şekilde yerleştirilip doğumdan hemen sonra veya 1 saat içinde emzirmeyi tavsiye etmektedir (1). Tüm yenidoğanlar ilk 6 ay yalnız anne sütü ile beslenmeli ve anne sütü yeterliyse 2 yıla kadar devam edilmeli ve tamamlayıcı ek gıdalar 6 aylıkken başlanmalı önerisinde bulunmaktadır (2). Anne sütü ile beslenmedeki düşüş çoğunlukla erken beslenme güçlükleri ile açıklanabilir. Yapılan anketlerde emzirme ve hazır süt kombinasyonu en büyük problem olarak belirlenmiştir. Düzgün bir şekilde kavrama yapamayan bebekte ilk haftada emzirmenin durdurulması ve bebeğin hemen biberonla tanıştırılması, annelerin sahip olduğu ağırlı göğüsler veya meme uçları ve "yetersiz" oldukları hissi annelerin emzirmeyi bırakmasına sebep olabilmektedir (3).

Anne sütü yeterliliği, emziren tüm anneler için sürekli bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Günlük dışkılama, bebeğin yeterli beslenmesi ile ilişkilidir. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde yaşamın ilk 4-6 haftası boyunca genellikle günde 3'ü geçen yumuşak dışkılama görülür (4). 4-6 haftalık yaşamdan sonra dışkı sayısı giderek azalır (5). Ancak bir grup emzirilen bebekler çok seyrek olarak, genellikle birkaç gün ila haftalar arasında bir kez dışkılar. Bu durum 'kabızlık', 'sahte kabızlık', 'seyrek dışkılama' veya 'seyrek bağırsak hareketleri' olarak adlandırılır (6). Bu gruptaki bebeklerin herhangi bir

tıbbi sorunları yoktur. (7).

Çalışmalar ülkemizde bebeklerin emzirilmeye başlamada gecikildiği, , erken süreçte sonlandırıldığı ve ilk altı ay sadece anne sütüyle beslenme oranının düşük olduğunu göstermektedir (8). Bebeklerin geç dönemde (doğumu takiben ilk 30 dakika sonrası) emzirilmesini etkileyen çeşitli sebepler bulunmaktadır. Annenin emzirme isteği ve davranışları, yaşı, öğrenim düzeyi, doğurganlık durumu sebepler arasında sıralanabilir. Bu durum annenin emzirme deneyimi, anneliğe hazır olması, erken emzirmeye başlama ve devam ettirme kararını etkilemektedir (9). Yapılan araştırmalar doğum yapmış kadınların %95-99'unun bebeğine yetecek kadar süt üretme yeteneğine sahip olduğu, sadece yeterli sıvı alımı ve dinlenmenin anne sütü üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermektedir. Bebeğe doğar doğmaz şekerli su veya formül mama verilmesi de emzirmeye engel olabilen yanlış geleneksel uygulamalardandır. Erken ve sık sık emzirme anne sütü devamlılığı için yeterlidir (10).

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı doğum sonrası erken dönemde anneye verilen emzirme ve beslenme eğitiminin bebeklerde yanlış beslenmeye bağlı konstipasyon ve buna bağlı gelişen semptomlar hakkında farkındalık oluşturmaktır.

KAPSAM

Yenidoğan bir bebekte kabızlık var ise öncelikle anatomik nedenler (anal atrezi, anterior yerleşimli anüs, anal stenoz, anal fissür ve perianal apse) ve ardından endokrin nedenler, inek sütü alerjisi, metabolik ve sistemik nedenler, ilaçlar, kistik fibrozis ve nörojenik nedenler gibi dahili nedenler de ekarte edilmelidir. Anatomik nedenler genellikle cerrahi ve medikal tedavi gerektirir. Ancak etiolojide annenin beslenme şekli, anne sütü miktarı, emzirme süresi, annenin uyku düzeni ve bebekle geçirdiği sürenin kalitesi gibi psikososyal nedenler mutlaka sorgulanmalıdır.

YÖNTEM

Yeni doğan ve süt çocukluğu döneminde karında şişlik, 2 gün veya daha fazla süre sonunda dışkılama, dışkının sert yapısı ve bebeğin huzursuzluğu nedeniyle çocuk cerrahi kliniğine başvuran hastaların anatomik ve cerrahi patolojiler ekarte edildikten sonra anne sütünün faydaları ile bebek emzirme eğitimi tedavi protokolü olarak uygulanmaktadır. Emzirmenin başlatılması ve devamlılığı için;

- Doğumdan hemen sonra anne ile bebeğin buluşturulması,
- Bebekte emme isteği ve memeyi arama refleksi başladığında ilk emzirmenin gerçekleştirilmesi,
- Bebekte tıbbi müdahale gerektirecek durum yoksa ilk olarak bağışıklık sağladığı bilinen kolostrumun verilmesi,
- Anne ile bebeğin tensel temasın ve psikolojik bağın oluşması için aynı odayı paylaşmaları,
- Bebeğin sık sık emzirilmesi
- Anne sütü alımı yeterli olan bebeğe, en az 4-6 ay boyunca su ya da ek gıda verilmemesi
- Anne sütünün azaldığı ya da yetmediği durumlarda anneye süt arttırıcı diyet programı başlanmalıdır.

BULGULAR

Doğum sonrası süreçte annenin lohusalık dönemi ve bebeğin emme alışkanlığı kazanması sıkıntılı bir süreçtir. Doğum sonrası ilk 30 dk.- 1saat içinde tüm annelerin bebeklerini emzirmesi sağlanmalıdır. İlk saatlerde sık sık emzirtilmeli ve emzirme en az on dakika devam etmelidir. İlk emzirme bir saatten sonra olursa, emzirmenin devamlılığı tehlikeye girer. Bu durumda anne emzirmeyi erken sonlandırabilir. Annenin ilk emzirmesi geciktiğinde bebeğe akut dönemde hemen mama veya şekerli su verilmesi sıklıkla yapılan yanlışlardır. Bu süreç özellikle eğitilmiş ebe ve hemşireler tarafından daha bilinçli yönetilmedi.

Doğumdan sonraki süreçte annenin uyku düzensizliği, beslenme şekli, stres ve çeşitli çevre faktörleri anne sütünün azalmasına yol açabilir. Bu nedenle annenin yaşam biçiminin daha konforlu hale getirilmesi yapılacak en basit çözüm yollarından biridir. Bebeğin emmeyi reddetmesi ebeveyni mama

ya yönlendirmekte olup bu konuda annelere anne sütü konusunda ısrarcı olmaları önerilmelidir. Anne sütü ve mama ile karışık beslenme bebeklerde şişkinlik, gaz ve konstipasyona neden olabilmektedir. Sık aralıklarla ve doğru teknikle emzirmek memedeki süt salgısını artırabilir fakat emzirme sıklığı ve süresi her bebekte aynı olmayabilir. Bebek her arandığında ve ağladığında emzirilmelidir. Başlangıçta emzirilme aralıkları kısadır ve sık sık emzirilmelidir. Emzirme ile süt miktarı artacağından beslenme süresi de ilerleyen süreçte uzayacaktır. Bebek memeden ayrılana kadar emzirmeye devam edilmeli ve bir meme boşaldıktan sonra diğerine geçilmelidir (11,12). Bebeğin sürekli emme isteği, huzursuzluğu, ağlaması, idrarının seyrek olması, dışkılamasının sert ve kuru olması, emzirme sonrasında dahi sürekli ağlaması ve memeyi reddetmesi genellikle anne sütünün bebeğe yetmediğinin göstergesidir. Böyle durumlarda anneye bol sıvı alımı, yeterli uyku ve anne sütü artırıcı beslenme programı önerilmelidir.(13).

Tablo 1: Emziren Annenin Diyet İçeriği

Besin Grupları	Günlük Miktarlar
Süt, yoğurt	2-3 su bardağı (400-600 ml)
Peynir	2 kibrit kutusu büyüklükte
Et, tavuk, balık	3-4 köfte büyüklüğünde
Yumurta, kuru baklagiller	1 porsiyon
Taze meyve ve sebzeler	5-7 porsiyon
Ekmek	4-6 dilim
Pirinç, bulgur, makarna	Hiç veya 2-3 porsiyon

Bebek emmeye başladığında memeden gelen süt ilk başlarda biraz daha suludur. Yağlı anne sütü ise biraz daha zaman sonra gelmeye başlar .Bebek emmeye devam ettikçe sonlara doğru süt daha yağlı ve yoğun kıvamlı bir hal alır. Bebek anne sütünden yeterince yağlı kısımları alamazsa tam olarak doyduğunu hissetmez. Bu nedenle emzirme süresi 15-20 dakika olmalı ve anneye memesinin boşaldığını hissedince emzirmeyi sonlandırması öğretilmelidir. Emzirme sonrası 10-15 dakika bebeğin karnına ve sırtına yapılan masaj ile gazın çıkartılması, gaz nedeniyle karın ağrısı oluşmasına karşı yapılabilecek en iyi tedavi seçeneğidir (14).

SONUÇ

İlk süt verilme durumu ve ek gıdaya başlama zamanı konstipasyon şikâyetinin görülmesini etkilemektedir. Bu nedenle bebeklere ilk besin olarak kolostrumun verilmesi, bebeğin büyüme ve gelişmesi yeterliyse ilk altı ay sadece anne sütü verilmesi ve annelerin beslenme ve emzirme alışkanlıklarını gözden geçirip detaylı sorgulanması yeni doğan ve süt çocukluğu döneminde oluşabilecek gaz sancısı ve konstipasyona karşı koruyucu olabilir. Annelerin bebek bakımıyla ilgili bilgiyi güvenilir olmayan açık kaynaklardan öğrenmesini önlemek amacıyla; annelere doğum öncesi, ve sonrası annenin beslenmesi ve emzirme eğitimi deneyimli sağlık personeli tarafından sağlanmalıdır. Annelerin eğitimi yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde bebeklerin yaşadığı huzursuzluk, yalancı kabızlık ve beslenme problemleri gibi nedenlerle doktora başvuru sayısını dolayısıyla da gereksiz sağlık hizmeti kullanımı azaltacaktır.

KAYNAKÇA

1. World Health Organization (2017) Guideline: Protecting, Promoting and Supporting Breastfeeding in Facilities Providing Maternity and Newborn Services. Geneva, Switzerland: World Health Organization)
2. World Health Organization (2018) Integrating Palliative Care and Symptom Relief into Responses to Humanitarian Emergencies and Crises: A WHO Guide. Geneva: World Health Organization.
3. Infant Feeding Survey, 2010. Copyright© 2012, Health and Social Care Information Centre. All Rights Reserved.

4. The Academy of Breastfeeding Medicine Clinical Protocol Committee. ABM clinical protocol #2 (Revision): Guidelines for hospital discharge of the breastfeeding term newborn and mother: the going home protocol". Breastfeed Med. 2007;2:158-165.
5. Weaver LT, Ewing G, Taylor LC. The bowel habit of milkfed infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1988;7:568-571.
6. Courdent M, Beghin L, Akre J, Turck D. Infrequent stools in exclusively breastfed infants. Breastfeed Med. 2014;9:442-5.
7. Eggermont E. Transient, infrequent bowel movements in the exclusively breast-fed infant. Eur. J Pediatr. 2004;163:632-3
8. Özkan ve ark, 2006; Yiğit ve ark, 2008; Gün ve ark, 2009; İpekçi, 2010; Çatak ve ark, 2012; Türkyılmaz ve ark, 2013; Gözükar, 2014; Sivri, 2014)
9. Öztürk ve Demir, 2001; Ünsal ve ark, 2005
10. Ünsür EK, Demir Gündoğan B, Ünsür MT, Okan FF. (2014). Emziren annelerin emzirme ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. Eurasian Journal of Family Medicine, 3(1),33-40.)
11. South Paul JE, Matheny SC, Lewis EL (Çeviri: Kut A, Tokalak İ, Eminsoy MG). aile hekimliği tanı ve tedavi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2007: 33-40.
12. WHO/ UNICEF. Anne sütü ile Beslenmede Danışmanlık. Katılımcı Rehberi / Cenevre,1994.
13. Samur G. Anne Sütü; 1.baskı Sağlık Bakanlığı Yayın no: 726 Ankara, 2008, p, 19.
14. Doğan N, Yiğit R, Erdoğan S. Annelere doğum öncesinde verilen yenidoğan bakımı ile ilgili eğitimin doğum öncesi ve doğum sonrasında değerlendirilmesi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2013; 6(3): 10-18

Mezenterik Pannikülit: Nadir Bir Akut Batın Sebebi

Uzman Dr. Mustafa Kuşak
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: Giriş : Bu sunumda nadir görülen mezenterik pannikülitte bağlı gelişen akut batın olgusu sunulmuştur. Olgu : 44 yaşında erkek hasta. Yaklaşık 3 gündür devam eden karın ağrısı, bulantı, kusma şikayetleri ile acil servise başvurdu. Fizik muayenede batın tüm kadrarlarda hassasiyet, bilateral alt kadrarlarda rebaund ve dafans mevcuttu. Özgeçmişinde geçirilmiş bir ameliyat öyküsü yok bilinen sistemik bir hastalığı bulunmamakta. TMG de İleal anslar arasında 5 cm çaplı kalın duvarlı çevresi enflame kistik solid kitlesel lezyon ve batında yaygın serbest sıvı izlenmiştir. Akut batın ön tanısı ile ameliyata alınan hastanın explorasyonunda batın tüm kadrarlarda yaygın pürülan mayi ve treitz 40. Cm de yaklaşık 15 cm lik ince barsak segmentinde nekroza ve 0.5x0.5 cm lik perforasyona sebep olan mezenter yerleşimli 5x6 cm solid kitle gözlemlendi. Segmental ince bağırsak rezeksiyonu ve anastomoz yapıldı. Sonuç: Mezenterik pannikülit (MP) mezenterin yağlı dokusunu etkileyen non-spesifik inflamatuvar bir hastalıktır(1). Görüntüleme yöntemlerinin daha yaygın kullanılmasına bağlı olarak MP'in insidansı %0,16-7,8 olarak bildirilmiştir(2). Erkeklerde 2 kat daha fazla görülür(3). MP de hastalar çoğunlukla asemptomatik olmakla beraber karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal ya da kabızlık görülen başlıca semptomlardır(4). Ayırıcı tanıda crohn hastalığı, lipom, liposarkom, lenfoma, desmoid tümörler düşünülmelidir(5). Bu hastalık çoğunlukla iyi seyirlidir ve inflamatuvar olay kendini sınırlar ve kendiliğinden geriler, agresif seyirli semptomatik olgularda terapötik yaklaşım gerekebilir(6-7). Cerrahi, bağırsak obstrüksiyonu veya iskemi gelişen vakalarda uygulanmaktadır. Bu olguda da akut batın tablosunun olması batında serbest sıvı varlığı nedeni ile acil cerrahi tedavi uygulanmıştır. Sonuç olarak MP nedeni net olarak bilinmeyen karın ağrısı sebebi olabilir. Genellikle iyi prognoza sahip olmakla beraber acil cerrahi gerektirecek iskemi batın içi sepsis gibi morbidite ve mortaliteyi artıracak patolojilere sebep olabilir.

Anahtar Kelimeler: Mezenterik Pannikülit, Akut Batın, İnflamatuvar Hastalık

Giriş: Bu sunumda nadir görülen mezenterik pannikülitte bağlı gelişen akut batın olgusu sunulmuştur.

Olgu: 44 yaşında erkek hasta. Yaklaşık 3 gündür devam eden karın ağrısı, bulantı, kusma şikayetleri ile acil servise başvurdu. Fizik muayenesinde karında tüm kadrarlarda hassasiyet, bilateral alt kadrarlarda rebaund ve dafans mevcuttu. Ağrı son 24 saatte artış göstermiş özgeçmişinde geçirilmiş bir ameliyat öyküsü yok bilinen sistemik bir hastalığı bulunmamakta.

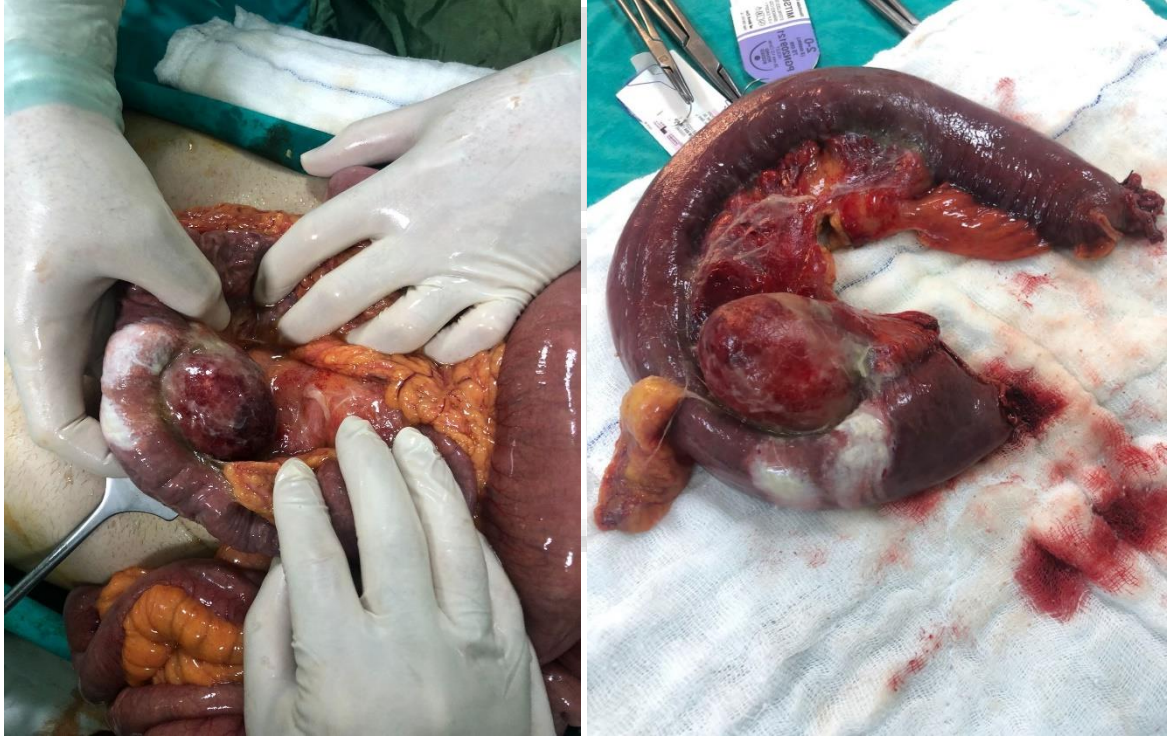
Laboratuvar: CRP yüksekliği dışında hemogram ve biyokimya değerleri normal.

ADBG: Kolonik anslarda belirginleşme ve yoğun gaz ,ileal anslarda ileus hali saptandı.

Bilgisayarlı Tomografi: İleal anslar arasında yaygın serbest sıvı ve 5 cm çaplı kalın duvarlı çevresi enflame kistik solid kitlesel lezyon izlenmiştir.



Ameliyat: Orta hat kesi ile karına girildi. Tüm kadranslar da yaklaşık 600 cc pürülan mayı gözlendi aspire edilerek bol serum fizyolojik ile yıkandı. Explorasyonun devamında treitz yaklaşık 40 cm distalde 15 cm lik segmentin nekroze olduğu, mezosun da 6x5 cm lik solid kitlenin olduğu görüldü. Solid kitlenin ince bağırsakta segmental beslenme bozukluğuna bağlı nekroza ve 0.5x0.5 cm lik perforasyona neden olduğu belirlendi. Rezeksiyona karar verildi 15 cm lik ince bağırsak segmenti rezeke edilerek lineer stapler yardımı ile yan-yan anastomoz yapıldı. Batın içerisi tekrar yıkandıktan hemostaz kontrolü yapıldıktan sonra douglasa ve anastomoz bölgesine birer adet lastik diren yerleştirildi batın anatomik planda kapatıldı. Post operatif 6.günde poliklinik kontrolü önerisi ile hasta taburcu edildi.



Patoloji: Malign tümöral oluşum izlenmeyip mezenterik pannikülit olarak raporlandı.

Tartışma: Mezenterik pannikülit (MP) mezenterin yağlı dokusunu etkileyen non-spesifik inflamatuvar bir hastalıktır (1). MP'in insidansı %0,16-7,8 olarak bildirilmiştir (2). Genellikle 50-70 yaşlarda erkeklerde 2 kat daha fazla görülür(3). Bu olguda 44 yaşında erkek idi. MP de hastalar çoğunlukla asemptomatik olmakla beraber karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal ya da kabızlık görülen başlıca semptomlardır. Ayrıca nedeni bilinmeyen ateş, açıklanamayan kilo kaybı gibi durumlarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir (4). Mezenterik inflamasyon /fibrozis mezenterin kısalmasına ve mezenterik damarların basısına neden olarak asit, mezenterik iskemi, ileus gelişmesine neden olabilir(5). Olgumuzda hasta

şiddetli karın ağrısı, bulantı şikayetleri ile geldi fizik muayenesinde akut batın hali mevcut idi. MP de etyoloji tam olarak bilinmemektedir ancak otoimmün hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar (pankreatit, kc sirozu), enfeksiyöz hastalıklar, geçirilmiş cerrahi ve travmalar olduğu bildirmiştir. Olgumuzun geçmişinde geçirilmiş cerrahi, travma ya da enfeksiyöz bir hastalık öyküsü bulunmamakta idi. Ayrıca post op dönemde yapılan ayrıntılı incelemelerde de herhangi bir neden saptanamadı. MP li hastaların laboratuvar tetkikleri genellikle normaldir tanıda yardımcı değildir inflamatuvar sürecin ön planda olduğu dönemde C reaktif protein (CRP) yüksekliği görülmektedir (6) ki bu olguda da tetkikler için de sadece CRP yüksekliği mevcut idi. Bilgisayarlı Tomografi (BT) tanı için en değerli yöntem olup çoğu hastada cerrahiye ya da tanı için biopsi alınmasına gerek kalmamaktadır. Bu olguda ise BT ile batın içi serbest sıvı görülmesi bağırsak mezosunda solid kitle varlığı hastada cerrahi kararı alınmasını kolaylaştırmıştır.

Ayırıcı tanıda crohn hastalığı, lipom, liposarkom, lenfoma, desmoid tümörler düşünülmelidir. Görüntülemde MP 'de yumuşak doku nodülleri mezenterik vasküler yapılar çevresinde hipodens yağ halosu ve psödokapsül gibi bulgular ayırıcı tanıda önemli rol oynamaktadır.

Sonuç: MP çoğunlukla iyi seyirlidir. İnflamatuvar olay kendini sınırlar ve kendiliğinden geriler. Agresif seyirli semptomatik olgularda terapötik yaklaşım gerekebilir. Literatürde steroid, kolşisin, siklofosamid gibi ajanların immunsupresif ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı olumlu sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (7). Cerrahi, bağırsak obstrüksiyonu veya iskemi gelişen vakalarda uygulanmaktadır. Bu olguda da akut batın tablosunun olması batında serbest sıvı varlığı nedeni ile acil cerrahi tedavi uygulanmıştır.

Sonuç olarak MP nedeni net olarak bilinmeyen karın ağrısı sebebidir genellikle iyi prognoza sahip olmakla beraber acil cerrahi gerektirecek iskemi ve obstrüksiyona da yol açabilmektedir. TmG tanı için en değerli yöntemdir ve çoğu hastada asemptomatik olsa da cerrahi tedavinin de kaçınılmaz olduğu hastalarla da karşılaşabiliriz.

KAYNAKLAR:

1. Jura V. Mesenterite retrattile-caso clinico: risultati sperimentali, rilievo patogenetico, considerazioni cliniche. Policlinico 1927;(sez. Chir)34: 535-56, 566-99.
2. Daskalogiannaki M, Voloudaki A, Prassopoulos P, et al. CT evaluation of mesenteric panniculitis: prevalence and associated diseases. AJR Am J Roentgenol 2000;174:427-31.
3. Hussein MRA, Abdelwhewd SR. Mesenteric panniculitis: an update. Exp Rev Gastroenterol Hepatol 2015;9:67-78.
4. Volpicelli G, Saracco W. A case of mesenteric panniculitis: multiple involvement of the emergency department before final diagnosis and appropriate treatment. Eur J Emerg Med 2007;14:104-5.
5. Hobson ML, Johari AS, Woon W, et al. Mesenteric panniculitis causing ischemic bowel: a case report. Int Surg 2008;93:238-40.
6. Nicholson A, Smith D, Diab M. Mesenteric panniculitis in Merseyside: a case series and a review of the literature. Ann R Coll Surg Engl 2010;92:W31-4.
7. Miyake H, Sano T, Kamiya J, et al. Successful steroid therapy for postoperative mesenteric panniculitis. Surgery 2003;133:118-9.

Kırk Yıllık Gossypiboma

Uzman Dr. Ömer Faruk Bük
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: Giriş: Bu sunumunda kırk yıl önce hipersplenizm nedeni ile splenektomi ameliyatı olan ve bu sırada unutulmuş komprese bağlı gelişen dev kistik kitle olgusu sunulmuştur. Olgu: 52 yaşında kadın hasta. Karın ağrısı ve solunum sıkıntısı ile acil servise başvurdu. Hikayesinde 40 yıl önce splenektomi ameliyatı olduğu ve ameliyat sonrası karnında kompres unutulduğunu ve hasta ve yakınlarının bunu bildiği öğrenildi. FM de Sol üst kadranda ele gelen kitle ve hassasiyet saptandı. PAAC solda diyafragmayı eleve eden kitlesel imaj görünümü, USG de Dalak lojunda yaklaşık 18 cm boyutunda mide lojuna uzanım gösteren içerisinde kalsifikasyonlara ait gölgelenmelerin izlendiği yoğun içerikli semisolid oluşum ve TMG de Batın sol üst kadranda yaklaşık 18x14 cm boyutlarında kalın duvarlı mideyi, pankreas kuyruk-gövde kesimini sol lateralinden, böbreği anteriordan basılayan ve deplase eden intramezenterik yerleşimli ağırlıklı olarak kistik ve içerisinde hiperdansitelerin ve duvarında yer yer kalsifikasyonların eşlik ettiği kistik kitle dikkati saptandı. Hasta ameliyata alındı. Sol üst kadranda yerleşimli dev kistik kitle görüldü. Kistin ön duvarı açıldı kahverengi seropürülan mayi boşaltıldı. Kist içi komprese benzer yabancı cisim çıkartıldı. Kist duvarı çevre dokulardan totale yakın çıkartıldı. Sonuç: Gossypiboma terimi yabancı cisim reaksiyonu ile çevrili bir tekstil matrisini ifade eder. Gazlı bezler ve kompres laparatomilerden sonra en sık unutulmuş materyallerdir. Gossypiboma vakalarının gerçek insidansını bilmek çok zordur. Spanci veya kompresi unutan cerrahın bunu çıkardıktan sonra bildirmesi beklenen bir durum değildir. Vakaların çoğu asemptomatik seyreder. Silva ve arkadaşları(1) Abdominal gossypiboma insidansını ve nedenlerini belirlemek, morbidite ve mortalitesini azaltmak ve önleyici tedbirleri araştırmak adına 10 yıllık bir sürede bildirilen gossypiboma vakalarını içeren bir literatür taraması yapmışlardır. Aleme ve arkadaşları(2) sezeryan sonrası unutulmuş ve batın içi abseye neden olan iki vaka bildirmişlerdir. Sun ve arkadaşları(3) akut üriner retansiyon nedeni ile acil servise getirilen ve 18 yıl önce uterin prolapsus nedeni ile vaginal histerektomi ameliyatı olan 92 yaşında bayan hastada pelvik boşlukta yabancı cisim içeren 16x16cm kistik kitle saptamışlardır. Bu olguda 12 yaşında geçirilen bir cerrahi sonrasında cerrahi alanda kalan geniş hacimli bir yabancı cismin olması, hastanın bu yabancı cisimle geçirdiği 2 gebelik ve sezeryan, 40 yıl geçen süreç ve en ilginç hasta ve yakınlarının bu durumdan haberdar olup semptomatik oluncaya kadar tedavi olmamaları anlaşılması güç bir durumdur. Cerrahi esnasında ve sonunda sıkı spanç ve kompres sayımı, radyoopak marker içeren spanç ve kompreslerin kullanılması bu riski azaltmanın en önemli yollarıdır.

Anahtar Kelimeler: Gossypiboma,

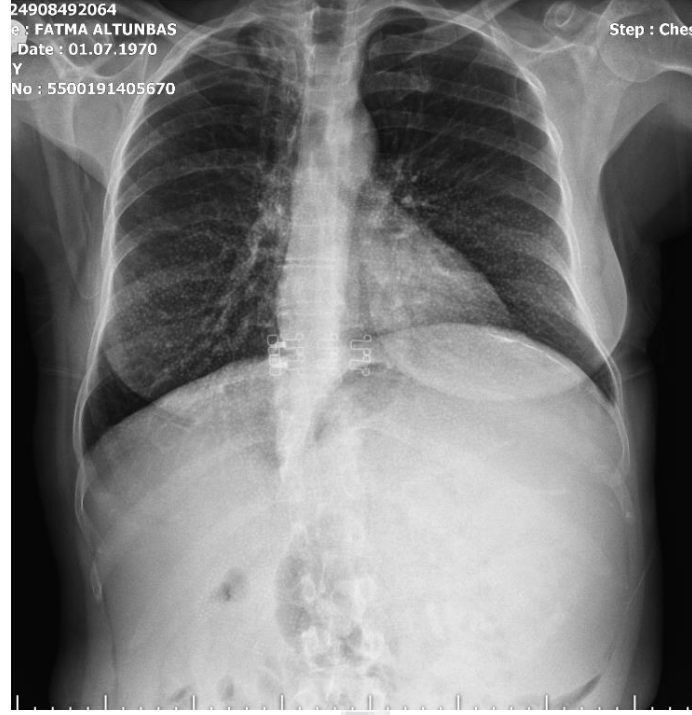
Giriş: Bu sunumunda hipersplenizm nedeni ile kırk yıl önce splenektomi ameliyatı olan ve bu sırada unutulmuş komprese bağlı gelişen dev kistik kitle olgusu sunulmuştur.

Olgu: 52 yaşında kadın hasta. Karın ağrısı ve solunum sıkıntısı şikayetleri ile acil servise başvurdu. Hikayesinde son bir yıldır giderek artan karın ağrısı, şişkinlik ve solunum sıkıntısı olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde 40 yıl önce splenektomi ameliyatı olduğu ve ameliyat sonrası karnında kompres unutulduğunu ve hasta ve yakınlarının bu durumu bildikleri öğrenildi. 2 kez sezeryan öyküsü var.

Fizik muayenede: Sol üst kadranda ele gelen kitle ve hassasiyet var.

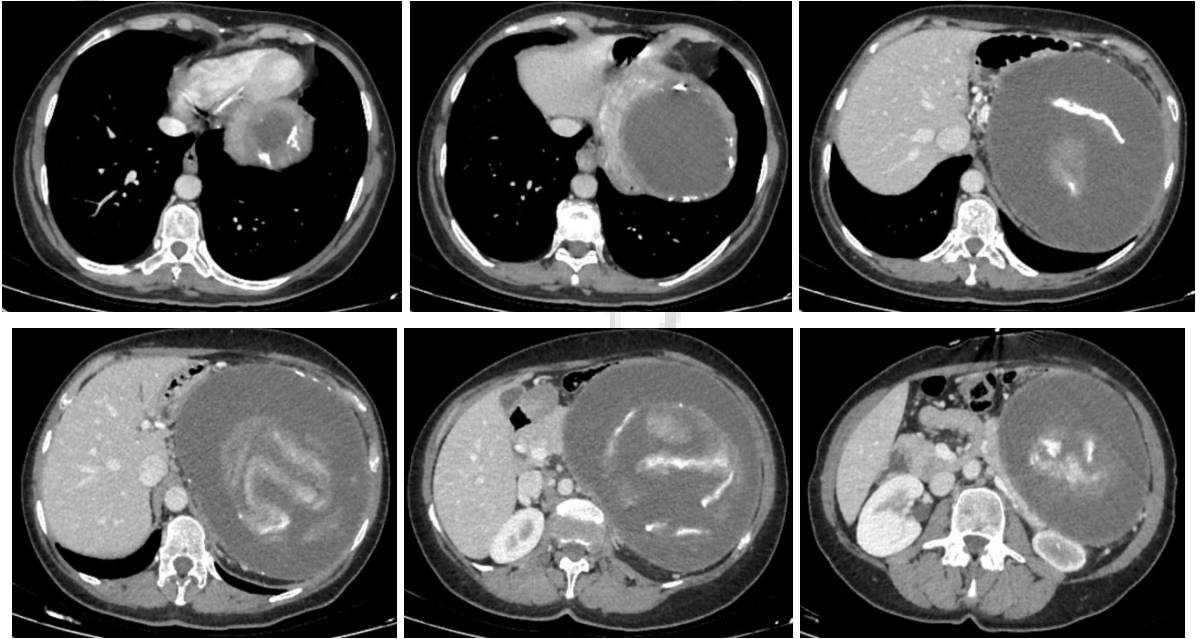
Laboratuvar: Hemogram ve Biyokimya değerleri normal, Anti HCV +

PAAC solda diyafragmayı eleve eden kitlesel imaj görünümü var.



USG: Dalak lojunda yaklaşık 18 cm boyutunda mide lojuna uzanım gösteren içerisinde kalsifikasyonlara ait gölgelenmelerin izlendiği yoğun içerikli semisolid oluşum izlendi.

TMG: Batın sol üst kadranda yaklaşık 18x14 cm boyutlarında kalın duvarlı mideyi, pankreas kuyruk-gövde kesimini sol lateralden, böbreği anteriordan basılayan ve deplase eden intramezenterik yerleşimli ağırlıklı olarak kistik ve içerisinde hiperdansitelerin ve duvarında yer yer kalsifikasyonların eşlik ettiği kistik kitle dikkati çekmektedir. Hastanın operasyon öyküsü ile birlikte değerlendirildiğinde görünümün ayırıcı tanısında gossipiboma ve kist hidatik düşünüldü.



Ameliyat: GÜAM kesi ile karına girildi. Sol üst kadranda yerleşimli dev kistik kitle görüldü kistin ön duvarı açıldı kahverengi seropürülan mayı boşaltıldı. Kist ön duvar total açıldı. Kist içi komprese benzer

yabancı cisim çıkartıldı kist duvarı çevre dokulardan totale yakın çıkartıldı.



Patoloji:

Makroskopi : Üzerinde sütür bulunan, 30x10 cm yüzey gösteren bir yüzü parlak gri renkli diğer yüzü granüler, düzensiz yapıda çeperi yapı yanısıra yaklaşık olarak 50x40 cm yüzey gösteren, her iki yüzü yapışkan kıvamda sarı renkli macun gibi bir materyal ile sıvalı spanca benzetilen çeperi yapı gözlendi. Sütürlü çeperi yapının kesit yüzünde bir özellik izlenmedi.

Mikroskopi: bir yüzü histiyositler, dev hücreler, fibrin ile kaplı yer yer hiyalinize olmuş kronik enflame, konjesyone fibroadipöz dokular izlenmiştir. Dev hücrelerin sitoplazmalarında spanç ile uyumlu, polarize ışığı çift kıran yabancı cisimler izlenmiştir

Tartışma: Gossipiboma terimi yabancı cisim reaksiyonu ile çevrili bir tekstil matrisini ifade eder. Gazlı bezler ve kompres laparatomilerden sonra en sık unutulmuş materyallerdir. Silva ve arkadaşları (1) Abdominal gossipiboma insidansını ve nedenlerini belirlemek, morbidite ve mortalitesini azaltmak ve önleyici tedbirleri araştırmak adına 10 yıllık bir sürede bildirilen gossipiboma vakalarını içeren bir literatür taraması yapmışlardır. Gossipiboma insidansının, tespiti durumunda oluşabilecek yasal sonuçlar ve hastaların çoğunun asemptomatik alması nedeni ile tam olarak bilinmeyeceğini ancak abdominal cerrahi vakalarında 1/1000 ile 1/1500 kadar olduğunu bulmuşlardır. Klinik sunumun cismin abdominal boşluktaki konumuna ve konakçı tarafından verilen inflamatuvar yanıtı bağlı olduğunu bulmuşlardır. Önlemede cerrahi sonrası sıkı sayımın, abdominal boşlukların değerlendirilmesinin ve radyoopak işaretleyici içeren ürünlerin kullanılmasını önermişlerdir. Alemlu ve arkadaşları (2) sezeryan sonrası unutulmuş ve batın içi apseye neden olan iki vaka bildirmişlerdir. Sun ve arkadaşları (3) akut üriner retansiyonu nedeni ile acil servise getirilen 92 yaşında bayan hastada pelvik boşlukta yabancı cisim içeren 16x16cm kistik kitle saptamışlardır. Hastanın özgeçmişinde 18 yıl önce uterin prolapsus nedeni ile vaginal histerektomi ameliyatı olduğu öğrenilmiştir.

Sonuç: Gossipiboma vakalarının gerçek insidansını bilmek çok zordur. Spancı veya kompresi unutan cerrahın bunu çıkardıktan sonra bildirmesi beklenen bir durum değildir. Vakaların çoğu asemptomatik seyreder ve semptomatik hale gelince de tanı koymak zordur, asıl tanı cerrahi girişim sırasında konur. Bu olguda 12 yaşında geçirilen bir cerrahi sonrasında cerrahi alanda kalan geniş hacimli bir yabancı cismin olması, hastanın bu yabancı cisimle geçirdiği 2 gebelik ve sezeryan, 40 yıl geçen süreç ve en ilginç hasta ve yakınlarının bu durumdan haberdar olup semptomatik oluncaya kadar tedavi olmamaları anlaşılması güç bir durumdur. Cerrahi esnasında ve sonunda sıkı spanç ve kompres sayımı, radyoopak marker içeren spanç ve kompreslerin kullanılması bu riski azaltmanın en önemli yollarıdır.

Kaynaklar:

1. Silva SM, Sousa JB. Gossypiboma após operação abdominal é situação clínica desafiadora e sério problema médico legal [Gossypiboma after abdominal surgery is a challenging clinical problem and a serious medicolegal issue]. *Arq Bras Cir Dig.* 2013 Jun;26(2):140-3. Portuguese. doi: 10.1590/s0102-67202013000200015. PMID: 24000029.
2. Alemu BN, Tiruneh AG. Gossypiboma: A Case Series and Literature Review. *Ethiop J Health Sci.* 2020 Jan;30(1):147-149. doi: 10.4314/ejhs.v30i1.19. PMID: 32116444; PMCID: PMC7036463.
3. Sun HS, Chen SL, Kuo CC, Wang SC, Kao YL. Gossypiboma--retained surgical sponge. *J Chin Med Assoc.* 2007 Nov;70(11):511-3. doi: 10.1016/S1726-4901(08)70051-0. PMID: 18063507.



Helmintlerin Konakçı Bağışıklık Tepkilerini Modüle Etme Kapasiteleri

Dr. Saadet Yıldız
Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Özet: Helmintler, konak içindeki farklı dokuları etkileyebilen çoklu yaşam evrelerine sahip karmaşık ökaryotik patojenlerdir. Dünya çapında İki milyardan fazla insan asalak helmintlerle enfektidir. Bu patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar ölümcül olmasa da genellikle anemi ve yetersiz beslenmeye yol açan kronik enfeksiyonlarla birlikte yüksek morbidite oranlarıyla ilişkilidirler. Parazitik helmintler, uzun süreli hayatta kalmalarını destekleyen ve kronik enfeksiyonla sonuçlanan bir strateji olan bağışıklık salımından kaçınmak için konakçılarının bağışıklık sistemini değiştirir. Bunun için de konakçılarında, boşaltıcı/salgılayıcı (Excreşyon/Secresyon) proteinler (ESP) olarak adlandırılan bol miktarda protein, lipid ve karbonhidrat yapısındaki bileşenleri salarlar. Bu aktif bileşenler, doku invazyonunda, konak ortamına metabolik adaptasyonda, parazitin konağın dışına atılmasından kaçınarak konağın içinde kurulması ve sürdürülmesinde, konakçı inflammatuar yanıtların modülasyonu gibi mekanizmalar yoluyla parazitlerin immün kaçınma stratejilerinde rol oynarlar. ESP'ler, parazitin ağzından, boşaltım-salgı organlarından veya kütiküler ve tegümental gibi dış yüzeylerinden salgılanan ve helmintler ile konakçılar arasında ana sınırı temsil eden karışımlardır. ESP'lerin öne çıkan bir özelliği hem konakçının hem de helmintlerin hayatta kalmasına yardımcı olmak için bir tip 2 bağışıklık tepkisini modüle etmeleridir. Helmintler, IL-2, interferon (IF)- γ ve IL-17 gibi proinflammatuar sitokinlerin üretimini de engeller. Düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) olarak bilinen baskılayıcı T hücresi popülasyonlarının indüklenmesi yoluyla T ve B hücresi tepkilerinin aşağı regülasyonu yoluyla konakçılarının adaptif bağışıklık tepkisini etkili bir şekilde zayıflatırlar. Böylece uzun süre konakçada hayatta kalabilirler. Bu derleme, helmintlerin konakçı bağışıklık saldırısından kaçınmak ve konakçılarında hayatta kalmak için ürettikleri ESP'lerin çeşitliliğini ve bunları tanımlamaya yönelik çeşitli yaklaşımları anlatmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Boşaltım-Salgı Ürünleri, Esp'ler, Helmintler, İmmünomodülatör

The Capacities of Helminths to Modulate Host Immune Responses

Abstract: Helminths are complex eukaryotic pathogens with multiple life stages that can affect different tissues within the host. Worldwide, more than two billion people are infected with parasitic helminths. Although infections caused by these pathogens are not fatal, they are often associated with high morbidity rates, with chronic infections leading to anemia and malnutrition. Parasitic helminths alter their host's immune system to evade immune release which is a strategy that promotes their long-term survival and that results in chronic infection. For this purpose, they secrete abundant protein, lipid and carbohydrate components called excretory/secretory proteins (ESP) within their hosts. These active components play a role in the immune evasion strategies of parasites through mechanisms such as tissue invasion, metabolic adaptation within the host, establishment and maintenance within the host by avoiding expulsion of the parasite, and modulation of host inflammatory responses. ESPs are mixtures that are secreted from the mouth of the parasite, its excretory-secretory organs or its outer surfaces such as cuticular and tegumental, and represent the main boundary between helminths and their hosts. A prominent feature of ESPs effective in helminth infections is that they modulate a type 2 immune response to aid survival of both the host and the helminths. A prominent feature of ESPs in helminth infections is that they modulate a type 2 immune response to aid survival of both the host and the helminths. Helminths also inhibit the production of proinflammatory cytokines such as IL-2, interferon (IF)- γ , and IL-17. Furthermore, they also effectively attenuate their hosts adaptive immune response by the downregulation of T and B cell responses via the induction of suppressive T cell populations known as regulatory T cells (Tregs). Thus, they can survive in the host for a long

time. This review describes the diversity of ESPs produced by helminths to evade host immune attack and survive within their hosts, and various approaches to identify them.

Keywords: Helminths, Excretory-Secretory Products, Esp, Immunomodulation

1. GİRİŞ

Helmintler, hem insanları hem de hayvanları enfekte eden, çok çeşitli ve coğrafi olarak yaygın parazit grupları arasındadır. Farklı sınıflardan (nematodlar, sestodlar ve trematodlar) olmalarına rağmen, bu patojenlerin bulaşma, enfeksiyon ve patogenezinin yanı sıra konakçının bağışıklık tepkisinde önemli yer alırlar. Doğrudan fekal-oral bulaşmadan (*Ascaris lumbricoides* gibi) serbest yaşam evrelerindeki gelişime (çevredeki kancalı kurt larvaları gibi) veya omurgasız vektörlere bağımlılığa (şistozom salyangozu gibi) kadar çarpıcı çeşitlilikte yaşam öyküleri sunarlar. Buna bağlı olarak, helmintler ayrıca deri (şistozomlar ve kancalı kurtlar), sivrisinek sokması (filarial solucanlar) ve en sık olarak gastrointestinal sistem dahil olmak üzere çeşitli istila yollarına sahiptir.¹

Helmint enfeksiyonları en çok ihmal edilen tropikal hastalıklar arasındadır. Birçok helmint türü, insanları enfekte ettikleri ve bazen ölümcül hastalıklara neden oldukları için tıbbi ve ekonomik öneme sahip asalak çok hücreli organizmalardır. Ayrıca, çiftlik hayvanlarında parazitik helmint enfeksiyonları, hayvan üretkenliğindeki düşüşler ve parazitlenmiş bireylerin antihelmintik tedavilerinin maliyeti nedeniyle önemli ekonomik kayıplardan sorumludur.²

Konaklarının farklı bölgelerinde yaşayan çok sayıda helmint türü vardır. Bazıları kan dolaşımında veya vücudun çeşitli dokularında dolaşan karmaşık yaşam döngülerine sahipken, bazıları da ağızdan girer ve gastrointestinal sistemin lümeninde kalır. Birçoğu yalnızca çok sınırlı sayıda konakta yaşar. Türler arasındaki geniş çeşitlilikle birlikte, bu organizmaların konak bağışıklığını modüle etmek için belirgin şekilde yaratıcı yollar geliştirmesi beklenebilir. Bu nedenle, evrimin bazılarını konak bağışıklığını bastırmak için benzer yaklaşımlar sunması şaşırtıcıdır.³

Helmint parazitleriyle kronik enfeksiyonun küresel sağlık üzerinde önemli bir etkisi vardır. Dünya çapında iki milyardan fazla insan enfektidir ve bu parazitler yetersiz beslenme ve anemi dahil olmak üzere yüksek morbiditeye neden olabilir. İlaç tedavileri olmasına rağmen, tedaviden sonra yeniden enfeksiyon meydana gelebilir. Parazit endemik bölgelerinde ilaç direnci de bir sorun haline gelmektedir. Bu nedenle helmint hastalığının kontrolü ve tedavisi için etkili aşıların geliştirilmesi faydalı olacaktır.²

2. HELMİNTLERİN NEDEN OLDUĞU İMMÜNOMODÜLASYON

İnsanlarda en bol bulunan parazitik helmint türlerinin küresel insidansı, bu organizmaların başarısını açıkça göstermektedir. Trematodları, sestodları ve nematodları kapsayan çok sayıda parazitin ilk enfeksiyonu, konakçının doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından sorgulanır. Parazit bir kez yerleştikten sonra, konağın uyarılmış humoral ve hücre aracılı bağışıklık tepkileri tarafından sürekli olarak hedef alınır. Parazitler, konak savunma sistemini aşmanın yollarını bulmuşlar ve hayatta kalmaları için stratejiler geliştirmişlerdir. Hayatta kalma stratejilerinden biri, aynı zamanda sekretom olarak da adlandırılan ESP'lerin salınmasıdır. ESP'ler, parazitlerin farinks, bağırsak hücreleri, vajinal ve rektal astarlarından veya tegüment ve kütikülün dış yüzeyinden salgılanabilir.^{4,5}

Farklı kaynaklardan gelen parazitler kendi spesifik antijen bileşenlerine sahip olduğundan, bunlardaki etki mekanizmaları ve konakçı bağışıklık tepkileri aynı değildir. Antijenler doğrudan konağın bağışıklık sistemine maruz kalır. ESP'ler humoral ve hücre aracılı bağışıklığı uyaran ana antijenlerden sadece biri değildir, aynı zamanda parazitlerin hayatta kalmasında ve konak-parazit etkileşimlerinde de önemli roller oynarlar. Antijenlerle karşılaştırıldığında, parazitlerin ESP'leri daha iyi duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir ve konakçılarıdaki antikor seviyeleri, parazitlerin neden olduğu enfeksiyonun ciddiyeti ile pozitif olarak ilişkilidir.⁶

ESP'ler, proteinler, peptitler, nükleik asitler, lipidler, glikanlar ve küçük organik moleküllerin karmaşık bir bileşenidir. Birçok helmint türünden ESP'lerin salınması aktif enfeksiyonları yansıtan bağışıklık tepkilerini modüle eder. Böylelikle parazitin konak penetrasyonu, göçü, beslenmesi ve üremesi gibi farklı süreçleri kolaylaştırarak parazitin konakçıda uzun süreler boyunca yerleşmesine ve hayatta kalmasına izin verir.⁷ Helmint enfeksiyonları için etkili kontrol stratejileri tasarlamak ve immün

düzenleyici özelliklerinden yararlanmak için, tüm ESP takımını kapsamlı bir şekilde karakterize etmek önemlidir. Kütle spektrometresi ile birlikte tek boyutlu ve iki boyutlu elektroforez gibi proteomik yaklaşımlar ve ardından biyoinformatik arama araçlarının uygulanması, ESP'lerdeki dinamik değişiklikleri analiz etmek için kullanılabilir. Bu, konakçı bağışıklık tepkilerinin indüklenmesi, bağışıklık düzenlemesi ile ilgili olabilecek önemli antijen moleküllerinin taranması, tanımlanması ve terapötiklerin geliştirilmesini kolaylaştırmak için bilgi sağlayabilir.^{5,8}

Helmin enfeksiyonları tipik olarak, metazoan istilacılarının neden olduğu doku hasarını hızlı bir şekilde onarmak için bir araç olarak geliştiği öne sürülen, baskın bir tip 2 bağışıklık tepkisi ile ilişkilidir. Tip 2 bağışıklık, Th2 lenfositleri tarafından üretilen IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 sitokinleri ve eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri ve doğal lenfoid hücreler (ILC'ler) dahil olmak üzere bir dizi doğal bağışıklık hücresi ile karakterize edilir. ILC2, mukozal hücreler tarafından salınan IL-25, IL-33 ve timik stromal lenfopoietin'e (TSLP) yanıt verir ve tip 2 sitokinler, IL-13, IL-4 ve IL-5'in erken bir kaynağını temsil eder. Helminler, IL-2, interferon (IF)- γ ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini de engeller. Ayrıca, düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) olarak bilinen baskılayıcı T hücresi popülasyonlarının indüklenmesi yoluyla T ve B hücresi tepkilerinin aşağı regülasyonu yoluyla konakçılarının adaptif bağışıklık tepkisini etkili bir şekilde zayıflatırlar. Treg'ler, efektör T hücresi aktivasyonuna müdahale eder ve düzenleyici sitokin IL-10'un yanı sıra inflamatuvar yanıtları baskılayan dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β 'yi üretir. IL-10'un tükenmesi daha yüksek morbiditeye yol açarken, Treg'lerin in vivo tükenmesi artan bir bağışıklık tepkisi ve parazit klirensi ile sonuçlanır. Bu nedenle, efektör T hücresi fonksiyonunun baskılanması, sadece paraziti atılmaktan korumakla kalmaz, aynı zamanda konağı da proinflamatuvar ağın neden olduğu kollateral doku hasarına karşı korur. Helminlerin, alerjenlere veya kendi antijenlerine verilen tepkileri etkileyebilecek bir immünolojik yetersiz yanıt verme veya tolerans durumu oluşturma konusundaki bu esrarengiz yeteneği, canlı solucanların veya bunların ESP'leri, alerjileri ve otoimmün hastalıkları tedavi etmek için kullanılması fikrine yol açmıştır.⁹⁻¹²

2.1. Nematod Parazitlerinde ESP'ler

Kancalı kurt enfeksiyonu dünya çapında yaklaşık 600 milyon insanı etkileyen başlıca insan hastalıklarından biridir. Çoğu insan kancalı kurt enfeksiyonuna *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale* ve *Ancylostoma ceylanicum* türleri neden olur. Karın ağrısı, ishal ve protein kaybı gibi kancalı kurtla ilişkili klinik semptomlar sıklıkla ortaya çıkar.¹³ Kanla beslenen bağırsak nematod parazitleri olan kancalı kurtlar, memeli konakçılarının bağışıklık sistemlerini manipüle etmede özellikle ustadırlar. Kancalı kurtlar bir memeli konakçıyla ilk karşılaştıklarında, konakçıları arasındaki birincil arayüzü temsil eden ESP'leri serbest bırakırlar. Özellikle, bu moleküller konak derisine nüfuz etme, doku istilası, beslenmesi, üremesi ve konakçı bağışıklığından kaçması için çok önemlidir. Bu moleküller, inflamatuvar reaksiyonu inhibe ederek, efektör hücrelerin apoptozunu teşvik ederek ve immün yanıt fenotipini çarpıtarak konakçı immünolojik yanıtı kaçırmaya ve parazitin hayatta kalmasına yardımcı olur.¹⁴⁻¹⁶ Enfektif larvaların deriye nüfuzu ve dokudan geçişinde Ac-ASP-1 ve Ac-ASP-2, ARP-1, Ac-MTP-1; konak savunmasında Na-ASP-2, Ace-MIF antijenleri salınırken; erişkin parazitlerin bağırsak dokusunun bozulmasında, Ac-MTP-2, Ace-MTP-2; besin ediniminde, NAPs, HPI, ARP-1, CPs, FARs, NPA; konak içinde çoğalmada, erkek parazit Ace-CTL-1, Na-FAR-1, Ace-NPA, dişi parazit Ace-FAR-1; konak savunmasında Ace-KI-1, Adu-TIL-1, Ace-MTP-2, NIF, Na-CTL-2, GSTs, SODs, PRXs antijenleri salınır.¹⁶

Toxocara canis ve *Toxocara cati*, dünya çapında köpekler ve kedilerin bağırsaklarında bulunan nematodlardır. İnsanlar, hayvan paratenik konakçıların dokularında embriyonlu yumurta veya larvaların kazara yutulmasıyla paratenik konakçı olarak hareket edebilirler. Üçüncü aşama larvaları (L3), somatik göçten sonra paratenik konakta daha fazla gelişemedikleri için, örneğin karaciğer, kaslar, gözler veya beyin dokularında kalırlar. İlginç bir şekilde, göç eden ve devam eden L3, konak immün yanıtından kaçabilir, böylece paratenik konakta 10 yıla kadar devamlılığını sürdürebilir. Bu bağlamda *Toxocara* spp. konakçı bağışıklık hücrelerini etkileyen çözülebilir antijen olan ESP'leri serbest bırakarak kesin ve paratenik konaklarda aktif immün baskılamaya sebep olur. *Toxocara* spp. tarafından salgılanan boşaltım salgı ürünleri, TES-26 (Tc-PEB-1), TES-32 (Tc-CTL-1), TES-70 (Tc-CTL-4) ve TES-120 gibi çok sayıda glikosile edilmiş molekül ve protein içerir.¹⁷

Trişineloz, *Trichinella spiralis*'in (*T. spiralis*) enfektif larvalarını içeren çiğ veya az pişmiş etlerin

yenmesinden kaynaklanır. *T. spiralis*'in tüm yaşam döngüsü tek bir konakta tamamlanır. Ancak *T. spiralis*, yaşam döngüsünü başarılı bir şekilde geçirmek için bu bağışıklık tepkisinden kaçmayı başarır. Parazitin yaşam evresi dönüşümü sürecinde, parazitten gelen ESP'ler, parazitliğin oluşumuna katılır ve hem paraziti hem de konakçıyı korumak için bağışıklık yanıtının modülasyonunda anahtar bir rol oynar. *T. spiralis*'in bazı ESP'leri bazı fonksiyonel proteinler içermesi, konakçı bağışıklık fonksiyonundaki potansiyel immünomodulatorler için çok önemli kabul edilmektedir. Araştırmacılar, helmint enfeksiyonunda düzenleyici makrofaj aktivasyonundaki son gelişmeleri göz önüne alarak, makrofajlarda *T. Spiralis* ESP'lerinin immünomodulator özelliklerini araştırmışlar. Buna göre RAW264.7 makrofajlarının *T. spiralis*'ten elde edilen ESP'leri ile ön işleminin sitokin üretimini önemli ölçüde engellediğini ve lipopolisakkarit ile indüklenen makrofajlarda TLR (Toll benzeri reseptörler)'lerin ifadesini bozduğunu göstermiştir.¹⁸ *T. spiralis*'in farklı evrelerinden ESP'leri lipopolisakkarit tehdidine yanıt olarak makrofajların proinflatuar sitokinleri (TNF-a, IL-1 β , IL-6 ve IL-12) ifade etme kapasitesini azaltmıştır. Bununla birlikte, lipopolisakkarit ile indüklenen makrofajlarda indüklenebilir nitrik oksit sentaz gen ekspresyonunu önemli ölçüde inhibe etmiştir. ESP'ler tek başına J774A.1 makrofajlarında anti-enflatuar sitokinler IL-10, dönüştürücü büyüme faktörü- β ve efektör molekül arginaz 1'in ekspresyonunu arttırmıştır. Bu sonuçlar; ESP'lerin, proinflatuar sitokin üretiminin inhibisyonu, solucanın hayatta kalması ve konakçı sağlığı için önemli olabilecek alternatif fenotipe doğru makrofajın indüklenmesi yoluyla makrofaj düzeyinde konakçı bağışıklık tepkisini düzenlediğini göstermektedir.¹⁹

Askariasis en sık görülen *Ascaris lumbricoides* (*A. lumbricoides*)'in neden olduğu helmintik enfeksiyonlardan birisidir. *A. lumbricoides* ve *A. suum* (domuzların nematodu) bileşenlerinin immünomodulator kapasitesi hayvan modellerinde de incelenmiştir ve *Ascaris* türlerinin ESP'lerinde bulunan bazı immünomodulator bileşenler tanımlanmıştır. Bunlar arasında fosforilkolin içeren glikosfingolipidler ve PAS-1 daha fazla analiz edilmiştir. *A. lumbricoides* 'ten elde edilen sistatinin (Al-CPI) anti-inflatuar özelliklerinin analizi, bu nematodun bağışıklık sistemini baskılayıcı potansiyeli üzerine yeni bir araştırma aşaması başlatmıştır.²⁰

Trichuris suis (*T. suis*), dünya çapında ekonomik kayıplara neden olan bir domuz kurdudur. *T. suis*, ESP'lerinde çeşitli proteinler ve peptitler salgılar. Fibrinojen ve elastini parçalayan yüksek miktarda 45 kDa'lık bir çinko metalo-proteaz üretilir. Diğer karakterize edilen bileşenler arasında bir tiol proteaz, bir 20 kDa *T. suis* spesifik antijen, bir serin proteaz inhibitörü ve bir kimotripsin/elastaz inhibitörü bulunur. Kültürlenmiş domuz bağırsak epitel hücrelerinin, yetişkin *T. suis*'ten alınan düşük seviyeli bir ESP dozuna (0,3 mg/ml) yanıt olarak IL-6 ve IL-10 ürettiği gözlenmiştir. IL-6 ve IL-10'un her ikisi de 24 saatlik bir zaman çerçevesi içinde salgılanmış, bu da bu sitokinlerin her ikisinin de *T. suis* ESP'ye karşı birincil bağışıklık tepkisinin bir parçasını oluşturduğunu göstermiştir.²¹

Nehir körlüğü olarak da bilinen insan onkoserkiyazis, parazitik nematod *Onchocerca volvulus*'un (*O. volvulus*) neden olduğu tropikal bir hastalıktır ve trahomdan sonra bulaşıcı körlüğün dünyada ikinci önde gelen nedenidir. Araştırmacılar, *O. volvulus*'un OvGM2AP adlı ESP'sini tespit etmişler ve OvGM2AP'ye yanıt olarak IgG4'e yönelik bir eğilimi gösterebildiğini açıklamışlar.²²

2.2. Sestod Parazitlerinde ESP'ler

Çoğu sestodlar, parazit kolonizasyonunu önleyecek aşırı Th1 bağışıklığını kontrol etmek için çeşitli immün düzenleyici mekanizmaların eşlik ettiği değiştirilmiş Th2 bağışıklık tepkilerini indükler. Metasestodların ESP'leri, konak DC'ler tarafından IL-12 üretiminin azaltılmasında etkilidir. *Mesocostoides corti*'nin metasestod larvasından immünomodulator ESP'ler, kemirgen kemik iliği türevli dendritik hücreler tarafından proinflatuar, Th1'i indükleyen sitokin IL-12p70'in sekresyonunu inhibe etmiştir.²³

Hidatik kist hastalığı, tenya *Echinococcus granulosus* (*E. granulosus*)'un metasestod larva evresinin neden olduğu küresel dağılımlı bir zoonozdur. Hidatik kist, evcil toynaklılar da dahil olmak üzere çeşitli ara konakların iç organlarında (çoğunlukla karaciğer ve akciğerlerde) ve insanlarda tesadüfi maruz kalma yoluyla gelişir. *E. granulosus*'ta başarılı bir enfeksiyon oluşumu, kistin konağın bağışıklık savunmasını yıkma kapasitesine bağlıdır. Bu esasen parazit tarafından konakçıya maruz bırakılan moleküllere bağlıdır. Bunlar *E. granulosus* metasestod'da temel olarak germinal tabaka yüzeyinde açığa çıkan proteinler ve germinal tabaka ve protoskoleksler tarafından hidatik kist sıvısında ESP'ler

tarafından temsil edilir. Hidatik kist sıvısı kiste nüfuz eden konakçı proteinlerle birlikte hem germinal tabakadan hem de protoskolekslerden gelen parazit ESP'lerin bir deposudur. Şimdiye kadar hidatik kist sıvısı proteomik çalışmaları, antijen 5 (Ag5) ve antijen B (AgB) gibi ana antijenler ve tioredoksin peroksidaz, metabolik enzimler ve 14-3-3 protein gibi diğer bileşenler dahil olmak üzere birçok ESP'ler tanımlanmıştır. *E. granulosus*'un uzun ömürlü olduğu ve konakçada uzun süreler hayatta kalabildiği göz önüne alındığında, hidatik kist sıvısının parazitin hayatta kalması ve konakçı bağışıklık sisteminden kaçması için gerekli proteinleri içermesi muhtemeldir. Hidatik kist sıvısında kırktan fazla parazit proteini tanımlanmıştır.²⁴⁻²⁶

Sistiserkoz, domuz tenyası larvalarının (*Taenia solium*) neden olduğu bir hastalıktır ve larvalar beyin parankimini enfekte ettiğinde nöbetler gibi nörolojik semptomlara neden olabilir. Larvaların konakta uzun süre yaşamalarının iki nedeni vardır. İlk olarak, larva antijenleri, konakçı bağışıklık sisteminden kaçmak için sürekli olarak mutasyona uğrar. İkincisi, larvalar, konakçının bağışıklık tanınmasına müdahale eden ESP'ler salgılar. Kist sıvısı, parazitler ve konakçı proteinler içerdiğinden, konak ile parazitler arasında protein alışverişi olduğu düşünülmektedir. Kist sıvısının kalitatif analizinde 158'i bilinen toplam 486 protein tanımlanmıştır.²⁷

Himeolepiyaz, Hymenolepis cinsinin sestodlarının neden olduğu, *Hymenolepis nana* veya "cüce tenya" olan insanlarda, sıçanlarda ve farelerde en sık görülen bir bağırsak enfeksiyonudur. Bu sestoda ait ESP'ler western blot tekniği ile 50.1 kDa olarak tanımlanmıştır.²⁸

2.3. Trematod Parazitlerinde ESP'ler

Şistosomiyaz, ara konaklar olarak tatlı su salyangozlarını ve memeli kesin konakçıları içeren karmaşık bir yaşam döngüsüne sahip *Schistosoma* cinsindeki parazitik trematodların neden olduğu enfeksiyondan kaynaklanır. Konak immün yanıtlarından kaçma ve modüle etme yetenekleri sayesinde, yetişkin şistozomlar memeli konakçıları içinde uzun yıllar hayatta kalabilirler. Bu bağlamda, bunların ESP'leri, parazit tarafından salgılanan moleküller konak-parazit etkileşimleri için araçsal olduğundan ve bu nedenle teşhis ve aşı antijen keşfi için umut vaat eden hedefleri temsil ettiğinden özellikle ilgi çekicidir.²⁹ Bazı araştırmacılar tıbbi açıdan önemli olan *Schistosoma mansoni* (*S. mansoni*), *S. haematobium* ve *S. Japonicum* türlerinde, Sm-24 kDa, Sm108 kDa, Polimorfik müsinler, 28/30 kDa Proteaz, 47 kDa proteaz, 60 kDa proteaz, 28/30 kDa olarak da adlandırılan Cercarial Elastase (CE), Cathepsin, 22.6 kDa, 23 kDa, 16 kDa/SLP/SPO-1, Prostaglandin E2 (PGE2), SmEnolase, SmCalp1, 28-kD GST (rSh28GST), 29-kDa, Kalpain (Sp80) ve SG3PDH antijenlerini tanımlamışlar. Bu antijenler, parazitlerin konakçı içinde metabolik faaliyetlerini, üremelerini, büyümelerini, savunmalarını, dirençlerini ve daha birçok şeylerini yerine getirirken vücut bağışıklığı ile rekabet etmelerini sağladığı için çok önemli bulunmuştur.³⁰

Dicrocoelium dendriticum'un neden olduğu dikroseliyazis, immünolojik teşhisi ve kontrolü yetersiz kalan geviş getiren hayvanlarda önemli bir hepatik parazitozudur. ESP'lerinde 29 ve tegumentlerde 43 protein tanımlanmıştır.³¹

Karaciğer keleşği *Fasciola hepatica* (*F. hepatica*), insan da dahil olmak üzere çok çeşitli memelileri enfekte ederek kronik hastalığa yol açabilir. *F. hepatica* yetişkin hale geldiği safra kanallarına ulaşana kadar konakçı dokulardan göç eden bir helmint trematodudur. Göçü sırasında parazit, tegumentin dökülmesiyle salgılanan antioksidanların yanı sıra kollajen ve fibronektin gibi doku proteinlerinin sindirimini sağlayan ESP'leri içerir. *F. hepatica*'da katepsin L, katepsin B, tripsin benzeri serin proteazlar, karboksipeptidazlar ve asparaginil endopeptidaz sistein proteazlar dahil olmak üzere proteolitik enzimler tanımlanmıştır. Enfektif larvalar, olgunlaşmamış keleşkler ve yetişkin *F. hepatica* tarafından salgılanan proteinlerin proteomik analizi bu proteazların gelişimsel olarak düzenlendiğini ve parazitin konakçı dokulardan geçişi ve farklı konakçı makromoleküllerle karşılaşmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. FhCL3 ve katepsin B gibi proteazlar, larva aktivasyonunda ve bağırsak duvarına nüfuz etmede spesifik işlevlere sahipken, FhCL1, FhCL2 ve FhCL5, karaciğer penetrasyonu ve doku ve kan beslemesi için gerekli olduğu gösterilmiştir.³² *F. hepatica* ve *F. gigantica*'nın hem ESP hem de somatik ekstraktların tanımlanması için iki boyutlu elektroforez jelleri gerçekleştirilmiştir. Kantitatif analiz, *F. hepatica* ve *F. gigantica*'nın ESP'leri sırasıyla 40 ve 28 protein, somatik ekstrakt için *F. hepatica* ve *F. gigantica* için sırasıyla 19 ve 12 protein tanımlanmıştır.³³ Eozinofillerin, helmint parazitlerine karşı konak savunmasında önemli efektör hücreler olduğu bilinmektedir. *F. hepatica*'dan

salınan ESP'ler eozinofil apoptozu indüklediğini ve bu fenomenin zamana ve konsantrasyona bağlı olduğunu, ayrıca, ESP tarafından indüklenen eozinofil apoptoza aracılık etmek için protein tirozin kinazların ve kaspazların aktivasyonunun gerekli olduğunu ve bu antijenlerde bulunan karbonhidrat bileşenlerinin bu etkiye dahil olduğunu göstermişler.³⁴

Clonorchis sinensis (*C. sinensis*), memeli konakçıların safra kanallarını istila eden ve insanlarda klonorşiyazise neden olan bir digenean trematoddur. İnsanlar, karaciğer kelebeğinin metaserkaryasını içeren çiğ veya az pişmiş tatlı su balıklarını yiyerek parazitik enfeksiyona yakalanır. *C. sinensis*'te tanımlanan globin genlerinin yapısal ve ekspresyonel özellikleri araştırılarak CsMb1 proteini, yetişkin solucanların parankimal bölgesi boyunca ve ESP'lerde tespit edilirken, CsMb3, CsNgb, CsGbX ve CsFbH proteinleri yalnızca cinsel organlarda ve rahim içi yumurtalarda lokalize edilmiştir.³⁵

3. SONUÇ

Parazitik helmintler, milyonlarca yıl boyunca omurgalı konakçılarla birlikte evrimleşmiştir. Bu, konakçıya yerleşmelerini ve devam etmelerini sağlayan katı bir adaptasyona yol açmıştır. Bu evrimleşmenin sonucunda immünomodülasyon için çok sayıda hayatta kalma stratejisi geliştirmişler. Helminth ESP'leri içinde bulunan bileşenler parazit tarafından bağışıklık sisteminin çoklu katmanlarını manipüle etmek için kullanılan stratejilerden biridir. ESP'ler, konakçılar ve helmintler arasındaki ilişkiyi incelemek için önemli araştırma konusu olmuştur. ESP'lerin işlevsel çeşitliliğinin kapsamlı bir şekilde araştırılması, birçok parazite karşı kontrol stratejilerinin planlanmasında yardımcı olabilir. Şu ana kadar konak-parazit etkileşimlerinde ESP'lerin parazitlerin hayatta kalmasındaki rolleri göz önüne alındığında yeni terapötikler geliştirmek için ideal bir hedef olarak görünmektedir. Muhtemelen geleceğin antiinflamatuvar molekülleri olabilirler.

KAYNAKÇA

1. McSorley HJ, Maizels RM. Helminth infections and host immune regulation. *Clinical microbiology reviews*. 2012; 25(4): 585-608.
2. Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(4):1311-1321.
3. Weinstock JV, Elliott DE. Helminth infections decrease host susceptibility to immune-mediated diseases. *The Journal of Immunology*. 2014;193(7):3239-3247.
4. Pearson MS, Tribolet L, Cantacessi C et al. Molecular mechanisms of hook worm disease: stealth, virulence, and vaccines. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(1):13-21.
5. Joshi P, Mishra PKK. Functional diversity of the excretory/secretory proteins of nematode parasites. *Acta Parasitologica*. 2022;67(2):619-627.
6. Lan Z, Liu XL, Lv QB et al. Proteomic Analysis of *Fasciola hepatica* Excretory and Secretory Products Co-Immunoprecipitated Using Time Course Infection Sera. *Pathogens*. 2021;10(6):749.
7. Maizels RM, Smits HH, McSorley HJ. Modulation of host immunity by helminths: the expanding repertoire of parasite effector molecules. *Immunity*. 2018;49(5):801-818.
8. Wangchuk P, Kouremenos K, Eichenberger RM et al. Metabolomic profiling of the excretory-secretory products of hookworm and whipworm. *Metabolomics*. 2019;15:1-15.
9. Allen JE, Maizels RM. Diversity and dialogue in immunity to helminths. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(6):375-388.
10. Girgis NM, Gundra UM, Loke PN. Immune regulation during helminth infections. *PLoS pathogens*. 2013;9(4):e1003250.
11. Kahl J, Brattig N, Liebau E. The untapped pharmacopeic potential of helminths. *Trends in parasitology*. 2018;34(10):828-842.
12. Oyesola OO, Früh SP, Webb LM, Wojno EDT. Cytokines and beyond: Regulation of innate immune responses during helminth infection. *Cytokine*. 2020;133:154527.

13. Brooker S, Bethony J, Hotez PJ. Human hookworm infection in the 21st century. *Advances in parasitology*. 2004;58:197.
14. Loukas A, Prociv P. Immune responses in hookworm infections. *Clinical microbiology reviews*. 2001;14(4):689-703.
15. Eichenberger RM, Ryan S, Jones L et al. Hookworm secreted extracellular vesicles interact with host cells and prevent inducible colitis in mice. *Frontiers in immunology*. 2018;9:850.
16. Abuzeid AM, Zhou X, Huang Y, Li G. Twenty-five-year research progress in hookworm excretory/secretory products. *Parasites & vectors*. 2020;13(1):1-18.
17. Raulf MK, Lepenies B, Strube C. *Toxocara canis* and *Toxocara cati* somatic and excretory-secretory antigens are recognised by C-type lectin receptors. *Pathogens*. 2021;10(3):321.
18. Han C, Yu J, Zhang Z et al. Immunomodulatory effects of *Trichinella spiralis* excretory-secretory antigens on macrophages. *Experimental parasitology*. 2019;196:68-72.
19. Bai X, Wu X, Wang X et al. Regulation of cytokine expression in murine macrophages stimulated by excretory/secretory products from *Trichinella spiralis* in vitro. *Molecular and cellular biochemistry*. 2012;360:79-88.
20. Caraballo L, Zakzuk J, Acevedo N. Helminth-derived cystatins: the immunomodulatory properties of an *Ascaris lumbricoides* cystatin. *Parasitology*. 2021;148(14):1744-1756.
21. Parthasarathy G, Mansfield LS. *Trichuris suis* excretory secretory products (ESP) elicit interleukin-6 (IL-6) and IL-10 secretion from intestinal epithelial cells (IPEC-1). *Veterinary parasitology*. 2005;131(3-4):317-324.
22. Njume FN, Ghogomu SM, Shey RA et al. Identification and characterization of the *Onchocerca volvulus* Excretory Secretory Product Ov28CRP, a putative GM2 activator protein. *PLoS neglected tropical diseases*. 2019;13(7): e0007591.
23. Vendelova E, Camargo de Lima J, Lorenzatto KR et al. Proteomic analysis of excretory-secretory products of *Mesocostoides corti* metacestodes reveals potential suppressors of dendritic cell functions. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(10):e0005061.
24. Chemale G, vanRossum AJ, Jefferies JR et al. Proteomic analysis of the larval stage of the parasite *Echinococcus granulosus*: causative agent of cystic hydatid disease. *PROTEOMICS: International Edition*. 2003;3(8):1633-1636.
25. Monteiro KM, de Carvalho MO, Zaha A, Ferreira HB. Proteomic analysis of the *Echinococcus granulosus* metacestode during infection of its intermediate host. *Proteomics*. 2010;10(10):1985-1999.
26. Aziz A, Zhang W, Li J, Loukas A, McManus DP, Mulvenna J. Proteomic characterisation of *Echinococcus granulosus* hydatid cyst fluid from sheep, cattle and humans. *Journal of proteomics*. 2011;74(9):1560-1572.
27. Cui Y, Wang X, Xu J et al. Proteomic Analysis of *Taenia solium* Cyst Fluid by Shotgun LC-MS/MS. *The Journal of Parasitology*. 2021;107(5):799-809.
28. Chavez-Salas F, Vasquez O, Escalante H. Evaluación de la técnica Western blot para la detección de antígenos de *Hymenolepis nana*. *Revista Peruana de Biología*. 2007;14(2):283-286.
29. Dagenais M, Gerlach JQ, Wendt GR et al. Analysis of *Schistosoma mansoni* Extracellular Vesicles Surface Glycans Reveals Potential Immune Evasion Mechanism and New Insights on Their Origins of Biogenesis. *Pathogens*. 2021;10(11):1401.
30. Suleiman J, T Isyaku N, E Ukatu, V, Alhaji YI. Antigens of Three Medically Important *Schistosoma* spp. *Asian Journal of Research in Zoology*. 2022;5(3):11-27.

31. Martínez-Ibeas AM, González-Lanza C, Manga-González MY. Proteomic analysis of the tegument and excretory–secretory products of *Dicrocoelium dendriticum* (Digenea) adult worms. *Experimental parasitology*. 2013;133(4):411-420.
32. Robinson MW, Menon R, Donnelly SM, Dalton JP, Ranganathan S. An integrated transcriptomics and proteomics analysis of the secretome of the helminth pathogen *Fasciola hepatica*: proteins associated with invasion and infection of the mammalian host. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2009;8(8):1891-1907.
33. Rasouli A, Farahnak A, Hakimeh ZALI, Rezaeian M, Golestani A, Rad MBM. Protein detection of excretory-secretory products and somatic extracts from *Fasciola hepatica* and *F. gigantica* using two-dimensional electrophoresis. *Iranian Journal of Parasitology*. 2019;14(3):379.
34. Serradell MC, Guasconi L, Cervi L, Chiapello LS, Masih DT. Excretory-secretory products from *Fasciola hepatica* induce eosinophil apoptosis by a caspase-dependent mechanism. *Veterinary immunology and immunopathology*. 2007;117(3-4):197-208.
35. Kim SH, Yang D, Bae YA Hypoxic and nitrosative stress conditions modulate expression of myoglobin genes in a carcinogenic hepatobiliary trematode, *Clonorchis sinensis*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2021;15(9):e0009811.

Sarkoidoza Bağlı Bilateral Optik Perinöritin Uzun Dönem Takibi

Dr. Öğretim Üyesi Ahmet Ekizoğlu

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet: Amaç: Sarkoidoz etiyolojisi bilinmeyen multisistem granüloamatöz bir hastalıktır. Optik perinörit (OPN) spesifik hedef dokusu optik sinir kılıfı olan orbital inflamatuvar hastalığın bir tipidir. Ben sarkoidoza bağlı bilateral optik perinöritli bir olgunun uzun dönem takibini sundum. Bulgular: 52 yaşında bayan hasta sarkoidoz tanısı konulduktan sonra göğüs hastalıklarından rutin göz muayenesi için kliniğimize sevk edildi. Herhangi bir şikayeti olmayan hastanın görme keskinliği bilateral 20/20 idi. Renkli görme testinde herhangi bir anormallik gözlenmedi. Rölatif afferent pupil defekti, proptozis ve enoftalmus yoktu. Göz hareketleri her yöne doğal ve ağrısızdı. Slit lamba muayenesinde ön kamarada inflamasyon ya da konjonktival hiperemi yoktu. Göz içi basıncı sağ gözde 18 mmHg, sol gözde 17 mmHg idi. Göz dilate edildikten sonra yapılan fundus muayenesinde sağ göz normal iken sol gözde optik disk sınırları silik ve kabarıktı. Kontrastlı MR incelemesinde beyin ve anterior görme yollarında anormal bir tutulum izlenmedi. Bu bulgularla hastaya sarkoidoza bağlı optik perinörit tanısı konulduktan sonra günde 60 mg oral prednizon tedavisi başlandı. Prednizon cevap alındıktan sonra prednizon tedavisi 2 ay içinde azaltılarak kesildi. Ancak, tedavi kesildikten 15 gün sonra hastanın sağ gözünde optik disk ödemi gelişti. Bu sefer günde 15 mg prednizon ve haftalık 7,5 mg metotreksat ile tekrar tedaviye başlandı. 2 hafta sonra yapılan muayenesinde optik disk ödemi düzelmişti. Daha sonra prednizon dozu günlük 10 mg'a azaltıldı ve metotreksat dozu haftalık 12,5 mg'a arttırıldı. Prednizon dozu 4 ay içinde azaltılarak kesildi. Hasta haftalık 12,5 mg metotreksatı 2 yıl boyunca kullandı. Bu süreçte rekürrens görülmediği için 3 ay içinde metotreksat azaltılarak kesildi. Tedavisiz geçen 5 yıl içinde de hastada rekürrens izlenmedi. Sonuç: OPN nörosarkoidozun nadir bir formudur. OPN'li hastalarda MR görüntülemeye optik sinir çevresinde tutulum görülmesine rağmen bizim olgumuzda olduğu gibi normal de görülebilir. Sarkoidoza bağlı OPN sadece tek taraflı değil bilateral de görülebilmektedir. Kortikosteroidler sarkoidoza bağlı OPN'lerde etkilidir, ancak azaltıldığına relapslar görülebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kortikosteroid, Optik Perinörit, Sarkoidoz

Long-Term Follow-Up of Bilateral Optic Perineuritis Due to Sarcoidosis

Abstract: Purpose: Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disorder of unknown etiology. Optic perineuritis (OPN) is a type of orbital inflammatory disease, in which the specific target tissue is the optic nerve sheath. I presented the long-term follow-up of a case with bilateral optic perineuritis due to sarcoidosis. Results: A 52-year-old woman with sarcoidosis was referred to us by department of chest diseases for routine ophthalmologic examination. The results of fundus examination after pupillary dilation were normal in the right eye, but the left eye had a swollen optic nerve head. An MRI scan with contrast of the brain and anterior visual pathways revealed no abnormal enhancement. With these findings, the patient was diagnosed with OPN due to sarcoidosis and treatment was started with oral prednisone 60 mg daily. Once response to prednisone was obtained, the medication was gradually tapered off over 2 months. However, optic nerve edema developed in the right eye of the patient after a period of 15 days without treatment. Treatment was started once again with oral prednisone 15 mg daily in addition to methotrexate 7.5 mg weekly. Fundus examination 2 weeks later revealed a normal optic disc with no edema. No recurrence was observed during the 5-years follow-up of the patient with systemic methotrexate treatment. Conclusions: OPN is a rare form of neurosarcoidosis. MRI in patient with OPN may show enhancement around the optic nerve but may also be normal, as in our case. OPN due to sarcoidosis may be seen not only unilateral, but also bilateral. Corticosteroid treatment is effective for OPN due to sarcoidosis, although tapering of treatment may cause relapse.

Keywords: Corticosteroids, Optic Perineuritis, Sarcoidosis

GİRİŞ

Sarkoidoz primer olarak akciğer ve intratorasik lenf nodlarını tutan multisistem, non-kazeifiye granülomatöz bir hastalıktır. Deri, göz ve kas-iskelet sistemi tutulan diğer organlardır. Hastaların başvuru şekli çeşitli ve nonspesifiktir. Bu da hastalığın tanısını koymada zorluklara yol açabilmektedir.

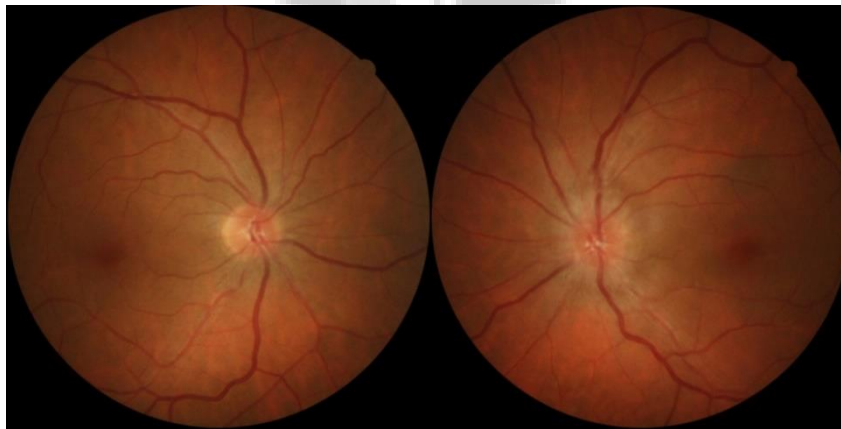
Hastalık genellikle genç erişkinlerde ve sıklıkla da bayanlarda gözlenir. Sistemik sarkoidozun %25-50'sinde oküler tutulumla rastlanmaktadır ve sıklıkla konjonktival granülom, lakrimal tutulum ve üveit ile kendini gösterir. Nörosarkoidoz; sarkoidozlu hastaların %5-16'sında görülmektedir. Anterior görme yollarının disfonksiyonu sarkoidozun en yaygın nörooftalmolojik tutulumudur. Sarkoidoza bağlı optik sinir tutulumu; optik nörit (ON), optik atrofi ve optik sinir granülomu şeklinde görülmektedir. ¹ Optik perinörit (OPN) de sarkoidozda nadir olarak görülebilir. ^{2,3}

OPN, genellikle optik sinir kılıfının tutulduğu idiyopatik orbital inflamatuvar hastalığın bir tipi olarak tanımlanmaktadır. ⁴ OPN çoğunlukla izole ve idiyopatiktir. ^{4,5} OPN; ayrıca sarkoidoz, sfiliz, dev hücreli arterit, Crohn hastalığı, Wegener granülomatozu ve influenza aşısı sonrası inflamatuvar ya da enfeksiyöz nedenlere bağlı olarak sekonder OPN şeklinde de görülebilmektedir. OPN klinik olarak ON ile karışabilmektedir. Her iki hastalıkta da hastalar akut monoküler görme kaybı, göz hareketlerinde ağrı ve optik disk ödemi ile başvurabilmektedir. ^{3,4} Steroid tedavisine cevap ve prognoz bu iki hastalıkta farklı olduğundan birbirlerinden ayırt edilmeleri önemlidir. ⁴ Klinik ve radyografik bulguların birlikte değerlendirilmesi bu hastalıkları birbirinden ayırmada yardımcı olabilir. ^{3,4,6}

Bu çalışmada bilateral OPN'li bir hastayı sundum ve hastalığın tedavisini tartıştım.

OLGU SUNUMU

52 yaşında bayan hasta sarkoidoz tanısı konulduktan sonra göğüs hastalıklarından rutin göz muayenesi için kliniğimize sevk edildi. Herhangi bir şikayeti olmayan hastanın görme keskinliği bilateral 20/20 idi. Renkli görme testinde herhangi bir anormallik gözlenmedi. Rölatif afferent pupil defekti (RAPD), proptosis ve enoftalmus yoktu. Göz hareketleri her yöne doğal ve ağrısızdı. Slit lamba muayenesinde ön kamarada inflamasyon ya da konjonktival hiperemi yoktu. Göz içi basıncı sağ gözde 18 mmHg, sol gözde 17 mmHg idi. Göz dilate edildikten sonra yapılan fundus muayenesinde sağ göz normal iken sol gözde optik disk sınırları silik ve kabarıktı (Resim 1). Fundus floresin anjiyografik incelemede sağ göz normal iken, sol gözde optik sinir başından floresin kaçağı gözlemlendi. Burada retinal vasküler boyanma ya da kaçak yoktu (Resim 2). İndosiyanın yeşili anjiyografide sağ göz normal iken, sol gözde optik disk başı çevresinde hipofloresan bir alan gözlemlendi. Burada her iki gözde arka kutup ve periferde herhangi bir koroidal lezyon yoktu (Resim 3). Optik koherens tomografide sol gözde retinal sinir lifi tabakasında belirgin şekilde kalınlaşma izlendi. Görme alanı testi sol gözde genişlemiş kör nokta dışında normaldi. Laboratuvar testlerinde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) yüksek iken; eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), hemogloblin, glikoz, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Kontrastlı MR incelemesinde beyin ve anterior görme yollarında anormal bir tutulum izlenmedi.



Resim 1: Fundus Fotoğrafında Sol Gözdeki Optik Disk Ödemi



Resim 2: Fundus Floresein Anjiyografide Sol Optik Diskte Floresein Kaçağı



Resim 3: İndosiyenin Anjiyografide Sol Optik Disk Çevresinde Hipofloresan Alan

Bu bulgularla hastaya sarkoidoza bağlı optik perinörit tanısı konulduktan sonra günde 60 mg oral prednizon tedavisi başlandı. Prednizona cevap alındıktan sonra prednizon tedavisi 2 ay içinde azaltılarak kesildi. Ancak, tedavi kesildikten 15 gün sonra hastanın sağ gözünde optik disk ödemi gelişti. Sol gözde optik disk normaldi. Hastada herhangi bir semptom yoktu ve bilateral görme keskinliği 20/20 idi. RAPD yoktu ve renkli görme testi normaldi. Hastaya sarkoidoza bağlı relaps OPN tanısı konularak günde 15 mg prednizon ve haftalık 7,5 mg metotreksat ile tekrar tedaviye başlandı. 2 hafta sonra yapılan muayenesinde optik disk ödemi düzelmişti. Daha sonra prednizon dozu günlük 10 mg'a azaltıldı ve metotreksat dozu haftalık 12,5 mg'a arttırıldı. Prednizon dozu 4 ay içinde azaltılarak kesildi. Hasta haftalık 12,5 mg metotreksatı 2 yıl boyunca kullandı. Bu sürede rekürrens görülmediği için 3 ay içinde metotreksat azaltılarak kesildi. Tedavisiz geçen 5 yıl içinde de hastada rekürrens izlenmedi.

TARTIŞMA

Sarkoidoz etiyolojisi bilinmeyen multisistem granümatöz bir hastalıktır. OPN nadir olarak sarkoidozda da görülebilir. Literatürde 2 olgu bulunmaktadır ki bunlarda da tek taraflı tutulum vardır.^{2,3} Burada sarkoidozlu bir hastada görülen alternan bilateral OPN sunulmaktadır. OPN ilk olarak Edmunds ve Lawford tarafından histopatolojik olarak optik sinir başı çevresinde zayıf organize inflamatuvar infiltrasyon şeklinde tanımlanmıştır.⁷ Son zamanlarda spesifik hedef dokusu optik sinir kılıfı olan orbital inflamatuvar hastalığın bir tipi olarak tarif edilmektedir. Klinik olarak hastalarda herhangi bir semptom görülmediği gibi demiyelizan ON'de olduğu gibi akut monoküler görme kaybı ve göz hareketiyle oluşan ağrı görülebilmektedir. Hastamızda klinik özellikleri optik disk ödemi dışında normaldi.

Tedavilerinin farklı olmasından dolayı OPN ile ON ayrımının yapılması önemlidir. Tek başına yüksek doz oral kortikosteroid kullanımı ON'de rekürrens riskini arttırırken OPN'de rekürrens riskini arttırmaz. ⁴ Ayrıca ON'de 2 haftalık kortikosteroid tedavisi yeterli olabilmekteyken OPN'de daha uzun süreli kullanıma ihtiyaç vardır. ⁴ Klinik ve radyografik bulguların birlikte değerlendirilmesi ayırıcı yardımcı olabilmektedir. ^{3,4,6} Purvin ve ark. bazı özelliklerin bu iki hastalığın birbirinden ayırt edilmesinde yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir. Yaşlı hasta (%36'sı 50 yaş üstü), korunmuş santral görme, yavaş progresyon (birkaç hafta içinde), spontan düzelme olmaması, kortikosteroid tedavisine hızlı cevap, tedavi kesiminden sonra sık relaps ve MRI'da perinöral tutulum OPN lehine değerlendirilir. ⁴

OPN'de santral görme genellikle korunmaktadır. ^{3,4} 2001 yılında idiyopatik OPN'li 15 gözden oluşan bir olgu serisinde 10 gözde santral görmenin korunduğu bildirilmiştir. ⁴ Son zamanlarda OPN'li 7 hastadan oluşan bir seride 6 hastada santral görmenin korunduğu bildirilmiştir. ³ Hastamızda, görme alanı testi sol gözde genişlemiş kör nokta dışında normaldi ve santral görmede bozulma yoktu.

Daha önce yayınlanmış OPN'li vaka serilerinde; Bergman ve ark. ³ 7 hastanın 3'ünde optik disk ödeminin görüldüğünü bildirirken, Purvin ve ark. ⁴ 15 etkilenmiş gözün 10'unda optik disk ödeminin gözleendiğini bildirmiştir. Bizim hastamızda başlangıçta sol gözde optik disk ödemi bulunmaktaydı. Kortikosteroid tedavisinden sonra optik diskte düzelme görüldü. Tedavi bırakıldıktan sonra sağ gözde relaps gelişti. Daha sonra sağ optik disk ödemi oral kortikosteroid ve metotreksat tedavisi ile düzeldi.

İnflamatuvar süreç optik sinir kılıfında kalınlaşmaya sebep olur ki bu durum da kontrast MR ile görüntülenebilir. OPN'li hastalardaki görüntülemelerde optik sinir kılıfı kalınlaşmasına bağlı aksiyel hatta 'tramvay yolu' ve koronal görüntülemelerde 'halka' görüntüsü gözlenebilmektedir. Buna karşı, influenza aşısı sonrası ⁸ ve sarkoidoza ² bağlı OPN'de MR'ın normal olarak görülebileceği daha önceki yayınlarda bildirilmişlerdir. Bizim vakamızda da MR normaldi.

Kortikosteroid nörosarkoidozun ilk tedavi seçeneğidir, ^{9,10} sarkoidoza bağlı OPN'nin tedavisinde de kullanılır. ⁴ İmmunosupresif ajanlar (metotreksat, azatioprin ve siklosporin gibi) kortikosteroid koruyucu ajanlar olarak kullanılmaktadır. ¹⁰ Purvin ve ark. ⁴ serisinde, 12 hasta prednizon ile tedavi edilirken 2 hasta indometazin ile tedavi edildi. Kortikosteroid dozu azaltıldığında 4 hastada relaps gelişti ve ek tedavi gerekti (intravenöz metilprednizon, peribulbar steroid, azatioprin ve radyasyon terapisi). Bergman ve ark. ³ serisinde, sarkoidoza bağlı OPN hastasına günlük 60 mg prednizon tedavisi başlandı. Kortikosteroid dozu her seferinde günlük 10 mg prednizon civarına azaltıldığında hastada 3 kez relaps izlendi. 3. relapstan sonra hasta sadece 150 mg azatioprin aldı. Yu-Wai-Man ve ark. ² tarafından bildirilen sarkoidoza bağlı OPN vakasında, hastaya günlük oral 40 mg prednizon tedavisi başlandı ve oral prednizon dozu azaltıldığında hastada rekürrens gözlenmedi. Bizim vakamızda, günlük oral 60 mg prednizon tedavisi başlandı. Prednizon dozu azaltılarak kesildiğinde hastada relaps gözleendi. Bu yüzden hasta prednizon ve metotreksat ile tedavi edildi. Hasta tedavi edildikten sonra sırasıyla prednizon ve metotreksat azaltılarak kesildi. Tedavisiz geçen 5 yıl içinde de hastada rekürrens izlenmedi.

SONUÇ

OPN nörosarkoidozun nadir bir formudur. Asemptomatik hastadan demiyelizan ON'dekine benzer şekilde akut monooküler görme kaybı ve göz hareketlerinde ağrıya kadar değişen formlarda gözlenebilmektedir. OPN'li hastalarda MR görüntülemelerde optik sinir çevresinde tutulum görülmesine rağmen bizim olgumuzda olduğu gibi normal de görülebilir. Sarkoidoza bağlı OPN sadece tek taraflı değil bilateral de görülebilmektedir. Kortikosteroidler sarkoidoza bağlı OPN'lerde etkilidir, ancak azaltıldığına relapslar görülebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ingstead R, Stigmar G. Sarcoidosis with ocular and hypothalamic-pituitary manifestation. *Acta Ophthalmologica*. 1971;49(1):1-10. doi:10.1111/j.1755-3768.1971.tb08227.x
2. Yu-Wai-Man P, Crompton DE, Graham JY, Black FM, Dayan MR. Optic perineuritis as a rare initial presentation of sarcoidosis. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2007;35(7):682-684. doi:10.1111/j.1442-9071.2007.01539.x
3. Bergman O, Andersson T, Zetterberg M. Optic perineuritis: a retrospective case series. *International Medical Case Reports Journal*. 2017;Volume 10:181-188. doi:10.2147/IMCRJ.S125972

4. Purvin V, Kawasaki A, Jacobson DM. Optic perineuritis: clinical and radiographic features. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(9):1299-1306.
5. Hickman SJ. Optic Perineuritis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2016;16(2):16. doi:10.1007/s11910-015-0617-2
6. Lai H, Yang N, Edin F, Ho C, Edin F. Optic perineuritis: an important differential diagnosis of optic neuritis. *HKJ Ophthalmol*. 2014;17(1):11-17.
7. Edmunds W, Lawford J. Examination of optic nerve from cases of amblyopia in diabetes. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1883;3:160-162.
8. Vilain S, Waterschoot MP, Mavroudakos N. Encephalomyelitis and bilateral optic perineuritis after influenza vaccination. *Bulletin de la Societe belge d'ophthalmologie*. 2000;(277):71-73.
9. Selroos O. Treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1994;11(1):80-83.
10. Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: A clinical dilemma. *Lancet Neurology*. 2004;3(7):397-407. doi:10.1016/S1474-4422(04)00805-1

Atipik Akut Aort Diseksiyon Olgusunda Bakım Noktası Ultrasonunun Rolü: Bir İskemik İnme Hastası

Uzman Dr. Caner Sağlam
Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: Aort disseksiyonu olan hastaların %13-42'sinde nörolojik komplikasyonlar meydana gelir ve nörolojik komplikasyonları olmayanlara göre daha yüksek mortaliteye sahiptir. 79 yaşında kadın hasta, kısa süreli konvülsif hareketler sonrası bilinç kaybı şikayeti ile acil servise başvurdu. Ultrasonda çıkan aortada anevrizma ve disseksiyon flebi görüldü. Acil serviste klinik olarak proksimal aort diseksiyonu şüphesi olan stabil olmayan hastaların ilk değerlendirmesinde ve tedavisinde hasta başı Ultrasonografi önemli bir rol oynar.

Anahtar Kelimeler: Hastabaşı Ultrasonun, Akut Aort Diseksiyonu, İskemik İnme, Acil Servis

The Role of Point of Care Ultrasound in Atypical Case of Acute Aortic Dissection: An Ischemic Stroke Patient

Abstract: Neurologic complications occur in 13%–42% of patients, who with neurologic complications have higher mortality compared to those without. A 79-year-old woman presented to the emergency department with loss of consciousness after a brief episode of convulsive movements. Aneurysm and dissection flap were seen in the ascending aorta on ultrasound. Point-of-care Ultrasonography plays an important role, in the initial assessment and management of unstable patients with clinically suspected proximal aortic dissection in the emergency department.

Keywords: Bedside Ultrasound, acute Aortic Dissection, Ischemic Stroke, Emergency Department

1. INTRODUCTION

Acute aortic dissection prevalence is rare, as 2–4 per 100,000 person-years (1). Acute type A aortic dissection (AAAD) accounts for 58–62% of all aortic dissections with a mortality rate of 1.2% per hour in the first 48 hours (2, 3). Neurologic complications occur in 13%–42% of patients, who with neurologic complications have higher mortality compared to those without (5, 6). The major neurological complications are coma, ischemic stroke, transient ischemic attack, spinal cord ischemia, ischemic neuropathy and hypoxic-ischemic encephalopathy (4, 7).

Classically, the symptoms of AAD are described as sudden “tearing or ripping” chest or interscapular back pain (8, 9). Although, pain was reported by 95% of patients, only 51% of patients had the classic tearing type of pain, that was absent in 5% of patients (2). One-third of patients have different symptoms, (e.g. neurological, cardiovascular, gastrointestinal symptoms) (9, 10). Therefore, the diagnosis of aortic dissection can be demanding and complex due to atypical presentations (11, 12). Especially, neurological symptoms may delay diagnostic studies of the underlying cause. This is one of the most important reasons for increased mortality.

The diagnosis of AAD has been made by computed tomography (CT) angiography, magnetic resonance imaging (MRI) and trans-esophageal ultrasound (TEE). Recent studies have suggested that all three

imaging techniques have equal diagnostic value (13). CT angiography and MRI are contraindicated patients allergic to contrast agents, and also the patient to be hemodynamically stable. Additionally TEE is a semi-invasive procedure, and is generally performed under anesthesia. Therefore, its use in the emergency department is limited. For these reasons, bedside transthoracic echocardiography (TTE) has become an inevitable tool for rapid and appropriate clinical evaluation of AAD (14).

Ultrasound of the aorta is included as one of the primary application for emergency ultrasound by the American College of Emergency Physicians (15). Transthoracic echocardiography (TTE) is greatly used in the emergency setting as a part of multidisciplinary approach to rapid diagnosis (16). TTE may provide essential information needed in critical scenarios during time sensitive clinical decision-making (17, 18). TTE is an excellent tool to quickly detect potentially lethal complications of AAD, such as aortic regurgitation, pericardial effusion, cardiac tamponade, and wall motion abnormalities (19). Thus, it seems to be an ideal imaging technique for the initial evaluation of unstable or patients with unusual clinical presentations suspected to have acute aortic dissection, considering it is portable, reproducible, rapid and inexpensive (20, 21). We present a case, with an uncommon clinical presentation of AAD with stroke which was diagnosed by emergency physicians using bedside ultrasonography before CT angiography could be performed.

2. CASE

A 79-year-old woman presented to the emergency department with loss of consciousness after a brief episode of convulsive movements. Her past medical history included hypertension and vertigo. On physical examination, her heart rate was 73 beats/min and blood pressure 165/92 mmHg. She was lethargic and confused and her eyes deviated to the right. There was hemiplegia and positive babinski sign on the left. Because of aphasia on presentation, a history of chest pain could not be elicited. As GCS deteriorated, she was electively intubated followed by a bedside echocardiography. This revealed aneurysm and dissection flap in the ascending aorta (Figure 1). Since dissection flap was detected in the ascending aorta, a carotid doppler ultrasonography was performed immediately. Carotid ultrasound showed dissection flap and thrombus in right common carotid artery (Figure 2) and dissection flap in left common carotid artery (Figure 3). Following stabilization of the patient, contrast-enhanced aortic CT angiography was performed. The patient was diagnosed with type A aortic dissection and further referred to a higher center, where an emergency surgery was performed.

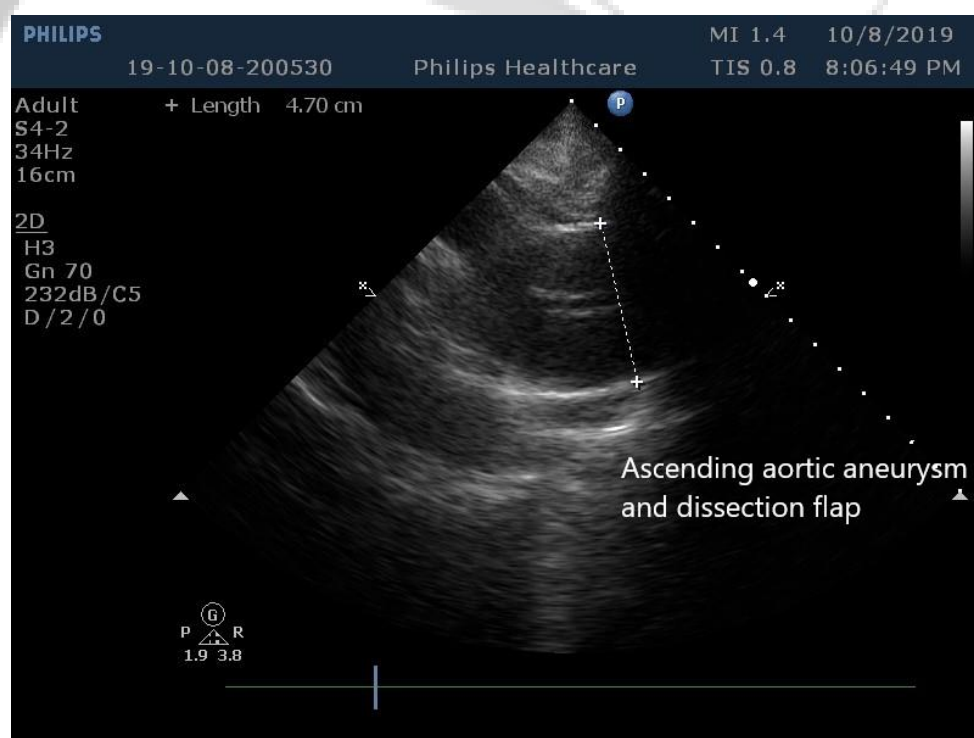


Figure 1: Ascending aortic aneurysm and dissection flap

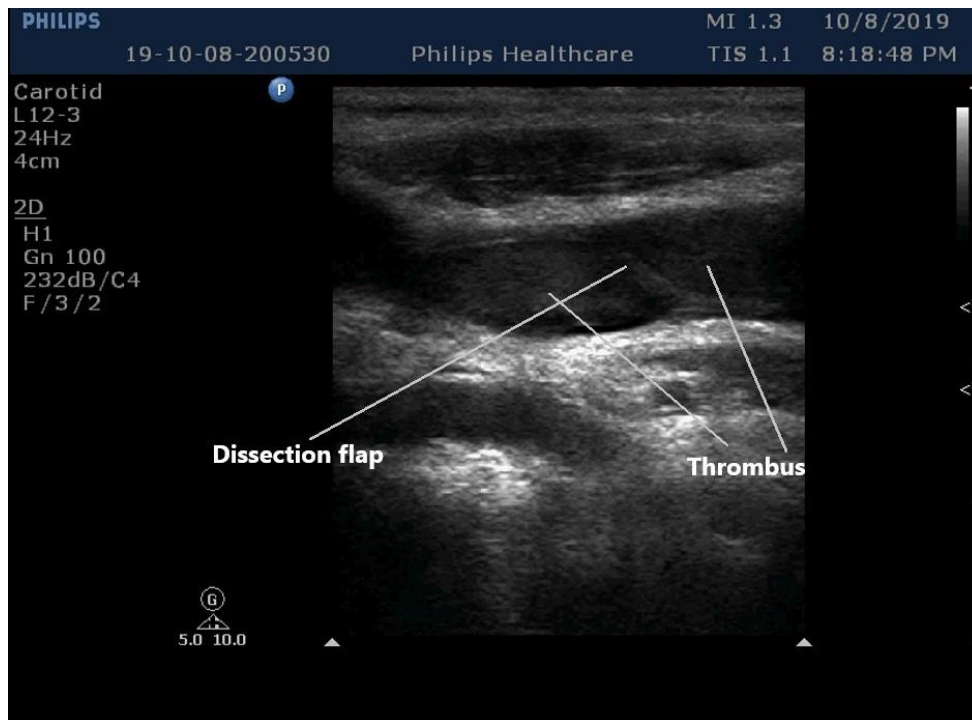


Figure 2: Dissection flap and thrombus in right common carotid artery

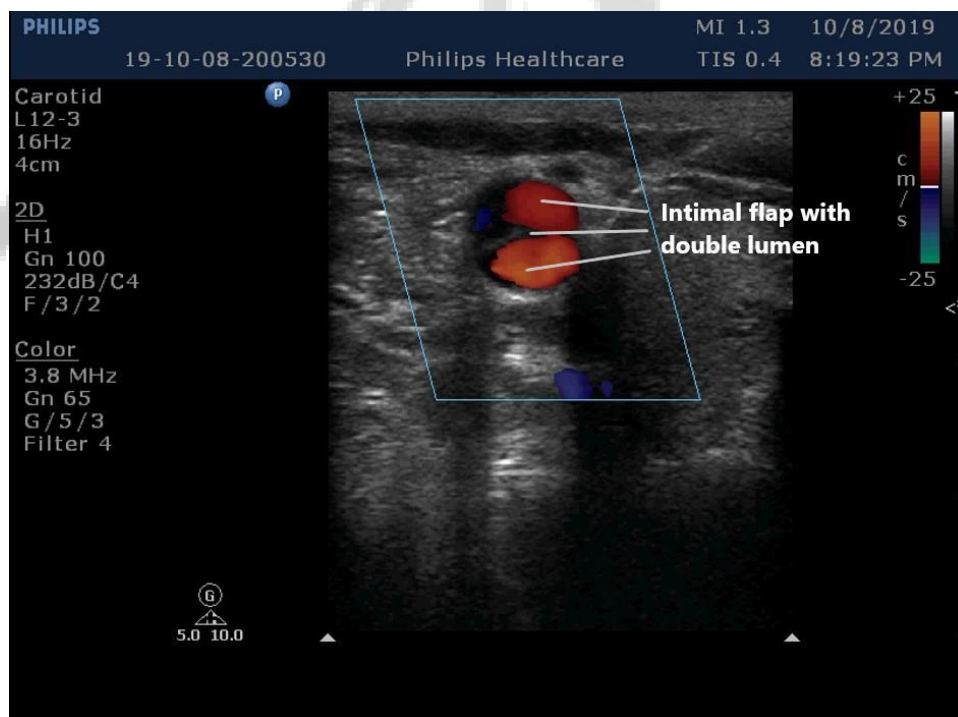


Figure 3: Intimal flap with double lumen in left common carotid artery

3. DISCUSSION

Even though the main symptom in aortic dissection is pain, one-third of patients presenting with ischemic stroke as the primary symptom do not complain of pain. Additionally, decreased level of consciousness, alterations in speech or language may obstruct or prevent the correct expression of this symptom (5, 22). Tomoyuki O. et al. evaluated 226 patients with Stanford type A-AAD in a retrospective

study and detected ischemic stroke in approximately 10% of patients (23). Imamura et al. found that 16 of 98 patients (17%) had no pain. The painless group more frequently had consciousness disturbance or other neurological symptoms and also had more unfavorable outcomes (24).

In The previous studies, TTE has been considered to have a limited value in the diagnosis of acute type A aortic dissection, with a sensitivity of 78-90% and specificity 87-96% (25, 26). However, a study conducted by Cecconi et al. in 2012, where TTE was compared to CT angiography in suspected acute aortic dissection, showed high sensitivity and specificity in patients with optimal image quality (27). In a retrospective analysis performed on 178 patients, ultrasound was found to be as valuable as a computed tomography in the diagnosis of proximal aortic dissection (20). In addition, TTE is of high value in determining aortic valvular dysfunction, pericardial tamponade, and regional wall motion abnormalities (28). Therefore, TTE plays an important role in the emergency evaluation of patients with clinically suspected proximal aortic dissection.

A quick carotid ultrasound evaluation can be useful to help avoid potentially dangerous thrombolysis treatment of AAD patients with stroke (23). In our case, a dissection flap was observed in the bilateral carotid artery in the bedside ultrasound. This evaluation provides important benefits to make the right treatment decisions for the patient.

4. CONCLUSION

Point-of-care Ultrasonography plays an important role, in the initial assessment and management of unstable patients with clinically suspected proximal aortic dissection in the emergency department. The fact that ultrasonography is fast, noninvasive, portable, does not contain radiation and can be applied in unstable patients provides added advantages to emergency physician.

References

1. Woo KM, Schneider JL. High-risk chief complaints I: chest pain--the big three. *Emerg Med Clin North Am.* 2009;27(4):685-x.
2. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA.* 2000;283(7):897-903.
3. Landenhed M, Engström G, Gottsäter A, et al. Risk profiles for aortic dissection and ruptured or surgically treated aneurysms: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(1):e001513. Published 2015 Jan 21.
4. Gaul C, Dietrich W, Erbguth FJ. Neurological symptoms in aortic dissection: a challenge for neurologists. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26(1):1-8.
5. Gaul C, Dietrich W, Friedrich I, Sirch J, Erbguth FJ. Neurological symptoms in type A aortic dissections. *Stroke.* 2007;38(2):292-297.
6. Blanco M, Díez-Tejedor E, Larrea JL, Ramírez U. Neurologic complications of type I aortic dissection. *Acta Neurol Scand.* 1999;99(4):232-235.
7. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur Heart J.* 2015 Nov 1;36(41):2779]. *Eur Heart J.* 2014;35(41):2873-2926.
8. Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest.* 2000;117(5):1271-1278.
9. Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore).* 1958;37(3):217-279.
10. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol.* 1984;53(6):849-855.

11. Fernandes A, Caetano F, Cachulo MC, Gonçalves L. A straightforward stroke? Maybe not: atypical presentation of type A aortic dissection. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2014208491. Published 2015 Jan 6.
12. Seliger C, Turmanidze N, Schmid E, et al. Three cases of stroke in patients with atypical presentation of type a aortic dissection--potential of neurosonography in the early diagnosis of atypical stroke. *Ultraschall Med.* 2011;32(6):619-621.
13. Shiga T, Wajima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2006;166(13):1350-1356.
14. Evangelista A, Rabasa JM, Mosquera VX, et al. Diagnosis, management and mortality in acute aortic syndrome: results of the Spanish Registry of Acute Aortic Syndrome (RESA-II). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(7):602-608.
15. American College of Emergency Physicians. American College of Emergency Physicians. ACEP emergency ultrasound guidelines-2001. *Ann Emerg Med.* 2001;38(4):470-481.
16. Neskovic AN, Hagendorff A, Lancellotti P, et al. Emergency echocardiography: the European Association of Cardiovascular Imaging recommendations. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(1):1-11.
17. Via G, Hussain A, Wells M, et al. International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(7):683.e1-683.e33.
18. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4(1):3-5.
19. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(2):119-182.
20. Sobczyk D, Nycz K. Feasibility and accuracy of bedside transthoracic echocardiography in diagnosis of acute proximal aortic dissection. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015;13:15. Published 2015 Mar 25.
21. Ymanoğlu A, Celebi Ymanoğlu NG, Sogut O. Male With Hypertension. *Ann Emerg Med.* 2016 Nov;68(5):e85-e86.
22. Kowalska-Brozda O, Brozda M. A patient with acute aortic dissection presenting with bilateral stroke - A rare experience. *Neurol Neurochir Pol.* 2015;49(3):197-202.
23. Ohara T, Koga M, Tokuda N, et al. Rapid Identification of Type A Aortic Dissection as a Cause of Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(8):1901-1906.
24. Imamura H, Sekiguchi Y, Iwashita T, et al. Painless acute aortic dissection. - Diagnostic, prognostic and clinical implications.-. *Circ J.* 2011;75(1):59-66.
25. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice [published correction appears in *Eur J Echocardiogr.* 2011 Aug;12(8):642]. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(8):645-658.
26. Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Nicolas V, et al. The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. *N Engl J Med.* 1993;328(1):1-9.
27. Cecconi M, Chirillo F, Costantini C, et al. The role of transthoracic echocardiography in the diagnosis and management of acute type A aortic syndrome. *Am Heart J.* 2012;163(1):112-118.
28. Nienaber CA. The role of imaging in acute aortic syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(1):15-23.

İş Kazaları ve Yaralanmalar: Üçüncü Basamak Bir Hastanenin Klinik Deneyimleri

Assoc.prof.Dr. Metin Yadigaroglu
Samsun University

Özet: Giriş: İş kazaları mortalite ve morbidite nedeni ile önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu çalışmanın amacı iş kazası nedeniyle acil servise başvuran hastaların ve klinik sonuçlarının detaylı incelenmesidir. Yöntem: Retrospektif, tanımlayıcı ve kesitsel olarak yapılan bu çalışmada 1 Ocak 2020 – 1 Ocak 2023 tarihleri arasında iş kazası nedeniyle Samsun Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, iş kazasının mekanizmaları, iş kazasının oluş mevsimi, hastaların yaralanan anatomik bölgeleri, yatış gerektiren klinik durumları, yatırılan klinik ve mortalite gelişip gelişmediği kaydedildi. Bulgular: Çalışmaya 270 hasta dahil edildi. Çalışma dahilindeki hastaların %94.1'i erkek idi. Erkek ve kadınlar arasında yaş ortalamaları açısından fark yoktu. Düşme en sık yaralanma mekanizması idi (%49.3). Ekstremiteler yaralanmaları ise en sık yaralanan anatomik lokalizasyondur (%51.8). İş kazalarının en sık yaz mevsiminde (%33.7) olduğu görüldü. Hastaların %2.6'sında (n=7) mortalite gelişti. Servise yatırılan hiçbir hastada mortalite gelişmediği yoğun bakım tedavisi gereken hastalar içerisinde de mortalite oranının %15.9 olduğu tespit edildi. Sonuç: Bu çalışma ile iş kazalarına bağlı olan yaralanmaların çoğunlukla erkek cinsiyette olduğu, yaz mevsimi içerisinde meydana geldiği, daha sık ortopedik yaralanmaların olduğu ve klinik takip şeklinin sonlanımda önemli olduğunu tespit ettik. Elde edilen verilerin iş güvenliğinin iyileştirilmesi için alınabilecek önlemlerin belirlenmesinde yol gösterici olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Mesleki Yaralanmalar, Acil Servis, Üçüncü Basamak Hastane

Occupational Accidents and Injuries: Clinical Experiences of a Tertiary Hospital

Abstract: Introduction: Occupational accidents are a significant public health problem due to mortality and morbidity. This study aims to examine the patients who applied to the emergency department due to occupational accidents and their clinical outcomes. Methods: In this retrospective, descriptive, and cross-sectional study, patients older than 18 who applied to the emergency service of Samsun University Samsun Training and Research Hospital due to a work accident between January 1, 2020, and January 1, 2023, were included. Data such as the sociodemographic characteristics of the patients, the mechanisms of the accidents, the season of the occupational accident, the month and the period during the day, the injured anatomical regions of the patients, the clinical conditions requiring hospitalization, the hospitalized clinic, and whether mortality has developed or not recorded. Results: Two hundred seventy patients were included in the study. 94.1% of the patients were male. There was no difference in age between men and women. Falling was the most common injury mechanism (49.3%). Extremity injuries were the most frequently injured anatomical location (51.8%). It was observed that occupational accidents occurred most frequently in summer (33.7%). Mortality developed in 2.6% (n=7) of the patients. It was determined that mortality did not develop in any of the patients admitted to the service, and the mortality rate was 15.9% among the patients who required intensive care treatment. Conclusion: In this study, we determined that the injuries due to occupational accidents are primarily male and occur during the summer season, orthopedic injuries occur more frequently, and the clinical follow-up style is essential in the outcome. The data obtained will guide the determination of the measures that can be taken to improve occupational safety.

Keywords: Occupational Injuries, Emergency Medicine, Tertiary Hospital

Introduction

Occupational accidents are a significant public health problem due to mortality and morbidity (1). The low rate of occupational accidents in a country is considered a measure of the development of that country. In addition, if we look at a period other than the COVID-19 Pandemic, it is striking that the rates of work accidents have increased in our country (2).

This study aims to access detailed information about the sociodemographic characteristics of the patients who applied to the emergency department due to occupational accidents, the temporal characteristics of the occupational accidents, the mechanisms of injury, and the outcomes of the patients.

The data obtained will guide the determination of the measures that can be taken to improve occupational safety.

Methods

Study design

In this retrospective, descriptive, and cross-sectional study, the data of patients who applied to the emergency service of Samsun University Samsun Training and Research Hospital due to a work accident between January 1, 2020, and January 1, 2023, were analyzed after the approval of the ethics committee (decision no: SÜKAEK-2023 2/3).

Study population

It was planned to include all patients over 18 who applied to the emergency department due to a work accident. Patients younger than 18 with missing data were excluded from the study.

Data collection

Application forms of the patients included in the study (outpatient, ambulance, etc.), sociodemographic characteristics, mechanisms of the work accident, the season of the work accident, the month and the period during the day, the injured anatomical regions of the patients, the clinical conditions requiring hospitalization, the need for an operation, the length of stay in the hospital, The hospitalized clinic and mortality data were obtained from the hospital information system and recorded.

Outcome measures

The primary endpoint of our study was to define the occupational accidents admitted to the emergency department to determine the time of occurrence, mechanism of occurrence, and outcome.

Statistical analysis

Obtained data were analyzed using the IBM SPSS Statistics 25 package program. Categorical variables are expressed as frequency and percentage. The mean±standard deviation for the numerical variables that fit the normal distribution, the median (minimum-maximum) for the variables that did not fit the normal distribution; Student's t-test was used to compare numerical data with the normal distribution, the Mann-Whitney U test was used to compare data that did not fit. The Chi-square or Fisher's exact test was used to compare categorical data. All statistical tests were two-tailed, and the statistical significance level was accepted as $p < 0.05$ for all analyses.

Results

The study included two hundred seventy patients who met the criteria and whose information could be accessed. 94.1% of the patients included in the study were male. There was no difference in mean age between men and women (**Table 1**).

Table 1. Comparison of mean age by gender

Gender, n (%)	Age, Year (mean±SD)	p
Male, n=254 (94.1)	40.37 ± 11.75	0.275
Female, n=16 (5.9)	43.69 ± 12.09	

The injury mechanism and injured anatomical regions of the patients included in the study are presented in **Table 2**. Falling was the most common injury mechanism (49.3%), followed by penetrating stab wounds (12.2%). Extremity injuries were the most frequently injured anatomical location (51.8%).

Table 2. Injury mechanism and evaluation of injured anatomical regions

Site of injury	n (%)	Injury mechanism	n (%)
Head-neck	35 (13)	Penetrating-sharp object injury	33 (12.2)
Face	2 (0.7)	Blunt object injury	11 (4.1)
Thorax	35 (13)	Fall	133 (49.3)
Abdomen	3 (1.1)	Caught-in-machinery	12 (4.4)
Spine	10 (3.7)	Burn	22 (8.1)
Pelvis	9 (3.3)	Intoxication	5 (1.9)
upper extremity	78 (28.9)	Lifting heavy weight	1 (0.4)
lower extremity	59 (21.9)	Electric	9 (3.3)
Skin	3 (1.1)	In-vehicle traffic accident	28 (10.4)
Multiorgan injury	16 (5.9)	Out-of-vehicle traffic accident	9 (3.3)
Other	15 (5.6)	Other	7 (2.6)
Body	5 (1.9)		

The examination of the temporal processes in which occupational accidents occur is presented in **Table 3**. According to this, it was seen that occupational accidents occurred most frequently in summer (33.7%), most frequently in August (11.5%), and in the evening period after 16:00 during the day (69.6%).

Table 3. Examining the temporal processes in which occupational accidents occur

Time of day, n (%)			
Morning, 08:00-16:00		21 (7.8)	
Evening, 16:00-00:00		188 (69.6)	
Night, 00:00-08:00		61 (22.6)	

Season	n (%)	Month	n (%)
Winter	61 (22.6)	December	12 (4.4)
		January	25 (9.3)
		February	24 (8.9)
Spring	52 (19.3)	March	14 (5.2)
		April	21 (7.8)

Season	n (%)	Month	n (%)
Summer	91 (33.7)	May	17 (6.3)
		June	30 (11.1)
		July	30 (11.1)
		August	31 (11.5)
		September	19 (7)
Autumn	66 (24.4)	October	26 (9.6)
		November	21 (7.8)

It was observed that 9.3% of patients with occupational accidents were discharged from the emergency department, 74.4% were followed up in the service, and 16.3% were in the intensive care unit (**Table 4**). It was determined that the Orthopedics branch was the most frequent hospitalization for both service and intensive care units. In this regard, the branch of orthopedics was followed by the branch of plastic surgery. Mortality developed in 7 (2.6%) of the 270 patients included in the study, and it was found that one of them died in the emergency service. The remaining six died after being admitted to the intensive care unit.

It was determined that the patient who died in the emergency service had multiple trauma from an in-vehicle traffic accident and was brought to the emergency room in cardiac arrest. It was observed that none of the patients developed a need for intensive care after hospitalization.

Table 4. Follow-up patterns and outcomes of patients in the study

Follow-up of patients (n=270)	n (%)
Discharged	25 (9.3)
Admitted to the service	201 (74.4)
General surgery	2 (1)
Thoracic surgery	1 (0.5)
Ophthalmology	2 (1)
Ear, nose throat diseases	1 (0.5)
Neurosurgery	5 (2.5)
Orthopedics	149 (74.1)
Plastic surgery	39 (19.4)
Cardiovascular surgery	2 (1)
Admitted to the intensive care unit	44 (16.3)
Neurosurgery	1 (2.3)
Orthopedics	27 (61.4)
Plastic surgery	15 (34.1)
Mortality in the emergency department	1 (2.3)
Mortality	7 (2.6)

The gender, age, length of hospital stay, and outcome characteristics of the patients according to the hospitalization sites are presented in **Table 5**. Accordingly, it was observed that there was no difference between the patients hospitalized in the service and intensive care unit in terms of gender, age, and length of stay. It was determined that mortality did not develop in any of the patients admitted to the service, and the mortality rate was 15.9% among the patients who required intensive care treatment.

Table 5. Evaluation of patient characteristics and outcomes according to hospitalization site

	Service (n=201)	Intensive care unit (n=44)	p
Gender			
Male	188 (82.1)	41 (17.9)	0.574
Female	13 (81.2)	3 (18.8)	
Age	39.94 ± 11.46	43.39 ± 12.58	0.077
Length of stay	3 (1-29)	3.5 (0-93)	0.173
Mortality(+)	0 (0)	7 (15.9)	<0.001
Mortality (-)	201 (100)	37 (84.1)	

Conclusion

In this study, we determined that the injuries due to occupational accidents are primarily male and occur during the summer season, orthopedic injuries occur more frequently, and the clinical follow-up style is essential in the outcome.

The data obtained will guide the determination of the measures that can be taken to improve occupational safety.

Astım Hastalarında Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri ile Depresyon İlişkisi

Dr. Mufide Arzu Ozkarafaklı

S.B.Ü Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi

Özet: *Astım Hastalarında Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri ile Depresyon İlişkisi Amaç: Astım hastalarında psikolojik faktörler ile hastalığın seyri ve tedavisi arasında korelasyon olduğu bilinmektedir. Hastaların anksiyete ve depresyon düzeyi ile solunum fonksiyon testi parametreleri arasındaki ilişki ise az araştırılmış bir konudur. Metod: Hastanemiz göğüs hastalıkları polikliniğine Ekim 2022- Aralık 2022 tarihleri arasında başvurmuş, en az 2 yıldır astım tanısı olup tarafımızdan takipli 40(%66) kadın 20(%33) erkek hastadan oluşan, BECK depresyon ve BECK anketini cevaplayabilecek eğitim düzeyine sahip, çalışmaya katılmaya gönüllü hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri kaydedildi. Solunum fonksiyon testleri (FEV1%; 1.sn zorlu expiratuvar volüm FVC%; zorlu vital kapasite FEV1/FVC% FEF25-75) ve 6 dakika yürüme testleri (6DYT) yapıldı. Bulgular: Yaş ortalaması 42,47±8,85, vücut kitle indexi ortalama 25,6±2,12, 40 (%66) hasta evli, 41 hasta üniversite mezunu idi. 39 (%65) hasta aktif olarak çalışmaktaydı. 7 (%11) hasta kontrolsüz astım, 19 (%31) hasta kısmi kontrol, 34 (%56) hasta ise tam kontrol altında bulundu. BECK depresyon anketi skoru 21,65±7,12, BECK anksiyete anketi skoru 11,2±3,05 şeklindeydi. 19 (%31) hasta aktif sigara içicisi, 13 (%21) hasta sigarayı bırakmış olarak kaydedildi. SFT parametrelerinde FEV1%73,18±9,34 FVC%95,93±6,95 FEV1/FVC% 77,1±11,4 FEF25-75 %54,73±6,44 ortalama değerler olarak bulundu. 6DYT ortalama 413,63±37,76 metreydi. Cinsiyete göre hasta grupları incelendiğinde FVC %, FEF 25-75 ve 6DYT erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). BECK depresyon skoru kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulundu. BECK depresyon skoru ağırlığına göre solunum testleri ve 6DYT değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde; erkek hastalarda 6DYT değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Erkek hastalarda BECK depresyon değerleri ile 6DYT değerleri arasında orta düzeyde, pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). Sonuç: Astımlı hastalarda solunum fonksiyon testi parametreleri açısından erkek kadın cinsiyet farkı gözlemlenirken, depresyon erkek hastaların solunum fonksiyon parametrelerini ve egzersiz kapasitesini kadın hastalardan daha fazla etkilemektedir.*

Anahtar Kelimeler: *Astım Depresyon Solunum Fonksiyon Testi*

The Relationship between Pulmonary Function Test Parameters and Depression in Asthma Patients

Objective: It is known that there is a correlation between psychological factors and the course and treatment of the disease in asthma patients. The relationship between the anxiety and depression levels of the patients and the pulmonary function test parameters is an under-researched subject.

Method: The study group was consisting of 40 (66%) female and 20 (33%) male patients who applied to the chest diseases outpatient clinic of our hospital between October 2022 and December 2022, who were diagnosed with asthma for at least 2 years, and who had the education level to answer the BECK depression and BECK questionnaire, Patients willing to participate were included in the study. Demographic data of the patients were recorded. Pulmonary function tests (FEV1%; 1 second forced expiratory volume FVC%; forced vital capacity FEV1/FVC% FEF25-75%) and 6-minute walking tests (6MWT) were performed.

Results: Mean age was 42.47 ± 8.85 , mean body mass index was 25.6 ± 2.12 , 40 (66%) patients were married, 41 patients were university graduates. 39 (65%) patients were actively working. 7 (11%) patients had uncontrolled asthma, 19 (31%) patients had partial control, and 34 (56%) patients had full control. The BECK depression questionnaire score was 21.65 ± 7.12 , and the BECK anxiety questionnaire score was 11.2 ± 3.05 . 19 (31%) patients were recorded as active smokers and 13 (21%) patients as quitters. In PFT parameters, mean values of FEV1% 73.18 ± 9.34 FVC $95.93 \pm 6.95\%$ FEV1/FVC 77.1 ± 11.4 FEF25-75 $54.73\% \pm 6.44\%$ were found. The mean 6MWT was 413.63 ± 37.76 meters. When the patient groups were examined according to gender, statistically significant difference was found between FVC %, FEF 25-75 and 6MWT men and women ($p < 0.05$). The BECK depression score was higher in women than in men. When the mean distribution of respiratory tests and 6MWT values according to the weight of BECK depression score is examined; A statistically significant difference was found between the groups in terms of 6MWT values in male patients. A moderate, positive and statistically significant correlation was found between BECK depression values and 6MWT values in male patients ($p < 0.05$). There was no statistically significant correlation between other variables ($p > 0.05$).

Conclusion: While male-female gender difference is observed in terms of pulmonary function test parameters in asthmatic patients, depression affects pulmonary function parameters and exercise capacity of male patients more than female patients.

Introduction

Although the triggering effect of psychological and emotional factors on asthma symptoms has been known for a long time; The relationship between anxiety, depression and the immune system cannot be fully explained (1). Many studies have been conducted showing the correlation between mental illnesses and poor control of asthma (2,3). Although there is great variability in the methodology used in the studies, it has been shown that anxiety and depression are more common in asthmatic patients than in the normal population (4). Depression in patients with asthma is more common than it is seen in chronic diseases that affect the daily activities of patients such as chronic viral hepatitis or rheumatoid arthritis (5,6). As in COPD, women with asthma are more prone to depression than men (7,8). In the 5-year outpatient follow-up of 87 asthma patients, it was shown that anxiety and depression states did not change during this period (9). Asthma control consists of symptoms, signs and pulmonary function test parameters. The correlation between asthma control, anxiety and depression recommended in GINA has been confirmed in many studies (10). In the multivariate analysis performed to detect independent factors in uncontrolled asthma, a significant correlation was found close to cigarette smoking for anxiety and depression (11,12). It has also been shown in many studies that depression reduces adherence to treatment (13,14). Anxiety is seen at rates ranging between 15-50% in asthma, and depression rates varying between 14-41% (15). It has also been reported in many studies that poorly controlled asthma negatively affects quality of life (16).

Method

Consisting of 40 (66%) female and 20 (33%) male patients who applied to the chest diseases outpatient clinic of our hospital between October 2022 and December 2022, were diagnosed with asthma for at least 2 years, were followed by us, had the education level to answer the BECK depression and BECK questionnaire, and volunteered to participate in the study. patients were included in the study. Demographic data of the patients were recorded. Pulmonary function tests (FEV1%; 1 second forced expiratory volume FVC%; forced vital capacity FEV1/FVC% FEF25-75%) and 6-minute walking tests (6MWT) were performed. In the BECK depression questionnaire score, 10-16 was mild, 17-29 moderate, 30-63 severe depression; In the BECK anxiety questionnaire, 16-25 was considered moderate and 26-63 severe anxiety.

Results

The mean age was 42.47 ± 8.85 , mean body mass index was 25.6 ± 2.12 , 40 (66%) patients were married, 41 patients were university graduates. 39 (65%) patients were actively working. 7 (11%) patients had uncontrolled asthma, 19 (31%) patients had partial control, and 34 (56%) patients had full control. The mean BECK depression questionnaire score was 21.65 ± 7.12 , and the BECK anxiety questionnaire mean was 11.2 ± 3.05 . 19 (31%) patients were recorded as active smokers and 13 (21%) patients as quitters. In

PFT parameters, mean values of %FEV₁ 73.18±9.34%FVC 95.93±6.95%FEV₁/FVC 77.1±11.4%FEF₂₅₋₇₅ 54.73±6.44 were found. The 6 Minute Walk Test (6MWT) was 413.63±37.76 meters on average. (Table-1)

Table 1. Demographic characteristics of patients and pulmonary function test parameters

Patients (n)	60
Age (years)	42,47±8,85
Gender (Male/Female)	20/40
Marital status (single/married)	20/40
Education (low/high)	19/41
Occupation (-/+)	21/39
BMI kg/m ² (body mass index)	25,6±2,12
Asthma Control Test	
Uncontrolled <19	7
Controlled 25	34
Partially controlled 20-24	19
BECK Depression Inventory	21,65±7,12
Mild	17
Moderate	26
Severe	17
BECK Anxiety Inventory	11,2±3,05
Normal	52
Moderate Anxiety	8
Reflux (-/+)	26/34
A Rhinitis (-/+)	28/32
Smoking	
Nonsmoker	28
Smoker	19
Ex-smoker	13
Pulmonary Function Test parameters	
%FEV ₁	73,18±9,34
%FVC	95,93±6,95
%FEV ₁ /FVC	77,1±11,4
%FEF ₂₅₋₇₅	54,73±6,44
6 Minutes Walk Test (meters)	413,63±37,76

Demographic characteristics of the patients, BECK anxiety and BECK depression questionnaire scores, pulmonary function test parameters were evaluated according to gender. (Table-2)

Table 2: Characteristics of patients by gender

	MALE	FEMALE		
Age	44,15±8,71	41,63±8,9	-0,958	0,338
Single	7 (35)	13 (32,5)	0,038	0,846
Married	13 (65)	27 (67,5)		
Education	15 (75)	26 (65)	0,616	0,432
Occupation	13 (65)	26 (65)	0,000	1,000
BMI kg/m ² (body mass index)	25,08±1,53	25,86±2,33	-1,264	0,206

	MALE	FEMALE		
Asthma Control Test				
Uncontrolled	2 (10)	5 (12,5)	0,266	0,925
Controlled	11 (55)	23 (57,5)		
Partially controlled	7 (35)	12 (30)		
BECK Depression Inventory	19,5±5,52	22,73±7,64	-1,791	0,073
Mild	7 (35)	10 (25)	4,972	0,083
Moderate	11 (55)	15 (37,5)		
Severe	2 (10)	15 (37,5)		
BECK Anxiety Inventory	11±2,7	11,3±3,24	-0,429	0,668
Normal	18 (90)	34 (85)	0,288	0,707
Moderate Anxiety	2 (10)	6 (15)		
Reflux	8 (40)	26 (65)	3,394	0,065
A Rhinitis	9 (45)	23 (57,5)	0,837	0,360
Smoke				
Nonsmoker	7 (35)	21 (52,5)	1,942	0,404
Smoker	7 (35)	12 (30)		
Ex-smoker	6 (30)	7 (17,5)		
Pulmonary Function Tests				
%FEV1	73,5±4,42	73,03±11,06	-0,410	0,682
%FVC	98,8±7,64	94,5±6,19	-2,276	0,023
%FEV1/FVC	74,5±7,17	78,4±12,9	-1,169	0,242
%FEF25-75	51,55±5,57	56,33±6,31	-2,624	0,009
6 Minutes Walk Test	442,4±37,66	399,25±28,8	-3,739	0,000

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test, Mann Whitney U analysis

When the characteristics of the patients according to gender were examined;

A statistically significant difference was found between the groups in terms of %FVC, %FEF25-75 and 6 Minute Walk Test variables ($p < 0.05$).

There was no statistically significant difference between the groups in terms of other variables ($p > 0.05$).

Pulmonary function test parameters and 6-minute walk test values of the patients were analyzed according to BECK depression and BECK anxiety questionnaire scores (Table-3, Table-4, Table-5).

Table 3: Mean distribution of pulmonary function tests and 6MWT values according to BECK depression severity

	BECK Depression Inventory			X ²	p
	Mild	Moderate	Severe		
%FEV1	74,76±7,2	70,81±8,49	75,24±11,87	1,799	0,407
%FVC	94,82±8,06	97,46±5,97	94,71±7,12	3,563	0,168
%FEV1/FVC	78,94±10,69	74,23±10,68	79,65±12,78	2,387	0,303
%FEF ₂₅₋₇₅	54,29±6,25	55,38±7,21	54,18±5,6	0,278	0,870
6MWT	405,71±22,74	421,31±42,54	409,82±41,64	1,008	0,604
<i>GENDER: Male</i>					
%FEV1	73,71±4,61	72,82±4,42	76,5±4,95	1,499	0,473
%FVC	99,29±6,07	97,36±8,3	105±9,9	0,486	0,784

	BECK Depression Inventory			X ²	p
	Mild	Moderate	Severe		
%FEV1/FVC	74±5,63	75,18±8,76	72,5±2,12	0,027	0,987
%FEF ₂₅₋₇₅	49,57±5,03	51,73±4,76	57,5±10,61	2,951	0,229
6MWT	414,86±23,03	451,55±36,44	488,5±2,12	7,323	0,026
<i>GENDER:Female</i>					
%FEV1	75,5±8,75	69,33±10,45	75,07±12,61	1,675	0,433
%FVC	91,7±8,03	97,53±3,81	93,33±5,81	5,508	0,064
%FEV1/FVC	82,4±12,23	73,53±12,15	80,6±13,35	3,374	0,185
%FEF ₂₅₋₇₅	57,6±4,81	58,07±7,65	53,73±5,11	4,324	0,115
6MWT	399,3±21,33	399,13±32,22	399,33±31,3	0,260	0,878

Kruskal Wallis H analysis

Tablo 4: Mean distribution of respiratory tests and 6MWT values according to BECK anxiety groups

	BECK Anwiety Inventory		Z	p
	Normal	Moderate Anxiety		
%FEV1	73,08±9,33	73,88±10,02	-0,350	0,726
%FVC	96,27±6,44	93,75±9,91	-0,360	0,719
%FEV1/FVC	76,77±11,15	79,25±13,57	-0,675	0,500
%FEF ₂₅₋₇₅	54,81±6,72	54,25±4,53	-0,088	0,930
6DYT	412,58±38,59	420,5±33,26	-0,741	0,459
%FEV1	72,94±4,14	78,5±4,95	-1,598	0,110
%FVC	98,39±7,92	102,5±3,54	-1,077	0,281
%FEV1/FVC	74,28±7,53	76,5±2,12	-0,885	0,376
%FEF ₂₅₋₇₅	51,83±5,81	49±0	-0,634	0,526
6MWT	441,67±38,48	449±41,01	-0,189	0,850
%FEV1	73,15±11,21	72,33±11,15	-0,285	0,775
%FVC	95,15±5,3	90,83±9,7	-1,103	0,270
%FEV1/FVC	78,09±12,56	80,17±15,9	-0,417	0,677
%FEF ₂₅₋₇₅	56,38±6,71	56±3,74	-0,288	0,774
6MWT	397,18±28,85	411±27,91	-0,969	0,333

Mann Whitney U analysis

Tablo 5: Correlation of BECK depression questionnaire scores, BECK anxiety questionnaire scores and 6MWT values with pulmonary function tests

	BECK Depression		BECK Anxiety		6MWT	
	r	p	r	p	r	p
6DYT	0,021	0,876	0,132	0,314	1,000	
%FEV1	0,071	0,591	-0,098	0,455	-0,014	0,913
%FVC	-0,015	0,908	0,041	0,758	0,058	0,660

	BECK Depression		BECK Anxiety		6MWT	
	r	p	r	p	r	p
%FEV1/FVC	0,033	0,804	-0,037	0,778	-0,008	0,949
%FEF25-75	-0,004	0,976	0,028	0,833	-0,187	0,154

GENDER: Male

6MWT	0,465	0,039	-0,024	0,920	1,000	
%FEV1	-0,069	0,772	0,336	0,148	0,372	0,107
%FVC	0,090	0,706	0,389	0,090	-0,178	0,452
%FEV1/FVC	-0,094	0,692	-0,109	0,648	0,406	0,075
%FEF25-75	0,323	0,165	0,056	0,814	0,293	0,210

GENDER: Female

6MWT	0,040	0,805	0,307	0,054	1,000	
%FEV1	0,100	0,538	-0,171	0,291	-0,141	0,386
%FVC	0,037	0,820	-0,107	0,510	-0,087	0,595
%FEV1/FVC	0,016	0,923	-0,032	0,846	-0,004	0,981
%FEF25-75	-0,215	0,183	-0,004	0,982	-0,155	0,340

Pearson correlation

When the mean distribution of pulmonary function tests and 6MWT values according to BECK depression severity were examined;

A statistically significant difference was found between the groups in terms of 6MWT values in male patients. In the Mann Whitney U analysis with Bonferroni correction made to find out which groups the difference originated from;

The 6MWT values of the patients with mild depression were statistically different from the 6MWT values of the patients with moderate and severe depression (Wilcoxon corrected $p < 0.067$).

There was no statistically significant difference between the groups in terms of other variables ($p > 0.05$).

When the mean distribution of pulmonary function tests and 6MWT values according to BECK anxiety groups was examined, no statistically significant difference was found between the groups ($p > 0.05$). A moderate, positive and statistically significant correlation was found between BECK depression values and 6MWT values in male patients ($p < 0.05$).

There was no statistically significant correlation between other variables ($p > 0.05$).

Discussion

Anxiety and depression are strongly associated with asthma (15). It is a well-known fact that the presence of asthma in patients predisposes them to depressive symptoms, as well as the negative effects of emotional stress on asthma (16). Whether the high rates of anxiety and depression in asthmatic patients are a result of the disease or whether there is a genetic transition between asthma and psychiatric disorders is still not fully explained (17). In addition, studies have shown that depression is a risk factor for morbidity and mortality in patients with asthma (18). In our study, the rates of anxiety and depression seen in patients with asthma were found to be similar to the rates in previous studies (19). In our study, a significant difference was found between male and female asthmatic patients in terms of pulmonary function test parameters and 6MWT. When the patients were examined separately in terms of gender according to BECK depression and BECK anxiety scores, no significant difference was found between them. When the correlation between FEV1%, FVC%, FEV1%/FVC%, FEF25-75%, 6MWT values of the patients according to the anxiety and depression scores was examined, no significant correlation was found. Contrary to our findings, in the study of Krommydas et al., there was a negative correlation between the presence of depression-related symptoms in patients with asthma and FEV1%, FVC%, and FEV1%/FVC values, while no similar correlation was found with patients with anxiety (20). In the past studies, different results were reported in terms of the relationship between pulmonary function test parameters and depressive symptoms in asthmatics due to possible methodological differences (21). Studies have shown that an increase in hospital and emergency admissions, being adversely affected in

working life, and restriction in physical activity are associated with psychiatric disorders even in patients with mild asthma, and this is higher than in other chronic diseases such as diabetes (22). Bearing in mind that the depressive state of patients with asthma also impairs their compliance with treatment, it is important to evaluate the patients in this respect during their outpatient clinic controls and to include the necessary approaches in the process.

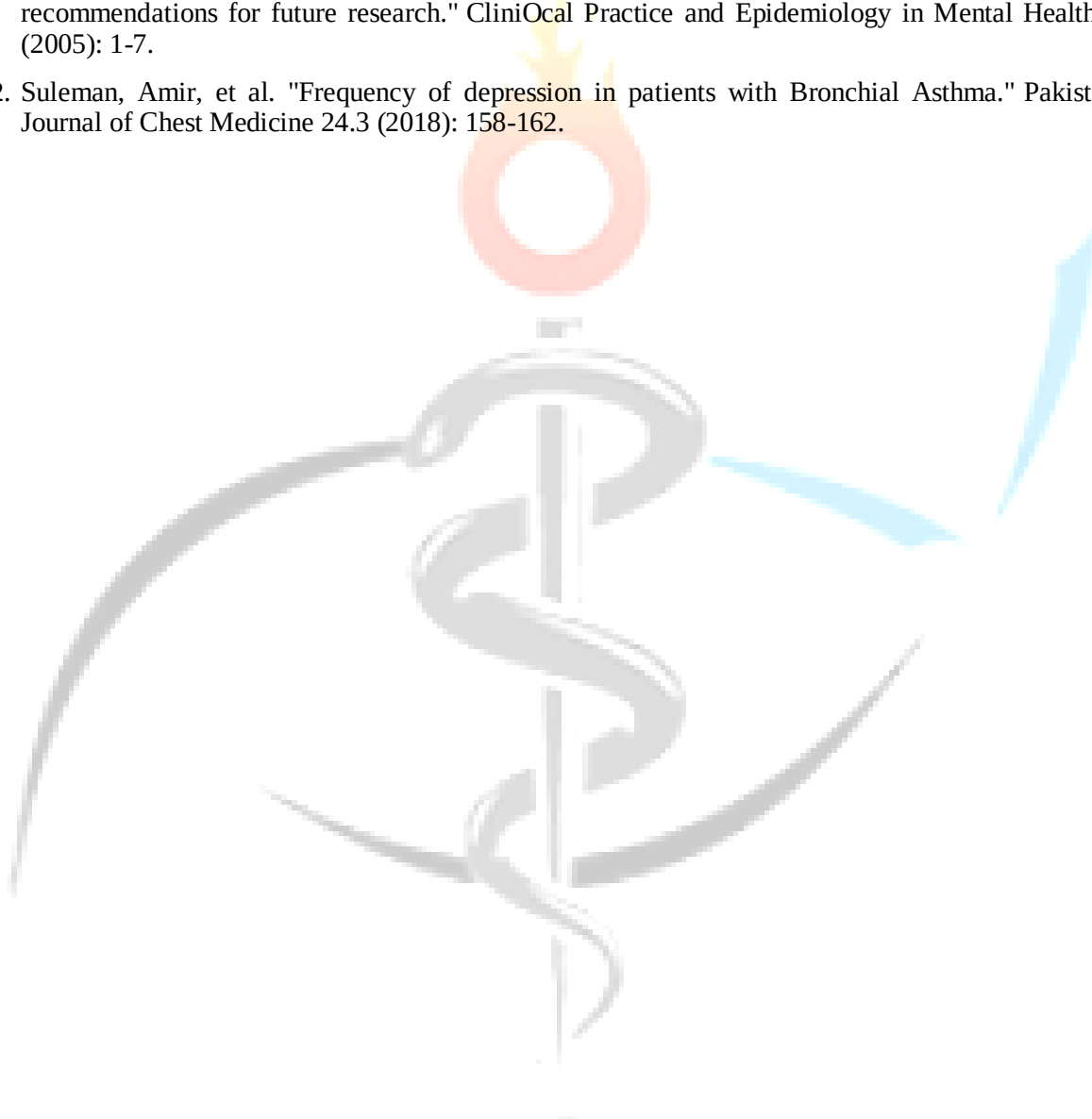
Conclusion

Although the rates of depression and anxiety are high in asthmatic patients, there is a need for prospective studies with a larger number of patients, considering that different factors may also be effective in relation to pulmonary function tests and exercise capacity.

References

1. Bender BG. Risk taking, depression, adherence, and symptom control in adolescents and young adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:953–957.
2. Di Marco F, Verga M, Santus P, et al. Close correlation between anxiety, depression, and asthma control. *Respir Med* 2009; 104:22–28.
3. Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, et al. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest* 2006; 130:1039–1047.
4. Hasler G, Gergen PJ, Kleinbaum DG, et al. Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1224–1230.
5. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; 127:1205–1211.
6. Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respir Med* 2005; 99:1152–1159.
7. Scott KM, Von Korff M, Ormel J, et al. Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29:123–133.
8. Centanni S, Di Marco F, Castagna F, et al. Psychological issues in the treatment of asthmatic patients. *Respir Med* 2000; 94:742–749.
9. Cordina M, Fenech AG, Vassallo J, et al. Anxiety and the management of asthma in an adult outpatient population. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3:227–233.
10. National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organisation. NHLBI/WHO workshop report: global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication 02-3659. Bethesda, MD. www.ginasthma.com.
11. Kullowatz A, Kannies F, Dahme B, et al. Association of depression and anxiety with healthcare use and quality of life in asthma patients. *Respir Med* 2007; 101:638–644.
12. Fernandes L, Fonseca J, Martins S, et al. Association of anxiety with asthma: subjective and objective outcome measures. *Psychosomatics* 2010; 51:39–46.
13. Deshmukh VM, Toelle BG, Usherwood T, et al. The association of comorbid anxiety and depression with asthma-related quality of life and symptom perception in adults. *Respirology* 2008; 13:695–702.
14. Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8:899–904.
15. P.M. Yellowlees, R.S. Kalucy. Psychological aspects of asthma and the consequent research implications *Chest*, 97 (1990), pp. 628–634.
16. A.J. Woolcock, C.R. Jenkins. Management of asthma: a decreasing role for bronchodilators *Mod Med S A*, 16 (1991), pp. 73–99.

17. I.R. Bell, M.L. Jasnoski, J. Kajan, D.S. King Depression and allergies: a survey of a non-clinical population *Psychother Psychosom*, 55 (1991), pp. 24-31
18. J.R. Wright, M. Rodriguez, S. Cohen Review of psychosocial stress and asthma: an intergrated biopsychosocial approach, *Thorax*, 53 (1998), pp. 1066-1074
19. Pietras T, Panek M, Witusik A, et al. Analysis of the correlation between level of anxiety, intensity of depression and bronchial asthma control. *Post Dermatol Alergol* 2011;28:15–22.
20. Krommydas, Georgios C., et al. "Depression and pulmonary function in outpatients with asthma." *Respiratory medicine* 98.3 (2004): 220-224.
21. Polski, Melissa, and Ian Wilson. "Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research." *CliniOcal Practice and Epidemiology in Mental Health* 1 (2005): 1-7.
22. Suleman, Amir, et al. "Frequency of depression in patients with Bronchial Asthma." *Pakistan Journal of Chest Medicine* 24.3 (2018): 158-162.



Intraoperative Anesthetic Management Tips for Heart Failure Patients

Dr. Öğretim Üyesi Hakan Gökalg Taş
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Abstract: Introduction Heart failure (HF) is a frequent clinical condition characterized by symptoms (such as dyspnea, exhaustion, or edema) caused by a structural or functional heart problem that impairs one or both ventricles' capacity to pump at a normal pressure. Patients with American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) stages C and D HF are included in this criteria [1]. In the perioperative phase, patients with chronic heart failure or those at risk for heart failure may develop acute heart failure [2,3]. In this review, we'll go over monitoring and anesthetic management for patients with heart failure undergoing noncardiac surgery, as well as some tips. General Considerations During surgery, HF patients are more likely to develop acute HF, hypotension, hypertension, and arrhythmias. The stress reaction to surgery, changes in intravascular volume (eg, blood loss and other fluid shifts), and the impact of anesthetic drugs and other medicines are all possible causes of these hemodynamic abnormalities [4,5]. Management of general anesthesia Induction - Etomidate: Etomidate is beneficial in HF patients with hemodynamic instability since it has less hemodynamic adverse effects [21]. -Ketamine: Ketamine may be used to induce anesthesia in patients who are hypotensive or who are at risk of developing hypotension during induction owing to hypovolemia, bleeding, sepsis, or severe cardiovascular compromise. By raising sympathetic tone, ketamine raises blood pressure (BP), heart rate (HR), and cardiac output (CO) [22,23]. -Propofol: If propofol is used for induction, utilize smaller dosages (e.g., 1 to 2 mg/kg) and provide bolus injections more slowly [24]. Maintenance Inhalation anesthetics or a total intravenous anesthetic (TIVA) approach, or a mix of volatile and intravenous drugs, can be used to maintain general anesthesia [11]. Conclusion As a result, operations for patients with heart failure have distinct dynamics and have a greater morbidity and death rate than surgeries for healthy people. We wanted to include some critical facts in our post that we believe is vital to remember.

Keywords: Anesthesia, Heart Failure, Management, General Anesthesia, Surgery

1. Introduction

Heart failure (HF) is a frequent clinical condition characterized by symptoms (such as dyspnea, exhaustion, or edema) caused by a structural or functional heart problem that impairs one or both ventricles' capacity to pump at a normal pressure. Patients with American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) stages C and D HF are included in this criteria ¹. In the perioperative phase, patients with chronic heart failure or those at risk for heart failure may develop acute heart failure ^{2,3}.

In this review, we'll go over monitoring and anesthetic management for patients with heart failure undergoing noncardiac surgery, as well as some tips.

2. General Considerations

During surgery, HF patients are more likely to develop acute HF, hypotension, hypertension, and arrhythmias. The stress reaction to surgery, changes in intravascular volume (eg, blood loss and other fluid shifts), and the impact of anesthetic drugs and other medicines are all possible causes of these hemodynamic abnormalities ^{4,5}.

Individuals with chronic HF have a higher risk of death during major operations than patients with

coronary artery disease (CAD) or none of these illnesses ⁶.

HF is also an independent risk factor for morbidity and death in minor operations ³.

Patients with new-onset, worsening, or acutely decompensated HF are most vulnerable to perioperative morbidity and mortality ⁷.

3. Monitoring

3.1. Electrocardiography

To diagnose myocardial ischemia and/or arrhythmias, all patients must undergo continuous electrocardiography (ECG) monitoring. In the detection of ST-segment changes, computerized ST-segment trending outperforms visual clinical interpretation, and multiple-lead monitoring is more sensitive than single-lead monitoring ⁸⁻¹⁰.

Despite the limitations of ECG monitoring's sensitivity, intraoperative and postoperative ST-segment alterations are linked to cardiac morbidity and death in patients at high risk of myocardial ischemia after noncardiac surgery ¹¹.

3.2. Intra-arterial catheter

For the early diagnosis of intraoperative hypotension, direct arterial blood pressure monitoring outperforms indirect monitoring approaches ¹².

3.3. Central venous catheter

Although central venous pressure (CVP) is a poor predictor of fluid response, it can give additional information about intravascular volume status ^{13,14}.

3.4. Pulmonary artery catheter

It is not suggested to use a pulmonary artery catheter (PAC) to identify myocardial ischemia ^{11,15}. When compared to ECG or transesophageal echocardiographic monitoring, intraoperative changes in pulmonary artery pressure, especially wedge pressure, are poor predictors of myocardial ischemia ¹⁶.

3.5. Transesophageal echocardiography

In high-risk patients, such as those having major surgery, continuous intraoperative transesophageal echocardiography (TEE) monitoring may be effective in detecting new regional wall motion anomalies ¹⁷. TEE monitoring has a better sensitivity than ECG or PAC monitoring for diagnosing myocardial ischemia ^{18,19}.

4. Anesthetic Considerations

The process of selecting an anesthetic approach for patients with HF is similar to that for other patients, with the surgical procedure's needs and the patient's preferences guiding the decision ¹¹.

4.1. Management of neuraxial anesthesia

Hypotension may develop due to preload reduction as a result of neuraxial anesthesia. Instead of quick or large volume loading, alpha1 receptor agonists or direct/indirect sympathomimetics should be administered if hypotension occurs without indications of severe hypovolemia ²⁰.

4.2. Management of general anesthesia

4.2.1. Induction

-Etomidate: Etomidate is beneficial in HF patients with hemodynamic instability since it has less hemodynamic adverse effects ²¹.

-Ketamine: Ketamine may be used to induce anesthesia in patients who are hypotensive or who are at risk of developing hypotension during induction owing to hypovolemia, bleeding, sepsis, or severe cardiovascular compromise. By raising sympathetic tone, ketamine raises blood pressure (BP), heart rate (HR), and cardiac output (CO) ^{22,23}.

-Propofol: If propofol is used for induction, utilize smaller dosages (e.g., 1 to 2 mg/kg) and provide

bolus injections more slowly²⁴.

4.2.2. Maintenance

Inhalation anesthetics or a total intravenous anesthetic (TIVA) approach, or a mix of volatile and intravenous drugs, can be used to maintain general anesthesia¹¹.

5. Conclusion

As a result, operations for patients with heart failure have distinct dynamics and have a greater morbidity and death rate than surgeries for healthy people. We wanted to include some critical facts in our post that we believe is vital to remember.

6. References

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. Oct 15 2013;128(16):e240-327. doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8776
2. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. Apr 2008;108(4):559-67. doi:10.1097/ALN.0b013e31816725ef
3. van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation*. Jul 19 2011;124(3):289-96. doi:10.1161/circulationaha.110.011130
4. Mangano DT, Hollenberg M, Fegert G, et al. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery--I: Incidence and severity during the 4 day perioperative period. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Journal of the American College of Cardiology*. Mar 15 1991;17(4):843-50. doi:10.1016/0735-1097(91)90863-5
5. Udelsman R, Norton JA, Jelenich SE, et al. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. May 1987;64(5):986-94. doi:10.1210/jcem-64-5-986
6. Hernandez AF, Whellan DJ, Stroud S, Sun JL, O'Connor CM, Jollis JG. Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. Oct 6 2004;44(7):1446-53. doi:10.1016/j.jacc.2004.06.059
7. Fleisher LA, Eagle KA. Clinical practice. Lowering cardiac risk in noncardiac surgery. *The New England journal of medicine*. Dec 6 2001;345(23):1677-82. doi:10.1056/NEJMc002842
8. Ellis JE, Shah MN, Briller JE, Roizen MF, Aronson S, Feinstein SB. A comparison of methods for the detection of myocardial ischemia during noncardiac surgery: automated ST-segment analysis systems, electrocardiography, and transesophageal echocardiography. *Anesthesia and analgesia*. Nov 1992;75(5):764-72. doi:10.1213/00000539-199211000-00020
9. Leung JM, Voskanyan A, Bellows WH, Pastor D. Automated electrocardiograph ST segment trending monitors: accuracy in detecting myocardial ischemia. *Anesthesia and analgesia*. Jul 1998;87(1):4-10. doi:10.1097/00000539-199807000-00003
10. Slogoff S, Keats AS, David Y, Igo SR. Incidence of perioperative myocardial ischemia detected by different electrocardiographic systems. *Anesthesiology*. Dec 1990;73(6):1074-81. doi:10.1097/00000542-199012000-00003
11. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force

on Practice Guidelines. *Circulation*. Dec 9 2014;130(24):2215-45. doi:10.1161/cir.000000000000105

12. Cockings JG, Webb RK, Klepper ID, Currie M, Morgan C. The Australian Incident Monitoring Study. Blood pressure monitoring--applications and limitations: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesthesia and intensive care*. Oct 1993;21(5):565-9. doi:10.1177/0310057x9302100512
13. Mark JB. Central venous pressure monitoring: clinical insights beyond the numbers. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. Apr 1991;5(2):163-73. doi:10.1016/1053-0770(91)90333-o
14. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Critical care medicine*. Jul 2013;41(7):1774-81. doi:10.1097/CCM.0b013e31828a25fd
15. Kristensen SD, Knuuti J. New ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *European heart journal*. Sep 14 2014;35(35):2344-5. doi:10.1093/eurheartj/ehu285
16. van Daele ME, Sutherland GR, Mitchell MM, et al. Do changes in pulmonary capillary wedge pressure adequately reflect myocardial ischemia during anesthesia? A correlative preoperative hemodynamic, electrocardiographic, and transesophageal echocardiographic study. *Circulation*. Mar 1990;81(3):865-71. doi:10.1161/01.cir.81.3.865
17. Mark JB. Multimodal detection of perioperative myocardial ischemia. *Texas Heart Institute journal*. 2005;32(4):461-6.
18. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *European heart journal*. Nov 2009;30(22):2769-812. doi:10.1093/eurheartj/ehp337
19. Smith JS, Cahalan MK, Benefiel DJ, et al. Intraoperative detection of myocardial ischemia in high-risk patients: electrocardiography versus two-dimensional transesophageal echocardiography. *Circulation*. Nov 1985;72(5):1015-21. doi:10.1161/01.cir.72.5.1015
20. Holte K, Foss NB, Svensén C, Lund C, Madsen JL, Kehlet H. Epidural anesthesia, hypotension, and changes in intravascular volume. *Anesthesiology*. Feb 2004;100(2):281-6. doi:10.1097/00000542-200402000-00016
21. Das S, Forrest K, Howell S. General anaesthesia in elderly patients with cardiovascular disorders: choice of anaesthetic agent. *Drugs & aging*. Apr 1 2010;27(4):265-82. doi:10.2165/11534990-000000000-00000
22. Pandit JJA, Medicine IC. Intravenous anaesthetic agents. 2008;9(4):154-159.
23. Morris C, Perris A, Klein J, Mahoney P. Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? *Anaesthesia*. May 2009;64(5):532-9. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05835.x
24. Bovill JG. Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. Mar 2006;10(1):43-8. doi:10.1177/108925320601000108

İskemik Ventriküler Taşikardi Hastalarında Yeniden Ablasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Uzman Dr. Metin Okşul¹, Prof.Dr. Hikmet Yorgun¹, Prof.Dr. Kudret Aytemir¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

*Corresponding author: Metin Okşul

Özet: Giriş: Ventriküler aritmiler (VA) iskemik kardiyomiyopati hastalarında ani kardiyak ölümün önde gelen nedenidir. Bu hastalarda implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörler (İCD) ventriküler taşikardi (VT) ve ventriküler fibrilasyon(VF) epizodlarını sonlandırarak ani kardiyak ölümün engellenmesi amacıyla kullanılan etkin bir tedavi yöntemidir. Ancak İCD şoklamaları mortaliteyi artırır ve yaşam kalitesini ciddi oranda azaltır. Bununla beraber her zaman ani kardiyak ölümü engellemez. Bu hasta grubunda VT kateter ablasyonu önemli bir alternatiftir ve VT sıklığını anlamlı derecede azaltmaktadır. Buna rağmen ablasyon sonrası hastaların bir kısmında rekürrens gelişmektedir ve tekrar ablasyon ihtiyacı doğabilmektedir. Amaç: Bu çalışma ile amacımız merkezimizde iskemik kardiyomiyopati (İKMP) nedeni ile VT ablasyonu yapılan ve sonrasında rekürrens geliştiği için tekrar (re-do) ablasyon yapılan hastalar ile sadece 1 kez ablasyon yapılan hastaların klinik özelliklerinin ve sonuçlarının değerlendirilmesidir. Yöntem: Çalışmaya merkezimizde 01.06.2014-30.11.2018 tarihleri arasında VT kateter ablasyonu yapılan iskemik KMP hastaları dahil edildi. Bu hastalar tek sefer ablasyon yapılan ve rekürrens nedeni ile en az 2 kez ablasyon yapılan hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların bazal karakteristik özellikleri, işlem karakteristikleri ve sonuçları karşılaştırıldı. Sonuçlar: Çalışmaya toplamda 128 hasta dahil edildi. Bunların 105'ine sadece 1 kere; 23'üne en az 2 kere ablasyon yapıldı. Tekrar ablasyon yapılanlarda yapılmayanlara kıyasla elektriksel fırtına olanların oranı yüksek saptandı (%65,2'ye karşı %35,2; $p=0,010$). Tekrar ablasyon yapılanlarda yatışta en az 2 antiaritmik ilaç kullanan hastaların oranı (%43,5 karşı %11,4; $p=0,001$) yüksek saptandı. Tekrar ablasyon yapılanlarda yapılmayanlara kıyasla sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) daha düşük saptandı ($26,6\pm 7,1$ karşı $30,3\pm 7,0$; $p=0,020$). Tekrar ablasyon yapılan hastalarda yapılmayanlara göre ilk işlem sırasında klinik VT indüklenen hasta oranı (%52,2 karşı %29,5; $p=0,050$) daha yüksek saptandı, VT ile ilgili diğer bazal karakteristiklerin dağılımı anlamlı farklılık göstermedi. Tekrar ablasyon yapılan ve yapılmayan hastalarda mortalite dağılımları anlamlı farklılık göstermedi. Tartışma: İskemik KMP hastalarında ventriküler aritmiler ani kardiyak ölümün en sık nedenidir ve bu hastaları ani kardiyak ölümden korumanın en etkin yöntemlerinden biri İCD implantasyonudur. İCD şoklamaları ani kardiyak ölümü engellemekle beraber mortaliteyi artırır ve bu şoklamalar ağırlı olduğu için hastaların yaşam kalitesinde ciddi azalmaya sebep olabilir. Antiaritmik ilaçlar hem yan etkileri nedeni ile hem de VT epizodlarını engellemedeki sınırlılıkları nedeniyle bütün hastalarda etkin değildir. VT kateter ablasyonu bu hastalarda önemli bir alternatif tedavi modalitesidir. VT ablasyonu sonrası rekürrens nadir değildir ve tekrar ablasyon ihtiyacı doğabilmektedir. Bu hastalarda tekrar ablasyon güvenli bir yaklaşımdır ve rekürrens gelişen hastalarda düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Ani Kardiyak Ölüm, Ablasyon, Ventriküler Aritmi, Rekürrens, Yeniden Ablasyon

Evaluation of Re-do Ablation Results in Patients with Ischemic Ventricular Tachycardia: Single Center Experience

Abstract: Purpose: The aim of this study is to evaluate the outcomes of ventricular tachycardia (VT) radiofrequency catheter ablation in patients with ischemic cardiomyopathy and comparing the outcomes in patients with single catheter ablation procedure and patients with re-do ablation due to VT recurrence. Material and Methods: All of the patients who underwent VT catheter ablation between 01.06.2014 and 30.11.2018 were enrolled. Outcomes

were compared between the patients without VT recurrence after index catheter ablation and patients underwent re-do catheter ablation due to VT recurrence. Data including baseline characteristics, laboratory parameters, echocardiographic measurements and procedural characteristics were obtained from the electronic database of the hospital. Results: A total of 128 patients were included. 23 patients underwent re-do catheter ablation while recurrence did not occur in remaining 105 cases after index catheter ablation. Electrical storm was more frequent in patients with re-do ablation than counterparts (65.2% vs. 35.2%; $p=0.010$). Left ventricular ejection fraction was distinctly lower in patients with re-do catheter ablation ($26.6 \pm 7.1\%$ vs. $30.3 \pm 7.0\%$; $p=0.020$). The frequency of inducibility of clinical VT in index catheter ablation was higher in patients with recurrent VT than cases without recurrence (52.2% vs. 29.5%; $p=0.050$). Other baseline characteristics were similar between the two groups. All-cause mortality rates during follow-up was not different in the two arms. Conclusion: Catheter ablation is an effective treatment modality in patients with ischemic cardiomyopathy and drug-refractory VTs. VT recurrence is not rare after catheter ablation and re-do ablation procedures might be needed. Re-do catheter ablation is safe and should be considered in cases with recurrent VT episodes.

Keywords: Sudden cardiac death, ablation, ventricular arrhythmia, recurrence, re-do ablation

1. GİRİŞ

İskemik kardiyomiyopati (İKMP) öyküsü olan hastalarda skara bağlı gelişen ventriküler aritmiler bu hasta grubunda ani kardiyak ölümün en sık sebeplerinden biridir. İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatörler (İCD) iskemik kardiyomiyopatiye bağlı ventriküler taşikardi (VT) gelişen hastalarda VT ataklarının etkin bir şekilde sonlandırılmasını sağlayarak hastaları ani kardiyak ölümden korur. Bunun yanında hastalarda tekrarlayan İCD şokları ağırlı olmaları nedeni ile hastaların yaşam kalitesini azaltır. Ayrıca tekrarlayan İCD şoklarının hem mortaliteyi arttırdığı hem de kalp yetmezliğini kötüleştirdiği gösterilmiştir. Bu hastalarda VT kateter ablasyonunun etkili ve güvenli bir tedavi olduğu gösterilmiştir.^{1,2} VT ablasyonu sonrası rekürrens nadir değildir ve bu hastaların bir kısmına tekrar (re-do) ablasyon yapma gerekliliği doğabilmektedir. Yeniden ablasyon prosedürlerinin etkinliği ve güvenliği ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır.³ Bu çalışma ile amacımız rekürrens sonrası yeniden ablasyon yapılan hastaların sadece bir kez ablasyon yapılan hastalara göre klinik özelliklerini ve işlem sonuçlarını değerlendirmektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlandı. Çalışmaya merkezimizde 01.06.2014-30.11.2018 tarihleri arasında tekrarlayan VT atakları nedeni ile ablasyon yapılan hastalar dahil edildi. Hastalar ilk işlem sonrası rekürrens gelişen ve tekrar ablasyonu kabul edip en az 1 kez daha ablasyon yapılan hastalar 1. grup (yeniden ablasyon) ; sadece 1 kez ablasyon yapılan hastalar 2. grup olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışmanın sonlanım noktaları olarak hastaların takiplerinde sürekli VT atağı gelişimi, implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörü (İCD) olan hastaların VT'ye tedavi öyküsü, hastane içi, erken ve geç mortalite oranları ve peri-prosedürel komplikasyonlar değerlendirildi.

Tablo 1. Tekrar ablasyon yapılan ve yapılmayan hastalarda demografik özellikler

Değişkenler	Tekrar Ablasyon		p
	Var n=23	Yok n=105	
Cinsiyet			
Kadın	-	8 (7,6)	0,373
Erkek	23 (100,0)	97 (92,4)	
Yaş (yıl)	63±9	66±10	0,202
VKİ (kg/m ²)	27,1±3,4	27,2±3,5	0,976
Hipertansiyon	15 (65,2)	78 (74,3)	0,440
DM	5 (21,7)	30 (28,6)	0,611
AF	9 (39,1)	32 (30,5)	0,463
KOAH	2 (8,7)	19 (18,1)	0,429
KBH	6 (26,1)	25 (23,8)	0,793
NHYA >2	4 (17,4)	26 (24,8)	0,591
Kardiyak cerrahi öyküsü	13 (56,5)	59 (56,2)	0,999
AVR	1 (4,3)	-	0,402

Değişkenler	Tekrar Ablasyon		p
	Var n=23	Yok n=105	
MVR	1 (4,3)	3 (2,9)	0,999
Revaskülarizasyon öyküsü			
CABG	39 (37,1)	6 (26,1)	0,603
PKG	45 (42,9)	12 (52,2)	
CABG ve PKG	21 (20,0)	5 (21,7)	
Cihaz varlığı			
Yok	2 (8,7)	9 (8,6)	0,999
ICD	17 (73,9)	76 (72,4)	
CRT-D	4 (17,4)	20 (19,0)	
ICD Endikasyonu			
Primer	18 (85,7)	89 (92,7)	0,543
Sekonder	3 (14,3)	7 (7,3)	
Elektriksel fırtına	15 (65,2)	37 (35,2)	0,010*

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, AF: Atrial fibrilasyon, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, NYHA: New York Heart Association, PKG: Perkütan Koroner Girişim, CABG: Koroner Arter Baypass Greft Cerrahisi, AVR: Aort Kapak Replasmanı, MVR: Mitral Kapak Replasmanı, ICD: İmplant Edilebilir Kardiyoverter-Defibrilatör, CRT-D: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi – Defibrilatör,

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Tablo 2. Tekrar ablasyon yapılan ve yapılmayan hastalarda ekokardiyografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı

Değişkenler	Tekrar Ablasyon		p
	Var n=23	Yok n=105	
SolV EF (%)	26,6±7,1	30,3±7,0	0,020*
<30	2(8,7)	13(12,4)	0,104
30-40	4(17,4)	35(33,3)	
>40	17(73,9)	57(54,3)	
SolV DSC (mm)	66,2±11,5	63,3±7,7	0,266
Sol atrium çapı (mm)	44,0±7,4	45,0±6,3	0,541
sPAB (mmHg)	40,0±14,5	38,4±12,2	0,578
Hemoglobin (g/L)	13,7±2,1	13,6±1,9	0,923
Serum kreatinin (mg/dL)	1 (0,7-3,3)	1,1 (0,6-3,6)	0,617
GFR (ml dakika/1.73m ²)	76,3±25,4	71,8±22,8	0,287
BNP düzeyi (pg/mL)	258 (15-2197)	321 (10-4517)	0,347

Kısaltmalar: SolV EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, SolV DSC: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, MY: Mitral Yetmezlik, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, BNP: Beyin Natriüretik Peptit

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

2.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve MedCalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Elektriksel fırtına ile ilişkili bulunan olası risk faktörleri arasından bağımsızöngördürücülerinin tespiti için çok değişkenli lojistik regresyon modeli kullanıldı. Rekürrens ve mortalite üzerine etkili olası risk faktörlerinin tespitinde tek değişkenli Cox regresyon analizi kullanıldı ve anlamlı bulunan olası risk faktörleri çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilerek bağımsız öngördürücüler saptandı. Tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler ölüm için SolV EF düzeyineait kestirim değeri ROC eğrisi ile analiz edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 128 iskemik kardiyomiyopati hastası dahil edildi. Bu hastaların 105'ine sadece 1 kez 23'üne en az 2 kez ablasyon yapıldı. Tekrar ablasyon yapılan 23 hastanın hepsi erkekti. Tekrar ablasyon yapılmayan hastaların 97'si erkek; 8'i kadındı. Tekrar ablasyon yapılanlarda yapılmayanlara kıyasla elektriksel fırtına olanların oranı yüksek saptandı (%65,2'ye karşı %35,2; $p=0,010$). Yaş, cinsiyet gibi diğer demografik özellikler ve komorbiditeler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1). Tekrar ablasyon yapılanlarda yapılmayanlara kıyasla sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) daha düşük saptandı ($26,6 \pm 7,1$ karşı $30,3 \pm 7,0$; $p=0,020$), diğer ekokardiyografik ve laboratuvar bulgularının anlamlı farklılık göstermediği saptandı (Tablo 2). Tekrar ablasyon yapılan hastalarda yapılmayanlara göre ilk işlem sırasında klinik VT indüklenen hasta oranı (%52,2 karşı %29,5; $p=0,050$) daha yüksek saptandı, VT ile ilgili diğer bazal karakteristiklerin dağılımı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 3). Tekrar ablasyon yapılanlar hastalarda yapılmayan hastalara kıyasla ilk işlem sonrası cihaz terapisi alan hasta oranı (%95,7 karşı %20; $p<0,001$), ATP oranı (%78,3 karşı %17,1; $p<0,001$), şok oranı (%82,6 karşı %12,4; $p<0,001$) ve ortanca şok sayısı (2 karşı 1; $p=0,024$) yüksek saptandı. Tekrar ablasyon yapılan ve yapılmayan hastalarda hastane içi mortalite, 30 günlük mortalite, 1 yıllık mortalite, kardiyovasküler mortalite ve izlem süresince tüm nedenlere bağlı mortalite açısından istatistiksel olarak fark bulunamadı (Tablo 4).

Tablo 3. Tekrar ablasyon yapılan ve yapılmayan hastalarda VT ile ilgili bazal karakteristik bulguların dağılımı

Değişkenler	Tekrar Ablasyon		p
	Var n=23	Yok n=105	
İndüklenen VT sayısı			
Yok	11 (47,8)	73 (69,5)	0,144
1	8 (34,8)	22 (21,0)	
2	2 (8,7)	5 (4,8)	
≥ 3	2 (8,7)	5 (4,8)	
Taşikardi siklus uzunluğu (ortanca)	290 (244-460)	320 (225-550)	0,308
İlk işlemde klinik VT indüklenmesi	12 (52,2)	31 (29,5)	0,050*
İlk işlemde klinik olmayan VT indüklenmesi	4 (17,4)	9 (8,6)	0,249

Kısaltmalar: VT: Ventriküler Taşikardi, HR: Hazard Ratio, GA: Güven aralığı

4. TARTIŞMA

Ventriküler aritmiler (VA), tüm dünya'da ani kardiyak ölümün önemli nedenlerinden biridir. Geçirilmiş miyokard infarktüsüne (MI) bağlı uzun vadede gelişen en önemli komplikasyonlardan biri ventriküler skar gelişimi ve buna bağlı olarak ventriküler aritmi gelişimidir. Her ne kadar dens skar dokusu elektriksel iletim için engel oluştursa da, infarkt dokusunda kalan canlı miyositlerde ileti yavaşlayarak reentri için potansiyel anatomik substrat oluşturur. VT, hemodimiyi bozmadan gelişebileceği gibi, dolaşım kollapsı, kardiyak arrest ve sonunda ölümle de sonuçlanabilen bir klinik tabloya yol açabilmektedir¹⁻³.

Güncel Kılavuzlar, ani kardiyak arrestten sağ kurtulan veya sürekli VT veya VF gelişen hastalarda sekonder koruma amaçlı; EF≤%35 olan hasta grubunda ise primer koruma amaçlı implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (İCD) implantasyonunu önermektedir.⁴ Hayat kurtarıcı bir tedavi olmakla beraber, bu hasta grubunda İCD şoklamaları ağırlıdır ve hastaların yaşam kalitesini ciddi oranda azaltmaktadır. Yine İCD şoku alan hastaların, şok almayan hastalara oranla mortalite ve morbiditesinin arttığı gösterilmiştir.⁵ Dahası bu hasta grubunun yaklaşık %3-7'sinde İCD'lerin hastaları ani kardiyak ölümden korumadığı gösterilmiştir.⁶ Güncel kılavuzlar halihazırda medikal tedavinin etkili olmadığı, tolere edilemediği veya istenmediği hasta grubunda VT'nin kateter ablasyonunu önermektedir.⁷

Tablo 4. Tekrar ablasyon yapılan ve yapılmayan hastalarda sonlanım bulguları

Değişkenler	Tekrar Ablasyon		P
	Var n=23	Yok n=105	
Sağkalım			
Hastane içi mortalite	-	4 (3,8)	0,772
İlk 30 günde mortalite	-	6 (5,7)	0,529
İlk 1 yılda mortalite	3 (13,0)	18 (17,1)	0,865
KV mortalite	6 (26,1)	22 (21,0)	0,794
Tüm nedenlere bağlı mortalite	7 (30,4)	32 (30,5)	0,999

Kısaltmalar: ATP: Anti Taşikardi Pacing, KV: Kardiyovasküler, HR: Hazard Ratio, GA: Güven aralığı

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

VT kateter ablasyonunun, medikal tedaviye dirençli sürekli VT'si olan hastalarda medikal tedaviye ek olarak uygulandığında ventriküler aritmi sıklığını ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.⁸ SMASH-VT çalışması, iskemik kardiyomiyopatisi olan hastalarda kateter ablasyonunun medikal tedaviye üstünlüğünü araştıran ilk randomize kontrollü çalışmadır ve bu çalışmaya 64 hasta alınmıştır. Çalışma sonunda ortalama 22 aylık takip periyodunda kateter ablasyonunun medikal tedaviye göre İCD terapilerini azalttığı gösterilmiştir. Fakat bu çalışma sonucuna göre iki hasta grubunda mortalite açısından bir fark görülmemiştir.⁹ VTACH çalışması da Avrupa'dan 16 merkezin dahil olduğu diğer bir prospektif çalışmadır. Bu çalışmaya iskemik kardiyomiyopatisi öyküsü olan ve stabil VT atakları olan 110 hasta, sadece İCD ve İCD ye ek olarak kateter ablasyonu olmak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Bu çalışma sonucunda da VT'nin kateter ablasyonunun, sürekli VT ataklarını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.¹⁰ Bu bilgiler ışığında özellikle son yıllarda iskemik dilate kardiyomiyopati (İDKMP) olan hastalarda VT ablasyonu daha yaygın olarak yapılmaktadır. Bütün bunlara rağmen VT ablasyonu her zaman küratif bir tedavi değildir ve hastaların bir kısmında rekürrens gelişmekte, uygun olan hastalarda yeniden (re-do) ablasyon gerekebilmektedir.^{3,11}

Yeniden ablasyon prosedürleri, ilk ablasyon işlemlerine göre daha uzundur, daha az tolere edilen VT'leri hedeflemektedir.¹¹ Bizim çalışmamızda yeniden ablasyon yapılan ve yapılmayan hastalar arasında izlemde mortalite ve komplikasyon açısından fark görülmemiştir. Bu da ilk VT ablasyonu sonrası

rekürrens gelişen hastalarda yeniden ablasyonun güvenli bir yaklaşım olduğunu ve ikinci ablasyon konusunda istekli olan hasta grubunda düşünülmesi gerektiğini gösteren bir bulgu olabilir. Tzou ve arkadaşları³ tarafından yapılan ve 12 merkezin dahil edildiği bir çalışmada VT'siz sağkalım (%70,9 ila %75,6, P = 0,001) ve genel sağkalım (%85,1 ila %88,5, P = 0,003), yeniden ablasyon yapılanlarda daha düşük saptanmıştır. Ek olarak 2 defa yeniden ablasyona ihtiyacı olan hastaların yalnızca 1 defa yeniden ablasyonun gerekli olduğu hastalara kıyasla rekürrens VT riski daha yüksek olarak belirlenmiştir.³Yeniden ablasyon yapılan hastalarda yüksek rekürrens oranının nedeninin, hedeflenen VT'lerin sayısı ve özelliklerinin yanı sıra alta yatan substrat farklılıkları ile işleme bağlı karakteristiklerden kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca sözü edilen çalışmaya hem iskemik hem de non-iskemik VT hastaları dahil edilmiştir ve bu durum sonuçları etkilemiş olabilir. Araştırmamızda ölen ve sağ kalan hastalarda rekürrens oranları farklılık göstermemiş ve her iki grupta da rekürrens oranı %30'un üzerinde gözlenmiştir. Ayrıca yeniden ablasyon yapılan ve yapılmayan hastalarda mortalite oranı da %30 civarındadır. Bununla beraber bizim çalışmamızda rekürrens gelişen hastaların tümüne çeşitli nedenlerden dolayı(hasta isteği, şok sıklığı vb) yeniden ablasyon yapılmamıştır. Eğer rekürrens gelişen bütün hastalara yeniden ablasyon yapılmış olsaydı sonuçlar daha farklı olabilirdi. Ablasyondan sonraki 1 yıl içerisinde rekürrens VT varlığı, sağkalımın öngörülmesi açısından önemlidir. Tzou ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların yarısı non-iskemik kardiyomiyopati hastaları olmasına karşın komplikasyon oranları araştırmamızla uyumluluk göstermiştir. Araştırmamızda yeniden ablasyon yapılanlarda komplikasyon oranı %8,7 iken tek ablasyon yapılanlarda %3,8 idi fakat fark istatistiksel anlamlılık göstermedi. Tzou ve ark. tarafından yapılan çalışmada yeniden ablasyon yapılanların komplikasyon oranı %5,1 olarak saptanmıştır.³ Bu çalışmada komplikasyonların çoğunluğu majör komplikasyondur.

5. SONUÇ

İskemik KMP'si olup tedaviye dirençli sık VT atakları veya uygun İCD şoklamaları olan hastalarda VT'nin kateter ablasyonu VT sıklığını ve şok sayısını anlamlı derecede azalmaktadır ve güncel kılavuzlar tarafından önerilmektedir. Başarılı ablasyona rağmen bile VT rekürrensi nadir değildir ve bu hastalarda yeniden (re-do) ablasyon prosedürleri gerekebilmektedir. Yeniden ablasyon prosedürleri ilk ablasyon ile karşılaştırıldıklarında güvenlidir ve ilk ablasyon sonrası rekürrens gelişen hastalarda düşünülmalıdır.

6. KAYNAKÇA

1. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262. PMID: 36017572.
2. Willems S, Tilz RR, Steven D, et al. BERLIN VT Investigators. Preventive or Deferred Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Defibrillator (BERLIN VT): A Multicenter Randomized Trial. Circulation. 2020 Mar 31;141(13):1057-1067. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043400. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32000514.
3. Tzou WS, Tung R, Frankel DS, et al. Outcomes after repeat ablation of ventricular tachycardia in structural heart disease: An analysis from the International VT Ablation Center Collaborative Group. Heart Rhythm. 2017 Jul;14(7):991-997. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.03.008. Epub 2017 May 12. PMID: 28506710.
4. Gupta A, Harrington M, Albert CM, et al. Myocardial Scar But Not Ischemia Is Associated With Defibrillator Shocks and Sudden Cardiac Death in Stable Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. JACC Clin Electrophysiol. 2018 Sep;4(9):1200-1210. doi: 10.1016/j.jacep.2018.06.002. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30236394; PMCID: PMC6201241.
5. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. N Engl J Med. 2008 Sep 4;359(10):1009-17. doi: 10.1056/NEJMoa071098. PMID: 18768944; PMCID: PMC2922510.

6. Anderson KP. Sudden cardiac death unresponsive to implantable defibrillator therapy: an urgent target for clinicians, industry and government. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005 Nov;14(2):71-8. doi: 10.1007/s10840-005-4547-9. PMID: 16374553.
7. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018 Sep 25;138(13):e272-e391. doi: 10.1161/CIR.0000000000000549. Erratum in: *Circulation*. 2018 Sep 25;138(13):e419-e420. PMID: 29084731.
8. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med*. 2016 Jul 14;375(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1513614. Epub 2016 May 5. PMID: 27149033.
9. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2657-65. doi: 10.1056/NEJMoa065457. PMID: 18160685; PMCID: PMC2390777.
10. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, et al. VTACH study group. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Jan 2;375(9708):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61755-4. PMID: 20109864.
11. Tokuda M, Kojodjojo P, Tung S, et al. Characteristics of Clinical and Induced Ventricular Tachycardia Throughout Multiple Ablation Procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Jan;27(1):88-94. doi: 10.1111/jce.12873. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26519347.

Mediastinal Kitlelerde Kronik Öksürüğün Değerlendirilmesi**Uzman Dr. Gülhan Ayhan Albayrak***Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet: Amaç: Mediastinal kitleler; benign lezyonlardan maligniteye kadar geniş bir histopatolojik spektrumu kapsar. Bu patolojilere kronik öksürük de eşlik edebilir. Bu çalışmanın amacı, daha önce mediastinal malignitesi olmayan hastalarda mediastinal kitlelerin ve kronik öksürüğün etiyolojisini ve oluşumunu aydınlatmaktır. Gereçler ve Yöntem: Bu araştırma kapsamında 01/01/2022 ile 31/12/2022 tarihleri arasında kurumumuza kronik öksürük şikayeti ile başvurmuş olan ve mediastinal kitle saptanan toplam 40 hasta Retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik ve klinik verileri kaydedildi. Bireyler yaş, cinsiyet ve sigara içme öyküsü, tanısal işlemler, tanıları, tedavileri ve izlem sonuçları yönünden değerlendirildi. Tanı için akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi bulguları (BT), F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET – CT) bulguları ve histopatolojik veriler değerlendirildi. Bulgular: Hastalardan 1' nin patolojik verilerine ulaşılamadığından çalışmaya alınmadı. Çalışmaya %56,4'ü (22) erkek ve %43,6'sı (17) kadın toplam 39 hasta dahil edilmiştir. Olguların yaş ortalaması 50±16 yıl olup yaş aralığı 20 ila 80 arasında idi. Olguların %92,3'ünde (36) öksürük ve %84,6'sında (33) sırt ağrısı şikayeti vardı. Akciğer grafisinde 25 hastada mediastinal genişleme, 7 hastada hiler dolgunluk saptandı. Toraks BT' de 26 olguda mediastinal lenfadenopati (LAP), 8 olguda timüs lezyonları saptandı. PET-CT' de; 2 olgunun timüs lezyonu FDG pozitif, 15 olgunun mediastinal LAP FDG pozitif iken diğerleri FDG tutulumu negatifti. Olguların %41'i (16) benign LAP, %25,6'sı (10) timoma, %12,8'i (5) sarkoidoz, %15,4'ü (6) kanser metastazı ve %2,6'sı (1) lenfoma ve lenfoid hiperplazi tanısı almıştır. Tanı alan hastalara uygulanan tedavi yöntemlerinin dağılımı incelendiğinde; %61,5'inin (24) takip edilmesi uygun görülürken, %7,7'sine (3) cerrahi tedavi, %12,8'ine (5) medikal tedavi ve %17,9'una (7) ise kemoterapi ve radyoterapi yapılması uygun görülmüştür. Sonuç: Mediastinal kitleler çoğu zaman tesadüfen radyografik incelemelerde saptanabilir. Trakea veya ana bronşlara bası veya invazyona bağlı olarak öksürük, sırt ağrısı ve nefes darlığı görülebilir. Bu nedenle klinisyenler öksürük şikayetlerinin ve mediastinal kitlelerin etyolojik araştırmasında ayırıcı tanı için radyolojik görüntüleri incelemeye zaman ayırmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mediastinal Kitle, Öksürük, Lenfadenopati, Florodeoksiglukoz, Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

Evaluation of Persistent Cough in Mediastinal Masses

Abstract: Background: Mediastinal masses cover a wide histopathological spectrum from benign to malignant nature. Chronic cough may accompany these pathologies. The aim of this study was to elucidate the etiology and occurrence of mediastinal masses and chronic cough in patients who did not have any previous mediastinal malignancies. Materials & Method: A total of 39 patients who applied to our institution between 01/01/2022 and 31/12/2022 with an existing mediastinal mass in the mediastinum were retrospectively analyzed. Individuals were interpreted in terms of age, gender and smoking history. Chest X-ray, computerized tomography findings (CT), F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography-computerized tomography (PET – CT) findings, and histopathological data were evaluated for diagnosis. Results: A total of 39 patients, 56.4% (22) male and cases was 50±16 years, 92.3% (36) of the cases had cough and 84.6% (33) had back pain. Chest X-ray; mediastinal enlargement in 25 patients and hilar fullness in 7 patients. In thorax CT, mediastinal lymphadenopathy (LAP) was detected in 26 cases and thymus lesions were detected in 8 cases. In PET-CT; The thymus lesion of 2 cases was FDG positive, 15 cases were mediastinal LAP FDG positive, 16 had benign LAP, 10 thymoma, 5 sarcoidosis, 6 cancer metastasis, and 1 were diagnosed with lymphoma and lymphoid hyperplasia. When the distribution of

treatment methods applied to the diagnosed patients is examined; While 24 were found to be followed up, 3 had surgical treatment, 5 medical treatment and 7 chemotherapy and chemotherapy. Radiotherapy was considered appropriate Conclusion: Cough and shortness of breath may be seen due to compression or invasion of the trachea or main bronchi. Most of the time, mediastinal masses can be detected incidentally on radiographic examinations. Therefore, clinicians should spare some time to review the radiological images in the etiological investigation of cough complaints and mediastinal masses for differential diagnoses.

Keywords: Mediastinal Mass, Cough, Lymphadenopathy, Fluorodeoxyglucose, Positron Emission Tomography-Computerized Tomography

Abbreviations

CT	: computerized tomography
DG	: Direct radiography
FDG	: fluorodeoxyglucose
LAP	: lymphadenopathy
MRI	: magnetic resonance imaging
PET	: positron emission tomography
RIA	: radioimmune assay
VCSS	: vena cava superior syndrome

Introduction

A wide range of neoplastic masses, cystic lesions, and infective diseases can occur in the mediastinum due to the presence of numerous different structures of organs and tissues. While 80% of mediastinal masses are secondary masses, primary masses are 20%. Although primary mediastinal masses can be seen in all age groups, they are more common in the 20 – 30 age group. The incidence has been reported as 4 – 9/10.000. Every tumor or cyst originating from the mediastinum has an origin in the mediastinum. It has been reported that 54 – 57% of the lesions are located in the anterior mediastinum, 9.5 – 20% in the middle and 26 – 33.4% in the posterior mediastinum (1).

Radiological imaging methods have an important role in the diagnosis of mediastinal pathologies, in the planning of treatment, and in post-treatment follow-up. Direct radiography (DG) is usually the first imaging method used in cases with suspected mediastinal pathology and bidirectional imaging is recommended. When the lesion is detected by DG, the localization of the lesion, diagnostic imaging characteristics, and its relationship with the surrounding structures should be further evaluated via computerized tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Positron emission tomography-computed tomography (PET – CT) provides information about the metabolic activity of lesions and is used in the differentiation of malignant and benign, recurrent or residual lesions after treatment, and in follow-up. Although mediastinal lesions are present in many patients on direct X-ray, their sensitivity is low in diagnosis and defining the spread (2, 3).

The incidence of symptoms in mediastinal tumors varies between 63 – 93%. Symptoms are often non-specific. The clinic presentation of the patients differs depending on the structure of the lesion, its localization, compression or invasion of neighboring organs, or side effects of the endocrine system. The most common symptoms can be elaborated as chest pain, cough, and shortness of breath. There is a strong relationship between symptoms and malignancy. The pain usually occurs as a result of the invasion of the malignant tumor into the surrounding tissues. In addition, recurrent respiratory tract infections, stridor, hoarseness, hemoptysis, dysphagia, fever, sweating, back pain, upper extremity pain, nausea-vomiting, horner's syndrome, vena cava superior syndrome (VCSS), pleural effusion, paraplegia, diaphragmatic hernia, weight loss, and neck mass are observed (3).

Mediastinal masses cover a wide histopathological spectrum from benign to malignant nature. Chronic cough may accompany these pathologies. The aim of this study was to elucidate the etiology and occurrence of mediastinal masses and chronic cough in patients who did not have any previous

mediastinal malignancies.

Results

Within the scope of the study, a total of 39 patients, 56.4% (22 people) male and 43.6% (17 people) female, were included in the evaluation. The age range of the patients ranged from 20 to 80, with a mean age of 50. When the complaints of the patients who applied to the clinic were examined, it was seen that 92.3% (36 people) had cough and 84.6% (33 people) had back pain. Other symptoms were dyspnea with 33.3% (13 people), chest pain with 12.8% (5 people), difficulty in swallowing with 5.1% (2 people), and voice with 2.6% (1 person). has been hoarse. It was determined that 41% (16 people) of the patients were smoking, 15.4% (6 people) quit smoking and 43.6% (17 people) did not smoke. Demographic findings of the patients are given in Table-1.

The distribution of chest X-ray, thorax CT and PET-CT results of 39 patients included in the evaluation is given in Table 2. When the table is examined; According to the results of chest X-ray, hilar fullness was observed in 17.9% (7 people) and mediastinal enlargement in 64.1% (25 people). According to thorax CT results, mediastinal LAP was seen in 66.7% (26 people), thymus lesion in 20.5% (8 people), and mediastinal LAP and thymus lesion in 12.8% (5 people). According to PET-CT results of the patients, 5.1% (2 people) had positive thymus lesion, and 38.5% (15 people) had positive mediastinal LAP.

The distribution of diagnosis and treatment methods according to the results of imaging methods is given in Table 3. When the table is examined; 41% (16 people) of the patients had benign LAP, 25.6% (10 people) thymoma, 12.8% (5 people) sarcoidosis, 15.4% (6 people) cancer metastasis, and % 2.6 of them (1 person) were diagnosed with lymphoma and lymphoid hyperplasia. When the distribution of treatment methods applied to the diagnosed patients is examined; While 61.5% (24 people) were deemed appropriate to follow, 7.7% (3 people) had surgical treatment, 12.8% (5 people) had medical treatment and 17.9% (7 people)), chemotherapy and radiotherapy were deemed appropriate.

The distribution of diagnosis and treatment methods according to the PET-CT results of the patients is given in Table 4. When the table is examined; Of the 6 patients whose PET-CT results were negative for Thymus, 5 were diagnosed as Thymoma and 1 as Benign Lap. While 80% (4 people) of the patients diagnosed with thymoma were not treated, surgical treatment was applied to 20% (1 person). No treatment was initiated in a patient with a benign diagnosis. All of the thymus-positive patients were diagnosed with thymoma and surgical treatment was applied to all of them. While 11 of the patients with negative mediastinal PET-CT results were diagnosed as benign LAP and treatment was not started, chemotherapy+radiotherapy was applied to one patient diagnosed with cancer. Sarcoidosis and cancer metastasis were diagnosed in 5 of 15 patients with mediastinal positivity, benign LAP in 3 each, and lymphoma and lymphoid hyperplasia in one patient. Chemotherapy+radiotherapy treatment was administered to all patients diagnosed with cancer metastasis and lymphoma, while medical treatment was not applied to patients with sarcoidosis and patients with benign LAP and lymphoid hyperplasia were not treated. While mediastinal and thymus negative PET-CT results were diagnosed in 3 patients, thymoma was diagnosed in 3 patients and benign LAP was diagnosed in one patient, none of the patients were treated.

Statistical Method

Patient data collected within the scope of the study were analyzed with the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) package program. Frequency and percentage for categorical data, mean and standard deviation for continuous data were given as descriptive values.

Discussion

The most common lesions in the mediastinum are generally metastasis/spread of cancers, especially lung cancer (*small cell lung cancer, squamous cell cancer, etc.*) to the lymph nodes. Lymph node cancer, which we call lymph, is a common tumor in the mediastinum. It is frequently seen in granulomatous diseases (*such as tuberculosis, and sarcoidosis*). In fact, tumors arising directly from mediastinal tissues are rare, around 20% and 80% are secondary. Thymomas (*thymus tumors*) in the anterior mediastinum are common. In the posterior mediastinum, benign tumors originating from the nerves are most common

while germ cell tumors are common in young men (1, 4).

These small lesions/masses/tumors are found incidentally because they do not cause symptoms when they are small. The symptoms are usually non-specific. The clinical features of the patients differ depending on the structure of the lesion, its localization, compression or invasion of neighboring organs or side effects of the endocrine system. The most common symptoms are; pain, cough, shortness of breath, swelling of the face and neck, and the veins becoming prominent (4).

Since the mediastinum consists mainly of solid organs, it is suitable for sonographic examination. Immunohistochemical application of monoclonal antibody techniques and electron microscopy. Ultrastructural evaluation of cells with the technique contributed to the increase in the accuracy of histological diagnosis. With the RIA (*radioimmune assay*) technique, the diagnosis can be made by measuring the different substances secreted by the tumors. It can be used in the evaluation of treatment and recurrence. In previous literature, symptoms are encountered between 60 – 65%. There is a strong correlation between symptoms and malignancy (5).

Conclusion

Cough and shortness of breath may be seen due to compression or invasion of the trachea or main bronchi. Most of the time, mediastinal masses can be detected incidentally on radiographic examinations. Therefore, clinicians should spare some time to review the radiological images in the etiological investigation of cough complaints and mediastinal masses for differential diagnoses.

Acknowledgments

Funding

There is no specific funding related to this research.

Editorial Support

The editorial support of this article has been conducted by QA Executive Consultancy, Ozan Batigun MD, MBA in 2023. www.QAexecutiveconsultancy.com

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Declaration

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Ethics committee approval has been granted from our institution and informed consent has been obtained from all participants.

References

1. Archer JM, Ahuja J, Strange CD, Shroff GS, Gladish GW, Sabloff BS, Truong MT. Pearls and pitfalls in imaging of mediastinal masses. *Semin Ultrasound CT MR*. 2022 Jun;43(3):257-266. doi: 10.1053/j.sult.2022.02.008. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35688536.
2. Viscuso M, Livi V, Cancellieri A, Paioli D, Magnini D, Leoncini F, Richeldi L, Trisolini R. Ultrasound-guided needle aspiration biopsy of isolated anterior mediastinal masses. *Pulmonology*. 2022 Nov 10; S2531-0437(22)00256-2. doi: 10.1016/j.pulmoe.2022.10.007. Epub ahead of print. PMID: 36372728.
3. Landrian K, Davidson KR. Carinal Compression from Primary Mediastinal Germ Cell Tumor. *Cureus*. 2022 Sep 16;14(9): e29227. doi: 10.7759/cureus.29227. PMID: 36277523; PMCID: PMC9578506.
4. Conci N, Grilli G, Dall'Olio FG. Principles of medical and oncological management of giant masses of the mediastinum: a narrative review. *Mediastinum*. 2022 Dec 25; 6:35. doi: 10.21037/med-21-54. PMID: 36582971; PMCID: PMC9792870.

5. Parekh M, Balasubramanya R. Chest and Mediastinal Imaging. 2022 Oct 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32644571.

TABLES & FIGURES

| 433

Table 1. Distribution of the patient's demographic (age, gender, symptoms, smoking status) findings of the patients.

Variables (N=39)	n (%) or mean $\pm$SS
<u>Age (years)</u>	50 $\pm$ 16
<50 years	18 (46,2)
$\geq$ 50 years	21 (53,8)
<u>Gender</u>	
Male	22 (56,4)
Female	17 (43,6)
<u>Symptoms</u>	
Cough	36 (92,3)
hoarseness	1 (2,6)
Back pain	33 (84,6)
Shortness of breath	13 (33,3)
difficulty swallowing	2 (5,1)
chest pain	5 (12,8)
<u>Smoking Status</u>	
Smoker	16 (41)
Quit smoking	6 (15,4)
Non-smoker	17 (43,6)

Table 2. Radiological (Lung X-ray findings, Thorax CT findings, PET-CT) findings of the patients

Radiological (N=39)	n (%)
<u>Lung X-ray findings</u>	
Normal	7 (17,9)
Hilar Fullness	7 (17,9)
Mediastinal Expansion	25 (64,1)
<u>Thorax CT findings</u>	
Mediastinal LAP	26 (66,7)
Thymus lesion	8 (20,5)
Thymus lesion and mediastinal LAP	5 (12,8)

Radiological (N=39)	n (%)
PET- CT findings	
Thymus Negative	6 (15,4)
Thymus Positive	2 (5,1)
Mediastinal Negative	12 (30,8)
Mediastinal Positive	15 (38,5)
Mediastinal ve Thymus Negative	4 (10,3)

Table 3. Distribution of diagnosis, treatment, and follow-up findings of patients

Variables (N=39)	n (%)
DIAGNOSIS	
Thymoma	10 (25,6)
Benign LAP	16 (41)
Sarcoidosis	5 (12,8)
Lymphoma	1 (2,6)
Lymphoid Hyperplasia	1 (2,6)
Cancer Metastasis	6 (15,4)
RESULTS	
Follow-up	24 (61,5)
Surgery Treatment	3 (7,7)
Medical Treatment	5 (12,8)
KT+RT	7 (17,9)

Table 4. Distribution of Diagnosis and Treatment Methods According to PET-CT Results of Patients

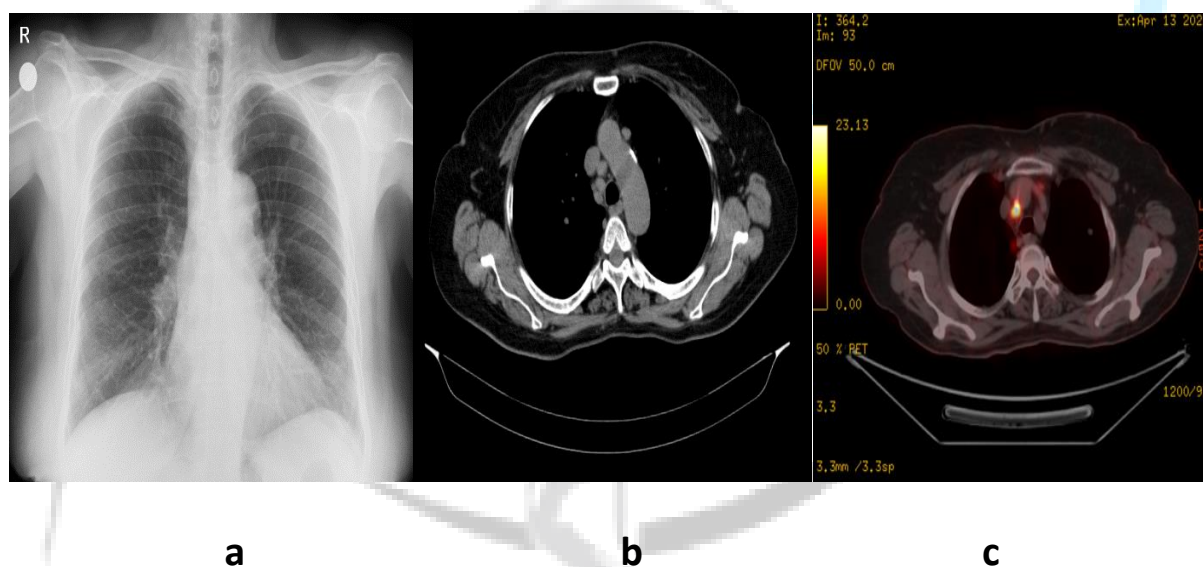
PET-CT	Diagnosis	RESULTS				
		Total	Follow-up	Surgery Treatment	Medical Treatment	KT+RT
Thymus FDGNegative	Thymoma	5	4 (80)	1 (20)	0 (0)	0 (0)
	Benign LAP	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thymus FDG Positive	Thymoma	2	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
	Benign LAP	11	11 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Cancer Metastasis	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
	Thymoma	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Mediastinal Positive	Benign LAP	3	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Sarcoidosis	5	0 (0)	0 (0)	5 (100)	0 (0)
	Lymphoma	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
	Lymphoid hyperplasia	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Cancer Metastasis	5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (100)
Mediastinal ve Thymus Negative	Thymoma	3	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Benign LAP	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

FIGURES

Figure 1: A view from the chest radiograph of the patients.

- A section with hilar fullness from the chest X-ray findings of the patients
- A section from the mediastinal window view with mediastinal LAP
- A section with positive FDG from PET-CT findings



Retrospektif Bir Çalışma: Port Kateter Komplikasyonları ve Bunlara Karşı Çözümler

Uzman Dr. Ömer Yavuz
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Özet: Amaç: Kemoterapi portu takılan hastalarda görülen intraoperatif ve postoperatif komplikasyonların tanınması ve bu komplikasyonlara yönelik çözümlerin irdelenmesi amaçlandı. Çalışma planı: Haziran 2022 ile Şubat 2023 tarihleri arasında kliniğimizde kemoterapi portu takılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hasta bilgilerine hastanenin elektronik veri tabanından ulaşıldı. Çalışmaya 18 yaş üstü olan ve malignite sebebiyle kemoterapi portu takılan veya mevcut port kateteri herhangi bir sebeple çıkarılan veya revize edilen hastalar dahil edildi. Bulgular: Çalışmada 123 hasta incelendi. Hastaların 110'una primer maligniteleri nedeniyle görüntüleme kullanılmaksızın kemoterapi portu takılırken, 13 hastanın çeşitli sebeplerle mevcut kemoterapi portu çıkarıldı veya revize edildi. Kemoterapi portu takılan hastaların ağırlıklı olarak gastrointestinal sistem tümörleri nedeniyle takipli olduğu tespit edilirken, portu çıkarılan hastalarda çıkarılma sebepleri arasında en sık tedavi rejiminin sona ermesi olduğu görüldü. Port kateter işleminin içerdiği olası akut komplikasyonlar arasında en sık olası intravenöz oklüzyon görülürken, ikinci sıklıkta pnömotoraks, sonrasında ise kateter ucunun yanlış yönleneşmesi ve kanama izlendi. Takipte görülen komplikasyonlar arasında en sık ciltten protrüzyon izlendi. Sonuç: Kemoterapi portu takılması işlemi; yalnızca antropometrik noktaların rehberliği kullanılarak ve olası komplikasyonlar göz önünde bulundurularak bunlara hazırlıklı olunarak güvenle uygulanabilir bir prosedürdür.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, Kemoterapi Portu, Port Kateter, Santral Venöz Port Kateter.

A Retrospective Study: Port Catheter Complications and Solutions Against Them

Abstract: Objective: It was aimed to identify the intraoperative and postoperative complications seen in patients who underwent chemotherapy port insertion and to examine the solutions for these complications. Methods: Patients who underwent chemotherapy port insertion in our clinic between June 2022 and February 2023 were analyzed retrospectively. Patient information was obtained from the hospital's electronic database. Patients who were over the age of 18 and had chemotherapy port inserted due to malignancy or whose existing port catheter was removed or revised for any reason were included in the study. Results: 123 patients were examined in the study. While chemotherapy ports were inserted in 110 of the patients without using intraoperative imaging due to their primary malignancies, the existing chemotherapy ports of 13 patients were removed or revised for various reasons. While it was determined that patients who underwent chemotherapy port insertion were followed up mainly due to gastrointestinal system tumors, in patients whose port was removed, the most common reason for removal was the termination of the treatment regimen. Among the possible acute complications of the port catheter procedure, possible intravenous occlusion was the most common, followed by pneumothorax, followed by misdirection of the catheter tip and bleeding. Among the complications observed in the follow-up, skin protrusion was the most common. Conclusion: Chemotherapy port insertion is a safe procedure that can be performed using only the guidance of anthropometric points and by considering and being prepared for possible complications.

Keywords: Chemotherapy, Chemotherapy Port, Port Catheter, Central Venous Port Catheter.

Giriş ve Amaç

Kemoterapi, parenteral beslenme, antibiyoterapi ve antiviral tedaviler gibi uzun süreli intravenöz tedavi

gereksinimi olan hastalarda güvenle uygulanabilen kemoterapi portu, ilk olarak ventriküler serebrospinal sıvı pompası amacıyla 1963 yılında Ommaya ve ark. tarafından tanımlanmıştır.¹ Uygulama kolaylığı, birçok cerrahi branş tarafından hemen her hastanede uygulanabilir olması, genel anestezi ve yatış gerektirmemesi ve uygulandığı gün dahi kullanılabilir olmasıyla, günümüzde özellikle kemoterapi hastalarında kullanımı yaygındır.

Tekniği kadar geliştirebildiği komplikasyonları da basit ancak bir o kadar önemli olan port kateter uygulamasında, öncelikle prosedürü uygulayan cerrahın deneyim seviyesi önem arz eder ve bu komplikasyonlar geliştiğinde hızla fark edilerek düzeltilmesi, az önce bahsedilen deneyimin önemini vurgular.

Biz bu çalışmamızda, hastanemiz göğüs cerrahisi kliniğinde tek cerrah tarafından takılan port kateterleri retrospektif inceleyerek geçmiş komplikasyonları değerlendirmeyi amaçladık.

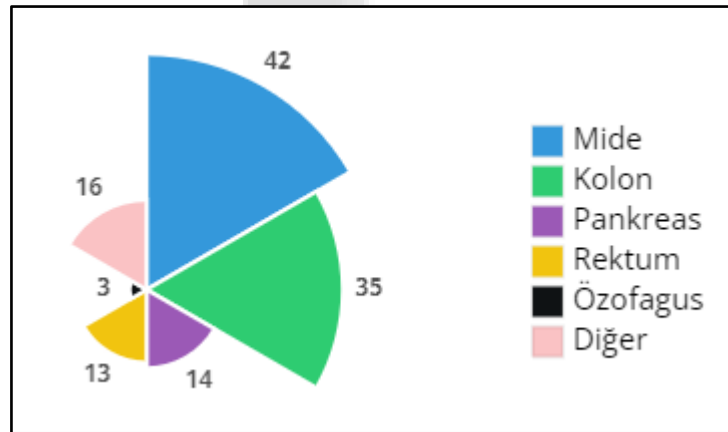
Materyal ve Metot

Çalışmada Haziran 2022 ile Şubat 2023 tarihleri arasında kliniğimizde kemoterapi portu takılan, çıkarılan veya revize edilen hastalar dahil edildi. Hasta bilgilerine hastanenin elektronik veri tabanından ulaşıldı. Çalışmaya 18 yaş üstü olan ve malignite sebebiyle kemoterapi portu takılan veya mevcut port kateteri herhangi bir sebeple çıkarılan veya revize edilen hastalar dahil edildi.

Bulgular

Haziran 2022 ile Şubat 2023 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Göğüs Cerrahisi Servisi'nde tek cerrah tarafından 123 hasta değerlendirilerek 110 hastaya primer maligniteleri sebebiyle kemoterapi portu takılmış, 8 hastanın çeşitli sebeplerle kemoterapi portu çıkarılmış, 1 hastanın kemoterapi portu revize edilmiş, 4 hastaya çeşitli komplikasyonlar nedeniyle port takılamamıştır.

Hastaların 89'u erkek, 34'ü kadın olarak tespit edilirken, ortalama yaşı $61,65 \pm 11,15$ olarak tespit edilmiştir. Hastaların 42'sinde (%34,14) mide, 35'inde (%28,45) kolon, 14'ünde (%11,38) pankreas, 13'ünde (%10,56) rektum, 3'ünde (%2,43) özofagus maligniteleri mevcutken, 16 (%13) hasta diğer maligniteler sebebiyle takip edilmekteydi (Tablo 1).



Tablo 1: Hastaların tanıları

Kemoterapi portu çıkarılan 8 hastanın 6'sının portu, tedavi rejimi bitmesi nedeniyle medikal onkoloji önerisiyle çıkarılmış olup, 1 hastanın portu dış merkezde takılması sonrası cildi erode etmesi ve aynı zamanda tedavisinin bitmiş olması, diğer hastanın kliniğimizde takılan portu ise kateter ucu malpozisyonu nedeniyle, takıldığı gün çıkarılmıştır.

Port takılamayan 4 hasta girişimsel radyolojiye yönlendirilmiş ve bu hastaların 3'üne girişimsel radyoloji tarafından görüntüleme eşliğinde port kateter takılabilmektedir.

Teknik

Hastalar preoperatif olarak değerlendirilmiş, hemogram, koagülasyon ve geniş rutin tetkikleri ile toraks tomografileri incelenmiş, antikoagülan/antiagregan kullanımları sorgulanarak uygun hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparine geçilmiştir.

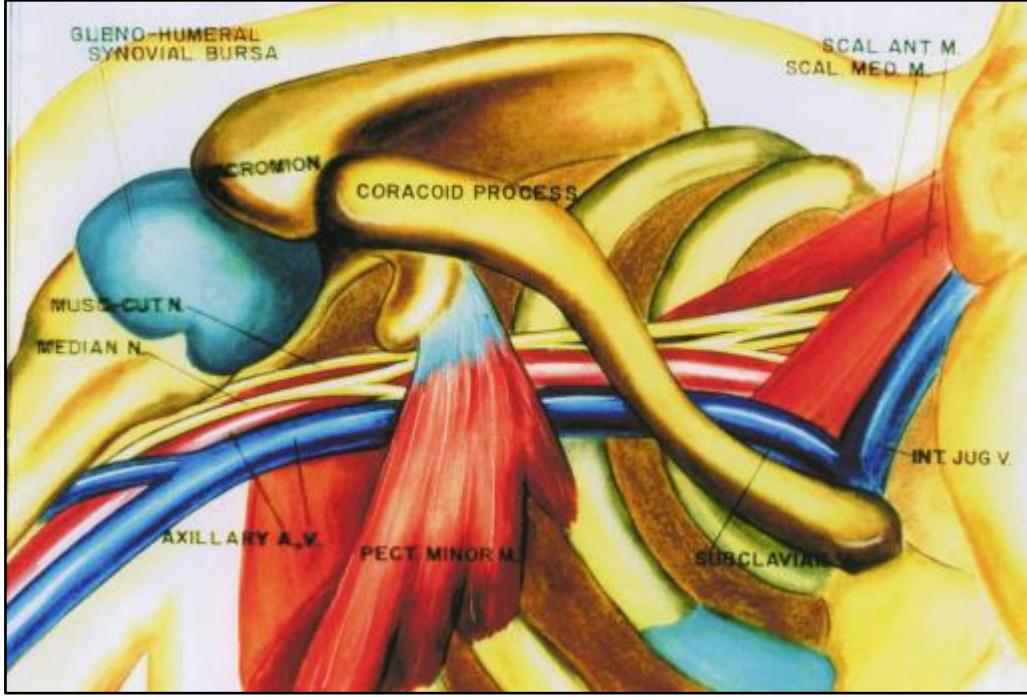
İşlemlerin tamamı ameliyathane şartlarında, asepsi-antisepsi kurallarına uygun şekilde ve tek cerrah tarafından uygulanmıştır. İşlem sırasında devamlı monitörizasyonla elektrokardiyogram (EKG) ve oksijen saturasyonu izlenmiştir.

Uygulama kolaylığı, düşük pnömotoraks komplikasyon oranı ve kateter ucu malpozisyonundan korunmak amacıyla özellikle sağ juguler ven tercih edilmiştir.² Sağ juguler vende muhtemel oklüzyon sebebiyle başarılı olunamadığı durumlarda sağ subklaviyan vene geçilmiş, bunda da başarı sağlanamazsa işlem sonlandırılmıştır. Sağ juguler ve subklaviyan venin birlikte uygun bulunmadığı hastalarda aynı kaskad sol taraf için tercih edilmiş, önce sol juguler, ardından sol subklaviyan venden işlem denenmiştir. Muhtemel oklüzyon sebebiyle alan değişikliği yapılan veya işlemi sonlandırılan toplam hasta sayısı 25 olarak tespit edilmiştir.

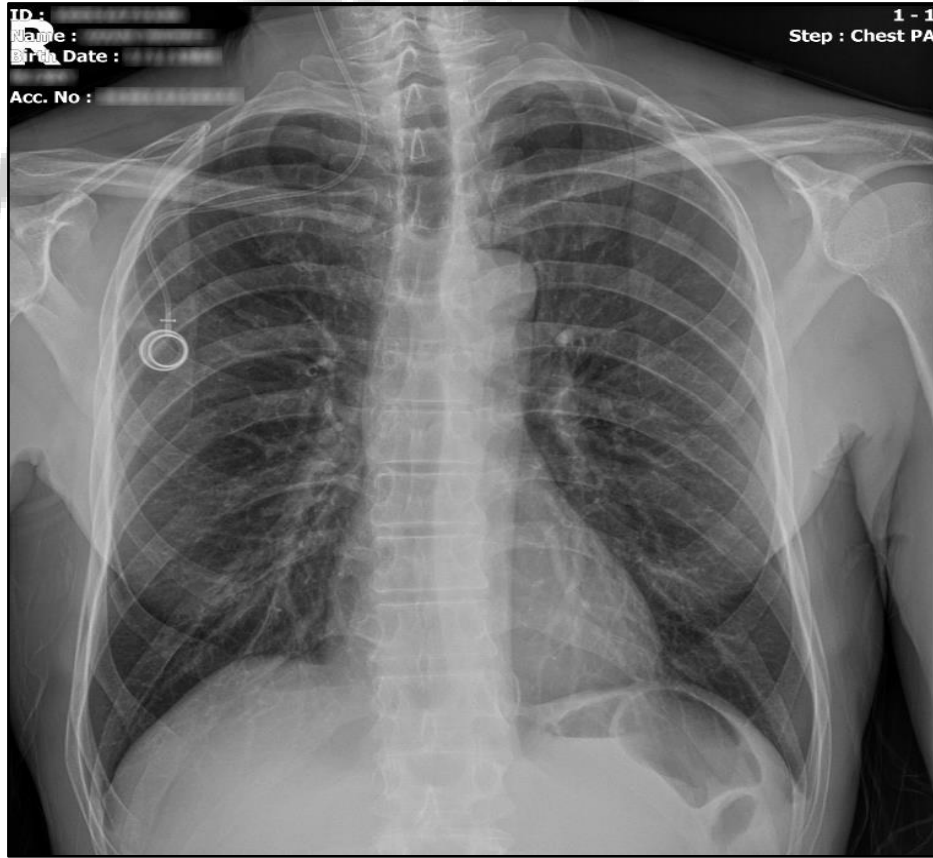
Postoperatif dönemde vakit kaybedilmeden ayakta akciğer grafisi ile kontrol sağlanmıştır. Sonrasında hasta 1 (bir) saat kadar bekleme alanında izlenmiş ve ardından taburcu edilmiştir.

Komplikasyonlar

1. Aritmi: Özellikle işlem esnasında, dilatasyon sonrası port kateterin ilk yerleştirildiği anda, kateter ucunun superior vena cava ve sonrasında sağ atrium seviyesine gelmesiyle birlikte aritmilerin görülmesi mümkündür.³ Bu durumun fark edilebilmesi için işlemin devamlı EKG monitörizasyonunda yapılması gerekir. Kateterin dilatör üzerinden intravenöz alana gönderilmesi esnasında aritmi görülmesi durumunda kateterin birkaç santimetre geri çekilmesi ile aritminin düzeldiğinden emin olunması gerekir. Ayrıca işlem sırasında aritmi görülmesi dahi, postoperatif dönemde de aritmi görülebileceği akılda tutulmalı ve takiplerde yine EKG ile kontrol sağlanmalıdır.⁴
2. Kateter malpozisyonu: İşlem sırasında görülme ihtimali olan ancak yalnızca işlem sonrasında görüntüleme ile doğrulanabilecek bir diğer komplikasyon ise kateter ucu malpozisyonudur. Özellikle subklaviyan ven üzerinden yapılan girişimlerde, kateter ilerletilirken ucunun subklaviyan venin doğal akım yönüyle superior vena cava yönünde gitmesi yerine yukarıya hareketle juguler ven içine yönelmesi durumunda (Resim 1) hasta boyun ve kulak bölgesinde bir rahatsızlık hissedebilir. Bu haliyle işleme devam edilmesi durumunda ancak postoperatif akciğer grafisinde kateterin ucunun yukarıya yöneldiği teyit edilebilir ve revizyona muhtaçtır (Resim 2). Hastanın rahatsızlık hissi belirtmesiyle, intraoperatif katetere tekrar pozisyon verilmeye çalışılması veya alan değişimi (subklaviyan yerine juguler ven tercihi) gibi önlemler alınabilir.

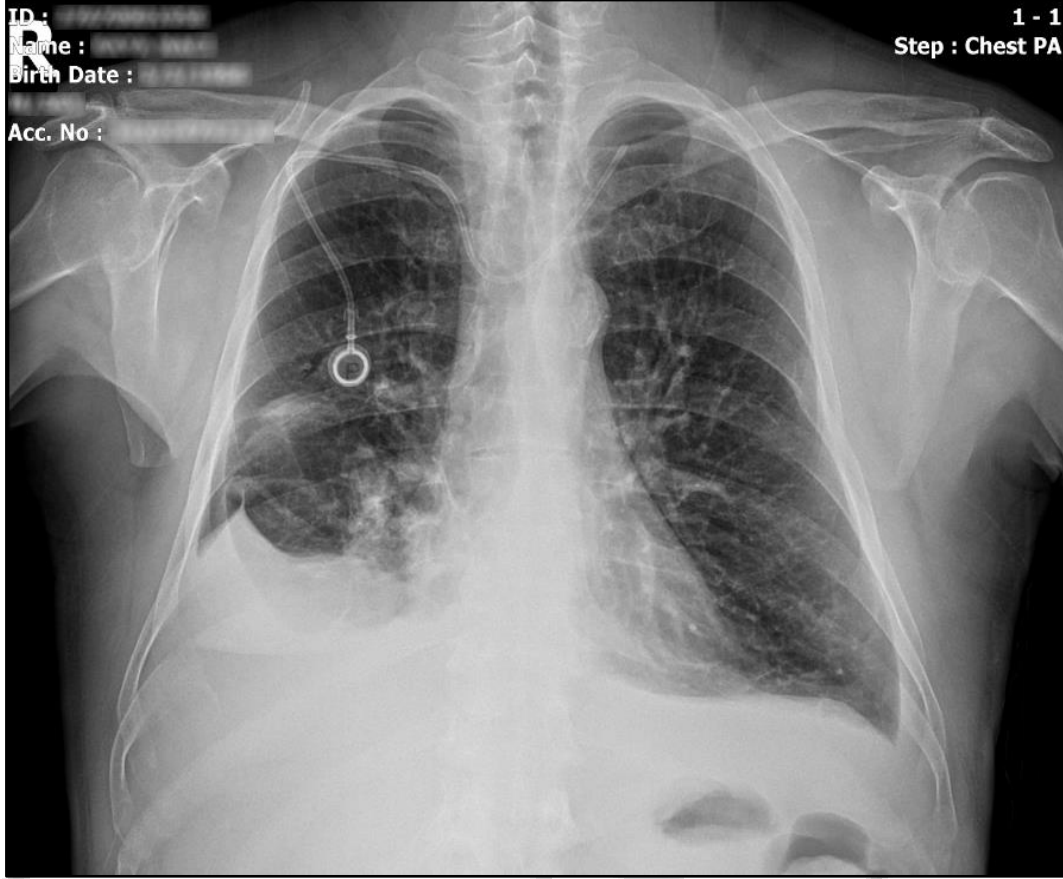


Resim 1: Sağ subklaviyan ven ve juguler venin doğal seyri.
(Lisans: Rehman I, Smith CF - Orthopaedic Surgical Anatomy Teaching Collection (2002))



Resim 2: Sağ subklaviyan ven üzerinden yapılan port kateterizasyonda kateterin yukarıya malpoze olarak juguler ven içerisinde ilerlemesini gösteren akciğer grafisi.

Kateter malpozisyonuna bir diğer sık örnek olarak yine subklaviyan ven üzerinden yapılan girişimlerde kateterin karşı subklaviyan vene geçişi gösterilebilir. Bu durumda hastanın intraoperatif bir yakınıması pek olası olmamakla birlikte, ancak postoperatif görüntüleme ile teyit mümkündür ve kateter ucunun görece güvenli sayılabileceği bir pozisyonda bulunması nedeniyle haliyle bırakılarak takip altında tutulması mümkün olabilir (Resim 3).



Resim 3: Sağ subklaviyan ven üzerinden yapılan port kateterizasyonda kateterin karşı subklaviyan ven içerisinde ilerlemesini gösteren akciğer grafisi.

Kateter malpozisyonunda yukarıdaki örneklerin kendi içlerindeki varyasyonları (her iki juguler ven ile her iki subklaviyan ven arasında malpoze geçişler) ve kateterin kendi içindeki katlanma ve bükülmeleri (İng. kink) sıklıkla görülebilir ve bunların kimileri intraoperatif bulgu verirken, kimileri yalnızca postoperatif basit görüntüleme ile tespit edilebilir. Bunlardan daha az sıklıkla azigos ven, internal mammarian ven ve hatta interkostal veni de içeren çeşitli malpozisyonlar bildirilmiştir.³

1. Pnömotoraks, hemotoraks ve duktus torasikus yaralanması: Yine işlem esnasında geliştiği fark edilebilecek ancak yine yalnızca işlem sonrası görüntüleme ile doğrulanabilecek bir komplikasyon olan pnömotoraksın port kateter işleminde ve santral venöz kateter takılması esnasında görülme oranı kimi yayınlara göre %1,5 ile %30 arasında değişmekle birlikte, bu oranda cerrahın deneyimi primer belirleyicidir.^{3,5} Gelişmesi durumunda hastaya tüp torakostomi uygulanarak akciğer ekspansiyonunun sağlanması ve tüp torakostomi sonlandırılana değin yatırılarak takibi uygun bir yaklaşımdır. Aynı şekilde hemotoraks ve duktus torasikus yaralanmalarında ise postoperatif kontrol görüntülemeleri yardımcı olacak ve ilgili probleme yönelik tedavi girişimi ile kontrol altına alınabilecektir.
2. Port katetere ait problemler: Bu problemler arasında cilt altında oluşturulan cebe yerleştirilen port aygıtının kendi eksenini etrafında dönerek tamburunun erişim dışı kalması, kateterin herhangi bir

seviyede bükülme, katlanma veya damar duvarına temas göstererek akıma izin vermemesi, kateterin bir parçasının koparak (İng. pinch-off) veya port aygıtından ayrılarak serbest kalması gibi komplikasyonlar sayılabilir. Port aygıtının kendi etrafında dönme hareketinin önüne geçilmesi için portun işlem esnasında her iki taraftan emilebilir sütürlerle tespiti uygun hareket tarzı olacaktır. Aksi takdirde rotasyona uğrayan port aygıtının cerrahi olarak düzeltilmesi gerekir. Aynı şekilde kendi içinde katlanan veya bükülen kateterin de cerrahi olarak düzeltilmesi gerekirken, muhtemel damar duvarına temas hali nedeniyle akım zorluğu yaşanan port kateterlerde heparinli solüsyonlarla port kateterin yıkanması çözüm sağlayabilmektedir. Kateter ucunun kopması veya port aygıtından serbest kalması durumunda hızlıca tespit edilerek transvenöz snare yardımıyla çıkarılması gerekir. Özellikle kateter ucunun kopması (pinch-off) durumunun ağırlıklı olarak subklaviyan yaklaşımlarda, klavikula ile 1. kot arasında kalan kateterlerde görülmesi nedeniyle bu komplikasyondan uzaklaşmak için juguler girişimlerin tercih edilmesi önerilebilir.⁶

3. Enfeksiyon: Port kateter yerleştirmede en sık görülen komplikasyondur.⁷ Genel durumu iyi değerlendirilen hastalarda geniş spektrumlu intravenöz antibiyoterapilerin enfeksiyonu düzeltmesi ve port kateterin çıkarılmasına gerek bırakmaması oldukça mümkündür.³ Tedaviyle düzelme görülmeyen hastalarda port kateterin çıkarılması gerekir.

Tartışma

Khalid ve ark. tarafından Ocak 2021’de yapılan çalışmaya göre port kateter takılan hastalarında aritmi oranı %32,7 olarak tespit edilmiştir.⁴ Bizim çalışmamızda primer maligniteleri nedeniyle port kateter takılan 110 hastanın 10’unda (%9,09) taşiaritmi gelişmiş olup rutin takiplerinde aritmilerinin devam etmediği görüldü. Özellikle işlem esnasında devamlı EKG monitörizasyonu ile port kateter ucunun sağ atrium ile teması halinde gelişebilecek aritmilere karşı dikkatli olunmasının katkı sağladığı düşünülmüştür.

Ambesh ve ark. tarafından 2001 yılında yapılan ve 96 hastayı içeren bir çalışmaya göre kateter malpozisyon oranları %6,25 olarak tespit edilmiş olup bunlardan 5’i aynı taraf juguler ven tarafına ilerlemişken, 1’i karşı taraf subklaviyan ven tarafına ilerlemiştir.⁸ Bizim çalışmamızda 110 hastada 2 malpozisyon (%1,81) tespit edilmiş olup bunlardan biri aynı taraf juguler ven tarafına ilerlemişken, diğeri karşı taraf subklaviyan ven tarafına ilerlemiştir. Aynı taraf juguler ven trasesini izleyen port kateter çıkarılmış ancak kontralateral subklaviyan ven trasesini izleyen port kateter takibe alınmış ve port kateteri halen aktif kullanım halinde komplikasyonsuz olarak takip edilmektedir.

Biffi ve ark. tarafından yine 2001 yılında yapılan bir çalışmada port kateter takılan 1421 hastanın 22’sinde (%1,54) pnömotoraks geliştiği tespit edilmiştir.⁹ Bizim çalışmamızda 3 hastada (%2,72) pnömotoraks gelişmiş olup, her üç hasta da tüp torakostomi uygulanarak kliniğimize yatırılmış ve akciğer ekspansiyonu sağlanarak hava kaçağının kesildiğinden emin olunduktan sonra taburcu edilmişlerdir. Ayrıca bu hastaların her üçünün de kaşektik olması dikkat çekici bulunmuştur.

Ortiz ve ark. tarafından 2022 yılında yapılan çalışmaya göre kateterin rüptüre olarak intravenöz serbest harekete geçmesi (İng. pinch-off) çeşitli serilerde %0,4 olarak bildirilmiştir.¹⁰ Bizim çalışmamızda port katetere ait bu ve buna benzer katlanma, port aygıtının rotasyonu ve benzeri mekanik sorunlara rastlanmamıştır. Bu çeşit mekanik sorunların önüne geçilmesi amacıyla port aygıtının bilateral tespiti, port aygıtı ile kateter arasındaki kilit mekanizmasının yerine tam oturduğundan emin olunması, işlemi sonlandırmadan önce heparinli solüsyonlarla port sisteminin kontrol edilmesi ve özellikle kateter ucunun distal seviyeden kopmasına önlem olarak juguler ven üzerinden girişimlerin tercih edilmesi gibi önlemler alınabilir.

Teichgräber ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan 3160 serilik bir çalışmada enfeksiyon oranı %5,1 olarak tespit edilmiştir.⁷ Bizim çalışmamızda port kateter takılan 110 hastada henüz enfeksiyon gelişen bir hasta görülmemiştir ancak port kateteri çıkarılan 8 hastadan birinde port aygıtının cildi erode ettiği görülmüş ve bunun muhtemel sebebinin geçirilmiş enfeksiyon olduğu düşünülmüştür.

Sonuç

Doğru hasta seçimi, hastaların preoperatif değerlendirmede hassas davranılması, preoperatif muayene ve görüntülemelerin yardımıyla uygun saha seçimi, işlem esnasında cerrahi asepsi/antisepsi kurallarına uyulması ve teknik olarak deneyimli bir cerrah tarafından uygulanması durumunda oldukça güvenli bir

prosedürdür.

Özellikle saha seçimi sonrası yalnızca ilgili sahada çalışılması önerilir zira port kateter uygulamalarında en sık görülen komplikasyonlardan biri olan pnömotoraksın yalnızca postoperatif görüntüleme ile tespit edilebilmesi nedeniyle işlem esnasında bilateral çalışılması hayati risk taşımaktadır.

Takiplerde port kateterlerle deneyimli personel tarafından ilgilenilmesi, port iğnesinin bu kişiler tarafından takılması ve çıkarılması, her tedavi sonrası uygun solüsyonlarla yıkama yapılması en az port kateter takılması kadar önem arz eder. Özellikle uygun yerleştirilmemiş port iğnesinden cilt altına ekstrasvazasyon ile doku yıkımı ve buna bağlı nekroz gelişmesi mümkündür. Bu durumda port kateterin revizyonu veya çıkarılarak yeni port kateter takılması gerekebilir.

Port kateter uygun maliyeti, uygulama kolaylığı, yüksek hasta uyumu ve hastalara sağladığı kolaylık göz önüne alındığında, özellikle uzun dönem tedavi alan hastalar için alternatifsiz bir ayardır. Cerrahi prensiplere bağlı kalınarak, yalnızca antropometrik noktaların rehberliği kullanılarak ve olası komplikasyonlar göz önünde bulundurularak bunlara hazırlıklı olunarak güvenle uygulanabilir bir prosedürdür.

Kaynaklar

1. Ommaya AK. Subcutaneous reservoir and pump for sterile access to ventricular cerebrospinal fluid. *Lancet*. 1963;2:983–984. DOI: 10.1016/S0140-6736(63)90681-0.
2. Parienti JJ., Mongardon N., Mégarbane B. et al. Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *N Engl J Med* 2015;373:1220-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1500964
3. Machat, S., Eisenhuber, E., Pfarl, G. et al. Complications of central venous port systems: a pictorial review. *Insights Imaging* 10, 86 (2019). DOI: 10.1186/s13244-019-0770-2
4. Khalid SI., Maasarani S., Shanker RM. et al. Outcomes following port-a-catheter placement in the Medicare population. *Surgery Open Science* 3 (2021) 39–43. DOI: 10.1016/j.sopen.2020.10.002
5. Tsotsolis N., Tsirgogianni K., Kioumis I. et al. Pneumothorax as a complication of central venous catheter insertion. *Ann Transl Med*. 2015 Mar; 3(3): 40. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.02.11
6. Mirza B., Vanek WV., Kupensky DT. Pinch-off syndrome: case report and collective review of the literature. *Am Surg*. 2004 Jul;70(7):635-44. PMID: 15279190
7. Teichgräber U., Kausche S., Nagel S. et al. Outcome analysis in 3,160 implantations of radiologically guided placements of totally implantable central venous port systems. *Eur Radiol*. 2011 Jun;21(6):1224-32. doi: 10.1007/s00330-010-2045-7.
8. Ambesh S., Pandey J., Dubey P. Internal Jugular Vein Occlusion Test for Rapid Diagnosis of Misplaced Subclavian Vein Catheter into the Internal Jugular Vein. *Anesthesiology*. 2001 Dec;95(6):1377-9. DOI: 10.1097/00000542-200112000-00016
9. Biffi R., Pozzi S., Pace U. et al. Treatment of pneumothorax as a complication of long-term central venous port placement in oncology patients. An observational study. *J Vasc Access*. 2001 Jul-Sep;2(3):129-36. DOI: 10.1177/112972980100200309.
10. Ortiz A., Valderrama B., Rivero O. et al. Spontaneous rupture of chemotherapy catheter diagnosed using chest X-ray oblique projections: An interventional radiology approach. *Radiol Case Rep*. 2022 Nov 17;18(1):349-352. DOI: 10.1016/j.radcr.2022.10.055.

Adenoid Hiperplazi Cerrahisi Sonrası Enürezis Nokturna Olgularında İyileşme

Dr. Alper Tabaru
Çam Sakura Kbb

Özet: Dayanak: Literatürde uyku bozuklukları, obstrüktif uyku apne sendromu ve adenotonsiller hipertrofi EN ile ilişkilidir. Diğer bir deyişle, EN'ye neden olan ve dolayısıyla hava yolu obstrüksiyonuna karşı artan solunum çabası olarak tanımlanan üst hava yolu obstrüksiyonlarının EN'li hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır. Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda ADH düzeyindeki azalma ve atriyal natriüretik peptid düzeyindeki artışa bağlı olarak EN yükselir. Olgular: Kurumumuza gece altını ıslatma şikâyeti ile başvuran 5 yaş üzeri 50 çocuk tanı ve tedavi açısından araştırılmıştır. Hastalarda genel semptomlar olarak ağzı açık uyuma, horlama, burundan nefes almakta zorlandığı için çoğunlukla ağzın sürekli açık olması, dudaklarda kuruma, ağız kokusu, burun akıntısı ve geçmeyen öksürük tespit edilmiştir. Tüm hastalar detaylı kulak, burun, boğaz muayenesi ve fleksibl endoskopik muayenesi yapıldı. Hastalar tonsil ve adenoid büyüklüklerine göre gruplandırıldı. Hastaların demografik ve muayene bulguları kaydedildi. Hastalar tonsil ve adenoidlerin durumuna göre opere edildi ve postoperatif 3 ay sonra kontrolleri yapıldı. Çalışmaya alınan hastalara adenoidektomi, tonsillektomi ve adenotonsillektomi yapıldı. Cerrahi uygulanan hastaların postoperatif 3 ay sonra yapılan kontrollerinde enürezis nokturna şikayetlerinin tamamen ortadan kalktığı izlendi. Böylece preoperatif ve postoperatif 3. ayda yapılan değerlendirmede, cerrahi sonrası enürezis nokturna şikayetlerinde düzelme açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü. Sonuç: Sonuç olarak enürezis nokturna hastalarında tonsil ve adenoid hipertrofisi nedeniyle üst solunum yolu obstrüksiyonun cerrahisi enürezis nokturna şikayetlerinin azalmasına katkı sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Enürezis Nokturna, Adenoid Hipertrofisi, Yatak Islatma

Improvement in Enuresis Nocturna After Adenoid Hyperplasia Surgery

Abstract: Background: In the literature, sleep disorders, obstructive sleep apnea syndrome, and adenotonsillar hypertrophy are associated with EN. In other words, upper airway obstructions result in EN and thus defined as an increased respiratory effort against airway obstruction was found to be more common in patients with EN patients. EN is increased in patients with obstructive sleep apnea due to a decrease in ADH level and an increase in atrial natriuretic peptide level. Cases: Fifty children over the age of 5 who applied to our institution with the complaint of bedwetting at night were investigated in terms of diagnosis and treatment. As the general symptoms of the patients, sleep with the mouth open, snoring, mouth constantly open due to difficulty in breathing through the nose, dry lips, bad breath, nasal discharge, and a persistent cough were detected. All patients underwent detailed ear, nose, and throat examinations and flexible endoscopic examinations. Patients were grouped according to tonsil and adenoid sizes. Demographic and examination findings of the patients were recorded. The patients were operated on according to the condition of the tonsils and adenoids, and their controls were performed 3 months after the operation. Patients included in the study underwent adenoidectomy, tonsillectomy, and adenotonsillectomy. It was observed that the complaints of enuresis nocturna completely disappeared in the controls performed after 3 months postoperatively in the patients who underwent surgery. Thus, there was a statistically significant difference in terms of improvement in enuresis nocturna complaints after surgery in the evaluation made at the preoperative and postoperative 3rd month. Conclusion: As a result, surgery of upper airway obstruction due to tonsil and adenoid hypertrophy in enuresis nocturna patients contributed to the reduction of enuresis nocturna complaints.

Keywords: Enuresis Nocturna, Adenoid Hypertrophy, Bedwetting

Introduction

Enuresis Nocturna (EN) is one of the most common urinary system problems in childhood. In the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM – V) prepared by the American Psychiatric Society, “Children older than five years of age have recurrent urinary incontinence during sleep, this behavior occurring at least twice a week, or in areas of important functioning (*for example, as an impairment in school*) and this condition is not due to the pathophysiological effects of the medical disease (*eg, diabetes insipidus, convulsion disorder*) is defined as enuresis nocturna (1).

In the literature, sleep disorders, obstructive sleep apnea syndrome, and adenotonsillar hypertrophy are associated with EN. In other words, upper airway obstructions result in EN and thus defined as an increased respiratory effort against airway obstruction was found to be more common in patients with EN patients (1).

There are a limited number of studies elaborating that food allergies, adenoid hypertrophy, and atopy may be associated with enuresis and other urinary system diseases, and this issue is still a controversial issue (1).

In addition, it has been shown that the frequency of EN is increased in patients with obstructive sleep apnea due to a decrease in ADH level and an increase in atrial natriuretic peptide level. However, there is evidence that EN is improved in patients undergoing adenotonsillar surgery for upper airway obstruction. In a study of 115 patients with EN accompanying airway obstruction, EN improved after the operation in 76% of the patients (2). In another study by Çınar *et al.*, stated that the rate of EN recovery after adenotonsillar surgery was reported as 63% (3).

Within the scope of this case series we aimed to elucidate the positive outcomes of adenoidectomy, tonsillectomy, and adenotonsillectomy in EN.

Case

Fifty children over the age of 5 years old who applied to our institution with the complaint of bedwetting at night were investigated in terms of diagnosis and treatment. As the general symptoms of the patients, sleep with the mouth open, snoring, mouth constantly open due to difficulty in breathing through the nose, dry lips, bad breath, nasal discharge, and a persistent cough were detected. Voice changes and ear infections were investigated in long-standing cases, but voice changes and hearing loss were not observed in any of the cases.

All patients underwent detailed ear, nose, and throat examination and flexible endoscopic examinations. Patients were grouped according to tonsil and adenoid sizes. Demographic and examination findings of the patients were recorded. The patients were operated on according to the condition of the tonsils and adenoids, and their controls were performed 3 months after the operation.

Patients included in the study underwent adenoidectomy, tonsillectomy, and adenotonsillectomy. It was observed that the complaints of enuresis nocturna completely disappeared in the controls performed after 3 months postoperatively in the patients who underwent surgery. Thus, there was a statistically significant difference in terms of improvement in enuresis nocturna complaints after surgery in the evaluation made at the preoperative and postoperative 3rd month.

Discussion

The prevalence of sleep-related breathing disorders in children ranges from 1.2% to 5.7% and ranges from intermittent and habitual snoring to severe obstructive sleep apnea. It is often overlooked and may go undiagnosed. However, there are studies showing a significant relationship between EN and the severity of obstructive sleep apnea and upper airway obstruction. In these studies, it was emphasized that obstructive sleep apnea may be caused by its effects on arousal, bladder pressure, or urinary hormone secretion (4).

In a review (2018) investigating the relationship between upper respiratory tract disorders and enuresis, a total of 18 studies involving 890 patients were examined. In 50% of children with primary EN between the ages of 2 – 19 who underwent tonsillectomy and had sleep-disordered breathing, complete improvement in primary EN was observed in the 3rd month after surgery (5). In another study, 70

children with EN and 30 without EN between the ages of 5 – 15 who applied to the pediatric nephrology outpatient clinic were evaluated by the same physician in the otolaryngology outpatient clinic and no significant relationship was found between adenoid vegetation (6). *Uzun et al.* showed that children with both adenoid hypertrophy and nocturnal enuresis experience sleep disturbances more frequently (7).

Although it has been suggested that the depth of sleep may be a risk factor for EN in children, it has been found that there is no difference between them and normal children in recent studies. *Norgaard et al* stated that children with EN do not sleep more deeply than non-enuretic incontinence, not in deep sleep or in the transitional phase of sleep from one phase of sleep to another, but incidentally at night. They reported that enuresis occurs at any stage throughout (8).

Cohen et al. investigated sleep breathing disorders through actigraphy and sleep diary in 32 EN and 94 healthy children. They found sleep-disordered breathing more frequently in the EN group compared to the control group (9). *Aydin et al. (2021)*, reported that while enuresis nocturna was 2.0% in the non-snoring group in their study, it was observed at a rate of 7.4% in the habitual snoring group (10).

Conclusion

As a result, surgery of upper airway obstruction due to tonsil and adenoid hypertrophy in enuresis nocturna patients contributed to the reduction of enuresis nocturna complaints.

Acknowledgments

Funding

There is no specific funding related to this research.

Editorial Support

The editorial support of this article has been conducted by QA Executive Consultancy, Ozan Batigun MD, MBA in 2023. www.QAexecutiveconsultancy.com

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Declaration

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Informed consent has been obtained from the patients' relatives.

References

1. Abdollohi-Fakhim S, Talebi A, Naghavi-Behzad M, Piri R, Nazari MS. Effects of adenotonsillar hypertrophy corrective surgery on nocturnal enuresis of children. *Niger Med J.* 2016 Jan-Feb;57(1):69-73. doi: 10.4103/0300-1652.180558. PMID: 27185983; PMCID: PMC4859118.
2. Weider DJ, Hauri PJ. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1985; 9:173-182.
3. Cinar U, Vural C, Cakir B, et al. Nocturnal enuresis and upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 59:115-118.
4. Balaban M, Aktas A, Sevinc C, Yucetas U. The relationship of enuresis nocturna and adenoid hypertrophy. *Arch Ital Urol Androl.* 2016 Jul 4;88(2):111-4. doi: 10.4081/aiua.2016.2.111. PMID: 27377086.
5. Lehmann KJ, Nelson R, Maclellan D, Anderson P, Romao RLP. The role of adenotonsillectomy in the treatment of primary nocturnal enuresis in children: A systematic review. *J Pediatr Urol.* 2018; 14:53.
6. Sönmez F, Başak S, Tosun A, Ünüvar T, Yıldız M. The role of adenoid vegetations in the pathogenesis of in children with Enuresis Nocturna. *Ege Pediatri Bülteni.* 2006; 13(2):79-83.

7. Uzun Çiçek A, Bora A, Altuntaş EE. Adenoid hypertrophy and nocturnal enuresis are associated with sleep disturbances. *ENT Updates*. 2020; 10(2):311-20
8. Norgaard JP, Djurhuus JC, Watanabe H, Lettberg B. Experience and current status of research in to pathophysiology of nocturnal enuresis. *Br J Urol*. 1997;79:825-35.
9. Cohen-Zrubavel V, Kushnir B, Kushnir J, Sadeh A. Sleep and sleepiness in children with nocturnal enuresis. *Sleep*. 2011;34(2):191-94.
10. Alexopoulos EI, Kostadima E, Pagonari I. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. *Urology*. 2006;68(2):406-9



Methamphetamine Intoxication Accompanied by Cardiomyopathy – a Case Report

Dr. Özkan Duman

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji ABD

Abstract: Background: Methamphetamine is a psychostimulant in the phenethylamine and amphetamine class of psychoactive substances. Methamphetamine can be taken orally or nasally; also, injection is common among high-risk users in some countries. It is also known that crystal methamphetamine is smoked as cigarettes. Young age, low education level, and use of other psychoactive substances are associated with an increased risk of methamphetamine abuse. Cases: A 19-year-old male patient applied to our institution with complaints of confusion and palpitation. He stated that he had taken methamphetamine at night, during his examination. The patient's blood pressure was 150/100 mm Hg, troponin level was 630 ng/l, and pulse rate was 150/minute. Sinus rhythm and incomplete right bundle branch block were found on ECG, and ejection fraction was 50% at admission on echocardiography. Mild hypokinesia has been detected. The patient was diagnosed with methamphetamine intoxication, and beta-blocker, O2 support, and hydration were administered as treatment. During the hospitalization period, the patient developed liver failure, and after 12 days of intensive care follow-up, cardiac enzymes and liver function tests returned to normal values. In the control ECG, the ejection fraction was found to be 60%. After the intensive care follow-up period, the patient was discharged. Conclusion: Intoxications are common emergencies. Mortality rates decrease when timely and necessary interventions are conducted. The majority of patients only need supportive treatment. The main goal in the treatment of emergency intoxication is the elimination of life-threatening factors. The initial findings should not be misleading. Even if the patient has taken a toxic dose of the substance, the symptoms may not have appeared yet. Therefore, every case with suspected intoxication should be seriously considered, followed up, and treated.

Keywords: Methamphetamine Intoxication, Substance Abuse, Amphetamine,

Introduction

Methamphetamine is chemically closely related to amphetamine and is a substance with greater potential for harm due to its stronger effect and longer half-life. Amphetamine has always been more prevalent in Europe among illicit stimulants (cocaine, amphetamine, methamphetamine, and 3,4-methylenedioxy-methamphetamine), but recent data indicate that the methamphetamine market is on the rise. Short and long-term use of methamphetamine causes circulatory, respiratory, and neurological problems, as well as mental health problems ranging from anxiety, aggression, and depression to acute paranoid psychosis. In addition, injection of the substance is a risk factor for infectious diseases (1).

Methamphetamine is considered more dangerous than other stimulants because of its acute complications, long-term neurotoxicity, and high addictive potential. The European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) considers that methamphetamine's harm to public health is substantial, even at low prevalence rates, due to its severe adverse effects (2).

Methamphetamine is a psychostimulant in the phenethylamine and amphetamine class of psychoactive substances. Methamphetamine can be taken orally or nasally; also, injection is common among high-risk users in some countries. It is also known that crystal methamphetamine is smoked as cigarettes. Young age, low education level, and use of other psychoactive substances are associated with an increased risk of methamphetamine abuse (3).

The short-term effects of methamphetamine include euphoria, alertness, increased confidence, hyperactivity, and loss of appetite. Dopamine release is responsible for the euphoric effects of methamphetamine, but long-term use of methamphetamine causes molecular changes in the dopamine system and contributes to nerve ending terminal damage in the brain. This leads to deterioration of motor skills, rapid cognitive decline, increased anxiety, psychotic disorders, violent behaviors, hallucinations, delusions and depression. Because of these changes in the central nervous system (CNS), the acute euphorogenic effects of methamphetamine often turn into psychiatric problems in use. Higher doses of methamphetamine cause aggression, restlessness, repetitive behaviors, agitation, confusion, anxiety, irritability, dysphoria, violent behaviors, psychomotor disorders, stereotypy, auditory hallucinations, panic, and depression. In the final phase of high-dose use of methamphetamine, euphoria is replaced by negative symptoms (*eg, anxiety, feelings of emptiness*) and many of the symptoms described above. Beyond the psychiatric symptoms, psychological symptoms such as loss of appetite, as well as physiological symptoms such as increased heart rate, blood pressure, and respiratory rate and enlargement of the pupils and a rise in body temperature, sweating, headache, blurred vision, dizziness, stomach cramps, muscle fatigue and cramps, chest pain, dehydration, nausea and vomiting, hyperthermia, hypertension, cardiac arrhythmia, strokes, cerebral hemorrhage, ischemic infarction, renal failure, and coma or death may also result from methamphetamine use (1 – 3).

Amphetamine and ecstasy share similar adverse effects on the cardiovascular system, often associated with sympathetic nervous system activation. They act by inhibiting the reuptake of norepinephrine and dopamine at the sympathetic nerve terminals, thus increasing the circulating catecholamine concentration up to 5 times. In high doses, it can impair the electrical conduction and contractility of myocytes. Amphetamine and its derivative ecstasy provide indirect sympathetic activation by causing the release of norepinephrine, dopamine, and serotonin from the central and autonomic nervous systems. Sympathetic activation causes varying degrees of tachycardia, vasoconstriction, unpredictable blood pressure effects, and arrhythmias, which may vary depending on the dose ingested and the presence or absence of concomitant cardiovascular disease. The presence of high levels of circulating catecholamines and the activation of the sympathetic system often leads to hypertension. However, hypotension is a clinical picture that can also be seen (4).

These substances can cause myocardial ischemia and infarction in patients with and without coronary artery disease. Although the mechanism is unknown, myocardial oxygen demand can affect coronary artery spasm, platelet aggregation, and thrombus formation. This may be associated with higher catecholamine concentrations (4).

In this case report methamphetamine intoxication has been elaborated in a 19-year-old male patient, who developed liver failure and required intensive care unit (ICU) care.

Case

A 19-year-old male patient applied to our institution with complaints of confusion and palpitation. He stated that he had taken methamphetamine at night, during his examination. The patient's blood pressure was 150/100 mm Hg, troponin level was 630 ng/l, and pulse rate was 150/minute. Sinus rhythm and incomplete right bundle branch block were found on ECG, and ejection fraction was 50% at admission on echocardiography. Mild hypokinesia has been detected.

The patient was diagnosed with methamphetamine intoxication, and beta-blocker, O₂ support, and hydration were administered as treatment. During the hospitalization period, the patient developed liver failure, and after 12 days of intensive care follow-up, cardiac enzymes and liver function tests returned to normal values. In the control ECG, the ejection fraction was found to be 60%. After the intensive care follow-up period, the patient was discharged.

Discussion

Depression and suicidal ideation, active drug use and problems associated with depression, suicidal behavior, violence, psychosis, poor physical health, and extreme weakness are highlighted in methamphetamine users. It can be seen during periods of deprivation or even sobriety. Mood Transitions and impulsive behavior appear to be a component of methamphetamine-related psychiatric syndromes. The result is an increase in suicidal tendencies and it should be noted that a high risk of suicide has been

reported in methamphetamine users compared to the normal population (2).

Methamphetamine intoxication should be treated in a quiet environment isolated from external stimuli. Medication administration should be done carefully, considering that other substances may have been consumed as well. If the patient needs treatment for marked agitation, aggression, or psychotic symptoms, benzodiazepines should be used as the agent of first choice. If benzodiazepines are not sufficient to calm the patient, the addition of antipsychotic medication may be considered, especially if the patient has delusions or hallucinations. Patients with methamphetamine use disorder should be offered qualified withdrawal therapy for at least three weeks, and acute therapy should be combined with other psychotherapeutic modalities such as behavioral therapy or contingency as soon as possible (1).

There are no drugs approved to treat methamphetamine use disorder, and pharmacotherapy is recommended as an adjunct to psychosocial interventions rather than as the primary component of treatment. Drugs investigated for methamphetamine use disorder include acetylcysteine, antidepressants, antiepileptic drugs, atypical antipsychotic drugs, calcium antagonists, muscle relaxants, opioid antagonists, psychostimulants, and varenicline. Persistent or accompanying methamphetamine-related syndromes, such as methamphetamine-related psychosis, depressive syndromes, anxiety, and sleep disorders, are usually treated in a symptom-focused manner (2, 3).

Unlike opioid treatment with opioid analogs, dopamine-analog treatment has not yet produced convincing results. A new systematic review of psychostimulant agents in treatment, permanent abstinence, or treatment showed no effect (5).

New approaches for the treatment of methamphetamine use disorder include neuroimmune modulators (*minocycline, ibudilast*), cognitive enhancers (*rivastigmine, galantamine, atomoxetine, modafinil, citicoline*), vaccines, and oxytocin (6, 7).

Due to its effects on the dopaminergic, noradrenergic, serotonergic, and opioidergic systems, repeated methamphetamine use is associated with significant neurotoxic effects and neurocognitive deficits. The mechanisms responsible for methamphetamine neurotoxicity are complex and may include increased dopamine levels in the cytoplasm and synaptic cleft, oxidative stress, neuroinflammation, and pro-apoptotic changes (7).

In a meta-analysis of forty-four studies, it was concluded that methamphetamine users had moderate impairment in most cognitive domains, including attention, executive functions, language/verbal fluency, verbal learning and memory, visual memory, and working memory (6).

Methamphetamine may provide a procoagulant effect by causing a decrease in protein C and antithrombin III concentrations and an increase in thromboxane production. Endothelial damage as a result of recurrent coronary spasm episodes and hypertension attacks in long-term use. Coronary artery dissection and acceleration in the atherosclerosis process can be observed. Paroxysmal increase in blood pressure can lead to aortic dissection or valvular injury, which increases the risk of endocarditis, particularly of left heart structures (4).

Endocarditis is usually associated with *Candida*, *Pseudomonas*, or *Klebsiella*. It is associated with uncommon organisms and often presents with valve destruction, abscess formation, and an aggressive clinical course requiring surgical intervention (4).

Prolonged exposure can also cause dilated cardiomyopathy. Considering the etiological mechanism, recurrent subendocardial ischemia and fibrosis, and myocyte necrosis caused by excessive catecholamine concentration, infective agents, and heavy metals such as manganese in some preparations can be observed. Non-cardiogenic pulmonary edema and pulmonary hypertension are other clinical manifestations that can be encountered in the use of cocaine and amphetamine, although the underlying mechanisms are unknown (4).

There are also arrhythmias among the cardiovascular changes and sympathetic stimulations that occur. Myocardial electrical instability develops, which causes an unpredictable and wide range of supraventricular and ventricular tachycardias. The presence of fibrotic scar, myocardial ischemia, and left ventricular hypertrophy also play a predisposing role in the emergence of arrhythmias as an

arrhythmogenic infrastructure. Methamphetamine has the property of class I antiarrhythmogenics (*sodium channel blockers*) and impairs cardiac conduction by prolonging the PR interval, QRS complex, and QT interval. It also includes a wide range of bradyarrhythmias, including sinus arrest and atrioventricular block (4).

Conclusion

Intoxications are common emergencies. Mortality rates decrease when timely and necessary interventions are conducted. The majority of patients only need supportive treatment. The main goal in the treatment of emergency intoxication is the elimination of life-threatening factors. The initial findings should not be misleading. Even if the patient has taken a toxic dose of the substance, the symptoms may not have appeared yet. Therefore, every case with suspected intoxication should be seriously considered, followed up, and treated.

Acknowledgments

Funding

There is no specific funding related to this research.

Editorial Support

The editorial support of this article has been conducted by QA Executive Consultancy, Ozan Batigun MD, MBA in 2023. www.QAexecutiveconsultancy.com

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Declaration

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Informed consent has been obtained from the patient.

References

1. Mullen JM, Richards JR, Crawford AT. Amphetamine Related Psychiatric Disorders. 2022 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29493990.
2. Mantinieks D, Schumann J, Drummer OH, Woodford NW, Gerostamoulos D. Stimulant use in suicides: A systematic review. *Forensic Sci Int*. 2022 Sep; 338: 111391. doi: 10.1016/j.forsciint.2022.111391. Epub 2022 Jul 18. PMID: 35908335.
3. Čechová B, Šlamberová R. Methamphetamine, neurotransmitters and neurodevelopment. *Physiol Res*. 2021 Dec 31;70(S3): S301-S315. doi: 10.33549/physiolres.934821. PMID: 35099249; PMCID: PMC8884400.
4. Kevil CG, Goeders NE, Woolard MD, Bhuiyan MS, Dominic P, Kolluru GK, Arnold CL, Traylor JG, Orr AW. Methamphetamine Use and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Sep;39(9):1739-1746. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312461. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31433698; PMCID: PMC6709697.
5. Bhatt M, Zielinski L, Baker-Beal L, Bhatnagar N, Mouravska N, Laplante P, Worster A, Thabane L, Samaan Z. Efficacy and safety of psychostimulants for amphetamine and methamphetamine use disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2016; 5:189.
6. Ballester J, Valentine G, Sofuoglu M. Pharmacological treatments for methamphetamine addiction: current status and future directions. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10:305-314.
7. Potvin S, Pelletier J, Grot S, Hébert C, Barr AM, Lecomte T. Cognitive deficits in individuals with methamphetamine use disorder: a meta-analysis. *Addict Behav* 2018; 80:154-160.

Komorbid Hastalıkları Buluna Obez Bireylerin İzlem Süreci – Deskriptif Vaka Serisi

Dr. Müjgan Tuna

İstanbul Kartal Dr.Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: *ÖZET Dayanak: Obezite, besinlerle vücuda alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması sonucu vücut yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine göre artması ile karakterize kronik bir hastalıktır. Obezite başta kardiyovasküler ve endokrin sistemler olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölüme neden olabilen önemli bir sağlık sorunudur. Olgular: Obezite tanısını için Tanita ölçümleri alınarak vücut kitle indeksi değeri $>30 \text{ kg/m}^2$ üzeri olan hastalar değerlendirilmiştir. Hastaların ayrıca rutin biyokimya testleri, HOMA değeri, bel çevresi ölçümleri ve tansiyon ölçümleri de alınarak metabolik sendrom açısından değerlendirildi. VKİ ölçümü bulunmayan ve $\text{VKİ} < 30 \text{ kg/m}^2$ olan hastaları çıkarıldığında veri tabanında 401 hasta yer almaktadır. Bu hastalardan $\text{VKİ} > 40 \text{ kg/m}^2$ olan hasta sayısı 185, $\text{VKİ} 30 - 40 \text{ kg/m}^2$ arasında olan hasta sayısı ise 216 olarak belirlenmiştir. Komorbid hastalıklar incelendiğinde pre-diyabetik 25 hasta, diyabetes mellitusu olan 137 vaka, hipertansiyonu olan 149 hasta ve tiroid bozuklukları olan 108 hasta tespit edilmiştir. İnsülin direnci saptanan hastalara $\text{HOMA} > 2.5$ üzerindeki değerlerde metformin tedavisi başlandı. Ek olarak yağ oranları $\%30$ üzerinde olan hastalara orlistat tedavisi 2 ay aralıklı tedavi şeklinde verilmeye başlandı. Hastalar aylık takibe alınmış ve kontrol ziyaretlerinde 3 ayda bir Tanita ölçümü yapılmıştır. Tıbbi beslenme, egzersiz ve psikolog takipleri sorgulanmış, yeme bozukluğu olan hastalar psikiyatri polikliniğinde takibe alınmıştır. Sonuç: Bu vaka serisinin sonuçlarına bakıldığında, prediyabet ve metabolik sendrom tehdidinin yakın takibi ve öngörülmesinin uzun vadede olumlu sonuçlara ulaşmak için önemli olduğu söylenebilir.*

Anahtar Kelimeler: *Obezite, Vücut Kitle İndeksi, Komorbid Hastalık, Tanita, İnsülin Direnci*

Follow-Up Process of Obesity Individuals With Comorbid Diseases – Descriptive Case Series

Abstract: *Background: Obesity is a chronic disease characterized by an increase in body fat mass compared to lean body mass, resulting from the fact that the energy taken into the body with food is more than the energy spent. Obesity is an important health problem that can cause various disorders and even death by affecting all organs and systems of the body, especially the cardiovascular and endocrine systems. Cases: Patients with a body mass index $>30 \text{ kg/m}^2$ were evaluated via Tanita measurements. The patients were also evaluated in terms of metabolic syndrome by taking routine biochemistry tests, HOMA value, waist circumference, and blood pressure measurements. When patients with no BMI measurement and $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ were excluded, there were 401 patients in the database. Among these, the number of patients with a $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$ was 185, and BMI between $30 - 40 \text{ kg/m}^2$ was determined as 216. When comorbid diseases were examined, 25 pre-diabetic patients, 137 patients with diabetes mellitus, 149 patients with hypertension, and 108 patients with thyroid disorders were identified. Metformin treatment has been initiated in individuals above $\text{HOMA} > 2.5$ with insulin resistance. In addition, orlistat treatment was administered to patients with a fat ratio above 30%, as a 2-month intermittent treatment. The patients were followed up monthly and Tanita measurements were conducted every 3 months at the control visits. Medical nutrition, exercise, and psychologist follow-ups were questioned, and patients with eating disorders were followed up in the psychiatry outpatient clinic. Conclusion: Regarding the results of this case series one can conclude that close follow-up and foreseeing the threat of pre-diabetes and metabolic syndrome is important to achieve positive outcomes in the long term.*

Keywords: *Obesity, Body Mass Index, Comorbid Disease, Tanita, Insulin Resistance*

Introduction

Obesity is a chronic disease characterized by an increase in body fat mass compared to lean body mass, resulting from the fact that the energy taken into the body with food is more than the energy spent. Obesity is an important health problem that can cause various disorders and even death by affecting all organs and systems of the body, especially the cardiovascular and endocrine systems. Obesity, which is accepted as one of the 10 most risky diseases by the World Health Organization (WHO), has also been determined to be closely related to cancer in the latest studies conducted by the same organization (1).

Metabolic syndrome describes a metabolic dysfunction in which more than one risk factor is present, increasing the risk of developing diabetes and cardiovascular disease in the future. NCEP-ATP III consensus criteria are most commonly used for identification. Accordingly, the diagnostic criteria include an increase in waist circumference, high blood pressure or receiving treatment for hypertension, high fasting blood sugar (FGG) and triglyceride (TG), and low high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol). In order to say that a case has metabolic syndrome, at least three of these criteria must be present (2).

The incidence of metabolic syndrome increases in direct proportion to weight gain. For example, a large study showed that the incidence of metabolic syndrome is almost five times higher in obese subjects compared to individuals with normal body weight. Other than body weight, MetS risk factors include advanced age, genetics, menopausal period, smoking, low income, high carbohydrate diet and physical inactivity. Metabolic dysfunction, which starts with insulin resistance in obesity, progresses to metabolic syndrome and prediabetes. Subsequently, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus (Type 2 DM) may develop. Therefore, obese patients should be regularly screened and followed up for these diseases. The risk of developing diabetes in the future is high in patients who are obese and have both normal blood sugar and prediabetes. Therefore, it is important to prevent diabetes in obese patients (2).

The treatment of obesity consists of reducing the energy input below the energy expenditure. In most of diets, the diet is composed of non-nutritive cellulosic substances. This mass inflates the stomach and creates a feeling of satiety. Drug treatment of obesity is widely used in cases where diet therapy is not sufficient (3).

Long-standing epidemiological studies have shown that weight loss and mortality are closely related. Weight loss has also been shown to be an important risk factor for cardiovascular diseases. In addition, the analyzes were performed with a weight loss of 30%. An increased amount of adipose tissue means obesity, and obesity carries a risk of death. Visceral fat is related to insulin resistance, making obesity a health risk disease. Thus, visceral obesity is closely related to diabetes, hypertension, and hyperlipidemia and carries a greater mortality risk than general adipose tissue increase. In the treatment of obesity, drugs are used in cases where exercise and low-calorie diets are insufficient. An ideal obesity drug should specifically reduce visceral fat while preserving lean tissue. This ideal drug should be well tolerated and result in real weight loss (2 – 4).

Within the scope of this case series, we aimed to elucidate the positive outcomes of close follow-up to achieve positive outcomes in obese patients.

Case

Patients who were referred from the departments of internal medicine, obstetrics, physiotherapy, or orthopedics with the diagnosis of obesity were followed up with complaints of weight gain, excess appetite, fatigue, joint pain, menstrual irregularity, sleep disorders, and inability to lose weight despite dieting. Obesity diagnosis and accompanying diseases were recorded in the examinations and physical examinations of the patients. A study was planned to determine the rate of comorbid diseases.

For the diagnosis of obesity, patients with a body mass index $>30 \text{ kg/m}^2$ were evaluated by taking Tanita measurements. The patients were also evaluated in terms of metabolic syndrome by taking routine biochemistry tests, HOMA value, waist circumference measurements and blood pressure measurements.

When patients with no BMI measurement and BMI $<30 \text{ kg/m}^2$ are excluded, there are 401 patients in the database. Among these patients, the number of patients with a BMI $>40 \text{ kg/m}^2$ was 185, and the number of patients with a BMI between $30\text{--}40 \text{ kg/m}^2$ was determined as 216. When comorbid diseases

were examined, 25 pre-diabetic patients, 137 patients with diabetes mellitus, 149 patients with hypertension and 108 patients with thyroid disorders were identified.

Metformin treatment with values above $\text{HOMA} > 2.5$ was started in patients with insulin resistance. In addition, orlistat treatment was started to be given to patients with a fat ratio above 30%, as a 2-month intermittent treatment.

The patients were followed up monthly and Tanita measurements were made every 3 months at the control visits. Medical nutrition, exercise and psychologist follow-ups were questioned, and patients with eating disorders were followed up in the psychiatry outpatient clinic.

| 453

Discussion

Type 2 DM has a very close relationship with obesity, and studies have reported that obesity plays a role in the etiology of more than 80% of type 2 diabetes cases. It is known that weight loss in obese patients reduces the risk of diabetes. Carbohydrate metabolism in obesity, insulin resistance, and hyperinsulinemia develop years before it deteriorates. Following this, carbohydrate metabolism is further disturbed and the pathological process progresses in the direction of prediabetes and diabetes. For this reason, it is recommended that obese cases be examined annually for the development of diabetes.

The fat tissues of thin individuals who have healthy eating habits and exercise regularly contain small adipocytes that secrete protective hormones against insulin resistance and atherosclerosis, such as adiponectin. These tissues also have sufficient storage capacity to store substrates postprandically. Key metabolic organs such as the liver, pancreas, and muscles are protected from lipid overload and ectopic lipid deposition. On the contrary, the adipose tissues of obese people who eat unhealthy and live sedentary are associated with metabolic complications and health problems.

Treatment of type 2 DM is also specific and important if it is accompanied in obese cases. It is desired that the anti-diabetic agents used do not cause body weight gain and it is preferred that they also provide weight loss if possible. Because weight loss improves glycemic control due to its positive effects on insulin resistance, and on the contrary, it makes glycemic control difficult with weight gain. In obese patients with diabetes, 5-15% weight loss and significant improvement in glycemic parameters are observed. In cases using multiple anti-diabetic agents, it is possible to reduce the number of these agents with weight loss. And even with such a weight loss, there is a possibility of diabetes going into remission in cases with a short-term history of diabetes. For this reason, weight control is extremely important in patients with type 2 diabetes and it is recommended to aim for 10% weight loss if possible.

For this purpose, anti-obesity agents can also be used in treatment. However, it should be kept in mind that it is more difficult to achieve weight loss in diabetic obese patients compared to non-diabetic obese patients, especially with the effect of weight gain medications. The glycemic targets of obese diabetic subjects are similar to diabetic subjects without obesity.

The most important point here is the preservation of beta cell reserve. The most important approach that serves this purpose is to provide weight loss with lifestyle changes. As a matter of fact, it has been reported that in patients with prediabetes, the risk of diabetes can be significantly reduced in this way. It has been reported that metformin treatment in prediabetic cases is more effective in preventing diabetes in high-risk cases such as gestational diabetes, in cases younger than 60 years of age and with more severe obesity ($\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$). Although benefits have been reported with thiazolidinediones, alpha glucosidase inhibitors, liraglutide and orlistat in the prevention of diabetes, the side effects observed with these drugs limit their use. Since there is limited data on the effect of bariatric surgery on diabetes prevention, surgery is not recommended primarily for diabetes prevention.

Conclusion

Regarding the results of this case series one can conclude that close follow-up and foreseeing the threat of pre-diabetes and metabolic syndrome is important to achieve positive outcomes in the long term.

Acknowledgments

Funding

There is no specific funding related to this research.

Editorial Support

The editorial support of this article has been conducted by QA Executive Consultancy, Ozan Batigun MD, MBA in 2023. www.QAexecutiveconsultancy.com

| 454

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Declaration

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Informed consent has been obtained from the patients' relatives.

References

1. Kalra S, Kapoor N, Deshpande N. Obesity-friendly language. *J Pak Med Assoc.* 2022 Jun;72(6):1237-1238. doi: 10.47391/JPMA.22-73. PMID: 35751347.
2. Mohammadian Khonsari N, Khashayar P, Shahrestanaki E, Kelishadi R, Mohammadpoor Nami S, Heidari-Beni M, Esmaeili Abdar Z, Tabatabaei-Malazy O, Qorbani M. Normal Weight Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Mar 24; 13:857930. doi: 10.3389/fendo.2022.857930. PMID: 35399938; PMCID: PMC8987277.
3. Aguilar-Gallardo JS, Romeo FJ, Bhatia K, Correa A, Mechanick JI, Contreras JP. Severe Obesity and Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2022 Aug 15; 177:53-60. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.04.048. Epub 2022 Jun 12. PMID: 35705429.
4. Shestakova MV, Shestakova EA, Sklyanik IA, Stafeev IS. [Obesity and diabetes - are they always together?]. *Ter Arkh.* 2022 Nov 22;94(10):1131-1135. Russian. doi: 10.26442/00403660.2022.10.201880. PMID: 36468985.
5. Käräjämäki AJ, Korkiakoski A, Hukkanen J, Kesäniemi YA, Ukkola O. Long-term metabolic fate and mortality in obesity without metabolic syndrome. *Ann Med.* 2022 Dec;54(1):1432-1443. doi: 10.1080/07853890.2022.2075915. PMID: 35594302; PMCID: PMC9132486.
6. Sucharda P. Obesity and thyroid gland. *Cas Lek Cesk.* 2022 Fall;161(5):194-197. English. PMID: 36443099.
7. Safiullina AA, Uskach TM, Saipudinova KM, Tereshchenko SN, Chazova IE. [Heart failure and obesity]. *Ter Arkh.* 2022 Oct 24;94(9):1115-1121. Russian. doi: 10.26442/00403660.2022.09.201837. PMID: 36286764.

Nadir Bir Antite; Castleman Hastalığı

Uzman Dr. Uğraş Daban¹, Prof.Dr. Alper Parlakgümüş¹, Uzman Dr. Elife Aşut

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

*Corresponding author: Uğraş Daban

Özet: Amaç: Castleman hastalığı anjiyofoliküler lenf düğümü hiperplazisi veya dev lenf nodu hiperplazisi olarak da bilinen lenfoproliferatif bir hastalıktır. Tanımlanan iki klinik antite vardır. Birincisi tek bir anatomik lenf düğümü ile sınırlı hastalığı olan tek merkezli(soliter) Castleman hastalığı ve daha agresif ve progresif klinik seyir gösteren yaygın lenfadenopati ile karakterize çok merkezli(multisentrik) Castleman hastalığıdır. Bu yazımızda nadir görülen retroperitoneal tek odaklı Castleman hastalarındaki klinik yaklaşımların vurgulanması amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntemler: Hastamıza yapılan radyolojik incelemelerde pelvik bölge sağ kesiminde aksiyel planda 40x22 mm ebatlı kitlesel lezyon olduğu, ana damar invazyonunun olmadığı ve lezyon çevresinde sağ internal venle sınırlarının net tespit edilemediği rapor edildi. Hastaya spinal anestezi altında yapılan ameliyatta sağ kasık bölgesindeki kitleye yönelik eksizyonel biyopsi ameliyatı yapıldı. Bulgular: Histopatolojik değerlendirmede pelvisde sağ iliak kanat komşuluğunda 7x 4,5x 1,5 cm boyutlarında lenf nodu; Castleman hastalığı (hyalen vasküler tip) olarak rapor edildi. Sonuç: Tek merkezli lokalize Castleman hastalığı benign, ağrısız, yavaş büyüyen lenfadenopati şeklinde kendini gösterir ve tümörün cerrahi rezeksiyonu, tercih edilen küratif prosedürdür.

Anahtar Kelimeler: Castleman Hastalığı, Lenfoproliferatif Hastalık, Cerrahi Rezeksiyon

A Rare Entity; Castleman's Disease

Abstract: Background: Castleman disease is a lymphoproliferative disease, also known as angiofollicular lymph node hyperplasia or giant lymph node hyperplasia. There are two clinical entities described. The first is solitary Castleman disease with disease limited to a single anatomical lymph node, and multicentric Castleman disease, which is characterized by diffuse lymphadenopathy with a more aggressive and progressive clinical course. In this article, it is aimed to emphasize the clinical approaches in the rare retroperitoneal unifocal Castleman patients. Materials and Methods: In the radiological examination of our patient, it was reported that there was a 40x22 mm mass lesion in the axial plane in the right part of the pelvic region, there was no invasion of the main vessel, and the borders with the right internal vein around the lesion could not be clearly determined. In the operation performed under spinal anesthesia, excisional biopsy was performed for the mass in the right inguinal region. Results: In his histopathological evaluation, 7x 4,5x 1,5 cm lymph node in the pelvis adjacent to the right iliac wing; Reported as Castleman disease (hyaline vascular type). Conclusion: Single-center localized Castleman disease presents as benign, painless, slow-growing lymphadenopathy, and surgical resection of the tumor is the preferred curative procedure.

Keywords: Castleman Disease, Lymphoproliferative Disease, surgical Resection

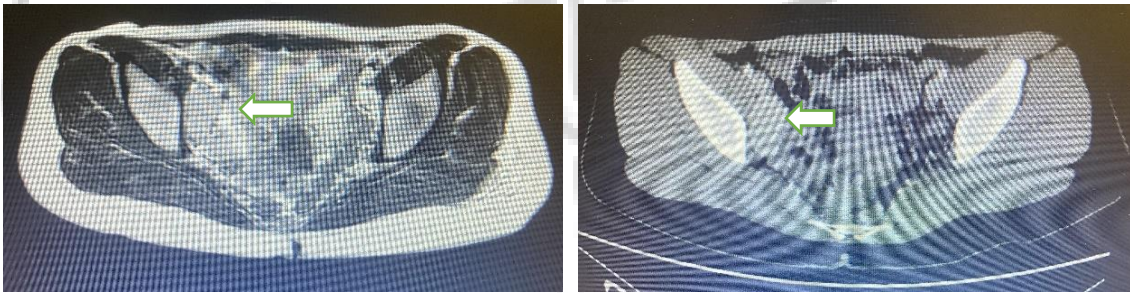
1. GİRİŞ

Castleman hastalığı anjiyofoliküler lenf düğümü hiperplazisi veya dev lenf nodu hiperplazisi olarak da bilinen lenfoproliferatif bir hastalıktır. Tanımlanan iki klinik antite vardır. Birincisi tek bir anatomik lenf düğümü ile sınırlı hastalığı olan tek merkezli(soliter) Castleman hastalığı ve daha agresif ve progresif

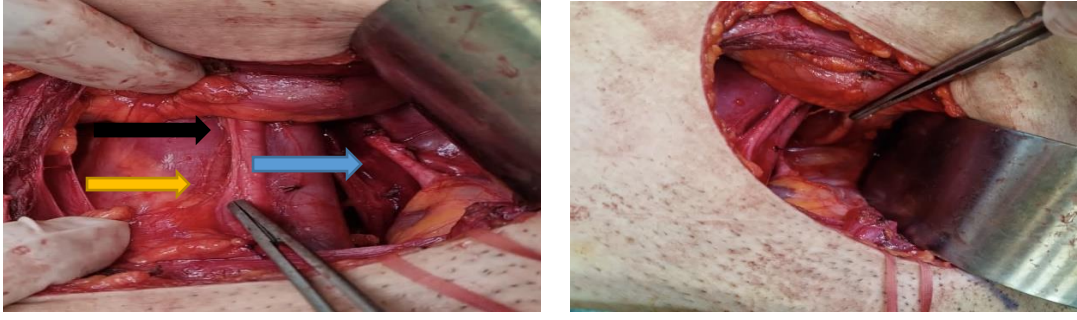
klirik seyir gösteren yaygın lenfadenopati ile karakterize çok merkezli(multisentrik) Castleman hastalığı'dır. Histopatolojik olarak Hiyalin vasküler, plazma hücreli ve karışık tip olmak üzere üç alt tipi vardır. Klinik özellikler ve hayatta kalma, üç alt tip arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Bu vaka bildiriminin amacı, 6 aylık yakın izlemden sonra tek odaklı Castleman Hastalığı vakasının, teşhis araçlarını, perioperatif yönetimini ve takibini tanımlamaktır. Cerrahi eksizyon,tek odaklı (soliter) hiyalin-vasküler veya plazma hücreli tipi gibi lokalize Castleman hastalığı varyantları için küratiftir. Tam rezeksiyon mümkün değilse, parsiyel rezeksiyon veya radyoterapi olası sistemik belirtileri kontrol etmek için faydalı olabilir. Çok merkezli (multisentrik) Castleman hastalığı, histolojik alt tipi ne olursa olsun, genellikle kronik veya hızla ölümcül seyreden daha agresif bir klinik antitedir.Çok merkezli Castleman hastalığı olanlar cerrahi tedaviden fayda görmezler ve deneysel aşamada olan sistemik tedaviye (steroidler, kombinasyon kemoterapisi) aday olmalıdırlar.Bu yazımızda nadir görülen retroperitoneal tek odaklı Castleman Hastalarındaki klinik yaklaşımların vurgulanması amaçlanmıştır.

2. OLGU SUNUMU

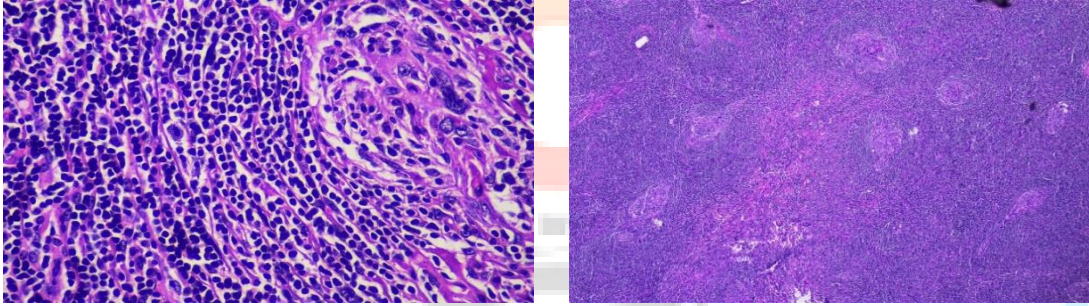
Hastamız 23 yaşında bekar kadın , sağ alt kadranda ve sağ kasık bölgesinde mobilize haldeyken artan ağrı,ele gelen sertlik şikayetleri var. İlk muayenesini dış merkezli kadın hastalıkları ve doğum polikliniğinde yaptıran hastaya yapılan ultrasonda sağ adneksiyel alan komşuluğunda yoğun ekojen içerikli benign malign ayırımı yapılamayan lezyon olduğu rapor edilerek ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yönlendiriliyor.Yapılan tetkiklerde abdominal BT anjiografi incelemesinde pelvik bölge sağ kesiminde aksiyel planda 40x22 mm ebatlı kitlesel lezyon olduğu, ana damar invazyonunun olmadığı ve lezyon çevresinde sağ internal venle sınırlarının net tespit edilemediği rapor edildi.Kontrastlı pelvik MR da sağ iliak vasküler yapılar komşuluğunda hemen posteriorda iliakus kası ile yakın komşulukta pelvik girime doğru devamlılığı izlenen en geniş olduğu yerde yaklaşık 35x40 mm ebatlarda kontrastlanan belirgin ve yoğun tarzda boyanma gösteren solid karakterde lezyon izlemiştir (konglomere lenf nodu? sinir kılıfı tümörü?) olarak raporlandı. Girişimsel radyoloji tarafından yapılan kalın iğne biyopsisinde yapılan patolojik incelemede kesitlerde lenfoid dokunun izlendiği , birkaç alanda nekroz içermeyen granülom yapılarının izlendiği, olgunun öncelikle granülatöz hastalıklar açısından araştırılması önerilir şeklinde rapor edildi.Hastaya spinal anestezi altında yapılan ameliyatta sağ kasık bölgesindeki kitleye yönelik eksizyonel biyopsi ameliyatı yapıldı. Ameliyat sonrası komplikasyon gözlenmeyen hastaya postop 1.gün oral beslenme başlandı ve mobilizasyonu sağlandı. Postop 2.günde taburcu edildi. Histopatolojik değerlendirmede pelvisde sağ iliak kanat komşuluğunda 7x4,5x 1,5 cm boyutlarında lenf nodu;castleman hastalığı (hyalen vasküler tip) olarak rapor edildi. Klinik takiplerinde 6 ay sonra yapılan PET/BT taramasında herhangi bir odakta nüks gözlenmedi.



Resim1A-B:Hastanın ameliyat öncesi sağ iliak kemik komşuluğundaki kitlenin kontrastlı MR ve BT de aksiyel görüntüsü



Resim2A-B: Sağ iliak kemik komşuluğundaki kitlenin eksizyon öncesi ve sonrası görüntüsü(Kitlenin anteriorunda eksternal iliak arter(siyah ok),genitofemoral sinir(sarı ok),medialde üreterle (mavi ok) komşuluğu işaretlenmiştir.)



Resim3A-B: Germinal merkezde hiyalin birikintiler,kandamarlarının germinal merkezlere radyal olarak girmesi(soğan kabuğu belirtisi)HEx400, sinüsler karakteristik olarak olmayıp damarları saran yoğun sklerotik bantlar mevcuttur. HEx100

3. TARTIŞMA

Castleman hastalığı ilk olarak 1956'da lokalize benign lenfadenopatili 13 hastadan oluşan bir grupta tanımlandı. Bu nadir hastalık aynı zamanda lokalize nodal hiperplazi, anjiyomatöz lenfoid hamartom veya dev lenf nodu hiperplazisi olarak da adlandırılır. Literatürde Castleman hastalığı için en yaygın gözlenen bölgelerin mediasten olduğu daha az boyun ve karın bölgesinde olduğu bildirilmektedir. Castleman hastalığının kesin patogenezi belirsiz olsa da, araştırmalar özellikle çok odaklı Castleman hastalığının oluşumunda insan herpes virüsü-8 (HHV-8) veya insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, immün disfonksiyon ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Castleman hastalığı histopatolojik olarak hiyalin-vasküler tip, plazma hücre tipi ve mikst varyant tip olmak üzere üç tipe ayrılır. Hiyalin vasküler tip, gerilemiş germinal merkezler, vasküler proliferasyon ve foliküler hiperplazi ile karakterize en yaygın histopatolojik tipdir(%90). Plazma hücre tipi, Russell cisimcikleri ile karakterize edilir ve hiyalin-vasküler tip ile karşılaştırıldığında daha büyük lenfoid nodüller ve daha az hiyalinli kan damarı sergiler. Karışık varyant tipi nadir bir varyanttır ve hiyalin-vasküler ve plazma hücre tipinin özelliklerini gösterir.

Castleman hastalığının iki farklı klinik tip vardır: Soliter ve multisentrik tip. Bildirdiğimiz vaka gibi hastalığın lokalize soliter formu, tek bir bölgede lenf nodu büyümesi ile çoğunlukla asemptomatik ve tesadüfen saptanır. Soliter tip en sık mediastende görülmesine rağmen, akciğer, boyun, aksilla, mezenter, pelvis veya retroperiton gibi lenf nodlarının bulunduğu vücudun diğer bölgelerinde de ortaya çıkabilir. Sıklıkla rutin muayene sırasında tesadüfen saptanır. Postoperatif gönderilen lenf nodu biyopsisinin histopatolojik değerlendirmesi ile tanı doğrulanır. Bununla birlikte multisentrik form, çoklu lenf nodu hiperplazisi ile birlikte sistemik semptomlarla kendini gösterir. Sistemik semptomların başlangıçta artmış Interlökin-6 (IL-6) üretiminin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Güçsüzlük, kilo kaybı, ateş, poliadenopati şeklinde ortaya çıkarlar ve sıklıkla hepatosplenomegali ile ilişkilidirler. Multisentrik Castleman hastalığının diğer bazı formları HIV pozitif Kaposi sarkomu ile ilişkilidir. Castleman hastalığı genellikle farklı görüntüleme modalitelerinde (BT/MR) iyi tanımlanmış,

hafif hipodens veya izodens, homojen nodüller veya kitleler şeklinde gözlemlenirken, kontrastlı BT/MR görüntülerde orta ve belirgin kontrastlanma gösterir. Kan damarlarının hipertrofisi de değerli özellikler olarak kabul edilir. Etkilenen lenf nodlarında kalsifikasyon yaygındır ve daha çok soliter hiyalin vasküler varyant Castleman hastalığında gözlenir.

Olgumuzda soliter, iyi sınırlı lenf nodunun temiz ve çevreden ayrılabilir olduğunun göstergesi olarak radyolojik görüntüleme yapıldı. İnce iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) ya da kalın iğne biyopsi bulguları bizim vakamızda olduğu gibi her zaman kesin tanı kriteri olmamaktadır. Cerrahi rezeksiyon soliter Castleman hastalığının küratif tedavisi kabul edilir. Tanısal ve radikal kaygılar nedeniyle olgumuzda biyopsi sonrası total eksizyon kararı alınmıştır. Cerrahi rezeksiyonun uygulanamadığı veya lenf noduna erişilemediği durumlarda radyasyon tedavisi, etkilenen dokuyu yok etmenin etkili bir yolu olabilir. Bununla birlikte, multisentrik Castleman hastalığında, belgelenmiş bir tedavi protokolü olmaksızın değişken bir prognoza sahip olma eğilimindedir ve tedavisinde çeşitli kemoterapötik ilaç ve steroid kombinasyonları ile deneme aşamasındadır.

4. SONUÇ

Bu vaka raporu, nadir görülmesi amacıyla sunulmuştur. Lenf nodları Castleman hastalığı tarafından tutulur granülatöz hastalıklar, lenfoma gibi lenfadenopatiye neden olan diğer yaygın hastalıklar ile karıştırılabilir. Tek merkezli lokalize Castleman hastalığı benign, ağrısız, yavaş büyüyen lenfadenopati şeklinde kendini gösterir ve tümörün cerrahi rezeksiyonu, tercih edilen küratif prosedürdür. Tam olarak çıkarılamadığı durumlarda kısmi rezeksiyon ve radyoterapi kombinasyonu yapılabilir. Çok merkezli Castleman hastalığı ise farklı sistemik tedavi protokolleri izlenen farklı bir klinik tablodur. Castleman hastalığı tanısı konan tüm hastalara başka odakların mevcut olup olmadığı açısından sistemik bir tarama yapılması gerektiği ve nüks olasılığını izlemek için düzenli takiplerin önemi asla gözden kaçırılmamalıdır.

5. KAYNAKLAR

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. Cancer 1956; 9:822-30.
2. Keller RA, Hochholzer L, Castleman B: Hyaline vascular and plasma cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. Cancer 1972; 29:670-83.
3. A.G. Dastidar, A. Dutta, S. Sadhukhan, A. Halder, Castleman's disease: a case report of the unicentric type, Clin. Cancer Investig. J., 3 (4) (2014), pp. 344-346
4. S. Iyer, M.I. Bhatti, M. Halliday, Castleman's disease-a case report, Int. J. Surg. Case Rep., 1 (3) (2010), pp. 25-26

Yoğun Bakımda Covid-19 ve Gebelik: Üç Olgu Sunumu

Uzman Dr. Gökhan Kılınç
Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi

Özet: Tüm dünyada önemli bir toplum sağlığı problemi olan COVID-19 pandemisi; gebeliğe bağlı ortaya çıkan kardiyorespiratuar ve immün sistem değişiklikleri nedeniyle hamile kadınlar için daha yüksek bir risk oluşturmaktadır. Bizde gebelik döneminde COVID-19 enfeksiyonu geçiren üç olguyu sunmayı amaçladık. Olgu1: 26 yaşında 25 haftalık gebeliği olan hastaya 10 gün önce COVID-19 tanısı konulan hastanın yoğun bakıma kabulünde hastanın spo2:88, nb:104 ateş:37o C idi. 11.gün fetüse ait kalp atımı olmaması üzerine 790 gr 34 cm olan bebek eksitus olarak sezaryen ile çıkartıldı. 13. Günde hastada kardiyopulmoner arrest gelişti ve hasta eksitus oldu. Olgu 2: COVID-19 tanılı 26 yaş 30 haftalık gebe hastaya yoğun bakım yatışından sonra yüksek akışlı oksijen tedavisi başlandı. Takiplerinde dispnesi azalan, taşikardisi düzelen nazal kanül ile spo2:96 olan hasta takip edilmek üzere covid servisine gönderildi. 3 gün de serviste takip edilen hasta evine taburcu edildi. 38. Haftada miadında sağlıklı term bebek sorunsuz bir şekilde doğumu gerçekleştirdi. Olgu 3: 29 yaş 33 hafta gebe COVID-19 tanısı konuldu. Servise yatışından bir gün sonra ise hasta yoğun bakım ihtiyacı nedeniyle yoğun bakıma yatırılıyor. Yoğun bakım yatışının 1. gününde hasta entübe edilip mekanik ventilatöre bağlandı. Yatışının 3. Gününde kadın doğum hekimleri tarafından sezaryene alınıp ve 33 hafta 1810 gr 46 cm sağlıklı doğum gerçekleşiyor. 23.günde hasta eksitus oldu. Sonuç: COVID-19 tanılı gebelerin yoğun bakım yönetimi standart olgulardan farklılık gösterdiği için tedavi yaklaşımı hastalığın şiddeti, hipokseminin ciddiyeti, gebelik haftası, maternal komorbidite, obstetrik geçmişi ve fetüsün durumu göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmelidir

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Gebelik, Yoğun Bakım

Covid-19 and Pregnancy in Intensive Care: Three Case Reports

Abstract: The COVID-19 pandemic, which is an important public health problem all over the world, may pose a higher risk for pregnant women due to pregnancy-related cardiorespiratory and immune system changes. Here, we aimed to present three cases of COVID-19 infection during pregnancy. Case1: A 26-year-old patient with 25 weeks of pregnancy was diagnosed with COVID-19 10 days ago and the patient's Spo2:88, nb:104 temperature:37o C at the time of admission to the intensive care unit. On the 11th day, there was no fetal heartbeat and the 790 g 34 cm baby was excised by caesarean section. On the 13th day, cardiopulmonary arrest developed and the patient died. Case 2: A 26-year-old, 30-week pregnant patient who has a diagnosis of COVID-19, was started on high-flow oxygen therapy after intensive care unit admission. The patient whose dyspnoea decreased, tachycardia improved and spo2:96 with nasal cannula was sent to the service. After 3 days of follow-up in the ward, the patient was discharged home. At 38 weeks, a healthy term baby was delivered without any problems. Case 3: 29 years and 33 weeks pregnant COVID-19 is diagnosed. One day after admission to the ward, the patient was admitted to the intensive care unit due to the need for intensive care. On the 1st day of intensive care unit admission, the patient was intubated and connected to mechanical ventilator. On the 3rd day of hospitalisation, the patient was taken to caesarean section by gynaecologists and 33 weeks 1810 g 46 cm healthy delivery was performed. On the 23rd day, the patient's died. Conclusion: Since the intensive care management of pregnant women with COVID-19 differs from standard cases, the treatment approach should be individualised considering the severity of the disease, severity of hypoxaemia, gestational week, maternal comorbidity, obstetric history and fetal status.

Keywords: Covid-19, Pregnancy, Intensive Care Unit

Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) results in coronavirus disease 2019 (COVID-19), characterised by severe respiratory infections. The entire population is susceptible to SARS-CoV-2, and it has been reported that pregnant women are also susceptible to SARS-CoV-2 infection, which may increase the risk of adverse pregnancy outcomes (1, 2). COVID-19 infection in pregnant patients may lead to obstetric complications such as intrauterine fetal death and growth retardation. They are known to result in abortion, preterm labour, intrauterine growth retardation (IUGR), need for endotracheal intubation, need for intensive care unit (ICU), renal failure, need for dialysis and disseminated intravascular coagulation (DIC) (3). We aimed to present 3 cases who were diagnosed with COVID-19 at different periods of pregnancy and followed up in the intensive care unit

Case 1

A 26-year-old patient at 25 weeks of pregnancy, who was diagnosed with COVID-19 10 days prior and followed up at home, was admitted to the emergency department of an external center due to respiratory failure. The patient who was intubated due to dyspnea, tachycardia and low Spo2 was sent to our hospital because of the need for intensive care. On admission to the intensive care unit, Spo2: %88, nb: 104 beats/min, and temperature: 37°C. The patient was then placed on a mechanical ventilator. In the laboratory tests, AST 81 U/L, ALT 92 U/L, Total Bilirubin: 1.86 mg/dl, procalcitonin: 1.31 µg/litre, D-dimer: 1800 ng/mL, Ferritin: 365.52 ng/mL, CRP: 9.24 mg/dl. A gynecologist observed a fetal heartbeat (+) upon examination. She was sedated. The patient was monitored regularly by a gynecologist. On the 10th day, the patient developed acute renal failure and was followed-up by nephrology. On the 11th day, there was no fetal heartbeat, and the baby weighing 790 g 34 cm was excised by caesarean section by a gynecologist. Inotropic support is also provided. On the 13th day, the general condition deteriorated further and cardiopulmonary arrest developed. Although cardiopulmonary resuscitation was performed for 45 min, the patient was asystolic and accepted as exitus.

Case 2

A 26-year-old, 30-week pregnant patient, who was followed up at home due to a COVID-19 diagnosis, presented to the emergency department due to respiratory distress. The patient with dyspnea, tachycardia, and SpO2: %90 was admitted to the intensive care unit for close follow-up and treatment. At the time of admission to the intensive care unit, Spo2: 90, nb: 114 beats/min, noninvasive arterial blood pressure: 97/58 mmHg, and temperature 37°C. AST: 55 U/L, ALT 46 U/L, procalcitonin: 0.22 µg/litre, D-dimer: 447 ng/mL, CRP: 7.65 mg/dL, ferritin 38.69 ng/mL at the time of admission. After high-flow oxygen therapy was initiated, SpO2 %95 increased. Dyspnoea decreased. He was followed up in the intensive care unit for three days. The patient whose dyspnea decreased and SpO2 was %96 with a nasal cannula was sent to the covid service for follow-up. After three days of follow-up in the ward, the patient was discharged.

Case 3

A 29-year-old, 33-week pregnant woman presented to the emergency department with respiratory distress. A diagnosis of COVID-19 was made and infiltration was detected in the left lung. The patient was then admitted to the hospital ward. One day after admission to the ward, the patient was followed up in the pandemic ward, and transfer to the intensive care unit was planned with a peripheral oxygen saturation (SpO2) of 88% and a respiratory rate (RR) of 28-30/min with 6 lt/min with a reservoir mask. When the patient was evaluated in the ICU, consciousness was clear, oriented, and coherent, listening to rough respiratory sounds, and diffuse rales were present. Noninvasive arterial blood pressure was 105/63 mmHg, pulse rate was 102/min, SS 30-32/min, SpO2 88% with reservoir oxygen mask and 12-14 lt/min oxygen support. On the 1st day of intensive care unit hospitalization, the patient was intubated and connected to a mechanical ventilator because of increasing dyspnea and low SpO2. Procalcitonin 0.19 µg/litre, ferritin: 16.97 ng/mL, CRP: 7.74 mg/dl, D-dimer 314 ng/öL. On the 3rd day of hospitalisation, the patient was taken to caesarean section by gynaecologists and a healthy delivery of 33 weeks 1810 g 46 cm was performed. On the 23rd day, the patient's general condition deteriorated, and the patient was discharged.

Discussion

We aimed to present three cases of COVID-19 at different weeks of pregnancy that were followed and treated in the intensive care unit because of respiratory distress, increased oxygen demand during pregnancy, and maternal complications. COVID-19 may cause an increase in complications such as fetal growth retardation, preterm birth, and perinatal death.

Changes in the cardiovascular, respiratory, and immune systems during pregnancy increase the susceptibility of pregnant women to viral infections and hypoxia. This may lead to high maternal and fetal morbidity and mortality. Functional residual capacity, end-expiratory volume, residual volume, and lung compliance decreased steadily from early pregnancy onwards. This leads to a decrease in total lung capacity and ineffective clearance of pulmonary secretions in pregnant women(4). Physiological dyspnea due to increased maternal oxygen demand resulting from increased metabolic rate, anemia during pregnancy, and fetal oxygen consumption is common during pregnancy. This should be differentiated from COVID-19-related dyspnea.

Physiological changes during pregnancy have a significant impact on the immune and respiratory systems, cardiovascular function, and coagulation. Decreased viral clearance is due to decreased plasmacytoid dendritic cells and IFN σ production, increased thrombin production, and susceptibility to thrombosis. (5)

Most women experience mild or asymptomatic illness with no lasting consequences; however, some centers have observed increased rates of ICU admission and the need for mechanical ventilation in pregnant women. A report published by the CDC showed that among adolescents and women aged 15-44 years with COVID-19, pregnancy is associated with an increased risk of ICU admission and receiving mechanical ventilation but not with an increased risk of mortality(6).

In COVID-19, as in other respiratory tract infections; there is no clear information on the timing and mode of delivery. The decision to deliver should be taken with a multidisciplinary approach, taking into account the severity of COVID-19, the severity of hypoxemia, the general condition of the mother, the presence of comorbidities (pre-eclampsia, diabetes, cardiac, hematological, etc.), gestational week, and fetal well-being. In our case, the decision to deliver was made considering the increasing severity of hypoxemia and gestational age. Currently, there are no proven treatment options for COVID-19. Therefore, antiviral agents are not recommended for treating pregnant women with uncomplicated COVID-19. In severe cases, antiviral treatment should be administered according to the patient's condition, drug pregnancy category, and profit-loss ratio.

Expert advice on novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium suggests that COVID-19 is not an indication for pregnancy termination. The indication for termination of pregnancy depends on the disease state of the pregnant woman, gestational age, and condition of the foetus(7) In conclusion, the follow-up and treatment of pregnant women diagnosed with COVID-19 should be individualized by considering the severity of the disease, severity of hypoxemia, gestational age, pre-existing maternal comorbidity, obstetric history, fetal status, and timing and mode of delivery. Planning the intensive care management of pregnant women using a multidisciplinary approach may be effective in preventing adverse pregnancy outcomes related to COVID-19.

KAYNAKLAR

1. Liu W, Wang Q, Zhang Q, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: A case series. 2020.
2. Yang Z, Wang M, Zhu Z, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2022; 35: 1619-22.
3. Takahashi K, Sato T, Kamide T, et al. Perinatal management of a pregnant woman with COVID-19: A case report from Japan. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2022; 61: 378-81.
4. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 2020; 222: 521-31.

5. Wastnedge EA, Reynolds RM, Van Boeckel SR, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiological reviews*. 2021; 101: 303-18.
6. Ellington S, Strid P, Tong VT, et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–June 7, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020; 69: 769.
7. Zheng T, Guo J, He W, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: 2 case reports on maternal and neonatal outcomes in Yichang city, Hubei Province, China. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99: e21334-e34.



Ateşli Silah Yaralanması Sonrası Kısalıkla İyileşen Femur Kırıklarının Uzunlaşabilen İntramedüller Çiviler İle Uzatılması

Dr. Muharrem Kanar
Şişli Hamidiye Etfal

Özet: Giriş ve Amaç:Günümüzde sivil toplumun silahlanmasıyla birlikte ateşli silah yaralanmalarından sonra kemik kırıkları sıklıkla görülmektedir. Tedavisi zor ve komplikasyon oranları yüksek olan bu yaralanmalardır. Uzun kurtarıldıktan sonra kırık iyileşmesi sırasında en çok korkulan komplikasyon enfeksiyon olurken, deformite ve kemik kısaliğı da sıklıkla görülebilir. Kısalıkla ile iyileşen femur kırıklarında uzunlaşabilen intramedüller çivilerin Fitbone (Betz ve Baumgart) ve Precice (Ellipse technology USA) çivileriyle uzunlaşma tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık. Gereç ve Yöntemler: 2012-2020 yılları arasında kliniğimizde ateşli silahla vurulduktan sonra tedavi edilen travma sonrası femur kısaliğı ile iyileşmiş 9 hasta çalışmaya dahil edildi.Hastaların demografik verileri yaş ortalaması, ortalama takip süresi, kısalık, komplikasyonları ve alt ekstremitelerin fonksiyonel ölçekleri sonuçları yüzde (%) olarak hesaplandı. Bulgular : Tüm hastalar erkek, yaş ortalaması 36.5 (24-51), ortalama takip süresi 6.3 (2-10), kısalık miktarı 38.3 (32-52) mm, komplikasyonlar ve alt ekstremiteler fonksiyonel sonuçları 96.1 (87.5-100) olarak kaydedildi. Tedavi sonunda iki hastada görülen komplikasyonlar başarılı bir şekilde tedavi edildi, tüm hastalarda uzama tamamlandı ve uzun uzunluğu eşitsizlikleri tedavi edildi. Tartışma: Enfeksiyon en ciddi risklerden biridir, bu nedenle bu hastaların genellikle avasküler kemik ve yumuşak doku debridmanı ile eksternal fiksatörlerle tedavi edilmesi önerilir. Kemik debridmanı ve kompresyon sonucu kemiğin kısılması kaçınılmazdır. Bulgular: Çalışmadaki hasta sayısı az olmasına rağmen hiçbir hastada enfeksiyon gözlenmedi. Bu teknik aktif enfeksiyon olmadığında uygun koşullarda yapıldığında en çok korkulan enfeksiyon komplikasyonu görülmez ve rehabilitasyon çok daha kolay gerçekleştirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Ateşli Silah Yaralanması, intramedüller Çivi, Uzatma

Treatment of Limb Shortness After Gunshot Injury With the Full Implantable Lengthening Intramedullary Nails

Abstract: Introduction :Bone fractures are frequently observed after gunshot injuries, with the increasing arming of civil society. These injuries are difficult to treat and have high complication rates. While infection is the most feared complication during fracture healing after the limb has been salvaged, deformity and bone shortness can also be observed frequently. We aimed to investigate the effectiveness of treatment by extending Fitbone (Betz and Baumgart) and Precice (Ellipse technology USA) nails of intramedullary nails that can lengthen in femoral fractures that heal with shortness. Materials and Methods: Between 2012 and 2020, 9 patients who were treated after being shot with a firearm in our clinic recovered with post-traumatic femoral shortness were included in the study.The demographic data of the patients, average age, average follow-up time, shortening, complications, and functional scales of the lower extremities (LEFS) were calculated as a percentage (%) of the results. Results : All patients were male, the average age was recorded as 36.5 (24-51), the average follow-up period was 6.3 (2-10), the amount of shortness was 38.3 (32-52) mm, complications and functional results of the lower extremities were recorded as 96.1 (87.5-100). At the end of the treatment, the complications observed in two patients were successfully treated, and limb length discrepancies were successfully treated. Discussion: Infection is one of the most serious risks, so it is usually recommended to treat these patients with avascular bone and soft tissue debridement and external fixators. Shortening of the bone as a result of bone debridement and compression is inevitable. Results: Although the number of patients in the study was small, no infection was observed in any of

the patients. When this technique is performed under appropriate conditions when there is no active infection, the most feared infection complication is not seen and rehabilitation can be performed much easier.

Keywords: Gunshot Injury, intramedullary Nail, Lengthening

Introduction: Bone fractures after gunshot injuries are frequently observed today with the increasing arming of civil society. According to American data, 60-80 thousand non-fatal gunshot injuries are observed annually (1) These injuries that are difficult to treat and have high complication rates. After the limb is salvaged, infection is the most feared complication during the fracture healing, while deformity and shortness of bone can also be observed frequently.

In our study, we aimed to investigate the effectiveness of treatment with the help of lengthening intramedullary nails Fitbone (Betz and Baumgart), and Precice (Ellipse technology USA) nails for femoral fractures that were healed with shortening after a gunshot injury.

Material and Methods: 9 patients with posttraumatic femoral Decapitation who were treated after gunshot in our clinic between 2012-2020 were included in the study.

It was applied to patients after a period of at least one year had passed after the fracture had healed without any infection. Demographic data of patients Mean age, average follow-up time, shortness, complexity and functional scales of the lower extremities (LEFS) the test results were calculated as percentages (%) were noted. Patients who have been treated with a fixator for a long time and want to accept a second treatment with a fixator have determined the treatment here

Results : All patients were male, the average age was 36.5 (24-51), the average follow-up time was 6.3 (2-10), the amount of shortness was 38.3 (32-52) mm, complications and lower extremity function results were recorded 96.1(87.5-100). At the end of the treatment, the complications observed in two patients and they were successfully treated, lengthening completed in all patients and limb length discrepancies were treated.

Discussion: Difficulties are encountered when treating gunshot injuries of the lower extremities in orthopedic clinics. Infection is one of the most serious risks for this reason it is often recommended to treat these patients with external fixators with debridement of avascular bone and soft tissue is recommended(2). These patients are often treated with external fixators in our clinic also. The risk of infection is minimized with the choice of fixator. Another risk in these fractures is delayed union or non-union. In case of delayed-union, compression can be applied to these patients during follow-up thanks to another advantage of the fixator. Shortening of the bone is inevitable as a result of bone debridement and compression.

It was planned to extremity lengthening to patients who did not find any signs of infection for at least one year after the union was achieved. Lengthening procedure was performed with fully implantable lengthening nails that patients who applied with shortness complaint. All patients lengthened without any problem, there was a delay-union in one patient and grafonage was performed. In one patient, the screw came back and was revised.

Conclusions: Although the number of patients in the study was small, no infection was observed in any patient. When this technique is performed under appropriate conditions when there is no active infection, the most feared infection complication is not seen, and rehabilitation can be performed much easier.

References

1. Kobbe P, Frink M, Oberbeck R, et al. Treatment strategies for gunshot wounds of the extremities. *Unfallchirurg.* 2008;111(4):247-255. doi:10.1007/s00113-008-1436-6
2. Weil, Y.A., et al., Long bone fractures caused by penetrating injuries in terrorists attacks. *J Trauma*, 2007. 62(4): p. 909-12)
3. Tosti, R., & Rehman, S. (2013). Surgical Management Principles of Gunshot-Related Fractures. *Orthopedic Clinics of North America*, 44(4), 529 -540.

	Age	Gender	Shortening (mm)	Follow- up(years)	Complication	LEFS (%)	Perfoming nail
1	24	m	32	10		97.5	antegrad
2	27	m	36	9		95	antegrad
3	46	m	31	7		97.5	retrograd
4	51	m	45	8	Delayed-union	95	antegrad
5	38	m	52	6	Locking screw come back	87.5	retrograd
6	36	m	33	6		100	antegrad
7	29	m	36	2		97.5	antegrad
8	34	m	38	4		100	antegrad
9	44	m	42	5		95	antegrad

Annona Muricata (Graviola) Yaprağı Ekstresinin Spinal Korda Radyoprotektif Etkileri

**Doç.Dr. Özlem Elmas¹, Dr. Öğretim Üyesi Havva Hande Keser Şahin²,
Arş.Gör.Dr. Özlem Apsar¹**

¹ Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

² Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

*Corresponding author: Özlem Apsar

Özet: Giriş:Radyoterapi (RT), primer ve metastatik tümörler için önemli bir kanser tedavisidir.Çok sayıda çalışma, DNA'nın, lipidlerin ve proteinlerin, iyonize radyasyon (IR) tarafından indüklenen serbest radikaller tarafından saldırıya uğradığını ve dolayısıyla ciddi hücresel hasara yol açtığını göstermiştir.Yaygın olarak "graviola" olarak bilinen Annona Muricata bitkisi tropik iklimde sahip ülkelerde yetişmekte olup antioksidan, antikanser, analjezik ve antispazmodik ajan olarak kullanılmaktadır.Bu çalışma, graviolanın iyonize radyasyonun omurilik hasarına karşı olası koruyucu etkisini değerlendirmeyi amaçladı. Gereç ve Yöntem: Benzer fizyolojik özelliklere sahip 32 adet erişkin dişi Wistar Albino rat randomize olarak seçildi. Ratlar Grup 1 (n=8) (kontrol grubu), Grup 2 (n=8) (Graviola grubu), Grup 3 (n=8) (RT grubu), Grup 4 (n=8) (Graviola+ RT grubu) şeklinde gruplandı. Öz, etanol bazlı filtrasyon yoluyla Graviola bitkisinin kurutulmuş yapraklarından elde edildi. Oluşan öz, ratlara aktif bir bileşen olarak uygulandı.Prone pozisyonunda sabitlenmiş ratların spinal korduna toplam 20 Gy (1 GY/dk) dozda tek bir fraksiyon halinde uygulandı.Tüm analizler SPSS ile yapıldı. Bulgular:Dört ayrı grupta inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödem, nöron şişmesi, gliosit hiperplazisi, nekroz, spinal kord kavitasyonu, Nissl cisimcik kaybı, çekirdek çevresinde kavitasyon, piknotik çekirdek gibi parametreler incelendi.Doku ve hücrelerin histomorfolojik bulguları skorlandı. Her kriter 0 ile 3 arasında puanlandı. (0 = normal, 1 = Hafif, 2 = orta ve 3 = ağır). Gliosit Hiperplazisi: RT grubunda;(7)Ağır,Graviola+RT;(6)Orta,Graviola;(6)Hafif. Nöron şişmesi:RT;(7)Ağır, Graviola+RT;(6)Orta, Graviola;(7)Hafif. Spinal kord kavitasyonu:RT;(8)Orta,Graviola+RT;(6)Orta,Graviola;(7)Hafif. Nissl cisimcik kaybı: RT;(7)Ağır, Graviola+RT;(7)Orta, Graviola;(8)Hafif. Çekirdek etrafında kavitasyon:RT;(6)Ağır, Graviola+RT;(6)Orta, Graviola;(7)Hafif. Piknotik Çekirdek: RT;(7)Ağır; Graviola+RT;(5)Orta, Graviola;(7)Hafif. Ödem:RT;(6)Ağır, Graviola+RT;(6)Hafif, Graviola;(7)Hafif. Sonuç:Bu çalışmada, RT'nin omurilik üzerindeki etkisi ve graviola bitkisinin savunma yetenekleri araştırıldı.Graviolanın nöroprotektif etkisi nöronal şişmeyi azaltarak sitotoksik ödemi önledi.Graviola ile tedavi edilen ratlarda, tedavi edilmeyen ratlara kıyasla dejenerasyon ve kavitasyon önlenirken,piknotik çekirdek daha hafif seviyede görülmüştür.Ayrıca, sonuçlarımız, ratların RT'den önce graviola ile tedavisinin, kontrol grubuna kıyasla omurilikte nekrotik hasarları önlediğini göstermiştir.RT'den önce graviola yaprak ekstresi ile yapılan ön tedavinin, graviolanın antiinflamatuvar özelliğinin nöronal korumaya katkıda bulunduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, Radyoprotektif Etki, Graviola, Annona Muricata

Radioprotective Effects Of Annona Muricata (Graviola) Leaf Extract On Spinal Corde

Abstract: Objective: The spinal cord is often involved in radiotherapy to treat malignancies and is considered as one of the most critical dose-limiting organs. Histopathological changes of radiation-induced spinal cord injury include gliosis, demyelination, and necrosis in the white matter, as well as vascular changes in both white and gray matter. All aerial parts of Annona muricata (AM) are used in traditional medicine practices, and previous studies revealed that AM leaf extract has radioprotective effect against gamma- irradiation. This study aimed to

evaluate the possible protective effect of AM leaf extract against ionizing radiation spinal cord injury. **Methods:** A total of 37 adult female Wistar Albino rats were divided into 4 groups (1 control and 3 intervention groups): Group 1 (control), group 2 (AM group), group 3 (IR group), and group 4 (AM + IR group) received 300 mg/kg of AM leaf extract by oral gavage once a day for 7 days, with spinal cord radiation (20 Gy) applied 1 hour after the last gavage. **Results:** AM administration prior to irradiation (IR) lowered the histopathological scores for all parameters that were verified in the IR group at most severe levels: inflammatory cells infiltration, edema, neuron swelling, gliocytes hyperplasia, spinal cord cavitation (loosened tissue structure), pyknotic nuclei, vacuolar denaturation, and loss of Nissls substance. Necrosis was present in IR group and was higher compared to Control and AM treated groups. The data of our study suggest that pretreatment with 300 mg/kg of AM leaf extract prior to IR reduce inflammatory cells infiltration, edema, and neuron swelling. This supports the fact that AM-proposed anti-inflammatory property may contribute to neuroprotection. Similarly, AM was documented to have efficient protection on neural cells from apoptosis or necrosis.

Keywords: Radiotherapy, Radioprotective, Graviola, Annona Muricata

1. GİRİŞ

Radyoterapi (RT), primer ve metastatik tümörler için önemli bir kanser tedavisidir. Kanser hastalarının yaklaşık %50'si, lokalize hastalığı iyileştirmek ve tedavi edilemeyen kanser hastalıklarını kontrol altına almak için RT'den fayda görecektir.^{1,2} Merkezi sinir sistemi (CNS), RT'deki ana doz sınırlayıcı dokulardan biridir³. Spinal kord genellikle boyun, göğüs, karın ve pelvisi içeren malignitelerin yanı sıra baş, boyun ve akciğer neoplazmalarını tedavi etmek için RT'ye dahil olur. Ayrıca RT tedavisi gerektiren metastatik spinal hastalık tüm kanser hastalarının %40'ında görülür; bu nedenle, omurilik en kritik doz sınırlayıcı organlardan biri olarak kabul edilir⁴. Beyin ve omurilikte ilk radyoterapi hasarı vakaları 1930'da Fisher ve Holfelder tarafından rapor edildi.⁵ Onlarca yıllık klinik deneyime dayanarak, omurilik dozunun aşılmasıyla, kalıcı hasar riskinin çok düşük olduğu biliniyor, tahminen %0,03 ila %0,2.⁶ Radyasyona bağlı CNS hasarının klinik belirtileri, fokal serebral nekroz, nörobilişsel eksiklikler ve daha az sıklıkla serebrovasküler hastalık, miyelopati veya sekonder neoplazmalar dahil olmak üzere birkaç aydan yıllara kadar bir süre sonra gelişir.⁶ Histolojik düzeyde çok az hasar kanıtı rapor edildi; bununla birlikte, nörolojik belirtilerde bir artış genellikle CNS ışınlamasından (IR) sonra gözlenir. Radyasyona bağlı omurilik hasarının histopatolojik değişiklikleri arasında beyaz cevherde gliosis, demiyelinizasyon ve nekroz ile beyaz ve gri cevherde vasküler değişiklikler yer alır.^{7,8} Genel olarak Graviola olarak bilinen Annona muricata (AM), Annonaceae familyasının bir üyesidir ve artrit, ishal, nevralji gibi çeşitli hastalıklar için dünyanın tropikal ve subtropikal bölgelerinde yaygın olarak geleneksel ilaç olarak kullanılmaktadır.⁹ AM'nin tüm topraküstü kısımları geleneksel tıp uygulamalarında kullanılmaktadır; bununla birlikte, yaprak mevcut ticari olarak temin edilebilen ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁰ AM, halk hekimliğinde sedatif anksiyolitik ve antikonvülsan olarak kullanılır.^{11,12} CNS depresan aktivitesine ek olarak, literatürdeki çalışmalar bu bitkinin sinir sistemi üzerinde nörotoksositeye neden olan nörodejeneratif etkilerini doğrulamıştır.^{10,13} Önceki çalışmalar ayrıca AM yaprak ekstraktının gama-IR'ye karşı radyo koruyucu etkiye sahip olduğunu ortaya çıkardı.¹⁴ Bununla birlikte, radyasyona bağlı spinal kord hasarında AM'nin radyo koruyucu potansiyeli yeterince analiz edilmedi ve anlaşılmadı. Bu nedenle, bu çalışma AM yaprak ekstraktının iyonize radyasyona bağlı spinal kord hasarına karşı olası koruyucu etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu, AM yaprak ekstraktının spinal kordda olası radyoprotektif etkilerini analiz eden ilk çalışmadır.

2. MATERİYAL VE METOD

2.1. Hayvanlar

Mevcut deneysel çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvan Araştırma Birimi'nde yapılmıştır. Bu çalışmada benzer fizyolojik özelliklere sahip 140 ± 20 gr ağırlığında dişi Wistar Albino ratlar kullanıldı. Hayvanlar başlangıçta 4 gruba, 1 kontrol ve 3 deney grubuna randomize

edildi. Deney süresi boyunca tüm hayvanlar optimum laboratuvar koşullarında (22 ± 1 °C, 12 saat aydınlık/karanlık döngüsü) içme suyu ve %21 ham protein içeren yemlerle günlük olarak beslendi. Hayvanları içeren tüm deney protokolleri, Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

2.2. Rt Prosedürü

Rt sırasında hayvanlar intraperitoneal anestezi (90 mg/kg ketamin [Ketalar-Eczacıbaşı/Türkiye] ve 10 mg/kg ksilazin [Rompun Bayer/Türkiye]) kullanılarak immobilize edildi. Tüm spinal kord ışınlama işlemi Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Ardından rt dozu hesaplandı (16 Rat [$\sim$ 200 gr]-300 mg/kg-7 gün->16 rat $\times$ 60mg $\times$ 7 gün = 6720 mg).

Radyasyon, bir lineer akseleratör cihaz kullanılarak, prone pozisyonda sabitlenmiş spinal korda toplam 20 Gy (1 GY/dk) doz tek bir fraksiyon halinde verildi.

2.3. AM Ekstraktının Hazırlanması

AM bitkisinin kurutulmuş yapraklarından etanol bazlı filtrasyon ile elde edilen ekstrakt, etken madde olarak ratlara uygulandı

2.4. Deneysel Tasarım

Toplam 37 erişkin dişi Wistar Albino rat 4 gruba ayrıldı: Grup 1'e (n=13) (kontrol grubu) 7 gün boyunca günde bir kez oral sonda ile 0,01 mL/kg distile su verildi, grup 2 (n = 8) (AM grubu) 7 gün boyunca günde bir kez oral sonda ile 300 mg/kg AM yaprak ekstresi aldı, grup 3 (n=8) (RT grubu) 7 gün boyunca günde bir kez oral sonda ile 0,01 mL/kg fizyolojik serum (salin) ve son sondadan 1 saat sonra tek doz omurilik radyasyonu (20 Gy) aldı ve grup 4 (n = 8) (AM + RT grubu) 7 gün boyunca günde bir kez oral sonda ile 300 mg/kg AM yaprak ekstresi ve son sondadan 1 saat sonra spinal korda tek fraksiyon rt (20 Gy) aldı.

Hayvanlar son tedaviden 96 saat sonra intraperitoneal 90 mg/kg ketamin (Ketalar-Eczacıbaşı, Türkiye) anestezisi altında sakrifiye edildi. Tüm hayvanlardan alınan dokular toplandı ve analitik analizler yapılana kadar -80 °C'de saklandı.

2.5. Histopatolojik Değerlendirme

Sakrifiye edildikten sonra, spinal kord disseke edilerek yaklaşık 1 cm'lik daha küçük segmentlere ayrıldı ve oda sıcaklığında %4 paraformaldehit içinde sabitlendi. Formalinle sabitlenmiş spinal kord dokusu örnekleri, otomatik doku işleme ekipmanı (Leica ASP300S, Wetzlar, Almanya) kullanılarak işlendi. Daha sonra parafine gömüldü ve bir Leica RM2255 döner mikrotom (Wetzlar, Almanya) kullanılarak orta düzlemde enine 4 μ m kalınlığa bölündü. Doku kesitleri Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyandı ve mikroskopik olarak incelendi. Tüm örnekler için tüm kesitler benzer şekilde incelendi. Tüm çalışma materyalleri gözlemlendi ve bir Nikon Digital DS-Ri2 kamera ve ilgili yazılım (Nikon, Tokyo, Japonya) ile donatılmış bir Nikon Eclipse Ni-U mikroskobu kullanılarak dijital mikrograflar çekildi. Dört ayrı grupta inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödem, nöron şişmesi, gliosit hiperplazisi, nekroz, omurilik kavitasyonu, Nissl cisimcik kaybı, çekirdek çevresinde kavitasyon, piknotik çekirdek ve ödem gibi parametreler incelendi. Doku ve hücrelerin histomorfolojik bulguları skorlandı. Her kriter 0 ile 3 arasında puanlandı (0 = normal, 1 = Hafif, 2 = orta ve 3 = ağır).

2.6. İstatistiksel Analiz

Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences v21 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile yapılmıştır. Normalite değerlendirme için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Veriler, dağılımın normalliğine göre sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (1. çeyrek – 3. çeyrek) ve kategorik değişkenler için frekans (yüzde) olarak verildi. Normal dağılım gösteren değişkenler tek yönlü varyans analizi testi ile analiz edilmiştir. Anlamlı farkı belirlemek için Post-hoc Tukey testi kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Bonferroni düzeltme yöntemi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı sonuç olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Histopatolojik Bulgular

Işınlanan tüm hayvanlar, çalışma süresince klinik olarak iyi ve nörolojik olarak sağlam kaldı. H&E ile boyanmış bölümlerde, tüm grupların spinal kordu büyük ölçüde normal kaldı. Kanama gözlenmedi ve belirgin vasküler lezyonlar görülmedi.

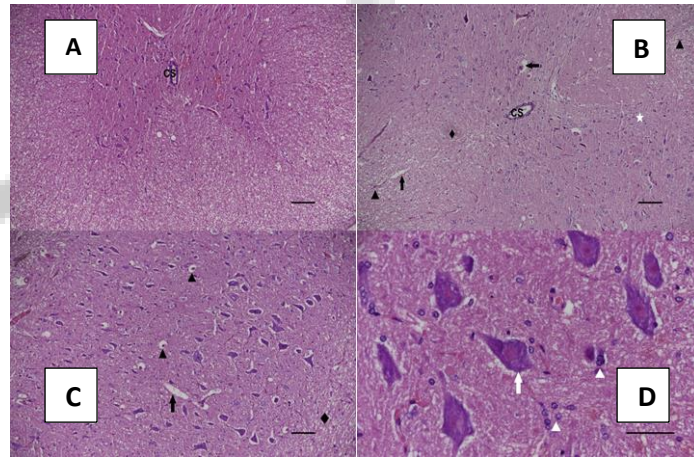
Grup 1 (kontrol), omurilik dokularında histopatolojik değişiklikler olmadan normal yapıya sahipti (Şekil 1A)

Grup 2'de (AM) minimal değişiklikler tespit edildi. İnflamatuar hücre infiltrasyonu ve ödem, kontrole kıyasla yükselmiştir. AM grubunda nekroz kaydedildi ve kontrole kıyasla daha yüksekti (Resim 1B-1D).

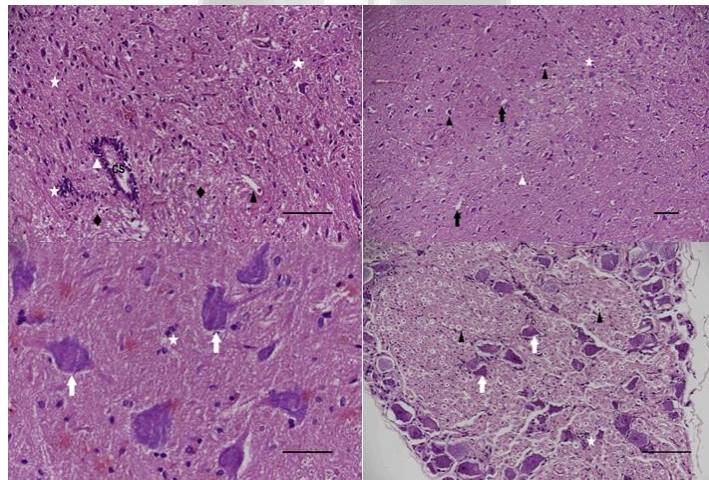
Işınlanmış hayvanların omuriliklerinde radyasyon hasarı doğrulandı.

Işınlanan grup, en şiddetli seviyelerde inflammatuar hücre infiltrasyonu ve ödeminin yanı sıra nöron şişmesi, gliosit hiperplazisi, omurilik kavitasyonu, piknotik çekirdekler, vakuoler denatürasyon ve Nissl cisimciği kaybı görüldü. Nöron şişmesi AM grubuna göre daha yüksekti. Kontrol ve AM ile tedavi edilen gruba kıyasla nekroz da daha belirgin seyretti. Bulgular grup 3'te (RT) en şiddetli düzeyde görüldü. (Resim 3).

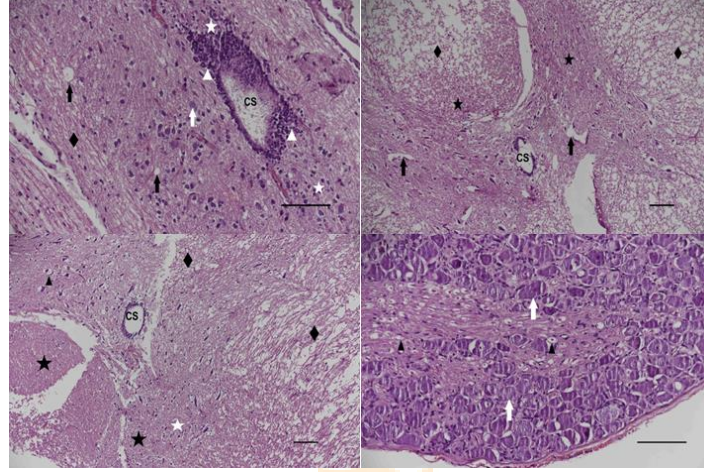
RT grubunda doğrulanan tüm parametreler, AM tedavisi (AM + RT) alan ışınlanmış grupta daha düşük bir skorda görüldü. (Resim 2).



Resim 1: A: Kontrol Grubu, B,C,D: Graviola(AM) Grubu



Resim 2: Graviola(AM)+ RT Grubu



Resim 3:RT Grubu

Tablo 1. Tedavi Gruplarına Göre Histomorfolojik Bulgular

	Tedavi Grupları				p
	Kontrol (n=13)	AM (n=8)	RT (n=8)	AM+RT(n=8)	
İnflamatuvar Hücre	0 (0 - 0)	1 (1 - 1,5) ^a	2 (2 - 2) ^a	2 (2 - 2) ^a	<0.001
Normal	13 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001
Hafif	0 (0%)	6 (75%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	
Orta	0 (0%)	2 (25%)	6 (75%)	6 (75%)	
Ağır	0 (0%)	0 (0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	
Gliosit Hiperplazisi	0 (0 - 0)	1 (1 - 1,5)	3 (3 - 3) ^a	2 (2 - 2) ^a	<0.001
Normal	13 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001
Hafif	0 (0%)	6 (75%)	0 (0%)	1 (12,5%)	
Orta	0 (0%)	2 (25%)	1 (12,5%)	6 (75%)	
Ağır	0 (0%)	0 (0%)	7 (87,5%)	1 (12,5%)	
Nöron Şişmesi	0 (0 - 0)	1 (1 - 1)	3 (3 - 3) ^{ab}	2 (2 - 2) ^a	<0.001
Normal	13 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001
Hafif	0 (0%)	7 (87,5%)	0 (0%)	1 (12,5%)	
Orta	0 (0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	6 (75%)	
Ağır	0 (0%)	0 (0%)	7 (87,5%)	1 (12,5%)	
Nekroz	0 (0 - 0)	1 (1 - 1,5) ^a	2 (2 - 2) ^a	0 (0 - 0) ^{bc}	<0.001
Normal	13 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	<0.001
Hafif	0 (0%)	6 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	
Orta	0 (0 - 0)	1 (1 - 1)	2 (2 - 2)	2 (2 - 2,5)	
Spinal Kord Kavitasyonu	0 (0 - 0)	1 (1 - 1)	2 (2 - 2) ^a	2 (2 - 2,5) ^a	<0.001
Normal	13 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001
Hafif	0 (0%)	7 (87,5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Orta	0 (0%)	1 (12,5%)	8 (100%)	6 (75%)	
Ağır	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (25%)	
Nissl Cisimcik Kaybı	0 (0 - 0)	1 (1 - 1) ^c	3 (3 - 3) ^a	2 (2 - 2) ^a	<0.001
Normal	13 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001
Hafif	0 (0%)	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
Orta	0 (0%)	0 (0%)	1 (12,5%)	7 (87,5%)	
Ağır	0 (0%)	0 (0%)	7 (87,5%)	1 (12,5%)	
Çekirdek Etrafında Kavitasyon	0 (0 - 0)	1 (1 - 1)	3 (2,5 - 3) ^a	2 (2 - 2,5) ^a	<0.001
Normal	13 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001

	Tedavi Grupları				p
	Kontrol (n=13)	AM (n=8)	RT (n=8)	AM+RT(n=8)	
Hafif	0 (0%)	7 (87,5%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001
Orta	0 (0%)	1 (12,5%)	2 (25%)	6 (75%)	
Ağır	0 (0%)	0 (0%)	6 (75%)	2 (25%)	
Piknotik Çekirdek	0 (0 - 0)	1 (1 - 1)		2 (1,5 - 2) ^a	<0.001
Normal	13 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Hafif	0 (0%)	7 (87,5%)	0 (0%)	2 (25%)	
Orta	0 (0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)	<0.001
Ağır	0 (0%)	0 (0%)	7 (87,5%)	1 (12,5%)	
Ödem	0 (0 - 0)	1 (1 - 1) ^a	3 (2,5 - 3) ^a	1 (1 - 1,5) ^a	
Normal	13 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001
Hafif	0 (0%)	7 (87,5%)	0 (0%)	6 (75%)	
Orta	0 (0%)	1 (12,5%)	2 (25%)	2 (25%)	
Ağır	0 (0%)	0 (0%)	6 (75%)	0 (0%)	

Veriler sürekli değişkenler için ortanca (1. çeyrek - 3. çeyrek) ve kategorik değişkenler için frekans (yüzde) olarak verildi. AM: Annona muricata RT: Radyoterapi

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada RT'nin spinal kord üzerindeki etkisi ve AM'nin savunma yetenekleri araştırıldı. Önceki çalışmalarda demiyelinizasyon, beyaz cevher nekrozu, telenjiyektaziler ve glial atrofi gibi geniş bir histopatolojik değişiklik yelpazesi tanımlanmıştır.^{15,16} Bu güncel çalışmada ışınlanmış hayvanların spinal kordunda radyasyon hasarı gözlemlenmiş ve histopatolojik bulgular en yüksek skor oranında değerlendirilmiştir. Rt hasarının histopatolojik değişiklikleri arasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödem, nöron şişmesi, hiperplastik gliositler, omurilik kavitasyonu, piknotik çekirdekler, vakuoler denatürasyon ve Nissl cisimcik kaybı yer alır. AM ile tedavi edilen Rt grubunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödem azaldı, bu nedenle, Rt'den önce AM kullanımı, radyasyona bağlı spinal kord hasarında inflamasyonu ve ödemi azaltmada etkili olabilir. Bu bulgular AM'nin antiinflamatuvar özelliklerini kanıtlayan diğer çalışmalarla uyumludur.^{17,18}

Bu çalışmada Rt, spinal kordda ağır olarak skorlanan nöronal şişmeye neden oldu. Sitotoksik ödem en yaygın olarak, hücre dışı boşluktan su girmesi nedeniyle beyin hücrelerinin şişmesi anlamına gelen enerji eksikliğinden kaynaklanır.¹⁹ AM'nin nöroprotektif yetenekleri nöron şişme skorunu düşürerek sitotoksik ödemi önledi.²⁰ Diğer çalışmalarla uyumlu olarak Rt spinal kord kesitlerinde kavitasyona neden olmuştur.^{21,22} Bu mevcut çalışmada, AM ile tedavi edilen ratlarda, tedavi edilmeyen ratlara kıyasla değişen derecelerde dejenerasyon ve kavitasyon önlenmiştir.

Nissl cisimcik kaybı ve piknoz da hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan deneylerde ışınlanmış spinal kordda histopatolojik bulgular olarak sıklıkla görülmektedir.²³ Radyasyona bağlı apoptozis ışınlanmış spinal kordda bildirilmiştir ve bu çalışmada ışınlanmış gruptaki apoptotik hücre sayısı önemli ölçüde artmıştır.²⁴ Ek olarak, ratların Rt'den önce AM ile tedavi edilmesinin radyasyona bağlı apoptozu inhibe ettiği belirlendi. AM ile tedavi edilen sağlıklı grup, hafif bir piknotik çekirdek skorlaması seviyesi gösterir. Literatürde, AM yaprak ekstraktının apoptozu indüklediği kanıtlanmıştır ; bununla birlikte, rat spinal kordunda gözlenen çok düşük seviyede bir spontan apoptoz, hücre proliferasyonunu düzenleyen ve hücre sayısını belirli bir seviyede kontrol eden genel homeostatik sürecin bir parçası olarak kabul edildi.^{10,25} Bu çalışmanın sınırlamalarından biri, biyokimyasal kanıtların ve immünohistokimyasal apoptoz değerlendirmesinin olmamasıdır.

Okada ve Okada inceleme makalelerinde 15 Gy'de beyaz cevher nekrozunun geliştiğini bildirdiler.²⁶ Çalışmamıza göre, benzer şekilde tasarlanmış diğer çalışmalar Rt'nin radyasyona bağlı nekroza neden olduğunu doğrulamaktadır.^{27,28} AM + Rt grubundaki hafif histopatolojik bulgular tarafından belirlendiği üzere, AM'nin radyasyon öncesi uygulamasının bu değişiklikleri iyileştirdiği görülmektedir. Ayrıca, sonuçlarımız, ratların Rt'den önce AM ile tedavisinin, kontrol grubuna kıyasla spinal kordda

nekrotik hasarları önlediğini gösterdi. Radyasyon miyelopatisinde kan damarı da etkilenebilir ancak, hem beyaz hem de gri cevherde değişen derecelerde vasküler değişikliklerin değerlendirilmemesi bu çalışmanın bir başka kısıtlılığıdır.²⁶

AM grubunda kontrole göre daha yüksek düzeyde nekroz görüldü. Bu, AM 300 mg/kg'ın sağlıklı ratlarda toksik bir etkiye sahip olabileceğinden şüphelenmemize neden oldu. Bitkinin tüm bölümlerinin kullanımı çok güvenli kabul edilir; ancak literatür çalışmaları toksisitesini bildirmiştir.²⁹ AM'nin sağlıklı ratların spinal kord üzerindeki toksik etkisini doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ

Radyasyona bağlı spinal kord hasarında AM'nin mekanizmalarını ve bunun histopatolojik değişikliklerle ilişkisini daha iyi açıklığa kavuşturmak için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır; bununla birlikte, çalışmamızdan elde edilen veriler, Rt'den önce 300 mg/kg konsantrasyonlarda AM yaprak ekstresi ile yapılan ön tedavinin, inflammatuar hücre infiltrasyonunu, ödemi ve nöron şişmesini azalttığını ve nöroprotektif katkıda bulunabilecek önerilen AM anti-inflammatuar özelliğini desteklediğini göstermektedir. Benzer şekilde, AM'nin nöral hücreler üzerinde apoptoz veya nekrozdaki etkili bir korumaya sahip olduğunu gösterdik.

Bununla birlikte, bu bitkinin insanlarda Rt öncesi ve sırasında koruyucu bir ilaç olarak kullanımını onaylamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve güvenli kullanımını doğrulamak için daha fazla toksisite testi yapılmalıdır.

References

1. Barton MB, Jacob S, Shafiq J, Wong K, Thompson SR, Hanna TP, et al. Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: a review of changes from 2003 to 2012. *Radiother Oncol.* 2014;112¹:140-4.
2. Poortmans P, Valentini V, Lievens Y. Expanding global access to radiotherapy: the European Society for Radiotherapy and Oncology perspective. *Lancet Oncol.* 2015;16¹⁰:1148-9.
3. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE, JIJRoBP. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2010;76³:S42-S9.
4. Klimo Jr P, Thompson CJ, Kestle JR, Schmidt MH, JN-o. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro-oncology.* 2005;7¹:64-76.
5. Fischer AJDZfC. Lokales amyloid im gehirn. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie.* 1930;227¹:475-83.
6. Schultheiss TE, JIJRoBP. The radiation dose-response of the human spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2008;71⁵:1455-9.
7. Wong CS, Fehlings MG, Sahgal A. Pathobiology of radiation myelopathy and strategies to mitigate injury. *Spinal Cord.* 2015;53⁸:574-80.
8. Schultheiss TE, Stephens LC, Maor MH. Analysis of the histopathology of radiation myelopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14¹:27-32.
9. Moghadamtousi SZ, Fadaeinasab M, Nikzad S, Mohan G, Ali HM, Kadir HA. *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *Int J Mol Sci.* 2015;16⁷:15625-58.
10. Chan WJ, McLachlan AJ, Hanrahan JR, Harnett JE. The safety and tolerability of *Annona muricata* leaf extract: a systematic review. *J Pharm Pharmacol.* 2020;72¹:1-16.
11. Akhondzadeh S, Naghavi H, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani MJ, Jocp, et al. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: A pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics.* 2001;26⁵:363-7.
12. Souza DO, Dos Santos Sales V, de Souza Rodrigues CK, de Oliveira LR, Santiago Lemos IC, de Araujo Delmondes G, et al. Phytochemical Analysis and Central Effects of *Annona Muricata*

Linnaeus: Possible Involvement of the Gabaergic and Monoaminergic Systems. Iran J Pharm Res. 2018;17⁴:1306-17.

13. Champy P, Hoglinger GU, Feger J, Gleye C, Hocquemiller R, Laurens A, et al. Annonacin, a lipophilic inhibitor of mitochondrial complex I, induces nigral and striatal neurodegeneration in rats: possible relevance for atypical parkinsonism in Guadeloupe. J Neurochem. 2004;88¹:63-9.
14. Mansour HH, Elkady AA, Elrefaei AH, Hafez HF. Radioprotective, antioxidant and antitumor efficacy of *Annona muricata* L. leaf extract. Indian Journal of Biochemistry and Biophysics. 2018.
15. Schultheiss T, Kun L, Ang K, Stephens LJJoROBP. Radiation response of the central nervous system. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1995;31⁵:1093-112.
16. Li Y-Q, Chen P, Jain V, Reilly RM, Wong CSJRr. Early radiation-induced endothelial cell loss and blood–spinal cord barrier breakdown in the rat spinal cord. Radiation research. 2004;161²:143-52.
17. Roslida A, Tay C, Zuraini A, Chan PJJoNR. Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of the ethanolic extract of *Annona muricata* leaf. Journal of Natural Remedies. 2010;10²:97-104.
18. Ishola IO, Awodele O, Olusayero AM, Ochieng COJJomf. Mechanisms of analgesic and anti-inflammatory properties of *Annona muricata* Linn.(Annonaceae) fruit extract in rodents. Journal of medicinal food. 2014;17¹²:1375-82.
19. Dijkstra K, Hofmeijer J, van Gils SA, van Putten MJJon. A biophysical model for cytotoxic cell swelling. Journal of neuroscience. 2016;36⁴⁷:11881-90.
20. Kim WS, Kim Y-E, Cho E-J, Byun E-B, Park WY, Song H-Y, et al. Neuroprotective effect of *Annona muricata*-derived polysaccharides in neuronal HT22 cell damage induced by hydrogen peroxide. Bioscience, biotechnology, and biochemistry. 2020;84⁵:1001-12.
21. Kalderon N, Fuks Z. Structural recovery in lesioned adult mammalian spinal cord by x-irradiation of the lesion site. 1996;93²⁰:11179-84.
22. LeRoux LG, Bredow S, Grosshans D, Schellingerhout D. Molecular imaging detects impairment in the retrograde axonal transport mechanism after radiation-induced spinal cord injury. Mol Imaging Biol. 2014;16⁴:504-10.
23. Sotoudeh A, Jahanshahi A, Zareiy S, Darvishi M, Roodbari N, Bazzazan A. The influence of low-level laser irradiation on spinal cord injuries following ischemia-reperfusion in rats. Acta Cir Bras. 2015;30⁹:611-6.
24. Li YQ, Guo YP, Jay V, Stewart PA, Wong CS. Time course of radiation-induced apoptosis in the adult rat spinal cord. Radiother Oncol. 1996;39¹:35-42.
25. Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Paydar M, Rouhollahi E, Karimian HJBc, medicine a. *Annona muricata* leaves induced apoptosis in A549 cells through mitochondrial-mediated pathway and involvement of NF-κB. BMC complementary and alternative medicine. 2014;14¹:1-13.
26. Okada S, Okeda R. Pathology of radiation myelopathy. Neuropathology. 2001;21⁴:247-65.
27. Okada S, Okeda R, Matsushita S, Kawano AJRr. Histopathological and morphometric study of the late effects of heavy-ion irradiation on the spinal cord of the rat. Radiation research. 1998;150³:304-15.
28. Schultheiss TE, Stephens LCJAJoN. Radiation myelopathy. American Journal of Neuroradiology. 1992;13⁴:1056-8.
29. Coria-Téllez AV, Montalvo-González E, Yahia EM, Obledo-Vázquez ENJAJoc. *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. Arabian Journal of chemistry. 2018;11⁵:662-91.

Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Sonrası Akut Böbrek Hasarı Gelişmesi ve Prognozu Belirleyen Bağımsız Risk Faktörlerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Dr. Selahattin Türen¹, Prof.Dr. Nevzat Uslu¹

¹ İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

*Corresponding author: Selahattin Türen

Özet: Giriş: Semptomatik ciddi aort darlığında cerrahi tedavinin yüksek riskli olduğu durumlarda daha az invaziv bir tedavi yöntemi olan transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ) etkin ve güvenli bir alternatif tedavi yöntemi oluşturmaktadır. TAVİ sonrası birçok komplikasyon ortaya çıkabilmekte ve morbidite ve mortalite de artışa neden olabilmektedir. Bu çalışma TAVİ sonrası akut böbrek hasarı (ABH) gelişmesi ve 30-günlük mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörlerini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Yöntem ve Gereçler: Ekim 2010-Temmuz 2012 tarihleri arasında İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde TAVİ uygulanan 49 ardışık hasta taranmış ve 42 hasta uygun bulunarak çalışmaya alınmıştır. Hastaların TAVİ öncesi bazal, perioperatif ve postoperatif klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar özelliklerinin, ABH gelişmesi ve 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız risk faktörleri olup olmadıklarını değerlendirmek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle incelendi. Bulgular: Hastalardan 27 (%64,3)'si kadın ve ortalama yaş 77,7±6,3 olarak saptandı. 14 (%33,3) hastada ABH gelişti ve 2 (%14,3) hastada geçici hemodiyaliz gerekli oldu. Bazal kreatinin düzeyleri karşılaştırıldığında, ABH gelişen (ABH+) ve gelişmeyen (ABH-) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Otuz günlük izlem süresinde 5 (%11,9) hasta öldü. ABH+ hastalarda mortalite oranı anlamlı olarak daha yüksekti (%28,6 ve %3,6, $p<0.05$). Çok değişkenli analizlerde postoperatif 3. gün lökosit sayısında artış [Odds Ratio (OR): 6.52 (% 95 GA: 1,51-22,94 $p<0,05$)] ve perioperatif kan transfüzyonu [OR: 1,90 (% 95 GA:1,07-3,39 $p<0,05$)] TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. ABH gelişmesi bağımsız risk faktörü olarak saptanmadı [OR: 1,84 % 95 GA: 0,38-89,70 $p=0,75$]. Sonuç: Post-prosedürel lökosit sayısında artış ve perioperatif kan transfüzyonu 30 günlük mortalitenin bağımsız öngördürücüler olarak saptandı.

Anahtar Kelimeler: Aort Stenozu, Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu, Akut Böbrek Hasarı, Prognoz

Retrospective Evaluation of Acute Kidney Injury Development and Independent Risk Factors Determining Prognosis After Transcatheter Aortic Valve Implantation

Abstract: Introduction: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a less invasive, effective, and safe alternative treatment method for symptomatic severe aortic stenosis where surgical treatment is high-risk. Many complications may occur after TAVI and cause an increase in morbidity and mortality. This study was conducted to investigate the development of acute kidney injury (AKI) and the independent risk factors affecting the 30-day mortality after TAVI. Methods and Materials: Forty-nine consecutive patients who underwent TAVI between October 2010 and July 2012 at the Istanbul Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital were screened, and 42 patients were included in the study. The patients' baseline, perioperative, and postoperative clinical, echocardiographic, and laboratory characteristics before TAVI were analyzed with univariate and multivariate analyses to evaluate the development of AKI and determine whether they were independent risk factors for the 30-day mortality. Results: 27 (64.3%) of the patients were female, and the mean age was 77.7±6.3 years. AKI developed in 14 (33.3%) patients, and temporary hemodialysis was required

in 2 (14.3%) patients. When basal creatinine levels were compared, no statistically significant difference was found between the two groups that developed AKI (AKI+) and those that did not develop AKI (AKI-). Five (11.9%) patients died during the 30-day follow-up period. The mortality rate was significantly higher in AKI+ patients (28.6% vs. 3.6%, $p<0.05$). In multivariate analyses, an increase in leukocyte count on postoperative day 3 [Odds Ratio (OR): 6.52, 95% CI: 1.51-22.94, $p<0.05$] and perioperative blood transfusion [OR: 1.90, 95% CI: 1.07-3.39, $p<0.05$] were found to be independent risk factors for 30-day mortality after TAVI. Development of AKI was not an independent risk factor [OR: 1.84, 95% CI: 0.38-89.70, $p=0.75$]. Conclusion: Increased post-procedural leukocyte count and perioperative blood transfusion were found to be independent predictors of 30-day mortality.

Keywords: Aortic Stenosis, Transcatheter Aortic Valve Implantation, Acute Kidney Injury, Prognosis.

1. GİRİŞ

Aort Darlığı (AD) gelişmiş ülkelerde en sık görülen kalp kapağı hastalığıdır ve en sık kardiyak cerrahi nedenidir. Genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkar ve prevalansı yaşla birlikte artar ve 65 yaş üstü hastaların % 2- 7'sinde bildirilmektedir¹. Semptomların başlamasıyla birlikte çok hızlı bir ilerleme gösterir². Cerrahi olarak tedavi edilmeyen hastaların %50-60'ı yaklaşık 2 yıl içerisinde kaybedilir³. Semptomatik ciddi AD olan hastalarda cerrahi aort kapak replasmanı (SAVR) konservatif tedaviyle karşılaştırıldığında semptomlarda düzelme sağlar ve sağkalım süresini uzatır⁴. Bununla birlikte, semptomatik ileri AD'si olan hastaların en az % 30'u; ileri yaş, sol ventrikül disfonksiyonu, birçok komorbiditenin mevcudiyeti gibi nedenlerle cerrahi müdahale yüksek riskli kabul edildiği için ameliyat olamamaktadır⁵. İnoperable veya cerrahi tedavinin yüksek riskli olduğu kabul edilen hastalar için daha az invaziv tedavi yöntemleri arayışı neticesinde transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ) geliştirilmiştir. TAVİ açık kalp ameliyatı yapılmadan kateter yöntemi kullanılarak perkütan yolla kalbe biyoprotez aort kapak takılması işlemidir. TAVİ ilk defa 2002'de Dr.Alain Cribier tarafından uygulanmış olup her geçen gün teknolojik ilerlemelere paralel olarak daha da geliştirilmiş ve yaygınlaşmıştır. Ülkemizde de TAVİ uygulamaları 2009 yılında başlamış olup halen birçok merkezde başarıyla uygulanmaktadır⁶.

TAVİ genellikle daha yaşlı ve birçok komorbid hastalığı olan hastalara uygulanmaktadır. Bu nedenle işlem sonrası birçok komplikasyon ortaya çıkabilmekte ve morbidite ve mortalite de artışa neden olabilmektedir. Akut böbrek hasarı (ABH) sık görülen önemli komplikasyonlardan biridir. Literatürde TAVİ yapılan hastalarda ABH gelişme sıklığı % 12-28,8 arasında bildirilmektedir⁷⁻¹⁵. TAVİ işlemi sırasında radyokontrast madde kullanılması, sistematik olarak kısa süreli aşırı hipotansiyon oluşturulması (hızlı pacing, balon valvuloplasti ve valvin yerleştirilmesi) ve aortada diffüz ateroskleroz bulunma prevalansı yüksek olan hastalarda kalın kateterlerle manipülasyona bağlı olarak kolesterol embolizasyonu gibi faktörler ABH için potansiyel risk faktörleridir.

TAVİ sonrası 30 günlük mortalite oranlarının %3,3-23 arasında ve ortalama olarak %10 civarında olduğu bildirilmektedir^{7-9, 12-14}. Otuz günlük mortalitenin bağımsız prediktörleri; işleme bağlı bazı komplikasyonlar (SAVR'ye dönme, kardiyak tamponad, major vasküler veya giriş bölgesi komplikasyonları) ve hastaya ait işlem öncesi bazı özellikler (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <% 40, daha öncesinde balon valvuloplasti ve DM)'dir. Otuz günlük ve 1 yıl arası mortalitenin bağımsız prediktörleri; geçirilmiş inme, işlem sonrası $\geq 2+$ paravalvüler kaçak, öyküde işlem öncesi akut pulmoner ödem ve kronik böbrek hastalığı bulunmasıdır¹⁶. TAVİ sonrası ABH gelişmesinin prognoz üzerine etkisiyle ilgili literatürdeki bilgi sınırlıdır.

Bu çalışma TAVİ sonrası ABH gelişmesi ve 30-günlük mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörlerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

2. YÖNTEM VE GEREÇLER

2.1. Hasta Grubu

Bu çalışma, Hastanemizin Kardiyoloji Bölümü'nde Ekim 2010 ve Temmuz 2012 tarihleri arasında takip edilen, semptomatik ciddi aort darlığı tanısı konmuş ve cerrahi aort kapak replasmanı için yüksek riskli olarak kabul edilip TAVİ uygulanan 49 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmadır. Hastalarla ilgili bilgilere, elektronik tıbbi kayıt sisteminden ve hastane arşivindeki dosyalardan ulaşılmıştır.

2.2. Hasta Seçimi

Cerrahi riskin değerlendirilmesine ve hastanın TAVİ için uygun olup olmadığına en az bir kardiyolog ve kalp damar cerrahının bulunduğu kardiyolojik kardiyovasküler cerrahi ortak toplantısında (kalp takımı) karar verilmiştir. Bu toplantılarda radyoloji ve göğüs hastalıkları uzmanlarında gerektiğinde hazır bulunmaktadır. Hastalar anatomik uygunluk, cerrahi uygunluk ve cerrahi risk açısından değerlendirilmiş ve nihai karar bu toplantılarda verilmiştir.

2.2.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Ciddi AD olması; aşağıdaki ekokardiyografik kriterlere uyan AD olan hastalar Ortalama gradiyent > 40 mm Hg veya jet akım hızı > 4.0 m/s veya Aort kapak alanı < 1.0 cm² olması Sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş hastalarda aşağıdaki kriterler; Yaprakçıklarda kalsifikasyonla birlikte azalmış sistolik hareket var ise, dobutamin stress ekokardiyografide jet akım hızı > 4.0 m/s veya aort kapak alanı < 1.0 cm² ve bununla birlikte ortalama gradiyent > 40 mm Hg ise veya jet akım hızı ne olursa olsun endekslenmiş aort kapak alanı < 0.6 cm²/m² ise
2. Semptomatik AD olması; NYHA fonksiyonel sınıf III-IV
3. Cerrahi açıdan inoperable kabul edilen veya ileri komorbid hastalıklar nedeniyle SAVR'nin yüksek riskli olduğu düşünülen ve Log EuroSCORE $> \% 20$ veya STS skoru $> \% 10$ olan hastalar

2.2.2. Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

1. İşlem sırasında veya işlemden sonraki 24 saat içinde ölen hastalar
2. Ekokardiyografi ile ölçülen annulus çapının; 18 mmden küçük veya 27 mmden büyük olması
3. Aort kapak ve ana koroner arter arası mesafenin kısa olması (Edwards SAPIEN kapak için < 8 mm ve CoreValve için < 14 mm)
4. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $< \% 20$
5. Ciddi mitral yetersizlik
6. Son 30 gün içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü
7. Son 6 ay içinde geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) veya geçici iskemik atak (TİA)
8. İleri demans
9. İleri komorbid hastalıkları nedeniyle beklenen yaşam süresi < 1 yıl ve
10. Ekokardiyografik değerlendirmede intrakardiyak kitle, vejetasyon veya trombüs saptanan hastalar

2.3. Akut Böbrek Hasarı'nın Tanı ve Evrelemesi

ABH tanı ve evrelemesinde VARC tarafından yayınlanan ikinci konsensüs raporunda önerilen tanı kriterleri kullanılmıştır¹⁷.

Özetle; ■ 48 saat içinde kreatinin bazal değerden ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 μ mol/L) mutlak artış (7 güne kadar olan zaman diliminde artış olabilir) veya ■ Kreatinin bazal değerden ≥ 1.5 kat artış olduğunda ABH tanısı kondu.

Ancak bu çalışmada, ABH tanı ve evrelemesinde sadece kreatinin düzeylerindeki artış kullanılmış ve idrar çıkışı kriterleri kullanılmamıştır. Serum kreatinin düzeyi (milligram/desilitre olarak) işlemden 24 saat önce, işlemden hemen sonra ve daha sonra hasta taburcu olana kadar günlük olarak ölçülmüştür.

VARC 2 kriterlerine göre ABH evrelemesi

Evre 1 Kreatinin bazal değerden ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 μ mol/L) ya da ≥ 1.5 - < 2.0 kat artış Evre 2 Kreatinin bazal değerden ≥ 2.0 - < 3.0 kat artış Evre 3 Kreatinin bazal değerden ≥ 3.0 kat veya bazal kreatinin değeri ≥ 4 g/dl (≥ 354 μ mol/L) olan hastalarda ≥ 0.5 mg/dl (≥ 44 μ mol/L) artış. *Evreden bağımsız RRT başlanan hastalar.

2.4. Veri Toplama ve Çalışmada Sonlanım Noktaları

Elektronik tıbbi kayıt sistemi ve hastane arşivindeki dosyalar taranarak; bazal ve peri-prosedürel özellikler, komorbiditeler ve laboratuvar parametreleri TAVİ işlemi öncesi ve sonrasında kaydedilmiştir. GFR doğrudan ölçülmemiş ve tahmini olarak MDRD formülüyle hesaplanmıştır¹⁸. Bu formülle tahmin edilen $GFR = 186 \times (\text{serum kreatinin düzeyi [miligram/desilitre]})^{-1.154} \times (\text{yaş [yıl olarak]})^{-0.203}$. Kadınlar için sonuç düzeltme faktörü olan 0,742 ile çarpılır. Bazal GFR <60 mL/dak/1,73 m² olan hastaların KBH'si olduğu kabul edilmiştir. RRT için endikasyonlar hipervolemiye ikincil kalp yetmezliği, hiperkalemi, metabolik asidoz, üremik semptomlardır.

TAVİ sonrası ABH gelişme sıklığının belirlenmesi ve hastane içi ve 30 günlük mortalite çalışmanın sonlanım noktalarını oluşturmuştur.

2.5. İstatistik Yöntem

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SD (standart sapma) ve kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. TAVİ sonrası ABH gelişmesi ve 30 günlük mortalite üzerine etkisi olabilecek; yaş, cinsiyet, Log EuroSCORE, STS skoru, fonksiyonel kapasite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, DM, kronik böbrek hastalığı ve vücut kitle indeksi gibi demografik ve klinik özellikler ve preoperatif aort kapak alanı, peak ve ortalama gradiyent, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, eşlik eden orta-ileri mitral yetmezliği, bazal hemoglobin ve kreatinin değerleri gibi ekokardiyografik ve laboratuvar bulguları ve kan transfüzyonu (eritrosit süspansiyonu), kontrast madde miktarı, kapak ve yaklaşım tipi, işlem sonrası aort kapak alanı, orta veya ileri paravalvüler aort yetmezliğinin gelişmesi, anormal lökosit sayısı, trombositopeni ve ciddi vasküler komplikasyon gelişmesi gibi perioperatif ve postoperatif klinik özellikler, ekokardiyografik ve laboratuvar bulguları öncelikle tekdeğişkenli (univariate) analizlerle (kategorik değişkenler için ki-kare ve sürekli değişkenler için t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı) incelendi. Tekdeğişkenli analizlerde TAVİ sonrası ABH gelişmesi ve 30 günlük mortalite üzerine etkisi olabilecek faktörler incelendi ve p değeri <0.1 olan değişkenler çokdeğişkenli (multivariate) analiz için modele yerleştirildi. Daha sonra geriye doğru basamaklı (backward stepwise) çokdeğişkenli lojistik regresyon analizle modelde yeralan değişkenlerin 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız risk faktörleri olup olmadıkları incelendi. İki yönlü p değeri <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri analizi için, "Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Inc, Chicago, IL) 17.0 for Windows" programı kullanıldı.

3. BULGULAR

Ekim 2010 ve Temmuz 2012 tarihleri arasında semptomatik ciddi aort darlığı tanısıyla TAVİ uygulanmış olan bütün hastalara ait dosyalar ve kayıtlar incelendi. Toplam 49 hasta saptandı. Ancak 49 hastadan 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 4'ünün işlem sırasında veya ilk 24 saat içinde exitus olması; 2'sinin başarısız işlem nedeniyle aynı gün SAVR'ye dönülmesi ve 1'nin de kronik hemodiyaliz hastası olması nedeniyle toplam 7 hasta çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan bütün hastalar klinik ve demografik özellikleri açısından değerlendirildiğinde; hastaların 27 (%64,3)'si kadın, 15 (%35,7)'i erkekti. Ortanca yaş 78 ve ortalama yaş $77,7 \pm 6,3$ (58-91) yıl olarak saptandı. Kırkbir (%97,6) hastaya TF yaklaşımla ve 1 (%2,4) hastaya TA yaklaşımla TAVİ uygulandı. TAVİ öncesi hastaların 20 (%47,6)'sinde KBH saptandı. 5 (%11,9) hasta taburcu olmadan hastanede veya 30 günlük izlem sırasında exitus oldu.

3.1. TAVİ Sonrası ABH Gelişme Sıklığı

TAVİ işlemi sonrasında hastaların 14 (%33,3)'ünde ABH gelişti (Tablo 1). ABH gelişen 14 hastadan 2 (% 14,3)'sinde hemodiyaliz uygulanması gerekmiştir.

Tablo 1: VARC-2 kriterlerine göre ABH gelişme sıklığı ve evreleri

	Sayı, n	Yüzde, %
ABH (-)	28	66,7
ABH (+)	14	33,3
Evre 1	8	19,0
Evre 2	4	9,5

	Sayı, n	Yüzde, %
Evre 3	2	4,8
Toplam	42	100

ABH (+): Akut nöbrek hasarı gelişen,

ABH (-): akut böbrek hasarı gelişmeyen,

VARC-2: valve academic research consortium 2. konsen güncelleme

3.2. TAVİ Sonrası Hastane İçi ve Otuz Günlük Mortalite (Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm):

TAVİ işlemi sonrasında 5 (%11,9) hastanın taburcu olmadan hastanede veya 30 günlük izlem sırasında exitus olduğu saptandı. Bu hastalardan 3 (% 7,1)'ünde kardiyak nedenli ölüm ve 2 (% 4,8)'sinde non-kardiyak (pnömoni ve sepsis) nedenli ölüm saptandı. Tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite gerçekleşen hastalardan 4'ü ABH (+) grupta ve 1'i ABH (-) gruptaydı. ABH (+) ve ABH (-) hastalar otuz günlük mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (sırasıyla % 28,6 ve % 3,6 p=0,035). Hemodiyaliz uygulanan ve uygulanmayan hastalar otuz günlük mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla %20,0 ve % 2,7 p=0,22).

Tablo 2: Otuz günlük mortalite gelişmesine göre preopertif, perioperatif ve postoperatif klinik özelliklerin, ekokardiyografik ve laboratuvar bulguların tek değişkenli analizle karşılaştırılması

	Mortalite (+)	Mortalite (-)	P
Bütün Hastalar	n=5, (% 11,9)	n=37, (% 88,1)	n=42, (% 100)
Klinik Özellik			
ABH	4 (% 80,0)	10 (% 27,0)	0,035
Preoperatif Özellik			
NYHA Sınıfı	3,80 ± 0,44	3,45 ± 0,50	0,160
Sol Ventrikül EF	59,0 ± 4,2	52,0 ± 10,8	0,165
Perioperatif Özellik			
Kapak tipi			p= 0,180
Edwards Sapien	3, (% 8,6)	32, (% 91,4)	35, (% 100)
Medtronic CoreValve	2, (% 28,6)	5, (% 71,4)	7, (% 100)
Eritrosit süspansiyonu, unite	4,20 ± 2,58	1,32 ± 1,43	0,0001
Eritrosit süspansiyonu, ≥ 2ünite	4, (% 80,0)	15, (% 40,5)	0,158
Trombositopeni (≤150×10 ⁹ /L), Post-op 3. Gün	1, (% 20,0)	5, (% 13,5)	0,001
Lökosit sayısı (× 10 ⁹ /L), Post-op 3. Gün	11,87 ± 0,24	9,25 ± 2,56	0,016
Post-op AKA	1,74 ± 0,09	1,92 ± 0,16	0,021
Periferik komplikasyon	2 (% 40,0)	4 (% 10,8)	0,141

3.3. TAVİ sonrası hastane içi ve 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız risk faktörleri

Tek değişkenli analizlerde hastane içi ve 30 günlük mortalite üzerine etkili olabilecek faktörler araştırıldı ve p değeri < 0.1 olan değişkenler; ABH gelişmesi, perioperatif kan (eritrosit süspansiyonu) transfüzyonu, postoperatif AKA, postoperatif 3.gün trombosit sayısı ve postoperatif 3.gün lökosit sayısı çok değişkenli analiz için modele yerleştirildi. Daha sonra geriye doğru basamaklı çok değişkenli *lojistik regresyon* analizle modelde yer alan değişkenlerin hastane içi ve 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız risk faktörleri olup olmadığı incelendi (Tablo 3). Çok değişkenli analizde, postoperatif 3.günde yüksek lökosit sayısı 6,52 kat (%95 GA: 1,51-22,94, p=0,018) ve perioperatif kan transfüzyonu yapılması 1,90 kat (% 95 GA:1,07-3,39, p=0,028) artmış 30 günlük mortalite riskiyle ilişkili bulundu. TAVİ sonrası ABH gelişmesi 1,84 kat artmış mortalite riskiyle ilişkili bulundu ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (%95 GA: 0,38-89,70, p=0,75). Postoperatif 3. gün lökosit sayısında artış ve perioperatif kan transfüzyonu TAVİ sonrası hastane içi ve 30 günlük mortalite üzerine etkili belirleyici bağımsız prognostik faktörler olarak saptandı.

Tablo 3: TAVİ sonrası hastane içi ve 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız risk faktörlerinin çok değişkenli analizle değerlendirilmesi

Bağımsız Değişken	Odds ratio (95% GA)	P
ABH	1,84 (0,38-89,70)	0,75
perioperatif kan transfüzyonu	1,90 (1,07-3,39)	0,028
postoperatif 3.gün lökosit sayısı	6,52 (1,51-22,94)	0,018

GA: Güven aralığı

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada TAVİ uygulanan 42 hastadan 14 (% 33,3)'ünde işlemden sonra ABH gelişti ve 2 (%4,8)'sine (ABH gelişen hastaların % 14,3'ü) geçici hemodiyaliz uygulandı. ABH gelişme sıklığı literatürde yer alan bu çalışmalarda bildirilen rakamlardan biraz daha yüksek olmakla birlikte hemodiyaliz ihtiyacı bildirilen rakamlara yakın saptandı. Tek değişkenli analizlerde ABH (+) ve ABH (-) hastalar bazal kreatinin değerlerinin ortalamaları ($1,07 \pm 0,25$ ve $0,88 \pm 0,19$ $p=0,14$), GFR ortalamaları ($51,4 \pm 17,2$ ve $72,2 \pm 25,4$ $p=0,096$) ve kullanılan kontrast madde miktarları ($239,6 \pm 44,0$ ml ve $207,5 \pm 42,0$ ml $p=0,96$) açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Birçok radyolojik tetkikten ve koroner anjiyografiden sonra kontrast madde kullanılmasına bağlı olarak ABH gelişmesi oldukça iyi bilinen bir klinik durumdur. TAVİ işleminde de kontrast madde kullanılmaktadır. Bu nedenle teorik olarak ABH gelişme riskinin artmış olması beklenebilir. TAVİ sonrası ABH gelişmesini araştıran diğer çalışmalarda da benzer olarak kontrast madde kullanımı bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Bu bulgular TAVİ sonrası gelişen ABH'de daha farklı mekanizmaların da olabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışmada TAVİ sonrası gelişen ABH'nin tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite üzerine etkisi ve 30 günlük mortalitenin belirleyici bağımsız risk faktörleri araştırıldı. TAVİ işlemi sonrasında 5 (%11,9) hastanın 30 günlük izlem sırasında exitus olduğu saptandı. Otuz günlük izlemde tüm nedenlere bağlı ölüm gerçekleşen hastalardan 4'ü ABH (+) grupta ve 1'i ABH (-) gruptaydı. ABH (+) ve ABH (-) hastalar 30 günlük mortalite açısından tek değişkenli analizle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü (sırasıyla %28,6 ve %3,6 $p=0,035$). Çok değişkenli analizlerde ise postoperatif 3. gün lökosit sayısında artış ve perioperatif kan transfüzyonu, TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkili belirleyici bağımsız prognostik faktörler olarak saptandı. TAVİ sonrası ABH gelişmesi ise 30 günlük mortalite riskinde artışla ilişkili bulundu ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Literatürde yer alan çalışmalarda işlem sonrası ABH gelişmesi, işlem sonrası lökosit sayısı ve logistic EuroSCORE 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır⁹⁻¹⁴. Bu çalışmalarda 30 günlük mortalite % 3,3-23 arasında ve ortalama olarak %10 civarında bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da 30 günlük mortalite oranı literatürle uyumlu (% 11,9) bulundu. TAVİ sonrası ABH gelişmesi 1,84 kat (% 95 GA: 0,38-89,70 $p=0,75$) artmış 30 günlük mortalite riskiyle ilişkili bulundu ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bagur⁹, Sinning¹¹, Wessely¹² ve Nuis¹⁴ ve arkadaşlarının çalışmalarında, TAVİ sonrası ABH gelişmesinin 30 günlük mortalite üzerine etkisi çokdeğişkenli analizlerle değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda ABH gelişmesi 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. TAVİ sonrası ABH gelişmesine bağlı olarak Bagur 4,14 kat (% 95 GA: 1,42-12,13), Sinning 4,9 kat (% 95 GA: 1,2-20,4), Wessely 16,4 kat (%95 GA: 1,3-197,8) ve Nuis 5,47 kat (% 95 GA: 1,23-24,21) artmış 30 günlük mortalite riski bildirmişlerdir.

Çalışmamızda postoperatif 3.günde lökosit sayısı daha yüksek olan hastalarda 30 günlük mortalite riski 6.52 kat artmış bulundu (% 95 GA: 1,51-22,94 $p=0,018$). Nuis ve arkadaşlarının çalışmasında da işlem sonrası anormal lökosit sayısı 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmış ve postoperatif 72 saatte lökosit sayısı yüksek olan hastalarda 30 günlük mortalite riskinin 1,20 kat (% 95 GA: 1,03-1,38) arttığı bildirilmiştir¹⁴.

Çalışmamızda perioperatif kan transfüzyonu yapılması da 1,90 kat (% 95 GA:1,07-3,39 $p=0,028$) artmış 30 günlük mortalite riski ile ilişkili bulundu. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında kan transfüzyonunun daha çok ABH gelişmesi üzerine etkili bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş ancak, mortalite üzerine etkili bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösteren bir çalışma henüz

yayınlanmamıştır. Bu çalışma, bu bakımdan bir ilktir.

Kan transfüzyonuna bağlı gelişen bu olumsuzluklar eritrosit süspansiyonlarının saklanma (kan bankasında depolanma) işlemlerine bağlı gelişmektedir. Kan bankasında saklanan bu ürünlerde eritrositlerin deformabilitesini azaltan ve agregasyonunu artıran yapısal ve fonksiyonel değişiklikler (bu disfonksiyone eritrositler mikrovasküler akımı engelleyebilir) ortaya çıkar. Bu eritrositlerde ayrıca oksijen çözünme eğrisi sola kayar (2,3-diphosphoglycerate azalmasına bağlı olarak) bu da dokulara oksijen ulaştırılmasını olumsuz etkiler¹⁹. Ayrıca bu kanlarda proinflatuvar moleküller, serbest demir ve hemoglobin molekülleri de birikir^{19,20}. İnterleukin 8, biriken bu proinflatuvar moleküllerin başında gelir ve ayrıca lökositöze de neden olur^{21,22}. Bütün bunlar bir araya gelince yaşlı ve böbrek oteoregülasyonu bozulmuş hastalarda ABH gelişmesinde ve mortalitede etkili olabilmektedir.

SONUÇ

TAVİ sonrası 30 günlük mortalite ABH (+) hastalarda ABH (-) hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek saptandı ancak ABH gelişmesi bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmadı. Postoperatif 3. gün lökosit sayısında artış ve perioperatif kan transfüzyonu TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız prognostik faktörler olarak saptandı.

KAYNAKLAR

1. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.
2. Davies SW, Gershlick AH, Balcon R, et al. Progression of valvular aortic stenosis: a long-term retrospective study. *Eur Heart J* 1991; 12: 10-4.
3. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, et al. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged ≥ 80 years. *Euro J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 722-727
4. Murphy ES, Lawson RM, Starr A, et al. Severe aortic stenosis in patients 60 years of age or older: left ventricular function and 10-year survival after valve replacement. *Circulation* 1981; 64(2):184-188.
5. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005; 26: 2714-20.
6. Yücel G, Paker T, Akçevin A, et al. Transcatheter aortic valve implantation: the first applications and early results in Turkey. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Ars* 2010; 38: 258-63.
7. Aregger F, Wenaweser P, Hellige GJ, et al. Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2175-9.
8. Strauch JT, Scherner MP, Haldenwang PL, et al. Minimally invasive transapical aortic valve implantation and the risk of acute kidney injury. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 465-70.
9. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 865- 74.
10. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Piazza N, et al. Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am. Heart J.* 2011; 161: 735-39.
11. Sinning J-M, Ghanem A, Steinhäuser H, et al. Renal Function as Predictor of Mortality in Patients After Percutaneous Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* 2010; 3: 1141-49.
12. Wessely M, Rau S, Lange P, et al. chronic kidney disease is not associated with a higher risk for mortality or acute kidney injury in transcatheter aortic valve 73 implantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(9): 3502-8.

13. Kong WY, Yong G, Irish A, et al. Incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Nephrology*. 2012; 17(5): 445-51.
14. Nuis RJ, Van Mieghem NM, Tzikas A, et al. Frequency, determinants, and prognostic effects of acute kidney injury and red blood cell transfusion in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011; 77(6): 881-9.
15. Nuis RJ, Piazza N, Van Mieghem NM, et al. In-hospital complications after transcatheter aortic valve implantation revisited according to the Valve Academic Research Consortium definitions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011; 78(3): 457-67.
16. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 71 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011; 123: 299-308.
17. Kappetein A. Pieter, Head SJ, Généreux P et al. Updated Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(15): 1438-54.
18. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130: 461-70.
19. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications 74 after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 1229-39.
20. Comporti M, Signorini C, Buonocore G, et al. Iron release, oxidative stress and erythrocyte ageing. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 568-76.
21. Spiess B. Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 8: 267-81.
22. Spiess B. Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 8: 267-81

Soliter Böbrekli Hastalarda 10 Yıllık Takipte Arteriyel Sertlikteki Değişikliğin Değerlendirilmesi: Laboratuvar ve Klinik Parametrelerdeki Değişim ile İlişkisi

Uzman Dr. Raziye Yazıcı¹, Prof.Dr. İbrahim Güney²

¹ SBÜ Konya Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi

² Konya Şehir Hastanesi

*Corresponding author: Raziye Yazıcı

Özet: Amaç: Nabız dalga hızı (PWV) ölçümü ile değerlendirilen arterial sertlik (AS), ateroskleroz ve kardiyovasküler riskin prediktörüdür ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda artmaktadır. Soliter böbrekli hastalarda AS ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada soliter böbrekli hastalarda uzun dönem izlemde AS'deki değişimi ve bu değişimle ilişkili parametreleri araştırmayı amaçladık. Yöntemler: Bu çalışmaya nefroloji polikliniğinde izlenen ve 2012 yılında AS değerlendirmesi yapılan soliter böbrekli 47 hasta dahil edildi. Başlangıç PWV ölçümleri, demografik ve rutin klinik/laboratuvar parametreler hasta kayıtlarından elde edildi. Başlangıç ve takip PWV, Mobile-O-Graph NG arteriograf cihazı kullanılarak ölçüldü. Bulgular: 47 hastanın 10'u çalışmaya katılmak istemedi; 9'una ulaşamadı; 3 hastaya renal replasman tedavisi başlandı, ve son olarak 25 hastanın verileri incelendi (16 (%64), kadın; ortalama yaş:52±8 yıl; ortalama takip:10.8±0.5 yıl). Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, tahmini glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) 30 ml/dk'lık bir azalma ($p=0,000$), sistolik kan basıncında (KB) 9,3 mmHg'lık bir artış ($p=0,042$), diyastolik KB'de 5,5 mmHg'lık bir artış ($p=0,032$) oldu ve PWV'de 1,2±0,7m/sn'lik bir artış ($p=0,000$) vardı. Korelasyon analizinde PWV, yaş ($r=0,655$, $p=0,001$), sistolik KB ($r=0,531$, $p=0,008$), diyastolik KB ($r=0,477$, $p=0,019$) ile pozitif, eGFR ile negatif korelasyon gösterdi. ($r=-0,470$, $p=0,032$). Lineer regresyon analizinde yaş (β : 0.460, $p=0.003$) ve sistolik KB değişimi ($\beta=0.575$, $p=0.000$), PWV'deki bu artışla anlamlı olarak ilişkili faktörler olarak bulundu. Sonuç: Bulgularımız, 10 yıllık takipte soliter böbrekli hastaların PWV ölçümlerinin 1,2±0,7m/sn arttığını ve PWV'deki bu değişikliğin yaşlanma ve sistolik BP değişimi ile ilişkili olduğunu gösterdi. Bu nedenle bu hastalarda kan basıncı kontrolüne yönelik önlemler ve aterosklerotik hastalıklar açısından yakın izlem önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Arteriyel Sertlik, Uzun Dönem Takip, Nabız Dalga Hızı, Soliter Böbrek

Evaluation of the Change in Arterial Stiffness During 10-Year Follow-Up in Patients With Solitary Kidney: Its Relationship With the Change in Clinical and Laboratory Parameters

Abstract: Objective: Arterial stiffness (AS), assessed by pulse wave velocity (PWV) measurement is predictor of atherosclerosis and cardiovascular risk and it is increased in chronic kidney disease patients. There are limited number of studies about AS in patients with solitary kidney. In this study, we aimed to investigate the change in AS during long-term follow-up and the related parameters with this change in patients with solitary kidney. Methods: In this study, 47 patients with solitary kidney followed up in nephrology outpatient clinic and whose AS were assessed in 2012 were included. Baseline PWV measurements, demographic and clinical/laboratory parameters were obtained from patient records. Baseline and follow-up PWV values were measured using Mobile-O-Graph NG arteriograph device. Results: Of the 47 patients, 10 did not want to participate in the study; 9 were lost to follow-up; 3 underwent renal replacement therapy and finally, the data of 25 patients were analysed (16 (64%), female; mean age:52±8years; mean follow-up:10.8±0.5years). Compared with baseline values, there was a decrease of 30 ml/min in estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($p=0.000$), an increase of 9.3mmHg in

systolic blood pressure (BP) ($p=0.042$), an increase of 5.5mmHg in diastolic BP ($p=0.032$) and an increase of 1.2 ± 0.7 m/sec in PWV ($p=0.000$). In the correlation analysis, PWV was positively correlated with age ($r=0.655$, $p=0.001$), systolic BP ($r=0.531$, $p=0.008$), diastolic BP ($r=0.477$, $p=0.019$), and negatively correlated with eGFR ($r=-0.470$, $p=0.032$). In linear regression analysis, age ($\beta: 0.460$, $p=0.003$) and systolic BP change ($\beta=0.575$, $p=0.000$) were found as the factors related with this increase in PWV, significantly. Conclusion: Our findings showed that during 10-year follow-up, PWV measurements of the patients with solitary kidney were increased by 1.2 ± 0.7 m/sec and this change in PWV was associated with ageing and systolic BP change. So, precautions for BP control and close monitoring for atherosclerotic diseases in these patients should be suggested.

Keywords: Arterial Stiffness, Long-Term Follow-Up, Pulse Wave Velocity, Solitary Kidney

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is associated with increased risk for cardiovascular disease (1). Arterial stiffness (AS) is predictor of atherosclerosis and cardiovascular risk; it is associated with the development of CKD (2). AS is assessed by pulse wave velocity (PWV) measurement, which is a reproducible, simple and non-invasive method (3). Estimated frequency of solitary kidney is 1/1000 in general population and etiologies for solitary kidney can be congenital (unilateral kidney agenesis, congenital hypoplasia or dysplasia) or acquired (surgical removal of kidney) (4,5). Data about clinical outcome and long-term renal or cardiovascular complications of solitary kidney is controversial (4-11). In some previous studies about solitary kidney it was reported that having solitary kidney was associated with increased CKD risk (5); adaptation processes (acute and chronic) might lead to hyperfiltration and eventually fibrosis in remnant kidney and increased risk of hypertension and albuminuria and impaired renal function (4). Some studies found no increased donor risk compared to matched controls (8). In a study it was reported that glomerular filtration rate (GFR) was protected one decade after unilateral nephrectomy and in the absence of other risk factors these patients might have similar renal and cardiovascular outcomes compared to controls (9). But in a retrospective study, it was reported that kidney donors were at increased long-term risk for cardiovascular and renal dysfunction and for cardiovascular and all-cause mortality (10).

AS was widely investigated in CKD and renal transplant recipients, but there are limited number of studies about AS in patients with solitary kidney (12,13). In this study, it was aimed to investigate the change in AS during 10-year follow-up and the related parameters with this change in patients with solitary kidney

MATERIAL AND METHODS

In this study, the patients with solitary kidney (congenital or acquired) who were followed up in the nephrology outpatient clinic were included. Demographic characteristics of the patients such as age, gender, height, weight, and body mass index were recorded from the patient file. Serum glucose, urea, creatinine, sodium, potassium, albumin, phosphorus, magnesium, calcium, lipid profile, whole blood, C-reactive protein, estimated GFR (Egfr) value, proteinuria amount were obtained from the records of laboratory tests performed during routine nephrology outpatient follow-up. BMI was calculated with weight/height^2 (kg/m^2) and eGFR with the "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) Formula (14). PWV measurement of the patients was performed using the Mobil-O-Graph NG (I.E.M GmbH stolberg Germany) arteriograph device (15). This device provides non-invasive determination of arterial stiffness parameters from the upper extremity, over the brachial artery, using the oscillometric method. The procedure is performed with the help of a cuff that is attached to the arm while the patient is lying on his back. The measurement takes about 10 minutes.

Statistical analyzes were performed using the Statistical package for Social Sciences for Windows version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Variables were expressed as mean $\pm$ SD and median (min-max). Student's t test was used for normally distributed variables and Mann-Whitney U test was used for non-normally distributed variables. Comparisons for variables were made using the Paired Samples T-test. Relationships between variables were evaluated using Pearson's correlation analysis. Linear regression analysis and Anova test were applied to determine independently related parameters.

RESULTS

A total of 47 patients who met the inclusion criteria were evaluated: Ten patients who did not want to participate in the study; 9 patients who were lost to follow-up; and 3 patients who underwent renal replacement therapy were excluded. Finally, the data of 25 patients were analysed. Of the 25 patients, 16 (64%) were female and 9 (36%) were male. The mean age of the patients was 52 ± 8 years and the mean follow-up time was 10.8 ± 0.5 years. Demographic, clinical and laboratory data of the patients were shown in Table 1.

Compared with baseline values (measured in 2012), there was a decrease of 30 ml/min in mean eGFR ($p=0.000$), an increase of 9.3 mmHg in mean systolic BP ($p=0.042$), an increase of 5.5 mmHg in mean diastolic BP ($p=0.032$); and there was a slight increase in albumin (an increase of 0.24 g/dl, $p=0.003$) and hemoglobin (an increase of 0.57 g/dl, $p=0.042$) and a slight decrease in magnesium (a decrease of 0.2 mg/dl, $p=0.001$). There was an increase of 1.2 ± 0.7 m/sec in mean PWV compared with the baseline value ($p=0.000$) (Table 1).

Table 1. Demographic, clinical and laboratory data of the patients

Parameters	Baseline	At 10 years	The change	p
Age (years)	41 $\pm$ 8	52 $\pm$ 8	10.8 $\pm$ 0.5	0.000
BMI (kg/m ²)	30,5 $\pm$ 6.6	29.8 $\pm$ 8.1		0.658
Urea (mg/dl)	32 $\pm$ 10	34 $\pm$ 17		0.431
Creatinine (mg/dl)	0.99 $\pm$ 0.3	1.02 $\pm$ 0.4		0.486
eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	109 $\pm$ 38	80 $\pm$ 23	-30 (-83-10)	0.000
Uric acid (mg/dl)	5.5 $\pm$ 1.3	5.7 $\pm$ 1.3		0.303
Total cholesterol (mg/dl)	216 $\pm$ 56	219 $\pm$ 79		0.813
LDL-cholesterol (mg/dl)	128 $\pm$ 38	143 $\pm$ 35		0.113
HDL-cholesterol (mg/dl)	47 $\pm$ 14	48 $\pm$ 18		0.532
Triglycerides (mg/dl)	202 $\pm$ 228	234 $\pm$ 331		0.294
Albumin (g/dl)	4.3 $\pm$ 0.3	4.5 $\pm$ 0.3	0.24 (-0.8-0.9)	0.003
Hemoglobin (g/dl)	13.9 $\pm$ 1.6	14.4 $\pm$ 1.3	0.57 (-1-3.9)	0.042
Calcium (mg/dl)	9.2 $\pm$ 1.0	9.5 $\pm$ 0.5		0.126
Phosphorus (mg/dl)	3.4 $\pm$ 0.5	3.5 $\pm$ 0.4		0.228
Magnesium (mg/dl)	2.2 $\pm$ 0.2	2.1 $\pm$ 0.1	-0.2 (-0.6-0.09)	0.001
C-reactive protein (mg/l)	4.7 $\pm$ 2.9	3.3 $\pm$ 3.7		0.087
P/C ratio in spot urine	0.18 $\pm$ 0.2	0.20 $\pm$ 0.3		0.720
Systolic BP (mmHg)	119 $\pm$ 15	128 $\pm$ 15	9.3 (-42-60)	0.042
Diastolic BP (mmHg)	76 $\pm$ 8	82 $\pm$ 10	5.5(-16-30)	0.032
PWV (m/sn)	6.4 $\pm$ 0.9	7.7 $\pm$ 1,7	1,2 $\pm$ 0,7	0.000

Abbreviations: BMI, body mas index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL-cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-cholesterol, high-densitylipoprotein cholesterol; P/C, protein/creatinine; BP, blood pressure; PWV, pulse wave velocity.

The correlation analysis was performed with the parameters in which there were significant changes during follow-up time. In this analysis, PWV was positively correlated with age ($r=0.655$, $p=0.001$), systolic BP ($r=0.531$, $p=0.008$), diastolic BP ($r=0.477$, $p=0.019$), and negatively correlated with eGFR ($r=-0.470$, $p=0.032$) (Table 2). In the linear regression analysis, performed with parameters that had correlated with PWV, age ($\beta=0.460$, $p=0.003$) and systolic BP change ($\beta=0.575$, $p=0.000$) were determined as the factors related with the increase in PWV, significantly (Table 3).

Table 2. The correlation analysis for PWV

	r	P
Age	0.655	0.001
Change in eGFR	-0.470	0.032
Change in systolic BP	0.531	0.008
Change in diastolic BP	0.477	0.019
Change in albumin	-0.024	0.911
Change in hemoglobin	-0.038	0.859
Change in magnesium	-0.98	0.680

Abbreviations: PWV, pulse wave velocity; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BP, blood pressure

Table 3. Linear regression analysis (Backward) ($R^2=0.573$)

	Exp (β)	t	P
Age	0.460	3.587	0.003
Change in systolic blood pressure	0.575	4.487	0.000

DISCUSSION

Our findings showed that during 10-year follow-up, there was a decrease of 30 ml/min in mean eGFR, an increase in systolic and diastolic BP and an increase in PWV measurements of the patients with solitary kidney. In a large cohort study of Korean adults, having a solitary kidney was independently associated with increased risk of CKD and this association was more prominent in patients with acquired solitary kidney compared with congenital solitary kidney (5). In a study of 36 adolescents and children with congenital solitary kidney, lower eGFR levels and higher central blood pressure and PWV values were reported compared with healthy controls (11). In the study of 68 living kidney donors, at 12 months, mean decrease in isotopic GFR in kidney donors was -30 ± 12 mL/min/1.73m² and there was no changes in ambulatory blood pressure (16). In the study of Price et al., at 5 years, there was no finding to suggest that kidney donation lead to any adverse effect on cardiovascular function; and PWV, which increased at 12 months, returned to levels similar to that of control group at 5 years; and compared with controls, the change in systolic BP was not different in donors (12). In a study including 32 patients with unilateral nephrectomy, at median 12 years after nephrectomy, GFR and BP measurements of patients were not different significantly from that of control group; and it was concluded that long-term cardiovascular risks based on BP changes and response to exercise, and GFR might be protected one decade after nephrectomy (9). These diverse and inconsistent findings of the previous studies about the cardiovascular and renal outcomes of the individuals with solitary kidney may be attributed to the different and relatively small sample sizes, different follow-up times.

In our study, increase in PWV measurements during long-term follow -up was associated with age and systolic BP change. Association between AS and age is well-established and the prevalences of hypertension and AS increase with aging (17,18). Hypertension may be preceded by vascular stiffening (18). To decrease AS, lifestyle changes, pharmacological and non-pharmacological interventions are recommended (17).

The strengths of our study are long-term follow-up time and using PWV (gold standard method to assess AS); and limitations of our study include relatively small sample size and being a single center study.

In conclusion, our findings showed that in patients with solitary kidney, during long- term follow-up time (mean 10.8 ± 0.5 years), eGFR was decreased; systolic and diastolic BP and PWV measurements were increased and the change in PWV was associated with ageing and systolic BP change. So, preventive strategies to reduce the risk of CKD; precautions for BP control; and close monitoring and

interventions for atherosclerotic diseases in individuals with solitary kidney should be considered.

REFERENCES

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
2. Voicehovska JG, Bormane E, Grigane A, et al. Association of Arterial Stiffness With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality. *Heart Lung Circ*. 2021 Nov;30(11):1694-1701.
3. Bonarjee VVS. Arterial Stiffness: A Prognostic Marker in Coronary Heart Disease. Available Methods and Clinical Application. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2018; 5: 64.
4. Cochat P, Febvey O, Bacchetta J, Bérard E, Cabrera N, Dubourg L. Towards adulthood with a solitary kidney. *Pediatr Nephrol*. 2019 Nov;34(11):2311-2323.
5. Kim S, Chang Y, Lee YR, et al. Solitary kidney and risk of chronic kidney disease. *Eur J Epidemiol*. 2019 Sep;34(9):879-888.
6. Goldfarb DA, Matin SF, Braun WE, et al. Renal outcome 25 years after donor nephrectomy. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2043-7.
7. Yazawa M, Kido R, Shibagaki Y, et al. Kidney function, albuminuria and cardiovascular risk factors in post-operative living kidney donors: a single-center, cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*. 2011 Aug;15(4):514-21.
8. Matas AJ, Rule AD. Long-term Medical Outcomes of Living Kidney Donors. *Mayo Clin Proc*. 2022 Nov;97(11):2107-2122.
9. Ozkurt S, Karavelioglu Y, Kalcik M, Musmul A. Assessment of long-term cardiovascular effects of unilateral nephrectomy. *Int Urol Nephrol*. 2017 May;49(5):867-873.
10. Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int*. 2014 Jul;86(1):162-7.
11. Kasap-Demir B, Soyaltın E, Arslansoyu-Çamlar S, et al. Cardiovascular risk assessment in children and adolescents with congenital solitary kidneys. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 Feb;23(2):245-252.
12. Price AM, Moody WE, Stoll VM, et al. Cardiovascular Effects of Unilateral Nephrectomy in Living Kidney Donors at 5 Years. *Hypertension*. 2021 Apr;77(4):1273-1284.
13. Yazıcı R, Altintepe L, Guney İ, Yazıcı M. Effect of congenital or acquired renal mass reduction on arterial stiffness. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2022 Nov;42(6):436-442.
14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130(6): 461-70.
15. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, et al. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit* 2012;17(3):128-31
16. Moody WE, Ferro CJ, Edwards NC, et al; CRIB-Donor Study Investigators. Cardiovascular Effects of Unilateral Nephrectomy in Living Kidney Donors. *Hypertension*. 2016 Feb;67(2):368-77.
17. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*. 2015 Feb;65(2):252-6.
18. Kohn JC, Lampi MC, Reinhart-King CA. Age-related vascular stiffening: causes and consequences. *Front Genet*. 2015 Mar 30;6:112.

Proksimal Mide Kanserlerinde Proksimal Cerrahi Sınırın Nüks Üzerine Etkisi

Uzman Dr. Ozan Okyay¹, Dr. Öğretim Üyesi İskan Çallı²

¹ İstinye Üniversitesi Medikalpark Gaziosmanpaşa Hastanesi

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ad

*Corresponding author: Ozan Okyay

Özet: Gastroözofageal bileşke adenokarsinomunun sıklığı Dünya genelinde artmaktadır. Kliniğimiz bünyesinde yapılmış proksimal mide kanserlerinde kullanılan total gastrektomi ile birlikte distal özofajektomi tekniğinin proksimal cerrahi sınırı araştırılarak nüks oranları değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza; YYÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD'nda 2010- 2020 yılları arasında proksimal mide adenokanseri sebebiyle ameliyat edilen 186 hasta dahil edilmiştir. 114(%61.3) erkek, 72(%38.7) kadın hasta, ortalama yaş 61(min:28, max:88). Çıkarılan özofageal segment ortalama uzunluğu 8.4cm (min: 5, max: 15) idi. Proksimal cerrahi sınır ortalama uzunluğu 2.5cm (min: 0, max:6) idi. Çalışmamızda minimum 2.5 cm lik mikroskopik cerrahi sınırın nüksü arttırmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak; İntraoperatif netleştirilmiş 2.5 cm lik proksimal cerrahi sınır proksimal mide adenokanserleri sebebiyle ameliyat edilen hastalarda tatmin edici sonuçlar vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Mide Kanseri, Gastroözofageal Birleşke Kanseri, Adenokarsinom

The Effect of Proximal Surgical Border On Recurrence in Proximal Stomach Cancers

Abstract: The cost of gastroesophageal junction adenocarcinoma is increasing Worldwide. Investigation of the proximal surgical margins of the distal esophagectomy technique together with total gastrectomy used in proximal gastric cancers performed in our clinic, and what should be considered according to the recurrence rates Our work; A total of 186 patients who underwent proximal gastric adenocarcinoma surgery at YYU Faculty of Medicine, Department of General Surgery between 2010 and 2020 were included. 114(61.3%) male, 72(38.7%) female patients, mean age 61(min:28, max:88). The mean length of the removed esophageal segment was 8.4cm (min: 5, max: 15). The mean length of the proximal surgical margin was 2.5cm (min: 0, max: 6). In our study, the region where the recurrence of a minimum 2.5 cm microscopic surgical margin did not increase. In conclusion; Intraoperative clarified 2.5 cm proximal surgical margin proximal gastric adenocarcinomas operation gives satisfactory results

Keywords: Proximal Gastric Cancer, Adenocarcinoma, Esophagogastric Junction

Proksimal Mide Kanserlerinde Proksimal Cerrahi Sınırın Nüks Üzerine Etkisi

- Proksimal mide kanserlerinde en uygun cerrahi teknik tartışmalı bir konudur
- Çalışmamızda proksimal mide kanserlerinde kullanılan total gastrektomi ile birlikte distal özofajektomi tekniğinin proksimal cerrahi sınırı araştırılarak nüks oranları değerlendirilip, bu tartışmalı konuya bilimsel bir katkı sunmak amaçlanmıştır
- Çalışmamıza; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2010- 2020 yılları arasında proksimal mide adenokanseri sebebiyle ameliyat edilen ve sonrasında takibi yapılan

186 hasta dahil edilmiştir

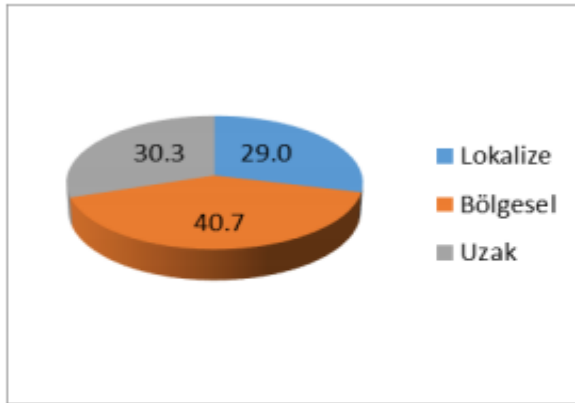
- Araştırmaya katılan olguların özelliklerine bakıldığında; 114(%61.3) erkek, 72(%38.7) kadın hasta idi. Ortalama yaş 61(min:28, max:88) idi. Çıkarılan özofageal segment ortalama uzunluğu 8.4cm (min: 5, max: 15) idi. Proksimal cerrahi sınır ortalama uzunluğu 2.5cm (min: 0, max:6) idi. Çalışmamızda minimum 2.5 cm lik mikroskopik cerrahi sınırın nüksü arttırmadığı gösterilmiştir.
- Sonuç olarak;** İntraoperatif netleştirilmiş 2.5 cm lik proksimal cerrahi sınır proksimal mide adenokanserleri sebebiyle ameliyat edilen hastalarda tatmin edici sonuçlar vermektedir
- Globocan 2018 verilerine göre Mide kanseri ülkemizde erkeklerde en sık görülen 5. kanser türü dünyada ise erkeklerde en sık görülen 4. kanser türüdür
- Kadınlar da ise son verilere göre Türkiye ve Dünyada ilk 5 kanser türü sıralamasında yer almamaktadır.

| 488

	Türkiye*	Dünya	Batı Asya	Orta ve Doğu Avrupa	ABD
1	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Prostat
2	Prostat	Prostat	Prostat	Prostat	Akciğer
3	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4	Mesane	Mide	Mesane	Mide	Mesane
5	Mide	Karaciğer	Mide	Mesane	NHL

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016

- Türkiye birleşik veri tabanı, 2016 verilerine göre mide kanserinin evresel veri dağılımına bakıldığında tanı anında ;
- %29 lokalize
- %40.7 bölgesel
- %30,3 uzak organ tutulumu ile başvurulduğu görülmüştür



TABLO 3: Mide Kanser Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016)

- Semptomları genellikle nonspesifik seyreder
- En sık öne çıkan bulguları iştahsızlık kilo kaybı kusma ve erken doymadır
- Kardiya ve gastroözofageal birleşke kitlelerinde yutma güçlüğü görülebilir
- Distal mide tümörlerinde mide çıkış sendromu bulguları görülebilmektedir ki bu bulgular olduğunda

hastalığı ileri evrede olduğunu işaret eder

- Nadiren de olsa bazı büyük tümörler transvers kolona ve mezosuna invaze olabilir ve kolonik obstrüksiyona sebep olabilirler
- Bazı fizik muayene bulguları tanı anında ileri evre hastalığı işaret etmektedir:
- Fizik muayenede ele gelen supraklavikuler lenf nodu (virchow nodülü), periumblikal kitle (Sister Mary Joseph nodülü) ve rektal muayenede ele gelen kitle (blummer shelf)
- Sarılık ve batın içi sıvı varlığı ileri evre hastalığı işaret etmektedir
- İntestinal tip mide adenokanseri genellikle karaciğere metastaz yaparken diffüz tip mide adenokanseri genellikle peritoneal metastaz ile kendini gösterir
- Mide adenokanserine özel bir tümör belirteci mevcut olamamakla birlikte mide adenokanseri olan hastaların %30' unda CEA seviyeleri yükselmiştir, yüksekliği tedaviye cevabı ve nüksü takip etmede anlamlıdır
- Bilgisayarlı tomografi
- Endoskopik değerlendirme
- Endoskopik ultrasonografi
- Tanısal laparoskopi
- Pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) mide kanserinin ilk evrelemesinde kullanımı önerilmemektedir çünkü mide kanserlerinin %50 si PET/BT duyarlı değildir. (11). PET/BT neoadjuvan tedaviden sonra yanıtın değerlendirilmesi açısından etkili bir tetkiktir. Bu sebeple NCCN yönergeleri PET/BT yi perioperatif kemoterapi sonrasında cevap değerlendirmesinde, klinik olarak ilk evreleme de M1 harici hastalıkta klinik endikasyon var ise, opere edilemeyecek hastalarda birincil tedaviden sonra yeniden evreleme için önermektedir
- Histopatolojik olarak mide adenokanserleri malign epitelyal tümörlerdir ve gastrik mukozanın glanduler epitelinde köken alırlar ilerlerken muskularis mukozayı, submukozal tabakayı ve muskularis propriya tabakasına infiltre eder.

Lâuren Sınıflaması	WHO Histolojik Sınıflaması
İntestinal tip	Papiller adenokarsinom Tübüler adenokarsinom Müsinöz adenokarsinom
Diffüz tip	Taşlı yüzük hücreli karsinom ve diğer zayıf koheziv karsinomlar
İndeterminante (belirsiz) tip	Mixed karsinom Adenoskuamöz karsinom Skuamöz cell karsinom Hepatoid adenokarsinom Lenfoid stromalı karsinom Koryokarsinom Paryetal hücre karsinomu Malign rabdoid tümör Mukoepidermoid karsinom Paneth hücre karsinomu Andiferansiye karsinom Mixed adeno-nöroendokrin karsinom Endodermal sinüs tümörüembriyonal karsinom Pür gastrik yolk-sak tümörü Onkositik adenokarsinom

T kategorisi	T kriteri
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ; lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal tümör, high grade displazi
T1	Lamina propria, mukularis mukoza veya submukoza
T1a	Tümör lamina propria veya mukularis mukoza invaze
T1b	Tümör submukoza invaze
T2	Tümör mukularis propriaya invaze ¹
T3	Tümör subserozal bağ dokuya invaze ancak visseral periton ve komşu dokulara invazyon yok ^{2,3}
T4	Tümör serozaya visseral periton veya komşu dokular dahil invaze ^{2,3}
T4a	Tümör visseral periton dahil serozaya invaze
T4b	Tümör komşu dokulara invaze
N kategorisi	N kriteri
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 bölgesel lenf nodu metastazı var
N2	3-6 lenf nodu metastazı var
N3	7 veya daha fazla lenf nodu metastazı var
N3a	7-15 lenf nodu metastazı mevcut
N3b	16 veya daha fazla lenf nodu metastazı mevcut
M kategorisi	M kriteri
M0	Uzak metastaz yok

T kategorisi	T kriteri
M1	Uzak metastaz var

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
I	T2	N0	M0
IIA	T1	N1,N2,N3	M0
IIA	T2	N1,N2,N3	M0
IIB	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
III	T3	N1,N2,N3	M0
III	T4a	N1,N2,N3	M0
IVA	T4b	Herhangi bir N	M0
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Proksimal mide ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomunun sıklığı Dünya genelinde özellikle batı dünyasında artma eğilimindedir

- Üst GİS kanserleri epidemiyolojisindeki yaşanan kayma, distal özofagus, gastroözofageal bileşke ve kardiya tümörlerinde artışla kendini göstermektedir
- Birçok kanser türünde olduğu gibi mide kanseri tedavisinde de nihai tedavi cerrahidir
- Hangi ameliyat tekniğinin hangi tümör lokalizasyonunda en ideal olduğunun belirlenmesi; cerrahi öncesi ve sonrası dönemde hastanın değerlendirilmesi, cerrahi komplikasyonlardan kaçınılacak en uygun cerrahi tekniğin kullanılması ve cerrahi sonrası yaşam süresi ve nüks oranlarının değerlendirilmesiyle bulunmalıdır
- Mide kanserlerinin %95'i adenokarsinomlar olup tipik olarak anatomik lokasyon (kardiya/ proksimal veya non-kardiya/ distal) ve histolojik tip olarak (diffüz veya intestinal) sınıflandırılır. Bunun yanında gastroözofageyal birleşke ve burdan kaynaklı tümörler anatomik ve cerrahi bir zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır

Gastroözofageal bileşke tümörlerinin farklı sınıflamaları

Sistem	Klasifikasyon	Tanımlama
Siewert sınıflaması	Tip 1 Tip 2 Tip 3	GÖB'nin 1-5 cm proksimali GÖB'nin 1 cm proksimali ve 2 cm distali GÖB'nin 2-5 cm distali
AJCC	Özofagus adenokarsinomları Mide kanseri	GÖB'nin 2 cm distal ve proksimali GÖB'nin 2 cm distali
Japon Sınıflaması	-	GÖB'den 2 cm uzaklıkta ≤ 4 cm çaptaki adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomlar

| 492

TEDAVİ

- Mide adenokanserlerinde anlamlı kür potansiyeli taşıyan en önemli tedavi şekli cerrahidir
- Yalnızca cerrahi yapılan hastalarda 5 yıllık sağ kalım batı toplumlarında %23 - %49 doğu toplumlarında ise yaklaşık % 70 dolaylarındadır
- Son 20 yılda mide kanserlerinin multimodal ve bireyselleştirilmiş tedavisi kabul görmektedir
- Günümüzde randomize klinik çalışmalar cerrahiden önce ve/veya sonra uygulanan kemoradyoterapi ve kemoterapinin prognozu iyileştirdiğini göstermektedir
- Lenfadenektominin genişliği ile ilgili süre gelen münazaralar sonucunda 2006 yılında yayınlanan Tayvan çalışması lenfadenektominin tedavide kesin olduğunu kanıtlamıştır

Siewert Sınıflaması

- Tip 1 : GÖB'nin 1-5 cm proksimali(distal özofagusun adenokarsinomları)
- Tip 2 : GÖB'nin 1 cm proksimali ve 2 cm distali(gerçek kardia tümörleri)
- Tip 3: GÖB'nin 2-5 cm distali (subkardia mide adenokarsinomları) olarak tanımlanır
- TNM sınıflamasının 7. Edisyonunda Siewert Tip 3 tümörler özofageal kanserler olarak sınıflanırken 8. Baskıda mide kanseri olarak tanımlanmıştır
- **Siewert Tip 1** tümörlerin tedavisi tüm literatürde tartışmasız özofagus kanseri olarak

tanımlandığından tedavisinde özofajektomi ve mediastinel lenf nodu disseksiyonu önerilmektedir. Sıklıkla İvor-Lewis ve McKeown laparotomik ameliyatları ve minimal invaziv teknikler kullanılmaktadır

- **Siewert Tip 2** tümörler tanımlaması ve tedavisi en zor olan sınıftır. Cerrahi seçenekleri arasında; total gastrektomi ve distal özofajektomi, proksimal gastrektomi ve distal özofajektomi, transhiatal özofajektomi, veya transtorasik özofajektomi kullanılmaktadır
- **Siewert Tip 3** tümörler GÖB birleşke tümörlerinin yaklaşık yarısını oluşturur ve daha kötü prognozludur , diğer Siewert tümörlerinde olduğu gibi Siewert Tip 3 tümörlerde de uygun lenf nodu disseksiyonu ile birlikte yapılan R0 rezeksiyon, cerrahinin nihai amacıdır
- Cerrahi bir bilmece olarak Siewert 2 ve Siewert 3 tümörlerin cerrahisinde kullanılabilecek en uygun teknik dünyada halen tartışmalıdır

CERRAHİ TEDAVİ

- Cerrahi rezeksiyonda amaç, tümörün tamamını ve etki ettiği çevre dokularla birlikte lenf nodları dahil olmak üzere geriye rezidüel doku bırakmadan çıkartmaktır(R0 rezeksiyon)
- R1 rezeksiyon mikroskobik rezidüel tümörü, R2 rezeksiyon ise uzak metastaz olmaksızın makroskopik rezidüel tümörü tanımlamak için kullanılır
- T1b ve T3 tümörlerde yeterli negatif mikroskobik sınıra ulaşmak için gastrektomi yeterli iken T4 tümörlerde invaze olan komşu organların enblok çıkartılması gerekir
- Mide kanserinin submukozal yayılma eğilimi olduğundan en az 5 cm lik gross marjın bırakılarak rezeksiyon yapılması tercih edilir
- Siewert tip 2 ve 3 lezyonlar genellikle total gastrektomi ve distal özofajektomi ile tedavi edilir.Yayılma eğilimi olduğundan en az 5 cm lik gross marjın bırakılarak rezeksiyon yapılması tercih edilir
- Bu cerrahi yaklaşıma çölyak ve hepatik arter lenf nodlarını da içeren genişletilmiş lenf nodu disseksiyonu eklemenin surveyi arttırdığı gösterilmiştir
- Tümör preoperatif evrelendirmede lokorejyonel ileri evre (tümörün görüntülemeye yüksek şüpheli veya biyopsi ile ispatlanmış mezenterik kök lenf nodlarına infiltrasyonu, paraaortik lenf nodu invazyonu), splenik vaskülerler hariç majör vasküler yapılara invaze olması) veya uzak metastaz veya peritoneal metastazı (pozitif peritoneal sitoloji dahil) olması anrezektabilite kriteridir

NCCN mide kanseri tedavi yönergesi yeterli lenf nodu disseksiyonu için en az 16 adet lenf nodunun çıkartılması gerektiğini söylemiştir

- NCCN yönergesinde D1/D2 lenf nodu tanımlaması;
- N1: Perigastrik lenf nodları(No. 1, 3, 5, küçük kruvatür/No. 2, 4, 6, büyük kruvatür)
- N2: Sol gastrik LN. (No.7), komün hepatik arter LN. (No.8), çölyak arter LN. (No.9), splenik arter LN. (No.11) ve splenik hilum LN. (No.10)

Lenfadenektominin genişliği Japon evreleme sistemine göre D kriterleri olarak tanımlanmıştır

Japon evreleme sistemine göre :

- D0: D1 den daha az lenfadenektomi
- D1: No 1-7 lenf nodu istasyonları
- D1+: D1 + No 8a, 9, 11p
- D2: D1 + No 8a, 9, 11p, 11d, 12a

Bulgular

- Çalışmaya alınan proksimal mide adenokanseri sebebiyle opere edilen hastalarda intraoperatif alınan kararlar doğrultusunda extended total gastrektomi (total gastrektomi + distal özofajektomi) yapıldı
- İntraoperatif gereklilik halinde temel cerrahi modaliteye frenolaparotomi, splenektomi, subtotal pankreatektomi eklendi
- Tüm olgularda incebarsak 50-60. cm.lerden Roux-en-Y özofagojejunostomi ile rekonstrüksiyon yapıldı
- 151 (%81.2) hastaya extended total gastrektomi (ETG) (Total gastrektomi+Distal özofajektomi)
- 22 (%11.8) hastaya ETG+Splenektomi
- 8 (%4.3) hastaya ETG+Frenolaparotomi
- 3 (%1.6) hastaya rutin total gastrektomi
- 2 (%1.1) hastaya ETG+Splenektomi+Subtotal pankreatektomi yapıldı
- 151 (%81.2) hastaya extended total gastrektomi (ETG) (Total gastrektomi+Distal özofajektomi)
- 22 (%11.8) hastaya ETG+Splenektomi
- 8 (%4.3) hastaya ETG+Frenolaparotomi
- 3 (%1.6) hastaya rutin total gastrektomi
- 2 (%1.1) hastaya ETG+Splenektomi+Subtotal pankreatektomi yapıldı

Lenfadenektomi tipine bakıldığında ;

- 110 (%59.1) hastaya D2 disseksiyon
- 57 (%30.6) hastaya D1 disseksiyon
- 19 (%10.2) hastaya palyatif (D0) disseksiyon yapıldı
- Hastaların 124 (%66.7)'si neoadjuvan kemoradyoterapi veya kemoterapi almamışken hastaların 178 (%95.7)'i adjuvan terapi aldı.
- Hastaların tümör lokalizasyonu değerlendirildiğinde 82 (%44.1)'i Siewert Tip 2, 104 (%55.9)'ü Siewert Tip 3 olarak değerlendirildi

Hastaların nihai patolojilerinin Lauren sınıflandırmasına göre değerlendirilmesi sonucunda ;

- 149 (%80.1)'unun intestinal tip
- 37 (%19.9)'ünün diffüz tip olduğu görüldü

Nihai patolojilerin histopatolojik diferansiasyona göre değerlendirilmesine bakıldığında;

- 31 (%16.6) az diferansiye,
- 143 (%76.9) orta derece
- 12 (%6.5) iyi diferansiye olduğu görüldü

TNM sınıflamasına göre ayırımına bakıldığında;

- 17 olgu T1 (%9.1)
- 14 olgu T2 (%7.5)
- 101 olgu T3 (%54.3)
- 54 olgu T4 (%29)
- 56 olgu N0 (%30.1)
- 41 olgu N1 (%22)

- 40 olgu N2 (%21.5)
- 49 olgu N3 (%26,4) olarak bulundu
- Splenektomi yapılan 24 olgu (%12.9) saptanmıştır
- Olguların 6'sında proksimal cerrahi sınır pozitif gelmesine rağmen hastaların ameliyat sonrası (4 hastanın 1 ay içerisinde yapılan endoskopilerinde 2 hastanın da adjuvan tedavi sonrası 6. ayda) yapılan endoskopilerinde anastomoz hattında malignite düşündürür bulguya rastlanmamıştır.
- Lokorejyonel nüks olarak anastomoz hattında nüks; ameliyat sonrası bilgisayarlı tomografi ve PET/BT ile takip edilen ve şüpheli radyolojik bulguları olan hastalarda yapılan üst GİS endoskopilerinde bir hastada görülmüştür
- Lokorejyonel nüks olarak kabul edilen diğer hastalar rezeksiyon loju ve rejyonel lenf nodu alanlarında radyolojik görüntülemeler sonucunda rekürrens olarak değerlendirilen hastalardır

İSTATİSTİK

Nükse göre karşılaştırmalarda;

- Lenfadenektomi de, nüks olmayanlarda D2 oranının daha yüksek olduğu
- Nüks olanlarda D1 ve palyatif oranlarının daha yüksek olduğu
- Tümör en geniş çap ve hacim değerlerinde nüks olanlarının değerinin daha yüksek olduğu
- Lauren Sınıflamasında nüks olmayanlarda intestinal tip oranı daha yüksek iken nüks olanlarda diffüz tip oranının daha yüksek olduğu
- Patolojik T ve N Stage de nüks olanlarda skor değerlerinin daha yüksek olduğu
- Pozitif Lenf Nodunda nüks olanların değerlerinin daha yüksek olduğu
- Splenektomi yapılanlarda nüks oranlarının daha yüksek olduğu, Mortalite de nüks olanlarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur
- Diğer değişkenler yönünden nüks durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.
- Nüks üzerine etkisi olan değerler araştırılırken ortalama mikroskopik proksimal cerrahi sınırın (ort.:2.5 cm) nüks üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür.

Mortaliteye göre karşılaştırmalarda;

- Lenfadenektomi de, sağ olanlarda D2 disseksiyon oranının daha yüksek olduğu bulunurken, exitus olanlarda D1 disseksiyon ve palyatif oranlarının daha yüksek olduğu
- Tümör en geniş çap ve hacim değerlerinde exitus olanlarının değerinin daha yüksek olduğu
- Lenfovasküler ve Nöral İnvazyon da exitus olanlarda invazyon oranlarının daha yüksek olduğu
- Patolojik T ve N Stage de exitus olanlarda skor değerlerinin daha yüksek olduğu
- Pozitif Lenf Nodunda exitus olanların değerlerinin daha yüksek olduğu
- Değerlendirilen Lenf Nodun da sağ olanların değerlerinin daha yüksek olduğu
- Çıkarılan Özofageal Segment de sağ olanların değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur

Nüksü Etkileyen Prognostik Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

		HR	%95 GA	P*
Lenfadenektomi	D2			0,039
	D1	1,55	0,825 - 2,917	0,173
	Palyatif	2,99	1,244 - 7,202	0,014
Patolojik N Stage	0			0,000
	1	1,19	0,414 - 3,397	0,751
	2	2,18	0,754 - 6,323	0,150
	3	5,60	2,217 - 14,145	0,000
Splenektomi		2,74	1,324 - 5,688	0,007

| 496

Nüksü Etkileyen Prognostik Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

- Tek değişkenli analizler sonucunda nüks yönünden fark bulunan değişkenler (Lenfadenektomi, Tümör Çapı, Lauren Sınıflaması, Lenfovasküler İnvazyon, Patolojik T Stage, Patolojik N Stage, Pozitif Lenf Nodu, Splenektomi), geriye adım adım (Backward Stepwise) yöntemiyle Cox regresyon modeline dahil edilmiş, ilk dört adımda anlamsız bulunan değişkenler (Tümör Çapı, Lauren Sınıflaması, Lenfovasküler İnvazyon, Patolojik T Stage, Pozitif Lenf Nodu) model dışı bırakılmış ve 5. adımda yukarıdaki modele ulaşılmıştır

Buna göre;

- Lenfadenektomi’de D2 ye göre palyatif 2,99 kat, Patolojik N Stage de N 0’a göre N3 5,60 kat, Splenektomi olması 2,74 kat nüksü artırmaktadır

Genel Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

	HR	%95 GA	p*
Nöral İnvazyon	2,00	1,169 - 3,412	0,011
Pozitif Lenf Nodu	2,36	1,521 - 3,670	0,000
Çıkarılan Özofageal Segment	0,62	0,397 - 0,959	0,032
Nüks	2,43	1,577 - 3,754	0,000

- Tek değişkenli analizler sonucunda sağkalım yönünden fark bulunan değişkenler (Lenfadenektomi, Tümör Çapı, Lenfovasküler İnvazyon, Nöral İnvazyon, Patolojik T Stage, Patolojik N Stage, Pozitif Lenf Nodu, Çıkarılan Özofageal Segment, Nüks), geriye adım adım (Backward Stepwise) yöntemiyle Cox regresyon modeline dahil edilmiş, ilk beş adımda anlamsız bulunan değişkenler (Lenfadenektomi, Tümör Çapı, Lenfovasküler İnvazyon, Patolojik T Stage, Patolojik N Stage) model dışı bırakılmış ve 6. adımda yukarıdaki modele ulaşılmıştır.

Buna göre;

- Nöral İnvazyon olması 2 kat, Pozitif Lenf Nodu sayısının artması 2,36 kat
- Çıkarılan Özofageal Segmentin artması 0,62 kat (koruyucu faktör)
- Nüks olması 2,43 kat mortaliteyi artırmaktadır

SONUÇ

- Çalışmamızda Siewert Tip 2 ve 3 tümörlere genişletilmiş total gastrektomi ile birlikte D2 lenf nodu disseksiyonu uygulandı
- Çıkarılan makroskopik özofageal segmentin medyan değeri 8 cm olarak bulundu
- Patoloji raporları incelendiğinde proksimal cerrahi sınırın median değeri 2.5 cm olarak bulundu
- Olguların 104 (%55.9) tanesinde Siewert Tip 3 tümör varken, 82 (%44.1) tanesinde Siewert Tip 2 tümör vardı
- Lenf nodu disseksiyonundan bağımsız olarak ETG yapılan grupta nüks oranı %23.8 olarak bulundu
- 110 hastaya genişletilmiş total gastrektomi ve D2 lenf nodu disseksiyon yapıldığı görüldü(%59.1)

- ETG + D2 disseksiyon yapılan grupta ise nüks oran %20 olarak bulundu
- Nüksü etkileyen değişkenlerin analizine bakıldığında minimum 2.5 cm lik ortalama proksimal cerrahi sınırın nüks oranlarını arttırmadığı görülmüştür
- Bizim çalışmamızda 6 hastada proksimal cerrahi sınır pozitif gelmiştir ki bu ortalama makroskopik olarak 8 cm lik çıkartılan özofageal segmentin Siewert Tip 2/3 tümörlerde yeterli olacağı şeklinde yorumlanabilir
- Proksimal mide kanserlerinin önemli bir kısmını oluşturan gastroözofageal birleşke kanserlerinin sınıflaması ve tedavisi zorlayıcıdır AJCC 8. Yönergesindeki son değişikliklerle birlikte Siewert Tip 3 tümörlerin sınıflaması mide adenokanseri olarak değiştirilmiş olsa bile siewert tip 2 tümörlerin tedavi modaliteleri hala belirsizdir.
- Siewert sistemi en çok kullanılan sistem olmasına rağmen yine de preoperatif olarak hastaların %30'unu yanlış karakterize etmektedir.
- Siewert Tip 2 veya Tip 3 tümörlerde en uygun cerrahi stratejiyi belirlerken tanımlanan literatürün sınırlamalarına uymak önemlidir. Her ne kadar literatürde farklı sonuçlar olsada genel bir şablon çıkartmak mümkündür.
- Sonuç olarak; İntraoperatif netleştirilmiş 2.5 cm lik proksimal cerrahi sınır proksimal mide adenokanserleri sebebiyle ameliyat edilen hastalarda tatmin edici sonuçlar vermektedir.

Ultrasonografik Endometrium Kalınlığı İle Histopatolojik Materyal Sonucu Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Uzman Dr. Tuba Yangılar Okyay
Van S.B.Ü Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: Amaç: Endometrial biyopsi işlemlerinde TVUSG bulguları ile histopatolojik sonuçları karşılaştırarak TVUSG nin endometrial patolojileri saptamadaki etkinliğini araştırmak Gereç ve Yöntemler: Nisan 2022 ve Şubat 2023 arasında Van S.B.Ü BEAH KHD polikliniğimize anormal uterin kanama şikayeti ile başvuran 60 hastanın TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlık değerleri ve endometrial biyopsilerinin sonuçları karşılaştırıldı Bulgular: Hastaların %6.6' sında ca, %28.33' ünde polip, %31.6' sında sekretuar /proliferatif endometrium, %11.6' sında atrofi ve %13.3' ünde yetersiz materyal, %8.3' ünde endometrial hiperplazi saptandı Sonuç: Endometrium kalınlığı ≤ 6 mm olan hastalarda endometrial patoloji olma ihtimali düşüktür. TVUSG invaziv incelemeler açısından öncü bir tarama metodu olarak kullanılabilir. Histopatolojik incelemenin kanser tanısı açısından altın standart tanı metodu olduğu unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Endometrial Biyopsi, Endometrial Kalınlık, Tvusg

Investigation of the Relationship Between Ultrasonographic Endometrium Thickness and the Result of Histopathological Material

Abstract: Aim: To investigate the effectiveness of TVUSG in detecting endometrial pathologies by comparing TVUSG findings and histopathological results in endometrial biopsy procedures. Material and methods: Between April 2022 and February 2023, the endometrial thickness values measured by TVUSG and the results of endometrial biopsies of 60 patients who applied to our Van S.B.U SRST outpatient clinic with the complaint of abnormal uterine bleeding were compared. Results: ca in 6.6%, polyps in 28.33%, secretory/proliferative endometrium in 31.6%, atrophy in 11.6%, insufficient material in 13.3%, endometrial hyperplasia in 8.3% of patients. Conclusion: : The possibility of endometrial pathology is low in patients with endometrial thickness ≤ 6 mm. TVUSG can be used as a pioneering screening method in terms of invasive examinations. It should not be forgotten that histopathological examination is the gold standard diagnostic method for cancer diagnosis.

Keywords: Endometrial Biopsy, Endometrial Thickness, Tvusg

ANORMAL UTERİN KANMA

Anormal uterin kanama (AUK) normal menstrüel siklus düzeni dışında oluşan kanamalardır. Jinekoloji polikliniklerine en sık başvuru sebebidir. Tüm jinekolojik şikâyetlerin yaklaşık 1/3'ü anormal uterin kanama ile ilişkilidir. Özellikle postmenopozal kadınlarda malignite yönünden dikkatli olunmalıdır

AUK ETİYOLOJİ

- Gestasyonel kanamalar
- Bening olaylar
- Endometrial (atrofi, polip, hiperplazi)
- Leiomyoma

Adenomyozis
 Servikal lezyonlar
 Yabancı cisim (ria)
 Enfeksiyonlar
 Travma
 Malignansiler
 Sistemik hastalıklar (hematolojik, renal, hepatik, hormonal)
 İyatrojenik sebepler ve hayat tarzı

YAKLAŞIM

Anamnez(kanama paterni)
 Sistemik ve pelvik muayene
 Pap-smear
 TVUSG
 Endometrial biyopsi – D&C
 Histereskopi

Anormal uterin kanama, endometrial patolojilerde kadınların karşılaştığı en önemli semptomlardan biridir.Yaş ile yakından ilgilidir. Reprodüktif dönemde daha çok gebelik ve gebelik komplikasyonları, enfeksiyon ve hormonal bozukluklar ile ilgili iken, perimenopozal ve postmenopozal dönemde daha çok endometrium patolojileri ile ilgilidirler.Özellikle postmenopozal kadınlarda kanamanın çoğu atrofiye bağlıdır ancak endometrial kanserlerin yarısından çoğunun postmenopozal kadınlarda görüldüğü ve yaş arttıkça seyrinin kötüleştiği unutulmamalıdır.Bununla birlikte endometrium kanseri açısından prekanseröz patolojileri tespit edecek tarama testi bulunmamaktadır. Bu yüzden tanı çoğunlukla semptomlar ortaya çıktıktan sonra konulmaktadır.Endometrial patolojileri belirleme açısından en güvenilir tanı yöntemi endometrial biyopsidir. Ancak invaziv bir girişimdir ve deneyim gerektirir. TVUSG bu noktada bize yol gösterici olup biyopsi öncesi seçicilik sağlayabilmektedir.

YÖNTEM

Çalışmadaki amacımız anormal uterin kanama endikasyonu ile endometrial örnekleme yapılan vakalarda patolojik tanı ile endometrium kalınlığı arasındaki ilişkiyi saptayabilmektir. Çalışmaya 40-62 yaş aralığında anormal uterin kanama şikayeti ile polikliniğimize başvuran 60 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 42' si pre ve perimenopozal, 18' i postmenopozal hastadır. Endometrial biyopsi endikasyonları anormal uterin kanama, endometrial kalınlık artışı ve postmenopozal kanamadır. Çalışmaya katılan hastaların TVUSG lerinde myoma uteri izlenmemiştir. Overler, uterus boyutu ve yapısı, endometrium kalınlığı, servikal kanal longitudinal ekseninde incelenmiş ve anatomik patoloji izlenmemiştir. Hastaların TVUSG bulguları ve laboratuvar parametreleri not edilmiş akabinde endometrial biyopsileri yapılmıştır. Kullanılan endometrial biyopsi yöntemi probe küretajdır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 42 perimenopozal hastadan alınan biyopsi sonuçları şu şekildedir; 1 hasta endometrium ca (TVUSG EK: 26mm), 4 hasta endometrial polip (TVUSG EK: 17-23mm), 5 hasta endometrial hiperplazi (TVUSG EK: 14-21mm), 3 hasta yetersiz materyal (TVUSG EK: 5 – 6 ve 5.4 mm), 19 hasta sekretuar/proliferatif endometrium (TVUSG EK: 12-19mm)

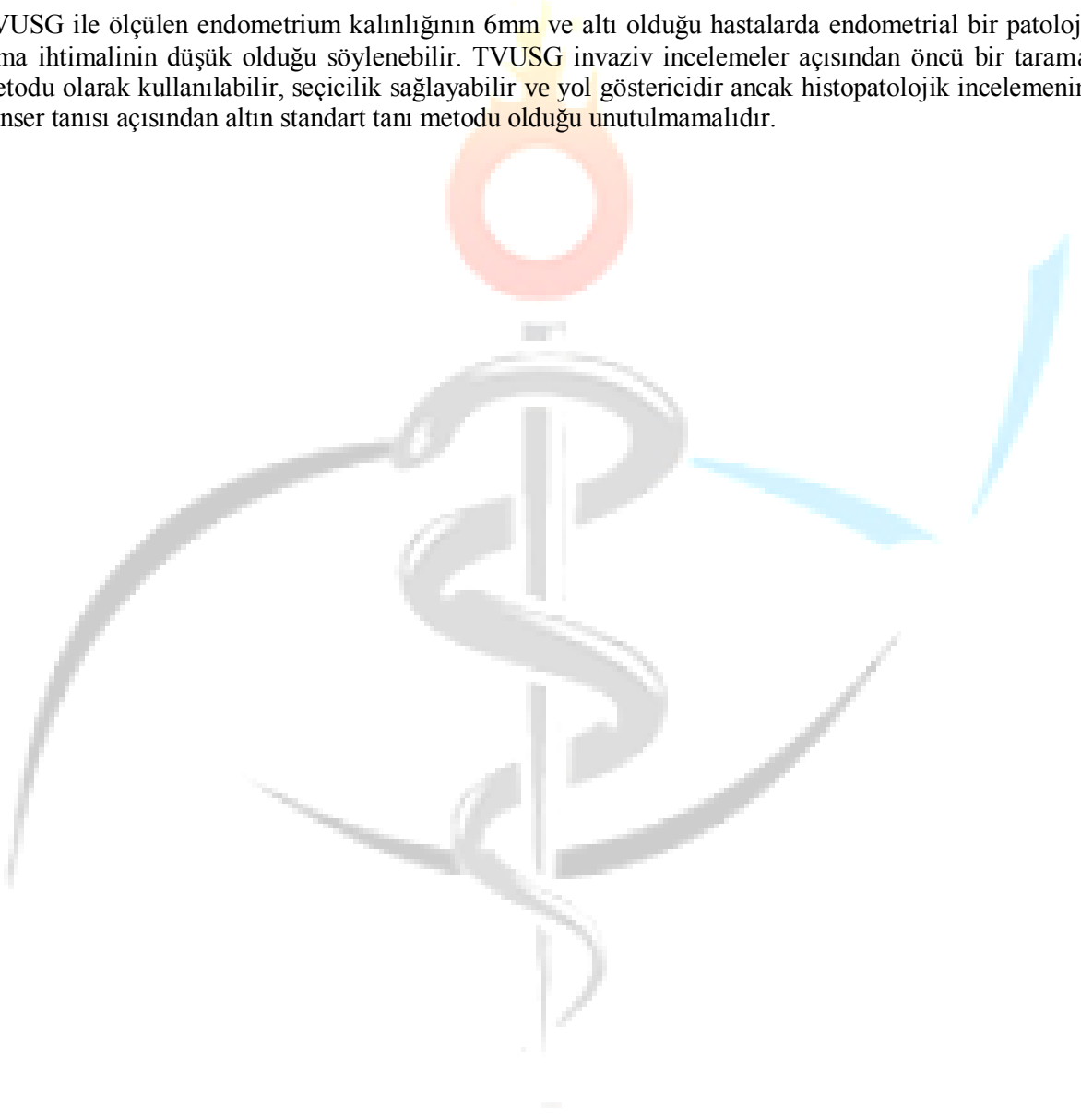
BULGULAR

Çalışmaya katılan 18 postmenopozal hastadan alınan biyopsi sonuçları şu şekildedir; 3 hasta endometrium ca (TVUSG EK: 18 – 27- 31 mm), 5 hasta yetersiz materyal (TVUSG EK: 4 – 6 mm), 7 hasta atrofi (TVUSG EK: <5 mm), 3 hasta endometrial polip (TVUSG EK: 12 – 15 mm)

Bu hastaların %6.6' sında ca, %28.33' ünde polip, %31.6' sında sekretuar /proliferatif endometrium , %11.6' sında atrofi ve %13.3' ünde yetersiz materyal , %8.3'ünde endometrial hiperplazi saptanmıştır. Premenopozal hasta grubunda sekretuar ve proliferatif endometrium oranı yüksek bulunurken, postmenopozal hasta grubunda atrofi oranı yüksekti. Endometrial kalınlığı 6mm ve altında ölçülen 15 hastanın 8'inde biyopsi sonucu yetersiz numune ve 7'sinde atrofik endometrium olarak sonuçlandı. Histopatolojik tanısı atrofik endometrium gelen hastaların hepsi postmenopozal hasta grubundaydı. Histopatolojik tanısı yetersiz numune gelen 8 hastanın 5'i postmenopozal hasta grubundaydı. Patoloji sonucu endometrium ca gelen 4 hastanın 3'ü postmenopozal hasta gurubunda olup postmenopozal kanama şikayeti ile başvurdular ve ortalama endometrium kalınlıkları 25.3 mm idi.

SONUÇ

TVUSG ile ölçülen endometrium kalınlığının 6mm ve altı olduğu hastalarda endometrial bir patoloji olma ihtimalinin düşük olduğu söylenebilir. TVUSG invaziv incelemeler açısından öncü bir tarama metodu olarak kullanılabilir, seçicilik sağlayabilir ve yol göstericidir ancak histopatolojik incelemenin kanser tanısı açısından altın standart tanı metodu olduğu unutulmamalıdır.



Obezite ile Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi Arasındaki İlişki

Uzman Dr. Umut Uyan¹, Dr. Öğretim Üyesi Cihan Aydın², Dr. Öğretim Üyesi Muhammed Karadeniz³, Dr. Öğretim Üyesi Aykut Demirkıran²

¹ İzmir Ödemiş Devlet Hastanesi

² Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

³ Kırıkkale Üniversitesi

*Corresponding author: Aykut Demirkıran

Özet: Amaç: Bu çalışmada ventriküler repolarizasyon parametreleri ile obezite arasındaki ilişkinin araştırılmıştır. Yöntemler: Çalışma popülasyonumuzda benzer klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özellikleri olan iki grup (vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m² olan Grup I ve BKİ < 30 kg/m² olan Grup II) oluşturuldu. İki grup arasında ventriküler repolarizasyon parametreleri karşılaştırıldı. Bulgular: Bu çalışmamıza 200 katılımcı dahil edildi. Grup I 100 hastayı (55,12 $\pm$ 9,0 yıl), Grup II 100 hastayı (54,13 $\pm$ 7,9 yıl) içeriyordu. Temel özellikler açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. QT intervalı gruplar arasında benzerdi ($p > 0.05$). Ortalama kalp hızı, QRS süresi, QTc aralığı, Tp-e ve Tp-e/QTc oranı grup I'de daha fazlaydı (74,86 $\pm$ 9,14 ve 72,26 $\pm$ 8,06, $p = 0.034$; 90,43 $\pm$ 6,82 ve 81,48 $\pm$ 5,44, $p < 0.001$); 415,34 $\pm$ 14,64 ve 407,67 $\pm$ 15,89, $p < 0.001$; 83,17 $\pm$ 7,77 ve 75,71 $\pm$ 3,51, $p < 0.001$; 0,19 $\pm$ 0,01 ve 0,18 $\pm$ 0,01, $p < 0.001$). iCEB ve iCEBc grup I'de daha yüksekti (4,60 $\pm$ 0,35 ve 4,12 $\pm$ 0,30, $p < 0.001$; 5,12 $\pm$ 0,37 ve 4,51 $\pm$ 0,33, $p < 0.001$). Sonuç: Çalışma sonuçlarımıza göre BMI ≥ 30 kg/m² olan hastalarda iCEB, iCEBc ve ventriküler repolarizasyon parametrelerinin anlamlı olarak daha artmış saptandı.

Anahtar Kelimeler: Aritmiler: Ventriküler Taşikardi, Elektrokardiyografi, Ani Kardiyak Ölüm

Relationship Between Obesity and Index of Cardiac Electrophysiological Balance

Abstract: Objective: This study aimed to investigate the relationship between ventricular repolarization parameters and obesity. Methods: Two groups with body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² (Group I) and BMI < 30 kg/m² (Group II) were sampled from the study population with similar baseline characteristics, biochemical and echocardiographic features. Ventricular repolarization parameters were compared between the two groups. Results: This study included 200 participants. Group I included 100 patients (55.12 $\pm$ 9.0 years), and Group II included 100 patients (54.13 $\pm$ 7.9 years). Regarding fundamental characteristics, there was no statistically significant difference. The QT interval was similar between the groups ($p > 0.05$). Mean heart rate, QRS duration, QTc interval, Tp-e, and Tp-e / QTc ratio were greater in group I (74.86 $\pm$ 9.14 and 72.26 $\pm$ 8.06, $p = 0.034$; 90.43 $\pm$ 6.82 and 81.48 $\pm$ 5.44, $p < 0.001$; 415.34 $\pm$ 14.64 and 407.67 $\pm$ 15.89, $p < 0.001$; 83.17 $\pm$ 7.77 and 75.71 $\pm$ 3.51, $p < 0.001$; 0.19 $\pm$ 0.01 and 0.18 $\pm$ 0.01, $p < 0.001$). iCEB and iCEBc were higher in group I (4.60 $\pm$ 0.35 and 4.12 $\pm$ 0.30, $p < 0.001$; 5.12 $\pm$ 0.37 and 4.51 $\pm$ 0.33, $p < 0.001$). Conclusion: Our study results showed that iCEB, iCEBc and ventricular repolarization parameters were significantly increased in patients with BMI ≥ 30 kg/m².

Keywords: Arrhythmias: Ventricular Tachycardia, Electrocardiography, Sudden Cardiac Death

1. Introduction

A higher incidence of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death (SCD) has been associated with

obesity.¹ The risk of arrhythmias rises with obesity. The most common arrhythmias with obesity are premature atrial and ventricular contractions, ventricular and supraventricular tachycardia.² Obese patients may experience cardiac arrhythmias due to hypoxia, hypercapnia, obstructive sleep apnea, electrolyte imbalances, coronary heart disease, elevated catecholamine levels, and left ventricular hypertrophy.³ Repolarization in myocardium can be assessed using variables including the QT interval, corrected QT interval (QTc), and QT dispersion (QTd). The Tp-e interval, that is the time interval between the T wave peak and the endpoint, is considered the distribution index of repolarization. In comparison to other measurements, the ratio of the Tp-e interval to the QT interval is considered to be a more accurate predictor of arrhythmogenesis. Tp-e/QT is unaffected by changes in heart rate and can be used as a reliable indicator.^{4,5} The QT interval / the QRS duration ratio, known as the index of cardiac electrophysiological balance (iCEB), is a unique risk factor for detecting malignant ventricular arrhythmias.⁶ Previous studies were not utilized iCEB to assess possible malignant arrhythmia in obesity. In this study, we aimed to investigate the relationship between obesity and ventricular repolarization parameters.

2. Material and Methods

2.1. Study population

In this retrospective study, we screened 200 patients between 40 and 70 years of age. Body mass index (BMI) was calculated by body weight in kilograms/ height in meters squared. Forty-eight men and 52 women with a BMI of more than 30 kg/m² were included in Group I. Group II (BMI of less than 30 kg/m²) included 48 men and 52 women. A BMI of 18.5 to 24.9 kg/m² was regarded as the range for normal, and ≥ 30 kg/m² was considered obesity.

Patients were classified as hypertensive if they were taking antihypertensive drugs or if blood pressure was $\geq 140/90$ mmHg. Diabetes was defined as having fasting blood glucose more than 126 mg/dL or the use of anti-diabetic drugs or insulin. To rule out systemic disorders, blood biochemistry studies, medical histories of patients, and physical examinations were reviewed in each group. Patients with coronary artery disease, recent acute coronary syndrome, severe valvular disease, chronic renal failure, ventricular systolic dysfunction, electrolyte imbalance, and bundle branch block were excluded. None of the patients were on any antiarrhythmic, tricyclic antidepressant, antihistamine, or antipsychotic drugs, and all were in sinus rhythm. No ischemia was detected in the exercise electrocardiogram tests and myocardial perfusion scintigraphy tests of these patients included in the study. The patients underwent echocardiographic evaluation (Philips EP-Q 7) and the calculation of each parameter involved averaging three subsequent cycles.

2.2. Electrocardiography

ECG was performed at 50 mm/s (Nihon Kohden, Tokyo, Japan). ECGs were taken using a 10-mm 1 mV calibration electrode. The patient's resting heart rate was calculated. QT and Tp-e intervals were carefully measured using magnifying lenses to reduce erroneous measurements. The Bazett formula was used to determine the QTc interval, calculated between the beginning of the QRS complex and the termination of the T wave and adjusted for heart rate. The QTd refers to the difference between the maximal and minimal QT intervals.⁷ The Tp-e interval was defined as the period of time between the T waves' peak and their end. The precordial ECG leads were used to measure the Tp-e interval. Calculations were made for Tp-e/QTc, and QTc/QRS (iCEBc).

2.3. Statistical analyses

SPSS version 24.0 for Windows was used to perform the statistical analysis (SPSS Inc., Chicago, IL). The distribution of the variables was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Comparing parametric data was performed using the Student's t-test, non-parametric variables were performed using the Mann-Whitney U test, and comparing categorical variables was performed using the Chi-square test. With non-parametric variables, the median (minimum-maximum) is used to represent the data, but for parametric variables, the mean and standard deviation are used. Statistical significance was defined as a p-value < 0.05 .

3. Results

This study included 200 participants. The obese group included 100 patients and the mean age was 55.12 ± 9.0 years. The control group included 100 healthy individuals and the mean age was 54.13 ± 7.9 years. No significant difference was observed between the two groups in terms of antihypertensive medications, hypertension, age, gender distribution, diabetes mellitus, and smoking status (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of the patients.

Baseline clinical features	Group I n=100	Group II n=100	p value
Age (years)	55.12 ± 9.0	54.13 ± 7.9	0.411
Sex (females), n (%)	52 (52)	52 (52)	1.000
Body mass index (kg/m^2)	34.69 ± 3.54	23.32 ± 1.42	0.001
Smoking, n (%)	6 (6)	6 (6)	1.000
Hypertension, n (%)	46 (46)	45 (45)	0.887
Diabetes mellitus, n (%)	25 (25)	18 (18)	0.228
Angiotensin-converting enzyme inhibitors, n (%)	32 (32)	34 (34)	0.764
Angiotensin receptor blockers, n (%)	12 (12)	12 (12)	1.000
Diuretics, n (%)	25 (25)	33 (33)	0.213
Calcium channel blockers, n (%)	11 (11)	5 (5)	0.118

Data are given as mean $\pm$ standard deviation (Student's t-test) and percentage (Chi-square test).

Laboratory analyses of the groups except total cholesterol were similar. Total cholesterol level was significantly higher in the obese group ($p = 0.029$) (Table 2). There were no significant differences in left ventricular dimensions and ejection fraction ($p > 0.05$) (Table 2).

Table 2. Biochemical and echocardiographic features.

	Group I n=100	Group II n=100	p value
Fasting glucose, (mg/dL)	105.58 ±25.16	100.83 ±2.73	0.147
Creatinine, (mg/dL)	0.85 ±0.15	0.89 ±0.15	0.124
Total cholesterol, (mg/dL)	207.09 ±38.46	196.50 ±28.88	0.029
Hemoglobin, (g/dL)	13.2 ±1.31	12.8 ±1.30	0.755
Na, (mmol/L)	138.55 ±2.06	138.92 ±2.33	0.237
K, (mmol/L)	4.41 ±0.37	4.33 ±0.38	0.240
Ca, (mg/dL)	9.68 ±0.42	9.78 ±0.40	0.087
Mg, (mg/dL)	2.03 ±0.23	2.06 ±0.195	0.441
TSH, (mIU/mL)	1.67 ±0.84	1.73 ±0.68	0.620
AST, (U/L)	19.76 ±5.47	19.90 ±5.04	0.851
ALT, (U/L)	20.70 ±7.42	20.05 ±7.19	0.530
LV ejection fraction, (%)	64.38 ±1.92	64.42 ±1.74	0.878
Left ventricular end- diastolic diameter, (mm)	47.07 ±1.46	47.38 ±1.33	0.119
Left ventricular end- systolic diameter, (mm)	28.3 ±1.32	28.8 ±1.71	0.887
LV mass index, (g/m ²)	95.26 ±11.22	87.24 ±11.70	<0.001*

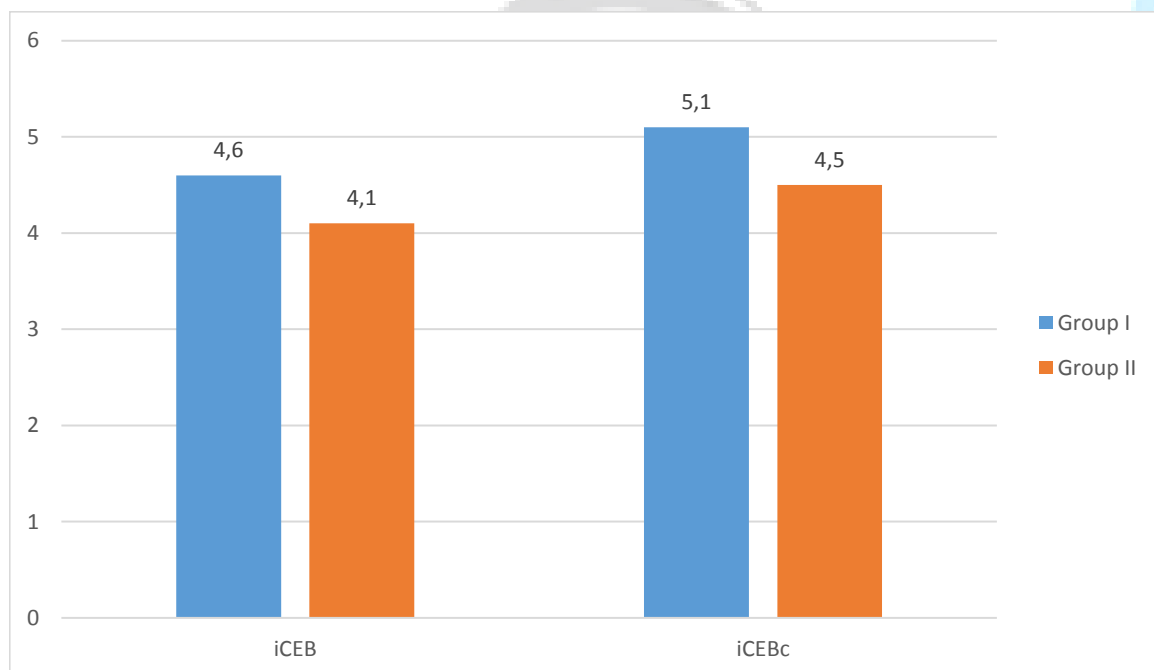
AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, TSH: thyroid-stimulating hormone, LV: left ventricular.

The electrocardiographic parameters are summarized in Table 3. The QT interval was similar between the groups ($p > 0.05$). Mean heart rate, QRS duration, QTc interval, Tp-e, and Tp-e / QTc ratio were greater in the obese group (74.86 ± 9.14 and 72.26 ± 8.06 , $p = 0.034$; 90.43 ± 6.82 and 81.48 ± 5.44 , $p < 0.001$; 415.34 ± 14.64 and 407.67 ± 15.89 , $p < 0.001$; 83.17 ± 7.77 and 75.71 ± 3.51 , $p < 0.001$; 0.19 ± 0.01 and 0.18 ± 0.01 , $p < 0.001$). iCEB and iCEBc were significantly greater in group I than group II (4.60 ± 0.35 and 4.12 ± 0.30 , $p < 0.001$; 5.12 ± 0.37 and 4.51 ± 0.33 , $p < 0.001$).

Table 3. Electrocardiographic features

	Group I n=100	Group II n=100	p value
Heart rate, beats/min	74.86 $\pm$ 9.14	72.26 $\pm$ 8.06	0.034
QRS duration, ms	90.43 $\pm$ 6.82	81.48 $\pm$ 5.44	<0.001
QT interval, ms	373.26 $\pm$ 12.84	372.49 $\pm$ 14.40	0.690
QTc interval, ms	415.34 $\pm$ 14.64	407.67 $\pm$ 15.89	<0.001
Tp-e, ms	83.17 $\pm$ 7.77	75.71 $\pm$ 3.51	<0.001
Tp-e / QTc ratio	0.19 $\pm$ 0.01	0.18 $\pm$ 0.10	<0.001
iCEB	4.60 $\pm$ 0.35	4.12 $\pm$ 0.30	<0.001
iCEBc	5.12 $\pm$ 0.37	4.51 $\pm$ 0.33	<0.001

iCEB: index of cardiac electrophysiological balance, iCEBc: index of cardiac electrophysiological balance with heart rate correction.

Figure 1: iCEB and iCEBc values.

iCEB: index of cardio-electrophysiological balance; iCEBc: corrected iCEB.

4. Discussion

The BMI ≥ 30 kg/m² group in our study had longer Tp-e, and higher Tp-e / QT, iCEB, and iCEBc. The literature review indicates that, this study is the first to demonstrate how ventricular depolarization and repolarization are out of balance in obese individuals. Patients with morbid obesity have a higher risk of SCD before heart disease develops.⁸ In SCD patients with anatomically normal hearts, obesity is significant comorbidity.⁹ The main causes of arrhythmia and SCD in obese people are cardiomyopathies, which include myocyte hypertrophy, mononuclear cell infiltration, abnormal cardiomyocyte lipid

deposits, and cardiac fibrosis.^{10,11} Fatty infiltration alters the parallel orientation of cardiac bundles; thus, affecting ventricular activation and leading to uneven repolarization.⁹ Increased intracellular lipid content can cause ventricular tachycardia and abrupt cardiac death due to a decrease in potassium channel levels and impaired repolarization.¹² Adipocytokines from the epicardial fat of cardiomyocytes lengthen action potentials and increase triggered activity immediately after depolarization by decreasing delayed rectifier outward currents.¹³

Premature ventricular contractions are common in obese patients, and this is unrelated to hypertension or concentric ventricular hypertrophy. Conduction system problems in obese people are uncommon.¹² The conduction system may play a part in sudden death in obese young people, according to a study by Bharati et al. These researchers have found enlarged and hypertrophied hearts, focal mononuclear cells in and around the conduction system, fibrosis of the left bundle branch and atrioventricular bundle, and fibrosis in the interventricular septum.^{14,15} Patients who were mild to moderately obese had a higher amount of fibrosis/fat than those who were very obese. Because of irregularities in sympathovagal balance, obese people have their heart rate variable between faster and lower, which factors increase the risk of myocardial infarction and SCD.¹⁶ Resting heart rate was higher in patients with BMI ≥ 30 kg/m² in our study.

Obese women who lost weight had a significantly shorter QTc interval and QT dispersion which was linked to a regression of ventricular hypertrophy. The risk of potentially lethal arrhythmias and sudden death may be reduced by shortening the QT interval and increasing the cardiac parasympathetic activity.¹⁶ Three months following sleeve gastrectomy in patients with morbid obesity, the QT interval was shorter. The ventricular depolarization and repolarization periods are included in the QT and QTc intervals, and their lengthening is linked to malignant ventricular arrhythmias. The dispersion of QT and QTc represents electrical heterogeneity in myocardium. These could be useful in predicting obesity in patients. QTc dispersion, a marker of a significantly increased risk of ventricular arrhythmia, is associated with obesity. Longer QT interval was linked to higher sympathetic and lower parasympathetic tone in obese people.

In normal and obese women, the QTc interval was associated with a free fatty acid level, and fatty infiltration could enhance the dispersions of action potential length, thus, increasing the chance of reentry circuits.^{11,16} Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations were all shown to be correlated with QTc intervals by Corbi et al. suggesting that autonomic nervous system dysfunction may be the cause of prolonged QTc intervals in visceral obesity.¹⁶ The sympathetic nervous system is stimulated by higher plasma-free fatty acid levels.

Finally, it is possible to identify the elevated risk of unfavorable cardiovascular events linked to obesity using the Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, iCEB, and iCEBc measurements. We discovered that obese patients have higher Tp-e intervals, Tp-e/QT, and iCEB than non-obese patients. Our findings, which point to higher ventricular repolarization heterogeneity in obese patients, may help us better understand the pathophysiological causes of the higher prevalence of arrhythmias. Prolonged transmural dispersion may explain the increased ventricular arrhythmia frequency.

Limitations: Patients could be followed with a long-term rhythm holter or loop recorder for ventricular arrhythmic events. To assess the predictive ability of the longer Tp-e interval, higher Tp-e / QT ratio, iCEB, and iCEBc in this population, large-scale prospective investigations are needed.

Conclusion: Obesity has a higher risk of ventricular arrhythmogenesis because obese patients had higher Tp-e / QT, iCEB, iCEBc, and longer Tp-e intervals.

Declaration of interest: No conflicts of interest were reported by the authors.

Ethics Committee Approval: Ethical committee approval was received from the local ethics Committee (Approval No: 2022/03-18).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Author Contributions: Design – U.U., M.D.; Supervision –A.D., C.A .; Materials – A.D.; Data Collection and/or Processing –M.D.,U.U.; Analysis and/or Interpretation – C.A.,M.D.; Writing –

U.U.,C.A., A.D.; Critical Review – A.D.

Acknowledgments: None.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This study received no funding.

References

1. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973
2. Wilborn C, Beckham J, Campbell B, et al. Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions. *J Int Soc Sports Nutr*. 2005;2(2):4-31. Published 2005 Dec 9. doi:10.1186/1550-2783-2-2-4
3. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anesthesia and intensive care. *Br J Anaesth*. 2000;85(1):91-108. doi:10.1093/bja/85.1.91
4. Neary MT, Mohun TJ, Breckenridge RA. A mouse model to study the link between hypoxia, long QT interval and sudden infant death syndrome. *Dis Model Mech*. 2013;6(2):503-507. doi:10.1242/dmm.010587
5. Karadeniz C. Importance of electrocardiographic markers in predicting cardiac events in children. *Biomark Med*. 2020;14(17):1679-1689. doi:10.2217/bmm-2020-0391
6. Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, et al. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;21(3):294-304. doi:10.1111/anec.12309
7. Braschi A, Frasheri A, Lombardo RM, et al. Association between Tpeak-Tend/QT and major adverse cardiovascular events in patients with Takotsubo syndrome. *Acta Cardiol*. 2021;76(7):732-738. doi:10.1080/00015385.2020.1776012
8. Gul M, Inci S, Ozkan N, Alsancak Y. Favorable electrocardiographic changes after substantial weight loss in patients with morbid obesity : Results of a prospective study. *Günstige elektrokardiographische Veränderungen nach substanzieller Gewichtsabnahme bei Patienten mit krankhafter Adipositas : Ergebnisse einer prospektiven Studie*. *Herz*. 2021;46(6):567-574. doi:10.1007/s00059-020-05019-6
9. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation*. 2000;102(6):649-654. doi:10.1161/01.cir.102.6.649
10. Huang H, Amin V, Gurin M, et al. Diet-induced obesity causes long QT and reduces transcription of voltage-gated potassium channels. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;59:151-158. doi:10.1016/j.jmcc.2013.03.007
11. Lee KT, Tang PW, Tsai WC, et al. Differential effects of central and peripheral fat tissues on the delayed rectifier K(+) outward currents in cardiac myocytes. *Cardiology*. 2013;125(2):118-124. doi:10.1159/000350360
12. Litwin M, Kułaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(4):825-837. doi:10.1007/s00467-020-04579-3
13. Kiess A, Körner A, Dähnert I, et al. Does obesity have an effect on the ECG in children?. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(5):585-589. doi:10.1515/jpem-2019-0539
14. Bharati S, Lev M. Cardiac conduction system involvement in sudden death of obese young people. *Am Heart J*. 1995;129(2):273-281. doi:10.1016/0002-8703(95)90008-x
15. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1925-1932. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.068

16. Corbi GM, Carbone S, Ziccardi P, et al. FFAs and QT intervals in obese women with visceral adiposity: effects of sustained weight loss over 1 year. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2080-2083. doi:10.1210/jcem.87.5.8516



Çocuklarda Dispne ve Disfajinin Nadir Bir Nedeni: Vasküler Halka

Dr. Öğretim Üyesi Savaş Dedeoğlu
Üsküdar Üniversitesi

Özet: Vasküler halkalar, trakeobronşiyal ağacın basısına neden olarak solunum ve özofagus semptomlarına neden olan aort arkı ve dallarının konjenital anomalileridir. Olgumuzda vasküler halka tipi olan sağ aort arkı (RAA), insidansı %0,1-0,5 olan ve trakea veya yemek borusunu çevreleme derecesine göre inkomplet veya tam olarak sınıflandırılan, nadir görülen bir aortik ark anomalisidir. Çocuklarda dispne ve disfajinin nispeten nadir bir nedenidir. 5 yaşındaki kız hastanın toraks BT'sinde sağ arkus aorta, vasküler halka, aberan sol subklavian arter, trakea ve sol ana bronş girişinde darlık mevcuttu. Ekokardiyografide hastada hafif mitral yetmezlik saptandı. Öyküde disfaji ve ara sıra nefes darlığı mevcuttu. Akut solunum sıkıntısı nedeniyle 3 kez hastaneye yatış öyküsü olan hasta, flutikazon propiyonat içeren kortikosteroid, salbutamol ve bir lökotrien reseptör antagonisti olan montelukast kullanıyordu. Oskültasyonda akciğer sesleri normal, mitral odakta 2/6 sistolik üfürüm duyuldu. Elektrokardiyogramda ritim düzenli, hızı 120/dakika olarak ölçüldü, PR intervali, QRS genişliği ve QTc değeri normal sınırlardaydı. Bronkoskopide semptomatik hastalarda ameliyat öncesi trakeal darlığın seviyesini ve derecesi belirlenebilir. Hastamızda bronkoskopi ile trakeanın ön-arka çapı daralmış ve hastada yaklaşık %20 oranında bası saptandı. Proksimal sol ana bronş karina seviyesinden itibaren yaklaşık %80 oranında daralmıştı (bronkomalazi). Sonuç olarak damar halkasına bağlı nefes darlığı ve yutma güçlüğü semptomları olan bu hastaya ameliyat planlandı.

Anahtar Kelimeler: Vasküler Ring, Disfaji, Dyspnea

An Uncommon Cause of Dyspnea and Dysphagia in Children: Vascular Ring

Abstract: Vascular rings are congenital anomalies of aortic arch and its branches that cause compression of tracheobronchial tree leading to respiratory and esophageal symptoms. Right aortic arch (RAA), vascular ring type in our case, is an uncommon aortic arch anomaly with an incidence of 0.1–0.5% and classified as incomplete or complete based on their degree of encirclement around trachea or esophagus. it's relatively an uncommon cause of dyspnea and dysphagia in children. The 5-year old female patient has right arcus aorta, vascular ring, aberrant left subclavian artery, stenosis at the trachea and the entrance of left main bronchus on thorax CT. On echocardiography the patient had mild mitral insufficiency. There was dysphagia and occasional dyspnea in the history. The patient has a history of hospitalization for 3 times due to acute respiratory distress, is using fluticasone propionate-containing corticosteroid, salbutamol and montelukast, a leukotriene receptor antagonist. On auscultation, lung sounds are normal, there is a 2/6 systolic murmur in the mitral focus. In the electrocardiogram, the rhythm is regular, the rate was measured as 120/minute, the PR interval, QRS width and QTc value are within the normal range. In the patient's thorax CT with contrast, a vascular ring structure accompanied by the right arcus aorta and aberrant left subclavian artery was observed. Strictures were also seen at the entrance to the trachea and in the left main bronchus. On bronchoscopy, the level and degree of tracheal stenosis is determined in symptomatic patients before surgery. The anterior-posterior diameter of the trachea was narrowed, and compression was detected at a rate of approximately 20% in the patient. The proximal left main bronchus was narrowed by approximately 80% as from the carina level (bronchomalacia). In conclusion, surgery was planned for this patient with dyspnea and dysphagia symptoms due to vascular ring.

Keywords: Vascular Ring, Dysphagia, Dyspnea

Vasküler halkalar, trakeobronşiyal ağacın basısına neden olarak solunum ve özofagus semptomlarına neden olan aort arkı ve dallarının konjenital anomalileridir. Olgumuzda vasküler halka tipi olan sağ aort arkı (RAA), insidansı %0,1-0,5 olan ve trakea veya yemek borusunu çevreleme derecesine göre inkomplet veya tam olarak sınıflandırılan, nadir görülen bir aortik ark anomalisidir. Çocuklarda dispne ve disfajinin nispeten nadir bir nedenidir. 5 yaşındaki kız hastanın toraks BT'sinde sağ arkus aorta, vasküler halka, aberan sol subklavian arter, trakea ve sol ana bronş girişinde darlık mevcuttu. Ekokardiyografide hastada hafif mitral yetmezlik saptandı. Öyküde disfaji ve ara sıra nefes darlığı mevcuttu. Akut solunum sıkıntısı nedeniyle 3 kez hastaneye yatış öyküsü olan hasta, flutikazon propiyonat içeren kortikosteroid, salbutamol ve bir lökotrien reseptör antagonisti olan montelukast kullanıyordu. Oskültasyonda akciğer sesleri normal, mitral odakta 2/6 sistolik üfürüm duyuldu. Elektrokardiyogramda ritim düzenli, hızı 120/dakika olarak ölçüldü, PR intervali, QRS genişliği ve QTc değeri normal sınırlardaydı.

Bronkoskopide semptomatik hastalarda ameliyat öncesi trakeal darlığın seviyesini ve derecesi belirlenebilir. Hastamızda bronkoskopi ile trakeanın ön-arka çapı daralmış ve hastada yaklaşık %20 oranında bası saptandı. Proksimal sol ana bronş karina seviyesinden itibaren yaklaşık %80 oranında daralmıştı (brankomalazi).

Sonuç olarak damar halkasına bağlı nefes darlığı ve yutma güçlüğü semptomları olan bu hastaya ameliyat planlandı.

4 yaşında 9 aylık kız hasta yutma güçlüğü ve ara sıra nefes darlığı ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenede siyanoz ve çomak parmak izlenmedi. Akut solunum sıkıntısı nedeniyle 3 kez hastaneye yatış öyküsü olan hasta, flutikazon propiyonat içeren kortikosteroid, salbutamol ve bir lökotrien reseptör antagonisti olan montelukast kullanıyordu. Hastanın nabızı 103/dakika olarak ölçüldü. Oskültasyonda akciğer sesleri normal, mitral odakta 3/6 sistolik üfürüm vardı. Elektrokardiyogramda ritim düzenli, hızı 110/dakika olarak ölçüldü, PR intervali, QRS genişliği ve QTc değeri normal sınırlarda. hastanın toraks BT'sinde sağ arkus aorta, vasküler halka, aberan sol subklavyen arter, trakea ve sol ana bronş proksimalinde darlık mevcuttu. Ekokardiyografide hafif mitral yetmezliği izlendi.

Aortik ark malformasyonunda anatomik yerleşimin kesin olarak belirlenmesinde ve komşu yapılarla ilişkisinin anlaşılmasında BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri başlıca yöntemlerdir (3,4). BT MR'dan farklı olarak sedasyon ve entübasyon gerektirmez, trakeal anatomiye daha net gösterir (5-7). Hastanın kontrastlı toraks BT'sinde sağ arkus aorta ve aberran sol subklavian arterin eşlik ettiği vasküler halka izlendi. Trakea girişinde ve sol ana bronşta da darlıklar görüldü.

Hastanın kardiyak fonksiyonunu ve vasküler malformasyonunu değerlendirmek için uygulanan ekokardiyografide kalp odacıkları normal genişlikte, atriyal situs solitus, atriyumların ventriküllerle ilişkisi normal. Ejeksiyon fraksiyonu %63 olarak hesaplandı. Aort ve pulmoner arter ilişkisi normal olup, suprasternal muayenede arkus aorta sağda izlendi. Mitral kapakta hafif yetersizlik mevcuttur.[c] Ekokardiyografi aortik ark anomalilerini saptayabilse de akustik pencereler nedeniyle sınırlıdır ve trakeal/özofagus ilişkisini gösteremez (8-10).

Tanıdaki bir sonraki adım, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve vasküler halka açısından hava yolunu değerlendirmek için bronkoskopi idi. Bronkoskopi ile semptomatik hastalarda ameliyat öncesi trakeal darlığın seviyesi ve derecesi belirlenir. Tam trakeal halka veya brankomalazi olup olmadığına bakılır (8,9). Hastamızda trakeanın ön-arka çapı daralmıştı ve hastada yaklaşık %20 oranında bası saptandı. Ayrıca sol ana bronş girişinin karina seviyesinden itibaren yaklaşık %80 oranında daraldığı (brankomalazi) ve distal segmentlerde patoloji olmadığı görüldü. Sağ ana bronş girişi normal ve sağ bronş intermediusta hafif brankomalazi mevcut.

Kompleks vakalarda, CT, MRI ve ekokardiyografi gibi geleneksel görüntüleme yöntemlerine ek olarak, kalp ve damarların 3 boyutlu yazıcıdan modeli, cerrahi planlama sırasında anatomik bilgilerin daha eksiksiz anlaşılmasını sağlayabilir (11). 3D modeller ayrıca cerrahlar için gerçek zamanlı intraoperatif rehberlik sağlar (12). Bu hastada ham kesitsel görüntüleme verileri üç boyutlu dijital modele dönüştürülerek MIMICS programında işlenerek 3 boyutlu yazıcıda yazdırıldı.[d]

Cerrahi Teknik

Tedavi seçenekleri cerrahidir ve hastanın göğüs anatomisine göre planlanır. Hasta sol tarafı yukarıda, sol omuz eklemi abduksiyon ve lateral rotasyonda olacak şekilde dekübit pozisyonda yatırıldı. Aberran sol subklavyen artere yakınlığı nedeniyle dördüncü sağ interkostal torakotomi yapıldı. Rekonstrüksiyon toraks BT görüntüleri kullanılarak 4. torasik kostadan sol ana karotid artere olan mesafe ölçüldü. (Resim BT) İnen aortadan sol subklavian arter eksize edilerek ligamentum arteriosum ile bağlantısı ayrıldı. anormal sol subklavyen sol subklavyan artere dikilir. Ameliyat komplikasyonsuz geçti. Ameliyat sonrası hafif şilotoraks dışında herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve KB 10 gün sonra taburcu edildi.

Sonuç

Sonuç olarak damar halkasına bağlı nefes darlığı ve yutma güçlüğü semptomları olan bu hastaya ameliyat planlandı. 3D baskı, bu vakanın preoperatif planlamasında ve intraoperatif oryantasyonunda yardımcı oldu. Çünkü uygun insizyon yaklaşımı damar yerleşimine göre vaka bazında seçilmelidir. Ameliyat öncesi 3 boyutlu yazıcı modeli ile anatomik yerleşimi daha net görmemizi sağlayarak etkin bir yaklaşım kararı verildi.

Kaynaklar

1. Shah RK, Mora BN, Bacha E, et al. The presentation and management of vascular rings: an otolaryngology perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(1):57-62. doi:10.1016/j.ijporl.2006.08.025
2. Knight L, Edwards JE. Right Aortic Arch. Types and associated cardiac anomalies. *Circulation* 1974;50:1047-1051.
3. Cantinotti, M., Hegde, S., Bell, A., & Razavi, R. (2008). Diagnostic role of magnetic resonance imaging in identifying aortic arch anomalies. *Congenital heart disease*, 3(2), 117-123. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2008.00174.x>
4. An, H. S., Choi, E. Y., Kwon, B. S., Kim, G. B., Bae, E. J., Noh, C. I., Choi, J. Y., Kim, W. H., Lee, J. R., Kim, Y. J., Park, E. A., & Lee, W. (2013). Airway compression in children with congenital heart disease evaluated using computed tomography. *The Annals of thoracic surgery*, 96(6), 2192-2197. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.07.016>
5. Backer, C. L., Mavroudis, C., Rigsby, C. K., & Holinger, L. D. (2005). Trends in vascular ring surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 129(6), 1339-1347. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.10.044>
6. Iwaki, R., Higuma, T., Ichida, F., & Yoshimura, N. (2015). Follow-Up of Persistent Tracheal Stenosis After Surgery for a Double Aortic Arch. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*, 6(3), 458-461. <https://doi.org/10.1177/2150135114558071>
7. ten Berge, M., van der Laag, J., van der Ent, C. K., & Beek, F. J. (2002). Clinical, radiological and functional follow-up after surgical decompression of double aortic arch. *Pediatric radiology*, 32(8), 561-566. <https://doi.org/10.1007/s00247-002-0730-7>
8. Licari, A., Manca, E., Rispoli, G. A., Mannarino, S., Pelizzo, G., & Marseglia, G. L. (2015). Congenital vascular rings: a clinical challenge for the pediatrician. *Pediatric pulmonology*, 50(5), 511-524. <https://doi.org/10.1002/ppul.23152>
9. Backer, C. L., Mongé, M. C., Popescu, A. R., Eltayeb, O. M., Rastatter, J. C., & Rigsby, C. K. (2016). Vascular rings. *Seminars in pediatric surgery*, 25(3), 165-175. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2016.02.009>
10. Kussman, B. D., Geva, T., & McGowan, F. X. (2004). Cardiovascular causes of airway compression. *Paediatric anaesthesia*, 14(1), 60-74. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2003.01192.x>

11. Yoo, S. J., Thabit, O., Kim, E. K., Ide, H., Yim, D., Dragulescu, A., Seed, M., Grosse-Wortmann, L., & van Arsdell, G. (2015). 3D printing in medicine of congenital heart diseases. *3D printing in medicine*, 2(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s41205-016-0004-x>
12. Sun, X., Zhang, H., Zhu, K., & Wang, C. (2018). Patient-specific three-dimensional printing for Kommerell's diverticulum. *International journal of cardiology*, 255, 184–187. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.065>



Enkruste Olmuş D-J Üreteral Kateterlerde Eswl İle Tedavi Sonuçları

Uzman Mehmet Taşkiran
Gaziantep Özel Hatem Hastanesi

Özet: Amaç: Çalışmamızda enkruste olmuş ve endoskopik olarak alınamayan d-j kateterlerin vücut dışı şok dalgaları (ESWL) ile tedavi sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır. Materyal-metod: Enkrustasyon nedeni ile endoskopik olarak alınamayan d-j kateterli hastalarda uygulanan ESWL tedavisinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bulgular: 2014-2022 yılları arasında 18 hastanın 10'u insidental olarak 8 hasta ise kendi başvurusu sonucunda değerlendirildi. Hastaların tümü de sistoskopik veya üreteroskopik olarak d-j kateteri alınamayan hastalardı. 2 hastanın d-j kateteri alınmaya çalışılırken kateter 2 yerinden koptu. Bu hasta grubunun tümüne ya şüpheli alana yada kateter boyunca ESWL uygulandı. ESWL uygulaması sonrasında daha önce alınamayan tüm d-j kateterler sistoskop veya üreteroskop eşliğinde alındı. Sonuçlar: Uzun süre kalmış veya unutulmuş enkruste olmuş ve alınamayan d-j kateterlere ESWL tedavisi uygulaması kateterin alınmasını kolaylaştıran tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Vücut Dışı Şok Dalgası, Üreter D-J Kateter, Enkrustasyon

Results of Treatments Encrusted Double-J Catheters After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy

Abstract: Abstract: Purpose: We reviewed outcomes of ESWL therapy on encrusted double-j catheterized patients that their catheters could not have removed endoscopically. Material-method: Outcomes of ESWL on patients who have encrusted double-j catheters are examined retrospectively. Results: Of nineteen patients, 10 were diagnosed incidentally and 8 were referred by other clinics. Double J catheters were tried to take out of body for all of patients sistoscopically and/or ureteroscopically. During extraction, 2 catheters were broken off and couldn't have removed totally. All of patients were treated by ESWL focused on suspected encrusted sites or entirely catheter. After shock wave lithotripsy all of the catheters were easily removed. Conclusion: ESWL therapy for patients have long stayed or forgotten encrusted double j catheters can be treated effectively and easily.

Keywords: Extra Corporeal Shock Wave Lithotripsy, Double Pig Tail Ureteral Stent, Encrustation

1. GİRİŞ

Böbrek taşları toplumumuzda yaygın görülmekle birlikte, medikal ve cerrahi tedavisi yaygın olarak uygulanmaktadır (1). Gerek medikal tedavi öncesi, gerek cerrahi işlemlerde, acil müdahalelerde, hidronefroz geliştiğinde üretere kateter ve stent takılması yaygın olarak uygulanmaktadır (2). Hastalara takılan üreter stentleri belli bir süre takılı kaldıktan sonra stentin yapısına uygun, hastanın üriner sistem patolojisi ve cerrahi tedavinin şekline göre kısa veya uzun süre kalabilmektedir (3). Stentler takıldıktan sonra hastalar antibiyotik profilaksisi altında olmalıdır (4). Eğer antibiyotik profilaksisi uygulanmazsa, kişide tekrarlayan üriner enfeksiyonlar gelişirse, taş oluşumu açısından riskli hastalarsa, hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hiperürikosüri, hipositratri gibi risk faktörleri eşlik ediyorsa üreter stentinin kalsifiye olma ihtimali artar (5). Bu durumlarda yeterli hidrasyon sağlanmadığı takdirde bu süreç hızlanır. Endoskopik üreter cerrahilerinde üreter yaralanmaları major cerrahi onarımlara sebep olabilir (6). Bu nedenle stenti unutulmuş, hasta tarafından ihmal edilmiş, ya da erken dönemde aşırı kalsifikasyon gelişmiş hastalarda üreter yaralanmaları açısından dikkatli olmak gerekir (7). Bu tarz hastalarda stentin

yanından ince çaplı üreterorenoskoplarla girilip pnömotik yada lazerle kalsifiye taş alanları kırılabilirdiği gibi (8), öncesinde idrarın pH'sını düzenleyen takviye ilaçlar kullanılabilir. Birçok hastanede ekstrakorporeal shock wave litotripsi (ESWL) ünitesi olmadığından, stent çıkartılmadan önce ESWL çok az uygulanmaktadır (9). Kalsifiye olmuş, üriner sistem içerisinde taşlaşmış, çıkartılamayan stentlere öncesinde ESWL uygulandığında stentler daha rahat çıkartılabileceğine dair yayınlar mevcut (10).

2. AMAÇ

Çalışmamızda enkruste olmuş ve endoskopik olarak alınamayan d-j kateterlerin vücut dışı şok dalgaları (ESWL) ile tedavi sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

3. YÖNTEM

2014-2022 yılları arasında kliniğimize başvuran hastalardan, üreter d-j stenti 3 ay süreden fazla süredir kalan yada taşlaşmış stenti olan, sistoskopi veya üreteroskopiyle çıkartılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 18 hasta dosyası geriye dönük taranıp verileri kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyet, stent kalım süreleri, pre-op direk üriner sistem grafileri, pre-op ve post-op biyokimyasal parametreleri, CRP, ateş yüksekliği ve derecesi, ESWL seans sayısı, seansların hangi tarafa uygulandığı, seans sırasında uygulanan atış sayıları ve voltajı, ek cerrahi girişim gereksinimi araştırıldı ve kaydedildi. Hastalara operasyonda hangi anestezi tipi uygulandığı, yatış süreleri, post-op komplikasyon gelişimi açısından değerlendirildi. Enkrustasyon nedeni ile endoskopik olarak alınamayan d-j kateterli hastalarda uygulanan ESWL tedavisinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

2014-2022 yılları arasında 18 hastanın 10'u insidental olarak 8 hasta ise kendi başvurması sonucunda değerlendirildi. Hastaların tümü de sistoskopik veya üreteroskopik olarak d-j kateteri alınamayan hastalardı. 2 hastanın d-j kateteri alınmaya çalışılırken kateter 2 yerinden koptu. Bu hasta grubunun tümüne ya şüpheli alana ya da kateter boyunca ESWL uygulandı. ESWL uygulaması sonrasında daha önce alınamayan tüm d-j kateterler sistoskop veya üreteroskop eşliğinde alındı. Post-op dönemde majör komplikasyon gelişmedi.

Tablo 1

Ortalama şok sayısı	2631 (2500-3000)	
Uygulanan enerji	19-20 kV	
ESWL seans	1 seans 14 kişi	2 seans 4 kişi
Yaş ortalaması	39 (12-61)	
Cinsiyet	Kadın: 7	Erkek: 11
Taraf	Sağ: 10	Sol: 8
Cerrahi	Üreterorenoskopi (10)	Sistoskopi (8)
Anestezi Şekli	Sedo-analjezi (10)	Spinal

5. TARTIŞMA

Üreter d-j stent; taş cerrahisi, üriner trakt rekonstrüksiyon cerrahisi, travma cerrahisi, onkolojik cerrahilerde, gebelik hidronefrozunda, post-renal yetmezliklerde takılmaktadır(11). Üreterorenoskopinin kendine has komplikasyonları mevcuttur (12). Üreterorenoskopide üreter perforasyonu, üreter avulsiyonu, üreter mukoza yaralanmaları, ürinom gelişimi, üreter mukozal prolapsus, hidronefroz, üreteral striktür gelişimi, tekrarlayan darlıklar gelişebilmektedir (12). Unutulmuş veya ihmal edilmiş üreter d-j stentler, üreter mukozasına veya pelvikalisyal sistem mukozasına yapışabildiği gibi, d-j stentin özellikle kıvrım yerleri taşlaştığında alınması daha zor olabilmektedir. Bu tarz vakalarda stentin alınamayıp açık cerrahiye gidildiği, daha komplike hale geldiği görülebilmektedir (13). Üretr d-j stentin alınması aşırı zorlandığında üreter kopmaları kadar kötü sonuçlar gelişebilmektedir (12). Gelişen teknoloji, ince çaplı üreterorenoskopların kullanılması, shock wave litotripsi, holmium lazerin yaygın kullanılabilmesi, ince çaplı pnömotik propların varlığı sayesinde

tecrübeli ellerde üreter d-j stentlerin alınması daha kolay, daha düşük komplikasyonla başarılı sonuçlanabilmektedir (14). ESWL yöntemiyle kıvrım yerlerindeki kalsifiye alanlar kırılabilir, sonrasında üreter d-j stentler daha rahat alınabilmektedir (15). ESWL sayesinde cerrahi işlem olmadan kalsifiye alan kırılmakta, ek cerrahi işlem ihtimali azalmakta, cerrahi işlem maliyeti azalmaktadır. Hastaya ek anestezi gereksinimi azalmaktadır. Bu çalışmada da %77 hastada tek seans ESWL ile taşlaşmış üreter stenti rahatlıkla çıkartılabilmektedir. %23 kadar hastada 2 seans ESWL uygulamasıyla stent kalsifikasyonu kırılmış, stentler rahatlıkla sistoskopi yada üreterorenoskopiyle çıkartılabilmektedir. Bu sayede hastanede kalış süreleri 1 günden az olmuş, post-op dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

6. SONUÇLAR

Uzun süre kalmış veya unutulmuş enkruste olmuş ve alınmayan d-j kateterlere ESWL tedavisi uygulaması kateterin alınmasını kolaylaştıran tedavi yöntemidir.

7. KAYNAKLAR

1. Urolithiasis.
Bartges JW, Callens AJ. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2015 Jul;45(4):747-68. doi: 10.1016/j.cvs.2015.03.001.
2. Guideline of the guidelines: urolithiasis.
Quhal F, Seitz C. Curr Opin Urol. 2021 Mar 1;31(2):125-129. doi: 10.1097/MOU.0000000000000855.
3. Ureteral stent removal using an extraction string after uncomplicated ureteroscopy: a cost-benefit analysis.
Liu H, Pan W, Zhang N. Urol J. 2018 Nov 17;15(6):329-332. doi: 10.22037/uj.v0i0.4469.PMID: 30251748
4. Ureteral stent-associated infection and sepsis: pathogenesis and prevention: a review.
Scotland KB, Lo J, Grgic T, Lange D. Biofouling. 2019 Jan;35(1):117-127. doi: 10.1080/08927014.2018.1562549. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30732463
5. Ureteral Stent Encrustation: Epidemiology, Pathophysiology, Management and Current Technology.
Tomer N, Garden E, Small A, Palese M. J Urol. 2021 Jan;205(1):68-77. doi: 10.1097/JU.0000000000001343. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32856981 Review.
6. Ureteral stent complications - experience on 50,000 procedures.
Geavlete P, Georgescu D, Muțescu R, Stănescu F, Cozma C, Geavlete B. J Med Life. 2021 Nov-Dec;14(6):769-775. doi: 10.25122/jml-2021-0352.PMID: 35126746
7. Ureteral stent encrustation. Pathophysiology.
Kram W, Buchholz N, Hakenberg OW. Arch Esp Urol. 2016 Oct;69(8):485-493. PMID: 27725325
8. Ureteral Stent Placement following Ureteroscopy Increases Emergency Department Visits in a Statewide Surgical Collaborative.
Hiller SC, Daignault-Newton S, Pimentel H, Ambani SN, Ludlow J, Hollingsworth JM, Ghani KR, Dauw CA. J Urol. 2021 Jun;205(6):1710-1717. doi: 10.1097/JU.0000000000001653. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33533636
9. Management of encrusted ureteral stents: Two center experience.
Thangavelu M, Abdallah MY, Isola OJ, Kotb A. Arch Ital Urol Androl. 2022 Sep 26;94(3):305-310. doi: 10.4081/aiua.2022.3.305.PMID: 36165475
10. Treatment of retained encrusted ureteral Double-J stent.

Alnadhari I, Alwan MA, Salah MA, Ghilan AM. Arch Ital Urol Androl. 2019 Jan 18;90(4):265-269. doi: 10.4081/aiua.2018.4.265.PMID: 30655638

11. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis.

Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. Eur Urol. 2016 Mar;69(3):475-82. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.041. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26344917

12. [Complication of ureterorenoscopy].

Heinrichs B, Lutzeyer W. Urologe A. 1985 Jul;24(4):195-7. PMID: 4035829 German.

13. Ureterorenoscopy: avoiding and managing the complications.

D'Addessi A, Bassi P. Urol Int. 2011;87(3):251-9. doi: 10.1159/000329286. Epub 2011 Jul 5. PMID: 21734359

14. Treatment of retained encrusted ureteral Double-J stent.

Alnadhari I, Alwan MA, Salah MA, Ghilan AM. Arch Ital Urol Androl. 2019 Jan 18;90(4):265-269. doi: 10.4081/aiua.2018.4.265.PMID: 30655638

15. Forgotten, Encrusted Ureteral Stents: Removal - Multimodal Endourologic Approach.

Saha PK, Hossain MS, Ghosh KC, Alam MS, Nabi S, Saha BK, Pathan FH. Mymensingh Med J. 2018 Jan;27(1):149-158. PMID: 29459607

Cantrell Pentalojisi: Olgu Sunumu ve Literatür Taraması

Uzman Dr. Zeynep Şeyhanlı

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Perinatoloji Bilim Dalı

Özet: Cantrell pentalojisi oldukça nadir görülen, mortalitesi yüksek olan bir doğumsal malformasyondur. Pentaloji; orta hat supraumbilikal karın ön yüzü defekti, perikardın diyaframla ilişkili bölümünün olmaması, diyafram ön kısmının yokluğu, sternum alt ucunda defekt olması ve çeşitli intrakardiyak anomaliler ile seyretmesi şeklinde tanımlanmıştır. Sendrom ilk kez 1958 yılında James R Cantrell tarafından tanımlanmıştır. Sendromun etiyolojisi tam olarak bilinmemekte olup embriyonik dönemdeki lateral mezodermin migrasyonundaki yetersizliği veya eksikliğinin mevcut patogeneizde rol alabileceği düşünülmektedir. Bu sendromu oluşturan komponentlerin her biri farklı birer klinik şiddette ortaya çıkabilir. Vakaların çoğu çok kötü bir prognoza sahiptir. Mevcut sunumda 13. gebelik haftasında prenatal olarak tanı koyulan bir Cantrell Pentalojili olgu eşliğinde literatür tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Cantrell Pentalojisi, Ektopia Cordis, Omfalosel

Pentology of Cantrell: A Case Report and Literature Review

Abstract: Pentology of Cantrell is a extremely rare congenital malformation with high mortality. Pentology is defined as midline supraumbilical anterior abdominal wall defect, absence of pericardium on diaphragma side, defects of the anterior part of the diaphragma, sternum lower end defect, and various intracardiac anomalies. The syndrome was first described by James R Cantrell in 1958. Etiology is not known exactly. It is thought that inadequate or deficient migration of the lateral mesoderm in the embryonic period may play a role in pathogenesis. Each of the components constituting this syndrome may present in different clinical manifestations. Most cases carry a very poor prognosis. In the present presentation, it is aimed to discuss the literature with a case with Pentology of Cantrell diagnosed prenatally at the 13th gestational week.

Keywords: Pentology of Cantrell, Ectopia Cordis, Omphalocele

GİRİŞ

Cantrell pentalojisi; omfalosel, ektopia cordis, diafragmatik defekt, perikardial ya da sternal defekt ve kardiovasküler malformasyonları içeren oldukça nadir görülen bir malformasyondur (1-2). İlk kez 1958 yılında James R Cantrell tarafından tanımlanmıştır (2). 65.000 canlı doğumda bir görülür (3). 1.35'e 1 oranında erkeklerde daha sık izlenir (4). Tanımlanan bu anomaliler değişen derecelerde bulunabilir bu nedenle komplet ya da inkomplet olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır (5). Cantrell pentalojisi birinci trimester ultrasonunda teşhis edilebilir (3). Mevcut olgu sunumunda 13. gebelik haftasında prenatal olarak tanı konan bir Cantrell sendromlu olgu eşliğinde literatür tartışılması amaçlanmıştır. Bu olgu için hastadan onam alınmıştır.

OLGU SUNUMU

23 yaşında, G1P0, son adet tarihine göre 13 haftalık gebe olan hasta dış merkezden anomali nedeniyle perinatoloji merkezimize refere edilmişti. Gebenin herhangi bir ek hastalık ve ilaç kullanım öyküsü yoktu ayrıca eşler arası akrabalık yoktu. Hastanın yapılan ultrasonografisinde CRL 59 mm 12 hafta 3 gün ile uyumlu tek canlı fetus izlendi. Fetal bağırsakların, karaciğerin ve kalbin orta hat defektinden geniş supraumbilikal omfaloselden dışarı çıktığı saptandı. Herhangi bir ekstremité defekti ve spinal defekt saptanmadı. Hastaya Cantrell pentalojisi tanısı konuldu. Aileye genetik ve obstetrik danışmanlık verildi. Terminasyon istemi olan aileden onamları alındı. Hastaya ailenin izni olmadığından dolayı karyotip analizi yapılamamıştır. Terminasyon sonrası yapılan incelemede supraumbilikal batın ön duvarı ve toraks ön duvarını içine alan geniş orta hat defekti kalp ve batın içi organların bu defekten dışarı protrüze olduğu gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Cantrell pentalojisinin kesin nedeni bilinmemek olup patogeneğinde intraembriyonik mesodermin ventromedial yönde migrasyonunda yetersizlik sonucu oluştuğu düşünülmektedir(6). Gelişiminde genetik faktörlerin rol oynayabileceğın i düşündüren birçok ailesel vaka bildirilmiştir. Trizomi 21, trizomi 18 ve Turner sendromu gibi kromozomal anormalliklerde görülmüştür. Genlerin X kromozomu üzerindeki rolü öne sürülmüştür, ancak kesin kanıtlanamamıştır (7). Bizim olgumuzda da ailede öykü olmayıp sporadik olarak saptanmıştır.

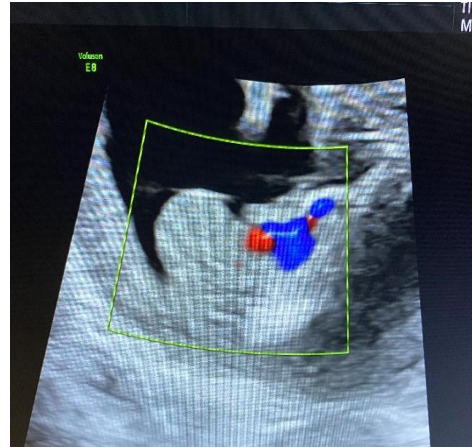
Cantrell pentalojisi birinci trimester ultrasonunda teşhis edilebilir (3). Doğum öncesi tanı, ailelere gebelikle ilgili bilinçli kararlar verme fırsatı verir. Ayrıca bu bilgilerle fetal girişim de planlanabilir. Anöplöidi ile ilişkisi nedeniyle karyotipleme, hasta ailelerine danışmanlık için de önemlidir (4). Biz de olgumuzu prenatal 13. haftada ultrasonografi ile tanı koyup aileyi prognoz ve karyotiplemenin önemi hakkında danışmanlık verdik fakat aile kromozomal analizini kabul etmemiştir.

Cantrell pentalojisinin tedavisi, kusurların varlığına ve derecelerine göre uyarlanmıştır. Tek veya çok aşamalı olabilen ve profesyoneller arası bir ekip yaklaşımı gerektiren birçok yeniden yapılandırma ve onarım türü açıklanmaktadır. Cerrahi amaç, kardiyak malformasyonların düzeltilmesi, kardiyak pozisyonun ve anatomisinin eski haline getirilmesi ve torakoabdominal duvar ve diyafragma defektlerinin onarılmasını içerir. Cantrell pentalojisi'nin ayırıcı tanısında amniotik bant sendromu, body stalk anomalisi, izole ektopia kordis, izole omfalosel yer alır (8).

Sendromun prognozu, kardiyak defektlerin ciddiyetine, karın duvarı defektlerinin boyutuna, pulmoner hipoplaziye ve diyafragma herniasyonuna bağlıdır. Şiddetli hastalığı ve komplet tip Cantrell pentalojisi olan hastalarda prognoz kötüdür, herhangi bir girişimsel cerrahi olmaksızın ortalama hayatta kalma süresi yaklaşık 36 saattir (9). Yönetiminde çocuk cerrahisi, perinatoloji, neonatoloji, radyoloji, pediatrik kardiyolojinin olduğu multidisipliner yaklaşım şarttır.

Kalp anomalileri prognoz açısından oldukça önemlidir ve oldukça çeşitlilik göstermektedir. Atrial septal defect (ASD), ventriküler septal defect (VSD), pulmoner arter hipoplazisi, büyük damar transpozisyonu ve sol ventrikül divertikülü gibi kalp anomalilerinin daha sık görüldüğü bildirmektedir. Miada ulaşan gebeliklerde vakaların çoğu ağır kardiyak defektler nedeniyle kaybedilmektedir (10).

Yüksek mortalite ve morbidite riskleri nedeniyle erken prenatal tanı konması maternal riskleri



Şekil 1: Ectopia kordis, omfalosel kesesi içerisinde karaciğer ve bağırsaklar görünmektedir



Şekil 2: Postabort geniş supraumbilikal ve torakal defekten kalp, karaciğer ve bağırsakların dışarı çıktığı görülmektedir.

azaltılabilmesi ve aileye genetik inceleme yapılması gerektiği bilgisi verilmesi açısından önemlidir.

1. Desselle C, Herve P, Toutain A, Lardy H, Sembely C, Perrotin F. Pentalogy of Cantrell: sonographic assessment. *J Clin Ultrasound* 2007; 35:216-220.
2. Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM. A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium and heart. *Surg Gynecol Obstet* 1958; 107:602-614.
3. Pachajoa H, Barragán A, Potes A, Torres J, Isaza C. Pentalogy of Cantrell: report of a case with consanguineous parents. *Biomedica*. 2010 Oct-Dec;30(4):473-7.
4. Williams AP, Marayati R, Beierle EA. Pentalogy of Cantrell. *Semin Pediatr Surg*. 2019 Apr;28(2):106-110.
5. Grigore M, Micu R, Matasariu R, Duma O, Chicea AL, Chicea R. Cantrell syndrome in the first trimester of pregnancy: imagistic findings and literature review. *Med Ultrason*. 2020 May 11;22(2):189-196.
6. Denath FM, Romano W, Solcz M, Donnelly D. Ultrasonographic findings of exencephaly in pentalogy of Cantrell: case report and review of the literature. *J Clin Ultrasound* 1994; 22:351-354.
7. Halbertsma FJ, van Oort A, van der Staak F. Cardiac diverticulum and omphalocele: Cantrell's pentalogy or syndrome. *Cardiol Young*. 2002 Jan;12(1):71-4.
8. Çakıroğlu Y, Döğler E, Yıldırım Kopuk S, Babaoğlu K, Çalışkan E, Yücesoy G. Prenatal Diagnosis of Cantrell Pentalogy Associated with Left Limb Agenesis in a Twin Gebelik. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014; 2014 :314284.
9. Singh N, Bera ML, Sachdev MS, Aggarwal N, Joshi R, Kohli V. Pentalogy of Cantrell with left ventricular diverticulum: a case report and review of literature. *Congenit Heart Dis*. 2010 Sep-Oct;5(5):454-7.
10. Ghidini A, Sirtori M, Romero R, Hobbins JC. Prenatal diagnosis of pentalogy of Cantrell. *J Ultrasound Med* 1988; 7:567-572.

Nadir Bir İntrakardiyak Lipom Olgusu

Doç.Dr. Tuna Şahin

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Özet: Giriş: Kardiyak lipomlar büyük boyutlarda olsalar dahi genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda ise en sık semptom nefes darlığıdır. Ekokardiyografi (ECO) ile tümörler saptanabilir, ancak kardiyak lipomları diğer kardiyak tümörlerden ayırt edebilmek için kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMR) veya kardiyak bilgisayarlı tomografi (CCT) kullanılabilir (1). Vaka sunumu: Bu çalışmada, hipertansiyon şikayeti ile kardiyoloji polikliniğe başvuran 73 yaşındaki bir erkek hastaya koroner arter hastalığı (CAD) ön tanısı ile CCT anjiyografi tetkiki yapıldı. Hastaya hafif düzey CAD ile birlikte sağ atrial lipom tanısı konuldu. Tartışma: Kalbin primer tümörleri oldukça nadir görülürler ve tüm kalp tümörlerinin %5'inden azını oluştururlar. Kalan %95'i ise kalbe metastaz yapan tümörlerdir. Erişkinlerde en sık görülen primer kalp tümörleri miksomalardır ve genellikle sol atriyumda görülür. Çocuklarda en sık görülen primer kalp tümörleri ise papiller fibroelastomalar ve rabdomiyomlardır (2). Otopsilerde primer kalp tümörlerinin insidansı <%0,2'dir (3). Kardiyak lipomlar, tüm iyi huylu kalp tümörleri arasında %2,9-8'lik bir insidans ile miksomalar ve papiller fibroelastomalardan sonra üçüncü sırada yer alan nadir antitelerdir (4). Literatürde özellikle büyük kardiyak lipomların ventriküler çıkış yolunu tıkayabileceği, iletim bozuklukları, emboli, perikardiyal efüzyon ve ani ölüme neden olabilecekleri bildirilmektedir. Tanıda ECO ve CMR dışında özellikle kitlenin yağ dansitesinde olduğunu göstermesi nedeniyle CCT, önemli bir görüntüleme yöntemidir (1). Sonuç: Kardiyak lipomlar, her yaşta ortaya çıkabilen, genellikle asemptomatik olan nadir oluşumlardır. Kalp tümörleri için en yararlı tanı yöntemi ECO'dir, ancak CCT ve CMR tümörlerin tipini ve özelliklerini de belirleyebilir. Semptomatik hastalarda tedavide cerrahi tercih edilir, ancak asemptomatik hastalarda risk-fayda oranı dikkate alınarak multidisipliner yaklaşım tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak Lipom, Cct, Cmr

A Rare Case of Intracardiac Lipoma

Abstract: Introduction: Cardiac lipomas are usually asymptomatic, even if they are large. When symptomatic, the most common symptom is shortness of breath. Tumors can be detected by echocardiography (ECO), but cardiac magnetic resonance imaging (CMR) or cardiac computed tomography (CCT) can be used to distinguish cardiac lipomas from other cardiac tumors (1). Case presentation: In this study, CCT angiography examination was performed with a preliminary diagnosis of coronary artery disease (CAD) in a 73-year-old male patient who applied to the cardiology outpatient clinic with the complaint of hypertension. The patient was diagnosed with right atrial lipoma with mild CAD. Discussion: Primary tumors of the heart are very rare and constitute less than 5% of all cardiac tumors. The remaining 95% are tumors that metastasize to the heart. The most common primary heart tumors in adults are myxomas and usually occur in the left atrium. The most common primary tumors in children are papillary fibroelastomas and rhabdomyomas (2). The incidence of primary heart tumors in autopsies is <0.2% (3). Cardiac lipomas are rare entities that rank third after myxomas and papillary fibroelastomas with an incidence of 2.9-8% among all benign heart tumors (4). It has been reported in the literature that especially large cardiac lipomas may obstruct the ventricular outflow tract and cause conduction disorders, embolism, pericardial effusion and sudden death. Apart from ECO and CMR in diagnosis, CCT is an important imaging method because it shows that the mass is especially in fat density (1). Conclusion: Cardiac lipomas are rare formations that can occur at any age and are usually asymptomatic. ECO is the most useful diagnostic method for heart tumors, but CCT and CMR can also identify the type and characteristics of tumors. Surgery is preferred in

the treatment of symptomatic patients, but a multidisciplinary approach should be preferred considering the risk-benefit ratio in asymptomatic patients.

Keywords: Cardiac Lipoma, Cct, Cmr

Giriş

Erişkinlerde en sık görülen kalp tümörleri metastatik tümörlerdir. Kardiyak lipomların çoğu asemptomatiktir, ancak aritmi veya obstrüktif semptomlara neden olduklarında ölümcül olabilir (5). Boyut ve yerleşim yerine bağlı semptomlara neden olabilirler (6). Büyük lipomlar sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna ve senkoptan kardiyojenik şoka kadar değişen semptomlara yol açabilirler. Ayrıca atriyoventriküler kapaklara yakın yerleşim gösteren lipomlar kapak yetmezliği ve stenoza neden olup kalp yetmezliğine yol açabilirler (1).

Bu makalede, hipertansiyon şikayeti ile başvuran ve sağ atriyum kitlesi olan nadir bir vakayı sunuyoruz.

Kalp tümörlerinin tanısını koymada ECO, kullanılabilirliği, doğruluğu ve güvenliği nedeniyle halen en sık kullanılan görüntüleme tekniğidir ancak CMR, tümörleri daha iyi karakterize edebilir (7). CCT ise, CMR' göre daha kısa inceleme süresine sahip olması ve kitlenin yağ dansitesinde olduğunu gösterebilmesi nedeniyle tanisal açıdan büyük bir öneme sahiptir. Bu vakada CAD şüphesi ile CCT yapılan hastada sağ atriumda tesadüfen bir kitle olduğu saptandı ve kitlenin yağ dansitesinde olduğu gösterildi. Hasta, periyodik klinik ve ECO izlemine alındı. Tedavide cerrahi yöntem küratif olarak kabul edilir, ancak hangi yaklaşımın daha üstün olduğu bilinmemektedir (8). Bu yüzden risk-fayda oranı dikkate alınmalı ve multidisipliner yaklaşım ile karar verilmelidir. Literatürde kardiyak lipomlarla ilgili çalışmalar sınırlıdır ve bu hastalarda risk faktörleri veya mortalite ile ilgili kesin veriler bulunmamaktadır.

Vaka sunumu

Hipertansiyon şikayeti ile başvuran 73 yaşında bir erkek olguyu sunuyoruz. Başvuru sırasında: kalp atım hızı: 78 atım/dk, ritmi düzenli, kan basıncı: 145/65 mmHg, solunum hızı: 24/dk, SpO2: oda havasında %99 idi. Ayakta ve yatar pozisyonda ölçülen kan basıncı ve nabız değerlerinde ortostatik değişiklik yoktu. Kardiyovasküler, solunum ve sinir sistemi muayene bulguları normaldi. Laboratuvar testleri (tam kan sayımı, böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve karaciğer fonksiyon testleri) normal aralıktaydı. Özgeçmişinde ve aile öyküsünde hipertansiyon dışında özellik yoktu. Sigara, alkol veya uyuşturucu kullanımı yoktu. Hastada, göğüs ağrısı, ortopne, nefes darlığı, bacaklarda ödem, mide bulantısı, kusma veya iştih kaybı yoktu.

Elektrokardiyogramda (EKG) normal sinüs ritmi, normal P dalgaları ve alt derivasyonlarda düzleşmiş T dalgaları ile QRS kompleksi olduğu ve monitörde başka önemli aritmisi olmadığı görüldü. CAD ön tanısı ile gerçekleştirilen CCT'de, sol sirkümfleks (LCx) ve sol anterior desendan arter (LAD) proksimal segmentte <%25 darlığa neden olan vulnerable diskret kalsifik plak (Resim 1) ve insidental olarak sağ atrium içerisinde 18x24 mm boyutta yağ dansitesinde (-104 HÜ) kitle lezyonu olduğu görüldü (Resim 2 A-B). Bunun üzerine gerçekleştirilen transtorasik ECO'da ise sağ atriyumda küçük boyutta bir kitle ile birlikte normal sol ventrikül sistolik fonksiyonları olduğu görüldü. %65'in üzerinde bir ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte hafif fizyolojik triküspit yetersizliği mevcuttu. Aortik veya mitral kapaklar normaldi. Hasta kardiyotorasik cerrahi ile konsülte edildi ve CMR gibi ileri tetkiklere gerek olmadığına ve takip edilmesine karar verildi. Kitlenin büyük boyutta olmaması ve hafif düzey CAD ile uyumlu bulgular görülmesi nedeniyle cerrahi planlanmadı ve hasta, antihipertansif tedavi düzenlenerek ECO izlemine alındı.

Tartışma

Kardiyak lipomlar iyi huyludur ve lipomun boyutuna ve yerleşim yerine bağlı olarak çeşitli semptomlar görülebilir; çoğu kardiyak lipom tesadüfen bulunur ancak büyük boyutlarda dahi asemptomatik olabilir (2). Tipik olarak otopside veya ECO, CCT veya CMR'de tesadüfen saptanan iyi huylu tümörlerdir (5,6). Tüm iyi huylu kalp tümörleri arasında ise %2,9-8'lik bir insidansa sahiplerdir (3). Kardiyak lipomların ~%40'ının sağ atriyumda olduğu görülmektedir (6). Bir başka çalışmada kardiyak lipomların, iyi huylu primer kalp tümörlerinin %8,4'ünü oluşturduğu ve sapsız kitleler olarak en sık sağ atriyum ve sol

ventrikül gövdesinde görüldüğü, ancak nadiren saplı kitleler olarak da bulunabileceği bildirilmiştir (9). Kardiyak lipomlarda görülme sıklığı açısından yaş grupları ve cinsiyetler arasında fark yoktur ancak genellikle yaşlı hastalarda ve her iki cinsiyette eşit sıklıkta bulunurlar. Kalp dokusunun 3 tabakasından, subendokardiyum (%50), subperikardiyum (%25) ve miyokarddan (%25) köken alabilirler (6). Kardiyak lipomların etiyolojisi bilinmemektedir(2).

Kardiyak lipomlar, olgun yağ hücrelerinden oluşan iyi kapsüllü tümörlerdir ancak bazen kalp duvarlarını infiltre edebilirler (6). Lipomatoz hipertrofiden çok daha az görülürler. Kardiyak lipoma bağlı görülen semptomlar kitlenin boyutuna ve konumuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. En yaygın görülen semptomlar nefes darlığı (%35), göğüs ağrısı (%15) ve çarpıntı (%12) şeklindedir. Ani ölüm olan bir hastanın otopsisinde kardiyak lipoma rastlanmıştır (10). Büyük kardiyak lipomlara bağlı olarak ventriküler çıkış yolunun tıkanması, kardiyak iletim sisteminde bozukluklara bağlı atriyal veya ventriküler aritmiler, sistemik/pulmoner emboliler, kardiyak tamponad veya perikardiyal efüzyon gibi komplikasyonlar görülebilir. Kardiyak dinamiği bozup, ani ölüme yol açabilirler (10-15). Sağ atriyum lipomu tanısı alan 26 hastanın 11'inde (% 42) sağ ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon bildirilmiştir (16,17). 1995 yılında 17 yaşında bir kadında sağ atriyumda 25 cm x 15 cm ve 2011 yılında 21 yaşındaki bir transseksüel erkekte 15 cm x 13 cm boyutunda kardiyak lipom olguları bildirilmiştir. Literatürde sağ atriyal lipomları tanımlayan başka çalışmalar da mevcuttur (18,19, 20, 21, 22). Ayrıca, 52 yaşında bir erkek hastada sol koroner ostium'u invaze eden ve ani kardiyak ölüme yol açan aort içi lipom olgusu da bildirilmiştir (11). Bizim hastamızda ise sağ atriyum içerisinde 18 x 24 mm boyutlarında sapsız lipom izlenmekteydi.

Kardiyak lipomları interatriyal septumun lipomatoz hipertrofisinden (LHIS) ayırmak önemlidir. LHIS, tipik olarak asemptomatik olan ve kardiyak görüntülemelerde interatriyal septumda tesadüfen bulunan yağ hücresi birikimidir. LHIS, kardiyak lipomdan daha yaygındır, ancak genellikle kadınlarda ve yaşlı obez hastalarda görülür. LHIS semptomları kardiyak lipomlara benzer ve ECO'de atriyal septumda kalınlaşma olarak görülür. CCTde, atriyal septumda kontrastlanmayan ve yağ içeren bir lezyon olarak izlenir. CMR'de ise, T1 görüntülemelerde yüksek sinyalli homojen atriyal septal kalınlaşma şeklinde izlenir (23).

ECO (transtorasik ve transözofageal), %90 duyarlılık ve %95 özgüllük ile bilinen veya şüphelenilen kalp içi tümörleri olan hastalarda öncelikli olarak tercih edilen görüntüleme yöntemidir (24, 25). Ayrıca intrakardiyak kitlelerin dinamik olarak değerlendirilmesini, kapak patolojilerini, sol ventrikül trombusüne yol açan apikal anevrizmaları veya sol atriyal trombus ile sonuçlanan romatizmal mitral stenozu değerlendirmek için ideal bir tanı yöntemidir (2). ECO'de lipomlar iyi sınırlı homojen ve hipoekoik kitleler olarak görülür. Tümörün morfolojisinin tanımlanabileceği yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlayan CCT kardiyak lipom tanısında önemli bir tanı aracıdır. ECO'de gözden kaçan küçük tümörleri saptayabilir. Ancak radyasyona maruz kalma ve nefrotoksik kontrast madde kullanımı gibi dezavantajlara sahiptir. CMR ise yüksek çözünürlüklü T1 ve T2 görüntüleme ve kitle karakterizasyonu yapabilme avantajları ile kardiyak lipomları diğer kardiyak tümörlerden/lezyonlardan ayırmada önemli rol oynar. Ancak incelemenin maliyetli olması ve metalik yabancı cisim ya da cihazlara sahip hastalarda kullanılamaması gibi dezavantajlara sahiptir. Hem CCT hem de CMR'de, lipomlar -80 ile -110 HU arasında düşük yoğunluğa sahiptir (26).

Kardiyak tümörlerin yönetimi, tümörün tipine ve hastaların semptomatik olup olmadığına bağlıdır. İyi huylu semptomatik tümörler için tedavi, genel olarak %95 küratif oran ile cerrahi rezeksiyondur (2). Cerrahi rezeksiyon endikasyonları, kapakçıkların açılıp kapanmasına ve kalp içi dolaşımın engellenmesine bağlı olarak kalp yetmezliği ve obstrüktif semptomların gelişmesi şeklindedir ancak hastaların büyük kısmının zihinsel strese maruz kalmaları ve asemptomatik olmaları nedeniyle risk-fayda oranı dikkate alınmalı ve cerrahi açısından multidisipliner konsey kararı uygulanmalıdır. Sağ atriyum lipomu olan 25 hastanın 23'ünün (%92) opere edildiğini gösteren bir çalışmada sadece bir hastanın 2021 yılında minimal invaziv kalp cerrahisi tekniği ile tedavi edildiği görülmektedir (16).

Bu durum gelecekte kardiyak lipomlu bazı hastalarda minimal invaziv cerrahi tekniklerin kullanılabileceğini göstermektedir. Malign primer ve metastatik tümörler ise boyutları nedeniyle cerrahi rezeksiyon gerektirebilir, ancak ek olarak kemo/radyoterapi gerektirecektir. Kötü huylu tümörler, tanıdan itibaren bir yıldan az hayatta kalma oranı ile çok kötü prognoza sahiptir (2).

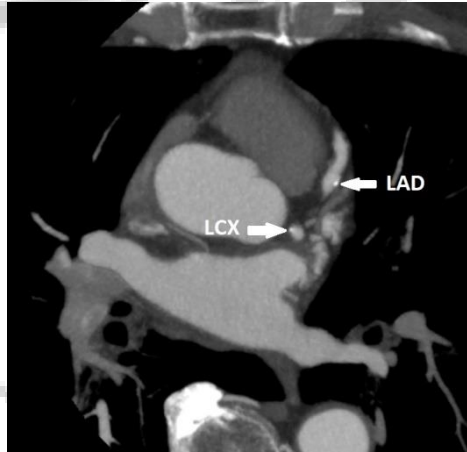
Sonuç

Kardiyak lipomlar, kendi başlarına çok nadir görülen üçüncü en yaygın primer kalp tümörü tipidir. Tanımlanmış bir yaş veya cinsiyet dağılımı olmayan ve bazen ani ölümlere yol açabilecek kadar çeşitli semptomlara neden olabilen, çok nadir görülen iyi huylu primer kalp tümörleridir. Tanı konulmasında ve cerrahi girişimin planlanmasında ilk tanı yöntemi ECO olmakla birlikte CCT ve CMR cerrahi rezeksiyondan önce daha iyi bir görüntü çözünürlüğü ve ayrıntı sağlar. Semptomatik kardiyak lipomlarda cerrahi rezeksiyon ana tedavi yöntemi olmakla beraber, asemptomatik hastalarda multidisipliner yaklaşım hayati öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Bajdechi M, Onciul S, Costache V, Brici S, Gurghean A. Right atrial lipoma: A case report and literature review. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2022; 24: 697.
2. Singh S, Singh M, Kovacs D, Benatar D, Khosla S, Singhc H. A rare case of a intracardiac lipoma. *Int J Surg Case Rep.* 2015; 9:105–108.
3. Wu S, Teng P, Zhou Y and Ni Y: A rare case report of giant epicardial lipoma compressing the right atrium with septal enhancement. *J Cardiothorac Surg* 2015;10:150.
4. Valenti V, Zia MI, Uretsky S and Wolff SD: Intra - myocardial left ventricular lipoma associated with non - compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13: 963.
5. Singh S, Singh M, Kovacs D, Benatar D, Khosla S and Singh H: A rare case of a intracardiac lipoma. *Int J Surg Case Rep* 2015; 9:105- 108.
6. Shu S, Wang J and Zheng C: From pathogenesis to treatment, a systemic review of cardiac lipoma. *J Cardiothorac Surg* 2021;16: 1.
7. Altbach MI, Squire SW, Kudithipudi V, Castellano L and Sorrell VL: Cardiac MRI is complementary to echocardiography in the assessment of cardiac masses. *Echocardiography* 2007; 24: 286- 300.
8. Abdelradi A and Yekta A: A case of asymptomatic cardiac lipoma and literature review. *CJC Open* 2020; 3:207- 209.
9. A.M. Grande, G. Minzioni, C. Pederzoli, Cardiac lipomas: descriptions of 3 cases. *J. Cardiovasc. Surg.* 1998; 39: 813-815.
10. D'Errico S, Mazzanti A, Frati P and Fineschi V: Conduction disorder and primary cardiac tumor: A fatal case of multiple lipomas of the right atrium. *J Geriatr Cardiol* 2019; 16: 431 - 433.
11. Bagwan IN and Sheppard MN: Cardiac lipoma causing sudden cardiac death. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 727.
12. Miller CA and Schmitt M: Epicardial lipomatous hypertrophy mimicking pericardial effusion: Characterization with cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 201;14: 77- 78.
13. Steinberg I, Sherman RS and Waldman I: Intrapericardial lipoma simulating pericardial effusion. Report of two cases. *Radiology* 1963; 81:949- 952.
14. Steger CM: Intrapericardial giant lipoma displacing the heart. *ISRN Cardiol* 2011; 243637.
15. Chien RN, Kao JH, Peng CY, Chen CH, Liu CJ, Huang YH, Hu TH, Yang HI, Lu SN, Ni YH, et al: Taiwan consensus statement on the management of chronic hepatitis B. *J Formos Med Assoc.* 2019; 118: 7- 38.
16. Molek P, Urbańczyk - Zawadzka M, Mielnik M, Szlosarczyk B, Nessler J and Gackowski A: Right atrial lipoma: The significance of multimodality imaging. *Kardiologia* 2021; 79: 893- 894.
17. Gulmez O, Pehlivanoglu S, Turkoz R, Demiralay E and Gumus B: Lipoma of the right atrium. *J Clin Ultrasound* 2009; 37: 185- 188.

18. J.C. Mullen, S.A. Schipper, S.S. Sett, G.A. Trusler. Right Atrial lipoma. Ann. Thorac. Surg. 1995 ; 59:1239–1241.
19. N.M. Sankar, T. Thiruchelvam, K. Thirunavukkarasu, K. Pang, W.M. Hanna . Symptomatic lipoma in the right atrial free Wall. A case report. Tex. Heart Inst. 1998; J. 25:152–154.
20. N. Maurea, A. Molla, M. Boccalatte, S. Esposito, L. Agozzino, R. Belliti. Lipoma of the heart. Ital. Heart J. 2001;2: 621-623.
21. W.L. Da Silveira, M.W. Nery, E.C. Soares, A.F. Leite, H. Nazzetta, M.A. Batista et al. Lipoma of the right atrium, Arq. Bras. De Cardiol. 2001;77: 361-368.
22. P.Pego-Fernandes, P. Costa, F. Fernandes, L. Bevenuti, S. Oliveria. Right atrial lipoma. Arq. Bras. De Cardiol. 2003;80:97-99.
23. M.C. Bois, J.P. Bois, N.S. Anavekar, A.M. Oliveira, J.J. Maleszewski. Benign lipomatous masses of the heart: a comprehensive series of 47 cases with cytogenetic evaluation. Hum. Pathol. 2014; 45:1859-1865.
24. K.G. Shyu, J.J. Chen, J.J. Cheng. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography in the diagnosis of intracardiac tumors in adults. J. Clin. Ultrasound. 1994; 22: 381-389.
25. R. Engberding, W.G. Daniel, R.L. Erbel. Diagnosis of heart tumors by transesophageal echocardiography: a multicentre study in 154 patients. Eur. Heart J. 1993; 14: 1223-1228.
26. E. Braunwald, D.P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow. Primary Tumors of the Heart. In Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine, 8th ed. Saunders, pp.1819-1820.



Resim 1: LCx ve LAD proksimal segmentte hafif düzey (<%25 darlık) CAD ile uyumlu kalsifik plaklar



Resim 2 A-B: Aksiyel kesitte (A) ve volüme rendered (VR) görüntüde (B) sağ atriyumda yağ dansitesinde (-104 HU) lipom

Bir Myastenia Gravis Hastasında Postpartum Solunum Krizi

Uzman Dr. Savaş Özdemir
Prof Dr Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Özet: Myastenia gravis (MG), doğuştan ve kazanılmış bir hastalıktır ve ilerleyici pareziye neden olan bozulmuş nöromüsküler iletim ile karakterizedir. Nikotinik asetilkolin reseptörüne karşı otoantikorların yol açtığı, çizgili kasa sinir impuls iletimini tehlikeye atan, nöromüsküler iletimin otoimmün bir hastalığıdır. Burada MG'li bir gebe olgusunu sunuyorum. İmmün aracı MG tanısı alan 32 yaşında timektomili bir kadın olguyu sunuyorum. 39. gebelik haftasında spinal anestezi altında bir önceki sezaryen endikasyonu ile komplikasyonsuz elektif sezaryen oldu. Yenidoğan çocuk ünitesinde sürveyans amacıyla izlendi ve neonatal MG bulgusu saptanmadı. Anne ise doğum sonrası birinci günde solunum yetmezliği yaşadı. Tedavi, endotrakeal entübasyon, intravenöz antibiyotikler (tazobaktam), piridostigmin, azatiyoprin ve kortikosteroidlerle ventilasyon desteğini içermiştir. Stabil durum tekrar sağlandı ve altı gün sonra hasta kliniğe transfer edildi. Nihayet toplamda on gün sonra durumu iyi bir şekilde taburcu edildi. Vakaların %31'inde hastalığın gebelikte sabit kaldığı ortaya çıktı. Öte yandan %29'unda düzelme, %40'ında belirti ve semptomlarda kötüleşme saptandı. Genel olarak MG olgularında hipovekilasyon önemli bir risktir. Olgumuzda yıkıcı bir komplikasyon olarak solunum krizi ile karşılaştık. Gebelik, MG'nin uzun vadeli sonuçlarını bozmadı. Doğum şekli açısından rahim çizgili kaslardan oluşmadığı için vajinal doğum seçilmelidir. Doğumun ikinci aşamasında, pelvik taban kasları tutulduğu zaman, vakum veya forsepsle doğum gerekli olabilir. Sezaryen sadece obstetrik bir endikasyon varsa yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Postpartum Kriz Myastenia

Postpartum Respiratory Crisis in a Patient With Myastenia Gravis

Abstract: Myasthenia gravis (MG) is a congenital and acquired disease and characterized by an impaired neuromuscular transmission causing progressive paresis. It is an autoimmune disease of the neuromuscular transmission, led by autoantibodies against the nicotinic acetylcholine receptor, compromising nerve impulse transmission to striated muscle. Here I present a case of a pregnant with MG. I present the case of a 32-year-old, thymectomized woman diagnosed with immune-mediated MG. She had elective cesarean section under spinal anesthesia at 39 weeks of pregnancy with the indication of previous section without any complication. The newborn was followed up at the pediatric unit for surveillance and any signs of neonatal MG was not detected. On the other hand, the mother suffered a respiratory insufficiency on the first postpartal day. Treatment included ventilatory assistance with endotracheal intubation, intravenous antibiotics (tazobactam), pyridostigmine, azathioprine, and corticosteroids. Stable state was reestablished and six days later patient was transferred to clinic. Finally ten days later in total, she was discharged in good condition. It was revealed that in 31% of cases the disease kept steady during pregnancy. On the other hand in 29% an amelioration and in 40% a worsening of signs and symptoms were detected. In general hypoventilation in MG cases is a an important risk. In our case we encountered a respiratory crisis as a devastating complication. Pregnancy does not deteriorate the long-term consequence of MG. In terms of mode of delivery, a vaginal birth should be chosen as the uterus does not consist of striated muscle. During second stage of the delivery when the pelvic floor muscles are involved, a vacuum extraction or forceps delivery may be necessary. Cesarean section should be conducted only if there is an obstetric indication.

Keywords: Postpartum Crisis Myastenia

Introduction:

Myasthenia gravis (MG) is a congenital and acquired disease and characterized by an impaired neuromuscular transmission causing progressive paresis. It is an autoimmune disease of the neuromuscular transmission, led by autoantibodies against the nicotinic acetylcholine receptor, compromising nerve impulse transmission to striated muscle [1]. IgG type antibodies are encountered in 80–90% of generalized MG and in 60–70% of ocular MG [2]. Seronegative MG is also present. In 40% of seronegative MG cases IgG antibodies against the muscle specific kinase (MuSK) can be detected. [3, 4]. MG prevalence varies between the range of 1 in 10.000 and 1 in 50.000. Besides, 2/3 of this is female. Generally females in their second and third decades of life are influenced [5, 6]. If the mother is with myasthenia gravis, the child may also develops symptoms of progressive weakness of the striated muscles. Here I present a case of a pregnant with MG.

Case:

I present the case of a 32-year-old, thymectomized woman diagnosed with immune-mediated MG. She had elective cesarean section under spinal anesthesia at 39 weeks of pregnancy with the indication of previous section without any complication. She had no symptoms on admission which indicates efficient medication which included pyridostigmine bromide and prednisone. A healthy female infant (weight: 3330 g, length: 52 cm; APGAR score: 10/10) was born without muscular weakness. The newborn was followed up at the pediatric unit for surveillance and any signs of neonatal MG was not detected. On the other hand, the mother suffered a respiratory insufficiency on the first postpartal day. The myasthenic crisis led to dyspnoea with generalized seizure and cardiac arrest. After timely and successful cardiopulmonary resuscitation, the patient was admitted to intensive care unit. Elevated antibody titer (Ach- R-Ak 42.6 nmol/L, normal range <0.4 nmol/L) was seen. And elevated inflammation values (CRP 18 mg/d; leucocytes 13.400/ μ L) were detected. A lobar pneumonia was detected with CT. Treatment included ventilatory assistance with endotracheal intubation, intravenous antibiotics (tazobactam), pyridostigmine, azathioprine, and corticosteroids. Stable state was reestablished and six days later patient was transferred to clinic. Finally ten days later in total, she was discharged in good condition. It is proposed that regular ultrasound checkups should be performed to reveal fetal akinesia (reduction of fetal movements and breathing motion) and polhydramnios.

Discussion:

The behaviour of MG in pregnancy along with its impact on pregnancy consequences is unpredictable. It was revealed that in 31% of cases the disease kept steady during pregnancy. On the other hand in 29% an amelioration and in 40% a worsening of signs and symptoms were detected [5]. Most of the time exacerbations can be seen in about one-third of patients. This worsening is more likely during the first trimester and the first month postpartum [7–9]. Improvements were encountered in 20–40% of cases in the last two trimesters [7]. The clinical course of previous pregnancy can not predict the clinical course of current pregnancy [9].

The prevalence of abortion and growth restriction is the same as that of general population [9, 10]. MG does not heighten the incidence of prematurity, but premature rupture of membrane risk is increased as in our case [10]. Preterm delivery risk in MG cases is between 13 and 41,3% [5, 11]. There is no increase risk of preeclampsia, although some subjects were published [12, 13]. If the MG and preeclampsia are concurrently present, one should keep in mind that the use of magnesium sulfate is contraindicated [13].

It is proposed that regular ultrasound checkups should be performed to reveal fetal akinesia (reduction of fetal movements and breathing motion) and polhydramnios [14]. In general hypoventilation in MG cases is an important risk. Pregnancy may cause respiratory complications, since uterine enlargements may reduce the diaphragm motions. In our case we encountered a respiratory crisis as a devastating complication. MG maternal mortality risk is higher in the first year and the lower 7 years after the diagnosis [15]. Pregnancy does not deteriorate the long-term consequence of MG [16, 17]. Patients should avoid excessive physical activities to eliminate fatigue and be informed about the course of the disease throughout the pregnancy.

Thymectomy has been the treatment of choice. Since the clinical improvements cant be seen untill years after surgery it is recommended that the surgery should be delayed until after delivery [18, 19]. Medical

treatment should not be changed during pregnancy. Anticholinesterase inhibitors are safely used in pregnancy, and in 50% of patients monotherapy is sufficient [7]. Only few subjects of severe neonatal MG and microcephaly were reported [20]. Corticosteroid therapy seems safe during pregnancy with a bit teratogenic risk [21–23]. Only a little risk of cleft palate were reported [24]. High-dose corticosteroid may cause premature rupture of membranes [25]. Azathioprine is not recommended in pregnancy because of the risk of myelosuppression [26, 27]. Cyclosporine A may cause fetal myelosuppression, prematurity, and spontaneous abortion [28, 29]. Mycophenolate mofetil [30], methotrexate [31], and cyclophosphamide [32, 33] are contraindicated in pregnancy. Plasmapheresis may cause prematurity but generally accepted as safe during pregnancy if needed [7, 9].

In terms of mode of delivery, a vaginal birth should be chosen as the uterus does not consist of striated muscle [34, 35]. During second stage of the delivery when the pelvic floor muscles are involved, a vacuum extraction or forceps delivery may be necessary. Cesarean section should be conducted only if there is an obstetric indication [7]. Epidural/spinal anesthesia should be preferred and narcotic analgesia and muscle relaxants avoided [36].

Neonatal MG was encountered in 10–20% of newborns of MG cases [37, 38]. Symptoms in newborns emerge within the first 12–48 hours postpartum, so that a surveillance is mandatory [39]. There is no relation between the severity of maternal MG and the presence of a neonatal MG [9, 37, 40]. Besides cases of pulmonary hypoplasia, arthrogryposis congenital, and nonspecific hyperbilirubinemia were noted in some articles [7, 41, 42]. Breastfeeding is contraindicated in mothers taking mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, methotrexate, azathioprine, cyclosporine A [43].

Conclusion:

Myasthenia gravis during pregnancy is a high-risk disease and unpredictable in terms of its course. Life-threatening consequences like respiratory crisis endangering both mother and fetus may occur. As this disease predominantly occurs in women of reproductive age, it is important to be aware of this condition and its interdisciplinary diagnostic and therapeutic management.

References:

1. S. J. Tzartos, T. Barkas, M. T. Cung et al., “Anatomy of the antigenic structure of a large membrane autoantigen, the muscle-type nicotinic acetylcholine receptor,” *Immunological Reviews*, vol. 163, pp. 89–120, 1998.
2. J. Lindstrom, “An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis,” *Clinical Immunology and Immunopathology*, vol. 7, no. 1, pp. 36–43, 1977.
3. A. Vincent, J. Bowen, J. Newsom-Davis, and J. McConville, “Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets,” *Lancet Neurology*, vol. 2, no. 2, pp. 99–106, 2003.
4. A. Vincent, J. McConville, M. E. Farrugia, and J. Newsom-Davis, “Seronegative myasthenia gravis,” *Seminars in Neurology*, vol. 24, no. 1, pp. 125–133, 2004.
5. W. C. Plauche, “Myasthenia gravis,” *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 26, no. 3, pp. 592–604, 1983.
6. J. F. Kurtzke, “Epidemiology of myasthenia gravis,” *Advances in Neurology*, vol. 19, pp. 545–566, 1978.
7. Banner H, Niles KM, Ryu M, Sermer M, Bril V, Murphy KE. Myasthenia gravis in pregnancy: Systematic review and case series. *Obstet Med*. 2022 Jun;15(2):108-117. doi: 10.1177/1753495X211041899. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35845224; PMCID: PMC9277733.
8. W. C. Plauche, “Myasthenia gravis in mothers and their newborns,” *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 34, no. 1, pp. 82–99, 1991.
9. A. P. Batocchi, L. Majolini, A. Evoli, M. M. Lino, C. Minisci, and P. Tonali, “Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy,” *Neurology*, vol. 52, no. 3, pp. 447–452, 1999.

10. J. M. Hoff, A. K. Daltveit, and N. E. Gilhus, "Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn," *Neurology*, vol. 61, no. 10, pp. 1362–1366, 2003.
11. R. D. Eden and S. A. Gall, "Myasthenia gravis and pregnancy: a reappraisal of thymectomy," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 62, no. 3, pp. 328–333, 1983.
12. G. B. Duff, "Preeclampsia and the patient with myasthenia gravis," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 54, no. 3, pp. 355–358, 1979.
13. B. A. Cohen, R. S. London, and P. J. Goldstein, "Myasthenia gravis and preeclampsia," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 48, no. 1, pp. 35S–37S, 1976.
14. C. Stoll, M. C. Ehret-Mentre, A. Treisser, and C. Tranchant, "Prenatal diagnosis of congenital myasthenia with arthrogryposis in a myasthenic mother," *Prenatal Diagnosis*, vol. 11, no. 1, pp. 17–22, 1991.
15. J. S. Scott, "Immunological diseases in pregnancy," *Progress in Allergy*, vol. 23, pp. 321–366, 1977.
16. S. Igarashi, T. Yamauchi, S. Tsuji, T. Furukawa, K. Tanoue, and T. Miyatake, "A case of myasthenia gravis complicated by cyclic thrombocytopenia," *Clinical Neurology*, vol. 32, no. 3, pp. 321–323, 1992.
17. J. Klehmet, J. Dudenhausen, and A. Meisel, "Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy," *Nervenarzt*, vol. 81, pp. 956–962, 2010.
18. J. M. Rowland and A. G. Hendrickx, "Corticosteroid teratogenicity," *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, vol. 27, pp. 99–128, 1983.
19. C. T. Bever Jr., A. V. Aquino, and A. S. Penn, "Prognosis of ocular myasthenia," *Annals of Neurology*, vol. 14, no. 5, pp. 516–519, 1983.
20. C. E. Niesen and N. S. Shah, "Pyridostigmine-induced microcephaly," *Neurology*, vol. 54, no. 9, pp. 1873–1874, 2000.
21. F. C. Fraser and A. Sajoo, "Teratogenic potential of corticosteroids in humans," *Teratology*, vol. 51, no. 1, pp. 45–46, 1995.
22. J. O. Mart'inez-Rueda, C. A. Arce-Salinas, A. Kraus, J. Alcocer-Varela, and D. Alarc' on-Segovia, "Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus," *Lupus*, vol. 5, no. 2, pp. 113–119, 1996.
23. A. E. Czeizel and M. Rockenbauer, "Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids," *Teratology*, vol. 56, no. 5, pp. 335–340, 1997.
24. E. Rodr'iguez-Pinilla and M. L. Mart'inez-Fr'ias, "Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study," *Teratology*, vol. 58, no. 1, pp. 2–5, 1998.
25. F. L. Gaudier, E. Santiago-Delpin, J. Rivera, and Z. Gonzales, "Pregnancy after renal transplantation," *Surgery Gynecology and Obstetrics*, vol. 167, no. 6, pp. 533–543, 1988.
26. D. B. DeWitte, M. K. Buick, S. E. Cyran, and M. J. Maisels, "Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone," *Journal of Pediatrics*, vol. 105, no. 4, pp. 625–628, 1984.
27. J. M. Davison, H. Dellagrammatikas, and J. M. Parkin, "Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 92, no. 3, pp. 233–239, 1985.
28. J. S. Radomski, B. A. Ahlswede, B. E. Jarrell et al., "Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients," *Transplantation Proceedings*, vol. 27, no. 1, pp. 1089–1090, 1995.
29. B. L. Bermas and J. A. Hill, "Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 38, no. 12, pp. 1722–1732, 1995.

30. V. T. Armenti, J. S. Radomski, M. J. Moritz et al., "Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation," *Clinical Transplants*, pp. 121–130, 2002.
31. L. M. Buckley, C. A. Bullaboy, L. Leichtman, and M. Marquez, "Multiple congenital anomalies associated with weekly lowdose methotrexate treatment of the mother," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 40, no. 5, pp. 971–973, 1997.
32. J. Blatt, J. J. Mulvihill, and J. L. Ziegler, "Pregnancy outcome following cancer chemotherapy," *American Journal of Medicine*, vol. 69, no. 6, pp. 828–832, 1980.
33. C. L. Murray, J. A. Reichert, J. Anderson, and L. B. Twiggs, "Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. A case report," *Journal of the American Medical Association*, vol. 252, no. 18, pp. 2607–2608, 1984.
34. P. Samuels and S. M. Pfeifer, "Autoimmune diseases in pregnancy. The obstetrician's view," *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 15, no. 2, pp. 307–322, 1989.
35. J. Ellison, A. J. Thomson, I. D. Walker, and I. A. Greer, "Thrombocytopenia and leucopenia precipitated by pregnancy in a woman with myasthenia gravis," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 107, no. 8, pp. 1052–1054, 2000.
36. B. A. Astley, R. Hughes, and J. P. Payne, "Recovery of respiration after neuromuscular blockade with alcuronium," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 59, no. 2, pp. 206–210, 1987.
37. J. O. Donaldson, A. S. Penn, and R. P. Lisak, "Antiacetylcholine receptor antibody in neonatal myasthenia gravis," *American Journal of Diseases of Children*, vol. 135, no. 3, pp. 222–226, 1981.
38. E. Bartoccioni, A. Evoli, and C. Casali, "Neonatal myasthenia gravis: clinical and immunological study of seven mothers and their newborn infants," *Journal of Neuroimmunology*, vol. 12, no. 2, pp. 155–161, 1986.
39. Alfaro-Paredes K, Aguilar-Ydiáquez C, Aguirre-Flores R, Schulz-Cáceres H. Miastenia gravis y embarazo: impacto y abordaje [Myasthenia gravis and pregnancy: impact and approach]. *Rev Neurol*. 2022 Sep 1;75(5):117–122. Spanish. doi: 10.33588/rn.7505.2022207. PMID: 35880965. [40]
40. A. K. Lefvert and P. O. Osterman, "Newborn infants to myasthenic mothers: a clinical study and an investigation of acetylcholine receptor antibodies in 17 children," *Neurology*, vol. 33, no. 2, pp. 133–138, 1983.
41. A. Vincent, C. Newland, L. Brueton et al., "Arthrogryposis multiplex congenita with maternal autoantibodies specific for a fetal antigen," *Lancet*, vol. 346, no. 8966, pp. 24–25, 1995.
42. Grover KM, Sripathi N. Myasthenia gravis and pregnancy. *Muscle Nerve*. 2020 Dec;62(6):664–672. doi: 10.1002/mus.27064. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32929722.
43. R. M. Ward, B. A. Bates, W. E. Benitz et al., "The transfer of drugs and other chemicals into human milk," *Pediatrics*, vol. 108, no. 3, pp. 776–789, 2001.

Postmenapozal Hastada Lokal Eksizyon ve Radyoterapi İle Tedavi Edilen Derin Perineal Anjiyomiksoma – Vaka Takdimi

Uzman Dr. Gamze Kızıltan¹, Doç.Dr. Ebru Atasever Akkaş²

¹ Ankara Etlik Şehir Hastanesi

² Sbü Dr. Ay Ankara Onkoloji Eah

*Corresponding author: Gamze Kızıltan

Özet: Anjiyomiksoma yumuşak dokudan kaynaklanan nadir bir mezenkimal tümördür. Çoğu hastada doğurganlık döneminde ortaya çıkar ve en sık yerleşim yeri pelvistir. En sık tercih edilen tedavi yöntemi geniş eksizyonlardır. Bizim vakamız postmenapozal dönemde tespit edilmiş, rektovajinal bölge yerleşimli, sfinkter invazyonu şüphesi olan bir kitle şeklinde ortaya çıkmıştı. Sadece transperineal lokal eksizyon ve radyoterapi ile tedavi ettiğimiz hastamızın post-operatif 36. ayında lokal rekürrens gelişmedi. Bu çalışmada postmenapozal hastalarda nadir görülen bir tümör olan anjiomiksomanın hatırlanması ve uygulanan minimal invazif tedavi biçiminin sunulması amaçlanmıştır. Vaka özellikleri: 59 yaşında kadın hasta vajen kenarında ele gelen sertlik şikayeti ile jinekoloji polikliniğine başvurmuş. Yapılan MR incelemesinde sağ labium majustan başlayıp, rektovajinal alanda pelvise doğru ilerleyen, perianal sfinkter ile ara planı net olarak değerlendirilemeyen, iskioanal ve iskiorektal fossayı dolduran kitle tanımlanmış. Bu görüntüleme sonucunda tru-cut biyopsi uygulanmış. Patoloji sonucunda malign iğsi hücreler görülmüş. Bimanuel muayenede invazyon bulgusu tespit edilmemesi üzerine opere edilen hastada intraoperatif değerlendirmede invazyon bulgusu tespit edilmemesi üzerine kapsul bütünlüğü korunarak transvajinal enükleasyon uygulandı. Postoperatif lokal nüks ihtimalini azaltmak için RT (Radyoterapi) planlanan hastaya toplamda 10 haftada 64 Gy RT uygulandı. RT sürecinde 1-2. derece radyodermatit dışında komplikasyon gelişmedi. Tartışma: anjiomiksoma vakalarının büyük kısmı premenapozal dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların tedavisinde en sık tercih edilen tedavi yöntemi geniş eksizyonlar olmakla birlikte morbiditeyi azaltabilmek adına parsiyel eksizyonlar da tercih edilebilmektedir. Lokal kontrol sağlanabilmesi adına farklı tedavi modaliteleri bildirilmiş olsa da vaka sayısındaki yetersizlik nedeni ile standart bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Vakamızda transperineal lokal enükleasyon sonrası RT ile tedavi sağlandı. Postoperatif takibinde 36. ayda halen ek komplikasyon ya da nüks bulgusu ortaya çıkmadı. Sonuç olarak; postmenapozal hasta grubunda da anjiyomiksoma ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Özellikle kapsüllü yapıda tümörlerde intraoperatif değerlendirme ile enükleasyon sağlanabiliyor ise adjuvan RT ile birlikte benzer tedavi rejimi tercih edilebilir. Bu sayede geniş eksizyona bağlı ortaya çıkacak morbiditelerden kaçınılması mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Anjiyomiksoma, Postmenapozal, Tedavi, Minimal İnvaziv Yaklaşım

Deep Angiomyxoma in a Postmenopausal Patient Treated With Local Excision and Radiation Therapy – A Case Report

Abstract: Introduction: Angiomyxoma is a rare mesenchymal tumor arising in the soft tissue. Most patients have been diagnosed at reproductive ages, most are located in the pelvis. Wide excision is the most preferred technique. In our case, the mass occurred in the recto-vaginal area and was primarily suspected of sphincter invasion as an aggressive tumor. The patient was treated with local excision and adjuvant radiotherapy. The primary aim of this case report is to remember the diagnosis of angiomyxoma for a postmenopausal patient and present a minimally invasive treatment approach. Case presentation: 59 aged woman applied to the gynecology department with a mass near the vagina. Magnetic resonance inspection (MRI) showed a mass between the right labium majus and perianal sphincter, which filled the ischioanal and ischiorectal fossa. A tru-cut needle biopsy was performed to

have a pathological diagnosis. The pathological findings supported a soft tissue tumor in diagnosis with spindle-shaped cells. Mass was totally excised by the transperineal approach with no complications. Because of the close surgical margins, radiation therapy (RT) was planned, and treatment was finished at 64 Gy at phase II in 10 weeks. Discussion: Most of the cases are defined in reproductive age. Wide excision is the most preferred technique. On the other hand, local excisions, incomplete or partial excisions can be acceptable, especially when there is high operative morbidity. Different adjuvant treatment modalities have been tried to reduce local recurrences. In our case, the mass was excised with transperineal enucleation and adjuvant RT was performed. At postoperative 36. months the patient has no recurrence or any complications. In conclusion, angiomyxoma should be remembered as a perineal mass for postmenopausal patients. Although there is not enough data, local excision and adjuvant radiation therapy may be a treatment option for angiomyxoma for postmenopausal patients to reduce surgical morbidity.

Keywords: Anjiyomiksoma, Postmenopausal Treatment, Minimally Invasive Approach

1. Introduction

Angiomyxoma is a rare mesenchymal tumor arising in the soft tissue. Most patients have been diagnosed at reproductive ages, and most are located in the pelvis. Wide excision is the most preferred technique. Different adjuvant treatment modalities have been tried to reduce local recurrences.

In our case, the mass occurred in the recto-vaginal area and was primarily suspected of sphincter invasion as an aggressive tumor. The patient was treated with local excision and adjuvant radiotherapy. There is no local recurrence or complications for 36 month follow-up period.

The primary aim of this case report is to remember the diagnosis of angiomyxoma for a postmenopausal patient and present a treatment approach.

2. Case presentation

59 age woman applied to the gynecology department with a mass near the vagina. Magnetic resonance inspection (MRI) showed a mass between the right labium majus and perianal sphincter, which filled the ischioanal and ischiorectal fossa. A tru-cut needle biopsy was performed to have a pathological diagnosis. The pathological findings supported a soft tissue tumor in diagnosis with spindle-shaped cells.

The patient was reexamined with a gynecology consultant bimanually, and transperineal exploration was planned. During the operation, the mass was encapsulated and had irregular borders extending into the abdomen. Mass was totally excised by the transperineal approach with no complications (Fig 1).

Because of the close surgical margins in the pathology report of the 6 x 5 x 2.5 cm size angiomyxoma, radiation therapy (RT) was planned.

The patient was treated with tomotherapy with the Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) technique. Planning Target volume (PTV) at phase I was 2Gy x 28 fraktions (frk), and at phase II 2x33 frk. In total, 66 Gy was planned, and treatment was finished at 64 Gy at phase II in 10 weeks (Fig 2). Also, the treatment plan, clinical target volume, planning target volume, and organ at-risk dose volume histogram can be seen in Figure 3.

Side effects were evaluated once a week during RT. Only grade 1-2 radiodermatitis occurred during RT.

At postoperative 36. months the patient has no recurrence or any complications.

3. Discussion

Most of the cases are defined in reproductive age. There are only a few cases in the postmenopausal period^{1,2}.

Surgical excision is the standard treatment option for these patients because of the local recurrence risk. Wide excision is the most preferred technique. On the other hand, local excisions, incomplete or partial excisions can be acceptable, especially when there is high operative morbidity³. There are different surgical and post-surgical treatment approaches. Different adjuvant treatment modalities have been tried to reduce local recurrences⁴.

In our case, the mass was located in the recto-vaginal recessus, extending deep into the pelvis, and had

an irregular nodular structure. A wide excision probably might have caused a sphincter injury or recto-vaginal fistula. Therefore a local excision from the perineal site was decided to be performed.

The pathological report defined the tumor as close to surgical margins and mostly pseudo-capsulated. Due to the surgical margin's proximity and local recurrence risk, we applied adjuvant RT.

Both chemotherapy and radiation therapy do not have well-defined roles in treating angiomyxoma. Intra-operative and postoperative RT has been used to reduce the recurrence risk⁵. Also, RT is a treatment option for patients with recurrent tumors⁶⁻⁷. The most preferred adjuvant therapy to reduce recurrence rate is hormonal treatment like SERM and GnRH analogs for premenopausal women. There are not enough data to evaluate LN metastasis risk. Lymph node dissection and organ resections would be overtreatment without proofed invasions or metastasis.

4. Conclusion

In conclusion, angiomyxoma should be remembered as a perineal mass for postmenopausal patients. Although there is not enough data, local excision and adjuvant radiation therapy may be a treatment option for angiomyxoma for postmenopausal patients to reduce surgical morbidity.

References:

1. Peterknecht E, Agerbak E, Mohamedahmed A, et al. Aggressive angiomyxoma of the ischioanal fossa in a post-menopausal woman. *Ann R Coll Surg Engl*. 2021 Feb;103(2):e59-e64. doi: 10.1308/rcsann.2020.7008. PMID: 33559550.
2. Lee SH, Cho YJ, Han M, et al. Superficial Angiomyxoma of the Vulva in a Postmenopausal Woman: A Case Report and Review of Literature. *J Menopausal Med*. 2016 Dec;22(3):180-183. doi: 10.6118/jmm.2016.22.3.180. Epub 2016 Dec 31. PMID: 28119899; PMCID: PMC5256360.
3. Chan YM, Hon E, Ngai SW, Ng TY, Wong LC. Aggressive angiomyxoma in females: is radical resection the only option? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Mar;79(3):216-20. Erratum in: *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 May;79(5):432. Chan IM [corrected to Chan YM]. PMID: 10716303.
4. Haldar K, Martinek I E, Kehoe S. Aggressive angiomyxoma: a case series and literature review. *Eur J Surg Oncol* 2010 Apr;36(4):335-9. doi: 10.1016/j.ejso.2009.11.006.
5. Nyam DC, Pemberton JH. Large aggressive angiomyxoma of the perineum and pelvis: an alternative approach. Report of a case. *Dis Colon Rectum*. 1998 Apr;41(4):514-6. doi: 10.1007/BF02235768. PMID: 9559638.
6. Rhomberg W, Jasarevic Z, Alton R, Kompatscher P, Beer G, Breitfellner G. Aggressive angiomyxoma: irradiation for recurrent disease. *Strahlenther Onkol*. 2000 Jul;176(7):324-6. doi: 10.1007/s000660050015. PMID: 10962999.
7. Suleiman M, Duc C, Ritz S, Bieri S. Pelvic excision of large aggressive angiomyxoma in a woman: irradiation for recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:356-60. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00218.x. PMID: 16515622.

Figure 1: Transperineal Excision of Encapsulated Mass With Irregular Borders

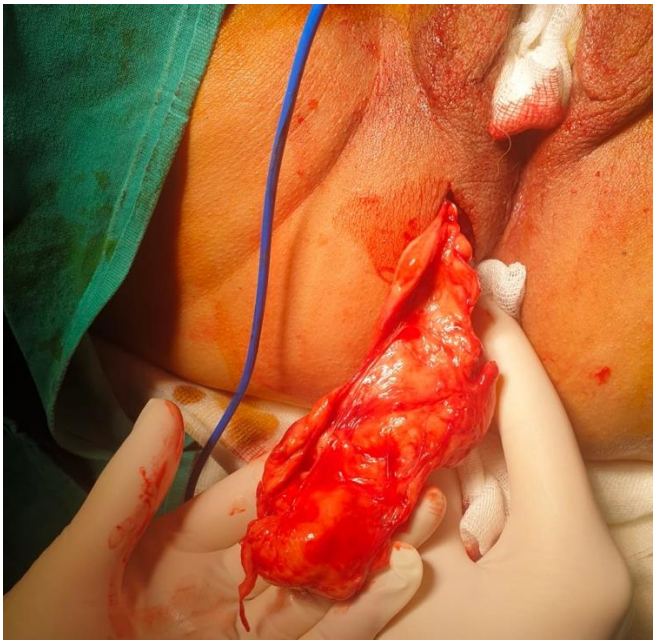


Figure 2: Figure Showing Axial, Sagittal, Coronal Isodose Distributions Clinical Target Volume, and Planning Target Volume

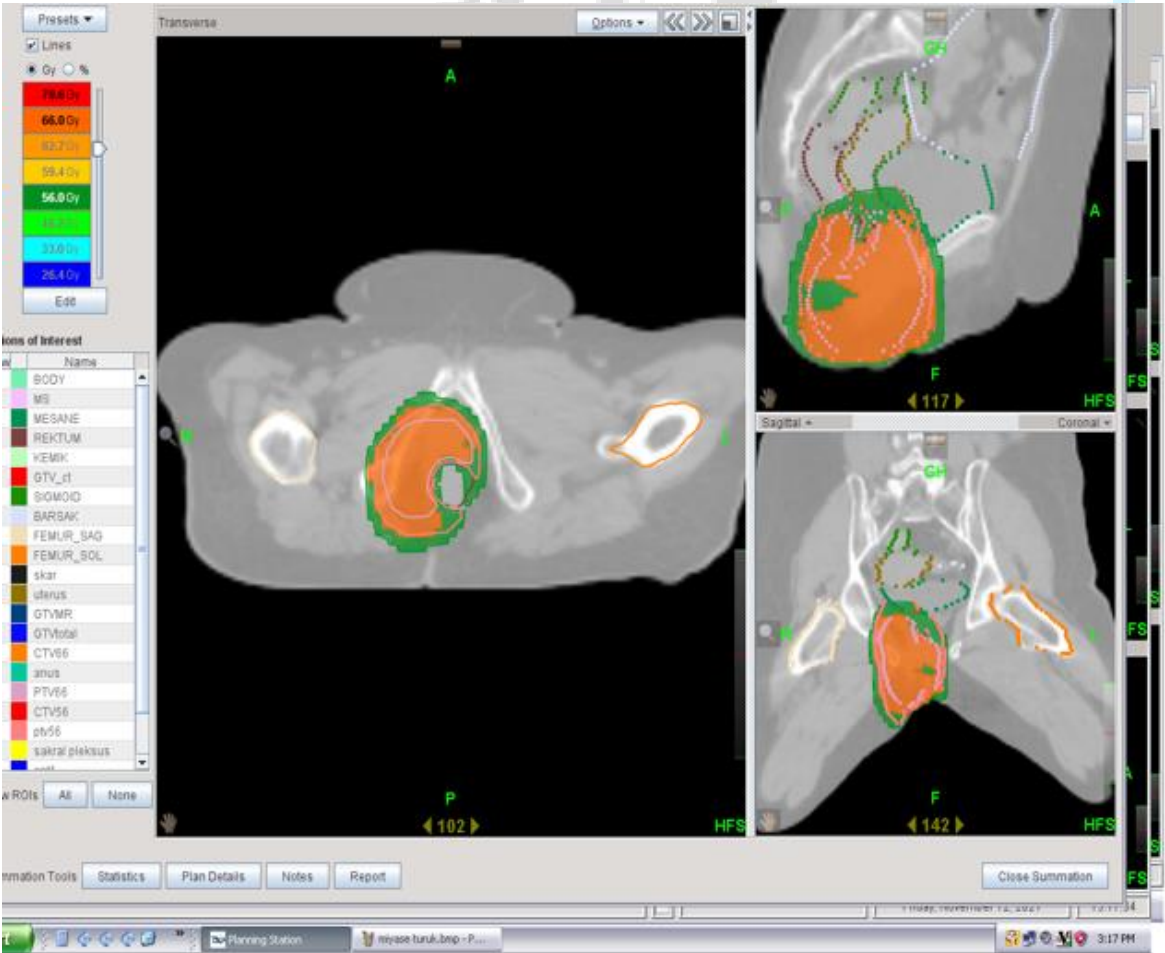
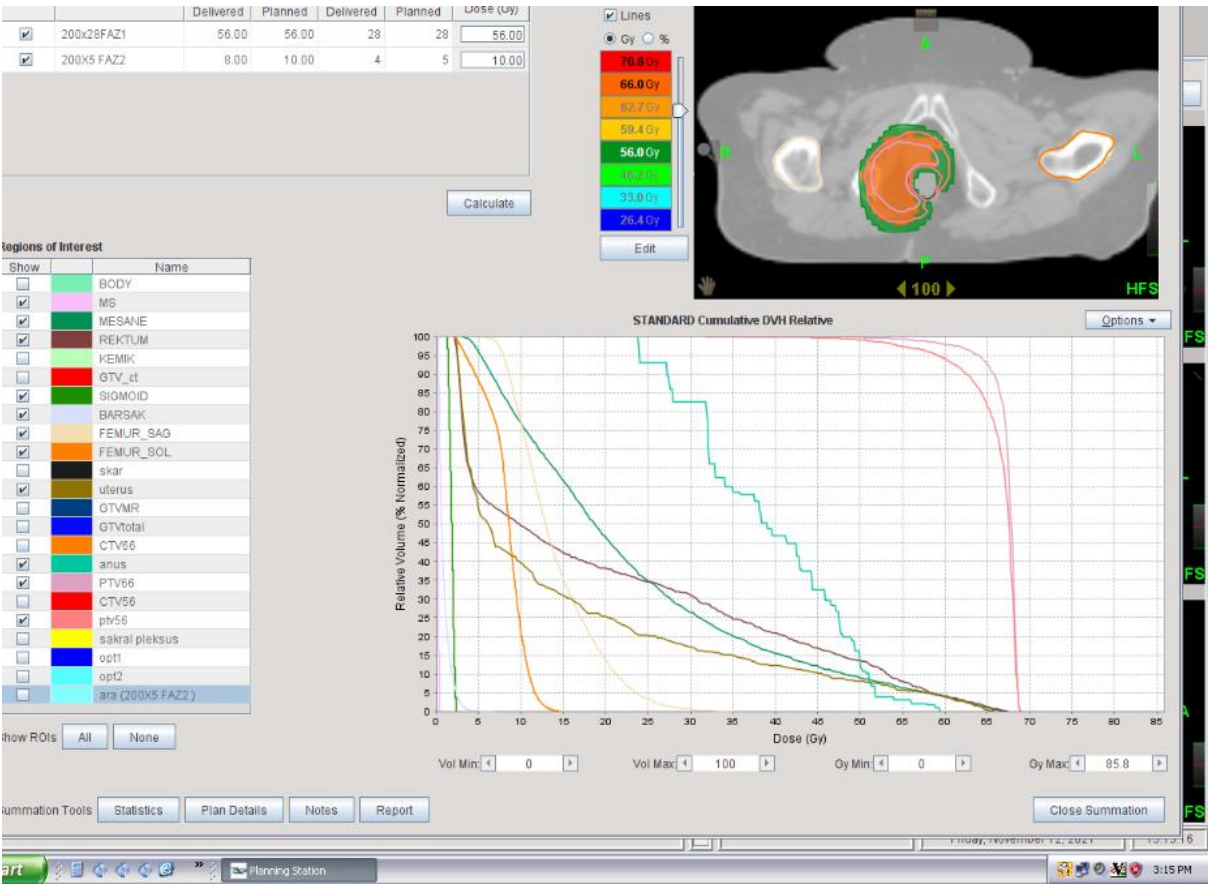


Figure 3: Figure Showing Treatment Planing Clinical Target Volume, PTV, and Organ At Risk Dose Volume Histogram



Ağrılı Topuk Dikeni Olgusunda Yüksek Voltaj Radyofrekans Tedavisi Uygulaması

Dr. Öğretim Üyesi Seher İlhan¹, Araştırmacı Ümmühan Soysal¹

¹ Pamukkale Ünivertesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Algoloji Kliniği

*Corresponding author: Ümmühan Soysal

Özet: Topuk dikenini yanlış ayakkabılar, uzun süre ayakta durmayı gerektiren işler, kilo artışı, tabana ani yük binmesi gibi nedenlere bağlı olarak yumuşak doku inflamasyonu ve ardından plantar fasianın kalkaneus ile birleşim noktasına kalsiyum iyonlarının çökmesi sonucu oluşur. Özellikle sabahları ilk ayağa basma sırasında hissedilen, yürüdükçe diken batması benzeri bir acıya sebep olur. Olgu 54 yaşında ek hipertansiyon hastalığı olan kadın hastaydı. Hastanın 2 yıldır sol ayağında daha fazla olmak üzere her iki ayağında da yürümekle ağrısı oluyormuş. Hasta ayağının üstüne basmakta zorlanıyormuş. Hasta bize başvurmadan 1 yıl önce ortopedi polikliniğinde sol ayağındaki topuk dikenine ESWT (Extracorporeal Shock Wave Therapy), 1 seans steroid enjeksiyonu ve 2 hafta aralıklarla plateletten zengin plazma yaptırmış. Hastanın ağrıları bir süre azalmış ama ağrıları tekrar başlayınca tarafımıza başvurmuş. Vizüel ağrı skoru(VAS) 9 idi. Hastanın laboratuvar değerleri normaldi. Hasta 6 saat açlıktan sonra, uygulamadan 30 dakika önce preoperatif hazırlık odasına getirildi ve intravenöz(i.v) damar yolu açıldı. İşlem odasına alınan hastada supin pozisyonunda elektrokardiyografi(EKG), non-invaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu monitörize edildi. Topuk dikeninin olduğu bölge skopi lateral grafi çekilerek girişim bölgesi belirlendi. Girişim bölgesi olarak topuk dikeninin hemen altı olarak belirlendi ve steril koşullarda hazırlanarak örtüldü. %1 lik lidokainle lokal anestezi sağlandı. Lokal anestezi uygulanan bölgeden 100 mm uzunluğunda 10 mm aktif uçlu RF kanülü (RFK CC101022Z-P, Cosman Medical, Inc. Burlington, USA) ile girildi. Topuk dikenine doğru yönlendirildi ve teması sağlandıktan sonra kanül biraz geri çekilip topuk dikeninin altına doğru yönlendirildi. Kanül ile 42 C sıcaklıkta, 5 Hz sıklığında, 10 ms dalga genişliğinde ve 70 V şiddetinde Pulsed radyofrekans tedavisi 20 dk süreyle uygulandı. İşlemden sonra hastanın VAS değeri 3'e indi. Hastanın 1. Hafta VAS'ı 5, 2. Hafta VAS'ı 4, 1 ay, 3. ay, 6. ay ve 9. ay kontrollerin de VAS değeri 1 idi. Sonuç: Ağrılı topuk dikenini olgularında yüksek voltaj radyofrekans tedavisi uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Topuk Dikeni, Radyofrekans, Yüksek Voltaj.

High Voltage Radiofrequency In The Case Of Painful Calcaneal Spurs

Abstract: Calcaneal spurs occur as a result of soft tissue inflammation due to reasons such as wrong shoes, jobs that require standing for a long time, weight gain, and sudden load on the sole, and then the precipitation of calcium ions at the junction of the plantar fascia with the calcaneus. It causes a stinging pain as you walk, especially when you first step on your feet in the morning. Case report A 54-year-old female patient with additional hypertension disease. The patient had been having pain with walking in both feet, for 2 years. The patient had difficulty in stepping on his feet. One year ago the patient had done ESWT, steroid injection, platelet-rich plasma for the calcaneal spur in the orthopedics outpatient clinic. The patient's pain decreased for a while, but when the pain started again, he applied to us. His visual pain score (VAS) was 9. The patient's laboratory values were normal. After fasting for 6 hours, the patient was brought to the preoperative preparation room 30 minutes before the application and intravenous (i.v) vascular access was established. Electrocardiography (ECG), non-invasive blood pressure and peripheral oxygen saturation were monitored in the supine position in the patient who was taken to the procedure room. The region of the calcaneal spur was determined by taking a lateral radiograph of the scopy. The intervention area was determined as just below the calcaneal spur, and it was prepared and covered under sterile conditions. Local anesthesia was provided with 1% lidocaine. A 100 mm long 10 mm active-tipped

RF cannula (RFK CC101022Z-P, Cosman Medical, Inc. Burlington, USA) was entered from the area where local anesthesia was applied. It was directed towards the calcaneal spur, and after making contact, the cannula was pulled back a little and directed under the calcaneal spur. Pulsed radiofrequency therapy was applied with a cannula at a temperature of 42 °C, a frequency of 5 Hz, a wavelength of 10 ms and an intensity of 70 V for 20 minutes. After the procedure, the patient's VAS value decreased to 3. The patient's 1st week VAS is 5, 2. week VAS was 4, 1 month, 3rd month, 6th month and 9th month controls were also VAS 1. Conclusion: High voltage radiofrequency therapy can be applied in painful calcaneal spurs.

Keywords: Calcaneal spur, Radiofrequency, High voltage

1. Giriş

Plantar fasiit ve sonrasında meydana gelen topuk dikenini, yetişkinlerde ayak ağrısının en yaygın nedenlerinden biridir(1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 1 milyon hasta plantar fasiit ve topuk dikenini nedeniyle hastaneye başvurmuştur. Hastalık daha çok 40 ila 60 yaşları arasında görülürken, koşucularda daha genç bir başlangıç yaşı olabilir. Hastalık vakaların üçte birinde iki taraflı olabilir(2).

Topuk dikenini anlamak için ayağın anatomisini anlamak önemlidir. Plantar fasya(PF) bu konuda kritik bir yapıdır; kalkaneal tüberozitenin medial sürecinden kaynaklanan ve ayak parmaklarına giren yoğun bir bağ dokusundan oluşur. Derin plantar fasya (plantar aponevroz), cilde yakın uzunlamasına liflere sahip olan, inci beyazı bir dokudur. Merkezi kısmı en kalındır ve kalkaneusun tüberozitesinin medial sürecine bağlanır. Distal olarak, her ayak parmağı için bir tane olmak üzere beş parçaya ayrılarak sonlanır. PF, orta tarsal eklemler boyunca ayağa uygulanan emici kuvvetlerin yanı sıra ayağın medial longitudinal arkını koruma işlevi görür, ayak kemerine destek sağlar. Topuk dikeninde bir diğer önemli yapı ayağın intrinsik kaslarıdır. İlk tabaka abdükör hallucis (AH), fleksör digitorum brevis (FDB) ve abdükör digiti minimi (ADM)dir. İkinci katman ise, quadratus plantae'den oluşur. Topuk dikeninin geleneksel olarak, PF'nin kalkaneusa yapıştığı yerde veya intrinsik kas sisteminde tekrarlayan stres/çekilme yoluyla meydana geldiği varsayılmıştır. Bu stres inflamasyon ve daha sonrasında kalsiyum birikimi ile sonuçlanır(3). Etiyoloji tam olarak anlaşılamamıştır ve muhtemelen çok faktörlüdür. (4).

Topuk dikeninde tedavi seçenekleri olarak sistemik ağrı kesiciler, plantar bölgenin hassas bölgelerine glukokortikoidler veya lokal anestetik enjekte edilmesi, plateletten zengin plazma yapılması ve dirençli vakalarda ESWT (Extracorporeal Shock Wave Therapy) uygulanabilir(5).

Topuk dikenini tedavisinde kullanılan bir diğer tedavi yöntemi de radyofrekans uygulamasıdır. Bu uygulamada ses dalgaları ile o bölgedeki sinirleri hissizleştirmeye yönelik bir işlem yapılır. Daha büyük iğneler ile girilip, radyofrekans yöntemiyle kontrollü bir ısı yaratarak o bölgedeki ağrı iletimini bloke ederek ağrı palyasyonu sağlanır(6).

2. Olgu

Olğumuz 54 yaşında ek hipertansiyon hastalığı olan kadın hastaydı. Hastanın 2 yıldır sol ayağında daha fazla olmak üzere her iki ayağında da yürümekle ağrısı oluyormuş. Hasta ayağının üstüne basmakta zorlanıyormuş. Hasta bize başvurmadan 1 yıl önce ortopedi polikliniğinde sol ayağındaki topuk dikenine ESWT (Extracorporeal Shock Wave Therapy) , 1 seans steroid enjeksiyonu ve 2 hafta aralıklarla plateletten zengin plazma yaptırmış. Hastanın ağrıları bir süre azalmış ama ağrıları tekrar başlayınca tarafımıza başvurmuş. Vizüel ağrı skoru(VAS) 9 idi. Hastanın laboratuvar değerleri normaldi. Hasta 6 saat açlıktan sonra, uygulamadan 30 dakika önce preoperatif hazırlık odasına getirildi ve intravenöz(i.v) damar yolu açıldı. İşlem odasına alınan hastada supin pozisyonunda elektrokardiyografi(EKG), non-invaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu monitörize edildi. Topuk dikeninin olduğu bölge skopi lateral grafi çekilerek girişim bölgesi belirlendi. Girişim bölgesi olarak topuk dikeninin hemen altı olarak belirlendi ve steril koşullarda hazırlanarak örtüldü. %1 lik lidokainle lokal anestezi sağlandı. Lokal anestezi uygulanan bölgeden 100 mm uzunluğunda 10 mm aktif uçlu RF kanülü (RFK CC101022Z-P, Cosman Medical, Inc. Burlington, USA) ile girildi. Topuk dikenine doğru yönlendirildi ve teması sağlandıktan sonra kanül biraz geri çekilip topuk dikeninin altına doğru yönlendirildi. Kanül ile 42 C sıcaklıkta, 5 Hz sıklığında, 10 ms dalga genişliğinde ve 70 V şiddetinde Pulsed radyofrekans tedavisi 20 dk süreyle uygulandı. İşlemden sonra hastanın VAS değeri 3' e indi. Hastanın 1. Hafta VAS'ı

5 .2. Hafta VAS'ı 4 , 1 ay, 3. ay, 6. ay ve 9. ay kontrollerin de VAS değeri 1 idi.

3. Tartışma

Radyofrekans tedavisi, çeşitli hastalıkların tedavisinde, dokulara elektrik akımı uygulayarak lezyon oluşturma fikri, ilk defa 1931 yılında Kirschner'in çalışmasıyla ortaya atılmıştır. Kirschner trigeminal nevralsi hastalarında, gasser ganglionuna yerleştirdiği bir iğne ile direkt akım uygulamıştır. Ancak, direkt akımın oluşturduğu lezyonun boyutlarını kontrol etmek ve önceden tahmin etmekte zorluklar yaşanmış, istenmeyen büyüklüklerde lezyonlar oluşmuştur. Radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerde RF uygulamalarının gündeme gelişinde etkin olmuştur.

Pulsed RF: Son yıllarda yaygın bir şekilde uygulanmaya başlanan pulsed RF tekniği, konvansiyonel RF uygulamalarına bir alternatif olarak geliştirilmiştir. Pulsed RF etki mekanizmasında inflamatuvar sitokinlerin immün modülasyonu, elektrik alan etkileri ve manyetik alan etkilerinin de olduğu düşünülmektedir. Yeterli güç ile hızla değişen elektrik alanı, hücre zarının işlevinde değişimlere, membran rüptürüne, A-delta ve C liflerinde sinaptik iletimde bozulmalara yol açabilir. Pulsed RF tedavisi, IL-6, IL-1 beta ve TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin üretiminde azalmaya neden olur(7).

Pulsed RF uygulaması ile RF enerjisi, yüksek voltajla (tipik olarak 45 V) 20 ms'lik vuru ve sonra 480 ms'lik sessiz dönemlerin takip ettiği 500 kHz frekansta uygulanmaktadır. Sonuç olarak doku ısısı, uzun sessiz dönemden dolayı 42°C 'yi geçmez. Böylece doku ısısı, geri dönüşümsüz doku hasarı eşiği olarak kabul edilen 45-50°C 'nin altında kaldığı için kalıcı doku hasarı ve nörit benzeri reaksiyonlar görülmez.

Eke ve arkadaşları topuk dikenini tanımlı 460 hastaya pulsed RF tedavisi uygulamış çift seans RF tedavisi alan hastalar tek seans RF tedavisi alanlardan daha iyi ağrı palyasyonu sağladığını göstermiştir (8).

4. SONUÇ

Radyofrekans tedavisi radiküler ağrı, trigeminal nevralsi, kompleks bölgesel ağrı sendromu, sakroiliak eklem ağrısı, faset artropatisi, omuz ağrısı ve miyofasyal ağrı gibi birçok ağrı durumunun tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Ağrılı topuk dikenini olgularında da yüksek voltaj pulsed radyofrekans tedavisi uygulanabilir.

KAYNAKÇA

1. Essentials of Musculoskeletal Care, 2nd, Greene WB (Ed), American Academy of Orthopedic Surgeons, Rosemont 2001. s.487.
2. Nahin RL. Amerika Birleşik Devletleri Yetişkinlerinde Plantar Fasiitin Yaygınlığı ve Farmasötik Tedavisi. J Ağrı 2018; 19:885.
3. Jarde O, Diebold P, Havet E, et al. Degenerative lesions of the plantar fascia: surgical treatment by fasciectomy and excision of the heel spur. A report on 38 cases. Acta Orthop Belg 2003; 69:267.
4. Warren BL, Jones CJ. Predicting plantar fasciitis in runners. Med Sci Sports Exerc 1987; 19:71.
5. Dizon JN, Gonzalez-Suarez C, Zamora MT, Gambito ED. Effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in chronic plantar fasciitis: a meta-analysis. Am J Phys Med Rehabil 2013; 92:606.
6. Micke O, Seegenschmiedt MH, German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases. Radiotherapy in painful heel spurs (plantar fasciitis)--results of a national patterns of care study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58:828.
7. Taverner MG, Loughnan TE, Soon CI (2012). Transcutaneous application of pulsed radiofrequency treatment for shoulder pain. Pain Practice; 13(4):310–315.
8. Eke I, Akcal MA, Sayrac AV, Iyettin Y. Effects of intralesional pulsed radiofrequency treatment on pain in patients with calcaneal spur: results of 460 patients. BMC Musculoskelet Disord. 2021 Dec 10;22(1):1033. doi: 10.1186/s12891-021-04926-x. PMID: 34893055; PMCID: PMC8665537.

Trametinib & Dabrafenib'in Oküler Yan Etkileri – Olgu Sunumu

Dr. Meltem Kılıç¹, Dr. Bilge Tarım¹

¹ Ankara Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları

*Corresponding author: Meltem Kılıç

Özet: Dayanak: Akciğer kanseri, dünya çapında en yaygın malign tümörler arasındadır. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin %85'ini oluşturur. Genellikle malign melanom tedavisinde tercih edilen MEK inhibitörleri ve BRAF inhibitörleri bu hastada onkolog tarafından KHDAK için tercih etmiştir. Bu vakada, evre 4 küçük hücreli dışı akciğer kanseri için Dabrafenib – Trametinib kombinasyonu ile tedavi edilen ve ilaçların oküler toksisite sonucunda bilateral kistoid makula ödemi, üveit ve seröz retina dekolmanı gelişen bir hastayı sunulmuştur. Olgu: Dabrafenib – Trametinib kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilen, evre 4 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 53 yaşında erkek hasta, bilateral görme keskinliğinde azalma ile başvurdu. Biyo-mikroskopide bilateral arka sineşi, granümatöz keratik çökelti ve ön kamarada +4 hücre saptandı. Optik koherens tomografide kistoid makula ödemi ve retina altı sıvı birikimi görüldü. Dabrafenib ve Trametinib tedavileri kesildi ve sistemik metilprednizolon, topikal kortikosteroid ve topikal siklopentolat başlandı. Düzeltilmiş görme keskinliği bilateral parmak saymadan 2 metreden 0.9'a yükseldi ve sistemik ve topikal kortikosteroid tedavisi sonucunda kistoid makula ödemi ve seröz retina dekolmanı tamamen geriledi. Sonuç: MAPK yolağı inhibitörlerinin kullanımı sırasında üveit, seröz retina dekolmanı, makula ödemi ve santral retinal ven tıkanıklığı gibi yan etkiler nedeniyle hastalar düzenli olarak göz doktoru tarafından izlenmelidir. Çeşitli sistemik hastalıklar ve romatolojik hastalıklar üveite neden olabilir ancak bazı ilaçların oküler toksisitesi sonucu üveit gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Trametinib, Dabrafenib, Üveit, Kistoid Makula Ödemi, Seröz Retina Dekolmanı

Ocular Side Effects of Trametinib & Dabrafenib – a Case Report

Abstract: Background: Lung cancer is among the most common malignant tumors worldwide. Non-small cell lung carcinoma (NSCLC) accounts for 85% of all lung cancers. MEK inhibitors and BRAF inhibitors are generally used in the treatment of malignant melanoma, however, in this patient, the oncologist preferred them for NSCLC. Here, we report a patient who was treated with a Dabrafenib – Trametinib combination for stage 4 non-small cell lung cancer and developed bilateral cystoid macular edema, uveitis, and serous retinal detachment as a result of ocular toxicities of the drugs. Case: A 53-year-old male with stage 4 non-small cell lung cancer whose treated with Dabrafenib – Trametinib combination chemotherapy; presented with decreased bilateral visual acuity. Bilateral posterior synechiae, granulomatous keratic precipitates, and +4 cells in the anterior chamber were detected in slit lamp bio-microscopy. Cystoid macular edema and subretinal fluid accumulation were revealed in optical coherence tomography. Dabrafenib and Trametinib treatments were discontinued and systemic methylprednisolone, topical corticosteroid, and topical cyclopentolate were initiated. The corrected visual acuity has enhanced from counting fingers from 2 meters to 0.9 bilaterally and cystoid macular edema and serous retinal detachment were completely regressed as a result of systemic and topical corticosteroid treatment. Conclusion: Patients should be regularly monitored by an ophthalmologist during the use of MAPK pathway inhibitors due to side effects such as uveitis, serous retinal detachment, macular edema, and central retinal vein occlusion. Various systemic diseases and rheumatological diseases can cause uveitis, but it should be kept in mind that uveitis may develop as a result of the ocular toxicity of some drugs.

Keywords: Trametinib, Dabrafenib, Uveitis, Cystoid Macular Edema, Serous Retinal Detachment

Abbreviations:

ADC	: adenocarcinoma
BCVA	: Best Corrected Visual Acuity
BRAF	: B – RAF proto-oncogene serine-threonine kinase
ERK	: Extracellular signal-regulated kinase
LCC	: large cell carcinoma
MEK	: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase
NSCLC	: non-small cell lung cancer
OCT	: Optical coherence tomography
SCC	: squamous cell carcinoma

Introduction

Lung cancer is among the most common malignant tumors worldwide. Non-small cell lung carcinoma (*NSCLC*) accounts for 85% of all lung cancers. NSCLC has three main types, determined by the type of cells: adenocarcinoma (*ADC*), squamous cell carcinoma (*SCC*), and large cell carcinoma (*LCC*). Of all lung cancers, 40% are adenocarcinoma, 25 – 30% are squamous cell carcinoma, and 10 – 15% are large cell carcinoma (1, 2).

B – RAF proto-oncogene serine-threonine kinase (*BRAF*) mutations are detected in 1 – 3.5% of all NSCLCs. Mutations in the *BRAF* gene are roughly divided into two, based on their location, at amino acid location 600 and at other locations (3). Trametinib, a mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (*MEK*) inhibitor, and Dabrafenib, a serine-threonine kinase (*BRAF*) inhibitor used in the treatment of non-small cell lung carcinoma (*NSCLC*). NSCLCs with V600E mutation are responsive to Dabrafenib while non-V600E NSCLCs are resistant to it (4).

Targeted therapies such as MEK inhibitors are the choices of alternative treatments in non-V600E mutated NSCLC (5, 6). In previous literature, it was elaborated that retinal vein occlusion, serous retinal detachment, and central serous retinopathy may occur as a result of Trametinib usage, and uveitis and cystoid macular edema may also occur with Dabrafenib use. These ocular side effects are reversible and a good response to steroid treatment is achieved with treatment (7).

MEK inhibitors and BRAF inhibitors are generally used in the treatment of malignant melanoma, however, in this patient, the oncologist preferred them for NSCLC (8).

Here, we report a patient who was treated with a Dabrafenib – Trametinib combination for stage 4 non-small cell lung cancer and developed bilateral cystoid macular edema, uveitis, and serous retinal detachment as a result of ocular toxicities of the drugs.

Case Report

A 53-year-old male with stage 4 non-small cell lung cancer whose treated with Dabrafenib – Trametinib combination chemotherapy for 6 months; presented with decreased bilateral visual acuity. Although the drugs were discontinued for 2 weeks, there was no improvement in his clinical symptoms. The patient was then referred to the ophthalmology clinic. He had no known systemic disease other than non-small cell lung carcinoma. Cranial and orbital computerized tomography results were normal.

Bilateral posterior synechiae, granulomatous keratic precipitates, and +4 cells in the anterior chamber were detected in slit lamp biomicroscopy. In anterior segment examination by slit lamp biomicroscopy; posterior synechiae, granulomatous keratic precipitates, and +4 cells in the anterior chamber have been observed bilaterally. Cystoid macular edema and subretinal fluid accumulation were revealed in optical coherence tomography. On our first examination, corrected visual acuity was counting fingers from 2 meters bilaterally. Vitritis was detected with +3 vitreous cells and bilateral papilledema in dilated fundus examination accompanied by cycloplegia.

Complete blood count and biochemistry results were within normal range, except the white blood cell

was 15.66 μ l and the neutrophil was 12.75 μ l. Additionally, VDRL, Borrelia IgM, Borrelia IgG, and hepatitis markers were negative. Multiple non-specific gliotic changes in various areas were reported in cranial and orbital magnetic resonance imaging.

Dabrafenib and Trametinib treatments were discontinued and systemic methylprednisolone, topical corticosteroid, and topical cyclopentolate were initiated. The corrected visual acuity has enhanced from counting fingers from 2 meters to 0.9 bilaterally and cystoid macular edema and serous retinal detachment were completely regressed as a result of systemic and topical corticosteroid treatment.

Based on these findings about the ocular side effects of Dabrafenib–Trametinib chemotherapy, the patient was administered 1 gr intra-venous methylprednisolone daily for 3 days, as well as topical steroids once an hour and cyclopentolate 3 times a day to both of the eyes. After 3 days of intravenous pulse steroid therapy, a weekly reduction regimen was applied, and 1 mg/kg oral steroid maintenance therapy was initiated. The cystoid macular edema and subretinal fluid in the OCT were completely regressed, and the best corrected visual acuity progressed from counting fingers from 2 meters to 0.9 bilaterally with the Snellen chart in 28 days.

One week after the last control, the oncologist ceased the corticosteroid treatment and initiated Trametinib. His best corrected visual acuity was 0.4 bilaterally and there were +2 cells in the anterior chamber and posterior synechiae also bilaterally. In the dilated fundusoscopic examination, there was no clinical evidence of vitritis. The patient was administered oral and topical corticosteroid treatment again. After 14 days; the patient's visual acuity increased from 0.4 to 0.7, and the +2 cell in the anterior chamber regressed to +1 cell bilaterally.

Discussion

Trametinib a MEK inhibitor and Dabrafenib a serine-threonine kinase (*BRAF*) inhibitor are the chemotherapeutics that can be used in the treatment non-small cell lung carcinoma (*NSCLC*). Both Dabrafenib and Trametinib cause inhibition of the MAPK pathway. Molecules responsible for the MAPK pathway are signal transducer kinases that cause cell growth, proliferation and inhibit apoptosis. Under normal conditions, Ras GTPase is activated after dimerization and autophosphorylation after the growth factor binds to the tyrosine kinase receptor on the cell surface. As a result, the RAF oncogene is activated. At the same time, another protein kinase, MEK, is activated and gene expression begins with ERK (*Extracellular signal-regulated kinase*). Uncontrolled signals in BRAF mutant NSCLC cause tumor growth (3, 4, 5). Recent studies have shown that MEK inhibitors cause subretinal fluid accumulation by causing changes in retinal pigment epithelial permeability. In addition, retinal vein occlusion, macular edema, serous retinal detachment, central serous retinopathy, and uveitis were observed during the treatment with MEK inhibitors. Additionally, BRAF inhibitors may cause uveitis and macular edema (9, 10, 11). It has been shown that these ocular toxicities are reversible and a good response to corticosteroid treatment is obtained (7).

In a study by *Urner-Bloch et al.*, 32 patients with advanced cutaneous melanoma were treated only with the selective MEK inhibitor binimetinib or in combination with BRAF inhibitors and it is found that these agents can cause temporary retinopathy (12). A case of uveitis as a toxic effect of drugs in a patient with stage 3b cutaneous melanoma treated with Dabrafenib and Trametinib was also published by *Joshi et al.* (13).

When we reviewed the literature, we found a case report similar to our case (14). A 66-year-old male patient, who was followed up with the diagnosis of stage 4 cutaneous melanoma, applied with complaints of blurred vision and pain in both eyes. He has been receiving Dabrafenib 75mg 4x1 and Trametinib 2mg 1x1 treatment for 3 months. The best corrected visual acuity was 20/25 in both eyes and bilateral serous retinal detachment was detected in OCT. Worsening of symptoms occurred 2 weeks after discontinuation of given combined chemotherapeutic drugs. His best corrected visual acuity was 20/40 on the right and 20/50 on the left, and +1,2 cells and posterior synechiae were detected in the anterior chamber, however, vitritis was not observed. Dabrafenib was initiated again in the patient who showed improvement as a result of topical corticosteroid treatment, and after 1 week, when the symptoms worsened, Dabrafenib was completely discontinued and steroid injection was administered. After 6 months, Dabrafenib and Trametinib combination chemotherapy was started again, and the symptoms and signs recurred (14).

In our case, in the patient followed up with stage 4 NSCLC and treated with Dabrafenib-Trametinib combination chemotherapy, the patient developed bilateral uveitis, cystoid macular edema, and central serous retinal detachment. After the chemotherapeutics were ceased and topical and systemic corticosteroid treatment was initiated, significant improvement was observed. However, discontinuation of steroid treatment and re-initiation of trametinib treatment deteriorated the patient's visual acuity.

CONCLUSION

Patients should be regularly monitored by an ophthalmologist during the use of MAPK pathway inhibitors due to side effects such as uveitis, serous retinal detachment, macular edema, and central retinal vein occlusion. Various systemic diseases and rheumatological diseases can cause uveitis, but it should be kept in mind that uveitis may develop as a result of the ocular toxicity of some drugs.

Acknowledgments

Funding

There is no specific funding related to this research.

Editorial Support

The editorial support of this article has been conducted by QA Executive Consultancy, Ozan Batigun MD, MBA in 2023. www.QAexecutiveconsultancy.com

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Declaration

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Informed consent has been obtained from the participant.

References

1. Geisinger K, Moreira AL, Nicholson AG, et al. Chapter 1: Tumours of the lung. In: Travis WD, Brambilla E, Burke A, eds. World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2015. pp. 14e98.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244e285.
3. Leonetti A, Facchinetti F, Rossi G, et al. BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): pickaxing another brick in the wall. *Cancer Treat Rev* 2018;66:82e94.
4. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:984e993.
5. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116:855e867.
6. Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010;140:209e221.
7. Liu CY, Francis JH, Brodie SE, Marr B, Pulido JS, Marmor MF, Abramson DH. Retinal toxicities of cancer therapy drugs: biologics, small molecule inhibitors, and chemotherapies. *Retina*. 2014 Jul;34(7):1261-80.
8. Rueda-Rueda T, Sánchez-Vicente JL, Moruno-Rodríguez A, Molina-Socola FE, Martínez-Borrego AC, López-Herrero F. Uveitis and serous retinal detachment secondary to systemic dabrafenib and trametinib. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2018 Sep;93(9):458-462. English, Spanish.

9. Davis ME. Ocular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Oncol Nurs Forum*. 2016 Mar;43(2):235-43.
10. Liu CY, Francis JH, Brodie SE, Marr B, Pulido JS, Marmor MF, Abramson DH. Retinal toxicities of cancer therapy drugs: biologics, small molecule inhibitors, and chemotherapies. *Retina*. 2014 Jul;34(7):1261-80.
11. Dy GK, Adjei AA. Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(4):249-79.
12. Urner-Bloch U, Urner M, Stieger P, Galliker N, Winterton N, Zuber A, Moutouh-de Parseval L, Dummer R, Goldinger SM. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1437-1441.
13. Joshi L, Karydis A, Gemenetzi M, Shao EH, Taylor SR. Uveitis as a Result of MAP Kinase Pathway Inhibition.

Figures

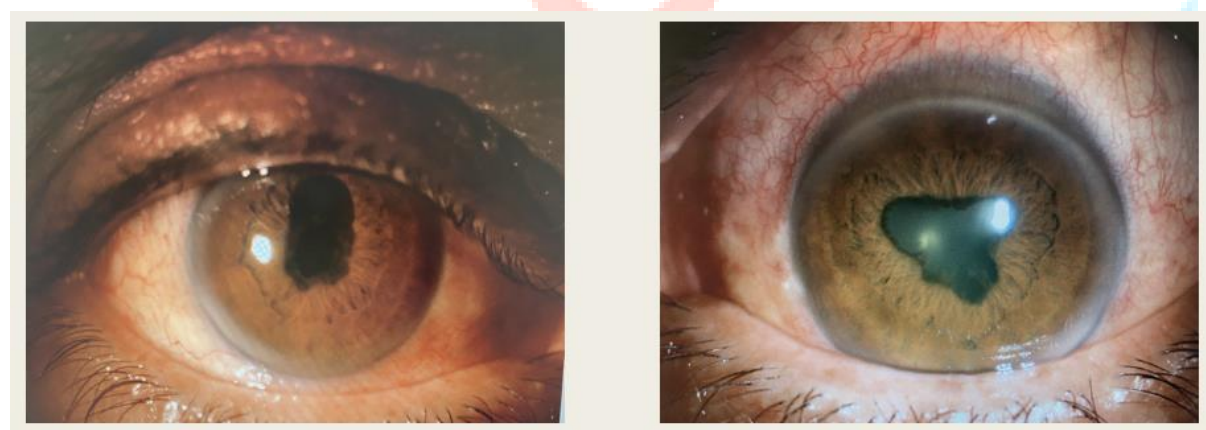


Figure 1. Anterior segment photographs of the right and left eyes at the presentation

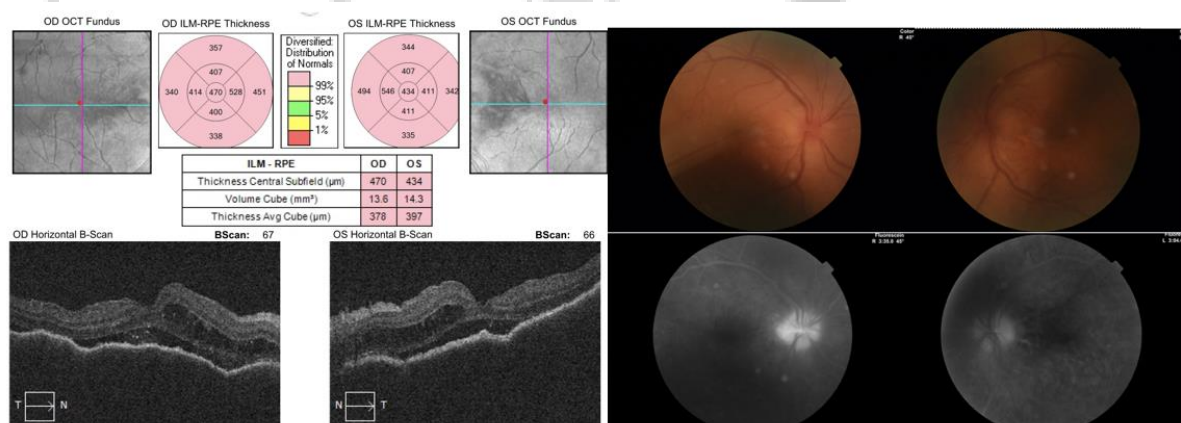


Figure 2. (At presentation): BCVA (counting fingers from 2 meters/counting fingers from 2 meters)

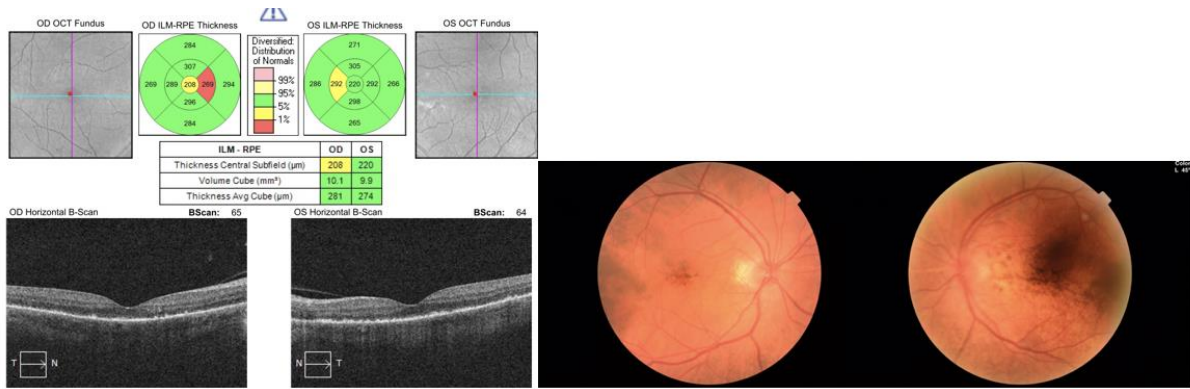


Figure 8: Best Corrected Visual Acuity (0.4/0.4)

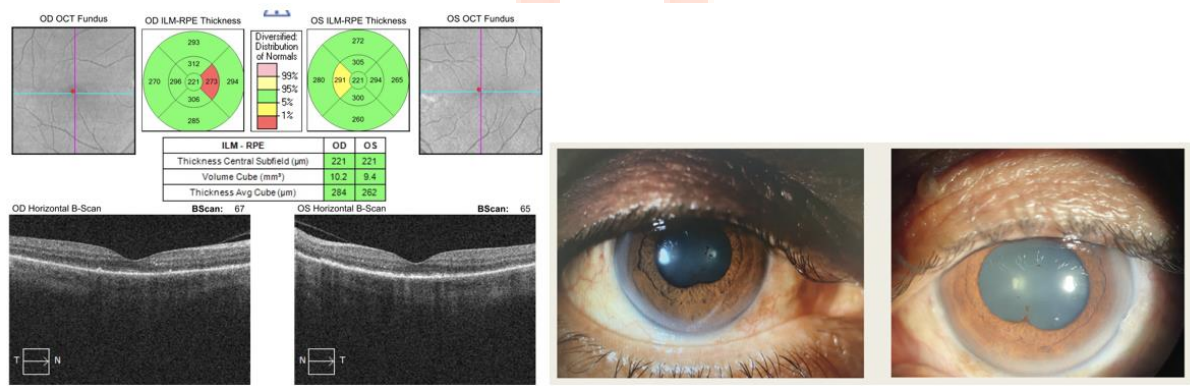


Figure 9: Best Corrected Visual Acuity (0.7/0.7)

Fossa Cranii Posterior İlişkili Anatomik Yapıların Kuru Kemik ve Kadavra Üzerinde Yapılan Ölçümlerle Morfometrik Olarak Değerlendirilmesi

**Dr. Mehmet Ozan Durmaz¹, Prof.Dr. Nermin Nüket Göçmen Karabekir²,
Dr. Mehmet Can Ezgü¹**

¹ SBÜ Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

² Deütf Anatomi Anabilim Dalı İzmir

*Corresponding author: Mehmet Ozan Durmaz

Özet: Giriş: Kranyal sinir foramenleri ve kanalları, kranyal sinir çiftlerinin yalnız veya beraberindeki diğer anatomik yapılarla (vasküler vb.) birlikte intrakranyal seyirlerini takiben kafa tabanını terk ederken kullandıkları delikler veya kanallardır. Özellikle posterior fossa anatomisi, kranyal kafa çiftlerinin nükleusları ve seyirlerinin yarısından fazlasının köken aldığı bölge olması sebebiyle bu bölge anatomisini önemli kılmakta ve bu bölge anatomisini değerlendiren çalışmaların değerini arttırmaktadır. Bu bölgeye yönelik anatominin ve komşuluk ilişkilerinin iyi bilinmesi; nöroşirurji, kulak burun boğaz cerrahisi gibi branşlar için cerrahi güvenli koridorların sağlanması, cerrahi tekniklerin geliştirilmesi için oldukça önem taşımaktadır. Yöntem ve Gereçler: Bu tez çalışmasında; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Etik Kurul onayının alınmasını takiben, DEÜTF Anatomi Anabilim Dalı Laboratuvarı'na ait 15 adet kuru kemik kranyum ve 8 adet kadavrayı morfometrik olarak incelendik. Tüm kafatası tabanlarında foramen magnum, porus acusticus internus, foramen jugulare, canalis nervi hypoglossi, sinus transversus – sinus sigmoideus bileşkesi, protuberentia occipitalis interna ve sphenooccipital synkondrosis belirledik ve bu parametreler arasındaki mesafeler ve foramen çapları dijital Vernier kumpas ile ölçüldü ve fotoğraflandı. Sağ ve sol taraf ölçümleri, kadavra ve kuru kemik üzerinde yapılan ölçümlerin istatistiksel analizleri için SPSS 22.0 programı kullanıldı. Bulgular: Yalnızca kuru kemik ve kadavra ölçümleri karşılaştırıldığında For. magnum ön sınırı – sphenooccipital synkondrosis arası uzaklık istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulundu; literatür tarandığında bunun For. magnumun longitudinal veya transvers olarak anatomik ovalliğinin değişebileceği ve cerrahi yaklaşımlar için önemli olduğunu gösteren çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü. Kuru kemik ve kadavra ile yapılan ölçümlerin sağ ve sol taraf farklılığı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak her iki taraf arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Sonuç: Cerrahi pratik alanında oldukça zorlayıcı olan posterior fossaya yönelik cerrahi girişimler esnasında komplikasyonlar ortaya çıkabilmekte; bu bölgeye yönelik yapılan anatomik çalışmalara hakim olunması; ölüm ve morbidite insidansını azaltmakta; bu bölge ile ilgilenen branşlara rehberlik edeceğine inanmakla birlikte; bu çalışmanın daha geniş kadaverik ve çok merkezli serilerine ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Posterior Kafa Tabanı, Morfometri, Nöroşirurji, Kadavra

Posterior Kafa Tabanı, Morfometri, Nöroşirurji, Kadavra

Abstract: Introduction: The cranial nerve foramina and canals are the openings or channels used by the cranial nerves and other anatomical structures as they exit the skull following their intracranial course. The anatomy of the posterior fossa is particularly important as it is the region where more than half of the cranial nerves originate and travel, making studies that evaluate this anatomy especially valuable. Understanding the anatomy and relationships of this region is crucial for providing safe surgical corridors for neurosurgery and otolaryngology, as well as for developing surgical techniques. Methods: 15 dry skull craniums and 8 cadavers from the Anatomy

Department Laboratory of Dokuz Eylul University Faculty of Medicine were examined following approval from the DEUF Ethical Committee. Foramen magnum, porus acusticus internus, foramen jugulare, canalis nervi hypoglossi, the junction of the transverse and sigmoid sinuses, protuberentia occipitalis interna, and sphenooccipital synchondrosis were identified in all skull bases. Distances between these parameters and foramen diameters were measured with a digital Vernier caliper. SPSS 22.0 was used for statistical analysis of measurements made on both sides of the skull, and for comparisons between dry bone and cadaver measurements. Results: The distance between the anterior border of the foramen magnum and the spheno-occipital synchondrosis was found to be significantly different between dry bone and cadaver measurements. This finding is consistent with literature indicating that the longitudinal or transverse ovality of the foramen magnum may vary and is relevant for surgical approaches. No significant differences were observed between measurements made on the left and right sides of the skull. Conclusion: Surgical procedures targeting the posterior fossa can be challenging and complications may arise. A comprehensive understanding of the anatomy of this region is crucial for reducing the incidence of morbidity and mortality, as well as guiding relevant surgical branches. However, further studies are necessary with larger cadaveric and multi-center series.

Keywords: Posterior Skull Base, Morphometry, Neurosurgery, Cadaver

1.GİRİŞ

1.1.Genel Bilgiler

1.1.1.Basis Cranii Interna:

Kafa iskeletinin şekli, yaşa bağlı olarak değiştiği gibi, cins ve ırka bağlı olarak da değişiklik gösterir. Kafa iskeletinin bütünü, yukarıdan (norma superior), yandan (norma lateralis), önden (norma fascialis), arkadan (norma occipitalis) ve aşağıdan (norma basilaris) bakılarak incelenir. Kafa iskeleti tabanının üst yüzüne basis cranii interna denilir. Burada fossa cranii anterior, fossa cranii media ve fossa cranii posterior denilen üç çukur bulunur.¹

Fossa cranii anterior: Yanlarda os frontale'nin pars orbitalis'i, ortada etmoid kemiğin lamina cribrosa ve crista galli'si, arka tarafta sfenoid kemiğin ala minorları ile sulcus prechiasmaticus'un ön kenarına kadar sfenoid kemiğin korpusunun üst yüzü oluşturur.¹ Bu bölgede bulunan önemli anatomik yapılar; crista galli, for. caecum, lamina cribrosa, for. ethmoidale anterius-posterius' lar, canalis opticuslar'dır.

Fossa cranii media: Ön sınırını ortada sulcus prechiasmaticus'un ön kenarı, yan taraflarda da os sphenoidale'nin küçük kanatlarının serbest arka kenarı ile bunun iç tarafa doğru devamı olan, proc. clinoideus anterior'lar oluşturur. Arka sınırını pars petrosa'nın margo superior'u ve orta kısımda da dorsum sellae oluşturur. Yan taraflardan temporal kemiğin pars squamosa'sı, parietal kemiğin angulus sphenoidalis'i ve os sphenoidale'nin büyük kanatları tarafından sınırlanmıştır.¹ Bu bölgede bulunan önemli anatomik yapılar; fossa hypophysialis, sella turcica, tuberculum-dorsum sellae, fissura orbitalis superior, for. rotundum, for. ovale, for. spinosum, sulcus-canalıs caroticus ve for.lacerum sayılabilir.

Fossa cranii posterior bu tez çalışmasının konusu olup daha ayrıntılı olarak incelenecektir.

1.1.1.1.Fossa Cranii Posterior:

Ön sınırlarını orta hatta dorsum sellae ve clivus oluşturmaktadır. Clivus'un yapısına os occipitale'nin pars basilaris'i ve os sphenoidale'nin corpus'u katılır. Ön sınırlarının yan taraflarını os temporale'nin pars mastoidea'sı ve pars petrosa'sı oluşturur. Bu fossa'nın arka yapısını os occipitale ve kısmen parietal kemiğin angulus mastoideus'u oluşturur. Yan kısımları pars petrosa'nın üst kenarı oluşturur.¹ Üç fossa arasında en geniş ve en derin olanıdır. Bu bölgede bulunan önemli anatomik yapılar; for. magnum, meatus acusticus internus, for. jugulare, canalis nervi hypoglossi, canalis condylaris, sulcus sinus petrosi inferioris, sulcus sinus transversı, sulcus sinus sigmodei, protuberentia occipitalis interna olarak sayılabilir.

Kafatasının en geniş deliği olan foramen magnum merkezde fossa cranii posterior'un en derin kısmında ortada yer alır. Önde os occipitale'nin pars basilaris'i, her iki yanda os occipitale'nin yan kısımları ve arkada os occipitale'nin pars squamosa'sı tarafından çevrelenmiştir.² Bu yapıdan medulla oblongata son bölümü, medulla pinalis başlangıcı, arteria vertebralis'ler, n. Accessorius (XI) spinal kökleri ve meninksler geçmektedir.

Os temporale'nin pars petrosası'nın arka yüzünün üst yarımına oval bir delik olarak giriş kısmı porus olarak tanımlanan meatus acusticus internus bulunur. Bu deliğin içerisinde n. fascialis (VII), n. Vestibulocochlearis (VIII), a. labyrinthi geçmektedir.

Foramen jugulare os occipitale ve os temporale de bulunan inc. Jugularis'lerin birleşmesi ile oluşur, for. magnum'un anterolateralinde yerleşmektedir. İçerisinden n. glossopharyngeus (IX), n. vagus (X), n. accessorius (XI), sinus petrosus inferior, sinus sigmoideus (v. Jugularis interna) geçmektedir.

Canalis nervi hypoglossi tuberculum jugulare'nin hemen altında, for. magnum'un hemen üstünde içerisinde n. hypoglossus (XII) ve a. pharyngealis ascendens'in meningeal dalları geçen canalis nervi hypoglossi bulunmaktadır.

Canalis nervi hypoglossi'nin hemen posterolateralinde içerisinde vena emissaria'ların geçtiği canalis condylarisler bulunmaktadır.

For. jugulare'lerin oturduğu yarığa fissura petrooccipitalis denir ve bu yarıқта sinus petrosi inferioris'in oturduğu sulcus sinus petrosi inferioris bulunur. Sulcus sinus sigmoidei for. jugulare'lerin bulunduğu yerden arkaya ve dışa doğru uzanır ve sulcus sinus transversus ile birleşir. Her iki taraflı sulcus sinus transversus ortada protuberantia occipitalis interna denilen çıkıntıda birleşir. Sinus sigmoideus, for. jugulare'den geçerek vena jugularis interna ile devamlılık gösterir.

1.2. Amaç

Bu çalışmada fossa cranii posterior'a yönelik cerrahi girişimlerde (For. magnum ve üst servikal bölge patolojileri, akustik schwannoma cerrahisi, Chiari malformasyonları vb.) önemli bir yeri olması sebebiyle; bölgenin osseöz anatomisi, komşuluk ve uzaklık ilişkilerinin detaylı incelenmesi planlanmıştır.

2. Material ve Metod

2.1. Örneklem Seçimi

Bu çalışmada örneklem için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayının alınmasını takiben, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan en fazla 3 eksikle ölçülebildiği 15 adet kuru kemik kranium ve 8 adet kadavrayı morfometrik olarak inceledik ve ölçümlerini yaparak değerlendirdik.

2.2. Örneklem Ölçümü

Tüm ölçümler milimetreye (mm) kadar hassas olan dijital Vernier kumpas ile kaydedildi. Kuru kemiklerde ve kadavralarda yapılan ölçümler ayrı ayrı olarak tabloya yazıldı. Ayrı ayrı (kadavra – kuru kemik) yapılan ölçümlerin kendi grubu içerisinde sağ ve sol karşılaştırmalarının ve karşılıklı kıyaslamalarının sonuçları istatistiksel olarak analiz edildi. İncelenen kafataslarının ve kadavraların hiçbirinde önceki kranial cerrahi, malformasyon veya travma belirtisi görülmedi. Tüm örnekler Canon EOS 700D (55 mm objektif) kamera ile fotoğraflandı.

Kuru Kemik Parametreler (mm)	Sağ	Sol
For. magnum anterior-posterior uzunluğu		
For. magnum transvers uzunluğu		
Porus acusticus internus superior-inferior çapı		
Porus acusticus internus anterior-posterior çapı		
For. Jugulare superior-inferior çapı		
For. Jugulare mediolateral çapı		
Porus acusticus internus'lar arası uzaklık ve orta hatta uzaklık		
Foramen jugulare'ler arası uzaklık ve orta hatta uzaklık		

Kuru Kemik Parametreler (mm)	Sağ	Sol
Canalis nervi hypoglossi'ler arası uzaklık ve orta hatta uzaklık		
For. magnum arka sınırı-protuberantia occipitalis interna arası uzaklık		
For. magnum ön sınırı – spheno_occipital synkondrosis arası uzaklık		
Porus acusticus internus alt kenarı- for. jugulare üst kenarı arası uzaklık		
For. Jugulare alt kenarı-canalıs nervi hypoglossi arası uzaklık		
Canalis nervi hypoglossi-for. magnum ön sınırı arası uzaklık		
Porus acusticus internus-sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesine olan uzaklığı		
For. jugulare arka kenarı-sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesine olan uzaklığı		
Sinus trasversus_sinus sigmoideus bileşkesinin-protuberantia occipitalis interna'ya olan uzaklığı		
Kadavra (mm)	Sağ	Sol
Porus acusticus internus'lar arası uzaklık ve orta hatta uzaklık		
Foramen jugulare'ler arası uzaklık ve orta hatta uzaklık		
Canalis nervi hypoglossi'ler arası uzaklık ve orta hatta uzaklık		
For. magnum arka sınırı-protuberantia occipitalis interna arası uzaklık		
For. magnum ön sınırı – spheno_occipital synkondrosis arası uzaklık		
Sinus trasversus – Sinus sigmoideus bileşkesinin orta hatta uzaklığı		

2.3. Ölçüm İçin Referans Alınan Anatomik Belirteçler

Fossa cranii posteriorda bulunan önemli anatomik delikler ve yapılar; kuru kemik ve kadavrada ölçülebilir olanlar, klinik (uygulama alanı) önem taşıyabilecek uzaklıklar ölçüldü.

- a) Kuru kemik üzerinde ölçülebilen parametreler; sağ-sol
 - a. For. magnum anterior-posterior uzunluğu
 - b. For. magnum transvers uzunluğu
 - c. Porus acusticus internus superior-inferior çapı
 - d. Porus acusticus internus anterior-posterior çapı
 - e. For. Jugulare superior-inferior çapı

- f. For. Jugulare mediolateral çapı
 - g. Porus acusticus internus alt kenarı- for. jugulare üst kenarı arası uzaklık
 - h. For. Jugulare alt kenarı-canalıs nervi hypoglossi arası uzaklık
 - i. Canalis nervi hypoglossi-for. magnum ön sınırı arası uzaklık
 - j. Porus acusticus internus-sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesine olan uzaklığı
 - k. For. jugulare arka kenarı-sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesine olan uzaklığı
 - l. Sinus trasversus_sinus sigmoideus bileşkesinin-protuberentia occipitalis interna'ya olan uzaklığı
- b) Kuru kemik ve kadavra üzerinde ölçülen parametreler; sağ-sol
- a. Porus acusticus internus'lar arası uzaklık ve orta hatta uzaklık
 - b. Foramen jugulare'ler arası uzaklık ve orta hatta uzaklık
 - c. Canalis nervi hypoglossi'ler arası uzaklık ve orta hatta uzaklık
 - d. For. magnum arka sınırı-protuberantia occipitalis interna arası uzaklık
 - e. For. magnum ön sınırı – spheno_occipital synkondrosis arası uzaklık
- c) Kadavra üzerinde ölçülen parametreler; sağ-sol
- a. Sinus trasversus – Sinus sigmoideus bileşkesinin orta hatta uzaklığı

2.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi amacıyla SPSS programı 15.0 versiyonu (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Elde edilen değerler uygun görüldüğü yerde ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum – maksimum) şeklinde gösterildi. Sürekli veriler için normal dağılım varsayımlarının incelenmesi q-q grafikleri, histogramlar ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler Student's t-testiyle, normal dağılıma uymayan değişkenler ise Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Veri dağılımına bağlı olarak sağ ve sol taraf için aynı kuru kemik ve kadavrada ayrı ayrı yapılan ölçümler arasındaki farkları karşılaştırmak için eşleştirilmiş t-testi veya Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Bütün istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3. Bulgular

3.1. Kuru Kemik Ölçümlerine İlişkin Bulgular

Ölçüm/mm	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maximum
For. magnum anterior-posterior uzunluğu	34,3	2,55	33,8	30,3	40,3
For. magnum transvers uzunluğu	27,9	3,27	27,2	22,2	35,2
Porus acusticus internus superior-inferior çapı Sağ	2,59	1,12	2,9	0,4	4,2
Porus acusticus internus superior-inferior çapı Sol	2,85	1,35	3,1	0,3	5,1

Ölçüm/mm	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maximum
Porus acusticus internus anterior-posterior çapı Sağ	3,78	1,35	3,9	1,3	6,4
Porus acusticus internus anterior-posterior çapı Sol	4,43	1,49	4,9	1,2	6,8
For. Jugulare superior-inferior çapı Sağ	5,47	1,15	5,2	4,01	7,2
For. Jugulare superior-inferior çapı Sol	5,88	1,50	6,1	3,1	8,9
For. Jugulare mediolateral çapı Sağ	10,9	2,37	10,9	6,4	13,8
For. Jugulare mediolateral çapı Sol	11,1	2,29	11,2	6,2	15,3
Porus acusticus internus alt kenarı- for. jugulare üst kenarı arası uzaklık Sağ	6,07	0,76	5,9	4,9	7,6
Porus acusticus internus alt kenarı- for. jugulare üst kenarı arası uzaklık Sol	6,02	0,71	5,9	4,8	7,1
For. Jugulare alt kenarı-canalıs nervi hypolossi arası uzaklık Sağ	9,47	1,39	9,2	7,9	13,1
For. Jugulare alt kenarı-canalıs nervi hypolossi arası uzaklık Sol	9,5	1,40	9,3	7,8	13,3
Canalis nervi hypoglossi-for. magnum ön sınırı arası uzaklık Sağ	9,86	1,65	9,8	6,3	13,2
Canalis nervi hypoglossi-for. magnum ön sınırı arası uzaklık Sol	9,8	1,60	10,1	6,1	12,8

Ölçüm/mm	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maximum
Porus acusticus internus-sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesine olan uzaklığı Sağ	30,9	4,30	29,1	24,7	39
Porus acusticus internus-sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesine olan uzaklığı Sol	31,04	4,42	29,2	24,9	39,7
For. jugulare arka kenarı-sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesine olan uzaklığı Sağ	31,7	4,27	30,8	25,5	37,1
For. jugulare arka kenarı-sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesine olan uzaklığı Sol	31,8	4,18	31	26	37,2
Sinus trasversus_sinus sigmoideus bileşkesinin-protuberentia occipitalis interna'ya olan uzaklığı Sağ	31,9	1,60	31,6	29,7	34,2
Sinus trasversus_sinus sigmoideus bileşkesinin-protuberentia occipitalis interna'ya olan uzaklığı Sol	32	1,79	31,7	29,2	34,6

15 kuru kemikten elde edilen verilere yönelik yapılan analiz sonuçlarına göre; For. magnum anterior-posterior uzunluğu ortalama: $34,3 \pm 2,55$ mm olarak ölçüldü; For. magnum transvers uzunluğu ortalama $27,9 \pm 3,27$ mm olarak ölçüldü. AP çapı/transvers çapı FM endeksi olarak tanımlanmış olup 9 KK (%60) $FMI > 1,2$ olarak izlendi ve ovoid şekilli olarak tanımlandı.

Porus acusticus internus superior-inferior çapı Sağ / Sol ortalama: $2,59 \pm 1,12$ mm / $2,85 \pm 1,35$ mm; Porus acusticus internus anterior-posterior çapı Sağ / Sol ortalama: $3,78 \pm 1,35$ mm / $4,43 \pm 1,49$ mm olarak ölçüldü.

For. Jugulare superior-inferior çapı Sağ / Sol ortalama: $5,47 \pm 1,15$ mm / $5,88 \pm 1,50$ mm; For. Jugulare mediolateral çapı Sağ / Sol ortalama: $10,9 \pm 2,37$ mm / $11,1 \pm 2,29$ mm olarak ölçüldü.

Porus acusticus internus alt kenarı- for. jugulare üst kenarı arası uzaklık Sağ / Sol ortalama: $6,0 \pm 0,76$ mm / $6,02 \pm 0,71$ mm olarak ölçüldü. For. Jugulare alt kenarı-canalıs nervi hypolossi arası uzaklık Sağ / Sol ortalama: $9,47 \pm 1,39$ mm / $9,5 \pm 1,40$ mm olarak ölçüldü. Canalis nervi hypoglossi-for. magnum ön sınırı arası uzaklık Sağ / Sol ortalama: $9,86 \pm 1,65$ mm / $9,8 \pm 1,60$ mm olarak ölçüldü.

Porus acusticus internus-sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesine olan uzaklık Sağ / Sol ortalama: $30,9 \pm 4,30$ mm / $31,04 \pm 4,42$ mm, For. jugulare arka kenarı-sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesine olan uzaklık Sağ / Sol ortalama: $31,7 \pm 4,27$ mm / $31,8 \pm 4,18$ mm, Sinus trasversus_sinus sigmoideus bileşkesinin-protuberentia occipitalis interna'ya olan uzaklık Sağ / Sol ortalama : $31,9 \pm 1,60$ mm / $32 \pm 1,79$ mm olarak ölçüldü.

3.2. Kuru Kemik ve Kadavra Ölçümlerine İlişkin Bulgular

Ölçüm	Materyal	Ortalama	SS	Ortanca
Sağ ve sol porus acusticus internus'lar arası uzaklık	KK	48.8	4.70	50.3
	Kadavra	53.2	6.85	54.0
Sağ ve sol foramen jugulare'ler arası uzaklık	KK	51.1	2.54	51.3
	Kadavra	48.7	6.84	49.5
Sağ ve sol canalis nervi hypoglossi'ler arası uzaklık	KK	26.7	2.02	26.9
	Kadavra	23.2	3.53	22.1
For. magnum arka sınırı-protuberantia occipitalis interna arası uzaklık	KK	40.5	5.76	39.2
	Kadavra	46.4	9.90	47.5
For. magnum ön sınırı – spheno_occipital synkondrosis arası uzaklık	KK	19.2	4.42	18.2
	Kadavra	11.9	2.47	12.1
Porus acusticus'lar internus orta hatta uzaklık Sağ	KK	24.4	2.37	25.1
	Kadavra	26.2	3.34	26.8
Porus acusticus'lar internus orta hatta uzaklık Sol	KK	24.4	2.37	25.1
	Kadavra	26.8	3.50	26.3
For. jugulare'ler orta hatta uzaklık Sağ	KK	25.5	1.26	25.8
	Kadavra	24.2	3.47	24.8
For. jugulare'ler orta hatta uzaklık Sol	KK	25.5	1.27	25.9
	Kadavra	24.5	3.43	24.6
Canalis nervi hypoglossi'ler orta hatta uzaklık Sağ	KK	14.3	2.97	13.4
	Kadavra	11.5	1.59	11.4
Canalis nervi hypoglossi'ler orta hatta uzaklık Sol	KK	14.4	2.88	13.8
	Kadavra	11.7	2.01	10.8

Sağ ve sol porus acusticus internus'lar arası uzaklık KK / Kadavra ortalama: $48,8 \pm 4,70$ mm / $53,2 \pm 6,85$ mm, Sağ ve sol foramen jugulare'ler arası uzaklık KK / Kadavra ortalama: $51,1 \pm 2,54$ mm / $48,7 \pm 6,84$ mm, Sağ ve sol canalis nervi hypoglossi'ler arası uzaklık KK / Kadavra ortalama: $26,7 \pm 2,02$ mm / $23,2 \pm 3,53$ mm olarak ölçüldü

For. magnum arka sınırı-protuberantia occipitalis interna arası uzaklık KK / Kadavra ortalama: $40,5 \pm 5,76$ mm / $46,4 \pm 9,90$ mm, For. magnum ön sınırı – spheno_occipital synkondrosis arası uzaklık KK / Kadavra ortalama: $19,2 \pm 4,42$ mm / $11,9 \pm 2,47$ mm olarak ölçüldü.

Porus acusticus'lar internus orta hatta uzaklık-Sağ (Kuru Kemik $24,4 \pm 2,37$ mm ; Kadavra $26,2 \pm 3,34$ mm), Porus acusticus'lar internus orta hatta uzaklık-Sol (Kuru Kemik $24,4 \pm 2,37$ mm ; Kadavra $26,8 \pm 3,50$ mm), For. jugulare'ler orta hatta uzaklık-Sağ (Kuru Kemik $25,5 \pm 1,26$ mm ; Kadavra $24,2 \pm 3,47$ mm), For. jugulare'ler orta hatta uzaklık-Sol (Kuru Kemik $25,5 \pm 1,27$ mm ; Kadavra $24,5 \pm 3,43$ mm), Canalis nervi hypoglossi'ler orta hatta uzaklık-Sağ (Kuru Kemik $14,3 \pm 2,97$ mm ; Kadavra $11,5 \pm 1,59$ mm), Canalis nervi hypoglossi'ler orta hatta uzaklık-Sol (Kuru Kemik $14,4 \pm 2,88$ mm ; Kadavra $11,7 \pm 2,01$ mm) olarak ölçüldü.

3.3. Kuru Kemik ve Kadavra Ölçümlerine İlişkin Karşılaştırmalı Bulgular

Tablo 1. KK materyalinde ve kadavrada yapılan ölçümlerin karşılaştırılması

Ölçüm	Materyal	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p-değeri
Sağ ve sol porus acusticus internus'lar arası uzaklık	KK	48.8	4.70	50.3	0.080
	Kadavra	53.2	6.85	54.0	
Sağ ve sol foramen jugulare'ler arası uzaklık	KK	51.1	2.54	51.3	0.226
	Kadavra	48.7	6.84	49.5	
Sağ ve sol canalis nervi hypoglossi'ler arası uzaklık	KK	26.7	2.02	26.9	0.006
	Kadavra	23.2	3.53	22.1	
For. magnum arka sınırı-protuberantia occipitalis interna arası uzaklık	KK	40.5	5.76	39.2	0.083
	Kadavra	46.4	9.90	47.5	
For. magnum ön sınırı – spheno_occipital synkondrosis arası uzaklık	KK	19.2	4.42	18.2	< .001
	Kadavra	11.9	2.47	12.1	
Porus acusticus'lar internus orta hatta uzaklık Sağ	KK	24.4	2.37	25.1	0.149
	Kadavra	26.2	3.34	26.8	
Porus acusticus'lar internus orta hatta uzaklık Sol	KK	24.4	2.37	25.1	0.064
	Kadavra	26.8	3.50	26.3	
For. jugulare'ler orta hatta uzaklık Sağ	KK	25.5	1.26	25.8	0.202
	Kadavra	24.2	3.47	24.8	
For. jugulare'ler orta hatta uzaklık Sol	KK	25.5	1.27	25.9	0.308
	Kadavra	24.5	3.43	24.6	
Canalis nervi hypoglossi'ler orta hatta uzaklık Sağ	KK	14.3	2.97	13.4	0.021
	Kadavra	11.5	1.59	11.4	
Canalis nervi hypoglossi'ler orta hatta uzaklık Sol	KK	14.4	2.88	13.8	0.030
	Kadavra	11.7	2.01	10.8	

Tablo 2. KK materyalinde yapılan ölçümlerin sağ-sol kıyaslaması

Ölçüm	t istatistiği	p-değeri
Porus acusticus internus superior-inferior çapı	-1.476	0.162
Porus acusticus internus anterior-posterior çapı	-2.785	0.015
For. Jugulare superior-inferior çapı	-1.678	0.116
For. Jugulare mediolateral çapı	-0.799	0.438
Porus acusticus internus alt kenarı- for. jugulare üst kenarı arası uzaklık	0.923	0.372
For. Jugulare alt kenarı-canalıs nervi hypolossi arası uzaklık	-0.541	0.597
Canalis nervi hypoglossi-for. magnum ön sınırı arası uzaklık	0.888	0.389
Porus acusticus internus-sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesine olan uzaklığı	-0.961	0.353
For. jugulare arka kenarı-sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesine olan uzaklığı	-1.642	0.123
Porus acusticus'lar internus orta hatta uzaklık	-0.700	0.635
For. jugulare'ler orta hatta uzaklık	-0.947	0.756
Canalis nervi hypoglossi'ler orta hatta uzaklık	-0.798	0.719
Sinus trasversus_sinus sigmoideus bileşkesinin-protuberentia occipitalis interna'ya olan uzaklığı	-1.002	0.333

Tablo 3. Kadavrada yapılan ölçümlerin sağ-sol kıyaslaması

Ölçüm	t istatistiği	p-değeri
Porus acusticus'lar internus orta hatta uzaklık	-1.248	0.252
For. jugulare'ler orta hatta uzaklık	-1.042	0.332
Canalis nervi hypoglossi'ler orta hatta uzaklık	-0.757	0.474
Sinus transversus – Sinus sigmoideus bileşkesinin orta hatta uzaklığı	-0.717	0.497

| 555

Sağ ve sol taraf için; aynı kuru kemik ve kadavrada ayrı ayrı yapılan ölçümler arasındaki farkları karşılaştırmak için eşleştirilmiş t-testi veya Wilcoxon işaretli sıralar testi örneklem t testi sonuçları incelendiğinde elde edilen sonuçlar şu şekildedir;

Kuru kemik ve kadavra örneklemeleri karşılaştırıldığında;

- Sağ ve sol porus acusticus internus'lar arası uzaklık arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir, p-değeri 0.080
- Sağ ve sol foramen jugulare'ler arası uzaklık arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir, p-değeri 0.226
- Sağ ve sol canalis nervi hypoglossi'ler arası uzaklık arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir, p-değeri 0.006
- For. magnum arka sınırı-protuberantia occipitalis interna arası uzaklık arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir, p-değeri 0.083
- For. magnum ön sınırı – spheno occipital synkondrosis arası uzaklık, kuru kemikte kadavraya göre daha uzun bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur, $p < ,001$
- Porus acusticus'lar internus orta hatta uzaklık Sağ, kuru kemik ve kadavra arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir, p-değeri 0.149
- Porus acusticus'lar internus orta hatta uzaklık Sol, kuru kemik ve kadavra arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir, p-değeri 0.064
- For. jugulare'ler orta hatta uzaklık Sağ, kuru kemik ve kadavra arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir, p-değeri 0.202
- For. jugulare'ler orta hatta uzaklık Sol, kuru kemik ve kadavra arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir, p-değeri 0.308
- Canalis nervi hypoglossi'ler orta hatta uzaklık Sağ, kuru kemik ve kadavra arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir, p-değeri 0.021
- Canalis nervi hypoglossi'ler orta hatta uzaklık Sol, kuru kemik ve kadavra arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir, p-değeri 0.030

KK materyalinde yapılan ölçümlerin sağ-sol kıyaslaması değerlendirildiğinde;

- Porus acusticus internus superior-inferior çapı; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği -1.476, p- değeri 0.162
- Porus acusticus internus anterior-posterior çapı; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği -2.785, p- değeri 0.015
- For. Jugulare superior-inferior çapı; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği-1.678, p- değeri 0.116
- For. Jugulare mediolateral çapı; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği-0.799, p- değeri 0.438
- Porus acusticus internus alt kenarı- for. jugulare üst kenarı arası uzaklık; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği 0.923, p-

değeri 0.372

- For. Jugulare alt kenarı-canalıs nervi hypoglossi arası uzaklık; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği -0.541, p- değeri 0.597
- Canalis nervi hypoglossi-for. magnum ön sınırı arası uzaklık; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği 0.888, p- değeri 0.389
- Porus acusticus internus-sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesine olan uzaklığı; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği -0.961, p- değeri 0.353
- For. jugulare arka kenarı-sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesine olan uzaklığı; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği -1.642, p- değeri 0.123
- Porus acusticus'lar internus orta hatta uzaklık; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği -0.700, p- değeri 0.635
- For. jugulare'ler orta hatta uzaklık; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği -0.947, p- değeri 0.756
- Canalis nervi hypoglossi'ler orta hatta uzaklık; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği -0.798, p- değeri 0.719
- Sinus transversus_sinus sigmoideus bileşkesinin-protuberentia occipitalis interna'ya olan uzaklığı; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği -1.002, p- değeri 0.497

Kadavrada yapılan ölçümlerin sağ-sol kıyaslaması değerlendirildiğinde;

- Porus acusticus'lar internus orta hatta uzaklık; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği -1.248, p- değeri 0.252
- For. jugulare'ler orta hatta uzaklık; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t -1.042, p- değeri 0.332
- Canalis nervi hypoglossi'ler orta hatta uzaklık; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği -0.757, p- değeri 0.474
- Sinus transversus – Sinus sigmoideus bileşkesinin orta hatta uzaklığı; sağ ve sol taraf kıyaslanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, t istatistiği -0.717, p- değeri 0.353

4. Tartışma

Fossa cranii posteriora yönelik cerrahi girişimler için cerrahi ulaşım ve tekniğin belirlenmesinde hasta özelinde anatomik yapısının değerlendirilmesi önemlidir. Bu bölge cerrahi yaklaşımları için for. magnum'un ayrı bir önemi ve değeri bulunmaktadır. For. magnum'un AP (anterior-posterior) ve transvers çapları cerrahi yaklaşımın şeklini değiştirebilmektedir. Aynı zamanda For. magnum'un yassı veya oval olması Chiari malformasyonları, baziller invaginasyon gibi bu bölge patolojilerinin erken semptomatik hale gelmesine sebep olabilmektedir.

Natsis K. ve arkadaşları 2013 yılında Grek popülasyonunda 143 kuru kemikte oksipital kondil ve foramen magnum çaplarını değerlendirdikleri çalışmalarında FM AP uzunluğunu 35.53 ± 3.06 mm, FM transvers uzunluğunu 30.31 ± 2.79 mm olarak tespit etmişlerdir. Bizim ölçümlerimiz sırasıyla FM AP uzunluğu ortalama: $34,3 \pm 2,55$ mm olarak ölçüldü; FM transvers uzunluğu ortalama $27,9 \pm 3,27$ mm olarak değerlendirildi ve literatürdeki bir çok morfometrik çalışmayla uyumlu olarak değerlendirildi. Aynı çalışmada for. magnum yapısını 7 şekle ayırmışlar ve özellikle for. magnum ventralindeki lezyonlara yaklaşım açısından FM'nin şeklinin önem taşıdığını vurgulamışlardır.³

Wanebo J. E. Ve ark. FM^ye yönelik transkondiler yaklaşımları değerlendirdikleri 32 kranyum ve 6 kadavrada daha uzun FM AP çaplarının condil kemik rezeksiyonu sonrası kontralateral görüş açısının daha geniş olduğunu belirtmişlerdir.⁴

Manoel C. Ve ark. yaptıkları 215 kuru kemikte FM morfometrisini incelemişler diğer bazı çalışmalarda olduğu gibi etnik ve cinsiyet açısından morfometri farklılıkları olduğunu fakat morfolojik farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Cinsiyet ve etnik özellikler doğrultusunda FM morfometrisine yönelik literatür de birçok çalışma bulunmaktadır.⁵

Avcı E. Ve ark. 30 kuru kafa ve 10 kadavrada FM çaplarını ve şekillerini değerlendirmişler; sırasıyla ortalama AP çaplarını 34,5mm ve transvers çaplarını 29 mm olarak ölçmüşlerdir ayrıca AP çapı/transvers çapı FM endeksi olarak tanımlamışlar ve $FMI > 1,2$ olanları ovoid şekilli FM olarak tanımlamışlardır. Ve ovoid şekilli FM'un anterior kısmının cerrahi exposurenin daha zor olabileceğini belirtmişlerdir.⁶

Bizim kuru kemik ölçümlerimiz de FM çaplarının uzunlukları literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi. FMI materyallerin 9'unda (%60) $1,2 <$ ve ovoid şekilli olarak tanımlandı.

Gupta C. ve ark. 50 kuru kemikte juguler foramene yönelik morfometrik çalışmada ortalama mediolateral uzunluğu sağ ve sol olarak sırasıyla 13.25 ± 1.56 ve 12.26 ± 1.33 mm olarak ölçmüşlerdir ve bu bizim ölçümlerimize benzerlik taşımaktadır.⁷

Özellikle juguler foramene yönelik birçok cerrahi yaklaşım tekniği (infratemporal, transkondiler, suboksipital, retrosigmoid vb) mevcut olup bu yapıya yönelik morfometrik çalışmalar ile cerrahi saha exposure'nı değerlendirmek ilerisi için standart bir tekniğin veya kombine tekniklerin kullanımını önerebilecektir.

Sekerci R. ve ark. porus acusticus internus'u değerlendirdikleri 120 kuru temporal kemiği inceledikleri çalışmalarında; Pai 'yi etnisite, çapları ve şekilleri açısından değerlendirmişler, sırasıyla superior-inferior çapı 4.31 ± 0.88 mm, anterior-posterior çapı 6.64 ± 0.94 mm olarak ölçmüşlerdir.⁸ Özandaç P. S. Ve ark. yine Meatus acusticus internusu değerlendirdikleri radyolojik çalışmalarında sırasıyla 2.3–5.7 mm ve 3.1–7.7 mm olarak ölçmüşlerdir.⁹

Bizim çalışmamızda Porus acusticus internus superior-inferior çapı Sağ / Sol ortalama: $2,59 \pm 1,12$ mm / $2,85 \pm 1,35$ mm; Porus acusticus internus anterior-posterior çapı Sağ / Sol ortalama: $3,78 \pm 1,35$ mm / $4,43 \pm 1,49$ mm olarak ölçüldü.

5. Sonuç

Posterior kafa tabanına yönelik cerrahi girişimlerde; özellikle beyin sapı ve köşe tümörü cerrahi yaklaşımları düşünüldüğünde, nöral foramenlerin konumları, foramen magnum ve posterior fossanın üç boyutlu yapısının cerrahi öncesi değerlendirilmesi, cerrahi tekniğin belirlenmesi ve güvenli yaklaşımın planlanması açısından oldukça önem taşımaktadır.

Bu yaklaşımlar gerek radyolojik olarak hastanın cerrahi öncesi değerlendirilmesi gerekse bu bölge anatomisinin cerrahi nöroanatomik disseksiyon pratiğine hakim cerrah tarafından değerlendirilmesi açısından oldukça önem taşımaktadır.

Nöroşirürji pratiği alanında oldukça önemli yer kaplayan bu bölge anatomisine yönelik morfometrik anatomik çalışmaların sonuçları bu bölgeye yönelik teknikleri geliştirmekte; kadaverik disseksiyonların yaygınlaşması cerrahın komplikasyon (morbidity, mortality) oranlarını azaltmakta daha başarılı cerrahi sonuçlar ortaya koymaktadır.

Yapmış olduğumuz morfometrik ve topografik değerlendirmelerimizin ve ölçümlerimizin Nöroşirürji ve Kulak Burun Boğaz gibi cerrahi branşlara ve bu bölge ile ilgilenen radyologlara rehberlik edeceğine inanmakla birlikte; bu çalışmanın daha geniş kadaverik ve çok merkezli serilerine ihtiyaç bulunmaktadır.

6. Kaynaklar

1. Arıncı K., Elhan, A.: Anatomi 1. Cilt, 4. Baskı, Güneş Kitapevi, Ankara 2006:55-57
2. GRAY S Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Anatomi İkinci Baskı Richard L. Drake A. Wayne Vogl Adam W. M. Mitchell Çeviri Editörü Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara 2011:826-827
3. Natsis K, Piagkou M, Skotsimara G, Piagkos G, Skandalakis P. A morphometric anatomical and comparative study of the foramen magnum region in a Greek population. Surg Radiol Anat. 2013 Dec;35(10):925-34. doi: 10.1007/s00276-013-1119-z. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23620089.
4. Wanebo JE, Chicoine MR. Quantitative analysis of the transcondylar approach to the foramen magnum. Neurosurgery. 2001 Oct;49(4):934-41; discussion 941-3. doi: 10.1097/00006123-200110000-00027. PMID: 11564256.
5. Manoel C, Prado FB, Caria PHF, Groppo FC (2009) Morphometric analysis of the foramen magnum in human skulls of Brazilian individuals: its relation to gender. Braz J Morphol Sci 26:104–108
6. Avcı E, Dagtekin A, Ozturk AH, Kara E, Ozturk NC, Uluc K, Aktüre E, Baskaya MK. Anatomical variations of the foramen magnum, occipital condyle and jugular tubercle. Turk Neurosurg. 2011;21(2):181-90. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.3838-10.1. PMID: 21534200.
7. Gupta C, Kurian P, Seva KN, Kalthur SG, D'SouzaAS. Amorphological and morphometric study of jugular foramen in dry skulls with its clinical implications. J Craniovertebr Junction Spine 2014;5:118-21.
8. Sekerci R, Ogut E, Keles-Celik N. The influences of porus acusticus internus on ethnicity and importance in preoperative and intraoperative approaches. Surg Radiol Anat. 2021 Nov;43(11):1829-1838. doi: 10.1007/s00276-021-02741-6. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33783562.
9. Özandaç Polat, S. , Uygur, A. G. , Öksüzler, F. Y. , Öksüzler, M. , Yücel, A. H. "Morphometric measurements of the internal acoustic meatus" . Cukurova Medical Journal 44 (2019): 419-426

Klinik Kimya Laboratuvarı İçin Süreç Yetenek Analizi

Assod.Prof.Dr. Leman Tomak¹, Prof.Dr. Birsen Bilgici¹, Ph.d.Cand. Mehmet Meşe¹

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi

*Corresponding author: Mehmet Meşe

Özet: Amaç: Süreç Yetenek Analizi (SYA), sürecin gözlenen davranışı ile müşteri isteklerini ilişkilendirir. SYA, özel tasarımlar ve yetenek indeksleri kullanarak sürecin değişkenliğini, sürecin yeteneği ile karşılaştırır. Bu çalışmanın amacı, birçok kimya analiz sürecini kullanan tıptaki laboratuvar teknikleri içine SYA'yı entegre etmektir. Metod: Bu çalışmada kullanılan veriler, klinik kimya laboratuvarında kullanılan CPK değerlerinden elde edilmiştir. Veriler, toplam yedi ay boyunca toplanan yüksek volumlül kalite kontrol maddesi olan CPK'ya ait değerlerdir. Süreç içindeki toplam veri sayısı 154'dür. Bu çalışmada süreci değerlendirmek için kullanılan süreç yetenek indeksleri Cp, Cpk, Pp ve Ppk 'dir. Bulgular: Bu çalışmada yetenek indeksleri sırasıyla Cp= 1.74 Cpk= 1.68 Pp= 1.39 ve Ppk = 1.38 şeklindedir. Bu çalışmada elde edilen değerlerden Cp - Cpk 1.33'den büyük ve Pp-Ppk 1.67'den küçüktü. Sonuç: Sonuç olarak SYA, medikal alanda kullanılabilir ve aynı zamanda süreç yeteneğinin, süreç yetenek prosedürü ya da diğer istatistiksel kalite kontrol indekslerine yabancı kişiler tarafından kolaylıkla anlaşılmasını sağlar.

Anahtar Kelimeler: Süreç Yetenek Analizi, Yetenek İndeksleri, Cp, Cpk, Pp ve Ppk

Process Capability Analysis for Clinical Chemistry Laboratory

Abstract: Objective: Process Capability Analysis (PCA) relates the customer specification to the observed behavior of the process. PCA compares the variability of process and the capability of process to use special designs and capability indices. The aim of this study is to integrate the PCA in the laboratory techniques in medicine which use many chemical analysis processes. Methods: The data used in this study were obtained from the CPK values used in the clinical chemistry laboratory. CPK values, which were collected for seven months, were evaluated as a high-volume control agent. Total 154 data were recorded within this process. Capability process indices which were Cp, Cpk, Pp and Ppk were used to assess the process capability. Results: In this study, capability indices (respectively Cp= 1.74 Cpk=1.68 Pp=1.39, Ppk = 1.38) were obtained. Cp and Cpk values obtained in this study were higher than 1.33. Pp and Ppk values were smaller than 1.67. Conclusion: As a result, PCA can be used in the medical field and also this tends to be more easily understood by lecturer or other related people who were unfamiliar with process capability procedure or other statistical quality control index expectations.

Keywords: Process Capability Analysis, Capability Indices, Cp, Cpk, Pp and Ppk

1. INTRODUCTION

In health services, it is very important to provide high quality laboratory services in addition to the services such as protection, treatment and rehabilitation¹. Quality control practices in clinical laboratories first started in the 1950s and still continues today. Classical procedures were elaborated by Shewhart and subsequently incorporated into clinical chemistry by studies by Levey and Jennings. There are control charts called Shewhart or Levey Jennings charts^{2,3}.

Regarding control charts, $\text{mean} \pm 3$ standard deviation values are determined to be limit values. As for control charts, the outer two horizontal lines represent the upper control limit (UCL), the lower control limit (LCL). If all of the points are seen between the UCL and the LCL in a random manner, the process is considered to be “in control”⁴.

The limits that show the customer needs are called as Lower Specified Limit (LSL) and Upper Specified Limit (USL). To avoid any confusion, it is customary to relate the specified limits to the “voice of the customer”, whereas the control limits (LCL and UCL) are related to the “voice of the process”⁵. A process is said to be capable if the range of the specified limits is bigger than the one of the actual production process variations^{6,7}.

Evaluating the adequacy of a production process is related to process capability analysis. Process capability analysis (PCA) is very useful for product developers and process developers in selecting or designing products/processes, evaluating and choosing competitor vendors and process quality. To assess quality characteristics, it is generally assumed that the distribution of measurements follows a normal distribution, and then process capability indexes are calculated⁸.

The aim of this study is to compare specifications limits and variation limits through the evaluation of PCA of control product used for IQC in clinical chemistry laboratory, and to find out capability indices results in a deeper understanding of process under investigation to give insights into how that understanding can be applied.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Obtaining Data

The data used in this study were the values of a control product that were obtained from the COBAS 8000 device in the clinical chemistry laboratory.

The values of high-volume control product for Creatine phosphokinase (CPK) were measured in this study. Since control product with the same value was studied in successive seven months, total 154 data obtained in this period were involved into the study. Based on monthly measurements, sub-group was determined to be seven. The both LSL and USL are respectively 301.98 U/L and 340.02 U/L for this control product.

CPK is an enzyme expressed by various tissues and cell types. Clinically, CPK is assayed in blood tests as a marker of myocardial infarction (heart attack), rhabdomyolysis (severe muscle breakdown), muscular dystrophy, the autoimmune myositis and in acute renal failure⁹.

2.2. Quality Control Product

The precision and accuracy of test result on an ongoing basis are assessed and ensured by help of IQC. Most laboratories use normal and abnormal pools. Some laboratories may employ tree pools (low abnormal, normal, high abnormal) for making medically significant decisions. CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) allows each laboratory to set its own protocols for chemistry testing. The protocol should contain assay of at least two control samples with different concentrations every 24 hours¹⁰.

The results of the IQC samples are typically plotted on a computerized Levey-Jennings chart. This plot permits visual assessment of accuracy and precision. The known behavior of the test and/or relative to the assay variation (e.g., 1 SD, 2 SD, 3 SD) determine the definition of the acceptable ranges of values¹.

A quality control product is a material ideally contains human serum, urine or spinal fluid. Several sources currently exist for obtaining sufficient quantities of quality control material: commercial lyophilized pool, commercial stabilized liquid pool, frozen pooled patient samples (serum or plasma) and is composed of one or more constituents of known concentration¹⁰.

Commercial distributors may supply QC samples from a single lot number of stored material on a monthly or quarterly basis. This can be result in the use of same lot number over 1 to 2 years and, brings long term stability to the quality control process, although the possibility of shipment-to-shipment variations within the lot must be considered. It is important to ensure that the analytical systems perform according to normal performance specifications during the data collection period, when new target

values are established for a new lot of quality control material. The new lot of quality control material should be tested in parallel with the current lot of quality control material. A minimum of a 1 year supply of quality control test material should be procured¹⁰.

2.3. Statistical Analysis

Minitab Statistical Software 15.0 was used to get process capability indices. How much talent index and measurements were investigated with the capability indices C_p , C_{pk} , and process performance indices P_p and P_{pk} were used in this study.

2.3.1 C_p index

C_p is a short-term potential capability index. This index is obtained by using short-term standard deviation (monthly) value. If the distribution of natural variations (UCL, LCL) is within the distribution of specified limits (USL, LSL), the process is called to be capable^{6,11}.

C_p can be formulated as follows¹²:

$$C_p = \frac{USL - LSL}{UCL - LCL} = \frac{USL - LSL}{6\sigma_{ST}} \quad (1)$$

where σ_{ST} is the short-term standard deviation.

Estimated¹³,

$$\hat{C}_p = \frac{USL - LSL}{6\hat{\sigma}_{ST}} \quad (2)$$

$$\hat{C}_p = \frac{USL - LSL}{6 \frac{S}{C_4}} \quad (3)$$

or

$$\hat{C}_p = \frac{USL - LSL}{6 \frac{\bar{R}}{d_2}} \quad (4)$$

Here, σ is the unbiased estimate of the standard deviation, and S/C_4 or $\bar{R}/d_2$ is used for this. R_i 's are the ranges of subgroup data, so $\bar{R}$ is the mean range value. S indicates pooled standard deviation. C_4 and d_2 are the special tabulated values for process analysis which changes by sample size¹³.

2.3.2. C_{pk} index

If the process mean does not coincide with the center of the specified target, C_p will not be very informative because this index is an index that defines which one of the two calculated intervals (process control limits and designed specified limits) is wider, but does not display whether there is an error in the process. Hence, C_{pk} index is used to determine the process capability in order to satisfy the customer requirements¹⁴.

C_{pk} indicates how closely the production process meets the required specifications. It can be formulated as¹¹:

$$C_{pk} = \min \left\{ \frac{1}{3} \cdot Z_{ul} \cdot \frac{1}{3} \cdot Z_{ll} \right\} \quad (5)$$

where

$$Z_{ul} = \frac{USL - \bar{X}}{\sigma_{ST}} \quad (6)$$

$$Z_{ll} = \frac{\bar{\bar{X}} - LSL}{\sigma_{ST}} \quad (7)$$

$\bar{\bar{X}}$ indicates process mean. If the designed specified target is named as T,

$$T = \frac{USL - LSL}{2} \quad (8)$$

| 562

The relation $\bar{\bar{X}}$ with T can be follows¹⁰;

$$T < \bar{\bar{X}} \Rightarrow C_{pk} = \frac{1}{3} \cdot Z_{ul} = \frac{USL - \bar{\bar{X}}}{3 \cdot \sigma_{ST}} \quad (9)$$

$$T > \bar{\bar{X}} \Rightarrow C_{pk} = \frac{1}{3} \cdot Z_{ll} = \frac{\bar{\bar{X}} - LSL}{3 \cdot \sigma_{ST}} \quad (10)$$

2.3.3. P_p index

These control charts are used to determine the long-term potential process performance. The samples taken from the on-going process are used to establish these control charts. The mean of the sample means is taken as the process mean. P_p index is calculated in the same way as C_p ¹⁵:

$$P_p = \frac{USL - LSL}{6\sigma_{LT}} \quad (11)$$

Estimated,

$$\hat{P}_p = \frac{(USL - LSL)}{6\hat{\sigma}_{LT}} \quad (12)$$

P_p uses the calculated standard deviation from individual data where s is calculated by the formula:

$$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}} \quad (13)$$

The difference here is that σ_{LT} is the standard deviation for the long term (7 month period for application data). The interpretation of these equations is just like the interpretation of short-term process performance cases⁶.

2.3.4. P_{pk} index

The most significant error source in calculating process performance is the misestimating of mean and standard deviation. P_{pk} , just like P_p , is an index which is used to evaluate the long-term process performance and is calculated as follows¹⁶:

$$P_{pk} = \min\left\{\frac{1}{3}Z_{ult}, \frac{1}{3}Z_{llt}\right\} \quad (14)$$

where

$$Z_{ult} = \frac{USL - \bar{\bar{X}}}{\sigma_{LT}} \quad (15)$$

$$Z_{lit} = \frac{\bar{X} - LSL}{\sigma_{LT}} \quad (16)$$

3. RESULTS

To obtain the indices of PCA was used to the control material of CPK. The data were seen to have normal distribution. The control limits of CPK were obtained. The value of LCL was 306.60 and the value of UCL was 333.90 U/L. Target value for CPK was 321 U/L and the sample mean of CPK was 320,258 U/L. The standard deviation for short terms was 3.63 (SD within) and the standard deviation for long term was 4.55 (SD overall). The coefficient of variation (CV %) was equal to 1.4. The both value of LSL and USL were 301.98 U/L and 340.02 U/L.

The results were shown in Figure for PCA. In this study, capability indices were respectively $C_p = 1.74$, $C_{pk} = 1.68$, $P_p = 1.39$ and $P_{pk} = 1.38$.

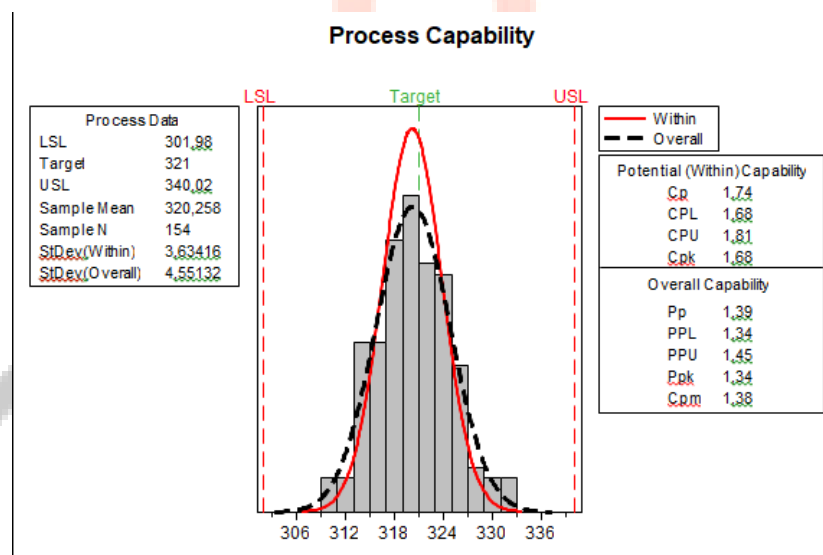


Figure. Process Capability Analysis

4. DISCUSSION

In this study, PCA indices of the data were obtained and the results were evaluated. C_p index was 1.74 whereas the other three indices were respectively $C_{pk} = 1.68$, $P_p = 1.39$, $P_{pk} = 1.38$. The index P_p and the related index C_p are similar to C_{pk} and P_{pk} . However, P_p and C_p ignore the current estimate of the process mean and relate the specification range directly to the process variation. The use of either C_{pk} or P_{pk} would be more appropriate instead of the both C_p and P_p because the mean of sample wasn't equal the target value for this data. In such cases, using C_{pk} or P_{pk} indices would be more accurate.

In this study, the both C_p - C_{pk} and P_p - P_{pk} have close values. This results show process mean was located near the center of the specification limits. With the assumption that the width of natural variation is 6σ , the 99.73% of values generated by the process would be in the range of $\mu - 3\sigma$ and $\mu + 3\sigma$. For the process capability, this means that 99.73% of the quality characteristics are located within the tolerance limits. In other words, if C_p is 1 and the mean distribution of the characteristics is located in the midpoint of the tolerance range, then the rejection rate is equal to 0.27% or the number of defective goods is 2700 out of 1.000.000. If the 99.999998% of the values is located within the tolerance interval, then C_p is equal to 2. Because $USL - LSL = 12\sigma$. The rejection rate is 0.0000002% (0.002 errors per 1.000.000 piece)¹⁴.

When P_p and $P_{pk} < 1.33$, the process is substandard for meeting customer requirements. If the values are $1.33 \leq P_p$ and $P_{pk} \leq 1.67$, the process may not meet customer requirement. When P_p and $P_{pk} > 1.67$, the process probably meets customer requirements¹⁷. In this study, P_p and P_{pk} were higher 1.33 but the values were smaller 1.67.

The estimate of standard deviation for P_{pk} is larger than the estimate of standard deviation for C_{pk} since the estimate of standard deviation for P_{pk} includes the between subgroup variability (covers the variability between subgroups) in the calculations. Thus, P_{pk} tends to be smaller than C_{pk} . However, it is beneficial for parties to obtain a realistic view of the capability of the process to produce parts within specification⁶.

In this study, C_{pk} was higher than P_{pk} . In general, for stable processes C_{pk} is approximately equal to P_{pk} , since a stable process has little between subgroup variability. If the process is stable, it does not matter much which measure is used. If the process is unstable, there is substantial between subgroup variability and C_{pk} is not equal to P_{pk} . C_{pk} overestimates the process capability since it does not include the between subgroup variability. As a result in all situations, P_{pk} provides a better measure of process capability than C_{pk} ¹⁵. C_{pk} indicates what the process is capable of doing future. P_{pk} shows how the process has performed in the past. P_{pk} is not used to predict the future, unlike C_{pk} ¹⁶.

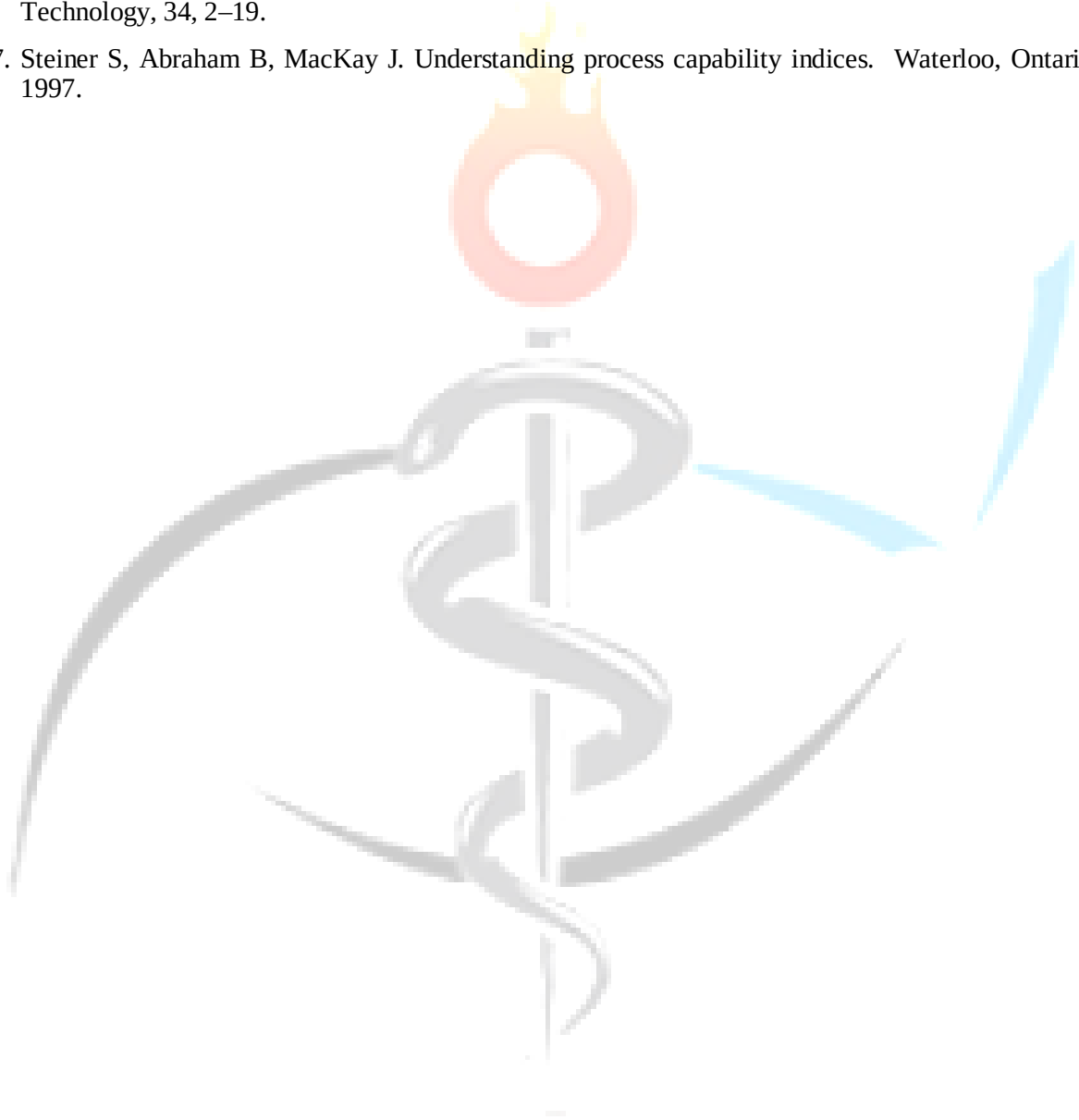
C_p and C_{pk} values obtained in this study were higher than 1.33. P_p and P_{pk} values were smaller than 1.67. "All processes must produce all characteristics to specification on a production basis. Significant Characteristics must be in a state of statistical control with $P_{pk} \geq 1.67$ and $C_{pk} \geq 1.33$ ¹⁷". In this study, C_{pk} was higher than P_{pk} since the estimate of standard deviation for P_{pk} includes the between subgroup variability. This indicates there is more variability between subgroups. So, the results of the process may not meet customer requirement is reached.

The assessment of equipment in the clinical chemistry lab was performed by employing the process capability analysis used in industry, and sufficient information was obtained. It is very important to evaluate and to follow up the process using periodical controls with the help of the devices which use quality control material. In conclusion, process capability analysis can be used in calibration of the equipment with the use of follow-up and periodical controls for shorter time intervals, and accordingly high quality results can be reached.

5. REFERENCES

1. Silverstein MD. An approach to medical errors and patient safety in laboratory sciences, a White paper. Quality Institute Conference;13-15 April 2003; Atlanta, USA: 2003.pp. 1-23.
2. Westgard JO, Groth T. Design and evaluation of statistical control procedures: applications of a computer "quality control simulator" program. Clin Chem 1981; 27(9): 1536-45.
3. Westgard JO, Petersen PH, Wiebe DA. Laboratory process specifications for assuring quality in the U.S. National Cholesterol Education Program. Clin Chem 1991; 37(5): 656-661.
4. Goris N, De Clercq K. Quality assurance/quality control of foot and mouth disease solid phase competition enzyme-linked immune sorbent assay-Part II. Quality control: comparison of two charting methods to monitor assay performance. Rev Sci Tech 2005; 24(3): 1005-1116.
5. El-Haik B, Roy DM. Service Design for Six Sigma. USA: John Wiley & Sons Press; 2005.
6. Bass I. Six Sigma Statistics with Excel and Minitab. USA: Mc-Graw-Hill Comp; 2007.
7. Taghizadegan S. Essentials of Lean Six Sigma. USA: Elsevier Press; 2006.
8. Adekeye, K. (2013). Process capability indices based on median absolute deviation. *International Journal of Applied Science and Technology*. Vol. 3 No. 4., 43-48.
9. Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. Clinical chemistry: principles, procedures, correlations. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
10. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz, fundamentals of Clinical Chemistry. 6th ed. Philadelphia, USA;2007.

11. Montgomery, D. C., 2013, *Introduction to Statistical Quality Control*, 7th ed., Wiley, Hoboken.
12. Westgard JO, Burnett RW. Precision requirements for cost-effective operation of analytical processes. *Clin Chem* 1990; 36(9): 1629-1632.
13. Wadsworth HM, Stephens K, Godfrey AB. *Modern Methods for Quality Control and Improvement*. New York: John Wiley & Sons Inc; 1986.
14. Ryan TP. *Statistical Methods for Quality Improvement*. New York: John Wiley & Sons Inc; 1989.
15. Thompson JR, Koronacki J. *Statistical Process Control*. 2nd ed. USA: Chapman & Hall Pres; 2002.
16. Kotz, S., & Johnson, N. (2002). Process capability indices – A review 1992–2000. *Journal of Quality Technology*, 34, 2–19.
17. Steiner S, Abraham B, MacKay J. *Understanding process capability indices*. Waterloo, Ontario 1997.



Opiooid Reseptörler

Dr. Öğretim Üyesi Akar Karakoç

Atatürk Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

Özet: Mevcut araştırmanın amacı, güncel bilgiler ışığında, opiooid reseptörler hakkında bilgi vermektir. Opiooid reseptörler (OR), opiooidlerden gelen sinyalleri ileten, bunların etkisine aracılık eden reseptörlerdir. Bu OR'ler, mu opiooid reseptörü (MOR), kappa reseptörü (KOR), delta reseptörü (DOR), nosisepsiyon reseptörü (NOR) ve zeta reseptörü (ZOR) olmak üzere 5 çeşittir. Ancak bunların alt tipleri de mevcuttur. Opiooid reseptörlere bağlanan iki çeşit ligand vardır: Endojen (endorfin, enkefalin, dinorfin vb) ve eksojen (morfin vb) opiooidler. Opiooid reseptörler, hücre içi G proteinlerine bağlanarak sinyal ileten ve membranı yedi kez kateden protein domeinleri içeren integral membran peptitleridir (G-protein-coupled reseptör= GPCR). Bu reseptörler aracılığıyla etkiler, bağımlılık, analjezi, ruh hali (anksiyete, stres ve depresyon) ve ödül, öfori, kabızlık, öksürme refleksi, sedasyon, solunum hızı, mide motilitesi, sindirim gibi durumlarla ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Opiooid Reseptörler, Endojen Opiooidler, G-Protein-Coupled Reseptörler

Opiooid Receptors

Abstract: The aim of the this research is to provide information about opiooid receptors in the light of current information. Opiooid receptors (ORs) are receptors that transmit signals from opiooids and mediate their action. These ORs divide into five types: mu opiooid receptor (MOR), kappa receptor (KOR), delta receptor (DOR), nociception receptor (NOR), and zeta receptor (ZOR). However, they also have subtypes. There are two types of ligands that bind to opiooid receptors: Endogenous (endorphin, encephalin, dynorphin, etc.) and exogenous (morphine, etc.) opiooids. Opiooid receptors are integral membrane peptides that transmit signals by binding to intracellular G proteins (G-protein-coupled receptor = GPCR) and contain seven membrane-spanning helices. The effects of these receptors are associated with addiction, analgesia, mood (anxiety, stress, and depression) and reward, euphoria, constipation, cough reflex, sedation, rate of respiration, gastric motility, digestion.

Keywords: Opiooid Receptors, Endogenous Opiooids, G-Protein-Coupled Receptors

1. GİRİŞ

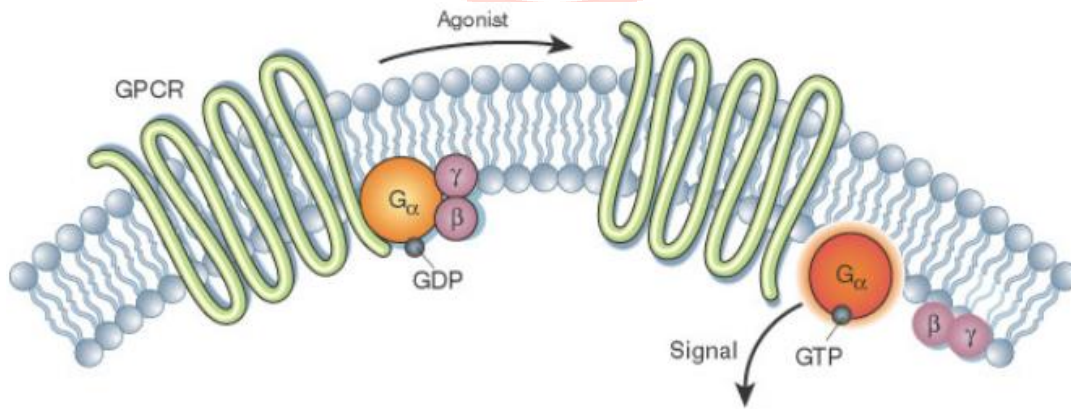
Opiooid reseptörler, opiooidlerden gelen sinyalleri ileten, bunların etkisine aracılık eden reseptörlerdir.¹⁻⁴ Peki opiooid nedir? Opiooid, afyondan (opium) elde edilen bir opiooid analjezik ilaç olan morfin ile benzer etkiler üreten maddelere verilen addır.^{1,3} Opiooid reseptörlere bağlanan iki çeşit opiooid sınıfı vardır: Endojen opiooidler ve eksojen opiooidler. Endojen opiooidler vücutta doğal olarak sentezlenebilen ligandlar (agonistler) iken (endorfin, enkefalin, dinorfin); eksojen opiooidler, morfin, eroin, fentanil gibi vücut tarafından sentezlenmeyen dışardan alınan maddelerdir. Endojen opiooidler peptit yapısında oldukları için bunlar daha çok endojen opiooid peptitler olarak anılırlar.¹⁻⁴ Opiooid peptitlerin N-terminalinin aynı aminoasit dizileri içerdiği ifade edilir (Tyr-Gly-Gly-Phe).³ Opiooid reseptörlere bağlanarak etki gösteren opiooid ilaçlar, başta ağrının giderilmesi olmak üzere ishal, öksürük, ameliyat sonrası ağrı, kanser vs tedavisinde sıklıkla kullanılır.¹⁻⁵

Opiooid ve reseptörleriyle ilgili olarak yeni araştırmaların hedefi, hem güçlü bir ağrı kesici etkisi olan hem de bağımlılık ve tolerans gibi yan etkiler oluşturmeyen yeni opiooidler ve/veya reseptör heterodimerleri keşfetmektir. Bunun için öncelikli olarak opiooid reseptörlerin etki mekanizmasının iyi

anlaşılması gerekmektedir.¹⁻⁵ Bu araştırma ile güncel bilgiler ışığında, opioid reseptörler hakkında bilgi vermek amaçlanmaktadır.

2. OPIOİD RESEPTÖRLERİN YAPISI, G PROTEİNİ İLE İLİŞKİSİ VE ETKİ MEKANİZMASI

Opioid Reseptörleri ve G Proteinini: Opioid reseptörler G protein-coupled reseptörler (GPCR) sınıfındandır. GPCRler, hücre içi G proteinlerine bağlanarak sinyal ileten ve membranı yedi kez kateden (7-TM) integral membran proteinleridir (Şekil 1). Yüzlerce çeşit GPCR olduğu dolayısıyla çok sayıda ilacın GPCR'lere bağlanarak etki gösterdiği tahmin edilmektedir. Bu reseptörlerin etkisine aracılık eden G proteinleri heterotrimerik yapıda olup alfa (α) beta (β) gama (γ) şeklinde üç subunit içerirler. Reseptör inaktifken (agonist bağlı değilken) G proteinini heterotrimer yapıdadır ($\alpha\beta\gamma$ alt birimler bir aradadır) ve bu halde α alt birimine GDP molekülü bağlıdır. Agonistin reseptöre bağlanması bir konformasyonel değişikliğe neden olur ve α birimine bağlı GDP, GTP ile yer değiştirir. Bu durum G proteinin, bir α -alt birimine (GTP bağlı) ve bir $\beta\gamma$ dimerine ayrışmasına neden olur (Şekil 1). Birkaç farklı $G\alpha$ subuniti vardır: $G_{\alpha s}$ (Gs, uyarıcı), $G_{\alpha i/o}$ (Gi, inhibe edici), $G_{\alpha q/11}$ ve $G_{\alpha 12/13}$. Gs tipi bir G proteinine bağlanarak etki gösteren reseptörler, cAMP üreten adenilat siklaz enzimini aktive etmeleri nedeniyle uyarıcıdır. Gi proteinleri inhibe edicidirler ve dolayısıyla adenilat siklazı inhibe ederler.¹⁻⁵

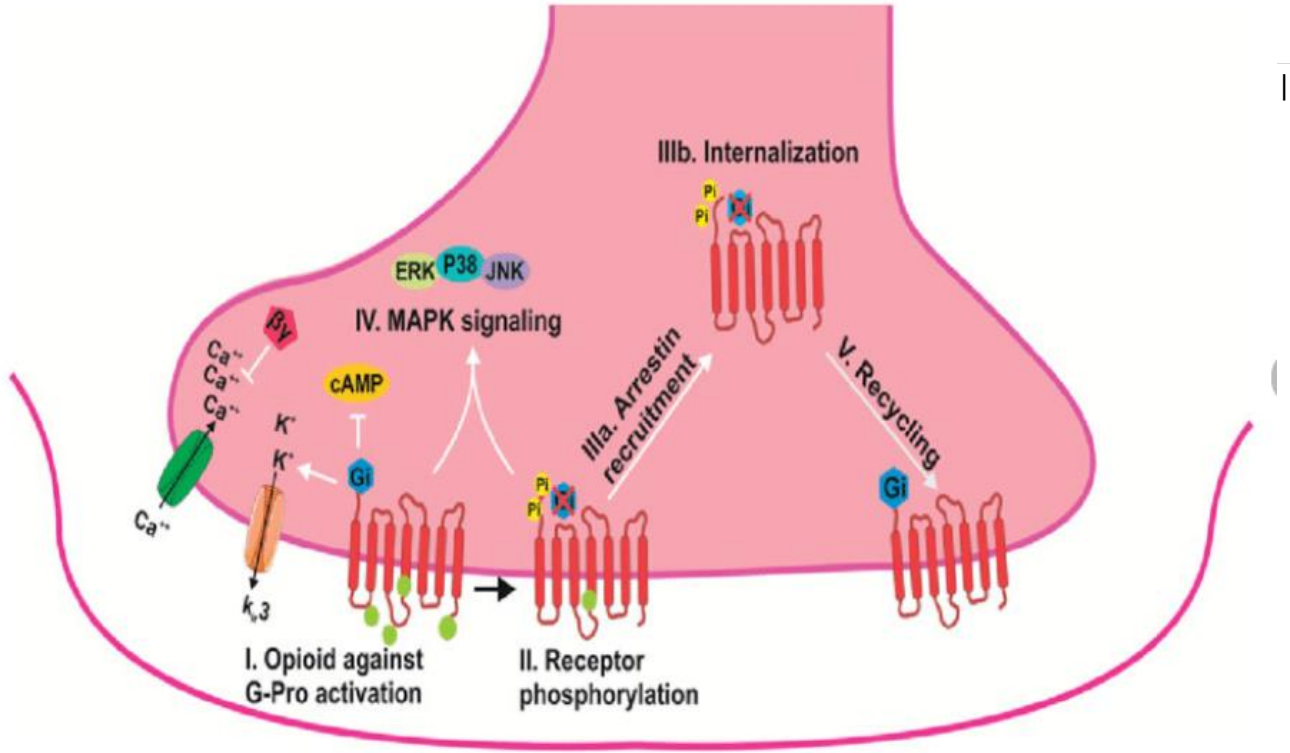


Şekil 1: GPCR'lerin yapısı ve G proteini ile ilişkisi⁶

Opioid Reseptörlerin Etki Mekanizması: Opioid reseptörlerin, $G_{\alpha i/o}$ tipi G proteinlerine bağlanarak yani adenilat siklazı inhibe ederek etki gösterdikleri bildirilmektedir. Agonistin (opioidin) reseptöre bağlanması bir konformasyonel değişikliğe neden olur ve $\alpha i/o$ birimine bağlı GDP, GTP ile yer değiştirir (Şekil 2). Bu durum G proteinin, bir $\alpha i/o$ alt birimine (GTP bağlı) ve bir $\beta\gamma$ dimerine ayrışmasına neden olur. Ayrılan $\alpha i/o$ alt birimi adenilat siklazı inhibe ederken $\beta\gamma$ dimeri çeşitli iyon kanallarına bağlanarak kanalları aktive ya da inaktive ederler. $\alpha i/o$ alt birimine bağlı GTP hidroliz olana kadar uyarı devam eder. GTP'nin hidroliz olması $\alpha\beta\gamma$ alt birimlerinin yeniden birleşmesine ve sonunda etkinin sona ermesine neden olur. Adenilat siklazın G- $\alpha i/o$ tarafından inhibisyonu, cAMP üretimini önlerken nöronal sinapslarda, opioidler, presinaptik ve postsinaptik kavşakta hem inhibe edici hem de uyarıcı etki ile çalışır. Opioidlerin bağlanması ile G proteininden ayrılan $\beta\gamma$ dimeri GIRK veya Kir olarak kısaltılan potasyum iyon kanalı tiplerini de etkiler. Bu kanal tiplerinden GIRK 2 (Kir3.2) sinir sisteminde bol miktarda bulunur ve bunların opioidler tarafından aktivasyonları, dışa doğru artan K^+ akımı yoluyla nöronların hiperpolarizasyonuna yol açar. Ayrıca $\beta\gamma$ dimerinin presinaptik nöronlarda N tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarıyla olan etkileşimi, kanalın inhibisyonu ile sonuçlanır ve böylece Ca^{2+} akışı engellenerek nörotransmitterlerin sinaptik boşluğa salgılanması bloke edilir.¹⁻⁵

Opioid agonistler ile bağlanıp etkisini gösterdikten sonra, opioid reseptörler, G protein kinazlar (GPK) kullanılarak fosforile edilir. Fosforile olan reseptörlere beta-arrestinler (beta arrestin 2) bağlanır ki bu internalizasyon olarak adlandırılan (= hücre zarının reseptörle kaplı kısmının içe alınması) klatriin kaplı çukurların oluşmasını tetikler ve G proteini aktivasyonunu sonlandırır (Şekil 2). Internalizasyon ile reseptörler ya plazma zarına geri gönderilir ya da lizozomlarda parçalanacakları endozomlara

aktarırlar. Kronik opioid uygulanması durumunda da internalizasyon ile reseptörler hücre içine alınarak uyarı sonlandırılır ve bu durum reseptör desensitizasyonu (duyarsızlaştırma) olarak ifade edilir.¹⁻⁵



Şekil 2: Opioid Reseptörlerin Etki Mekanizması⁷

3. OPIOİD RESEPTÖR TİPLERİ ve ETKİLERİ

Opioid reseptörler 5 çeşittir. Ancak bunların bazılarının alt tipleri de mevcuttur. Opioid reseptörlere bağlanarak etki gösteren opioid ilaçlar, ağrının giderilmesi başta olmak üzere ishal, öksürük, ameliyat sonrası ağrı ve kanser tedavisinde sıklıkla kullanılır. Genel olarak analjezik etkilerinden dolayı ağrı kesici olarak kullanılsa da opioidler, solunum baskılanması, kabızlık ve en önemlisi bağımlılık gibi yan etkilere sahiptirler. Opioid reseptörler aracılığıyla meydana gelen diğer etkiler, bağımlılık, ruh hali (anksiyete, stres ve depresyon) ve ödül, öfori, öksürme refleksi, sedasyon, solunum hızı, mide motilitesi, sindirim gibi durumlarla ilişkilidir.

Mu (μ) opioid reseptörü (MOR): Ligandları, beta-endorfin, endomorfın 1 ve 2'dir. Mu 1, 2, 3 şeklinde üç tane alt tipi vardır. Bunlar, analjezi ve bağımlılıktan sorumludur (mu 1). Öfori, bağımlılık, solunum depresyonu, miyoz, azalmış sindirim sistemi hareketliliği ile kabızlıkta etkilidirler (Mu 2) ve vazodilatasyona neden olurlar (Mu 3).

Kappa (κ) reseptörü (KOR): Ligandları, dinorfin A ve B'dir. Analjezi, diürez ve disfori üzerinde etkili. Alt tipleri: kappa 1, kappa 2, kappa 3.

Delta reseptörü (DOR): Ligandları, enkefalinlerdir. Analjezide ve mide motilitesinin azalmasında görev alır. Alt tipleri iki tanedir: Delta 1 ve delta 2.

Nosisepsiyon reseptörü (NOR): Bu reseptörler opioid reseptörü benzeri-1 (ORL1) olarak da adlandırılırlar. Ligand: nosiseptin/orfanin FQ. Analjezi ve hiperanaljeziye (konsantrasyon bağımlı) neden olur.

Zeta reseptörü (ZOR): Çeşitli normal ve tümörojenik doku ve hücrelerde gelişimsel olayları düzenledikleri bildirilmektedir.

Sinir sistemi, yüksek konsantrasyonda opioid reseptörleri içermekte olup bir opioid agonisti tarafından

MOR aktivasyonu, inhibitör nöronları uyarır. Ekzojen olarak uygulanan opioidler, hem dorsal boynuzdaki substantia gelatinosa'nın doğrudan inhibisyonu hem de periferik afferent sinirler yoluyla analjeziye neden olur. Opioidler, yukarıda reseptörlerin etki mekanizması bölümünde de anlatıldığı gibi adenilat siklazı inhibe ederek hücre içi cAMP seviyelerini azaltırlar. Ayrıca iyon kanallarından, potasyum kanallarını açarak ve kalsiyum kanallarının açılmasını engelleyerek analjezik özellikler gösterirler. Bu durum, azalmış nöronal uyarılabilirliğe ve ağrı nörotransmitterlerinin salınmasında azalmaya neden olarak analjezik etki oluşturur. MOR, norepinefrin (NE) salgılanmasının inhibisyonu yoluyla NE salınımı ile karakterize edilen stresli durumu hafifletir. Limbik sistemde yüksek miktardaki MOR yoğunluğu ruh halini düzenler ve anksiyete ile depresyon gibi duygu durum bozukluklarına iyi gelir. Opioidlerin ürettiği ödüllendirici etkilerden dopamin sorumlu tutulmaktadır. MOR stimülasyonu, GABA sekresyonunu baskılayarak dopamin salınımına neden olur ve bu da opioid kullanımını pekiştirir.¹⁻⁵ İlaveten, süte opioid agonist aktiviteli peptitler (kazomorfin, alfa/beta laktomorfinler vb.) olduğu bildirilmekte ve süten yatıştırıcı etkilerinden bu peptitler sorumlu tutulmaktadır.⁸

4. OPIOİD RESEPTÖR ARACILI YAN ETKİLER

OR'ler solunum depresyonu, kabızlık, ortostatik hipotansiyon ve senkop, endokrin anormallikler, uygunsuz ADH salgısı sendromu, bağışıklık disfonksiyonu, tolerans ve bağımlılık gibi yan etkilere sahip olup uykuda ve ruh halinde değişikliklere neden olur.¹⁻⁵

Solunum Depresyonu: Solunum merkezinde ve akciğerlerin mekanoreseptörlerinde bol miktarda bulunan bu reseptörlerin uyarılması, düzensiz ve yavaş solunuma yol açar ve sonunda hiperkapni ve hipoksi meydana gelir.

Kabızlık: Agonistlerin opioid reseptörleri uyarması, asetilkolinin (ACh) inhibisyonu yoluyla ve inhibitör motor nöronlardan pürin ve nitrik oksit salınımını kısmen inhibe ederek bağırsak motilitesinin yavaşlamasına neden olur. Ayrıca, bunların uyarılması, klorür sekresyonunu azaltır, bu da lümen pasif su hareketini azaltır. Tüm bu durumlar, kabızlığın artmasına neden olan sertleşmiş dışkı gelişimine neden olur. Her ne kadar kabızlık burada yan etki olarak anılsa da ishal tedavisinin mekanizmasının temelini de bu durum oluşturur.

Ortostatik Hipotansiyon ve Senkop: Opioid reseptörlerin kalp dokusundaki aktivasyonları, hiperpolarizasyona ve vagus sinirinin aktivasyonuna yol açar. Bu değişiklikler, sonuçta hipotansiyona neden olan periferik vazodilatasyon ve bradikardi ile sonuçlanır. Periferik vazodilatasyon, sistemik histamin salınımı ile daha da şiddetlenir.

Endokrin Anormallikler: GnRH hormonunun inhibisyonu, östrojen ve testosteronda azalmaya yol açar. Bu durum, azalmış libido, kısırlık ve osteoporozu neden olur.

Uygunsuz ADH Salgısı Sendromu: Bazı kullanıcılarda artmış ADH salgınımıyla, idrarda azalma ve hiponatremi meydana gelir.

Bağışıklık Disfonksiyonu: Opioidler, doğal killer ve fagositler üzerinden bağışıklığın baskılanmasına ve yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur.

Uyku Değişiklikleri: Opioidler, hafif uyku süresini uzatır, derin ve REM uyku süresini azaltır.

Tolerans ve Bağımlılık: Kronik opioid kullanımının geri dönüşümsüz olarak (endojen opioid üretiminde azalmaya bağlı olarak) opioid sistemde işlev bozukluğuna yol açabilme eğilimi vardır. Endojen opioidlerin dış stres faktörlerine uygun şekilde tepki verememesine yol açan bu durumda, kullanıcılar, en sonunda, stres karşısında endojen opioid sistemi tarafından ortaya çıkan eylemi taklit edecek olan ekzojen opioid kullanımına yönelir. Bu, artan hiperaljezi, bağımlılık riskini artırır ve kontrol edilmediğinde sonunda bağımlılığa yol açar.¹⁻⁵

Bir ilacın belli bir miktarı belli bir etkiyi ortaya çıkarıp daha sonraki kullanımlarda aynı etkiyi oluşturmak için alınan ilaç miktarı gittikçe artırılıyorsa o ilaca karşı tolerans geliştirildiğinden bahsedilir. Tolerans, opioid bileşiklerde de rastlanan istenmeyen bir etkidir. Kronik opioid maruziyetinde MOR'un aşağı akış sinyal yollarından ve iyon kanallarından duyarsızlaştırılması ve ayrılmasının, tolerans gelişiminde önemli bir role sahip olabileceği bildirilmektedir.^{1-4,9}

5. SONUÇ

Opioid ve reseptörleriyle ilgili olarak yeni araştırmaların hedefi, hem güçlü bir ağrı kesici etkisi olan hem de bağımlılık ve tolerans gibi yan etkiler oluşturmeyen opioidler ve/veya reseptör heteromerleri keşfetmektir. Bunun için öncelikli olarak opioid reseptörlerin etki mekanizmasının anlaşılması gerekmektedir ki bu çalışma buna hizmet etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Dhaliwa A, Gupta M. Physiology, Opioid Receptor. StatPearls [Internet]. 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546642/#:~:text=Opioid%20Receptors%20are%20G%20protein,couple%20to%20intracellular%20G%20proteins>. Son indirme:12.03.2023.
2. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology*. 2011 (2013 edit); 115(6): 1363–1381.
3. Merrer JL, Becker JAJ, Befort K and Kieffer BL. Reward Processing by The Opioid System in The Brain. *Physiol Rev*. 2009; 89(4): 1379–1412.
4. Toubia T, Khalife T. The Endogenous Opioid System: Role and Dysfunction Caused by Opioid Therapy. *Clin Obstet Gynecol*. 2019 Mar;62(1):3-10.
5. Baydaş G. Endojen Opioid Reseptörlerin Dinamiğinin Araştırılması. İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. 2018.
6. <https://www.nature.com/scitable/topicpage/gpcr-14047471/> Son indirme:17.03.2023.
7. Leila Kafshdooz, Houman Kahroba, Tayebah Kafshdooz, Roghayeh Sheervalilou and Hojjat Pourfathi. Labour analgesia; Molecular Pathway and The Role of Nanocarriers: A Systematic Review. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019; 47(1):927-932.
8. Kınık Ö, Gürsoy O. Süt Proteinleri Kaynaklı Biyoaktif Peptitler. *Mühendislik Bilimleri Dergisi*. 2002; 8 (2): 195-203.
9. Zhou J, Ma R, Jin Y, Fang J, Du J, Shao X ve diğerleri Yi Liang Jianqiao Fang Molecular Mechanisms of Opioid Tolerance: From Opioid Receptors to Inflammatory Mediators (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021; 22: 1004.

İlaç Kesimi Yapılan Epilepsi Hastalarında Relaps Risk Faktörlerinin Araştırılması

**Dr. Didem Öz¹, Dr. Özlem Akdoğan², Dr. Nurhak Demir³, Dr. Taha Aslan¹,
Prof.Dr. İbrahim Öztura¹, Prof.Dr. Barış Baklan¹**

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji

² İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji

³ Yakın Doğu Üniversitesi Nöroloji

*Corresponding author: Didem Öz

Özet: Antiepileptik tedavi altındaki hastaların %70'i remisyona girdiği bilinmektedir ve çocuklarda 1-2 yıl, erişkinlerde 2-5 yıl nöbetsizlik sonrası ilaç kesimi düşünülmektedir. Ancak her 3 hastadan 1'inde ilaç kesimi sonrası ilk 2 yıl içinde relaps görüldüğü bilinmektedir. Beyin görüntüleme bulgusu, EEG'de patolojik aktivite ve parsiyel nöbetler gibi risk faktörleri belirlenmiştir. Erken başlangıçlı epilepsi ve idiyopatik epilepside ise prognozun iyi olduğu ve nöbet rekürrensının daha düşük olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, relaps olan hastaların hasta ve hastalık özellikleri ile remisyon/relaps süreleri arasındaki ilişki ve relaps hızını etkileyen faktörler incelenmiştir. Ayrıca remisyon süresini etkileyen faktörler ile relaps sonrası başlanan tedavinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. 6000 epilepsi hastası retrospektif olarak incelenmiş ve ilaç kesimi sonrası poliklinikte en az bir yıl izlenerek relaps gelişimi gözlenen 244 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Poliklinikte düzenli takip edilen ve ilaç kesimi sonrası relaps gelişen hastalar değerlendirilmiştir. Remisyon süresi ile relaps süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış ve remisyon süresi uzadıkça daha erken relaps görüldüğü gözlenmiştir. Nöbet başlangıç yaşı, cinsiyet, hastalık süresi, EEG bulgusu ve aile öyküsü ile remisyon/relaps süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak nöbet tipinin sayısı ve kesilen tedavi ile relaps süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Nokturnal nöbet, otomatizma ve aura varlığında daha geç remisyon ve erken relaps görülmüştür, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle, ilaç kesimi sırasında özellikle nöbet sıklığı ve remisyon süresi değerlendirilmesi gereken etkenlerdir. Tedavinin planlanmasında hastadan alınan anamnez dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Relaps, Anti-Epileptik İlaç

Introduction and Aim:

Epilepsy is a clinical condition characterized by chronic, recurrent, and unprovoked seizures [1, 2]. It is known that approximately 70% of patients achieve remission under appropriate antiepileptic treatment [3]. In children, medication withdrawal is considered after 1-2 years of seizure-free period, and in adults, after 2-5 years. However, relapse is observed in 1 out of 3 patients within the first 2 years after medication withdrawal. The decision of whether antiepileptic treatment can be discontinued in seizure-free patients and, if so, when and how, is still an unresolved issue. In addition to a number of features that need to be clarified, the need for careful evaluation of the benefits and risks of treatment discontinuation prior to making a decision makes the issue more complex [5-8]. In studies on this subject, some risk factors have been identified, including the presence of brain imaging findings, pathological activity in EEG, and partial seizures. It is known that the prognosis is good in early-onset epilepsy and idiopathic epilepsy, and seizure recurrence is lower [9]. Considering the benefits [8] and risks [6] of continuing antiepileptic treatment, medication withdrawal after a long period of remission is an important task and a difficult decision for clinicians.

In this study, we first investigated the relationship between patient and disease characteristics and remission/relapse periods in cases where relapse developed, and the factors affecting the rate of relapse. Second, we aimed to evaluate the factors affecting remission period.

Methods:

In our study, 6000 epilepsy patients were retrospectively analyzed, and 244 patients who were followed up for at least one year in the outpatient clinic after medication withdrawal and observed to have relapse were included in the study. Patients who were followed up for less than one year after medication withdrawal or reduction were excluded from the study.

In patients, at least two non-provoked recurrent seizures after medication withdrawal or reduction were considered as relapse. The presence of EEG pathology was not investigated in terms of relapse, and the seizure history was primarily taken into account. For patients with missing information in the file and computer records, some history characteristics were verified by phone.

Results:

Patients who were regularly followed up in the outpatient clinic and observed to have relapse after medication withdrawal were evaluated, and cases that were discontinued from follow-up were not included in the study. Of the 244 patients who were followed up for at least one year after treatment change, 86.1% (210) experienced relapse after medication withdrawal and 13.9% (34) experienced relapse during medication reduction. The mean follow-up period of these patients at the Dokuz Eylul University Epilepsy Clinic was calculated as 13.1 ± 4.85 (4-24) years. The mean duration of treatment received by patients before medication withdrawal was found to be 6 ± 6.17 (0-31) years. The mean age of onset of seizures in patients was found to be 21.6 ± 16.55 (1-73) years (Table 1).

Table-1: General characteristics of the patient and the disease

	Range	Average
Age	10-95	$43,7 \pm 15,41$
Follow-up Time	4-24 yıl	$13,1 \pm 4,85$
Duration of Treatment	0-31 yıl	$6 \pm 6,17$
Seizure Onset Age	1-73	$21,6 \pm 16,55$

The study grouped the treatments received by patients at the time of achieving remission as monotherapy and polytherapy. It was observed that 83% (204) of patients received monotherapy and 16.4% (40) received polytherapy. It was found that patients receiving polytherapy entered remission later and had earlier relapses. This could be attributed to inappropriate early monotherapy, inappropriate polytherapy, or resistant epilepsy.

The period from the start of treatment until seizure freedom was achieved was defined as the remission period. During analysis, the remission period was converted into months and years. The mean remission period was found to be 2.5 ± 2.88 (0.1-15) years (Table 2).

Table-2: Distribution of variables associated with Remission and Relapse

	Range	Average
Remission Period Years	0,1-15	$2,5 \pm 2,88$
Seizure Free Years	0,1-21	$4,1 \pm 4,32$
Treatment Termination Age	3-74	$27,6 \pm 15,68$

	Range	Average
Relapse time while treatment is tapered	0,1-10	1,5 ± 2,4
Relapse time after treatment discontinuation	0,1-12	1,96 ± 2,52
Number of Relapses	1-3	1,07 ± 0,26

No significant relationship was found between the remission period and the relapse period, and it was observed that earlier relapses occurred as the remission period increased. When the remission period was divided into two groups, those who achieved remission within two years and those who achieved remission after two years, it was found that the relapse period was longer after reducing treatment and discontinuing treatment in cases where remission was achieved within two years. As expected, the relapse periods were shorter in cases where remission was achieved after two years, and the difference between the two groups was statistically significant ($p=0.03$) (Table 3).

Table-3: Relationship between remission time and relapse times

	Relapse time while treatment is tapered	Relapse time after treatment discontinuation
0-2 years remission	19,53 ± 29,6	26,51 ± 33,1
Remission over 2 years	18,7 ± 28,9	18,32 ± 22,2

There was no significant relationship between the remission/relapse period and the age at onset of seizures, gender, disease duration, EEG findings, or family history. However, there was a significant relationship between the number of seizure types and the duration of treatment interruption and the relapse period. Although a later remission and earlier relapse were observed in the presence of nocturnal seizures, automatisms, and aura, there was no statistically significant difference.

Discussion:

A patient with recurring non-provoked seizures who was diagnosed with epilepsy during clinical follow-up raises the questions "When should we start medication?" and "When should we stop treatment?" These questions, which still have no definite answers and are interpreted differently depending on the clinician and the patient, have encouraged prospective and retrospective studies in this field in recent years.

In this study, 244 patients who were followed regularly for at least one year after drug discontinuation or reduction and who were confirmed to have developed recurring non-provoked seizures or relapse during follow-up were retrospectively investigated.

When all types of epilepsy were considered together, the remission rate was assumed to be 47% with the first drug, 13% with the second (monotherapy), and increased by 5% with each additional drug, resulting in a 65% chance of remission with monotherapy [3]. Randomized controlled trials showing the superiority of polytherapy over monotherapy have not yielded positive results [11]. In our study, it was found that 83% (204) of relapsing patients received monotherapy and 16.4% (40) received polytherapy, although it was not statistically significant. It was observed that patients receiving monotherapy entered remission earlier and relapsed earlier, while patients receiving polytherapy entered remission later, which was thought to be due to the appropriate selection of initial monotherapy and unnecessary polytherapy during the transition phase.

The absence of seizures within the first 6 months after epilepsy diagnosis or the start of antiepileptic therapy and the continuation of seizure-free period is defined as early seizure-free period, while the

achievement of seizure-free period after 6 months is defined as delayed seizure-free period. Fluctuations in seizure-free and relapse periods are considered as fluctuating course, while the concept of resistance is mentioned in cases where seizure-free period could not be achieved for one year during any period [4]. The type of remission provides an idea about the prognosis of the disease [67]. In a prospective study conducted by Brodie et al., where 1098 newly diagnosed epilepsy patients were followed up for 26 years, 68% of the patients were found to be seizure-free and the seizure-free rate with monotherapy was 62%, and it was stated that seizure-free rate was higher in idiopathic epilepsies compared to symptomatic or unknown etiologies [4]. In the same study, it was found that remission was earlier in males than in females and there was no significant relationship between age of seizure onset and remission and seizure recurrence. In our study, it was observed that the majority of relapsing patients (83.2% or 203) had idiopathic epilepsy. When etiologies were compared, late remission and longer relapse periods were observed in the idiopathic group, which was different from the previous study. However, there was no statistically significant difference, and sufficient numbers were not found in the other types except for idiopathic epilepsy. Late remission in idiopathic epilepsies may be explained by difficulty in drug selection due to fewer features in unknown etiology and history. Similarly, in our study, there was no significant relationship between age of seizure onset and remission and relapse periods.

Schiller and colleagues conducted a prospective study of 256 epileptic patients who had been seizure-free for at least one year under antiepileptic treatment and were followed up for at least 2 years to investigate seizure relapse and development of drug-resistant epilepsy. It was observed that as the disease duration increased and the number of medications used increased, the relapse rate also increased. The number of ineffective antiepileptic treatments in the treatment history was found to be significantly associated with seizure relapse. However, no significant relationship was found between disease duration, pre-remission seizure frequency, age, gender, epilepsy type (partial/generalized), etiology, EEG findings, and relapse. Although medication withdrawal was not performed in this study, it provides insights into relapse risk factors. In our study, although later remission was observed in patients receiving polytherapy, there was no significant relationship between the number of treatments and relapse duration [12]. Similarly, no significant relationship was found between age, gender, disease duration, etiology, EEG findings, and remission and relapse durations.

In a prospective study where 174 female and 178 male patients were followed under antiepileptic monotherapy, the remission rate was found to be 56.3% in the 2nd year after treatment initiation, while the remission rates in the 3rd, 5th, and 10th years were 62.6%, 69.4%, and 79.5%, respectively [14]. In patients who were prospectively followed for at least 5 years after being seizure-free, the remission rate was determined as 70% in the 20th year after diagnosis. In the same study, it was observed that the remission rate was higher in patients diagnosed before the age of 10 with generalized seizures [10]. In our study, the mean remission period of the patients was calculated as 2.5 ± 2.88 (0.1-15) years, and similarly, it was observed that 65.6% of the patients achieved remission in the first 2 years. In our study, no significant relationship was found between the age of seizure onset and remission and relapse periods. This can be attributed to the non-normal distribution of the age of seizure onset in the patients included in the study.

In another study examining the risk factors associated with discontinuation of antiepileptic drugs in 82 patients with childhood onset cryptogenic focal epilepsy, the relapse rate was found to be 9.8% among patients who had at least 3 years of seizure-free period prior to drug discontinuation and no epileptic activity on EEG recorded before drug discontinuation. When the risk factors associated with relapse were evaluated, it was determined that the onset of epilepsy before the age of 5, presence of 5 or more seizures before seizure control, onset of antiepileptic drugs at the age of 15 or later, and a period of 5 years or longer between the onset of antiepileptic drugs and seizure control were independent risk factors [15]. In our study, a significant relationship was found between remission period and relapse period, but it was thought that the age of seizure onset did not have an effect on relapse rate.

Conclusion:

In 70% of epilepsy patients, seizure control can be achieved with appropriate antiepileptic therapy. Studies have shown that 1 out of every 3 patients who have their medication discontinued experience

relapse within the first 2 years. Our study results indicate that medication discontinuation may be considered after a 2-year seizure-free period, taking into account seizure characteristics, and there is not enough evidence regarding the benefits of continuing treatment. As emphasized in our study, the duration of remission is a crucial indicator of a patient's prognosis. In addition, patients receiving polytherapy had longer remission periods and shorter relapse periods. This situation may be related to incorrect initial monotherapy or unnecessary polytherapy.

During medication discontinuation, seizure diversity and remission duration are factors that must be carefully evaluated. Patients must be regularly monitored after medication discontinuation, and seizure characteristics that may suggest relapse must be questioned. Despite advances in technology, epilepsy remains a clinical diagnosis. Therefore, detailed medical history obtained from the patient should be the most valuable guide in the planning, continuation, and discontinuation stages of treatment.

References

1. Browne, T.R. and G.L. Holmes, *Epilepsy*. N Engl J Med, 2001. **344**(15): p. 1145-51.
2. Duncan, J.S., et al., *Adult epilepsy*. Lancet, 2006. **367**(9516): p. 1087-100.
3. Kwan, P. and M.J. Brodie, *Early identification of refractory epilepsy*. N Engl J Med, 2000. **342**(5): p. 314-9.
4. Brodie, M.J., *Novel trial designs for monotherapy*. Epileptic Disord, 2012. **14**(2): p. 132-7.
5. Specchio, L.M. and E. Beghi, *Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients?* CNS Drugs, 2004. **18**(4): p. 201-12.
6. Schmidt, D., *AED discontinuation may be dangerous for seizure-free patients*. J Neural Transm, 2011. **118**(2): p. 183-6.
7. Hixson, J.D., *Stopping antiepileptic drugs: when and why?* Curr Treat Options Neurol, 2010. **12**(5): p. 434-42.
8. Beghi, E., *AED discontinuation may not be dangerous in seizure-free patients*. J Neural Transm, 2011. **118**(2): p. 187-91.
9. So, N.K., *Recurrence, remission, and relapse of seizures*. Cleve Clin J Med, 1993. **60**(6): p. 439-44.
10. Annegers, J.F., W.A. Hauser, and L.R. Elveback, *Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy*. Epilepsia, 1979. **20**(6): p. 729-37.
11. Beghi, E., et al., *Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy*. Epilepsia, 2013. **54 Suppl 7**: p. 2-12.
12. Schiller, Y., *Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission*. Arch Neurol, 2009. **66**(10): p. 1233-9.
13. Callaghan, B.C., et al., *Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy*. Ann Neurol, 2007. **62**(4): p. 382-9.
14. Del Felice, A., et al., *Early versus late remission in a cohort of patients with newly diagnosed epilepsy*. Epilepsia, 2010. **51**(1): p. 37-42.
15. Ohta, H., et al., *Prognosis after withdrawal of antiepileptic drugs in childhood-onset cryptogenic localization-related epilepsies*. Brain Dev, 2004. **26**(1): p. 19-25.

Ayakkabı İçi Mikrobiyal Yük ve Küf Çeşitliliğinin Belirlenmesi

Dr. Öğretim Üyesi Gülçin Özcan Ateş¹, Öğr. Gör. Sezen Uyanık¹, Araştırmacı Mehmet Uyanık²

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi

*Corresponding author: Gülçin Özcan Ateş

Özet: Ayakkabılar sürekli olarak dış ortamla temas halinde olması nedeniyle kontaminasyona açıktır. Dolayısıyla hem patojen hem de patojen olmayan mikroorganizmaların yayılmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda 18-25 yaş arası 16 genç bireyin ayakkabı içerisindeki mikrobiyal yük belirlenmiş ve çeşitli faktörlerin mikrobiyal yüke olan etkisi değerlendirilmiştir. 16 çift ayakkabı iç yüzeyinden swab ile örnek alınmış, alınan örnekler toplam aerobik mezofilik bakteri sayımı için Plate Count Agar (PCA) ve küf maya sayımı için Dichloran Rose Bengal Chloramphenicol Agar (DRBC) ve Chloramphenicol içeren Saboroud Dextrose Agar (SCAF) besiyerlerine ekimleri gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak bakteriyel yükün 5 katılımcıda >1000 KOB üzerinde olduğu belirlenirken, bir katılımcıda ise bakteriyel yük tespit edilememiştir. On katılımcıda ise bakteriyel yükün 12.50 ± 5.50 ile 248.50 ± 19.50 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Küf yükünün ise DRBC besiyerinde 3.50 ± 0.50 ile 86.00 ± 28.00 KOB arasında, SCAF besiyerinde ise 2.50 ± 0.50 ile 65.50 ± 18.50 KOB arasında değiştiği belirlendi. Mikrobiyal yükü etkileyebilecek faktörlerin ise bakteriyel ve fungal yük üzerinde istatistiksel farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir. DRBC ve SCAF besiyerinden koloni morfolojisi dikkate alınarak alınan 87 izolattan 76 tanesi cins düzeyinde tanımlanmıştır. Ayakkabıların iç yüzeyinde Acremonium, Aspergillus, Alternaria, Cladosporium, Conidiobolus, Fusarium, Lomentospora, Penicillium, Sporotrichum ve Trichophyton cinsleri belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ayakkabı, Bakteriyel Yük, Küf Yüğü, Küf Çeşitliliği

Determination of Microbial Load and Microfungus Diversity in Shoes

Abstract: Since shoes are in constant contact with the external environment, they are open to microbial contamination. Thus, it can cause the spread of both pathogenic and non-pathogenic microorganisms. Therefore, in our study, the microbial load in the shoes of 16 young individuals aged 18-25 was determined, and the effect of various factors on the microbial load was evaluated. Samples were taken from the inner surface of 16 pairs of shoes by swab, and the samples were cultivated on Plate Count Agar (PCA) for total aerobic mesophilic bacteria count and on Saboroud Dextrose Agar (SCAF) media containing Chloramphenicol and Dichloran Rose Bengal Chloramphenicol Agar (DRBC) for mould yeast count. As a result, it was determined that the bacterial load was >1000 CFU in 5 participants, while bacterial load could not be detected in one participant. In ten participants, it was determined that the bacterial load ranged between 12.50 ± 5.50 and 248.50 ± 19.50 CFU. It was determined that the mould load ranged between 3.50 ± 0.50 and 86.00 ± 28.00 CFU in the DRBC medium and between 2.50 ± 0.50 and 65.50 ± 18.50 CFU in SCAF medium. It was determined that the factors affecting the microbial load did not create a statistical difference in bacterial and fungal load. Considering the colony morphology from DRBC and SCAF medium, 76 of 87 isolates were identified at the genus level. Acremonium, Aspergillus, Alternaria, Cladosporium, Conidiobolus, Fusarium, Lomentospora, Penicillium, Sporotrichum and Trichophyton genera were determined on the inner surface of the shoes.

Keywords: Shoes, Bacterial Load, Mold Load, Mold Diversity

1. GİRİŞ

Ayakkabı; ayağı koruyan ve stabilitesini sağlayan, şok emme ve zeminle olan sürtünmeyi artırma özelliklerine sahip bir araçtır.^{1,2} Ayakkabıların ayak yapısına uygunluğu oldukça önemli olup, uygun olmayan ayakkabılar akut ve kronik ayak ağrısı, ayak biyomekaniğinin bozulması ve çeşitli ayak deformitesine sebep olmaktadır.^{2,3} Bununla birlikte uygun ayakkabı seçimi yapılmadığında kişilerin postürünü, yürüyüş ahengini bozduğu, ayakkabının sıkması ve vurmasına bağlı olarak acılar ve ağrılara sebep olduğu görülmektedir. Dolayısıyla kullanılan ayakkabılar kişilerin kas ve iskelet sistemini etkileyen önemli bir faktördür.^{2,4}

Ayakkabıda kullanılan hammadde, yapıştırıcı maddeler ve ayakkabı kalıbının uygunluğu fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik yönden insan vücudunu ve ayak sağlığını etkilemektedir. Fiziksel açıdan şekil bozukluğuna, kimyasal açıdan ise kullanılan malzeme kişilerde alerjilere sebep olabilmektedir. Mikrobiyolojik açıdan ise farklı tipteki mikroorganizmaların insan vücuduna özellikle ayak derisine ve tırnaklara (dermatofit) geçişine neden olabilmektedir.^{2,4,5-11}

Ayakkabılar sürekli olarak dış ortamla temas halinde olması nedeniyle kontaminasyona açıktır. Dolayısıyla hem patojen hem de patojen olmayan mikroorganizmaların yayılmasına neden olabilmektedir.² Bu nedenle çalışmada 18-25 yaş arası bireylerin ayakkabı içerisindeki mikrobiyal yüklerinin belirlenmesi ve ayakkabı içerisindeki mikrobiyal yükü etkileyebilecek faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

Kesitsel türde tanımlayıcı çalışmadır. Çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Çanakkale Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda eğitim-öğretim gören öğrenciler ile yapılmıştır. Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Etik Kurulun'undan 28.07.2022 tarih ve 14/01 sayılı karar ile etik kurul onayı ve ilgili kurumdan 03.08.2022 tarihinde kurum izni alınmıştır. Çalışma 26/01/2023 tarihinde araştırmaya katılmayı kabul eden ve aydınlatılmış onam formu imzalayan 16 öğrenci ile gerçekleştirilmiştir.

Katılımcılara, literatürdeki bilgiler ışığında hazırlanan “34 sorudan oluşan bilgi formu” uygulanmıştır. Sonrasında katılımcıların ayakkabı iç yüzeyinden mikrobiyolojik örnekleme gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla Stuart taşıma besiyeri içeren swablar ile hem sağ hem de sol ayakkabı için iç yüzeyinden toplam 1 dk süre olacak şekilde aseptik koşullarda örnek alınmıştır. Her katılımcıdan alınan örnekler toplam aerobik mezofilik bakteri (TAMB) sayısı için Plate Count Agar (PCA) ve küf maya sayımı için Dichloran Rose Bengal Chloramphenicol Agar (DRBC) ve Chloramphenicol içeren Sabouraud Dextrose Agar (SCAF) besiyerlerine ekimleri gerçekleştirilmiştir. PCA besiyeri 36±2°C'de 24±2 saat, DRBC ve SCAF besiyerleri ise 25±1°C'de 3-5 gün inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası sayımlar gerçekleştirilmiştir. DRBC ve SCAF besiyerlerinde gelişen küf kolonilerden farklı koloni morfolojisine sahip olanlar üç nokta ekimi ile Potato Dextrose Agar (PDA) besiyerine ekilmiş ve 7-14 gün inkübasyondan sonra spor ve koloni yapısı dikkate alınarak Pitt ve Hocking, (2009); Samson ve diğ., (2010) ve Walsh ve diğ., (2018)'de belirtilen kılavuzlar kullanılarak cins bazında tanımlanmıştır.¹²⁻¹⁴

Anket verileri ve mikrobiyolojik analiz sonuçları SPSS 23.0 istatistik programları kullanılarak %95 güven aralığında değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışma 2022-2023 eğitim öğretim yılında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda okuyan çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 16 öğrenci ile gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcıların ayakkabı içlerinden örnek alınmıştır. Alınan örnekleme sonucunda elde edilen mikrobiyal yük ile ilgili veriler Tablo 1'de verilmiştir. Sonuç olarak bakteriyel yükün 5 katılımcıda >1000 KOB üzerinde olduğu, 10 katılımcıda ise 12,50 ± 5,50 ile 248,50 ± 19,50 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Bir katılımcıda ise bakteriyel yük tespit edilmemiştir. Küf yükünün ise DRBC besiyerinde 3,50 ± 0,50 ile 86,00 ± 28,00 KOB arasında, SCAF besiyerinde ise 2,50 ± 0,50 ile 65,50 ± 18,50 KOB arasında değiştiği belirlenmiştir.

Tablo 1 Katılımcıların Ayakkabı İçi Mikrobiyal Yükleri (KOB)

Katılımcı	Bakteriyel Yük	DRBC Küf Yüğü	SCAF Küf Yüğü
1	>1000,00 ± 0,01	86,00 ± 28,00	21,50 ± 3,50
2	23,00 ± 0,01	44,00 ± 5,00	33,00 ± 23,00
3	12,50 ± 5,50	8,50 ± 1,50	2,50 ± 0,50
4	112,00 ± 28,00	61,50 ± 24,50	42,50 ± 0,50
5	173,50 ± 39,50	3,50 ± 0,50	8,50 ± 0,50
6	00,00 ± 0,01	33,50 ± 19,50	22,00 ± 3,00
7	>1000,00 ± 0,01	22,00 ± 6,00	30,00 ± 3,00
8	131,50 ± 0,50	5,50 ± 0,50	15,00 ± 2,00
9	215,00 ± 12,00	3,50 ± 2,50	5,00 ± 1,00
10	>1000,00 ± 0,01	18,50 ± 2,50	38,50 ± 3,50
11	23,50 ± 3,50	10,00 ± 5,00	00,00 ± 0,01
12	248,50 ± 19,50	12,50 ± 4,50	65,50 ± 18,50
14	>1000,00 ± 0,01	5,50 ± 4,50	3,50 ± 0,50
15	>1000,00 ± 0,01	10,00 ± 1,00	49,00 ± 10,00
16	110,00 ± 36,00	17,00 ± 14,00	56,50 ± 2,50
17	54,50 ± 3,50	12,50 ± 6,50	32,50 ± 11,50

| 578

Katılımcılara, literatürdeki bilgiler ışığında hazırlanan “34 sorudan oluşan bilgi formu” ile mikrobiyal yükler arasında istatistiksel bir fark bulunup bulunmadığı değerlendirildiğinde daha önce tırnak batması yaşayan kişilerde DRBC besiyerinde küf yükü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($P=0,036$), diğer faktörler açısından ise istatistiksel açıdan bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. Bilgi formu ile mikrobiyal yükler arasındaki istatistiksel ilişkiye ait veriler Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2 Bilgi Formu ve Mikrobiyal Yükler Arasındaki İstatistiksel İlişki

	N (%)	Bakteriyel Yük	DRBC Küf Yüğü	SCAF Küf Yüğü
Yaşınız				
19	4			
20	5			
21	6	$P=0,051†$	$P=0,650†$	$P=0,475†$
22	1			
Cinsiyetiniz				
Kadın	8			
Erkek	8	$P=0,161*$	$P=0,878*$	$P=0,105*$
Dominant taraf				
Sağ	11			
Sol	5	$P=0,145*$	$P=0,377*$	$P=0,583*$
Mevcut ayakkabı durumu:				
Yeni	7			
Eski	9	$P=0,758*$	$P=0,837*$	$P=0,351*$
Ayakkabı burnu dar mı?				
Hayır	13			
Evet	3	$P=0,733*$	$P=0,251*$	$P=0,736*$
Ayakkabı ayağınızı vuruyor mu?				
Hayır	14			
Evet	2	$P=0,420*$	$P=0,111*$	$P=0,152*$
Vuruyorsa hangi bölge:				
Parmak	0			
Topuk	2			
Ayağın sağ yanı	0	-	-	-
Ayağın sol yanı	0			
Diğer	0			
Ayakkabı ayağınızı sıkıyor mu?				
Hayır	15			
Evet	1	$P=0,912*$	$P=0,277*$	$P=0,587*$

	N (%)	Bakteriyel Yük	DRBC Küf Yükü	SCAF Küf Yükü
Ayaklarınız terliyor mu?				
Hayır	9			
Evet	7	$P=0,217^*$	$P=0,339^*$	$P=0,874^*$
Ayaklarınız terliyorsa miktarı nedir?				
Hiç	9			
Az	5	$P=0,445^\dagger$	$P=0,622^\dagger$	$P=0,901^\dagger$
Çok	2			
Ayakkabı için koku giderici sprej kullanıyor musunuz?				
Hayır	16			
Evet	0	-	-	-
Koku giderici sprej kullanıyorsanız ne sıklıkla belirtiniz:	0			
Sadece her gün sabahları				
Sadece her gün akşamları				
Her gün				
Hafta da bir		-	-	-
Ayda bir				
Aklıma geldikçe				
Diğer				
Ayak pudrası kullanıyor musunuz?				
Hayır	16			
Evet	0	-	-	-
Ayak pudrası kullanıyorsanız ne sıklıkla belirtiniz:	0			
Sadece her gün sabahları				
Sadece her gün akşamları				
Her gün				
Hafta da bir		-	-	-
Ayda bir				
Aklıma geldikçe				
Diğer				
Ayaklarınıza bakım ürünü kullanıyor musunuz?				
Hayır	11			
Evet	5	$P=0,687^*$	$P=0,211^*$	$P=0,571^*$
Ayaklarınıza bakım ürünü kullanıyorsanız ne sıklıkla belirtiniz				
Sadece her gün sabahları				
Sadece her gün akşamları				
Her gün	1			
Hafta da bir	1	$P=0,666^\dagger$	$P=0,523^\dagger$	$P=0,170^\dagger$
Ayda bir	1			
Aklıma geldikçe	2			
Hiç	11			
Ayaklarınıza pedikür yaptırıyor musunuz?				
Hayır	16			
Evet	0			
Ayaklarınıza pedikür yaptırıyorsanız ne sıklıkla belirtiniz:	0			
Hafta da bir				
Ayda bir		-	-	-
Aklıma geldikçe				
Diğer				
Ayakkabılarınızı yıkar mısınız?				
Hayır	0			
Evet	16	-	-	-
Ayakkabılarınızı yıkıyorsanız ne sıklıkla belirtiniz:				
Hafta da bir	2			
Ayda bir	2	$P=0,416^\dagger$	$P=0,344^\dagger$	$P=0,117^\dagger$
Aklıma geldikçe	4			
Diğer	8			
Ayakkabılarınızı nasıl yıkıyorsunuz?				
Elde	2			
Çamaşır makinesinde	9	$P=0,526^\dagger$	$P=0,871^\dagger$	$P=0,522^\dagger$
Diğer	3			
Elde ve çamaşır makinasında	2			

	N (%)	Bakteriyel Yük	DRBC Küf Yükü	SCAF Küf Yükü
Ayakkabılarınızı yıkarken herhangi bir temizleme materyali kullanıyor musunuz?				
Hayır	2	P=0,106*	P=0,278*	P=0,930*
Evet	14			
Ayakkabılarınızı yıkarken kullandığınız temizleme materyalini belirtiniz:				
Sıvı sabun	1			
Katı sabun	0			
Çamaşır deterjanı (toz)	11	P=0,192†	P=0,603†	P=0,340†
Sıvı çamaşır deterjanı	2			
Arap sabunu	0			
Bulaşık deterjanı	0			
Toz ve sıvı çamaşır deterjanı	1			
Kapalı ayakkabı giydiğinizde çorap kullanıyor musunuz?				
Hayır	0	-	-	-
Evet	16			
Nasıl çorap kullanıyorsunuz?				
Sentetik	0			
Naylon karışımı	0			
Pamuk	7	P=0,566†	P=0,258†	P=0,353†
Bambu lifli	0			
Bilmiyorum	8			
Sentetik ve pamuk	1			
Çorap değiştirme sıklığınız nedir				
Sadece sabahları	0			
Sadece akşamları	0			
Her gün	15	P=0,741†	P=0,157†	P=0,385†
Hafta da bir	0			
Aklıma geldikçe	0			
Diğer	1			
Çoraplarını kaç derece yıkıyorsunuz				
Soğuk su	0			
30°C	3			
40°C	8	P=0,415†	P=0,922†	P=0,180†
60°C	4			
90°C	1			
Çoraplarınızı yıkarken hangi tip deterjan kullanıyorsunuz?				
Sıvı sabun	0			
Katı sabun	0			
Çamaşır deterjanı (toz)	12	P=0,201†	P=0,433†	P=0,319†
Sıvı çamaşır deterjanı	0			
Arap sabunu	0			
Bulaşık deterjanı	0			
Toz veya sıvı deterjan	3			
Sıvı sabun, toz veya sıvı deterjan	1			
Daha önce tırnak batması yaşadınız mı?				
Hayır	13	P=0,375*	P=0,036*	P=0,069*
Evet	3			
Ayak tırnaklarınıza şekil bozukluğu var mı?				
Hayır	14	P=0,259*	P=0,176*	P=0,112*
Evet	2			
Ayak tırnaklarınızla ilgili herhangi bir enfeksiyon geçirdiniz?				
Hayır	15	P=0,912*	P=0,277*	P=0,587*
Evet	1			
Ayak ile ilgili herhangi bir enfeksiyon geçirdiniz mi?				
Hayır	15	P=0,912*	P=0,277*	P=0,587*
Evet	1			

	N (%)	Bakteriyel Yük	DRBC Küf Yükü	SCAF Küf Yükü
En son ne zaman antibiyotik kullandınız?				
Bir hafta önce	0	P=0,517†	P=0,334†	P=0,267†
Bir ay önce	3			
Üç ay önce	3			
Altı ay önce	1			
Son 1 yıl içerisinde	4			
1 yıldan uzun süre önce	5			
Ayaklarınızda oluşan enfeksiyon için antifungal krem kullandınız ise ne zaman kullandınız?				
Bir hafta önce	0	P=0,994†	P=0,495†	P=0,851†
Bir ay önce	1			
Üç ay önce	0			
Altı ay önce	0			
Son 1 yıl içerisinde	0			
1 yıldan uzun süre önce	4			
Hiç	11			

*Mann-Whitney U testi, †Kruskal-Wallis testi, -:istatistiksel analiz yapılamadı.

Araştırmaya katılan tüm katılımcıların ayakkabı içlerinde fungal yük belirlenmiştir. Ayakkabıların iç yüzeyinden küf yükünün belirlendiği sayım petrilerinden farklı koloni morfolojisine sahip 87 izolat alınmıştır ve bu izolatlar koloni morfolojisi ve spor yapılarına bakılarak kılavuzlar yardımıyla tanımlanmıştır. 87 izolatın 76 tanesi cins düzeyinde tanımlanmış ve tanımlanan izolatlardan *Acremonium*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Conidiobolus*, *Fusarium*, *Lomentospora*, *Penicillium*, *Sporotrichum* ve *Trichophyton* cinsleri olduğu belirlenmiştir. En bol bulunan cinsin 47 izolat ile *Aspergillus*, 10 izolat ile *Cladosporium* ve 5 izolat ile *Alternaria* cinsleri olduğu belirlendi. 4 izolatın ise *Acremonium* ve 3 tanesinin *Penicillium* cinsi olduğu tespit edildi. Ek olarak *Sporotrichum* ve *Trichophyton* cinslerine ait ikişer izolat tanımlanmıştır. Ayrıca *Conidiobolus*, *Fusarium* ve *Lomentospora* cinsine ait olduğu belirlenen birer izolat tespit edilmiştir. İzolatların dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 3 İzolatların Dağılımı

Katılımcı	<i>Acremonium</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Alternaria</i>	<i>Cladosporium</i>	<i>Conidiobolus</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Lomentospora</i>	<i>Penicillium</i>	<i>Sporotrichum</i>	<i>Trichophyton</i>	Steril hif	Tanımlanamayan	Toplam
1		4		4									8
2		2	2	1							1	1	7
3		2											2
4	4	3	2	1		1	1		2			2	16
5		2											2
6		3						1					4
7		3	1	1						2	1	2	10
8		3											3
9		2											2
10		2		2	1								5
11		4						1					5
12		4											4
14		4						1				1	6
15		3		1							1		5
16		3									1		4
17		3									1		4
Toplam	4	47	5	10	1	1	1	3	2	2	5	6	87

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada katılan tüm katılımcıların ayakkabı iç yüzeylerinde mikrobiyal yük olduğu tespit edilmiştir. Ayakkabıların yeni ya da eski olması fark etmeksizin ayakkabı içerisinde küf kontaminasyonu olduğu ve ayakkabı içerisinde mikozlara ve mikotoksikozlara neden olabilecek küf cinsleri belirlenmiştir. Çalışmamızda *Acremonium*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Conidiobolus*, *Fusarium*, *Lomentospora*, *Penicillium*, *Sporotrichum* ve *Trichophyton* türleri tespit edilmiştir. Özkan ve diğ. (2018) ise 18-20 yaş arası 50 katılımcının spor tipi ayakkabı iç yüzeyinin 15 tanesinin küf ile kontamine olduğunu ve *Acremonium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Phoma* ve *Trichophyton* cinslerine ait küf türlerini tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Koloni sayısı bakımından *Cladosporium* cinslerinin fazla olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada benzer türler ayakkabıların iç yüzeyinden belirlenmiş olup, baskın cinsin *Aspergillus* olduğu tespit edilmiştir.

Küflerin ürettiği sporlar yıllarca canlı kalabildiği, atmosferik olaylarla ve temasla kolayca yayılabildikleri için her yüzeyi ya da maddeyi kontamine edebilmektedirler. Bu nedenle ayakkabı içleri de küfler tarafından kolayca kontamine olabilir ve enfeksiyonlar için bir rezervuar haline gelebilir.^{2,10} Ayakkabıların küf ile kontamine olmasında ayakkabı seçimi de önemli bir rol oynamaktadır. Ek olarak ayakkabı seçimi ayak sağlığıyla da yakından ilişkilidir. Dar ayakkabılar özellikle ayaklarda vurma ve sıkılaşmaya neden olup ağrı ve yaraların oluşmasına sebebiyet verebilir. Bu da hem ayak hem de postürde deformitelere ve ayakkabı içerisindeki enfeksiyon etkenlerin vücuda girişine neden olabilir. Bununla birlikte ayakkabının yapıldığı materyalde ayak sağlığını doğrudan etkilemektedir. Özellikle hava almayan ayakkabılar, ayakların terlemesine ve nemli bir ortamda kalmasına neden olarak enfeksiyon etkenleri için uygun gelişim şartlarını oluşturabilir.^{2,4-7,10,11}

Tırnak plağının herhangi bir enfeksiyonu onikomikoz olarak adlandırılır. Tırnak bozukluklarının %50'sinden onikomikoz sorumlu olup, ayak tırnakları el tırnaklarından 25 kat fazla etkilenmektedir. Onikomikozun başlıca etkeni dermatofitlerdir. Onikomikozla ilişkilendirilen en yaygın dermatofit *Trichophyton rubrum* ve *T. mentagrophytes* türleri olup, vakaların %90'ından sorumludur. Bununla birlikte diğer bazı küf ve maya türleri de onikomikoza neden olur. *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium dimidiatum*, *S. hyalinum* ve *Onychocola canadensis* türleri onikomikoza neden olan türlerdir.¹⁵ Çalışmamızda da onikomikoza neden olabilecek türler arasında yer alan *Aspergillus* ve *Fusarium* cinsi küfler tespit edilmiştir.

Aspergillus hava, su, toprak, çürüyen bitki örtüsü gibi çok çeşitli ortamlarda ve substratlarda gelişebilen bir küf cinsidir. *Aspergillus* cinsi dünya üzerinde her yerde bulunabilen bir kontaminant olup, bazı türleri insanlar için patojenik, bazı birkaç türü ise fırsatçı patojendir. Bununla birlikte insanlar ve hayvanlar için oldukça zararlı etkileri olan mikotoksinleri üretmektedirler.¹⁶ Dolayısıyla bu cins hem enfeksiyon hastalıklarına hem de mikotoksikozlara neden olmaktadır.^{12,13} *Aspergillus* cinsi fırsatçı enfeksiyonlar, alerjik durumlar ve toksikoz olmak üzere üç farklı klinik tabloya neden olur. *Aspergillus* türleri insanlara özellikle solunum yoluyla bulaşmaktadır. *Aspergillus* türleri aspergilloma, alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), kronik nekrotizan aspergilloz (CNA) ve genellikle akciğerleri etkileyen ve vücudun diğer bölgelerine de yayılabilen, genelde aspergilloz olarak adlandırılan invaziv pulmoner aspergilloza (IPA) neden olmaktadır.¹⁷ Ek olarak otomikoz ve travma veya yanık yarası enfeksiyonlarına da neden olabilmektedir.¹⁸ Ayak enfeksiyonları ile ilgili olarak Wijesuriya ve diğ. (2015) 300 diyabetli hastanın ayak tırnaklarından aldıkları örneklerde hastaların 255 tanesinde onikomikoz olduğunu, 180 tanesinde ise onikomikoz etkeni olarak *Aspergillus* türleri olduğunu belirlemişlerdir. *Aspergillus* onikomikozu ile ilişkili risk faktörlerinin yaş, cinsiyet, meslek, diyabet süresi ve küfe maruz kalma süresi olduğunu tespit etmişlerdir.¹⁹ Çalışmamızda ise *Aspergillus* cinsi tüm katılımcılarda tespit edilmiş olup, 8 numaralı katılımcı hariç diğer katılımcılarda herhangi bir ayak ile ilgili enfeksiyon geçirmediğini belirtmişlerdir.

Cladosporium farklı iklim bölgelerinde ve her yerde bulunabilen bir küf cinsidir. Bu cins bitkinin gövde, yaprak, çiçek ve meyveleri ile anız, saman ve gibi farklı bitkisel yapılarda bulunabilir. Ahşap, tekstil, duvar kağıdı, kauçuk, yalıtım malzemeleri, taş, beton, tuğla ve harç gibi çeşitli başka yüzeylerde de belirlenmiştir. Bu nedenle binaların iç kısımlarında bozulmalara neden olmaktadır. Ek olarak kağıt üzerinde kolayca gelişebildiğinden dolayı kütüphane ve müzelerde koleksiyonların bozulmasından

sorumludur. Dahası buzdolabı ve nemli pencere çerçevelerinde bile gelişebilir. *Cladosporium* sporları özellikle hakim biyoaerosol olup, insan sağlığını tehdit eden biyolojik hava kirleticileridir. Solunum yollarını tahriş ederler ve insanlarda inhalan alerjisine neden olan çok sayıda protein içerirler. Uçucu madde alerjilerinin semptomları arasında alerjik rinit, sinüzit ve konjunktivit, küf astımı ve alerjik alveolit yer alır.²⁰ Çalışmamızda 5 katılımcının ayakkabı iç yüzeylerinden bu cins izole edilmiştir.

Alternaria su, toprak, bitkiler, organik madde, tekstil, alçı veya ahşap gibi substratlarda gelişebilen ve tüm iklim bölgelerinde görülen kozmopolit koyu renkli küf cinsidir. *Alternaria* türleri zorunlu ya da fakültatif patojenler olup, saprotroflar veya endofitler olarak da gelişebilirler. Özellikle bitki patojenik saprofitler türleri ciddi ekonomik tarımsal kayıplara neden olmaktadır. *Alternaria* türleri insan sağlığını da olumsuz etkileyebilmektedir. Özellikle havada bulunan sporları insanlarda alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır.²¹ Çalışmamızda 3 katılımcının ayakkabı iç yüzeylerinden bu cins izole edilmiştir.

Penicillium cinsi çevrede yaygın olarak bulunur. Fakat çevrede bol bulunmasına ve tür çeşitliliği fazla olmasına rağmen insan ve hayvan enfeksiyon hastalıkları ile ilişkileri sınırlı olup, özellikle bitkiler için patojendir. *Penicillium* cinsi çoğunlukla inhalasyon ya da yutma yoluyla enfeksiyona neden olur ve penisiliyozis olarak adlandırılır. *Penicillium* türleri keratit, endoftalmi, otomikoz, pnömoni, endokardit ve idrar yolu enfeksiyonları gibi çeşitli enfeksiyon hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir.¹⁷ Çalışmamızda 3 katılımcının ayakkabı iç yüzeylerinden bu cins izole edilmiştir.

Fusarium cinsi genellikle toprak, tahıl ve tahıl gibi bitkilerle birlikte bulunmaktadır. İnsanlarda yüzeysel ve sistemik enfeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle havada bulunan konidilerin inhalasyonu ve deri bütünlüğündeki bozulmalar (kesik, yara vb.) yoluyla insanlarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Fusarium* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar konağın bağışıklık durumuna ve enfeksiyonun giriş yoluna bağlı olup, genellikle fusariosis olarak adlandırılmaktadır. Sağlıklı kişilerde *Fusarium* türleri yaygın olarak sinüzit, pnömoni, tromboflebit ve fungemiye neden olurken, daha az oranda keratit ve onikomikozu neden olur.¹⁷ Önceleri *Cephalosporium* olarak bilinen *Acremonium* cinsi insan derisi enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Bu cins özellikle keratit başta olmak üzere oküler enfeksiyonlara da neden olmaktadır. Onikomikoz etkeni olan dermatofitler ve *Fusarium* cinsinden sonra *Acremonium* cinsleri de onikomikoz etkeni olarak belirlenmiştir. Transplantasyon ya da maligniteleri olan kişilerde sistemik enfeksiyonları bildirilmiştir. Pnömoni ve menenjit, endokardit ve serebrit gibi enfeksiyonlarında ise çok nadir bir etkidir.²² Çalışmamızda bir katılımcının ayakkabı iç yüzeyinden *Fusarium*, bir katılımcıda ise *Acremonium* cinsi izole edilmiştir.

Trichophyton türleri dermatofit küflerdir. Dermatofitoz, keratini sindirmek için proteaz ve keratinaz üreten dermatofitlerin neden olduğu, derinin, kıl gövdelerinin ve tırnakların stratum korneumunda kolonizasyona, invazyona ve enfeksiyona yol açan bir fungal enfeksiyöz hastalıktır. Tinea capitis, T. corporis, T. cruris, Tinea pedis ve T. unguium enfeksiyonlarına neden olmaktadır.²³ Sadece eski ayakkabıya sahip ve daha önce ayak ve tırnakla ilgili herhangi bir enfeksiyon geçirmeyen katılımcının ayakkabısından tırnak/ayak enfeksiyonuna neden olan dermatofit *Trichophyton* cinsi izole edilmiştir.

Sporotrichum (*Sporothrix*) toprak, bitkiler ve çürüyen ahşap substratlarında bulunan çevre ile ilişkili bir cinstir. Sporotrikoz, tropikal ve subtropikal bölgelerde baskın olan subakut veya kronik bir mikozdur. *Sporothrix* türlerinin neden olduğu deri altı doku fungal enfeksiyondur. Bazen osteoartiküler, pulmoner, sinir merkezi sistemi ve oküler hastalık dahil olmak üzere deri dışı bir duruma da neden olabilmektedir. Oküler sporotrikoz vakaları nadirdir, ancak son yıllarda raporlar artmaktadır. Oküler enfeksiyonlar genellikle sporotrikozun hiperendemik bölgelerinde meydana gelmektedir.²⁴ Çalışmamızda bir katılımcının ayakkabı iç yüzeyinden bu cins izole edilmiştir.

Conidiobolus türleri at, katır, kedi, köpek, koyun, primat ve insanlarda nazofaringeal granülomlara ve deri altı enfeksiyonlara neden olabilen nadir görülen enfeksiyöz bir etkidir. Neden olduğu enfeksiyon hastalıkları konidiobolomikoz olarak isimlendirilir. ²⁵ *Conidiobolus* cinsi, özellikle tropikal ülkelerde kronik invaziv fungal rinosinüzit gelişiminde rol oynamaktadır. Bu küfle ilişkili mikozlar, geri dönüşü olmayan yüz şekil bozukluklarına neden olabilir ve potansiyel olarak ölümcül olabilmektedir.²⁶ Çalışmamızda bir katılımcının ayakkabı iç yüzeyinden bu cins izole edilmiştir.

Lomentospora türleri, toprak ve kirli su dahil olmak üzere çevrede her yerde bulunabilmektedir.²⁷ *Lomentospora* cinsine dahil bazı türler ise birincil veya fırsatçı patojenler olup, hem sağlıklı hem de bağışıklığı baskılanmış konakçılarda enfeksiyonlara neden olabilmektedir. *Lomentospora* cinsinin

üyeleri yüzeysel enfeksiyonlar ve alerjik reaksiyonlardan ciddi invaziv lokalize veya yayılmış mikozlara kadar çok çeşitli klinik belirtilere neden olmaktadır.²⁸ Çalışmamızda bir katılımcının ayakkabı iç yüzeyinden bu cins izole edilmiştir.

5. SONUÇ

Ayakkabılar, patojen ya da patojenik olmayan birçok farklı mikroorganizma için bir rezervuardır. Bu nedenle özellikle ayakkabı içerisinde bulunan fungusların ayak ile teması nedeniyle ayak derisinde, ayak parmaklarında, ayak tırnaklarında ve hatta vücudun diğer bölgelerine geçerek enfeksiyon oluşturma riski bulunmaktadır. Bu nedenle ayak ve ayakkabı ile ilgili bireysel hijyene ve uygun ayakkabı seçimi oldukça önemlidir.

Mikroorganizmaların ayakkabı da bulunmasını engellemek ve mikrobiyal yükün bir enfeksiyon kaynağına olmasını engellemek için ayakkabı ve ayak ile ilgili uygun hijyen koşullarının sağlanması gereklidir. Bu amaçla ayakkabı ve ayağa dezenfektan uygulanması, ayakkabı ile ilgili bakımların yapılması, ayakkabıların kişisel kullanımını sağlanması ve ayak için sağlıklı olan uygun ayakkabı materyali içeren ayakkabının seçilmesi önerilebilir.

Ayakkabıdaki mikrobiyal yüke bağlı olarak oluşabilecek enfeksiyon hastalıkları ile ilgili olarak halk sağlığındaki potansiyel risk göz ardı edilmektedir. Bu nedenle toplumun bu konuda bilinçlendirilmesi ve konu ile ilgili araştırmaların artırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. McPoil TG Jr. Footwear. Physical Therapy. 1988;68(12):1857-1865.
2. Özkan V, Uzun MT, Gündoğan MT. Günlük Kullanılan Spor Tipi Ayakkabılarda Fungal Kontaminasyonun Belirlenmesi. Mantar Dergisi. 2018;9(2):182-187.
3. Dufour AB, Broe KE, Nguyen USD, ve diğ. Foot pain: is current or past footwear a factor?. Arthritis care & research. 2009;61(10):1352-1358.
4. Güler Ç. Kişisel hijyen. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni. 2004;3(6):119-132
5. Oğur R, Babayiğit MA, Yaren H, Göçgeldi E, Tekbaş ÖF, Hasde, M. Sağlık teknisyeni öğrencilerinin ayak hijyeni konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarının belirlenmesi. Genel tıp dergisi. 2015;15(1):19-25.
6. Brown L, McLarnon NA. Do patients with untreated tinea pedis have concomitant fungal contamination within their footwear and hosiery?. British Journal of Podiatry. 2007;10(4):134-139.
7. Li H, Zhou J, Shi R, Chen W. Identification of fungi from children's shoes and application of a novel antimicrobial agent on shoe insole. African Journal of Biotechnology. 2011;10(65):14493-14497.
8. Gupta AK, Brintnell WC. Sanitization of contaminated footwear from onychomycosis patients using ozone gas: a novel adjunct therapy for treating onychomycosis and tinea pedis?. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2013;17(4):243-249.
9. Topkarcı Z, Küçüköğlü R. Ayağın sık görülen dermatolojik sorunları. TOTBİD Dergisi. 2013;12:476-489.
10. Baraıkio D, Ogbia OM, Abia-Bassey LN. Second hand covered shoes: transmission route of fungal foot infections. J. Med, 2014;13(1):61-66.
11. Rashid T, VonVille HM, Hasan I, Garey KW. Shoe soles as a potential vector for pathogen transmission: a systematic review. Journal of Applied Microbiology. 2016;121(5):1223-1231.
12. Pitt JJ, Hocking AD. Fungi and food spoilage (Vol. 519, p. 388). New York: Springer. ISBN 0-8342-1306-0, 2009
13. Samson RA, Houbraken J, Thrane U, Frisvad JC, Andersen B. Food and indoor fungi. Westerdijk Fungal Biodiversity Institute. ISBN: 978-90-70351-82-3, 2010
14. Walsh TJ, Hayden RT, Larone DH. Larone's Medically Important Fungi: A Guide to Identification. John Wiley & Sons, 2019

15. Efuntoye MO, Sobowale AA, Mabekoje OO, Agu GC. Onychomycosis among rural farmers in southwestern part of Nigeria. *Egyptian Dermatol Online*. 2011;J7(1):4.
16. Mousavi B, Hedayati MT, Hedayati N, Ilkit M, Syedmousavi S. *Aspergillus* species in indoor environments and their possible occupational and public health hazards. *Current medical mycology*. 2016;2(1):36.
17. Egbuta MA, Mwanza M, Babalola OO. Health risks associated with exposure to filamentous fungi. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(7):719.
18. Richardson M, Rautemaa-Richardson R. Exposure to *Aspergillus* in home and healthcare facilities' water environments: focus on biofilms. *Microorganisms*. 2019;7(1):7.
19. Wijesuriya TM, Kottahachchi J, Gunasekara TDCP ve diğ. *Aspergillus* species: An emerging pathogen in onychomycosis among diabetics. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2015;19(6):811.
20. Weryszko-Chmielewska E, Kasprzyk I, Nowak M, ve diğ. Health hazards related to conidia of *Cladosporium*—biological air pollutants in Poland, central Europe. *Journal of environmental sciences*. 2018;65:271-281.
21. Kasprzyk I, Rodinkova V, Šaulienė I, ve diğ. Air pollution by allergenic spores of the genus *Alternaria* in the air of central and eastern Europe. *Environmental Science and Pollution Research*. 2015;22:9260-9274.
22. Fakharian A, Dorudinia A, Darazam IA, Mansouri D, Masjedi MR. *Acremonium pneumonia*: Case report and literature review. *Tanaffos*. 2015;14(2):156.
23. Zhang M, Jiang L, Li F, Xu Y, Lv S, Wang B. Simultaneous dermatophytosis and keratomycosis caused by *Trichophyton interdigitale* infection: A case report and literature review. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1):1-8.
24. Ramírez-Soto MC, Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Ocular sporotrichosis. *Journal of Fungi*. 2021;7(11):951.
25. Stefanello JR, Piasentin FB, Tondolo JS, ve diğ. In vitro assessment of antifungal, antibacterial, and antiprotozoal drugs against clinical isolates of *Conidiobolus lamprauges*. *Medical Mycology*. 2019;57(5):649-652.
26. Pestana J, Carmo A, Ribeiro JC, Tomé R. Chronic invasive rhinosinusitis by *Conidiobolus coronatus*, an emerging microorganism. *Journal de Mycologie Médicale*. 2019;29(1):67-70.
27. Costa SF, Alexander BD. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of *Scedosporium* and *Lomentospora* infections. UpToDate2021.
28. Ramirez-Garcia A, Pellon A, Rementeria A, ve diğ. *Scedosporium* and *Lomentospora*: an updated overview of underrated opportunists. *Medical Mycology*. 2018;56(suppl_1):102-S125.

Relapsing Remitting Multiple Skleroz Hastalarında Yüzey Tabanlı Morfometrik Değişiklikler

Uzman Dr. Barış Genç¹, Doç.Dr. Kerim Aslan²

¹ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

*Corresponding author: Barış Genç

Özet: Giriş: Multiple skleroz hastalarında beyin atrofi önemli bir antitedir ve hastalığın tedavi takibinde, tedavi seçiminde önem arz etmektedir. Kortikal kalınlık azalması atrofisinin önemli bir göstergesidir ve birçok nörodejeneratif hastalıkta kortikal kalınlık azalması saptanmıştır. Nitekim MS hastalarında yapılan çalışmalarda da kortikal kalınlık azalması saptanmış olup bu kortikal kalınlık azalması MS hastalarındaki disability ve kognitif azalma ile ilişkili bulunmuştur. Sulkal depth (SD) kortikal şekil değişikliklerin önemli bir göstergesidir. Kortikal atrofi geliştikçe giruslardaki hacim azalması ve beyin omurilik sıvısındaki (BOS) artış sulkal belirginleşmeye neden olacaktır. Nitekim yapılan çalışmalarda yaşlanma ile beraber, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda da SD değişikliği olduğunu ortaya koydu. Lokal gyrafication indeksi (LGI) ise kortikal katlanmayı gösteren bir parametredir. Kortikal katlanma fetal ve erken postnatal dönemde nörolojik gelişimsel süreç ile ilişkili bir parametredir. Nitekim nörolojik gelişimsel birçok hastalıkta LGI bozuklukları saptanmıştır. MS hastalarında LGI ve sulkal depth değişikliklerini araştırarak bilginimiz dahilinde bir çalışma yoktur. Bizim bu çalışmadaki amacımız MS hastalarında kortikal kalınlığı LGI ve sulkal depth değişikliklerini araştırmaktır. Materyal metod: Gözlemsel olarak tasarlanan bu çalışmada klinik ve MRG verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya 2017 McDonald tanı kriterlerine göre relapsing remitting multiple skleroz (RRMS) tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. Haziran 2020-Ocak 2023 dönemleri arasında hastanemizde 3T MRG ile beyin MRG çekilen hastalar retrospektif olarak çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmaya 74 relapsing remitting multiple skleroz hastası ve 64 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu dahil edilmiştir. Yüzey tabanlı morfometri verileri CAT12 ile elde edilmiş gruplar arası karşılaştırma general linear model ile yapılmıştır. Sonuç: RRMS hastalarında yaygın kortikal kalınlık azalması saptanırken, bu kortikal kalınlık azalması özellikle bilateral postsantral girusta, süperior frontal girusta, presantral girusta, perikalkarin alanda lingual girusta ve cuneusta, middle temporal, lateral oksipital giruslarda belirginleşmişti. RRMS hastalarında sağ hemisferde posterior singulat girusta ve parasantral girusta, sol hemisferde insulada, supramajinal girusta, postsantral girusta, transvers temporal ve süperior temporal girusta lokal GI değerlerinde azalma saptandı ($p < 0.05$ FWE).

Anahtar Kelimeler: Multiple Skleroz, Kortikal Kalınlık

Giriş

Multiple skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize, kronik, otoimmün bir santral sinir sistemi hastalığıdır. MS'te demiyelinizasyona eşlik eden ve özüllülüğün önemli bir nedeni de gri cevher atrofisidir. Gri cevher atrofi bu hastalarda disabilitynin önemli bir nedenidir ve takipte MRG'de demiyelinizan plakların takibi ile beraber santral sinir sistemi atrofisinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca MS'te ilaç tedavi hedeflerinden birisi de beyin atrofisinin önlenmesidir.

MS hastalarında gri cevher atrofisini araştırmak için yapılan voksel tabanlı morfometri (VBM) çalışmaları bu hastalarda yaygın gri cevher atrofi saptanmış olup disability ile ilişkili bulunmuştur.

Ancak VBM'deki parsiyel volüm etkisi problemi nedeniyle yüzey tabanlı yaklaşımlar geliştirilmiştir¹. MS hastalarında yapılan surface based morphometry (SBM) çalışmalarında ise MS hastalarında yaygın kortikal kalınlık incelleme saptanmıştır². MS hastalarındaki bu kortikal incelleme, Expanded Disability Status Scale (EDSS) ve demiyelinizan lezyon yükü ile ilişkili bulunmuştur⁴. Ayrıca MS hastalarındaki spesifik kortikal incelleme gösteren alanlar spesifik bilişsel testlerdeki başarı düşüklüğü ile ilişkili bulunmuştur⁵. Ayrıca boylamsal çalışmalarda MS hastalarında zamanla meydana gelen kortikal incelleme hızı normal popülasyona göre daha yüksektir⁶.

Korteksteki atrofi sadece kortikal kalınlık azalması ile gerçekleşmemektedir. Yaşlanma ile beraber sulkuslardaki derinlik azalmakta, giruslardaki kıvrımlanma ve kompleksite ise azalmaktadır ve bunlar kortikal kalınlıktan tamamen bağımsız parametrelerdir. SBM kortikal kalınlık ölçümünün yanında iç ve dış pial yüzler arasındaki en kısa öklidien mesafe olan sulkal depth (SD) kortikal foldlardaki katlanmanın miktarını ölçen lokal gyrafication indeksini (LGI) de ölçmemize imkân tanımaktadır⁸.

Kortikal folding fetal ve erken postnatal dönemde nörogelişimsel süreç ile ilişkili bir parametredir ve foldlar oluştuğunda LGI artacaktır. Nitekim nörogelişimsel birçok hastalıkta LGI bozuklukları saptanmıştır. Ayrıca major depresyon hastalığı, epilepsi, trigeminal nevralji gibi birçok hastalıkta LGI değişiklikleri saptanmıştır. Ancak HIV gibi kazanılmış hastalıklarda da LGI azalmasının saptanması nörodejenerasyon geliştikçe foldlardaki katlanmanın azaldığını göstermektedir.

Relapsing remitting multiple sklerozda (RRMS) kortikal kalınlık azalmasını gösteren birçok çalışma olsa da LGI ve SD değişikliklerini araştıran bir çalışma bilginimiz dahilinde yoktur. Ancak bu hastalıklardaki nörodejeneratif zeminin değerlendirilmesi için bu değişikliklerin araştırılması önem arz etmektedir. Bizim bu çalışmada amacımız RRMS hastalarında CT, LGI ve SD değişikliklerini araştırmak, bu değişikliklerin EDSS, lezyon yükü ve geçirilen atak sayısı ile ilişkisini saptamaktır.

Materyal Metot

Subjects

Çalışmaya 2017 McDonald tanı kriterlerine göre relapsing remitting multiple skleroz (RRMS) tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. Haziran 2020-Ocak 2023 dönemleri arasında hastanemizde 3T MRG ile beyin MRG çekilen hastalar retrospektif olarak çalışma kapsamına alınmıştır. Bu hastalardan intrakranial veya ekstrakranial tümöral kitle öyküsü olan, kafa travması öyküsü olan, expanded disability status scale (EDSS) skoru olmayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. CAT12 ile MRG segmentasyonu sırasında görüntü kalitesi kontrol edilmiş ve subjectlerden imaj kalitesi %80 altında olanlar çalışmadan çıkarılmıştır. (A [Excellent]; 90-80 = B [Good]; 80-70 = C [Satisfactory]; 70-60 = D [Sufficient]; 60-50 = E [Critical]; 50-40 = F [unacceptable/failed])^{18,19} (Figure-1). Sağlıklı kontrol grubu olarak 64 yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş nörolojik veya sistemik hastalığı olmayan normal beyin MRG görüntüsü olan sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Klinik Data

Hastaların yaşı, cinsiyeti EDSS skoru, devam eden immün modülatör tedavisi, hastalık süresi iMed veritabanı kullanılarak elde edilmiştir (<https://portal.imed.org>).

Statistical analysis

Sonuçlar

Demografik ve klinik karakteristikler

Statistical analysis of clinical variables were evaluated using the statistical Package for the Social Sciences 22.0 (SPSS) package program. Continuous variables were presented as median and IQR. Categorical variables are presented as percentages. Hasta ve kontrol grubundaki klinik ve demografik bilgilerden cinsiyet Pearson χ^2 ile, yaş student-T testi ile karşılaştırılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmaya toplam 74 hasta dahil edilmiştir (Şekil-1). RRMS ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu [(Yaş, $p=0.69$), (cinsiyet, $p=0.58$)]. RRMS hastalarının medyan EDSS skoru 1,5 (IQR=3), medyan toplam atak sayısı 3 (IQR=3) ve medyan lezyon hacmi 6,2 cm³ (IQR=14,1) idi. Hastalar immünomodülatör olarak Teriflunomid (%12), Glatiramer asetat (%4), Dimetil fumarat

(%18,9), Fingolimod (%27,2), İnterferon 1-beta (%9,5), Kladribin (%13,5), Ocrelizumab (%5,4), Natalizumab (%9,5) kullanıyordu. Diğer klinik ve görüntüleme bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Kortikal kalınlık değişiklikleri

HC ile karşılaştırıldığında RRMS hastalarında yaygın kortikal kalınlık azalması saptanırken, bu kortikal kalınlık azalması özellikle bilateral postsantral girusta, süperior frontal girusta, presantral girusta, perikalkarin alanda lingual girusta ve cuneusta, middle temporal, lateral oksipital giruslarda belirginleşmişti ($p<0.05$ FWE).

Sulcal depth değişiklikleri

RRMS hastalarında 4 ayrı kümede sulcal depth azalması saptanmıştır. Bu kümeler bilateral supramarjinal, süperior temporal, postsantral, transvers temporal girusta, insulada yoğunlaşmıştır ($p<0.05$ FWE).

Local gyrfication index (LGI) değişiklikleri

RRMS hastalarında sağ hemisferde posterior singulat girusta ve parasantral girusta, sol hemisferde insulada, supramarjinal girusta, postsantral girusta, transvers temporal ve süperior temporal girusta lokal GI değerlerinde azalma saptandı ($p<0.05$ FWE).

T2 lezyon volümü

T2 lezyon volümü bilateral süperior frontal, süperior parietal, presantral, postsantral, inferior parietal, prekuneus, supramarjinal girusta daha belirgin olmak üzere serebral parankim alanlarındaki kortikal kalınlık ile yaygın negatif korelasyon gösteriyordu (Sağ hemisferde küme boyutu: 17178, T değeri 7.3, sol hemisferde küme boyutu: 16484, T değeri 7.0) ($p<0.05$ FWE corrected). Lokal GI ise bilateral insulada sağ postsantral girusta ve sağ supramarjinal girusta T2 lezyon volümü ile negatif korelasyon gösteriyordu (Sağdaki küme için küme boyutu: 270 T değeri 4.5, soldaki küme için küme boyutu: 208 T değeri 4.0) ($p<0.05$ FWE corrected) (Figure-3). Sulcal depth ise lezyon volümü ile korelasyon ilişkisi göstermiyordu ($p>0.05$ FWE).

Expanded Disability Status Scale

Kortikal kalınlık 3 ayrı kümede EDSS ile negatif korelasyon gösterdi. İlk küme sağ lingual, perikalkarin alan (Küme boyutu: 221, T değeri: 4.1), ikinci küme inferior temporal, fusiform girus (Küme boyutu: 184, T değeri: 4.4), üçüncü küme inferior parietal ve lateral oksipital giruslardan (Küme boyutu: 175, T değeri: 4.2) oluşuyordu ($p<0.05$ FWE corrected). EDSS sağ insula, transverse temporal ve süperior temporal girusta lokal GI ile negatif korelasyon gösteriyordu (Küme boyutu: 539, T değeri: 5.4) ($p<0.05$ FWE corrected) (Figure-4). Sulcal depth EDSS ile korelasyon göstermedi ($p>0.05$ FWE corrected).

Sonuç

Sonuç olarak multiple skleroz yaygın kortikal kalınlık azalması, lokal alanlarda kortikal foldlarda kıvrımlanmanın azalması ve sulcal sığlaşmanın olduğu nörodejenerasyon ile birlikte ilerlemektedir. Özellikle kortikal kalınlıktaki azalma lezyon yükü, atak sayısı ve disabiliti ile ilişkilidir. Bu nedenle bu hastalarda süreç değerlendirilirken sadece demiyelinizan süreç değil nörodejeneratif süreç de değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak multiple skleroz yaygın kortikal kalınlık azalması, lokal alanlarda kortikal foldlarda kıvrımlanmanın azalması ve sulcal sığlaşmanın olduğu nörodejenerasyon ile birlikte ilerlemektedir. Özellikle kortikal kalınlıktaki azalma lezyon yükü, atak sayısı ve disabiliti ile ilişkilidir. Bu nedenle bu hastalarda süreç değerlendirilirken sadece demiyelinizan süreç değil nörodejeneratif süreç de değerlendirilmelidir.

Referanslar

1. Prinster A, Quarantelli M, Lanzillo R, Orefice G, Vacca G, Carotenuto B, Alfano B, Brunetti A, Morra VB, Salvatore M. A voxel-based morphometry study of disease severity correlates in relapsing-- remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2010 Jan;16(1):45-54. doi: 10.1177/1352458509351896.

2. Baghdadi, M., Badwey, M.E., Khalil, M. et al. Brain magnetic resonance imaging surface-based analysis and cortical thickness measurement in relapsing remission multiple sclerosis. *Egypt J Radiol Nucl Med* 53, 8 (2022). <https://doi.org/10.1186/s43055-021-00686-9>
3. Lyu I, Kang H, Woodward ND, Landman BA. Sulcal Depth-based Cortical Shape Analysis in Normal Healthy Control and Schizophrenia Groups. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* 2018 Mar;10574:1057402. doi: 10.1117/12.2293275
4. Narayana PA, Govindarajan KA, Goel P, Datta S, Lincoln JA, Cofield SS, Cutter GR, Lublin FD, Wolinsky JS; MRI Analysis Center at Houston; The CombiRx Investigators Group. Regional cortical thickness in relapsing remitting multiple sclerosis: A multi-center study. *Neuroimage Clin.* 2012 Nov 30;2:120-31. doi: 10.1016/j.nicl.2012.11.009
5. Tsagkas C, Chakravarty MM, Gaetano L, Naegelin Y, Amann M, Parmar K, Papadopoulou A, Wuerfel J, Kappos L, Sprenger T, Magon S. Longitudinal patterns of cortical thinning in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2020 Jun 1;41(8):2198-2215. doi: 10.1002/hbm.24940
6. Stellmann JP, Wanke N, Maarouf A, et al. Cognitive performance shows domain specific associations with regional cortical thickness in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical.* 2021;30(February). doi:10.1016/j.nicl.2021.102606
7. Li M, Hua K, Li S, Li C, Zhan W, Wen H, Ma X, Tian J, Jiang G. Cortical morphology of chronic users of codeine-containing cough syrups: association with sulcal depth, gyrification, and cortical thickness. *Eur Radiol.* 2019 Nov;29(11):5901-5909. doi: 10.1007/s00330-019-06165-0

Epileptik Nöbet Sonrası Görülen Nadir Bir Kırığın Literatür Taraması ile Birlikte Tartışılması

Uzman Dr. Aybars Kıvrak
Özel Adana Avrupa Hastanesi

Özet: Epilepsi; idiopatik, post-travmatik veya intra kranial hadiseler (kitle, kanama, inme gibi) bağlı olarak görülebilen yaşam standartlarını ciddi anlamda düşüren bir patolojidir. Epileptik nöbet esnasında insanlarda bilinc kaybı ve istemsiz kasılmalar meydana gelebilir. Bu kasılmalar esnasında kontrolsüz hareketlere bağlı olarak kas iskelet sistemi hem travmalara açık hale gelir hem de güçlü kas kasılmalarına bağlı olarak eklem çıkıkları meydana gelebilmektedir. Literatürde epileptik nöbet sonrası posterior omuz çıkıkları nispeten diğer yaralanmalara göre daha sık görülürken, bazı kas iskelet sistemi yaralanmaları oldukça nadir olarak görülmektedir. Çalışmamızda epileptik nöbet sonrası bilateral radius alt uç kırığı görülen bir hastadan bahsedilecek ve literatür ile birlikte tartışması yapılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Bilateral Radius Alt Uç Kırığı

Discussion of a Rare Fracture Seen After Epileptic Seizure With Literature Review

Abstract: Epilepsy; It is a pathology that can be seen due to idiopathic, post-traumatic or intra-cranial events (such as mass, bleeding, stroke), which seriously reduces the living standards. Loss of consciousness and involuntary convulsions may occur in people during an epileptic seizure. Due to uncontrolled movements during these contractions, the musculoskeletal system becomes vulnerable to traumas and joint dislocations may occur due to strong muscle contractions. In the literature, posterior shoulder dislocations after epileptic seizures are relatively more common than other injuries, while some musculoskeletal injuries are very rare. In our study, a patient with bilateral lower end of radius fracture after epileptic seizure will be mentioned and discussed together with the literature.

Keywords: Epilepsy, Bilateral Distal Radius Fracture

1. Giriş

Distal radius kırıkları ortopedik travmalarda en sık karşılaşılan yaralanmalardan biridir. Erişkinlerdeki oranı tüm kırıkların %8-15'idir. (1-3) Günümüz ortalama yaşam süresinin artması ve yaşlı nüfusun daha aktif bir yaşamı tercih etmesi nedeniyle sıklığı her geçen gün artmaktadır. Distal radius kırıklarının insidansı yaş grupları ve cinsiyete göre değişmektedir. Bimodal dağılım gösteren bu kırıklar en sık adolesan/genç erişkinler ve yaşlılarda görülmektedir.(7) Yapılan bir çalışmada Radius distal uç kırığı riski kadınlarda %15 olarak belirlenmiş, erkeklerde bu oran %2 olarak bulunmuştur. (5,6) Genellikle düşük enerjili travma sonrası yaşlı hastalarda görülen bu kırıklar, dirsek ekstansiyonunda, el bileği dorsifleksiyonu ve ön kol pronasyonu pozisyonunda düşme ile ortaya çıkar. Düşük enerjili travmadan sonra distal radius kırıkları tipik olarak kortikal kemiğin bileğin distal eklem yüzeyinin 2 cm proksimalinde nispeten ince olduğu bölgede meydana gelir. (4) Genç hastalarda yüksek enerjili travmalardan sonra intraartiküler olarak saptanır. Bu olgu sunumunda, uykudan uyandıktan sonra sadece el bileklerinde ağrı ve şişlik ve yüzünde dermabrazyon olan, epilepsi nöbeti sonrası hastaneye

başvuran bir hastanın bilateral radius distal kırığını sunmayı amaçladık. Literatür taramamızda benzer bir olguya rastlanmadı.

2. Vaka raporu

32 yaşında erkek hasta yakınları tarafından uykuda kasılma şikayeti ile acil servisimize getirildi. Hastanın ilk değerlendirmesinde her iki el bileğinde ağrı ve şişlik mevcuttu, bilek eklem hareketleri kısıtlıydı, ellerde ve yüzde dermabrazyonlar mevcuttu. Direkt röntgende her iki el bileği distal radius kırığı tespit edildi. Hasta herhangi bir travma öyküsü olmadığını, uyuduğunu ve uyandığında bileğinde, yüzünde ve dilinde ağrı hissettiğini ifade etti. Soygeçmişinde herhangi bir özellik görülmedi. Frykman tip 8 bilateral eklem içi yer değiştirmiş kırığı olan hastaya acil serviste kısa kol ateli uygulandı. Herhangi bir psikiyatrik ve nörolojik hastalığı olmayan hasta ilgili branş hekimleri tarafından değerlendirildi. Daha önce benzer şikayeti olmayan hasta nöroloji polikliniğinde takibe alındı. Hastanın nörolojik değerlendirmesi ve yapılan tetkiklerinde uyku sırasında epilepsi nöbeti geçirdiği tespit edildi. Hastaya cerrahi girişim önerildi. Hasta cerrahi girişimi kabul etmeyince kapalı redüksiyon ve kısa kol alçı uygulandı. 4. haftada alçı çıkarıldı ve hareket açıklığı egzersizlerine başlandı. Travma sonrası 12. haftada hastanın her iki el bileği hareket açıklığı tamdı ve eklem hareketlerinde minimal ağrı gözlemlendi.

3. Tartışma

Epileptik nöbetler sonrası hastaneye başvuran hastalarda kas-iskelet yaralanmaları gözden kaçabilir. Özellikle jeneralize epileptik nöbet sonrası post iktal dönemde gelişen konfüzyon, hastanın kooperasyonunu azaltmakta ve ek tanı koymayı güçleştirmektedir. Bu nedenle nadir görülen kas-iskelet sistemi travmalarının tanısı epileptik nöbetlerden sonra gecikebilir. Epileptik nöbetlerle ilişkili en yaygın yaralanma kafa travmasıdır. (13) Yanık yaralanmaları ve diş yaralanmaları da yaygın yaralanmalardır. (14) Epileptik nöbetler sonrası kırık insidansı %1,1'dir. (12) Nöbet sırasında, nöbetler sırasında travma sonrası güçlü kas kasılması veya istemsiz hareketlere bağlı olarak maksillofasiyal yaralanmalar, asetabulum kırıkları (8), vertebral kırıklar (9) ve femur kırıkları (11) meydana gelebilir.

İktal veya postiktal dönemde hastaneye başvuran hastaların ilk ve acil müdahaleleri sonrasında kas-iskelet sistemi yaralanmalarının oluşabileceği hekim tarafından göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların detaylı ve çoklu sistem muayenesi hekim tarafından yapılmalıdır. Epileptik nöbetler sonrası görülen kas-iskelet sistemi yaralanmaları arasında önemli bir yer tutan arka omuz çıkıklarının yanı sıra distal radius kırıkları gibi nadir yaralanmaların da oluşabileceği unutulmamalıdır. (10) İhmal edilen ve geç teşhis edilen kas-iskelet sistemi yaralanmaları, tedavide gecikmeye ve buna bağlı komplikasyonlara neden olabilir.

Nöbet sonrası kas-iskelet travmalarının sıklığı ile ilgili literatürde sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu yaralanmalar nadir olduğu için literatürde olgu sunumu olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak, epileptik nöbet geçiren hastalarda hekimler tarafından tüm sistem için yeterli inceleme yapılmalıdır.

References

1. Ekin A, Yaldiz K, Boya H, Turkyilmaz M. Distal radius kırıklarında açık redüksiyon, plak ve/veya eksternal fiksator uygulamaları. XV Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı. Ankara: Türk Hava Kurumu Basımevi; 1997. s. 117-21.
2. Jupiter JB. Current concept reviews fractures of the distal end of the radius. Bone Joint Surg Am 1991;73:461-69.
3. Kapoor H, Agarwal A, Dhaon BK. Displaced intra-articular fractures of distal radius: a comparative evaluation of results following closed reduction, external fixation and open reduction with internal fixation. Injury 2000;31:75-9.
4. Maheshwari J. Chapter 15: Injuries of the forearm and wrist. In: Maheshwari J, ed. Essential Orthopaedics. 4th ed. New Delhi: India: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2011:108e116.
5. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, et al.: Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev.* 7:178-208 1985 [3902494](#)
6. Chung KC, Spilson SV: The frequency and epidemiology of hand and forearm fractures in the United States. *J Hand Surg Am.* 26 (5):908-915 2001 [11561245](#)

7. Owen RA, Melton LJ, Johnson KA, Istrup DM, Riggs BL. Incidence of Colles' fracture in a North American community, *Am J Public Health* 1982;72:605-60
8. Meena UK, Meena DS, Behera P, Meel OS. Bilateral central acetabular fracture-dislocation in a young patient due to seizure activity: a case report and review of the literature. *Chin J Traumatol*. 2014;17(6):364-6. Review. PubMed PMID:25471436.
9. Ladurner A, Forster T, Külling FA. [Epileptic seizure-induced vertebral body fractures]. *Unfallchirurg*. 2015 Dec;118(12):1067-9. doi:10.1007/s00113-015-0040-9. German. PubMed PMID: 26160128.
10. Pushpakumara J, Sivathiran S, Roshan L, Gunatilake S. Bilateral posterior fracture-dislocation of the shoulders following epileptic seizures: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2015 Nov 23;8:704. doi:10.1186/s13104-015-1674-y. Review. PubMed PMID: 26597040; PubMed Central PMCID:PMC4657314.
11. Brennan SA, O'Neill CJ, Tarazi M, Moran R. Bilateral neck of femur fractures secondary to seizure. *Pract Neurol*. 2013 Dec;13(6):420-1. doi:10.1136/practneurol-2013-000669. Epub 2013 Sep 18. PubMed PMID: 24048212.
12. Finelli PF, Cardi JK. Seizure as a cause of fracture. *Neurology*. 1989;39(6):858-60.
13. Buck D, Baker GA, Jacoby A, et al. Patients' experiences of injury as a result of epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38:439-444.
14. Neufeld MY, Vishne T, Chistik V, et al. Life-long history of injuries related to seizures. *Epilepsy Res*. 1999;34:123-127.

Farklı Glokom Tiplerinde Ex-Press İmplantasyonu Sonuçları

**Dr. Meltem Güzin Altinel¹, Dr. Ayşe Yağmur Kanra², Doç.Dr. Remzi Karadağ³,
Prof.Dr. Hüseyin Bayramlar⁴**

¹ İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eah, Göz Kliniği

² Sbü Hamidiye Etfal Eah, Göz Hastalıkları Kliniği

³ Veni Vidi Göz Hastanesi

⁴ Sultanbeyli Dünyagöz Hastanesi

*Corresponding author: Meltem Güzin Altinel

Özet: Amaç: Ex-PRESS P200 glokom şant implantının tıbbi olarak kontrol edilemeyen değişik glokom tiplerindeki klinik sonuçlarının, etkinliğinin ve güvenilirliğinin belirlenmesi amaçlandı. Yöntem: Çalışma tıbbi antiglokomatöz tedaviye cevapsız, Ex-PRESS P200 glokom şant implantı uygulanmış 31 hastanın 31 gözünü içermektedir. Hastaların demografik özelliklerine, glokom tiplerine, göz muayenesi bulgularına, cerrahi öncesi ve sonrası kullandıkları antiglokomatöz ilaç sayılarına, cerrahinin erken ve geç komplikasyonlarına, ek cerrahi ve cerrahi olmayan tıbbi uygulamalara ve cerrahinin başarı oranlarına hasta dosyalarından geriye dönük olarak ulaşıldı. Bulgular: Ameliyat sonrası ortalama takip süresi 16,4±7,5 ay olarak bulundu. Ameliyat öncesi ortalama düzeltilmiş göz içi basıncı (GİB) 28,7±10,3 mm Hg ve ameliyat sonrası son muayenede 15,3±5,2 mm Hg ($P<0,05$) idi. Preoperatif ve postoperatif son muayene değerleri karşılaştırıldığında ortalama GİB düşüşü %39,9 idi. Ameliyat sonrası ortalama antiglokomatöz ilaç kullanım sayısı 3,9±0,3'ten 1,7±1,7'ye düştü ($P<0,05$). En sık görülen komplikasyon 7 hastada görülen konjonktival sızıntıydı. Diğer erken komplikasyonlar iris teması, vitre içi kanama, hifema, koroidal efüzyon, erken geçici hipotoni ve kornea ödemi idi. Geç komplikasyonlardan biri endoftalmi, diğer geç komplikasyon ise bir hastada korneanın opasifikasyonuydu. Ex-PRESS ameliyatıyla ilişkili 12 ek cerrahi operasyon ve 3 hastaya blep iğneleme yapılmıştır. Son muayenede tüm hastalarda tam başarı oranı %32,3 ve kısmi başarı oranı %77,5 idi. Sonuç: Ex-PRESS P200 glokom şant implantasyonu, önemli ölçüde daha az antiglokomatöz ilaç kullanımı ile tıbbi olarak kontrol edilemeyen glokom için etkili bir prosedür olabilir.

Anahtar Kelimeler: Glokom, Ex-Press İmplant, Glokom Cerrahisi

Results of Ex-Press Implantation for Different Types of Glaucoma

Abstract: Aim: To evaluate the clinical results, efficacy and safety of Ex-PRESS P200 glaucoma shunt implant in different types of medically uncontrolled glaucoma. Methods: The study included 31 eyes of 31 patients that were unresponsive to medical antiglaucomatous therapy in whom Ex-PRESS P200 glaucoma shunt implantation was performed. The demographic characteristics of the patients, type of glaucoma, complete ocular examination results, number of antiglaucomatous drugs before and after surgery, early and late complications of surgery, additional surgical and nonsurgical medical interventions, and success rates were investigated from the patients' files, retrospectively. Results: The mean postoperative follow-up time was 16.4±7.5mo. The preoperative mean corrected intraocular pressure (IOP) was 28.7±10.3 mm Hg and postoperative mean corrected IOP was 15.3±5.2 mm Hg ($P<0.05$) at the last visit. The mean IOP reduction was 39.9% when the preoperative and postoperative values of the last visits were compared. The average number of antiglaucomatous drug use decreased from 3.9±0.3 to 1.7±1.7 postoperatively ($P<0.05$). The most common complication was conjunctival leakage, which was seen in 7 patients. Other early complications were iris touch, intravitreal hemorrhage, hyphema, choroidal effusion, early transient hypotonia and corneal edema. One of the late complications was endophthalmitis, and the other late complication was opacification of the cornea in one patient. Twelve additional surgical operations associated

to Ex-PRESS surgery and 3 bleb needling have done. At the last visit, the complete success rate was 32.3% and the qualified success rate was 77.5% in all patients. Conclusion: Ex-PRESS P200 glaucoma shunt implantation may be an effective procedure for medically uncontrolled glaucoma with significantly lower use of antiglaucomatous medications.

Keywords: Glaucoma; Ex-Press İmplant; Glaucoma Surgery

1. ANA METİN

1.1 Giriş

Glokom, ilerleyici bir optik nöropatidir ve göz içi basıncı (GİB) glokomun bilinen tek değiştirilebilir risk faktörüdür. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre (DSÖ), primer glokom tüm körlük nedenlerinin %12'sini oluşturmaktadır. Tolere edilebilen en fazla sayıdaki GİB düşürücü ilaç ve/veya lazer cerrahisi GİB'i düşürmede başarısız olur veya optik nöropati ilerlemesi devam ederse glokom filtrasyon cerrahisi devreye girmektedir.¹ GİB kontrolünde etkili olan en yaygın kullanılan cerrahi prosedür trabekülektomidir.² Trabekülektomi cerrahisi, hifema, hipotoni, koroidal efüzyon, enfeksiyon gibi görmeyi tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir.^{3,4} Ex-PRESS glokom şant implantı (Alcon Laboratories, Fort Worth, Texas, ABD) 400 µm çapında, biyoyumlu paslanmaz çelikten üretilmiş bir cihazdır. Aşırı drenajı sınırlamak için bir skleral flep altına uygulanması tavsiye edilmektedir.⁵ Trabekülektomi ile karşılaştırıldığında, ExPRESS cihazı periferik iridektomi ve bir korneoskleral doku bloğunun çıkarılması ihtiyacını ortadan kaldırır ve komplikasyon oranını azaltabilir. Bu retrospektif çalışmada, Ex-PRESS şant implantasyonu ile farklı glokom tiplerindeki başarı ve komplikasyon oranlarıyla birlikte deneyimlerimizi bildirmeyi amaçladık.

1.2 Metot

Aralık 2012 ile Aralık 2014 arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Glokom Bölümü'nde takip edilen Ex-PRESS şant implantı uygulanmış 31 hastanın 31 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil etme kriterleri topikal ve/veya sistemik antiglokomatöz ilaçlara rağmen GİB değerlerinin yüksek seyretmesi, anti-glokom ilaçlara uyumsuzluk ve/veya alerji, görme alanı kusurunun belgelenmiş olarak ilerlemesi ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığında azalma olarak belirlendi.

Ameliyattan önce, düzeltilmiş uzak görme keskinliği (DUGK), ön segment muayenesi, drenaj açısı değerlendirmesi, pakimetri, aplanasyon tonometrisi, fundus muayenesi, optik koherens tomografi (3D-OCT 2000, Topcon Medical Systems) optik disk ve RSLT ve otomatik perimetri algoritma 30-2 (Humphrey Field Analyzer II; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, ABD) dahil olmak üzere detaylı göz muayene bulguları kayıtlarına retrospektif olarak ulaşıldı.

Çalışmaya primer açık açılı glokom (PAAG) ve sekonder glokom olgularından; psödoeksfolyatif glokom (PXFG), konjenital aniridi (KA), pigment dispersiyon sendromu (PDS), Axenfeld-Rieger sendromu (ARS), üveitik glokom (ÜG), primer açı kapanması glokomu (PAKG), neovasküler glokom (NVG), penetran Keratoplasti sonrası glokom (PKG) ve afakik glokom (AG) hastaları dahil edildi.

Tüm hastalarda maksimum tolere edilebilen topikal antiglokomatöz göz damlası kullanımına rağmen görme alanı kusurlarında ilerleme ve RSLT'de azalma mevcuttu. Altı aydan daha kısa ve düzensiz takipleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm Ex-PRESS glokom şant implantasyonları retrobulber anestezi altında iki cerrah (Karadağ R ve Bayramlar H) tarafından gerçekleştirilmiştir. Cerrahi teknik konjonktiva ve tenonun limbusta açılarak, 4×3-mm² ve 300-400-µm kalınlıkta bir skleral flep altına Ex-PRESS şant implantın yerleştirilmesi sonrasında yüzeyel skleral flebin tekrar implant üzerine 10.0 naylon dikişler ile kapatılmasının ardından konjonktiva ve tenonun 8.0 eriyebilen dikişlerle kapatılmasından oluşmaktaydı. Herhangi bir antimetabolit cerrahi sonuçları etkilememesi için kullanılmadı. Topikal antibiyotik ve steroidli damlalar ameliyattan bir gün sonra günde dört kez olmak üzere başlandı ve bir ay kullanıldı.

Ameliyat sonrası muayeneler 1. gün, 1. hafta, 1., 3. ve 6. ay ve sonrasında her 6 ayda bir yapıldı. DUGK, ön ve arka segment değerlendirmeleri ve GİB her ziyarette kontrol edilir.

Tam cerrahi başarı kriterleri olarak hastaların GİB değerlerinin herhangi bir antiglokomatöz ilaç

kullanmadan ≥ 5 mm Hg ve ≤ 21 mm Hg olması olarak tanımlandı. Kısmi başarı olarak ilaçlarla GİB'in ≥ 5 mm Hg ve ≤ 21 mm Hg olması aynı kullandı. Başarısızlık durumunda GİB >21 mm Hg idi ve/veya ileri glokom cerrahisi gerekli olmuştu. Ameliyat sonrası blep iğneleme yöntemi başarısızlık kriterine dahil edilmedi.

İstatistiksel analizler, SPSS Statistics 22 yazılım paketi (IBM SPSS, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD), frekans ve yüzde şeklinde elde edildi. Wilcoxon testi ve t-testi ameliyat öncesi ve sonrası sonuçları karşılaştırmak için kullanıldı. Fisher-Freeman-Halton testi nitel verilerde kullanıldı. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

1.3 Bulgular

Ex-PRESS şanti 31 hastanın 31 gözüne implante edildi (16 erkek, 15 kadın). Ortalama takip süresi $16,4\pm 7,5$ (dağılım 6-30) aydı. Hastaların ortalama yaşı $67,1\pm 18$ (dağılım 12-88) idi (Tablo 1). Otuz bir gözün 21'inde daha önce cerrahi tedavi ve/veya lazer iridotomi prosedürleri uygulanması öyküsü vardı. Üç göze Nd-YAG lazer iridotomi yapılmıştı (2 göze sadece Nd-YAG, 1 göze Nd-YAG artı şeffaf lens ekstraksiyonu). Ex-PRESS ameliyatından önce 9 gözde fakoemülsifikasyon- göz içi lens implantasyonu (Fako-GİL) ameliyatı öyküsü, 1 gözde pars plana vitrektomi (PPV), 1 gözde penetran keratoplasti (PK), 1 gözde kombine PK ve Fako-GİL cerrahisi öyküsü ve 1 gözde PK ile kombine korneal perforasyon cerrahisi ve Fako-GİL öyküsü vardı. Beş hastada da daha önce trabekülektomi öyküsü vardı.

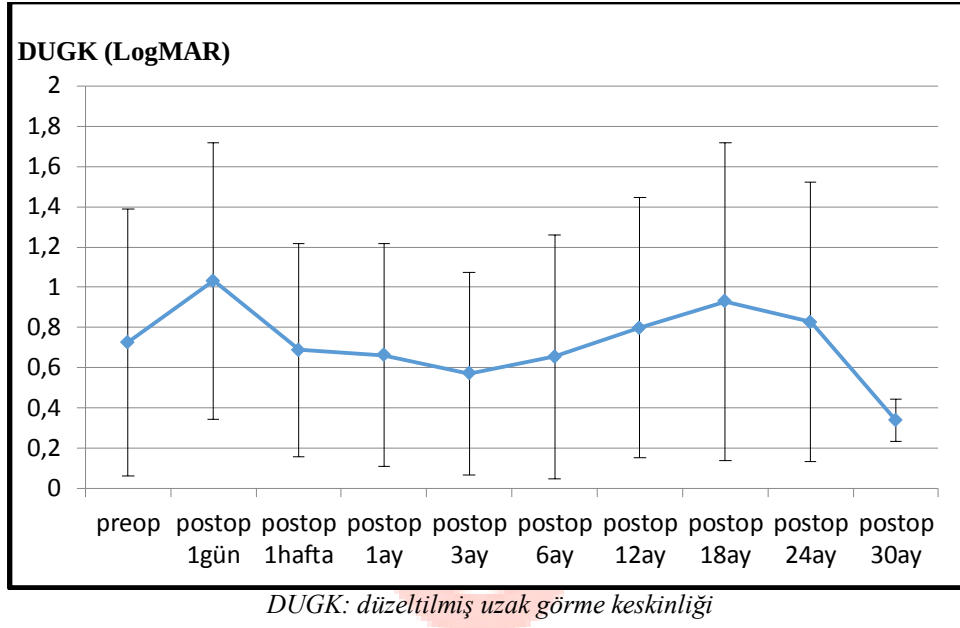
Tablo 1. Çalışmadaki Hastaların Demografik Özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	16	51,6
Kadın	15	48,4
	Min-Maks	Ort$\pm$SS
Yaş	12-88	$67,1\pm 18$
Preop ilaç sayısı	2-4	$3,9\pm 0,39$
Preop GİB (mmHg)	15-57	$28,7\pm 10,3$
Preop DUGK (LogMAR)	0-2	$0,73\pm 0,66$

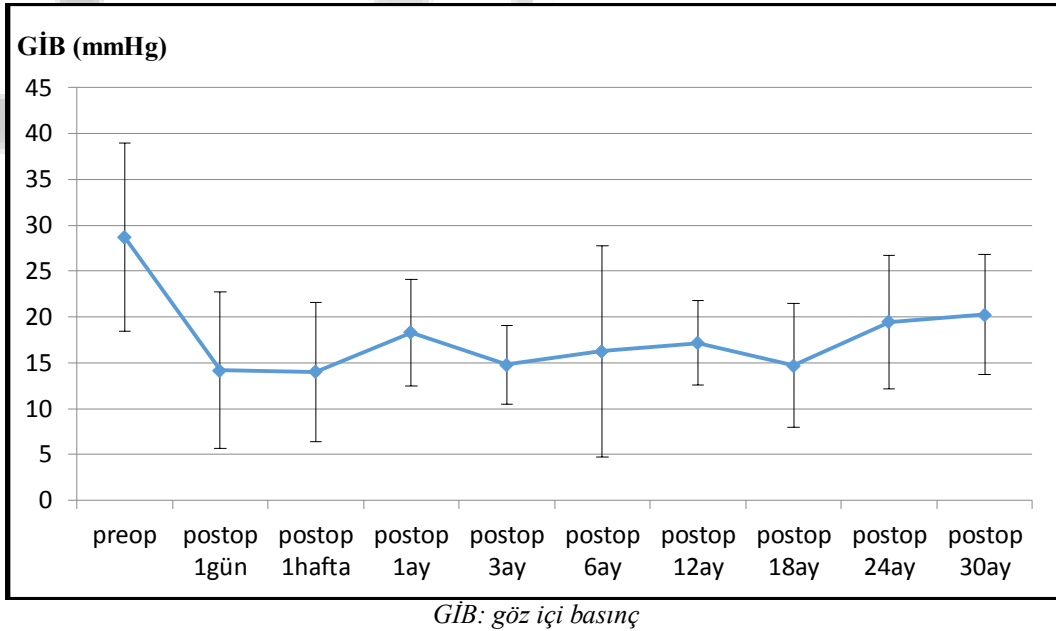
n: sayı, min: minimum, max: maksimum, ort: ortalama, SS: standart sapma, Preop: preoperatif (ameliyat öncesi), GİB: göz içi basınç, DUGK: düzeltilmiş uzak görme keskinliği

Otuz bir gözün 15'inde PAAG, 5'inde PXFG, 2'sinde PAKG, 1'inde ÜG, 1'inde NVG, 1'inde KA, 1'inde ARS, 1'inde PDS, 2'sinde PKG, 1'inde kombine PKG ve AG ve 1'inde AG mevcuttu.

UDGK ameliyat öncesi $0,73\pm 0,66$ logMAR değerinden post op 1. Günde $1,03\pm 0,68$ logMAR, 1. Haftada $0,68\pm 0,52$ logMAR, 1. ay $0,66\pm 0,55$ logMAR, 3. ayda $0,57\pm 0,50$ logMAR, 6. Ayda $0,65\pm 0,60$ logMAR, 12. ayda $0,79\pm 0,64$ logMAR, 18. ayda $0,92\pm 0,78$ logMAR, 24. ayda $0,82\pm 0,69$ logMAR ve 30. ayda $0,34\pm 0,10$ logMAR olarak değişti (Figür 1). Yedi hastada görme 2 Snellen sırasından fazla kötüleşti ancak 6 hastada 2 Snellen sırasından fazla olmak üzere önemli bir görme artışı oldu.

Figür 1. Görme keskinliği ortalamasının zamanla değişim grafiği

GİB ortalamaları ameliyat öncesi $28,7 \pm 10,3$ değerinden ameliyat sonrası 1. Günde $14,1 \pm 8,5$ mm Hg, 1. Haftada $14 \pm 7,6$ mm Hg, 1. ayda $18,3 \pm 5,8$ mm Hg, 3. ayda $14,7 \pm 4,2$ mm Hg, 6. ayda $16,2 \pm 11,5$ mm Hg, 12. ayda $17,1 \pm 4,6$ mm Hg, 18. ayda $15,4 \pm 5,9$ mm Hg, 24. ayda $19,4 \pm 7,2$ mm Hg, 30. ayda $20,2 \pm 6,5$ mm Hg ve son ziyarette $15,3 \pm 5,2$ mm Hg ($P < 0,05$) değerlerine geriledi (Figür 2). Son ziyaret ile ameliyat öncesi GİB ortalamaları karşılaştırıldığında ortalama GİB düşüşü $\%39,9 \pm \%30,6$ idi.

Figür 2. Göz içi basınç ortalamasının zamanla değişim grafiği

Ameliyat sonrası öncesiyle karşılaştırıldığı zaman antiglokomatöz damla etken madde sayısındaki düşüş önemliydi. Otuz bir hastanın 29'u ($\%93,5$) ameliyat öncesi 4 etken madde kullanırken, 1 hasta ($\%3,2$) 2 etken madde, 1 hasta da ($\%3,2$) 3 etken madde kullanmaktaydı. Son ziyarette 31 hastadan 13'ü ($\%41,9$) herhangi bir antiglokomatöz ilaç kullanmıyordu. Ortalama kullanılan etken madde sayısı ameliyat öncesi $3,9 \pm 0,4$ iken, ameliyat sonrası $1,7 \pm 1,7$ olarak bulunmuştur ($P < 0,05$). Son ziyarette tam başarı oranı $\%32,3$, kısmi başarı oranı $\%77,5$ iken başarısızlık 7 hastada ($\%22,6$) meydana geldi. Başarısızlık

izlenen gözlerin hangi glokom tipinde olduğu Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Başarısız olunan hastaların farklı glokom tipleri içindeki dağılımı

Çalışmadaki Glokom Tipleri	Başarısız olunan hasta sayısı
PKG	1
ARS	1
PKG +AG	1
PAAG	3
PXFG	1
Toplam hasta sayısı	7

PKG: penetran keratoplasti sonrası glokom, ARS: Axenfeld Rieger Sendromu, PAAG: Primer Açık Açılı Glokom, AG: aniridi glokomu, PXFG: psödoeksfolyasyon glokomu

Önemli bir intraoperatif komplikasyon kaydedilmedi. Ameliyat sonrası en sık görülen erken komplikasyon, 7 hastada görülen konjonktival sızıntı olarak bulundu. Diğer erken postoperatif komplikasyonlar; 1 hastada cihaz iris teması, 1 hastada kombine olarak vitre içi kanama, hifema, koroid dekolmanı ve cihaz-iris teması birlikteliği, 3 hastada geçici hipertoni, 2 hastada geçici hipotoni ve 1 hastada korneal ödem olarak saptandı. Geç komplikasyon olarak ise daha önce erken dönemde korneal ödem saptanan hastada gelişen korneal opaklaşma ve 1 hastada 6. Ayda gelişen endoftalmi olarak raporlandı. Ex-PRESS cerrahisi sonrasında 12 hastaya ek cerrahi müdahale uygulanmıştı. Üç hastaya da blep iğneleme yapıldı.

1.4 Tartışma

Trabekülektomi cerrahisi, GİB kontrolü için altın standart yöntem olsa da birçok komplikasyonu barındıran bir cerrahi yöntemidir. Son yıllarda trabekülektomi cerrahisinin komplikasyonlarını engellemek için trabekülektomiye alternatif yöntemler araştırılmaktadır. Ex-PRESS cerrahisi, ilk olarak geliştirildiği zaman, cihaz konjonktiva altına implante ediliyordu ve bu da konjonktival erozyon, tüp tıkanması ve tüpün yer değiştirmesi gibi komplikasyonlara neden oluyordu.⁶ 2005 yılında Dahan ve Carmichael skleral flep altına cihazın implante edildiği alternatif bir cerrahi teknik tarif etti.⁵ Maris ve ark. bu yeni teknikle ameliyat sonrası komplikasyon oranlarının azaldığını ve tatmin edici GİB kontrolü sağlandığını bildirmiştir.⁷

Çalışmamızda son ziyarette ameliyat öncesi değerler karşılaştırıldığında, ortalama GİB düşüşü %39,9±%30,6 idi ve bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdi. Dahan ve Carmichael skleral flep altında Ex-PRESS cihazlarının kullanımıyla >%35 ortalama GİB düşüşü bildirmiştir.⁵ De Jong ve ark %42, Good ve Kahook %45 ortalama GİB düşüşü bildirmiştir.^{8,9}

Çalışmamızda en sık görülen erken komplikasyon 7 hastada (%22,6) görülen blep sızıntısıydı. Dahan ve ark.¹⁰ çalışmasında blep sızıntısı oranını %7, de Jong¹¹ çalışmasında %2,5, Netland ve ark.¹² çalışmasında erken sızıntı oranını %3,3, geç sızıntısı oranı %1,7 ve Maris ve ark.⁷ çalışmasında cihaz grubunda sızıntı oranını %6 olarak bildirmişti. Sadece Marzette ve Herndon'un¹³ çalışmasında blep sızıntı oranı bizim çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur (%29).

Koroid kanaması, hifema ve koroid efüzyonu çalışmamızda 1 hastada görüldü. Maris ve ark.⁷ çalışmasında %8 oranında koroidal efüzyon bildirilmiştir. Marzette ve Herndons'un çalışmasında¹³ %4 ve Netland ve ark.¹² çalışmasında %6,8. koroidal ayrışma bildirilmiştir. Sugiyama ve ark. vakaların %20'sinde koroidal ayrılma bildirilmiştir.¹⁴ Wang ve ark. Ex-PRESS grubunda %4 koroidal ayrışma bildirmiştir.¹⁵

Çalışmamızda 1 hastada kornea ödemi ve sonrasında korneal opaklaşma bildirildi. İmplantasyon cerrahisi trabekülektomiden daha güvenli bir prosedür olarak kabul edilir ancak daha fazla kornea komplikasyonuna neden olabilir.^{16,17} Lee ve arkadaşları¹⁸ Ex-PRESS uygulanan hastalarda daha fazla GİB dalgalanmaları ve korneal endotel hücre kaybı olduğunu bildirmişlerdir.

Blep iğneleme oranı çalışmamızda diğer çalışmalar ile benzer bulundu. Sugiyama ve Gallego-Pinazo'nun çalışmalarında da blep iğneleme oranı %20 olarak raporlanmıştır.^{14,19}

Literatürdeki çalışmalarda tam ve kısmi başarı oranlarıyla ilgili farklı veriler vardır. Bizim çalışmamızda tam başarı oranı %32,3, kısmi başarı oranı %77,5 olarak raporlanmıştır. Bissig ve ark. çalışmasında tam başarı oranını %69, kısmi başarı oranını %85 olarak raporlamıştır.²⁰ Gindroz ve arkadaşları²¹ tam başarı oranını %46, kısmi başarı oranı 48 ayda %85 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda tam ve kısmi başarı oranları literatüre göre daha düşük bulunmuştur ve bunun nedeni çalışmadaki sekonder glokom hastalarının varlığı olabilir.

2. SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışma karmaşık glokomlu gözler içermesine rağmen, GİB ortalama değerlerinin ve anti-glokom ilaç sayılarının son ziyarette önemli ölçüde azaldığı görüldü. Genel olarak, komplikasyon oranı yüksekti. Çalışmamızın en büyük kısıtlılıkları; küçük örneklem büyüklüğü (31 göz), çalışmanın retrospektif tasarımı ve anti-fibrotik ajan kullanımı eksikliği olabilir. Daha fazla sayıda hasta içeren, uzun süreli takipli karmaşık glokom vakalarının olduğu çalışmalar Ex-PRESS implantasyonunun etkinliği ve güvenliği hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir.

3. KAYNAKÇA

1. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA 2014;311(18):1901-1911.
2. Arora KS, Robin AL, Corcoran KJ, Corcoran SL, Ramulu PY. Use of various glaucoma surgeries and procedures in medicare beneficiaries from 1994 to 2012. Ophthalmology 2015;122(8):1615-1624.
3. Olayanju JA, Hassan MB, Hodge DO, Khanna CL. Trabeculectomy related complications in Olmsted County, Minnesota, 1985 through 2010. JAMA Ophthalmol 2015;133(5):574-580
4. Kerr NM, Wang J, Barton K. Minimally invasive glaucoma surgery as primary stand-alone surgery for glaucoma. Clin Exp Ophthalmol 2017;45(4):393-400.
5. Dahan E, Carmichael TR. Carmichael TR. Implantation of a miniature glaucoma device under a scleral flap. J Glaucoma 2005;14(2):98-102.
6. Shaarawy T, Goldberg I, Fechtner R. EX-PRESS glaucoma filtration device: review of clinical experience and comparison with trabeculectomy. Surv Ophthalmol 2015;60(4):327-345.
7. Maris PJ Jr, Ishida K, Netland PA. Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under scleral flap. J Glaucoma 2007;16(1):14-19.
8. de Jong L, Lafuma A, Aguadé AS, Berdeaux G. Five-year extension of a clinical trial comparing the EX-PRESS glaucoma filtration device and trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. Clin Ophthalmol 2011;5:527-533.
9. Good TJ, Kahook MY. Assessment of bleb morphologic features and postoperative outcomes after Ex-PRESS drainage device implantation versus trabeculectomy. Am J Ophthalmol 2011;151(3):507-513.e1.
10. Dahan E, Ben Simon GJ, Lafuma A. Comparison of trabeculectomy and Ex-PRESS implantation in fellow eyes of the same patient: a prospective, randomised study. Eye (Lond) 2012;26(5):703-710.
11. de Jong LA. The Ex-PRESS glaucoma shunt versus trabeculectomy in open-angle glaucoma: a prospective randomized study. Adv Ther 2009;26(3):336-345.
12. Netland PA, Sarkisian SR Jr, Moster MR, Ahmed II, Condon G, Salim S, Sherwood MB, Siegfried CJ. Randomized, prospective, comparative trial of EX-PRESS glaucoma filtration device versus trabeculectomy (XVT study). Am J Ophthalmol 2014;157(2):433-440.e3.
13. Marzette L, Herndon LW. A comparison of the Ex-PRESS™ mini glaucoma shunt with standard trabeculectomy in the surgical treatment of glaucoma. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2011;42(6):453-459.

14. Sugiyama T, Shibata M, Kojima S, Ueki M, Ikeda T. The first report on intermediate-term outcome of Ex-PRESS glaucoma filtration device implanted under scleral flap in Japanese patients. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1063-1066.
15. Wang W, Zhou MW, Huang WB, Gao XB, Zhang XL. Ex-PRESS implantation versus trabeculectomy in Chinese patients with POAG: fellow eye pilot study. *Int J Ophthalmol* 2017;10(1):56-60.
16. Kalinina Ayuso V, Scheerlinck LM, de Boer JH. The effect of an Ahmed glaucoma valve implant on corneal endothelial cell density in children with glaucoma secondary to uveitis. *Am J Ophthalmol* 2013;155(3):530-535.
17. Saheb H, Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ; Tube Versus Trabeculectomy Study Group. Outcomes of glaucoma reoperations in the tube versus trabeculectomy (TVT) study. *Am J Ophthalmol* 2014;157(6):1179-1189.e2.
18. Lee GY, Lee CE, Lee KW, Seo S. Long-term efficacy and safety of ExPress implantation for treatment of open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2017;10(9):1379-1384.
19. Gallego-Pinazo R, López-Sánchez E, Marín-Montiel J. Postoperative outcomes after combined glaucoma surgery. Comparison of ex-press miniature implant with standard trabeculectomy. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009;84(6):293-297.
20. Bissig A, Feusier M, Mermoud A, Roy S. Deep sclerectomy with the Ex-PRESS X-200 implant for the surgical treatment of glaucoma. *Int Ophthalmol* 2010;30(6):661-668.
21. Gindroz F, Roy S, Mermoud A, Schnyder CC. Combined ExPRESS LR-50/IOL implantation in modified deep sclerectomy plus phacoemulsification for glaucoma associated with cataract. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(1):12-19.

Dens Meme Yapısı Olan Kadınlarda Meme Mr'ın Faydası: İki Olgu Örneği**Uzman Nurper Denizoğlu¹, Doçent Sıla Ulus¹**¹ Acıbadem Ataşehir Hastanesi

*Corresponding author: Nurper Denizoğlu

Özet: Giriş ve Amaç: Meme kanseri 2021 yılında dünya çapında en çok teşhis edilen kanserdir. Meme kanser taraması erken evre hastalığı tespit etmek ve sağ kalımı iyileştirmek için etkili önlemdir. Tarama ölçütlerine uyan ve kanıtlanmış tek yöntem mamografidir (MG). MG'nin tam doğruluğu büyük oranda meme dansitesine bağlıdır ve dens meme MG'nin duyarlılığını azaltır. Meme dansitesinin artması hem bağımsız bir risk faktörüdür hem meme dansitesi olası meme kanserini maskeleyebilir. Dens memelerde kanser gelişme riski yağlı olanlara göre 4-6 kat, ortalamaya göre 2 kat artar. Mamografi duyarlılığı American College of Radiology (ACR) tip A memelerde %80-98 iken, ACR tip D memelerde %30-45'e düşmektedir. Olgu sunumu: 50 yaşında, 2 yıldır tarama MG yaptırmayan hasta sol memede ele gelen şişlik ve sertlik nedeniyle başvurdu. MGde dens (tip D) meme paterni zemininde sol memede kitle formasyonu mevcuttur. USde sol memede bu lokalizasyonlarda düzensiz sınırlı heterojen kitle izlenmiştir. Meme MR incelemesinde kitle sınırları ve eşlik eden multipl multifokal-multisentrik satellit odaklar görülmüştür. Kalın-igne biyopsi patoloji sonucu invaziv lobüler karsinom ile uyumludur. 29 yaşında, sol meme üst dış kadranda ele gelen kitle nedeniyle dış merkezde büyüğü 2.5 cm boyutlu birkaç adet nodüler kitle saptanmış olup, hastaya yapılan biyopsi sonucu invaziv duktal karsinom gelmiştir. Hastanemizde yapılan MGde dens (tip D) meme paterni, sol memede asimetric yoğunluk artışları izlenmiştir. Meme MR incelemesinde sol memede neredeyse tüm memeyi kapsayan patolojik kontrast tutulumu saptanmış, kitle boyutu net bir şekilde gösterilmiştir. Sonuç: İleri derecede yoğun meme yapısı olan kadınlarda, meme kanserinin geç teşhis edilmesi riski artmaktadır. Bu kadınlarda tarama yöntemi olarak kontrastlı MR'ı araştıran yakın tarihli çalışmalar, bu yaklaşımın bu kadınlar için meme kanseri ölümlerinde önemli bir azalma sağlayabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır. Bizim 2. vakamızda olduğu gibi dens memelerde ele gelen kitle varlığında bile MGnin yetersiz kaldığı görülmektedir. 1. vakamızda dens meme yapısı olduğu için daha önce MR çekilmiş olsaydı lezyonların çok daha küçükken saptanmış olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Dens Meme, Meme Mrı, Meme Tarama**Benefits of Breast Mrı in Women With Dense Breast Tissue: Experience of Two Cases**

Abstract: Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer worldwide in 2021. Breast cancer screening is an effective measure to detect early-stage disease and improve survival. The only screening method that has been proven effective is mammography (MG). The accuracy of MG diagnosis is largely dependent on breast density, and dense breasts reduce the sensitivity of MG. The risk of developing cancer in dense breasts is 4-6 times higher than in fatty breasts, and 2 times higher than the average. The sensitivity of mammography is 80-98% in American College of Radiology (ACR) type A breasts, but drops to 30-45% in ACR type D breasts. A 50-year-old patient with a lump in the left breast. MG showed a mass in the left breast on dense (type D) breast pattern. In ultrasound, heterogeneous masses were observed. On MRI mass borders and multiple multifocal-multicentric satellite foci were observed. The pathology resulted invasive lobular carcinoma. A 29-year-old patient have several nodular masses, the largest was 2.5 cm in size, in the left upper outer quadrant of the breast, and invasive ductal carcinoma as result of biopsy. MG performed, asymmetric density were observed in the left breast on a dense (type D) pattern. In MRI, pathological contrast uptake covering almost the entire breast was detected The risk of late diagnosis of breast cancer increases in women with highly dense breast tissue. Recent studies investigating contrast-enhanced

MRI as a screening method for these women provide evidence that this approach may result in a significant decrease in breast cancer deaths. in our second case, it is observed that MG is insufficient even there is a mass in dense breasts. We believe that if a breast MRI had been taken earlier in our first case, the lesions would have been detected much earlier when they were much smaller.

Keywords: Breast Secreening, Breast Mri, Dense Breast

Giriş ve Amaç:

Meme kanseri 2021 yılında dünya çapında en çok teşhis edilen kanserdir. Meme kanser taraması erken evre hastalığı tespit etmek ve sağ kalımı iyileştirmek için etkili önlemdir. Tarama ölçütlerine uyan ve kanıtlanmış tek yöntem mamografidir (MG). MG'nin tanı doğruluğu büyük oranda meme yoğunluğuna bağlıdır ve yoğun meme yapısı MG'nin duyarlılığını azaltır. Meme yoğunluğunun artması hem bağımsız bir risk faktörüdür hem de olası meme kanserini maskeleyebilir. Yoğun memelerde kanser gelişme riski yağlı olanlara göre 4-6 kat, ortalama'ya göre 2 kat artarken, interval kanser rölatif riski de yoğun memede yağlı memeye oranla 18 kat daha fazladır. MG duyarlılığı American College of Radiology (ACR) tip A memelerde %80-98 iken, ACR tip D memelerde %30-45'e düşmektedir. Tarama popülasyonunu oluşturan kadınların %40'ı heterojen yoğun (tip C), %8'i ise ileri derecede yoğun (tip D) meme dokusuna sahiptir.

Olgu sunumu:

Olgu 1:

50 yaşında, 2 yıldır tarama MG yaptırmayan kadın hasta sol memede ele gelen şişlik ve sertlik nedeniyle bölümümüze MG ve sonografi (US) tetkiki için başvurdu. MG incelemesinde (Resim 1a,b) yoğun (tip D) meme paterni zemininde sol meme üst ve orta bölümü dolduran distorsiyonun eşlik ettiği kitle formasyonu mevcuttur. US incelemesinde bu lokalizasyonlarda içerisinde kistik alanlar izlenen, düzensiz sınırlı heterojen hipoekoik kitle izlenmiştir (Resim 2). Eklenen shear-wave elastografi incelemesinde kitlenin elastisite değerlerinin belirgin artmış olduğu (ortalama=127.4kPa) görülmüştür (Resim 3). Meme MR incelemesinde post-kontrast T2A (Resim 4 a-c) ve MIP görüntülerde (Resim 4d) kitle sınırları ve eşlik eden multifokal-multisentrik satellit odaklar görülmüştür. Sağ memede patolojik kontrast tutulumu veya kitle formasyonu saptanmamıştır. Yapılan kalın-iğne biyopsisi patoloji sonucu invaziv lobüler karsinom ile uyumludur.

Olgu 2:

29 yaşında, sol memede ele gelen kitle nedeniyle genel cerrahi doktoruna başvuran hastaya önce dış merkezde US incelemesi yapılmıştır. US incelemesinde sol meme üst-dış kadranda büyüğü 2.5 cm boyutlu birkaç adet nodüler kitle saptanmış olup, hastaya kalın-iğne biyopsisi yapılmıştır. Biyopsi sonucu invaziv duktal karsinom ile uyumludur. Hastaya hastanemizde önce MG, sonra meme MR incelemeleri yapılmıştır. MG incelemesinde bilateral yoğun (tip D) meme paterni görülmüş olup, sol memede asimetrik yoğunluk artışları (Resim 5 a-b) mevcuttur. Meme MR incelemesinde post-kontrast T2A (Resim 6 a-c) ve MIP görüntülerde (Resim 6d) sol meme üst bölümde memeyi büyük oranda kaplayan ve orta-dış bölüme dek uzanan, patolojik kontrast tutulumu gösteren konglomere tümöral kitleler izlenmiştir.

Tartışma:

İleri derecede yoğun meme yapısı olan kadınlarda, meme kanserinin geç teşhis edilmesi riski artmaktadır. Bu nedenle, bu kadınlara mevcut MG tarama programları yetersiz kalmaktadır. Meme yapısı ileri derecede yoğun olan kadınlarda tarama yöntemi olarak kontrastlı MR'ın meme kanseri ölümlerinde önemli bir azalma sağlayabileceği gösterilmiştir. EUSOBI (Avrupa Meme Görüntüleme Topluluğu) mevcut kanıtların ışığında, ileri derecede yoğun meme yapısı olan 50 ila 70 yaşlarındaki kadınlarda, tercihen 2-3 yılda bir, en azından 4 yılda bir meme MR taraması yapılmasını önermektedir. Bizim 2. vakamızda olduğu gibi yoğun memelerde ele gelen kitle varlığında bile MG incelemesinin yetersiz kaldığı görülmektedir. 1. vakamızda ise hastaya yoğun meme yapısı olduğu için daha önce meme MR çekilmiş olsaydı lezyonların çok daha küçükken saptanacağını düşünüyoruz.

Sonuç:

Sonuç olarak, yoğun meme yapısı olan ortalama riskli kadınlarda tercihen 2-3 yılda bir, en azından 4 yılda bir meme MR taraması yapılması önerilmektedir. İleri derecede yoğun memelerde, normal MG taraması olan kadınlarda ek olarak MR taramasının kullanılması iki yıllık tarama periodunda önemli ölçüde daha az interval kanser tanısı ile sonuçlanmıştır.

Kaynakça:

1. Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *Breast*. 2022;64:85-99.
2. Linver M.N. Mammographic Density And The Risk And Detection Of Breast Cancer. *Breast Dis*. 2008;18:364-365.
3. Comstock CE, Gatsonis C, Newstead GM, Snyder BS, Gareen IF, Bergin JT, et al. Comparison of Abbreviated Breast MRI vs Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection Among Women With Dense Breasts Undergoing Screening. *JAMA*. 2020;323(8):746-56.
4. Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT, Camps-Herrero J, Clauser P, Fallenbergh EM, et al.; European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol*. 2022;32(6):4036-45.
5. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2737-43.
6. Vegunta S, Kling JM, Patel BK. Supplemental Cancer Screening for Women With Dense Breasts: Guidance for Health Care Professionals. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(11):2891-904.
7. Weinstein SP, Slanetz PJ, Lewin AA, Battaglia T, Chagpar AB, Dayaratna S, Dibble EH, et al. ACR Appropriateness Criteria® Supplemental Breast Cancer Screening Based on Breast Density. Expert Panel on Breast Imaging; *J Am Coll Radiol*. 2021;18(11S):S456-S473.
8. Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, Mann RM, Peeters PHM, Monninkhof EM, Emaus MJ, Loo CE, Bisschops RHC, Lobbes MBI, de Jong MDF, Duvivier KM, Veltman J, Karssemeijer N, de Koning HJ, van Diest PJ, Mali WPTM, van den Bosch MAAJ, Veldhuis WB, van Gils CH; DENSE Trial Study Group. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2091-2102.

Resim alt yazıları:

Resim 1 a-b: MG incelemesinde CC projeksiyonda (a) ve MLO projeksiyonda (b) yoğun (tip D) meme paterni zemininde sol meme üst-dış/üst-orta ve orta bölümleri dolduran distorsiyonun eşlik ettiği kitle formasyonu.

Resim 2: US incelemesinde içerisinde kistik alanlar da izlenen, düzensiz sınırlı heterojen hipoekoik kitle görülmekte.

Resim 3: Shear-wave elastografi incelemesinde kitleden alınan elastisite değerlerinin belirgin artmış olduğu (ortalama=127.4kPa) görülmekte.

Resim 4a-d: Meme MR incelemesinde post-kontrast T2A (a-c) ve MIP görüntülerde (d) sol memedeki kitle sınırları ve eşlik eden multifokal-multisentrik satellit odaklar görülmekte.

Resim 5 a-b: MG incelemesinde CC projeksiyonda (a) ve MLO projeksiyonda (b) bilateral yoğun (tip D) meme paterni ve sol meme üst-dış kadranda, retroareolar alanda ve orta zonda derinde distorsiyonun eşlik ettiği düzensiz sınırlı asimetrik yoğunluk artışları görülmekte.

Resim 6 a-d: Meme MR incelemesinde post-kontrast T2A (a-c) ve MIP görüntülerde (d) sol meme üst bölümde memeyi büyük oranda kaplayan ve orta-dış bölüme dek uzanan, patolojik kontrast tutulumu

gösteren konglomere tümöral kitleler.



Hedefe Yönelik Sıvı Tedavisi Açık Radikal Sistektomide Hayat Kurtarıcı mıdır?

Uzman Tuğba Yücel

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eah

Özet: Açık radikal sistektomilerde operasyon süresi uzun, kan kaybının fazla peroperatif yönetimleri zor ve postoperatif komplikasyon görülme olasılığı yüksektir. Açık radikal sistektomi gibi büyük cerrahi operasyonlarda hedefe yönelik sıvı tedavisi, postoperatif komplikasyonlarla ilişkilendirilebilecek aşırı sıvı uygulamasından kaçınmak için mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Bu çalışmada hedefe yönelik sıvı tedavisinin açık sistektomilerde postoperatif komplikasyonları ve hastanede kalış sürelerini etkileyip etkilemeyeceğini değerlendirmeyi amaçladık. (ASA) II-III olan elektif açık sistektomi operasyonu planlanan, 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Tek merkezli, randomize ve prospektif olarak planlanan bu çalışmada 18 yaşından küçük, ciddi kapak hastalığı, ciddi kardiyak aritmisi, konjestif kalp yetmezliği, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Konvansiyonel yöntem kullanılacaklar (Grup C) ve arteriyel basınç dalga analiz yöntemi kullanılacaklar (Grup F) olarak ikiye ayrıldı. Flotrac cihazı ile ölçümlere hedef değer kardiyak indeks (CI) > 2.5, OAB > 65 mmHg, SVV < %12 olarak belirlendi. MAB < 65 mmHg ise noradrenalin, CI < 2.5 ve SVV > 12 ml iken dobutamin, CI < 2.5, SVV < %12 iken 250 ml kolloid solüsyon verilerek dobutamin desteği, CI < 2.5 ve SVV > %12 durumunda 250 ml bolus kristaloid solüsyon başlandı. Grup C' da hedef OAB: 65-80 mmHg, diürez 0.5 ml.kg-1.sa-1, CVP (santral venöz basınç) değeri 6-12 mmHg aralığı olarak belirlendi. Hastaların idame, kan ve üçüncü boşluk sıvı kayıpları hesaplanarak sıvı yönetimi yapıldı. Sıvı resusitasyonuna rağmen kan basıncı, diürez ve CVP hedefinin altında kalınması durumunda vazopressör veya inotropik olarak sırası ile noradrenalin 0.1 mcg.kg-1.dk-1, dopamin 5mcg.kg-1.dk-1 ve/veya dobutamin 5mcg.kg-1.dk-1 başlangıç dozlarından başlandı. Replase edilen kristaloid ve kolloid miktarı konvansiyonel sıvı tedavisi (Grup C) ile takip edilen grupta hedefe yönelik sıvı tedavisi cihazı (Grup F) ile takipli gruptan daha fazla idi. Grup C de yoğun bakım yatışlarının, akciğer ve yara yeri enfeksiyonlarının Grup F den daha yüksek olduğu fakat mortalitenin benzer olduğu görülmüştür. Hedefe yönelik sıvı tedavisi ile postoperatif komplikasyonlar ve yoğun bakım ünitesinde kalış sürelerinin azaltılarak, açık sistektomilerin maliyetinin düşürülebileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Açık Radikal Sistektomi, Flotrac, Cvp, Morbidite, sıvı Yönetimi

GİRİŞ

Üriner sistemi en sık etkileyen mesane kanseri, ABD' de tüm kanserler içinde erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise sekizinci sırada yer almaktadır (1). Mesane kanseri hastaların tipik olarak yaşlı olması, belirgin ek hastalıklarının bulunmasının yanı sıra kas invazyonunun da olması yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. (2,3). Kas invazyonu olan yüksek riskli ve yüksek grade'li mesane tümörlerin tedavisinde altın standart pelvik lenfadenektomi ile beraber açık radikal sistektomidir (ARS) (2,3). Fakat açık radikal sistektomiler operasyon süresinin uzun, kan kaybının fazla olduğu büyük cerrahilerdir. Bu nedenle peroperatif yönetimleri zor ve postoperatif komplikasyon görülme olasılığı yüksektir (3,4).

Açık radikal sistektomi gibi büyük cerrahi operasyonlarda hedefe yönelik sıvı tedavisi, postoperatif komplikasyonlarla ilişkilendirilebilecek aşırı sıvı uygulamasından kaçınmak için mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir (3,4). Hedefe yönelik sıvı tedavisinin etkinliği hâlâ kesin olmamakla beraber son zamanlar yapılan çalışmalar, gereksiz i.v. sıvıların zararlı olabileceğini ve intraoperatif sıvı

kısıtlamasının klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir (5,6). Kardiyak debinin (CO) intraoperatif optimize edilmesinin, büyük cerrahilerden sonra postoperatif morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (5,6).

Son zamanlarda, standart periferik (tipik olarak radyal) arter hattından nabız kontur analizi ile PPV veya SVV otomatik ve sürekli hesaplanması için yeni algoritmalar ve cihazlar (Flotrac/Vigileo/PiCCO) geliştirilmiştir (7).

Bu çalışmada hedefe yönelik sıvı tedavisinin açık sistektomilerde postoperatif komplikasyonları ve hastanede kalış sürelerini etkileyip etkilemeyeceğini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal/ Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM'da American Society of Anesthesiologists (ASA) II-III olan elektif açık sistektomi operasyonu planlanan, 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Tek merkezli, randomize ve prospektif olarak planlanan bu çalışmada 18 yaşından küçük, ciddi kapak hastalığı, ciddi kardiyak aritmisi, konjestif kalp yetmezliği, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Konvansiyonel yöntem kullanılacaklar (Grup C) ve arteriyel basınç dalga analiz yöntemi kullanılacaklar (Grup F) olarak ikiye ayrıldı. Tüm hastalara 6 ml/kg/sa dan infüzyon dengeli sıvı başlandı. Grup F'de radial arteriyel kanülüne FloTrac cihazı bağlandı. FloTrac cihazı ile ölçümlere hedef değer kardiyak indeks (CI)> 2.5, OAB> 65 mmHg, SVV<%12 olarak belirlendi. MAB<65 mmHg ise noradrenalin, CI<2.5 ve SVV> 12 ml iken dobutamin, CI<2.5, SVV <%12 iken 250 ml kolloid solüsyon verilerek dobutamin desteği, CI <2.5 ve SVV> %12 durumunda 250 ml bolus kristaloid solüsyon başlandı. Grup C' da hedef OAB: 65-80 mmHg, diürez 0.5 ml.kg⁻¹.sa⁻¹, CVP (santral venöz basınç) değeri 6-12 mmHg aralığı olarak belirlendi. Hastaların idame, kan ve üçüncü boşluk sıvı kayıpları hesaplanarak sıvı yönetimi yapıldı. Sıvı resusitasyonuna rağmen kan basıncı, diürez ve CVP hedefinin altında kalınması durumunda vazopressör veya inotropik olarak sırası ile noradrenalin 0.1mcg.kg⁻¹.dk⁻¹, dopamin 5mcg.kg⁻¹.dk⁻¹ ve/veya dobutamin 5mcg.kg⁻¹.dk⁻¹ başlangıç dozlarından başlandı. Hemoglobinin düzeyinde alt sınır 9 mg/dl kabul edildi. Bu değer altın ES replasmanı yapıldı. İntraoperatif masif kanama durumunda kan replasman rehberi uygulandı. Hasta çalışma dışı bırakıldı.

Başlangıçtan itibaren her iki grupta saat başı hemogram, arteriyel kan gazı, santral venöz kan gazı ve diürez bakıldı. Arteriyel pH, base excess, serum bikarbonat, serum laktat, hemoglobin değerleri ve idrar miktarı giriş değeri, 2. ve 4. Saatteki ve ayrıca operasyon bitimindeki değerler kaydedildi. Eş zamanlı olarak OAB, KTA, CVP, SVV, CI değerleri kaydedildi. Operasyon ve anestezi süresi, toplam kolloid ve kristaloid solüsyonlar, kan ürünleri, kanama miktarı, vazopressör ve inotrop kullanımı, diüretik kullanıp kullanılmadığı kaydedildi. Ayrıca her iki grupta demografik veriler (yaş, cinsiyet, BMI), ek hastalıklar, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri, komplikasyonlar ve mortalite kaydedildi.

BULGULAR

Her iki grupta, hastaların demografik verileri(yaş, cinsiyet, ASA, BMI), anestezi süresi ve operasyon süresi istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi (p > 0.05)(Tablo 1).

Her iki grupta steradin kullanılan hasta sayısı, kanama miktarı, ES miktarı, TDP miktarı, hastanede kalış süresi ve ölüm olan hasta sayısı, istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir (p>0.05) (Tablo 2-4). Grup F'de dobutamin kullanan hasta sayısı Grup C'dan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p= 0). Grup F'de kristaloid ve kolloid sıvı kullanımı ve yoğun bakım kalış süresi kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu (p= 0) (Tablo 2-4).

Tablo 1: Demografik veriler

	Grup C		Grup F		p	
	Ort.±SS/n-%	Medyan	Ort.±SS/n-%	Medyan		
Yaş	57,9± 9,8	58,0	59,1± 8,8	60,0	0,401	^t
Cinsiyet	K:17	48,6 %	13	37,1 %	0,334	^{x²}
	E:18	51,4 %	22	62,9 %		
ASA	II:27	77,1 %	22	62,9%	0,296	^{x²}
	III:8.	22,9 %	12	34,3%		
	IV:0	0,0 %	1	2,9%		
BMI (kg/m ²)	24,62± 2,7		24,94± 2,58			
Anestezi süresi (saat)	4,63± 1,20	4,50	4,29± 1,09	3,50	0,231	^m
Operasyon süresi	4,21± 1,10	4	3,54± 1,16	3	0,238	^m

^m Mann-whitney U test/ ^{x²} Ki-kare test. Veriler n (%) ve ortalama + SS olarak verilmiştir. P< 0.05 anlamlı kabul edildi

Tablo 2: Postoperatif hastanede ve YBÜ kalış süresi, Mortalite

	Grup C		Grup F		p
	Ort.±SS/n-%	Medyan	Ort.±SS/n-%	Medyan	
Hastanede Kalış Süresi [gün]	10,1 ± 6,1	8	10,6 ± 9,3	7	0,214 ^m
YBÜ ihtiyacı olan hasta [+]	15	42,90%	7	20,00%	0,039 ^{x²}
Taburcu Ölüm [+]	35	100,00%	34	97,10%	1 ^{x²}
	0	0,00%	1	2,90%	
28 günlük mortalite [+]	0		0		0,314 ^{x²}

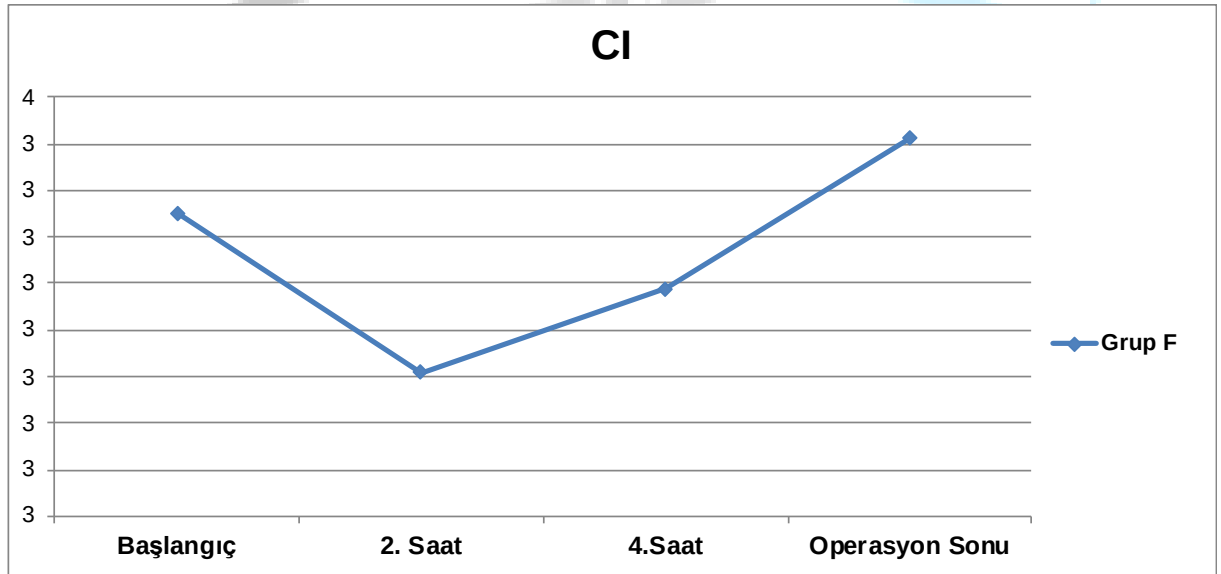
^m Mann-whitney U test/ ^{x²} Ki-kare test. Veriler n (%) ve ortalama + SS olarak verilmiştir. P< 0.05 anlamlı kabul edildi

Nabız değeri her iki grup arasında giriş, 2, ve 4. Saatte ve operasyon bitiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p> 0.05). OAB Grup F’de giriş, 2, 4. Saatte ve operasyon bitiminde Grup C’ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. CVB değeri giriş, 2. ve 4. Saatte ve operasyon sonunda Grup C’de Grup F’ye göre kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 3).

Tablo 3: Hemodinamik değerler

Parametreler		Giris	2.Saat	4.Saat	Operasyon Sonu
Nabız	Grup F	72,97 ± 10,09	74,09 ± 9,93	75,74 ± 9,96	75,70 ± 5,33
	Grup C	76,57 ± 11,68	75,31 ± 6,87	74,85 ± 5,78	74,22 ± 9,28
OAB	Grup F	78,60 ± 9,84*	80,62 ± 8,35*	81,00 ± 6,30*	79,11±8,19*
	Grup C	71,54 ± 8,14	71,91 ± 4,80	72,36 ± 5,82	72,36 ± 5,20
CVB	Grup F	6,31 ± 1,78	7,40 ± 1,33	8,52 ± 1,44	9,12 ± 1,24
	Grup C	7,29 ± 1,43*	7,85 ± 1,67	10,30 ± 1,79*	10,41 ± 1,74*

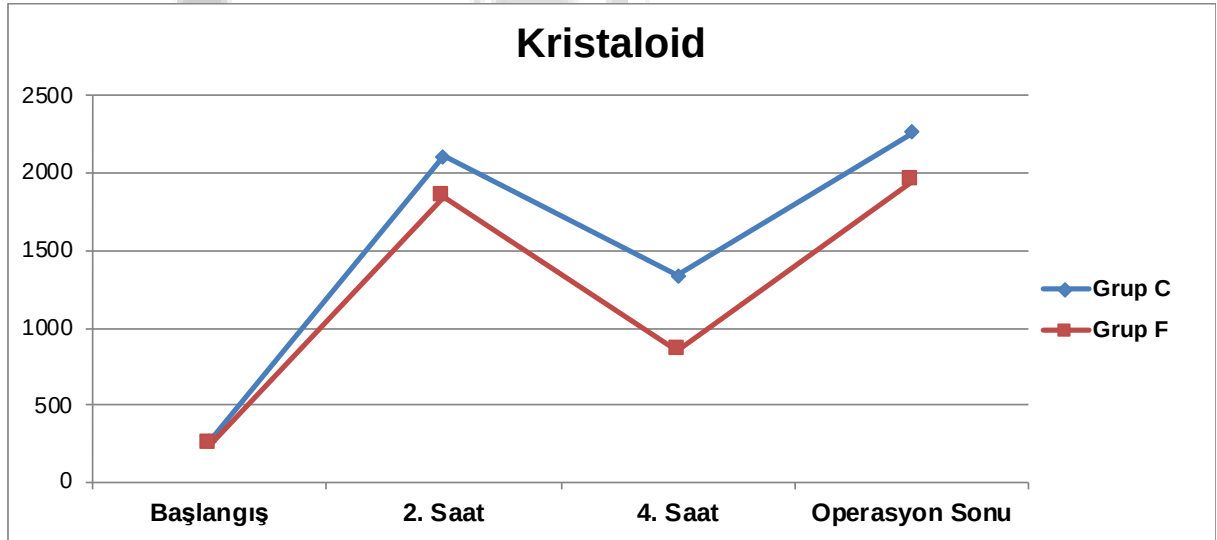
^m Mann- whitney U test. * P < 0. 05 anlamlı kabul edildi Veriler Ort + SS olarak verilmiştir. *istatistiksel olarak anlamlı yüksektir.

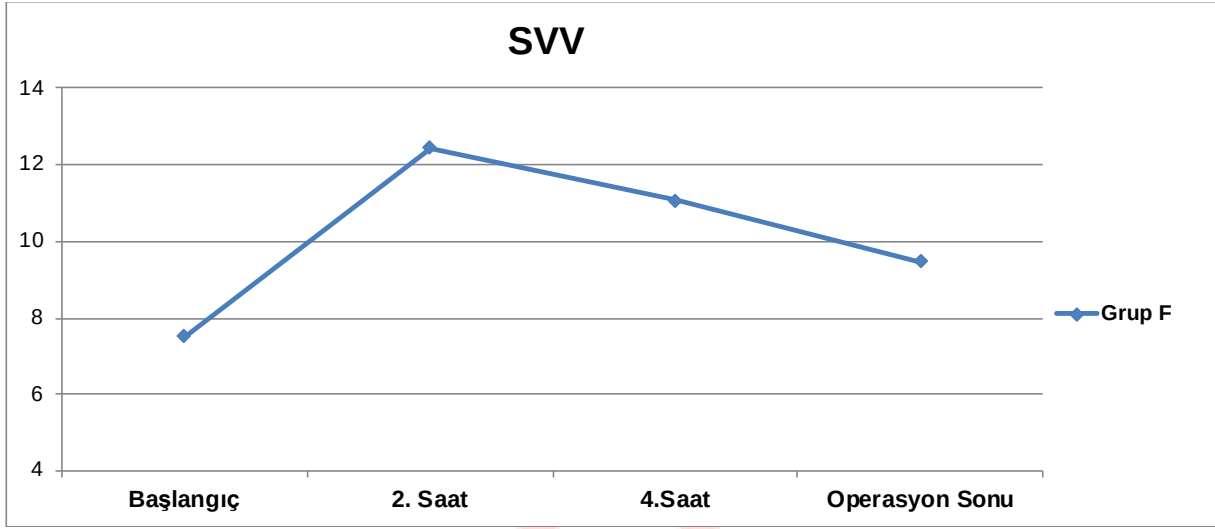
Grafik 1: Kardiyak İndeks Değişimleri

Tablo 4: İntraoperatif inotrop, sıvı kullanımı, kan ürünleri kullanımı ve kanama miktarı

	Grup C			Grup F			p
	Ort.±SS/n-%	Medyan		Ort.±SS/n-%	Medyan		
Steradin [+]	4	11,40%		5	14,30%		0,216 ^{X²}
Dobutamin [+]	0	0,00%		18	51,42%		0 ^{X²}
Furosemid [+]	20	57,10%		2	5,70%		0 ^{X²}
Kolloid [ml]	683 ± 333	500		491 ± 102	500		0,031 ^m
ES [ünite]	1,75 ± 1,5	1		1,75 ± 0,96	1,5		0,741 ^m
TDP [ünite]	1,5 ± 0,71	1,5		1 ± 0	1		0,48 ^m
Kanama [ml]	147 ± 133	100		146 ± 140	100		0,929 ^m

^m Mann-whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test. Veriler n (%) ve ortalama + SS olarak verilmiştir. P< 0.05 anlamlı kabul edildi

Grafik 2: Verilen Kristaloid Miktarlarının Gruplar Arası Değişimi

Grafik 3: Stroke Volume Değişimleri**Tablo 5: Postoperatif Laboratuvar Parametreleri**

		Grup C	Grup F	p [#]
		Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	
Üre	Postop 24. saat	57,6±39,8 14,9-256 (45)	48,5±23,2 12-138 (48)	0,654
	Postop 7. gün	55,2±52,6 18-368 (42)	52,9±38,8 16-228 (44)	0,968
	p*	0,145	0,706	
Kreatinin	Postop 24. saat	1,47±1,01 0,25-5,76 (1,18)	1,18±0,49 0,44-2,89 (1,08)	0,330
	Postop 7. gün	1,27±1,22 0,17-7,54 (0,92)	1,28±0,96 0,44-6,33 (1,05)	0,165
	p*	0,002	0,245	
Hgb	Postop 24. saat	9,6±1,8 7-14,6 (9,2)	9,9±1,7 6,4-14,7 (9,53)	0,334
	Postop 7. gün	9,9±1,2 6,98-13 (9,9)	10,2±1,5 7,1-14,2 (10,1)	0,327
	p**	0,093	0,025	

#Mann Whitney U Test *Wilcoxon Test **Paired t Test

Tablo 6: Postoperatif komplikasyonlar

	Grup C		Grup F	
	n	%	n	%
Kardiyovasküler				
Aritmi	0	%0.0	0	%0.0
Hipotansiyon	0	%0.0	0	%0.0
Miyokard infarküsü	0	%0.0	0	%0.0
Stroke	0	%0.0	0	%0.0
Pulmoner ödem	0	%0.0	0	%0.0
Respiratuvar				
Pulmoner emboli	0	%0.0	0	%0.0
Mekanik ventilasyon ihtiyacı	1	%2.9	1	%2.9
Renal				
Akut böbrek hasarı ve diyaliz ihtiyacı	1	%2.9	1	%2.9
Enfeksiyon				
Abdominal	0	%0.0	1	%2.9
Akciğer	3	%8.6	1	%2.9
Üriner	0	%0.0	1	%2.9
Yara yeri	4	%11.4	1	%2.9

² Ki-kare test (Fischer test)

TARTIŞMA

Hastanın bireyselleştirilmiş hemodinamik değerleri tarafından yönlendirilen hedefe yönelik sıvı tedavisi, aşırı sıvı uygulamasının önüne geçerek sıvı yüküne bağlı olarak oluşacak olan postoperatif komplikasyon riskini azaltmaktadır (8,9). Fakat hedefe yönelik sıvı tedavisinin etkisine ilişkin veriler hâlâ kesin değildir (8,9). Bazı çalışma sonuçları faydalı olduğunu göstermiş olsa da diğer çalışmalarda böbrek fonksiyonu üzerinde olumlu ya da olumsuz hiçbir etki gösterilememiştir (10-12). Yüksek riskli cerrahi sırasında nabız basıncı değişimine (PPV) dayalı hedefe yönelik sıvı yönetiminin postoperatif sonucu iyileştirdiğini ve hastanede kalış süresini kısalttığını son yıllardaki çalışmalar göstermektedir (5-7).

Majör gastrointestinal cerrahi geçiren 734 hastayı içeren hedefe yönelik bir sıvı tedavi çalışmasında postoperatif komplikasyonlar ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fayda gösterilememiştir (12,13) Bir meta-analizde, 65 yaş üstü hastalarda enfeksiyöz komplikasyonları önlemede hedefe yönelik sıvı tedavisinin faydasını gösterilmiştir (13,14). Büyük elektif abdominal cerrahi geçiren ve Doppler USG kılavuzluğunda hedefe yönelik hemodinamik tedavinin postoperatif komplikasyonları ve hastanede kalış süresini azalttığını ancak mortalitede bir fark göstermediğini

gösterilmiştir (15).

Radikal sistektomi hastalarında hedefe yönelik intraoperatif sıvı yönetiminin gastrointestinal ve kardiyak komplikasyonları daha da azaltılabileceğini göstermiştir. (15,16). Postoperatif ileus, radikal sistektomi de dahil olmak üzere intraabdominal cerrahi sonrasında hastaları etkileyen yaygın bir komplikasyondur ve oranın %2 ila %32 arasında olduğu bildirilmiştir. Postoperatif ileus hastanede kalış süresini uzatabilir (15,16).

| 611

SONUÇ

Replase edilen kristaloid ve kolloid miktarı konvansiyonel sıvı tedavisi (CVP) ile takip edilen grupta hedefe yönelik sıvı tedavisi cihazı (Flotrac) ile takipli gruptan daha fazla idi. Konvansiyonel sıvı tedavisi ile takip edilen grupta yoğun bakım yatışlarının, akciğer ve yara yeri enfeksiyonlarının hedefe yönelik sıvı tedavisi ile takip edilen gruptan daha yüksek olduğu fakat mortalitenin benzer olduğu görülmüştür. Hedefe yönelik sıvı tedavisi ile postoperatif komplikasyonlar ve yoğun bakım ünitesinde kalış sürelerinin azaltılarak, açık sistektomilerin maliyetinin düşürülebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2006; 56: 106-130.
2. Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji Kitabı. Baltacı S. İnvazif mesane kanserinin cerrahi tedavisi. 1.Basım, Ankara, Üroonkoloji derneği, 2007; 291-312.
3. Lowrance WT, Rumohr JA, Chang SS, et al. Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperative outcomes. J Urol. 2008; 179: 1313–1318.
4. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol. 2009; 55: 164–174.
5. Skinner DG, Crawford ED, Kaufman JJ, et al. Complications of radical cystectomy for carcinoma of the bladder. J Urol. 1980;123: 640-643.
6. Haber GP, Crouzet S, Gill IS. Laparoscopic and Robotic-Assisted Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Critical Analysis. Eur Urol. 2008;54: 54-64.
7. Waal EE, Rex S, Kruitwagen CL, et al. Stroke volume variation 17 obtained with FloTrac/Vigileo fails to predict fluid responsiveness in coronary artery bypass graft patients. Br J Anaesth 2008; 100: 725–6
8. Auler JO, Jr, Galas F, Hajjar L, et al. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. Anesth Analg 2008; 106: 1201 – 6, table of contents
9. Hofer CK, Senn A, Weibel L, et al. Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system. Crit Care 2008; 12: R82 (2009)
10. Cavallaro F, Sandroni C, Antonelli M. Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness. Minerva Anestesiologica 2008; 74: 123–35
11. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. Anesth Analg 2005; 100: 1093 – 106
12. Joshi GP. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. Anesth Analg 2005; 101: 601–5
13. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, Grocott MP, Ahern A, Griggs K, Scott R, Hinds C, Rowan K; OPTIMISE Study Group. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: A randomized clinical trial and systematic review. JAMA. 2014; 311:2181–90

14. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, Christophi C, Leslie K, McGuinness S, Parke R, Serpell J, Chan MTV, Painter T, McCluskey S, Minto G, Wallace S; Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2018; 378:2263–74
15. Pillai P, McEleavy I, Gaughan M, Snowden C, Nesbitt I, Durkan G, Johnson M, Cosgrove J, Thorpe A. A double-blind randomized controlled clinical trial to assess the effect of Doppler optimized intraoperative fluid management on outcome following radical cystectomy. *J Urol*. 2011; 186:2201–6
16. Wuethrich PY, Burkhard FC, Thalmann GN, Stueber F, Studer UE. Restrictive deferred hydration combined with preemptive norepinephrine infusion during radical cystectomy reduces postoperative complications and hospitalization time: A randomized clinical trial. *Anesthesiology*. 2014; 120:365–77



Sınırlı Evre Küçük Hücreli Akciğer Karsinomlu Olguların Klinik, Patolojik ve Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi

Uzman Dr. Akın Öztürk¹, Uzman Dr. Murat Kavas²

¹ SBÜ Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji

² SBÜ Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği

*Corresponding author: Murat Kavas

Özet: Giriş: Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur ve yüksek proliferasyon hızı, erken metastaz yapma eğilimi ve kötü prognozu ile dikkat çeker. Hastaların %90'ından fazlası sigara içicisidir. KHAK, kemoterapi (KT) ve radyoterapiye (RT) oldukça duyarlı olmasına rağmen, çoğu hastada hızla nüksler görülmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranı %10'dan azdır. KHAK, iki gruba ayrılmış olup, %65'ini yaygın evre (YE-KHAK) ve %35'ini ise sınırlı evre (SE-KHAK) hastalık oluşturmaktadır. Metod: Bu çalışmada, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji polikliniğinde takip ettiğimiz ve tedavi verdiğimiz sınırlı evre küçük hücreli akciğer karsinomlu olguların klinik, patolojik ve radyolojik bulgularını inceleyip, nüks gelişen ve gelişmeyenlerde özellikleri karşılaştırıp, Ki-67 değeri ile yaş, sigara paket /yıl, Tümör-SUV değeri ve tümör boyutu arasındaki korelasyonu incelemeyi amaçladık. Çalışma toplam 97 kişi üzerinden yapılmıştır. Araştırmaya katılanlarda nüks gelişenlerde ki-67 ortalaması $75,7 \pm 16,1$, nüks gelişmeyenlerde ise $77,1 \pm 12,5$ idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,733) Ki-67 değeri ile yaş ve sigara kullanımı (paket /yıl) arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı. Yaş ve sigara kullanımı arttıkça, ki-67 değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır. Ki-67 ile tümör boyutu arasında ise pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı. Buna göre ki-67 değeri arttıkça tümör boyutunun da istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı. Ki-67 değeri ile nükse kadar geçen süre arasındaki korelasyon incelendiğinde ki-67 değeri arttıkça nükse kadar geçen süre düşmekteydi ancak bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Sonuç: Bu veriler ışığında; Primer Tümör çapının büyük olduğu hastalarda, ki-67 proliferasyon indeksinin fazla olduğu ve ki-67 proliferasyon indeksi fazla olan hastalarında tedavi modalitelerine daha duyarlı olma eğiliminde olduğunu (her ne kadar istatistik anlamlılığa ulaşmasada) gözlemledik. Sonuçlarımızın istatistik anlamlılık kazanabilmesi için daha büyük hasta örneklemeleri ile çalışmanın yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, Ki 67, Nüks, Sınırlı Hastalık, Sigara, Tümör Boyutu

1. Giriş ve Amaç

Bütün dünyada meydana gelen kanser ölümlerinin en sık sebebi akciğer kanseridir. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur ve yüksek proliferasyon hızı, erken metastaz yapma eğilimi ve kötü prognozu ile dikkat çeker. Hastaların çoğunda tanı anında metastatik hastalık vardır ve yalnızca üçte biri potansiyel olarak küratif multimodalite tedaviye uygun erken evre hastalığa sahiptir. Hastaların %90'ından fazlası sigara içicisidir ve içilen sigara miktarı ve süresi arttıkça risk artar.

KHAK, kemoterapi (KT) ve radyoterapiye (RT) oldukça duyarlı olmasına rağmen, çoğu hastada hızla nüksler görülmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranı %10'dan azdır. KHAK, Veterans' Administration Lung Study Group (VALSG) tarafından iki gruba ayrılmış olup, %65'ini yaygın evre (YE-KHAK) ve %35'ini ise sınırlı evre (SE-KHAK) hastalık oluşturmaktadır.

Tablo 1: KHAK’de kullanılan Veterans Evreleme Sistemi

Sınırlı Evre	Lokal yayım olsa da bir hemitoraksa sınırlı hastalık İpsilateral supraklavikular lenf nodu dışında ekstratorasik tutulum olmaması Primer tümör ve reyonel lenf nodlarının güvenli bir radyoterapi portalına giriyor olması
Yaygın Evre	Sınırlı evre olarak sınıflanamayan hastalık varlığı Malign plevral ve perikardiyal efüzyon Kontralateral hiler veya supraklavikuler lenf nodları olması Hematojen metastaz varlığı

1.1. Ki-67 nedir?

Ki-67, ilk olarak 1983'te, çoğalan hücrelerin çekirdeklerinde tespit edilen bir antijen olarak tanımlandı. Ki-67 Protein, insan MKI67 geni tarafından kodlanan mRNA varyantlarından türetilir. Hücre döngüsünün G1, S, G2 ve M fazlarında eksprese edilen, daha sonra M fazının sonunda hızla katabolize olan ve G0 ve erken G1 fazlarındaki hücrelerinde tespit edilemeyen labil, non-histon nükleer protein. Ki-67 normal ve neoplastik dokularda hücre proliferasyonunu ölçmede yaygın olarak kullanılmaktadır

1.1.1. Ki-67 ne anlama gelir?

Ki-67 fraksiyonunun oluşturulması ile, Ki-67 kanser hastalarının tanı ve prognoz değerlendirmesinde bir standart haline gelmiştir. Çoğu dokuda, çok düşük bir proliferatif indeks olarak (%0 - 1 arasında) bazal nükleer pozitif boyanma vardı. Ki 67 genel olarak, çoğu habis ve enflamatuar durumda artmasına rağmen, anlamlılık derecesi değişebilir. Ki67 nükleer ekspresyonu, mitotik sayı ile orantılıdır. Ayrıca Ki-67 fraksiyonu daha yüksek olan tümörlerde, vasküler invazyon, kötü proliferasyon ve metastaz daha sık olup, daha agresif seyretme eğilimindedirler

1.1.2. Ki-67 nasıl hesaplanır?

Tümör hücrelerinde pozitif boyanan çekirdeklerin yüzdesi puanlanır. Nükleer lekelenmeler puanlanırken, sitoplazmik lekelenmeler dikkate alınmaz. Pozitif hücrelerin yüzdesi genellikle en yüksek lekelenmenin olduğu sıcak nokta bölgelerinde hesaplanır. Tümör hücrelerinde pozitif boyanan çekirdeklerin yüzdesinin anlamı, örneklemenin yapıldığı dokuya göre değişkenlik göstermektedir. Genel olarak < %10: düşük proliferasyonu gösterirken, %10 - 20 sınırdaki proliferasyonu, % 20 üstündeki değerler yüksek proliferasyon göstergesidir

2. Materyal Metod

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji polikliniğinde takip ettiğimiz ve tedavi verdiğimiz, 01.08.2013-01.01.2023 tarihleri arasında Sınırlı Evre Küçük Hücreli Akciğer Karsinomlu olguların Klinik, patolojik ve radyolojik bulgularını inceleyip, Nüks gelişen ve gelişmeyenlerde özellikleri karşılaştırıp, Ki-67 değeri ile yaş, sigara paket /yıl, Tümör-SUV değeri ve tümör boyutu arasındaki korelasyonu incelemeyi amaçladık.

3. İstatistik

Tanımlayıcı ölçütler; ortalama ve standart sapma, yüzde dağılımı olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Sürekli değişkenlerin iki farklı grupta karşılaştırılması için student-t testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare analizi kullanılmıştır. Ki-67 ile yaş, sigara paket yıl, T-SUV ve tümör boyutları arasındaki korelasyonun incelenmesi için pearson korelasyon analizi kullanılmıştır

4. Bulgular

Çalışmaya toplam 131 hasta alınmış olup, tedavisine başlamamış ya da devam ettirmemiş 34 hasta çalışma dışı bırakılarak analizler toplam 97 hasta üzerinden yapılmıştır. Çalışmaya katılanların %21,6 sı kadın %78,4'ü erkekti. Hastaların yaş ortalaması $60,1 \pm 9,2$ idi. Nüks gelişenlerde nüks süresi incelendiğinde nüks süresi ortalaması $416,9 \pm 284,8$ gün idi.

Çalışmada nüks gelişenler ile gelişmeyenler arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Çalışmaya katılanların %55,7'sinde en az bir komorbidite bulunmaktaydı. Nüks gelişenlerin %59'unda en az bir adet komorbidite bulunurken nüks gelişmeyenlerde bu oran %50 idi, yapılan karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p: 0,388$).

Araştırmaya katılanların %52,6'sının ailesinde en az bir kişide kanser öyküsü bulunmaktaydı. Nüks gelişenler ile gelişmeyenler ailede kanser öyküsü dağılımları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p: 0,696$).

Araştırmaya katılanlarda nüks gelişenlerde ki-67 ortalaması $75,7 \pm 16,1$, nüks gelişmeyenlerde ise $77,1 \pm 12,5$ idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p: 0,733$). Araştırmaya katılanlarda nüks gelişenlerde tümör boyutu ortalaması $54,1 \pm 22,7$ mm iken nüks gelişmeyenlerde $50,5 \pm 22,2$ mm idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p: 0,454$).

Araştırmaya katılanlarda nüks gelişenlerde Tümör-SUV ortalaması $11,5 \pm 4,7$ iken nüks gelişmeyenlerde $11,5 \pm 4,9$ idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p: 0,454$).

Araştırmaya katılanlarda nüks gelişenlerde sigara kullanımı ortalaması $56,2 \pm 31,9$ paket/yıl iken nüks gelişmeyenlerde $40,9 \pm 14,3$ paket/yıl idi. Gruplar student t testi ile karşılaştırıldığında nüks gelişenlerin sigara kullanımları paket/yıl cinsinden nüks gelişmeyenlerinkine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. ($p: 0,009$).

Araştırmaya katılanların %70,1'i ex oldu. Nüks gelişmeyenlerin %33,3'ü ex olurken nüks gelişenlerde bu oran %91,8 idi. Yapılan karşılaştırma sonucunda nüks gelişenlerde ex olma oranı nüks gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p: 0,001$).

Ki-67 ile yaş, sigara kullanımı (paket/yıl), Tümör-SUV ve tümör boyutları arasındaki korelasyon incelendiğinde, Ki-67 değeri ile yaş ve sigara kullanımı (paket /yıl) arasında negatif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir korelasyon saptandı. Buna göre yaş ve sigara kullanımı arttıkça ki-67 değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır.

Ki-67 ile tümör boyutu arasında ise pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir korelasyon saptandı. Buna göre ki-67 değeri arttıkça tümör boyutunun da istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı.

Ki-67 değeri ile nüks süresi arasındaki korelasyon incelendiğinde ki-67 değeri arttıkça nüks süresi düşmekteydi ancak bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Tablo2. Araştırmaya katılanlarda nüks gelişen ve gelişmeyenlerde bazı özelliklerin karşılaştırılması

	Nüks Yok Sayı(%) Ort±SS	Nüks Var Sayı(%) Ort±SS	Toplam Sayı(%) Ort±SS	p değeri
Cinsiyet				
Erkek	31(86,1)	45(73,8)	76(78,4)	0,154
Kadın	5(13,9)	16(26,2)	21(21,6)	
Yaş	$59,8 \pm 8,7$	$60,3 \pm 9,5$	$60,1 \pm 9,2$	0,832
Komorbidite	18(50)	36(59,0)	54(55,7)	0,388
Ailede Ca	18(50)	33(54,1)	51(52,6)	0,696
Sigara Paket Yıl	$40,9 \pm 14,3$	$56,2 \pm 31,9$	$50,5 \pm 27,8$	0,009
EX	12(33,3)	56(91,8)	68(70,1)	0,001

	Nüks Yok Sayı(%) Ort±SS	Nüks Var Sayı(%) Ort±SS	Toplam Sayı(%) Ort±SS	p değeri
Ki-67	77,1±12,5	75,7±16,1	76,3±14,7	0,733
Tümör Boyutu	50,5±22,2	54,1±22,7	52,7±22,5	0,454
T-SUV	11,5±4,9	11,5±4,7	11,5±4,7	0,960

Tablo3. Ki-67 değeri ile yaş, sigara paket yıl, T-SUV ve tümör boyutu arasındaki korelasyonun incelenmesi

	Yaş	Sigara P/Y	T-SUV	Tümör Boyutu	Nüks Süresi
Ki-67	R: -0,396 p:0,003	R: -0,388 p:0,003	R: 0,140 p:0,304	R: 0,332 p:0,013	R:-0,281 0,113

Pearson korelasyon

5.Sonuç

Bu veriler ışığında; Primer Tümör çapının büyük olduğu hastalarda Ki 67 Proliferasyon indeksinin fazla olduğu Ki 67 proliferasyon indeksi fazla olan hastalarında; Tedavi modalitelerine daha duyarlı olma eğiliminde olduğunu (her ne kadar istatistik anlamlılığa ulaşmasa da) gözlemledik.

Sonuçlarımızın istatistik anlamlılık kazanabilmesi için daha büyük hasta örneklemeleri ile çalışmanın yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Kemoterapi ile İndüklenen Periferik Nöropati Tedavisinde Bir Seçenek: Magnezyum

Uzman Dr. Şeyma Ünüvar Gök¹, Uzman Dr. Gülseren Şahin², Uzman Dr. Ceren Kılıç²

¹ Etlik Şehir Hastanesi

² Dr.Sami Ulus Eah

*Corresponding author: Seyma Unuvar Gok

Özet: Kanser her yaş grubunda mortalite ve morbiditelere sebep olabilen ciddi bir halk sağlığı problemidir. Kanser oluşumu multifaktöriyeldir; genetik yatkınlık ile birlikte çevresel ve kimyasal etkenler tetik mekanizmalardır. Tedavide her geçen gün yeni bir başlık eklense de, kemoterapötiklerin kullanımı geçerliliğini korumaktadır ve ciddi yan etkiler ile karşılaşmaktadır. Sinir sistemindeki patolojik değişiklik ve işlev kaybı anlamına gelen 'Periferik Nöropati' (PN), sık karşılaşılan bir yan etkidir. Hastalarda yaygın görülür, doz kısıtlayıcıdır. PN kemoterapi dışında diyabet, ilaç kullanımı gibi farklı nedenler ile de ortaya çıkabilir. Mevcut tüm nedenlerden kaynaklanan PN tedavilerinde bazı çalışmalar ümit verici olsa da henüz etkin bir tedavi söz konusu değildir. Akut ve kronik ağrılara karşı etkin analjezi arayışında magnezyum elementine yönelik veriler mevcuttur. Magnezyumun antinöroseptik etkisi doğrudan olmasa da NMDA antagonist etkisi ile kalsiyumun hücre içine girişi engellediği ve böylece analjezi sağladığı bilinmektedir. Dr. Sami ULUS Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğinde 2021-2022 tarihlerinde 'Lösemi' tanısı alarak takibine başlanan 20 hastamızın dosyasını nöropati açısından retrospektif olarak derledik. Hastalarımızın hepsinin nöropati sürecinde magnezyum değerinin düşük olduğu saptandı (referans aralığı 1,6-2,3 mg/dl). Hastalarımıza çocuk nöroloji ve algoloji bölümleri önerisi ile, 3'üne (%37,5) gabapentin, 4'üne (%50) magnezyum sitrat oral medikal tedavisi uygulandığı görüldü. 1 hastamız oral tedaviye uyum sağlamadığı için çocuk psikiyatri tarafından SSRI başlanmış idi. Hastalarımızın hepsinde tedavide gecikme yaşandı. Kronik nöropati gelişen vakamız olmadı. Kanser tedavisinde günümüzde her gün yenilikler yaşanmaktadır. Bu hastalarda yaşam kalitesinin artırılması ve morbiditelerin önüne geçmek için uygulanacak yöntemler de aynı hızla geliştirilmelidir. Ancak henüz net bir tedavi yönteminden bahsedememekteyiz. Oldukça karmaşık bir patogeneze ve tedavi şemasına sahip kanser hastalığında hedef tedavilerin analjezi üzerindeki direkt etkisine ek olarak, hastalık üzerindeki dolaylı etkilerine de dikkat edilmelidir. Sonuç olarak nöropatinin önlenmesi ve tedavisine yönelik hipotezler mevcut olsa da, detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Periferik Nöropati, Kanser, Magnezyum

An Option For The Treatment Of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Magnesium

Abstract: Cancer is a serious public health problem that can cause mortality and morbidity in all age groups. Cancer formation is multifactorial; Along with genetic predisposition, environmental and chemical factors are trigger mechanisms. Although a new title is added every day in the treatment, the use of chemotherapeutics remains valid and serious side effects are encountered. Peripheral Neuropathy (PN), which means pathological changes and loss of function in the nervous system, is a common side effect. It is common in patients and is dose-limiting. PN can also occur due to different reasons such as diabetes and drug use other than chemotherapy. Although some studies are promising in the treatment of PN from all causes, there is no effective treatment yet. There are data on magnesium element in the search for effective analgesia against acute and chronic pain. Although the antinociceptive effect of magnesium is not direct, it is known that with its NMDA antagonist effect, calcium

prevents entry into the cell and thus provides analgesia. We retrospectively compiled the files of 20 patients who were diagnosed with 'leukemia' and started to be followed up in the Pediatric Hematology and Oncology Clinic of Dr.Sami ULUS Children's Hospital between 2021-2022 in terms of neuropathy. All of our patients were found to have low magnesium levels in the neuropathy process (reference range 1.6-2.3 mg/dl). It was observed that oral medical treatment was administered to 3 (37.5%) of our patients with gabapentin and 4 (50%) of magnesium citrate, with the recommendation of pediatric neurology and algology departments. SSRI was started by pediatric psychiatry in one of our patients because of non-compliance with oral treatment. There was a delay in treatment in all of our patients. We did not have a case of chronic neuropathy. There are innovations in cancer treatment every day. The methods to be applied to increase the quality of life and prevent morbidities in these patients should be developed at the same pace. However, we cannot talk about a clear treatment method yet. In cancer, which has a very complex pathogenesis and treatment scheme, attention should be paid to the indirect effects of targeted therapies on the disease in addition to their direct effect on analgesia. In conclusion, although there are hypotheses for the prevention and treatment of neuropathy, detailed studies are needed.

Keywords: Peripheral Neuropathy, Cancer, Magnesium

Kanser genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan, her yaş grubundaki insanı tehdit eden hayati bir durumdur. Tüm dünyada her geçen gün görülme oranı artmaktadır^{1,2}. Günümüzün gelişen imkanları ile çeşitli tedaviler mümkün hale gelmiştir. Özellikle son dönemde 'Akıllı İlaç' adı altında hedefe yönelik moleküller geliştirilmektedir. Ancak şu an kullanımları kısıtlıdır. Tüm dünyada kabul gören ve büyük başarı oranı elde edilen protokollerde yer alan ilaçların etki mekanizması ise genel olarak hücre bölünmesi üzerinedir. Hücre proliferasyonunu durdurmaya yönelik etkileri ile primer hastalık tedavisinde başarılı olunur iken, ciddi yan etkiler nedeni ile tedavi devamı ve yaşam kalitesinde ciddi olumsuzluklar ile karşılaşılabilir³⁻⁶.

Kemoterapi sırasında karşılaşılabilen ilaçlara bağlı gelişen önemli yan etkilerden biri de, nöropatidir.

Nöropati, sinir sisteminde patolojik değişiklik veya fonksiyon kaybı anlamına gelmektedir. Periferik veya otonom olabilir. Akut veya kronik süreçte izlenebilir.

Periferik sinirlerin tutumuna bağlı gelişen Periferik Nöropati, birçok neden ile ortaya çıkabilir.

Kemoterapi ile İndüklenen Periferik Nöropati (KİPN) veya Kemoterapiye Bağlı Gelişen Nöropati (KBGN), kemoterapötik ajanların uygulanması ile ortaya çıkan nörotoksik bir yan etkidir. Yaygın görülmekle birlikte doz kısıtlayıcıdır ve tedaviye şiddetine göre ara verilmesi gerekir^{9,10}.

Kemoterapi alan hastalarda el-ayakta uyuşma, his kaybı, ataksi, karıncalanma, yanma, ağrılı hareket, fiziksel aktivite kısıtlanma vb. bulgular tespit edildiğinde akla periferik nöropati gelmelidir^{9,10}. Yaş grubu heterojen bir çalışmada KİPN yaşayan hastalarda üçte bir oranda kalıcı sinir hasarı yaşabileceği öne sürülmüştür¹¹. Hafif nöropati yaşayan hastalarda doz revizyonu veya tedaviye ara verilmesi gerekmez iken, orta-ağır semptomu olan hastalarda uygulamak zorunludur. Bu durum primer hastalığın kontrolünü sağlamada güçlük yaşanmasına neden olur¹².

KİPN gelişimi, ilacın dozu, uygulama süresi, özelliği, kümülatif doz ve tedavi öncesi kliniğe bağlı olarak değişmektedir¹³.

Kemoterapötik ilacın özelliği, ilacın dozu, uygulama süresi, kümülatif tedavi, tedavi öncesi eşlik eden faktörlere bağlı olarak nöropati gelişmesini etkilemektedir.

KİPN önlemede proflaktik bir tedavi önerisi henüz bulunmamaktadır, nöroprotektif ajan çalışmaları halen devam etmektedir.

Tedavisinde farmakolojik ve non farmakolojik birçok tedavi önerisi bulunmaktadır. Genel bir tedavi algoritması bulunmamakla birlikte çocuk nöroloji, çocuk psikiyatri ve çocuk fizyoterapi bölümleri hastaya yönelik tedaviler uygulanmaktadır.

Magnezyum (Mg) algolojide yüzyıllardır kullanılmaktadır. Mg ve ketamin, N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir ve kalsiyumun hücre içine girişini engeller. NMDA ise, vücutta ağrı iletiminde temel işlev almaktadır. Yani Mg ana etki şekli, ağrı duyarlılığını ortadan kaldırmaya yöneliktir (antinosiseptik etki)¹⁵.

Dr. Sami ULUS Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğinde 2021-2022 tarihlerinde ‘Lösemi’ tanısı alarak takibine başlanan 20 hastamızın dosyasını nöropati açısından retrospektif olarak derledik. Hastalarımızın hepsinin nöropati sürecinde magnezyum değerinin düşük olduğu saptandı (referans aralığı 1,6-2,3 mg/dl). Hastalarımıza çocuk nöroloji ve algoloji bölümleri önerisi ile, 3’üne (%37,5) gabapentin, 4’üne (%50) magnezyum sitrat oral medikal tedavisi uygulandığı görüldü. Bir hastamız oral tedaviye uyum sağlamadığı için çocuk psikiyatri tarafından SSRI başlanmış idi. Bu hastada başka preparat kullanılmamış idi ve akut nöropatisinde iyileşme sağladığı görüldü. Hastalarımızın hepsinde tedavide gecikme yaşandı. Kronik nöropati gelişen vakamız olmadı.

Bir vaka serisi, magnezyumun opioid dirençli malignitelerde nöropatik ağrının giderildiğini göstermiştir¹⁶. Bunun üzerine Gamelin ve arkadaşları yüksek doz Magnezyum ve Kalsiyum infuzyonlarını özellikle oksaliptatin sonrası periferik nöropati geçiren hastalarda uygulamaya başlamış ve olumlu sonuçlar bildirmişlerdir. Bu hastalarda malignite tedavisinin olumsuz etkilenmediği de özellikle belirtilmiştir^{17,18}. Ancak yaygın kullanıma geçildikten sonra yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Örneğin Chay ve arkadaşlarının başlattığı bir çalışmada nörotoksitite düşük bulunmakla birlikte tedavi yanıtının düşük olması nedeni ile çalışma durdurulmuştur^{19,20}. Bu nedenle magnezyumun periferik nöropati ile takip edilen maligniteli hastalar üzerindeki etkisi kesin değildir.

Sonuç

Kanser tedavisinde günümüzde her gün yenilikler yaşanmaktadır. Bu hastalarda yaşam kalitesinin artırılması ve morbiditelerin önüne geçmek için uygulanacak yöntemler de aynı hızla geliştirilmelidir. Ancak KIPN hakkında henüz net bir tedavi yönteminden bahsedememekteyiz. Oldukça karmaşık bir patogeneze ve tedavi şemasına sahip kanser hastalığında hedef tedavilerin analjezi üzerindeki direkt etkisine ek olarak, hastalık üzerindeki dolaylı etkilerine de dikkat edilmelidir. Sonuç olarak nöropatinin önlenmesi ve tedavisine yönelik hipotezler mevcut olsa da, detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynak

1. Addington, J., & Freimer, M. (2016). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000 Research*, 5, 1466.
2. Alessandri-Haber, N., Dina, O. A., Joseph, E et al. (2008). Interaction of transient receptor potential vanilloid 4, integrin, and SRC tyrosine kinase in mechanical hyperalgesia. *Journal of Neuroscience*, 28(5), 1046-1057.
3. Argyriou, A. A., Bruna, J., Marmiroli, P., & Cavaletti, G. (2012). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 82(1), 51–77.
4. Argyriou, A. A., Chroni, E., Koutras, A et al. (2006). Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation. *Journal of pain and symptom management*, 32(3), 237-244.
5. Argyriou, A., Chroni, E., Koutras, A., et al (2005). Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy A randomized controlled trial. *Neurology*, 64(1), 26-31.
6. Argyriou, A., Chroni, E., Polychronopoulos, P et al. (2006). Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology*, 67(12), 2253-2255.
7. Di Cesare Mannelli, L., Zanardelli, M., Landini, I., et al (2016). Effect of the SOD mimetic MnL4 on in vitro and in vivo oxaliplatin toxicity: Possible aid in chemotherapy induced neuropathy. *Free Radical Biology and Medicine*, 93, 67–76.
8. Dilek İ (2010). Kemoterapide toksisite değerlendirilmesi, *Türk Hematoloji Derneği*. 63-70.
9. Carozzi, V. A., Canta, A., & Chiorazzi, A. (2015). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neuroscience Letters*, 596, 90–107.
10. Carozzi, V. A., Canta, A., Oggioni, N., et al (2010). Neurophysiological and neuropathological characterization of new murine models of chemotherapy-induced chronic peripheral neuropathies. *Experimental Neurology*, 226(2), 301-309.

11. Cavaletti, G., Alberti, P., & Marmiroli, P. (2011). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. *The Lancet Oncology*, 12(12), 1151–1161.
12. Di Cesare Mannelli, L., Zanardelli, M., Landini, I., et al (2016). Effect of the SOD mimetic MnL4 on in vitro and in vivo oxaliplatin toxicity: Possible aid in chemotherapy induced neuropathy. *Free Radical Biology and Medicine*, 93, 67–76.
13. Gkoutela S, Aceto N. Stem-like features of cancer cells on their way to metastasis. *Biology Direct*, 2016;11(1):1-14.
14. Ferrier J, Pereira V, Busserolles J, et al. Emerging trends in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current Pain and Headache Reports*, 2013; 17(10):1-9
15. Paoletti, P.; Neyton, J. NMDA receptor subunits: Function and pharmacology. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2007, 7, 39–47.
16. Crosby, V.; Wilcock, A.; Corcoran, R. The safety and efficacy of a single dose (500 mg or 1 g) of intravenous magnesium sulfate in neuropathic pain poorly responsive to strong opioid analgesics in patients with cancer. *J. Pain Symptom Manag.* 2000, 19, 35–39
17. Grothey, A.; Nikcevich, D.A.; Sloan, J.A et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J. Clin. Oncol.* 2011, 29, 421–427.
18. Knijn, N.; Tol, J.; Koopman, M.; Werter, M.J, et al. The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients. *Eur. J. Cancer* 2011, 47, 369–374.
19. Ishibashi, K.; Okada, N.; Miyazaki, T. et al. H. Effect of calcium and magnesium on neurotoxicity and blood platinum concentrations in patients receiving mFOLFOX6 therapy: A prospective randomized study. *Int. J. Clin. Oncol.* 2010, 15, 82–87.
20. Chay, W.Y.; Tan, S.H.; Lo, Y.L. et al. S. Use of calcium and magnesium infusions in prevention of oxaliplatin induced sensory neuropathy. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2010, 6, 270–277.

Crush Sendromlu Hastanın Transfüzyon Reaksiyonlarının Biyokimyasal Değerlendirilmesi

Uzman Dr. Naile misırhoğlu

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: Crush sendromu; bilindiği üzere ezilme, çarpışma, göçük altında kalma, darbe alma ve uzun süre hareketsiz kalma gibi özetle travmaya bağlı darbeler ve uzun süreli hareketsizlik sonucunda oluşan kas hasarına bağlı klinik durumların sonucunda ortaya çıkan etkilendiği multi sistemik bir durumdur. Altı şubat depreminden sonra da hastanemize pek çok depremzede hastalar nakledilmiştir. Hastanemizde yoğunbakımda tedavi altındaki Crush Sendromlu bir hastamıza ES ve TDP replasmanları yapılmıştır. Bu hastamızın klinik ve laboratuvar parametre değerlendirmeleri, transfüzyon izlem form değerlendirilmeleri yapılarak Transfüzyon Reaksiyonundaki artış olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuç; Yapılan incelemelerde crush sendromlu hastamızda transfüzyon reaksiyonlarında artış saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Crush Sendrom, Transfüzyon Reaksiyonlarındaki Biyokimyasal Parametreler, Transfüzyon Reaksiyonları

GİRİŞ ve AMAÇ;

Crush sendromu; bilindiği üzere ezilme, çarpışma, göçük altında kalma, darbe alma ve uzun süre hareketsiz kalma gibi özetle travmaya bağlı darbeler ve uzun süreli hareketsizlik sonucunda oluşan kas hasarına bağlı klinik durumların sonucunda ortaya çıkan etkilendiği multi sistemik bir durumdur(4). Crush sendromu, doğal (ör. deprem, toprak kayması, kasırga, tsunami) veya insan yapımı felaketlerden (ör. savaşlar, terör saldırıları) sonra sık görülür. Bu "büyük veya küçük" felaket durumları herhangi bir zamanda ve herhangi bir yerde meydana gelebilir, bu nedenle her klinisyen Crush sendromu sorunlarını hızlı ve agresif bir şekilde ele almaya hazırlıklı olmalıdır. Tedavi, klinik durumları kendini göstermeden önce yönetilmeli ve tahmin etmelidir. Özellikle akut böbrek yetmezliği, hayatı tehdit eden ve geri döndürülebilen az sayıdaki komplikasyondan biridir. Crush sendromu temel biyokimyasal parametreler , erken agresif hidrasyon, idrar alkalileştirme ve mümkün olduğunda zorlu diürezdir ilişkilidir. Hiperkalemiye (özellikle hipokalsemi ile ilişkili) ikincil aritmiler nedeniyle elektrolit dengesizliği ölümcül olabileceğinden, bu anormallikleri insülin-glikoz solüsyonu ve/veya potasyum bağlayıcılar kullanarak düzeltmek ve sürekli kan biyokimyasını takip etmek gerekir ve yine de serum potasyum seviyeleri yüksek kalırsa, bu ciddi hastalık diyaliz gerektirecektir(1).

Crush sendromu, hipovolemi, kompartman sendromu, rabdomiyoliz ve akut tübüler nekrozu (ATN) içeren öngörülebilir bir olaylar dizisi ile karakterize edilir(4). Ermenistan depreminde Crush sendromlu 60 hastanın biyokimyasal değerlendirmesi, bazı parametrelerin bilgilendirici değerini ortaya koydu, toplam kan proteini, aspartat ve alanin aminotransferaz, miyogloblin ve orta kütleli moleküller. Hastalığın ağırlaşmasına akut böbrek yetmezliği ve eşlik eden yaralanmalar eşlik etti. Yukarıdaki parametreler, klinik değişikliklerin tanısında değerli kriterler olduğunu kanıtlamıştır(5).

Erivan deprem Crush sendrom hastalarında miyogloblin, kreatinin, üre, beta 2-mikroglobülin kan serum seviyeleri ölçüldü. Hastaneye yatış anında 37 hastanın tümünde kandaki miyogloblin seviyesinde şiddetli bir artış gözlemlendi. Hastalarda yaralanma ne kadar şiddetliyse myogloblin yüksekliğinin de o derecede yüksek olduğu ortaya konmuştur (6).

BULGULAR;

Kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu, doku naklinin özel bir türüdür, hayat kurtarıcı bir tedavidir. Ancak transfüzyon sırasında ve sonrasında pekçok istenmeyen reaksiyon gelişebilmektedir. Bir retrospektif çalışmada 2 yıllık süreçte 9334 hastada 61.636 kan ve/veya kan bileşeni kullanıldı ve transfüzyon yapılan hastaların 53'ünde akut transfüzyon reaksiyonu (ATR) gelişti. İki hastada 2 kez ATR gelişti ve toplam 55 ATR gelişti. ATR gelişen hastaların 18'i kadın, 35'i erkekti ve yaşları 1 ay ile 85 yıl arasında değişiyordu. ATR sıklığı %0,09 idi ve ATR'lerin %47,3'ü alerjik transfüzyon reaksiyonları, %41,8'i ateşli hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları (FNHTR), %7,3'ü hipotansif transfüzyon reaksiyonları ve %1,8'i transfüzyonla ilişkili akciğer hasarıydı. Elli beş ATR'nin %61,8 eritrosit süspansiyonu, %30,9 TDP, %5,5 trombosit süspansiyonu ve %1,8 tam kan ile ilişkili olduğu bulundu(7). Hastanemizde yatan Crush sendromlu hastamıza 6 ünite eritrosit süspansiyonu(ES), 4ünite taze donmuş plazma(TDP) replasmanı yapılmış. Kan biyokimyası değerlendirmelerinde ve transfüzyon izlemlerinde reaksiyona rastlanmamıştır.

SONUÇ;

Altı şubat depreminden sonra da hastanemize yatan hasta 40 yaşında ek başka hastalığı olmayan bir erkek hastadır. Depremde sağ bacağı sıkışan hasta acil servise getirildiğinde genel cerrahi tarafından akut patoloji saptanmamış toraks ve batin incelemeleri normal bulunmuştur. Hasta crush sendromu olarak değerlendirilerek hidrasyon tedavisi başlanmıştır. Hastanemize yatış değerleri; Kreatinin 1,29 mg/ dL, CRP 133,05 mg/L, AST 23U/L, ALT 37 U/L , Amilaz 55U/L, Kalsiyum 8,78 mg/dL, Potasyum 4,85 mmol/L Sodyum 138 mmol/L, Hb 6,6 Albumin 18 g/L Myoglobin 17,6gr/dL. Klinik seyirinde genel durumu orta-kötü bilinç açık koopere oryante, hemodinami stabil hastaya yapılan fasyotomi ve büyük eklem ebridmanlarına sekonder gelişen anemik tablo sonrası yapılan transfüzyonlar, antibiyotik tedavileri, diyaliz tedavileri sonrasında hastamızın kan biyokimyası Kreatinin 0.97 mg/ dL, CRP 48.6mg/L, AST 33U/L, ALT 43 U/L , Amilaz 85U/L, Kalsiyum 7,02 mg/dL, Potasyum 4,35 mmol/L Sodyum 129 mmol/L, Hb 11,6 Albumin 22 g/L . Sonuç olarak Crush sendromlu hastamızda transfüzyon reaksiyonlarında artış saptanmamıştır.

Referanslar

1. S Scapellato 1, S Maria, G Castorina, G Sciuto Crush Syndrome; Minerva Chir 2007 Aug;62(4):285-92.
2. M Delaney, S Wendel, RS Bercovitz, J Cid, C Cohn, NM Dunbar, TO Apolseth, M Popovsky, SJ Stanworth, A Tinmouth, LVD Watering, JHWaters, MYazer, AZiman; Transfusion Reactions Prevention, Diagnosis, and Treatment; Lancet 2016 Dec 3;388(10061):2825-2836. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01313-6. Epub 2016 Apr 12.
3. D Vucelić 1, N Savić, R Dordević, M Dokić, N Vavić, I Velimirović Acute Hemolytic Transfusion Reaction; Acta Chir Iugosl. 2002;49(1):61-7.
4. S A Peck Crush Syndrome: Pathophysiology and Management; Orthop Nurs 1990 May-Jun;9(3):33-40.
5. LG Minasian, GI Khangulian, NA Agaian, AR Davtian Clinical-Laboratory Parallels in Crush Syndrome; Clin Med Mosk. 1991 Dec;69(12):76-8.
6. LI Binnitskiĭ, IA Egorov, LK Bronskaia Myoglobin Concentration in Blood: a Criterion in the Evaluation of Muscular Tissue Injury in Patients With Prolonged Crush Syndrome; Anesteziol Reanimatol 1995 Jul-Aug;(4):47-9.
7. YD Kar, DO Yildiran, B Aygun, D Erdogmus, K Altinkaynak Retrospective Evaluation of aAcute Transfusion Reactions in a Tertiary Hospital in Erzurum, Turkey; North Clin Istanbul. 2021 May 24;8(3):261-268. doi: 10.14744/nci.2020.76258. eCollection 2021.

Transfüzyon Merkezi İşleyişine Biyokimyasal Bakış

Uzman Dr. Naile misırhoğlu

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: Transfüzyon Merkezi tanım olarak acil durumlar dışında kan alma yetkisi olmayan, kan ve bileşenlerini bulunduğu ildeki Kızılay BKM'den temin ederek, transfüzyon için çapraz karşılaştırma ve gerek duyulan diğer testleri yaparak hastalar için kullanıma hazırlayan birimdir. Tanımının kısaca bu kadar basit olmasının yanı sıra işleyişi çok komplikedir. Kan bileşenlerinin kullanımının usul ve esaslarının düzenlenmesi için 02/05/2007 tarihli Resmi Gazetede yayınlanmış 5624 Sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu mevcuttur. Hastanemizde işleyiş bu kanun çerçevesinde yürütülmektedir. İSM yılda bir kez Başkanlık tarafından altı ay aralıklarla yılda iki kez denetimler yapılmaktadır. Hastanemiz yönetimi ve Transfüzyon Merkezimizin ortak iyileştirme programlarıyla güvenli transfüzyon konusu, verimli kan kullanımı konusu ve çalışanlarımızın eğitimleri/sertifikalandırılmaları hususlarına ağırlık verilmektedir. Eğitimler, günlük kullanımların izlemleri sürekli kayıt altına alınarak işleyiş iyileştirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Transfüzyon Merkezi İşleyiş, Güvenli Transfüzyon, Kan Kullanımı Verimliliği

GİRİŞ VE AMAÇ

Transfüzyon Merkezi tanım olarak acil durumlar dışında kan alma yetkisi olmayan, kan ve bileşenlerini bulunduğu ildeki Kızılay BKM'den temin ederek, transfüzyon için çapraz karşılaştırma ve gerek duyulan diğer testleri yaparak hastalar için kullanıma hazırlayan birimdir. Tanımının kısaca bu kadar basit olmasının yanı sıra işleyişi çok komplikedir(6).

Kan bileşenlerinin kullanımının usul ve esaslarının düzenlenmesi için 02/05/2007 tarihli Resmi Gazetede yayınlanmış **5624 Sayılı** Kan ve Kan Ürünleri Kanunu mevcuttur. Hastanemizde işleyiş bu kanun çerçevesinde yürütülmektedir. İSM yılda bir kez Başkanlık tarafından altı ay aralıklarla yılda iki kez denetimler yapılmaktadır(1). Transfüzyon Merkezi işleyişinin tanımlanması, üzenlenmesi kalitesinin iyileştirilmesi amacıyla düzenlemeler tanımlanmıştır. Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberinin önemli bölümüne bu konuya yer verilmektedir. Biyokimyasal süreçlere hakim olmak, detaylara odaklanarak süreci iyileştirmek Kanın Güvenli Kullanımına önemli katkı sağlamaktadır(6)

YÖNTEM

Kan transfüzyonu hizmetleriyle ilgili başlıca zorluklar arasında bulaşıcı enfeksiyonların transfüzyon riski, güvenli kan ve kan ürünlerinin yetersiz tedariki, işleme ve test sırasındaki teknik ve bürokratik hatalar ve uygunsuz kullanım sayılabilir. Kan ve kan ürünlerinin kalitesini ve güvenliğini korumak için tek tip standartlar olmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Kan Transfüzyon Hizmetleri için Temel Gereksinimler, kan tedarikinin kalitesi, güvenliği, yeterliliği ve erişilebilirliği ile klinik transfüzyon sürecinin güvenliği için standartlar oluşturma konusunda ülkelere rehberlik etmektedir(3).

Temel gereklilikleri yerine getirmek ve ülke çapında standardizasyonu oluşturmak için, politika, planlar, standartlar ve mevzuatın geliştirilmesi için hükümetin veya ulusal sağlık otoritesinin katılımını içeren bir ulusal kan programı oluşturmak gereklidir. Uygun organizasyon, yönetim ve etkili düzenleme, başarılı bir kan programının önemli unsurlarıdır. Kan nakli hizmetinin düzenlenmesi, ilgili politikaların, stratejilerin, amaçların ve hedeflerin uygulanması için sistemin nasıl çalıştığını gösterir. Bu nedenle,

ulusal ve bölgesel kan düzenleme otoritelerinin güçlendirilmesi, güvenli kan ürünlerinin mevcudiyetini sağlamak için temel bir ihtiyaç olarak kabul edilmiştir(4).

Kan bileşenlerinin toplanması, taşınması, hazırlanması ve kullanılması ve sonrasına kanın akıbeti yani hemovijilans diyoruz. Tüm kan süreci yasal olarak izlenmelidir(2).

Kanın bağışıyla başlayan transfüzyon merkezi işleyiş süreci biyokimyanın temel konularından kan alma prensipleriyle temellendirilebilir. Kan alırken, kan alımına başlar başlamaz kan torbası hafifçe çalkalanmalı ve bu çalkalama tüm kan toplama süresince düzenli aralıklarla yinelenilecek bir sistem ile gerçekleştirilmelidir. Kan bileşeni hazırlamak için kabul edilebilir en uzun kan alma süresi açıkça belirtilmeli ve kontrol edilmelidir. Bir ünite tam kan için bağış süresi ideal olarak 10 dakikadır. Eğer süre 12 dakikayı geçerse kan trombosit elde edilmek, 15 dakikayı geçerse plazma bileşeni hazırlamak için kullanılmamalıdır. Laboratuvar örnekleri kan bağışı esnasında alınmalıdır. İşlemler, alınan kanın mikrobiyal kontaminasyonu ya da kan örneğinin bozulması riskini en aza indirecek ve örneklerin karışmasını önleyecek şekilde tasarlanmalıdır.

Damar giriş yeri, tanımlanmalı ve valide edilmeli bir dezenfeksiyon işlemi ile hazırlanmalıdır. Tüm taşıma ve dağıtım da dahil raf ömrü boyunca kan bileşenlerinin saklanması kontrol eden bir sistem oluşturulmalıdır(5).

Alınan tüplerin nakli, testler, uygunsuz tam kan ve numune tüpü transfer oranı, test laboratuvarında reddedilen numune sayısı, test laboratuvarında tekrar istenen numune sayısı, tekrarlanan test sayısı zamanında verilmeyen laboratuvar test sonucu, dış kalite değerlendirme çalışmaları uygunsuzluk oranı DSÖ'nün yayınladığı ve AB direktiflerinin doğrudan atıfta bulunduğu İyi Üretim Uygulamaları (GMP) Rehberinin laboratuvar standartları, WHO Salgın Hastalıklar Laboratuvar Standartları Rehberinin 53. Standard Maddesinden esinlenerek hazırlanmış olup ilgi madde ISO 15189 standardına atıfta bulunmaktadır(9). ISO 15189 Standardının temel amacı medikal laboratuvarların akredite edilerek test sonuçlarının hasta, kan bağışçısı ve sağlık personeli nezdinde güvence altına alınmasını sağlamaktır(6).

SONUÇ

Transfüzyon öncesi uygulanan en önemli test ABO gruplandırmasıdır. Monoklonal kan gruplama miyarlarının kullanımıyla standart A, B ve D antijenlerinin sensitivitesi büyük oranda artar. Ancak miyarlar dikkatli bir şekilde seçilmedikleri takdirde zayıf D de dahil olmak üzere bazı A,B ve D varyantlarının saptanmasında hatalar oluşabilir. Tam otomatik ABO ve D gruplama prosedürleri pratik ve uygun olabilecek yerlerde kullanılmalıdır. ABO ve D gruplama testlerinin sonuçları eski kayıtlarla karşılaştırılmalıdır. Tam otomatik sistemlerde EDTA'lı örneklerin kullanılması şarttır. Hastanın eritrositleri monoklonal anti-A, anti-B ve/veya anti-AB miyarları kullanılarak direct -forward gruplama yöntemi ile test edilmelidir. Reverse gruplama A1 ve B miyar eritrositler kullanılarak yapılmalıdır(6).

Kalibrasyonu geçmiş cihaz oranı, zamanında tamamlanmayan ekipman kalifikasyon oranı kan bağış sürecinin gerçekleştirilmesinde önemlidir. Güvenli kan için önemli kriterlerden biri de sürecin doğru ölçümlerle işletilmesidir. Bu nedenle her alanda kullanılan cihazların kalibrasyon zamanlarının planlanması ve bu plana uygunluğun takip edilmesi, kalifikasyon çalışmalarının etkinliğinin izlenip değerlendirilmesi kapsamında iyileşmeye açık alanların tespit edilerek ortadan kaldırılması önemlidir (7).

REFERANSLAR

1. Kan ve Kan Ürünleri Kanunu; resmigazete.gov.tr; 26510:02/05/2007
2. N Choudhury, P Desai Blood Bank Regulations in India Clin LabMed;2012Jun;32(2):293-9. 3
3. Robert Kapler Automation in the Blood Bank: The Machines and the People Med Lab Obs. 2015 May;47(5):36-7.
4. Epstein J. Best Practices in Regulation of Blood and Blood Products Biologicals 2012; 40: pp. 200-204.
5. A SAKİOĞLU, S ELDEMİR, İY AVCI Türkiye'de Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Alanında Kalite Göstergelerinin Geliştirilmesi Türk Hij Den Biyol Derg 2022;79(2):321-332

6. T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, 2016.
7. Anyaegbu CC. Quality Indicators in Transfusion Medicine: the Building Blocks. ISBT science series, 2011; 6(1):35-45.
8. Vuk T, Oiu Y, Bust L, Strengers P, Seidl C. Quality Monitoring and Risk Management in Blood Transfusion Services ISBT science series, 2018; 13: 284 -9.
9. World Health Organization: Blood Transfusion Safety. www.who.int/bloodsafety Accessed December 20, 2011



Kronik Venöz Yetmezlik Etiyopatogenezinde Kronik Enflamasyonun Biyokimyasal Parametrelerle Ortaya Konması

Uzman Dr. Burcu Bıçakhan

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: KVV'yi oluşturan temel patoloji venöz basınçta artış, venöz hipertansiyondur. Bu hipertansiyon venlerdeki bulunan kapakların yetmezliği, venlerdeki tıkanıklık veya bunların kombinasyonundan oluşur. Ayakta durulduğunda ise venöz hipertansiyon özellikle daha da artmaktadır. KVV kliniği altta yatan faktörlere göre çok geniş spektruma sahiptir; basit telenjektazi veya retiküler venlerden hastalığın ileri aşamaları olan cilt değişiklikleri ve venöz ülserasyonlara kadar çeşitli evrelerde hasta kliniğe başvurabilir. İnflamasyon, zararlı kimyasallar, çevresel ajanlar, travma, aşırı kullanma veya bulaşıcı hastalıklara bağlı oluşan doku yanıtı olarak tanımlanır. Bu doku yanıtı yara iyileşmesi ve enfeksiyon hastalıklarının kontrolünün sağlanması adına önemli bir aşamadır. Kliniğimizde venöz yetmezlikli hastalarda enflamatuvar parametreleri değerlendirerek yaptığımız çalışmada sürecin hastalığın etiyopatogenezinde önemli yer aldığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik venöz yetmezlik, nötrofil sayısı, lökosit sayısı

GİRİŞ:

KVV'yi (Kronik Venöz Yetmezlik) oluşturan temel patoloji venöz basınçta artış, venöz hipertansiyondur. Bu hipertansiyon venlerdeki bulunan kapakların yetmezliği, venlerdeki tıkanıklık veya bunların kombinasyonundan oluşur. KVV kliniği altta yatan faktörlere göre çok geniş spektruma sahiptir; basit telenjektazi veya retiküler venlerden hastalığın ileri aşamaları olan cilt değişiklikleri ve venöz ülserasyonlara kadar çeşitli evrelerde hasta kliniğe başvurabilir(1). İnflamasyon, zararlı kimyasallar, çevresel ajanlar, travma, aşırı kullanma veya bulaşıcı hastalıklara bağlı oluşan doku yanıtı olarak tanımlanır. Bu doku yanıtı yara iyileşmesi ve enfeksiyon hastalıklarının kontrolünün sağlanması adına önemli bir aşamadır. Bu çalışmanın amacı, kronik venöz yetmezliği olan hastalarda nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve nötrofil lenfosit oranı üzerinde durularak kolayca bulunabilen enflamatuvar hücre belirteçlerini karşılaştırmaktır. Hafif kronik venöz yetmezlik ile karşılaştırıldığında şiddetli hastaların periferik kanında dolaşımdaki lökosit sayılarının daha yüksek olacağını varsaydık.

Bulgular:

Kronik venöz yetmezlik (CVI) ilerleyici enflamatuvar bir hastalıktır. Enflamatuvar doğası nedeniyle, hastalığın ilerlemesini tahmin etmek için dolaşımdaki birkaç belirteç araştırıldı (2). CVTlı hastalarda klinik sınıf ve hastalık şiddetinin belirteçleri olarak basit enflamatuvar kan belirteçlerini araştırmayı amaçladık. Kronik venöz yetmezliği olan 26 hasta Klinik, Etiyolojik, Anatomik ve Patofizyolojik sınıflandırma sistemine göre hafif ve şiddetli kronik venöz yetmezlik olmak üzere iki gruba ayrıldı ve gruplar arasında enflamatuvar hücre sayıları karşılaştırıldı. Şiddetli kronik venöz yetmezliği olan hastalarda hafif ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek nötrofil sayısı ($p = .001$) ve nötrofil-lenfosit oranı ($p = .004$) gözlemledik. Ayrıca, nötrofil-lenfosit oranı, kronik venöz yetmezlik şiddetinin yararlı bir belirleyicisi olabilir.

Sonuçlar:

Hafif ve şiddetli kronik venöz yetmezlik arasında enflamatuvar hücre biyobelirteçlerinde önemli

farklılıklar bildirdik ve nötrofil-lenfosit oranının kronik venöz yetmezlik şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılmasına destek sağladık. Bu sonuçlar, klinisyenlere hastalardaki kronik venöz yetmezliği yönetmek için ek içgörü sağlayabilir ve kronik venöz yetmezlikte bağışıklık sistemini hedef alan yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için bir çerçeve sağlayabilir.

1. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2014; 130: 333–346.
2. Karahan O, Yavuz C, Kankilic N, et al. Simple blood tests as predictive markers of disease severity and clinical condition in patients with venous insufficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27: 684–690.



Venöz Yetmezlikli Hastalarda Yetmezliğin Derecesiyle Ağrı Arasındaki Korelasyonun Anlamlı Olup Olmadığının Araştırılması

Uzman Dr. Burcu Bıçakhan¹, Araştırmacı Cihan Öneriyıldız¹

¹ Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi

*Corresponding author: Burcu Bıçakhan

Özet: Kronik venöz yetmezlik (KVY) alt ekstremitelerde venöz sistemi etkileyen, ağrı, kramp, bacaklarda huzursuzluk, ödem, kaşıntı, deri değişiklikleri gibi çeşitli semptomlarla kendini gösteren yaygın bir durum olarak tanımlanmaktadır. KVY hastanın yaşam kalitesi ve şeklini olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır. Yaşam kalitesi seviyesinin ölçümü hastalığın etkisini daha iyi anlamayı sağlaması açısından önem taşımaktadır (10). Venöz hastalıklar yüksek prevalansa sahip olmalarına rağmen, günlük fonksiyonlara ve yaşam kalitesine etkisi, yaşam kalitesini ölçen çalışmaların sayısının kısıtlı olması nedeni ile yeterince araştırılmamıştır. KVY ağrı, fiziksel fonksiyon ve mobiliteye bağlı olarak yaşam kalitesini azaltmaktadır. Günümüzde ağrı değerlendirilmesinde tek ve çok boyutlu ölçekler kullanılmaktadır. Venöz yetmezlikli hastaların klinik takiplerinde ve progresinde ağrının önemli bir yeri olduğu ve şiddetine bağlı olarak hastalığın sürecini büyük etki ettiği yaptığımız çalışmayla ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Venöz Yetmezlik, Ağrı

GİRİŞ:

Kronik venöz yetmezlik (KVY) alt ekstremitelerde venöz sistemi etkileyen, ağrı, kramp, bacaklarda huzursuzluk, ödem, kaşıntı, deri değişiklikleri gibi çeşitli semptomlarla kendini gösteren yaygın bir durum olarak tanımlanmaktadır(1). Görülme sıklığının yetişkin popülasyonda % 5- 30 arasında değiştiği belirtilmektedir (2) Hastanın yaşam kalitesi ve şeklini olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır. Yaşam kalitesi seviyesinin ölçümü hastalığın etkisini daha iyi anlamayı sağlaması açısından önem taşımaktadır (3). Venöz hastalıklar yüksek prevalansa sahip olmalarına rağmen, günlük fonksiyonlara ve yaşam kalitesine etkisi, yaşam kalitesini ölçen çalışmaların sayısının kısıtlı olması nedeni ile yeterince araştırılmamıştır. KVY ağrı, fiziksel fonksiyon ve mobiliteye bağlı olarak yaşam kalitesini azaltmaktadır. Günümüzde ağrı değerlendirilmesinde tek ve çok boyutlu ölçekler kullanılmaktadır. Venöz yetmezlikli hastaların klinik takiplerinde ve progresinde ağrının önemli bir yeri olduğu ve şiddetine bağlı olarak hastalığın sürecine büyük etki ettiği yaptığımız çalışmayla ortaya konmuştur.

BULGULAR:

Ocak 2023-Mart 2023 tarihleri arasında çalışmaya KVY tanısı almış 30 birey dahil edildi. Çalışmaya dâhil edilen kadınların yaş ortalamaları 53.4 yıl, erkeklerin 54.4 yıl olarak belirlenmiştir. Cinsiyet dağılımları incelendiğinde ise %52.4'unun kadın, %47.6'sının erkekten oluştuğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen bireylerde ağrıyı değerlendirmek için Visual Analog Skalası (VAS) kullanıldı.

VAS, "ağrınız var mı?" sorusuna evet cevabını veren bireylerde, ağrının şiddetini belirlemek amacıyla kullanıldı. VAS kullanımı basit, etkili, geçerlik ve güvenilirliği gösterilmiş ağrı şiddeti ölçüm skalasıdır. Bireylerden üzerinde rakamları olmayan 100 mm uzunluğundaki doğru üzerinde ağrı şiddetlerini işaretlemeleri istendi. Doğrunun başı 'hiç ağrı yok', ortası 'orta şiddette ağrı var' ve doğrunun sonu

‘dayanılmayacak derecede ağrı var’ şeklinde tanımlandı. Bireyin doğru üzerinde işaretlediği noktanın uzunluğu cetvelle ölçülerek mm cinsinden kaydedildi (5, 6).

SONUÇ:

Ağrı, KVV de çok yaygın bir semptomdur. Klasik olarak hissedilen şikayet ağrı veya kramp şeklinde tanımlanır. KVH lı hastalardaki ağrı prevalansı, çalışılan popülasyona bağlı olarak %15 ile %70 arasında tahmin edilmektedir. (7,8).KVV de ağrının patogenezi açıklayan güncel hipotezler, venöz yetmezliğe sebep olan bir inflammatuar yanıt üzerine odaklanır.inflammatuar yanıtın başlangıç noktası, lokal hipoksiye neden olan venöz stazdır, bu da daha sonra endotelial hücrelerden inflammatuar mediatörlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasını aktive eder (9, 10). Bu inflammatuar belirteçler, adezyon moleküllerini, sitokinleri, pro-trombotik ajanları (von Willebrand faktörü) ve prostaglandinleri (prostaglandin E1, prostaglandin I2) içerir (9) Bu enflammatuar belirteçler, venöz nosiseptörleri duyarlı hale getirerek CVT'nin karakteristik ağrısına neden olduğu öngörülmektedir (11).

Yapılan bir çalışmada ortalama VAS skoru postmenapozal kadınlarda 5,44 olarak bulunmuş (2.5 standart sapma ile) [44]. Yine yapılan bir başka çalışmada, CEAP sınıfı C3 veya daha kötü olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ağrının belirgin olarak yaşam kalitesi üzerinde önemli olumsuz faktör olarak tespit edildiği bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda KVV'li erkek hastaların %66.6 si CEAP sınıfında C3 ve üstü, kadın hastalarında %72.7 si C3 ve üstü saptanmıştır. çalışmamızda VAS (cm)skoru kadınlarda 4.15 ±0.50, erkeklerde 4.32± 0.87 (p:0.041)olarak saptanmıştır. Erkeklerin yaşam kaliteleri kadınlara göre daha yüksek olmasına rağmen, algıladıkları ağrı şiddeti kadınlardan daha yüksek bulundu. Bunun nedeninin kadın ve erkeklerde ağrının algılanması ve yaşanmasının farklı olması, kadın ve erkeğin yaşamları boyunca doğum vb durumlar nedeniyle farklı ağrı deneyimlerine sahip olması ve kadınların ağrı eşiklerinin daha yüksek olması nedeniyle olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda Kontrol grubunun olmaması nedeniyle değerlendirme parametrelerinin asemptomatik bireylerle karşılaştırılamaması, kadınların geçirmiş oldukları hamilelik sayılarının sorgulanmamış olması ve Doppler Ultrason ölçümlerinin tüm bireylere aynı doktor tarafından yapıp yapılmadığının kontrol edilememesi çalışmamızın kısıtlılıkları olarak söylenebilir.

KVV hastalarını ağrı düzeylerinin hastalığa özel ve genel yaşam kalitelerini olumsuz bir şekilde etkilediği görülmektedir. CEAP sınıflamasına göre C3 ve üstü olan bireylerde, patogenezi doğrultusunda ağrı düzeyleri artmaktadır. Çalışmada ayrıca cinsiyete göre ağrı şiddetlerinin kadınlarda ,erkeklerle göre daha iyi olduğu sonucuna ulaşıldı. KVV’ ye bağlı gelişen ağrı semptomunun azaltılması kompresyon çorap kullanımı ve yürüyüş, bisiklete binme gibi venöz kas pompası görevini gören baldır kaslarını kuvvetlendiren egzersizlerin yapılması için hastaların eğitimi oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: kronik venöz yetmezlik, visual analog skalası, ağrı

Kaynakça:

1. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PDC, et al. Chronic venous disease. N Engl J Med 2006;(355):488-98
2. Callam M. Epidemiology of varicose veins. Br J Surg 1994;81(2):167-73.
3. Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, et al. The SF36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? BMJ 1993;306(6890):1440-4.
4. Andreozzi G, et al. Quality of life in chronic venous insufficiency. Int Angiol. 2005;24(3):272e7.
5. Bertakis KD, Azari R, Callahan EJ. Patient pain: its influence on primary care physician-patient interaction. Fam Med 2003;35(2):119-23.
6. Ceran F, Ozcan A. The relationship of the Functional Rating Index with disability, pain, and quality of life in patients with low back pain. Med Sci Monit 2006;12(10):CR435-CR9.
7. Zolotukhin IA, et al. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general Russian population. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;54(6): 752–8.

8. Escudero Rodri'guez JR, Ferna'ndez Quesada F, Bellmunt Montoya S. Prevalence and clinical characteristics of chronic venous disease in patients seen in primary care in Spain: results of the international study vein consult program. *Cir Espan*. 2014;92(8): 539–46.
9. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1669.
10. Michiels C, Bouaziz N, Remacle J. Role of the endothelium and blood stasis in the appearance of varicose veins. *Int Angiol*. 2002;21(1):1–8.
11. Howlader MH, Coleridge Smith PD. Symptoms of chronic venous disease and association with systemic inflammatory markers. *J Vasc Surg*. 2003;38(5):950–4.



Hipertansif Gebelerde Umbilikal Arter Doppler Ultrasonografisinin Yeri

Uzman Dr. Gülay Balkaş¹, Doç.Dr. Birtan Boran¹

¹ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

*Corresponding author: Gülay Balkaş

Özet: Giriş: Doppler ultrasonografi, gelişmekte olan fetus ve plasentanın arter ve venlerinde kan akışını değerlendirmek için 20 yılı aşkın süredir klinik obstetrik uygulamalarda kullanılmaktadır. Gebelikte preeklampsi gibi hipertansif bozukluklar kötü gebelik sonuçları ile ilişkilidir ve maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir. Preeklampsi ve intrauterin büyüme kısıtlaması dahil olmak üzere bir dizi obstetrik komplikasyonun, plasenta vaskularizasyonun anormal gelişiminden kaynaklandığı ve bunun anormal doppler velosimetrisine yansiyebileceği yaygın olarak kabul edilmektedir. Hipertansif bozukluklarla komplike olan gebeliklerde umbilikal arter akım hızı dalga formunun sonucu öngörme potansiyelini değerlendirmek için prospektif bir çalışma yürüttük. Metod: Hipertansif bozukluğu olan toplam 121 gebe kadın umbilikal arterin Doppler akım hızı dalga formları kullanılarak prospektif olarak incelendi. Çalışmaya gebeliğe bağlı hipertansiyon (n=54), preeklampsi (n=38) ve kronik hipertansiyonu (n=29) olan kadınlar dahil edildi. Fetal anomali olasılığını dışlamak ve gestasyonel yaş tespiti için tüm vakalara ultrason uygulandı. Analiz için teknik olarak kabul edilebilir en az beş dalga formunun ortalama direnç indeksi kullanıldı. Bulgular: Preeklampsi ve kronik hipertansiyonu olan hastalarda umbilikal arter direnç indeksi gebeliğe bağlı hipertansiyonu olan hastalara göre daha yüksek bulundu. Anormal direnç indeksine sahip hastalarda erken doğum, fulminan hipertansiyon ve gebelik yaşına göre küçük bebek sahibi olma olasılığı daha yüksekti. Sonuç: Bulgularımız, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve intrauterin büyüme kısıtlılığı gibi yüksek riskli gebelikleri olan kadınların perinatal mortalite ve morbidite olasılığını azaltmak için umbilikal arter Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Doppler, Hipertansif Bozukluklar, Umbilikal Arter, Gebelik.

The Role of Umbilical Artery Doppler Ultrasonography In Hypertensive Pregnant Women

Abstract: Introduction: Doppler ultrasonography has been used in clinical obstetric practice for over 20 years to assess blood flow in the arteries and veins of the developing fetus and placenta. Hypertensive disorders in pregnancy, such as pre-eclampsia, are associated with poor pregnancy outcomes and can result in maternal and fetal morbidity and mortality. It is widely accepted that a number of obstetric complications, including pre-eclampsia and intrauterine growth restriction, are due to abnormal development of the placental vasculature, which may be reflected in abnormal Doppler velocimetry. We conducted a prospective study to evaluate the potential of the umbilical artery flow velocity waveform as a predictor of outcome in pregnancies complicated by hypertensive disorders. Methods: A total of 121 pregnant women with hypertensive disorders were prospectively studied using Doppler ultrasound flow velocity waveforms of the umbilical artery. The study included women with pregnancy-induced hypertension (n=54), preeclamptic pregnancies (n=38), and chronic hypertension (n=29). Ultrasound was performed in all cases to exclude the possibility of fetal anomalies and for the determination of gestational age. The mean resistance index of at least five technically acceptable waveforms was used for analysis. Results: The umbilical artery resistance index was found to be higher in patients with pre-eclampsia and chronic hypertension than in patients with pregnancy-induced hypertension. Patients with abnormal resistance indices were more likely to be delivered preterm, to have fulminant hypertension and to have small for gestational age babies. Conclusion: Our findings suggested that women with high-risk pregnancies, such as pre-eclampsia, gestational hypertension, and intrauterine growth restriction, may be evaluated with umbilical artery Doppler ultrasonography to reduce the possibility of perinatal mortality and morbidity.

Keywords: Doppler, Hypertensive Disorders, Umbilical Artery, Pregnancy.

INTRODUCTION

Doppler ultrasound was first used in 1977 to study flow velocity waveforms in the fetal umbilical artery in 1. Since then, several observational studies have reported an association between decreased end-diastolic umbilical artery velocities and increased vascular resistance in the fetoplacental circulation. These studies have also found an association between these changes and pregnancy complications related to placental pathology, as well as adverse pregnancy outcomes, including perinatal death, which are of significant concern^{2,3}.

Doppler ultrasound is a non-invasive technique used to assess blood flow in the fetal and uterine circulation. In normal pregnancies, the velocity of blood flow in the umbilical artery gradually increases as the pregnancy progresses, which is attributed to the growth and development of blood vessels in the placenta⁴. However, in some pregnancies complicated by hypertension, the velocity of blood flow in the umbilical artery is abnormal.^{5,6} which may be due to damage to the blood vessels in the placenta². This suggests that these pregnancies are at a higher risk of poor fetal outcomes^{7,8}.

To investigate this further, we conducted a prospective study to evaluate the use of the umbilical artery waveform as a predictor of outcome in pregnancies complicated by hypertension.

METHODS

The study group included 121 pregnant women who had hypertension. Hypertension was defined and classified according to international terminology and the Sibai classification. Fifty-four women had pregnancy-induced hypertension, which was diagnosed on the basis of a diastolic blood pressure persistently $\geq 140/90$ mmHg after 20 weeks of pregnancy in a previously normotensive woman and the absence of proteinuria. Thirty-eight women had pre-eclampsia, which was diagnosed based on a diastolic blood pressure persistently over 140/90 mmHg after 20 weeks of pregnancy in a previously normotensive woman and the presence of proteinuria greater than 0.3 g/L in a 24-h urine specimen. Twenty-nine women had chronic hypertension, and ten of these developed superimposed pre-eclampsia. The blood pressure measurements were taken in the sitting position using a standard mercury manometer after they had rested. The measurements were taken in the arm at heart level at 6-hour intervals. Ultrasonographic examination was performed in all cases to exclude the possibility of fetal anomalies and for determination of gestational age. Patients were managed according to established hospital practices, with either outpatient or inpatient monitoring depending on the clinical condition and severity of the disease. During the ultrasonographic examination, the operator adjusted the probe position until the characteristic umbilical artery waveforms were visible, with a clearly defined outline and free from venous or other interference. The mean resistance index (S-D)/S (pourcelot index) was calculated from at least five technically acceptable waveforms, and to increase the sensitivity of the index, Doppler measurements were performed near the fetal insertion.

In patients with pregnancy-induced hypertension, Doppler examination was performed at the time of diagnosis and repeated at least once a week until delivery. In patients with chronic hypertension, Doppler examination began between 28 and 30 weeks and was repeated every 1 to 2 weeks until delivery, or more frequently if the clinical condition worsened. The records of all these pregnancies were reviewed, and outcomes were analyzed according to the occurrence of severe fulminant hypertension requiring immediate delivery, abnormal antepartum fetal heart rate tracings requiring caesarean section, fetal distress in labour, gestational age at delivery, and birth weight centiles corrected for gestational age, infant sex, and maternal parity.

To compare the three groups (pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia, and chronic hypertension), we used analysis of variance, a chi-squared test, or Fisher's exact test, as appropriate. When there was a significant difference, we used t-tests to determine which pairs of groups differed, with a Bonferroni correction. We used the Mann Whitney U test to compare the resistance index in the different groups, because the distribution was significantly more variable in cases of pre-eclampsia.

RESULTS

In this prospective study of 121 pregnant women with hypertensive disorders, Doppler ultrasound flow

velocity waveforms of the umbilical artery were used to investigate the relationship between resistance indices and pregnancy outcomes. Table 1 shows the clinical characteristics and outcomes of the three different groups of patients (pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and chronic hypertension). The results showed that patients with pre-eclampsia and chronic hypertension had higher resistance indices than those with pregnancy-induced hypertension, as shown in Table 2. Table 3 indicates which patients had normal and abnormal umbilical artery flow velocity waveforms. The study found that patients with abnormal resistance indices in the umbilical artery had a higher risk of adverse pregnancy outcomes such as preterm delivery, fulminant hypertension, small for gestational age babies, and an abnormal antepartum cardiotocogram.

DISCUSSION

Overall, while Doppler examination of the umbilical artery can provide valuable information regarding fetal well-being in pregnancies with hypertensive disorders, it should be used in conjunction with other clinical and laboratory findings to make decisions about obstetric management. This includes close monitoring of maternal blood pressure, proteinuria, and fetal growth, as well as frequent antenatal tests such as fetal heart rate monitoring and ultrasound measurement of fetal growth.

The use of Doppler examination can help identify pregnancies at increased risk for adverse outcomes and guide appropriate interventions to optimize fetal and maternal health. The umbilical artery waveform has the advantage of requiring relatively simple and inexpensive equipment. The procedure is quick, easy, and highly reproducible. In addition, the waveforms are not affected by antihypertensive treatment.

In conclusion, given its ability to accurately predict fetal outcomes, it is recommended that umbilical artery Doppler flow velocity waveforms be used to formulate fetal monitoring strategies in pregnancies complicated by hypertensive disorders. However, it is important to note that abnormal Doppler results do not always accurately predict the timing of delivery or the occurrence of fetal distress, and should be used in conjunction with other clinical and laboratory findings. With appropriate monitoring and management, adverse outcomes in pregnancies complicated by hypertensive disorders can be reduced.

REFERENCES

1. Fitzgerald D, Drumm JJBMJ. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. 1977;2(6100):1450-1451.
2. Giles WB, TRUDINGER BJ, BAIRD PJJBAJJoO, Gynaecology. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. 1985;92(1):31-38.
3. TRUDINGER BJ, Giles WB, COOK CM, BOMBARDIERI J, Collins LJBAJJoO, Gynaecology. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. 1985;92(1):23-30.
4. Ekskine R, Ritchie JWKJBAJJoO, Gynaecology. Umbilical artery blood flow characteristics in normal and growth- retarded fetuses. 1985;92(6):605-610.
5. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CMJAJoo, gynecology. Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations. 1985;152(2):155-163.
6. Pourcelot LJUVAtbfsilv. Clinical applications of Doppler instruments. 1974:213-240.
7. Pearce JMJBsCO, Gynaecology. 9 Uteroplacental and fetal blood flow. 1987;1(1):157-184.
8. Chamberlain G, Lewis P, De Swiet M, Bulpitt CJBMJ. How obstetricians manage hypertension in pregnancy. 1978;1(6113):626-629.

Table 1. Patients clinical data.

Antepartum characteristics	Pregnancy induced hypertension (n:54)	Preeclampsia (n:38)	Chronic hypertension (n:29)	P value
Age (mean $\pm$ SD)	24.8 $\pm$ 4.2	22.2 $\pm$ 4.0	30.7 $\pm$ 3.1 5	< 0.0001.
Parite	7(11%)	5 (13%)	16 (52%)	< 0.001
Smoking	23 (43%)	9 (24%)	10 (34%)	< 0.001
Gestational age at delivery, (week)	38 $\pm$ 1.1	33.4 $\pm$ 3.25	365.5 $\pm$ 3.5	< 0.001
Birth weight (g) (mean $\pm$ SD)	3203 $\pm$ 520	1931 $\pm$ 778	2644 $\pm$ 991	< 0.05
Birth weight <10th centile	4 (9%)	15 (48%)	7 (28%)	< 0.001
Delivered before 37 weeks	4 (9%)	26 (84%)	12 (48%)	< 0.001
Abnormal cardiotogram	0	8 (26%)	5 (20%)	< 0.01
Fulminant hypertension ($\geq$ 160/110mmhg)	0	9 (29%)	7 (28%)	< 0.001
Fetal distress in labour	1 (2%) 0	1 (3%)	1 (4%)	
Perinatal loss	0	2	1	

$P < 0.05$ statistically significant. Statistically significant p values are marked as bold text.

Table 2. Umbilical artery resistance indices

	Pregnancy induced hypertension (n=54)	Preeclampsia (n=38)	Chronic hypertension (n=29)	P value
Median resistance index	0.64	0.77	0.70	< 0.0001
Abnormal resistance index	7 (12%)	2 (55%)	12 (41%)	< 0.001
Absent end diastolic flow	0	13 (34%)	8 (28%)	< 0.001

$P < 0.05$ statistically significant. Statistically significant p values are marked as bold text.

Table 3. Outcomes in relation to umbilical artery resistance index

	Normal (n=81)	Resistance index	
		Abnormal (n=40)	<i>p</i> value
Delivered before 37	21	29	<0.001
Birth weight <10th percentile	9	21	<0.001
Abnormal cardiotocogram	0	15	<0.001
Fetal distress in labour	1	4	-
Fulminant hypertension	6	13	<0.001
Perinatal loss	0	4	<0.05

P<0.05 statistically significant. Statistically significant *p* values are marked as bold text.

Benign İntraduktal Papillomların Yönetiminde Karar Vermeyi Etkileyen Klinik-Radyolojik Bir Faktör Var mı ?

**Dr. Öğretim Üyesi Yusuf Murat Bağ¹, Uzman Dr. Marlen Süleyman²,
Doç.Dr. Pelin Seher Öztekin³, Uzman Dr. Çağdaş Topel⁴, Prof.Dr. Serap Erel²**

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Hatay

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁴ Acıbadem Ataşehir Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

*Corresponding author: Yusuf Murat Bağ

Özet: Giriş: Görüntüleme eşliğinde biyopsi ile atipi ya da malignitenin eşlik ettiği tespit edilen intraduktal papillom olgularında cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Fakat benign intraduktal papillom olduğu düşünülen olgularda cerrahi tedavi konusu tartışmalıdır. Bu nedenle pratikte bazı hastalara cerrahi tedavi önerilir ve uygulanırken, bazı hastalara ise yakın takip önerilmekte ve uygulanmaktadır. Bu çalışmada benign intraduktal papillom olduğu düşünülen olgularda cerrahların cerrahi tedavi ya da takip kararını etkileyen klinik-radyolojik faktörlerin varlığını araştırmayı amaçladık. Materyal ve Metot: Görüntüleme eşliğinde biyopsi ile benign intraduktal papillom tanısı alan 31 hasta çalışmaya dahil edildi ve verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar cerrahi rezeksiyon uygulanan (cerrahi grubu, n=15, %48.4) ve takip edilen (takip grubu, n=16, %51.6) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik, klinik ve radyolojik verileri analiz edildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için parametrik ve non-parametrik testler kullanıldı. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 42.29 ± 11.93 yıldı. Hastaların çoğu semptomatikti ve en sık görülen semptom mastodini idi. Ultrasonografi tüm hastalara uygulanırken, mamografi ve magnetik rezonans görüntüleme daha selektif kullanıldı. Lezyonlar tüm çalışma grubu ve alt gruplarda çoğunlukla santral yerleşimliydi. Ultrasonografik görünüm tüm çalışma grubunda ve takip grubunda en sık olarak duktus dilatasyonunun eşlik ettiği solid kitle şeklindeydi, cerrahi grupta en sık olarak izole solid kitle şeklindeydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.022). İncelenen diğer klinik ve radyolojik parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p<0.05, tüm parametreler için). Sonuç: Benign intraduktal papillom olgularında cerrahi tedavi ya da takip kararı tartışmalıdır. Çalışmamızda cerrahların bu konuda karar vermelerinde ultrasonografik görünümün etkili olabileceğini bulduk. Benign intraduktal papillomların yönetiminde belli standartların oluşması gerekmektedir ve bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Papillom, Takip, Cerrahi, Karar

'Is There Any Clinical-Radiological Factor Affecting Decision-Making in the Management of Benign Intraductal Papillomas'

Abstract: Introduction: Surgical treatment is performed in cases of intraductal papilloma found to be complicated by atypia or malignancy after an image-guided biopsy. However, surgical treatment is controversial in cases with benign intraductal papilloma. Therefore, in practice, surgical treatment is recommended and performed on some patients, while close follow-up is recommended and applied to some patients. In this study, we aimed to investigate the presence of clinical-radiological factors affecting the surgical treatment or follow-up decision of surgeons in cases thought to be benign intraductal papillomas. Material and Method: Thirty-one patients diagnosed with

benign intraductal papilloma by image-guided biopsy were included in the study, and their data were analyzed retrospectively. The patients were divided into two groups as surgery group (n=15, 48.4%) and the follow-up group (n=16, 51.6%). Demographic, clinical, and radiological data of the patients were analyzed and compared. Parametric, non-parametric tests were used for statistical analysis. Results: The mean age of the patients was 42.29 ± 11.93 years. Most of them were symptomatic, and the most common symptom was mastodynia. Ultrasonography was applied to all patients, while mammography and magnetic resonance imaging were used more selectively. Lesions were mostly centrally located in the entire study group and subgroups. While the ultrasonographic appearance was mostly ductal dilatation with solid mass in the whole study group and follow-up group, solid mass was most common in the surgical group, and this difference was statistically significant ($p=0.022$). There was no other statistically significant difference between the groups in the clinical and radiological parameters examined ($p<0.05$, for all parameters). Conclusion: The decision of surgical treatment or follow-up in benign intraductal papilloma cases is controversial. In our study, we found that ultrasonographic appearance may affect the decision of surgeons. Standardized approaches for the management of benign intraductal papillomas need to be established, and further studies are needed for this.

Keywords: Papilloma, Follow-Up, Surgery, Decision

GİRİŞ

İntraduktal papillomlar (İDP) memenin papiller lezyonları içerisinde yer alan, semptomatik ya da asemptomatik olabilen, memede yerleşim yerine göre farklı klinik-patolojik özelliklere sahip olabilen lezyonlardır. İDP'ler benign özellikte olmakla birlikte bazen atipik duktal hiperplazi ya da duktal karsinoma in situ odakları içerebilmektedirler¹. Tanısı klinik, görüntüleme yöntemleri ve görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsi ile konur.

Görüntüleme eşliğinde biyopsi sonucunda atipi ya da malignite içerdiği tespit edilen İDP olgularında cerrahi tedavi uygulanır². Benign İDP olduğu düşünülen olgularda cerrahi tedavi konusu tartışmalıdır. Bazı yazarlar cerrahi tedavi yönünde fikir belirtirken³, bazıları ise yakın takibi önermektedir⁴. Bu durumda pratik uygulamada bazı hastalara cerrahi tedavi önerilmesi ve uygulanmasına, bazı hastalara ise yakın takip önerilmesine ve uygulanmasına sebep olmaktadır.

Bu çalışmada benign İDP olduğu düşünülen olgularda cerrahların cerrahi tedavi ya da takip kararını etkileyen klinik-radyolojik faktörlerin varlığını araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOT

Tek merkezde Ocak 2011-Şubat 2017 tarihleri arasında görüntüleme eşliğinde biyopsi ile (kor biyopsi, ince iğne aspirasyon biyopsisi ya da her iki yöntem kullanılarak) benign İDP tanısı alan 31 hasta çalışmaya dahil edildi ve bu hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar cerrahi rezeksiyon uygulanan (cerrahi grubu, n=15, %48.4) ve takip edilen (takip grubu, n=16, %51.6) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik, klinik ve radyolojik verileri analiz edildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemlerinin seçimi, cerrahi rezeksiyon ya da takip kararı cerrah bağımlı iken uygulanan biyopsi yöntemi radyolog bağımlı idi. Görüntüleme yöntemlerinde kullanılan Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) skoru, BIRADS ≤ 3 and BIRADS >3 şeklinde gruplandırıldı ve analiz edildi. Meme başından > 3 cm uzaklıkta olan lezyonlar periferik yerleşimli lezyonlar olarak kabul edildi. Ultrasonografik lezyon boyutu, lezyonun ölçülen en büyük uzunluğu olarak kabul edildi.

Sayısal verilerin dağılımının normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılan sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma ile ifade edildi ve Student-t test ile analiz edildi. Normal dağılmayan sayısal veriler ise ortanca (minimum-maksimum) ile ifade edildi ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile ifade edildi ve Ki-kare testi ya da Fisher's exact test ile analiz edildi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 25.versiyon kullanıldı. P değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışma grubunu oluşturan hastaların ortalama yaşı 42.29 ± 11.93 yılı ve tümü kadındı. Takip grubu hastaları cerrahi grubu hastalarına göre daha ileri yaşıydı fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı

değildi. Tüm çalışma grubunda ve alt gruplarda hastaların çoğunluğu semptomatik idi. En sık görülen semptom tüm çalışma grubunda ve cerrahi grubunda mastodini idi (n=8, %25.8 ve n=6, %40 sırasıyla). Takip grubunda ise seröz meme başı akıntısı idi (n=5, %31.3). Ultrasonografi tüm hastalara uygulandı. Lezyon boyutu cerrahi grubunda takip grubuna daha büyüktü fakat aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lezyonların çoğu santral yerleşimliydi ve yarısından çoğunda ultrasonografik BIRADS skoru dört ve üzeri idi. Ultrasonografik görünüm tüm çalışma grubunda ve takip grubunda en sık olarak duktus dilatasyonunun eşlik ettiği solid kitle şeklindeydi, cerrahi grupta en sık olarak izole solid kitle şeklindeydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.022). Mamografi hastaların yaklaşık dörtte üçüne, magnetik rezonans görüntüleme ise yaklaşık yarısına uygulandı. Hastaların incelenen mamografi ve magnetik rezonans görüntüleme özelliklerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı. Tablo 1'de demografik, klinik ve radyolojik verilerin analizi ve karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo 1. Demografik, Klinik Ve Radyolojik Verilerin Analizi Ve Karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n=31)	Cerrahi grubu (n=15)	Takip grubu (n=16)	P değeri
Demografik veriler				
Yaş, yıl	42.29 ± 11.93	39.26 ± 12.27	45.12 ± 11.23	0.176
Ailede meme kanseri öyküsü	1 (3.2)	1 (6.7)	-	1
Klinik ve radyolojik veriler				
Semptom varlığı				0.320
Asemptomatik	11 (35.5)	4 (26.7)	7 (43.8)	
Semptomatik	20 (64.5)	11 (73.3)	9 (56.3)	
USG	31 (100)	15 (100)	16 (100)	1
Lezyon boyutu (mm)	8 (4-30)	10 (5-30)	8 (4-20)	0.438
Lezyon yerleşimi				0.605
Periferik	13 (41.9)	7 (46.7)	6 (37.5)	
Santral	18 (58.1)	8 (53.3)	10 (62.5)	
Görünüm				0.022
Normal	1 (3.2)	-	1 (6.3)	
Duktal dilatasyon + solid kitle	17 (54.8)	5 (33.3)	12 (75)	
Solid kitle	13 (41.9)	10 (66.6)	3 (18.8)	
BIRADS skoru				0.870
≤3	14 (45.2)	7 (46.7)	7 (43.8)	
>3	17 (54.8)	8 (53.3)	9 (56.3)	
Mamografi	22 (71)	9 (60)	13 (81.3)	0.252
BIRADS skoru				0.662
≤3	14 (63.6)	5 (55.6)	9 (69.2)	
>3	8 (36.4)	4 (44.4)	4 (30.8)	
Mikrokalsifikasyon	7 (31.8)	3 (33.3)	4 (30.8)	1
MRG	16 (51.6)	8 (53.3)	8 (50)	0.853
BIRADS skoru				0.077
≤3	12 (75)	4 (50)	8 (100)	
>3	4 (25)	4 (50)	-	
Veriler ortalama ± standart sapma, medyan (minimum-maksimum) ve frekans (%) ile ifade edilmiştir.				
Kalın olarak ifade edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder (p<0.05).				
USG: Ultrasonografi, BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System, MRG: Magnetik rezonans görüntüleme				

TARTIŞMA

Görüntüleme eşliğinde biyopsi sonucunda benign İDP olduğu düşünülen hastalarda cerrahi tedavi ya da yakın takip konusu net değildir. Bu durumda bu hasta grubuna standart bir yaklaşım oluşmamasına neden olmaktadır. Biz çalışmamızda ultrasonografik görünümün cerrahların cerrahi tedavi ya da yakın takip kararıyla ilişkili olabileceğini ve dilate duktus olmadan izole solid kitle görünümünün cerrahi uygulanan grupta daha fazla olduğunu bulduk. Diğer klinik ve radyolojik bulgularda anlamlı farklılık tespit edemedik.

İntraduktal papillomlar ultrasonografik olarak dilate bir duktus ile ilişkili solid kitle olarak görülebildikleri gibi izole solid kitle şeklinde de görülebilirler⁵. Literatürde ultrasonografik olarak riskli lezyonları ayırt edecek net spesifik bir bulgu saptanmamıştır⁶. Yapılan bir tez çalışmasında duktal

dilatasyon olmaksızın solid kitle şeklinde görülen papillomlar daha yüksek riskli bulunmuştur⁷. Ayrıca literatürde riskli İDP'lerin belirlenmesinde radyolojik ve patolojik uyumdan bahsedilmiştir ve patolojik bulguların radyolojik bulgularla uyumlu olması durumunda tanıda yükselme oranlarının düşük olduğu ifade edilmiş, bu hastaların yakın takibi önerilmiştir⁸. Bu çalışmada yukarıda ifade edilen ultrasonografik görünüm dışında cerrahların karar verme aşamasında anlamlı farklılık yaratan herhangi bir radyolojik özellik tespit edemedik. Cerrahlar radyolojik olarak yüksek riskli olduğu düşünülen hastalarda takip kararı alabildikleri gibi, radyolojik olarak düşük riskli olduğu düşünülen hastalarda cerrahi kararı da vermişlerdir. Bu durumun oluşmasında mevcut verilerle riskli lezyonları ayırt edebilecek net radyolojik bulguların olmamasının etkili olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde semptomatik papillomların cerrahi olarak çıkarılması kabul görmüştür⁹. Çalışmamızda her ne kadar cerrahi uygulanan hastalarda semptomatik olma oranı daha yüksek olarak bulunsada, cerrahların eksizyon ya da takip kararında hastanın semptomatik oluşunun anlamlı farklılık oluşturmadığını tespit ettik.

Önceki çalışmalarda ileri yaş¹⁰, papillomun yerleşimi¹⁰, papillom boyutu¹¹ gibi birçok değişik klinik bulgu benign İDP için tanıda yükselme açısından riskli bulunmuştur. Fakat bu kriterlerin önemi ve sonuçları çalışmadan çalışmaya değişmektedir, bu durumda cerrahlar için karar vermede bir algoritma oluşmasını zorlaştırmaktadır⁹. Çalışmamızda da yaş, papillomun yerleşimi, papillomun boyutu gibi klinik faktörlerin cerrahların karar vermesinde anlamlı farklılık yaratmadığını bulduk.

Benign İDP tanısı alan hastaların yönetimi literatürdeki önerilerin çelişkili olması ve net kılavuzların olmaması nedeniyle zorlu olmaya devam etmektedir⁹. Bu nedenle karar verme sürecinde hastaları yeteri kadar bilgilendirmek ve onları da alınacak karara dahil etmek önemlidir. Her hasta için cerrahi tedavinin, yakın takibin ve tanıda yükselme risklerinin ortaya konulduğu kişiselleştirilmiş kararlar alınmalıdır⁹.

Çalışmamızın limitasyonları tek merkezli olması, hasta sayısının kısıtlı olması ve dizaynı nedeniyle retrospektif çalışmaların getirebileceği olası tüm kısıtlamalara açık olmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada benign İDP olduğu düşünülen olguların yönetiminde cerrahların karar verme aşamasında papillomun ultrasonografik görünümü etkili olabilir. Bu hastaların yönetiminde ortak, belli standartların oluşması gerekmektedir ve bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

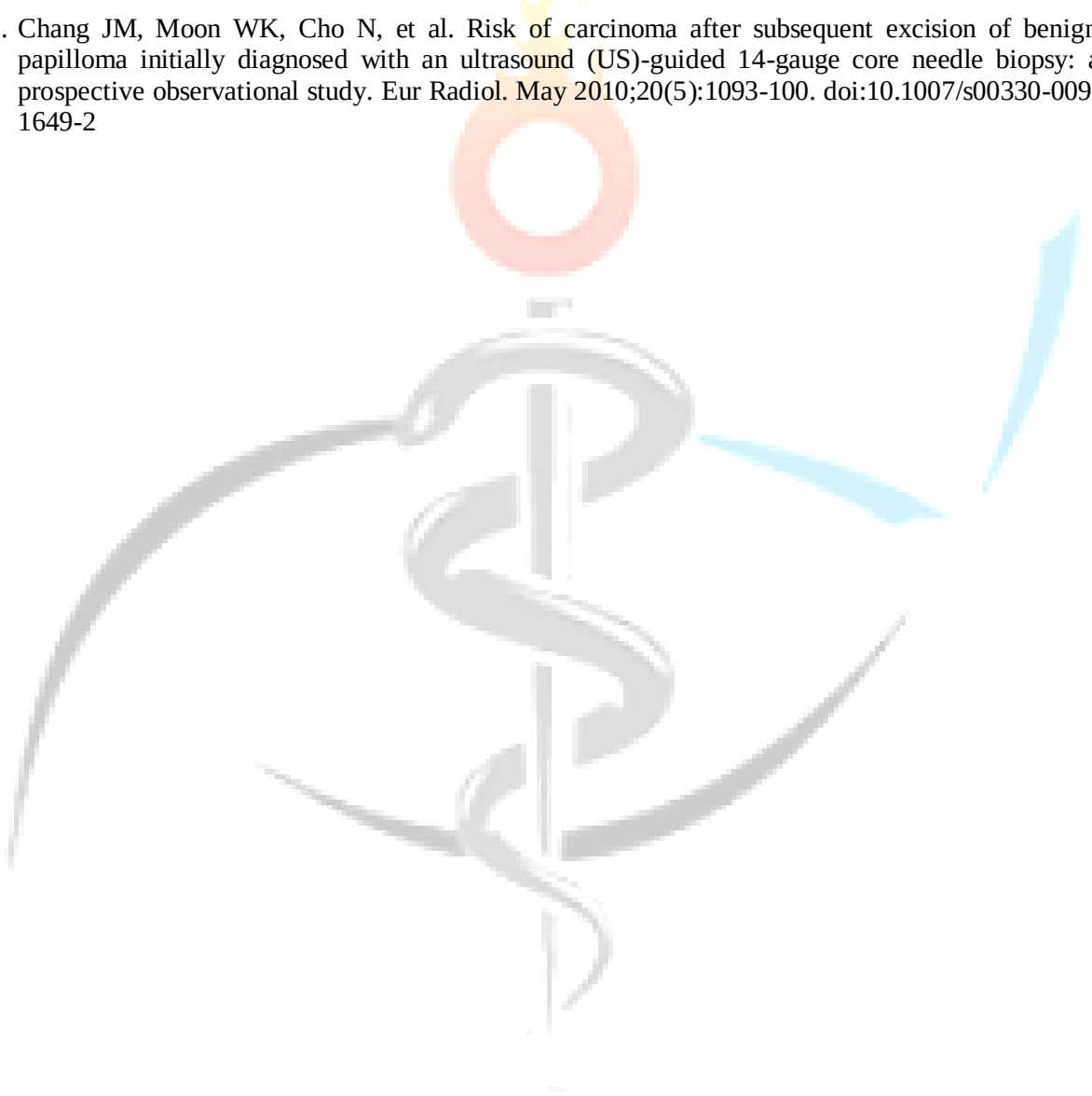
Teşekkürler

Doç. Dr. R. Bahadır Celep'e ve Prof. Dr. Soykan Dinç'e destekleri için teşekkürler.

REFERANSLAR

1. Ni YB, Tse GM. Pathological criteria and practical issues in papillary lesions of the breast - a review. *Histopathology*. Jan 2016;68(1):22-32. doi:10.1111/his.12866
2. Bianchi S, Bendinelli B, Saladino V, et al. Non-malignant breast papillary lesions - b3 diagnosed on ultrasound--guided 14-gauge needle core biopsy: analysis of 114 cases from a single institution and review of the literature. *Pathol Oncol Res*. Jul 2015;21(3):535-46. doi:10.1007/s12253-014-9882-7
3. Tatarian T, Sokas C, Rufail M, et al. Intraductal Papilloma with Benign Pathology on Breast Core Biopsy: To Excise or Not? *Ann Surg Oncol*. Aug 2016;23(8):2501-7. doi:10.1245/s10434-016-5182-7
4. Yu Y, Salisbury E, Gordon-Thomson D, Yang JL, Crowe PJ. Management of papillary lesions without atypia of the breast diagnosed on needle biopsy. *ANZ J Surg*. May 2019;89(5):524-528. doi:10.1111/ans.14827
5. Brookes MJ, Bourke AG. Radiological appearances of papillary breast lesions. *Clin Radiol*. Nov 2008;63(11):1265-73. doi:10.1016/j.crad.2008.02.012
6. Lam WW, Chu WC, Tang AP, Tse G, Ma TK. Role of radiologic features in the management of papillary lesions of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. May 2006;186(5):1322-7. doi:10.2214/AJR.04.1908

7. Bağ YM. Memenin intraduktal papillomlarında cerrahi eksizyon gerekliliğinin değerlendirilmesi. Ankara, Türkiye:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi; 2017.
8. Swapp RE, Glazebrook KN, Jones KN, et al. Management of benign intraductal solitary papilloma diagnosed on core needle biopsy. *Ann Surg Oncol.* Jun 2013;20(6):1900-5. doi:10.1245/s10434-012-2846-9
9. Tierney SN. Intraductal Papillomas. *Surg Clin North Am.* Dec 2022;102(6):965-972. doi:10.1016/j.suc.2022.08.011
10. Chen P, Zhou D, Wang C, Ye G, Pan R, Zhu L. Treatment and Outcome of 341 Papillary Breast Lesions. *World J Surg.* Oct 2019;43(10):2477-2482. doi:10.1007/s00268-019-05047-2
11. Chang JM, Moon WK, Cho N, et al. Risk of carcinoma after subsequent excision of benign papilloma initially diagnosed with an ultrasound (US)-guided 14-gauge core needle biopsy: a prospective observational study. *Eur Radiol.* May 2010;20(5):1093-100. doi:10.1007/s00330-009-1649-2



Mammografi Eşliğinde Tel İşaretlemede Önemli İp Uçları: İşlem Süresini Kısaltmak ve Tanı Doğruluğu Arttırmak Elimizde

Dr. Öğretim Üyesi Şule Özer
Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet: Mammografi eşliğinde tel lokalizasyonu, son yıllarda kontrastlı mammografi kullanımının da yaygınlaşması ile tekrar gündeme gelen, cerraha klavuzluk eden pratik bir yöntemdir. İşlem öncesi prosedürler doğru tamamlandığında, yerinde indikasyon ve tecrübe ile oldukça hızlı ve doğru yapılan bir işlemdir. Sonografik olarak tesbit edilemeyen ve mammografik olarak pozitif olan tüm BIRADS 4 ve 5 lezyonlarda güvenli bir şekilde kullanılabilir. Ülkemizde MR eşliğinde biyopsi olanaklarının yetersizliği ve pahalılığı nedeni ile mammografi ve kontrastlı mammografi pozitif hastalarda kullanımı daha yaygın hale gelmiştir. Ayrıca neoadjuvan öncesi yerleştirilen klipslerin lokalizasyonu için de etkin olarak kullanılır. Telin lezyona göre doğru lokalizasyonu en önemli aşama olmakla birlikte, telin cerraha doğru tarif edilmesi, tel lezyon ilişkisinin görüntü üzerinde işaretler ve notlar ile açık bir şekilde belirtilmesi de işaretleme kadar önemlidir. Tüm bu basamaklar kadar önemli olan diğer bir aşama da spesimen grafisi ve grafiye göre cerrahı yönlendirerek gerekli ise eksizyon alanının genişletilmesidir. Bunun yanı sıra spesimen üzerinde işaretleme yaparak patolojik bulgunun işaretlenmesi patoloji laboratuvarındaki prosedürleri de kısaltmaktadır. Bu yazının amacı mammografi eşliğinde tel lokalizasyonunun önemini, prosedürün ayrıntılarını vurgulamak ve bu alanda yapılacak yeni çalışmalara ışık tutmaktır.

Anahtar Kelimeler: Mammografi, Tel İşaretleme

Important Hints for Mammografi Guided Wire Localization : to Reduce Procedure Time and Increase Accuracy

Abstract: Wire localization with mammography is a practical method that guides the surgeon, which has come to the fore again with the widespread use of contrast-enhanced mammography in recent years. When the preoperative procedures are completed correctly, it is a very fast and accurate procedure with appropriate indications and experience. It can be used safely in all BIRADS 4 and 5 lesions that are sonographically undetectable and mammographically positive. Due to the inadequacy and expensiveness of MR-guided biopsy opportunities in our country, mammography-guided wire localization has become more common in patients with positive mammography or contrast-enhanced mammography. It is also effectively used for the localization of the clips placed before neoadjuvant chemotherapy. Although the correct localization of the wire according to the lesion is the most important step, it is also important to describe the wire correctly to the surgeon and to clearly indicate the wire-lesion relationship with signs and notes on the image as well as marking. Another step, which is as important as all these steps, is specimen radiography. if necessary, according to the specimen radiography we have to alert the surgeon for further tissue excision to achieve tumor negative margins. In addition to this, being a guide for the pathologist by marking on the specimen is another important step of the procedure. Marking the pathological finding in a large specimen also shortens the procedures in the pathology laboratory. The aim of this article is to emphasize the importance of wire localization with mammography, the details of the procedure and to shed light on new studies to be done in this area.

Keywords: Mammography, Wire Lokalization

Amaç:

Bu sunumdaki amaç mamografi eşliğinde tel lokalizasyonu hakkında kendi tecrübelerimizi literatür eşliğinde anlatarak, işlemin hızlı, güvenli ve doğru bir şekilde yapılmasına katkıda bulunmaktır. Aynı zamanda işlem sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonları azaltırken, operasyon süresini de kısaltmış olmayı hedefliyoruz.

Son yıllarda görüntüleme eşliğinde tel dışında; radar reflektörü, radyofrekans yöntemi, manyetik kapsül gibi diğer işaretleme yöntemleri de kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında en ucuz ve yarar maliyet açısından en uygun yöntem tel işaretlemidir. Ülkemizde de en sık ve yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Uzun yıllardır kullanılmakta olduğundan güvenilirliği ve etkinliği ispatlanmıştır. Radyolog ve cerrahlar arasında en çok tecrübe edilen ve en iyi bilinen yöntemdir. Ayrıca ek bir cihaz gerektirmeden işlem yapmaya olanak tanır.^{1,2,3}

Görüntüleme eşliğinde tel lokalizasyonu, erken evre meme kanseri tanısı alan hastalarda ve ileri evre kanserlerde neoadjuvan tedavi öncesi yerleştirilen klipslerin işaretlenmesinde cerrahisi öncesi sıklıkla uygulanan klavuz bir yöntemdir. Diğer görüntüleme yöntemleri eşliğinde biyopsi yapılamayan olgularda, mamografi eşliğinde tel lokalizasyonu (METL) hala tanısal yaklaşım için kullanılmaktadır. Ülkemizde MR eşliğinde biyopsinin yaygın olmaması ve çok pahalı bir yöntem olması, mamografi eşliğinde vakum biyopsinin de aynı nedenlerden yaygın kullanılamaması sonucunda sadece mammografi pozitif hastalarda, ya da mamografi ve MR pozitif hastalarda bu yöntemin tanısal amaçlı kullanımı sürmektedir. Son yıllarda kontrastlı mamografinin yaygınlaşması mamografi eşliğinde yapılan girişimsel işlemleri ön plana çıkarmıştır. İşlem öncesi prosedürler eksiksiz tamamlandığında, yerinde endikasyon ve tecrübe ile oldukça hızlı ve güvenli yapılan preoperatif bir işlemdir.

Telin lezyona göre doğru lokalizasyonu en önemli aşama olmakla birlikte, tel pozisyonunun cerraha doğru tarif edilmesi, tel lezyon ilişkisinin görüntü üzerinde işaretler ve notlar ile açık bir şekilde belirtilmesi de tel lokalizasyonu kadar önemlidir.

Radyolog, cerrah ve patolog iletişimi sağlıklı bir işlem için en önemli koşullardan biridir.

Preoperatif tel lokalizasyonu:

Tel lokalizasyonu ve operasyon aynı gün yapılır. Bu nedenle radyolog ile cerrahın ortak bir program ile planlama yapması gerekir.

Onam formu alınır.⁶

Tecrübeli bir mammografi teknisyeni ekibin önemli bir parçası olup prosedürün süresi ekibin tecrübesi ile doğrudan ilişkilidir.

Oturur pozisyonda işleme başlanır. Cihazın hareketlerini kısıtlamayan, tekerlekli ancak tekerlekleri kilitlenebilen, kolçaksız bir sandalye olmalıdır.

Oturur pozisyonda olan hastalarda düşmeye bağlı komplikasyonlardan kaçınmak için vasovagal senkop açısından dikkatli olunmalıdır. İşlem günü hasta aç olduğundan bu olasılık akılda tutulmalıdır.⁶

İşlem için kullanılacak tüm malzemelerin önceden hazırlanması gereklidir.

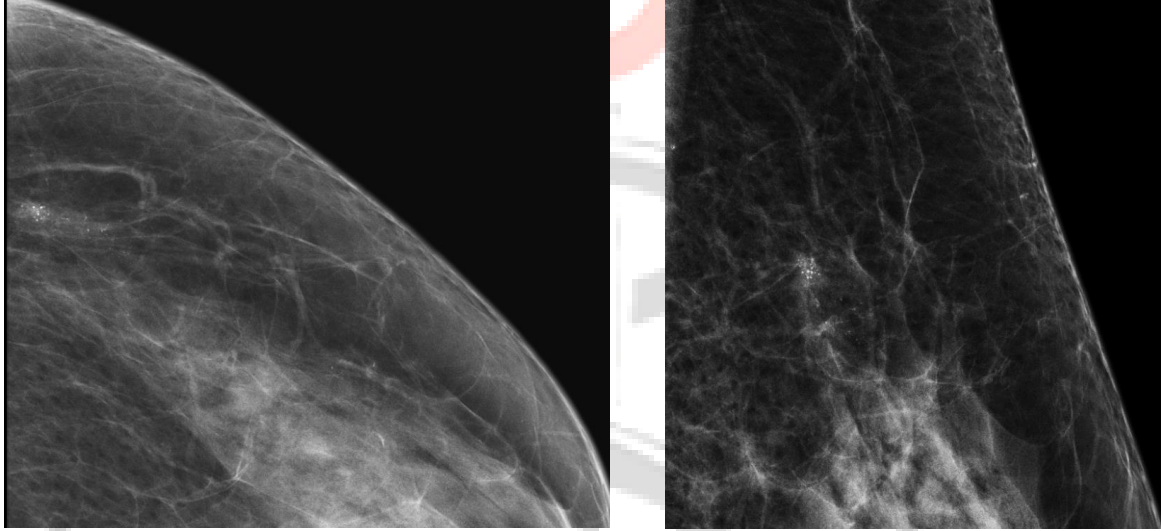
İşaretleme için en sık kullanılan tellerin çeşitleri Kopans, Hawkins ve Homer olarak sıralanabilir. İlk ikisi bir kez serbestleştirildiğinde artık geri çekilemez ve relokale edilemez. Homer tipi tel ise geri çekilebilen ve relokale edilebilen çeşiddir. Tercih işlemi yapan radyoloğa aittir. Klinik pratiğimizde Kopans tipi tel kullanılmaktadır.^{1,2,3}

İki düzlemde ortogonal çekim yapıldıktan sonra lezyona en yakın kadrandan yaklaşım planlanır. Bu yaklaşım lezyonun yerine göre, superior, inferior, medial ve lateral olabilir. Alfamerik pedal ile seçilen düzlemde çekim gerçekleştirilerek lezyonun tamamen görüntü alanında olduğundan emin olunur. Ölçümler bu alfamerik pedal üzerinden yapılır. Bu aşamadan sonra işlem sonuna kadar kompresyona devam edilir. Hasta hareket etmemelidir. Cilt temizlendikten sonra, lokal anestezi uygulanır. Tel yerleştirilir ve kontrol çekimleri yapılır. Lezyonun derinliği ölçülür ve telin ne kadar ilerletileceği buna göre belirlenir. En önemli noktalardan biri, tel craniokaudal (CC) pozisyonda lokalize edildi ise lateral pozisyonda kontrolünün yapılmasıdır. Eğer lateralden yerleştirilirse CC pozisyonda

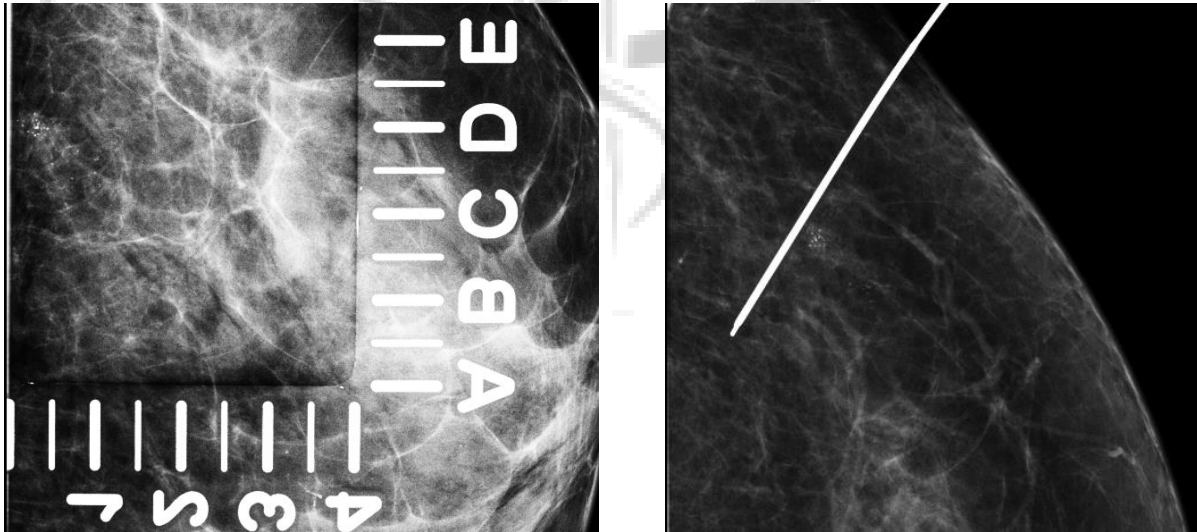
kontrol edilmelidir. İki düzlemde de telin uygun pozisyonda olduğu görüldükten sonra sabitlenmesi gereklidir. Tel lezyonun posteriorunda yaklaşık 5 mm-1 cm uzağında olmalıdır. Eğer optimum lokalizasyon sağlanamamış ise telin lezyona göre konumu ayrıntılı olarak raporlanmalıdır. Bu durum özellikle derin planda yerleşen lezyonlarda gerçekleşebilir. Eğer lezyon 2 cm'den küçük ve tek kadranda ise tek tel yeterli olacaktır. Daha büyük boyut, multifokal lezyon varlığı, tek kadranda yayılım varsa birden fazla tel kullanımı gerekir.

Görüntü üzerinde telin lokalizasyonu ve lezyon ile ilişkisi çok net ve ayrıntılı bir şekilde tarif edilmelidir. Ciltten uzaklık, telin uç noktasına göre lezyonun lokalizasyonu ve güvenli cerrahi sınırları da kapsayarak şekilde eksize edilmesi gereken alan çapının hesaplanması gereklidir. İşlem kompresyon altında yapıldığından kompresyon kalkınca cilde göre mesafe değişebileceğinden telin distal ucuna göre yapılan ölçümlerin kullanılması daha kesin sonuç verecektir. Bu yeterli eksizyonu sağlamak açısından oldukça önemli bir ayrıntıdır.

Meme dokusunun posteriorunda derin planda, pektoral kas komşuluğunda yer alan lezyonların işaretlenmesi oldukça zordur. Böyle lezyonlarda çekimin ve ölçümlerin doğru yapılması işlem süresini kısaltmak için çok önemlidir. Bu aşamada teknisyen tecrübesi ön plana çıkmaktadır.



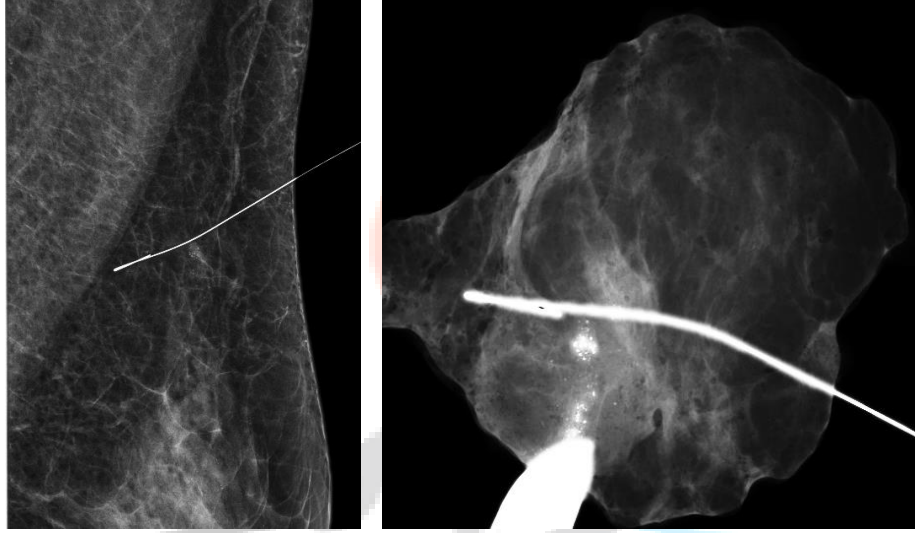
Resim 1. CC ve lateral ortogonal grafiler



Resim 2. Alfano-merik pedal ve işaretleme telinin lokalizasyonu

Spesimen grafisi:

Eksize edilen spesimen süperior, inferior, medial, lateral olarak işaretlenmelidir. İşaretler bozulmadan Spesimen cihaza yerleştirilir. Magnifiye bir çekim yapılmalıdır. Lezyonun tam olarak eksize edildiğinden emin olunmalıdır. Eğer yeterli eksizyon yapılmamış ise cerrahın işaretlediği noktalar baz alınarak hangi yönde ne kadar genişletileceği ölçülerek cerraha bilgi verilir. Genişletilen eksizyondan çıkan materyal tekrar mammografide değerlendirilir. Eksizyon yeterli ise spesimen üzerinde patolojik bulgunun bulunduğu alan radyolog tarafından işaretlenir. Bu sayede spesimen grafisi patoloji laboratuvarında yapılacak işlemler için de klavuzluk yapar.



Resim 3. Telin serbestleştirildikten sonra lateral grafi ile görüntülenmesi ve spesimen grafisi.

Sonuç:

METL uzun yıllardır güvenli bir şekilde kullanılan, yarar –maliyet açısından avantajlı, pratik ve sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Telin işlem sonrasında yer değiştirmesi %0-1.8 arasında rapor edilen oldukça nadir bir komplikasyondur.^{5,7,8} Çok nadir olmakla birlikte telin yer değiştirmesi pnömotoraks, mediastinal perforasyon, implant rüptürü gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir.^{4,9,10,11}

METL güvenli, kolay, ucuz, komplikasyon oranı çok düşük, tecrübeli bir ekiple kısa sürede ve etkin bir şekilde yapılabilecek bir yöntemdir. Radyolog, cerrah ve patolog iş birliği, işaretlemeyi yapan ekibin tecrübesi ve uyum içinde çalışması, uygun malzemelerin doğru bir şekilde kullanılması, işlem öncesi planlamanın ayrıntılı bir şekilde yapılması işlemin sorunsuz ve başarılı bir şekilde uygulanmasına olanak tanır.

Bu yazıda literatür ve kendi tecrübelerimizi birleştirerek özellikle işlemlere yeni başlayan hekimlerimize işlemi planlama ve sorunsuz tamamlama konusunda destek sağlayabilmeyi umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Kalambo M, Dogan BE, Whitman GJ. Step by step: Planning a needle localization procedure. Clin Imaging. 2020 Mar;60(1):100-108. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.12.007. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31865213; PMCID: PMC8635082.
2. Davis, K.M., Raybon, C.P., Monga, N., Waheed, U., Michaels, A.Y., Henry, C.A., & Spalluto, L.B. (2021). Image-guided Localization Techniques for Nonpalpable Breast Lesions: An Opportunity for Multidisciplinary Patient-centered Care. Journal of Breast Imaging.,
3. Corsi, F., Sorrentino, L., Bossi, D., Sartani, A., & Foschi, D. (2013). Preoperative localization and surgical margins in conservative breast surgery. International journal of surgical oncology, 2013, 793819. <https://doi.org/10.1155/2013/793819>.

4. Kapoor, M. M., Patel, M. M., & Scoggins, M. E. (2019). The Wire and Beyond: Recent Advances in Breast Imaging Preoperative Needle Localization. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 39(7), 1886–1906. <https://doi.org/10.1148/rg.2019190041>
5. Jeffries, D. O., Dossett, L. A., & Jorns, J. M. (2017). Localization for Breast Surgery: The Next Generation. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 141(10), 1324–1329. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0214-RA>
6. Kapoor, M. M., Patel, M. M., & Scoggins, M. E. (2019). The Wire and Beyond: Recent Advances in Breast Imaging Preoperative Needle Localization. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 39(7), 1886–1906. <https://doi.org/10.1148/rg.2019190041>
7. Gray, R. J., Salud, C., Nguyen, K., Dauway, E., Friedland, J., Berman, C., Peltz, E., Whitehead, G., & Cox, C. E. (2001). Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: radioactive seed versus wire localization. *Annals of surgical oncology*, 8(9), 711–715. <https://doi.org/10.1007/s10434-001-0711-3>
8. Owen, A. W., & Kumar, E. N. (1991). Migration of localizing wires used in guided biopsy of the breast. *Clinical radiology*, 43(4), 251. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(05\)80248-x](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(05)80248-x)
9. Kopans, Daniel B. *Breast imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
10. Mahoney, M. C., & Ingram, A. D. (2014). Breast emergencies: types, imaging features, and management. *AJR. American journal of roentgenology*, 202(4), W390–W399. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11758>
11. Azoury, F., Sayad, P., & Rizk, A. (2009). Thoracoscopic management of a pericardial migration of a breast biopsy localization wire. *The Annals of thoracic surgery*, 87(6), 1937–1939. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.10.069>

The Role of Troponin T in the Differential Diagnosis of Chest Pain in Children

Dr. Ajda Mutlu Mihçioğlu¹

¹ University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Cardiology

Abstract: Introduction and Aim: Chest pain is a common condition in children that worries patients and their families. In children, they are usually innocent in character and rarely have organic pathologies. Our aim is to evaluate the troponin values and the presence of cardiac findings in pediatric patients admitted to our hospital with chest pain. Methods: Patients who admitted to the pediatric emergency, pediatric out patient and pediatric cardiology clinics in our hospital between the years 2022-2023 due to chest pain and who were requested for troponin T and evaluated with echocardiography were included in the study. The physical examination findings, age, laboratory findings and transthoracic echocardiography findings of the patients at admission were retrospectively analyzed. Results: 324 patients were included in the study. 60.19% of these patients were male. The mean age of the patients was 12.13 ± 3.59 years. 48.46% of the patients were over the age of 13. Troponin T values were within normal ranges in 92.28% of the patients participating in the study. Median of troponin T value was 4.37 (3.02-493.70) ng/l in the patients. The mean of patients with troponin T values higher than 12 ng/l was 79.01 ± 10.40 ng/l. Echocardiography of the patients with high troponin T values revealed normal findings in 80%, atrial septal defect in 4%, bicuspid aortic valve with aortic stenosis in 4%, mitral valve prolapse with mitral regurgitation in 8%, myocarditis in 4%. Conclusion: Troponin T values are elevated in very few patients with chest pain. Cardiac pathologies that can be associated with this pain are encountered in a small number of these patients. Therefore, troponin T examination in pediatric patients should be performed in selected cases that are thought to be of cardiac origin.

Keywords: Child, Troponin T, Chest Pain

1. INTRODUCTION and AIM

Chest pain is a common complaint in children and it is an important problem for families. However, serious illnesses such as severe coronary ischemia appear rarely in children. It is important to diagnose the etiology of the chest pain in children to determine the need of medical treatment and to define the important cardiac diseases.¹ The causes of chest pain in children can be classified as idiopathic (20-45%), musculoskeletal causes (20-30%), pulmonary causes (6-20%), cardiovascular causes (<5%), gastrointestinal causes (2-10%), psychogenic causes (5-10%), other causes like sickle cell anemia, cocaine use, cigarette smoking. cardiovascular causes are structural abnormalities (aortic stenosis, pulmonary stenosis, mitral valve prolapse, abnormal origin of left coronary artery from pulmonary artery), coronary arteritis, pericarditis, myocarditis, arrhythmias.¹

Troponin T is a marker, representing myocardial injury with a high sensitivity and specificity. Troponin T is involved in contraction by regulating the interaction of actin and myosin. Troponin T has different reference intervals according to age. There are numerous studies evaluating the reference intervals of troponin T resulting with different ranges.²⁻⁴ Troponin T can increase in cardiac and non-cardiac situations like, myocardial injury, coronary syndroms, inflammation, renal failure, exercise, myocarditis, drugs, metabolic and toxic reasons, sepsis.²⁻⁴ The aim of the study is to evaluate the troponin T values and the presence of cardiac findings in pediatric patients who admitted to our hospital

with chest pain.

2. METHODS

Patients who were referred to pediatric emergency, pediatric outpatient clinics, pediatric cardiology clinics between January 2022 to January 2023, due to chest pain and who were evaluated with Troponin T and echocardiography were included in the study. Age, sex, physical examination findings, laboratory findings transthoracic echocardiography findings were analyzed retrospectively. The normal ranges of troponin T levels in our hospital was 0-12 ng/l.

3. RESULTS

Three hundred twenty four patients were included in the study. 60.19% of these patients were male. The mean age of the patients was 12.13 ± 3.59 years. 48.46% of the patients were over the age of 13 (Table 1). Troponin T values were within normal ranges in 92.28% of the patients participating in the study. The median of troponin T value was 4.37 ng/l (3.02-493.70) and the mean value was 10.42 ± 37.66 ng/l in the patients. The mean of the patients with troponin T levels higher than 12 ng/l was 79.01 ± 10.40 ng/l. The mean of the patients with troponin T levels lower than 12 ng/l was 4.68 ± 1.6 ng/l. The mean values of troponin T under 12 ng/l and over 12 ng/l were significantly different (Table 2). Echocardiography of the patients with troponin T values >12 ng/l revealed normal findings in 80%, atrial septal defect in 4%, bicuspid aortic valve accompanied with aortic stenosis in 4%, mitral valve prolapse accompanied with mitral regurgitation in 8%, myocarditis in 4% (Table 3). The distribution of cardiac diseases among the patients with troponin <12 ng/l were atrial septal defect in 2%, mitral valve prolapse with mitral regurgitation in 1.6%, mitral regurgitation in 2%, aortic regurgitation in 1.6%, coronary anomaly in 0.3%, aortic coarctation treated with balloon angioplasty in 0.3%, ventricular septal defect in 1.3%, patent ductus arteriosus in 0.3% and normal echocardiography in 90% of the patients (Table 4).

Table 1. Sociodemographic Characteristics of the Patients

	n=324	(%)
Age (years)		
Mean $\pm$ sd	12.13 ± 3.59	
<8	50	15.43
8-13	117	36.11
>13	157	48.46
Sex		
Male	195	60.19
Female	129	39.81

Table 2. Troponin T Levels of the Patients

	Troponin T (ng/l) n= 324 (100%)	Troponin T < 12 (ng/l) n= 299 (92.28%)	TroponinT > 12 (ng/l) n= 25 (7.72%)	p
Median (min-max)	4.37 (3.02 - 493.70)	4.16 (3.02 - 10.24)	37.17 (12.55 - 493.70)	
Mean $\pm$ sd	10.42 ± 37.66	4.68 ± 1.60	79.01 ± 10.40	$p<0.0001$

Table 3. The Distribution of Cardiac Diseases Among the Patients with Troponin >12 ng/l

	n=25	(%)
Atrial septal defect	1	4
Bicuspid aortic valve+ Aortic stenosis	1	4
Mitral valve prolapse+ Mitral regurgitation	2	8
Myocarditis	1	4
Normal echocardiography	20	80

Table 4. The Distribution of Cardiac Diseases Among the Patients with Troponin <12 ng/l

	n=299	(%)
Atrial septal defect	6	2
Mitral valve prolapse + Mitral regurgitation	5	1.6
Mitral regurgitation	6	2
Aortic regurgitation	5	1.6
Coronary anomaly	1	0.3
Aortic coarctation treated with balon angioplasty	1	0.3
Ventricular septal defect	4	1.3
Patent ductus arteriosus	1	0.3
Normal echocardiography	270	90

4. DISCUSSION

Studies have stated that chest pain is more frequent in males than in females.⁵ Chest pain is more frequent in children who were at prepubertal and pubertal ages.⁶ Our study also revealed that chest pain was more present in males and in the children >13 years old. Chest pain is usually a result of non cardiac reasons which is supported with normal values of troponin T levels. Troponin T is expected to be increased in cardiac causes of chest pain.⁷ Aortic stenosis, pulmonary stenosis, mitral valve prolapse, hypertrophic cardiomyopathy, coronary anomalies, aortic dissection, kawasaki disease, arrhythmias, myocarditis are the causes of cardiac reasons of chest pain.⁸

We stated in our study that, increased troponin T levels were present in only 25 of 324 patients (7%). Patients with elevated troponin T levels mostly (80%) had normal echocardiographic findings. The remaining 20% patients had atrial septal defect, bicuspid aortic valve accompanied with aortic stenosis, mitral valve prolapse accompanied with mitral regurgitation, myocarditis. Mitral valve prolapse with mitral regurgitation, bicuspid aortic valve with aortic stenosis, myocarditis were expected to be the reasons for chest pain in these patients. Arrhythmia and/or the ischemia of papillary muscle is thought to be responsible from the chest pain with mitral valve prolapse.

Troponin T, is used to evaluate myocardial ischemia. But myocardial ischemia is very rare in children. Therefore it is not recommended to evaluate troponin T for all the patients with chest pain if electrocardiography and echocardiography is normal.⁹ Troponin T evaluation is recommended only for the patients with the presence of cardiac causes.¹⁰ There are numerous studies evaluating the reference intervals of troponin T resulting with different ranges.⁴ Therefore troponin T levels should be evaluated according to these intervals.

Mitral valve prolapse, atrial septal defect, tricuspid regurgitation, mitral regurgitation, bicuspid aortic valve were present in the study performed by Doğan et al. in the patients with chest pain.¹¹ Our results were in concordance with the study. There was not a significant difference in troponin levels among the patients with chest pain who had cardiac and non-cardiac causes in the study performed by Doğan et al.¹¹ Therefore when the anamnesis and physical examination does not make a strong suspicion about

the organic pathology, laboratory investigation is not recommended.¹¹

Some of the descriptions about chest pain imply higher likelihood of ischemia. These descriptions are; pressure, tightness, squeezing, heaviness, burning. Chest pain is also described as feeling “chest discomfort”. The pain may spread to shoulder, arm, neck, back, upper abdomen, jaw. Sweating, nausea, decreased effort tolerance, fatigue, syncope, dyspnea may accompany the pain. Lower likelihood of ischemia is expected when chest pain is sharp, related to inspiration or position and has shifting location.¹²

Yoldaş et al. performed a study and revealed that 46.7% of 759 elevated troponin levels were requested for chest pain. The other reasons were poisoning and respiratory distress.¹³ Troponin T was requested from 2428 patients for different reasons in the study of Akça et al.¹⁴ Only 29 (1.1%) of the patients had elevated troponin levels. The reasons for troponin T evaluation were chest pain, carbon monoxide poisoning, lower tract respiratory infection, drug intoxication, dehydration due to acute gastroenteritis.¹⁴ Liesemer et al. examined 3497 children who were requested troponin T. Only 12% of them had elevated troponin values.⁹ In our study, only 7% of the patients with chest pain had elevated troponin levels. Brown et al. also examined 212 patients who were referred for chest pain. Only 17% of them had elevated troponins and only 8.4% of them had cardiac reasons.¹⁰ In our study, patients with cardiac causes consist of 16% of the patients who had elevated troponin levels, but only 1.8% of all the patients who were admitted for evaluation.

5. CONCLUSION

Troponin T values are elevated in very few patients with chest pain in children. Cardiac pathologies that can be associated with chest pain are encountered in a small number of these patients. Troponin T may also increase in other non- cardiac situations. Therefore, troponin T examination in pediatric patients should be performed in selected cases which are thought to be associated with cardiac causes.

6. REFERENCES

1. Chest pain in children. Leung AK, Robson WL, and Cho H. [Can Fam Physician](#). 1996;42:1156-60,1163-4.
2. Clerico A, Aimo A, Cantinotti M. High-sensitivity cardiac troponins in pediatric population. *Clin Chem Lab Med*. 2021;60:18-32.
3. Gaggin HK, Januzzi Jr JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832:2442-50.
4. Lam E, Higgins V, Zhang L, et al. Normative Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T and N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide in Children and Adolescents: A Study from the CALIPER Cohort. *J Appl Lab Med*. 202;6:344-353.
5. Ruigómez A, Rodríguez LAG, Wallander MA, Johansson S, Jones R. Chest pain in general practice: incidence, comorbidity and mortality. *Fam Pract*. 2006;23:167-74.
6. Geggel RL. Conditions leading to pediatric cardiology consultation in a tertiary academic hospital. *Pediatrics*. 2004;114:e409-17.
7. Hanson CL, Hokanson JS. Etiology of chest pain in children and adolescents referred to cardiology clinic. *WMJ*. 2011;110:58-62.
8. Tiryaki S, Kırılı U. Epidemiological, Etiologic and Clinical Features of Cases with Chest Pain in the Pediatric Cardiology Outpatient Clinic. *Turkish J Pediatr Dis*. 2018;3:205-211.
9. Liesemer K, Casper TC, Korgenski K, Menon SC. Use and misuse of serum troponin assays in pediatric practice. *Am J Cardiol*. 2012;110:284-9.
10. Brown JL, Hirsh DA, Mahle WT. Use of troponin as a screen for chest pain in the pediatric emergency department. *Pediatr Cardiol*. 2012;33:337-42.
11. Doğan M, Kalın T, Özer U, Öztürk MA. Çocuk Acil Servisine Göğüs Ağrısı Nedeniyle Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi. *MKÜ Tıp Dergisi* 2020;11:9-13.

12. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;144:e368-e454.
13. Yoldaş T, Örün UA. What is the Significance of Elevated Troponin I in Children and Adolescents? A Diagnostic Approach. *Pediatr Cardiol*. 2019;40:1638-1644.
14. Akça H, Aydın C, Usta KB, Karbancıoğlu E. Evaluation of Cardiac Troponin Results in Pediatric Emergency Department: Single Center Experience. *Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.*, 2021;54:17-21.



İnsidental Pulmoner Tromboemboli Klinik Önemi ve Mortalitesi

Dr. Öğretim Üyesi Gülbahar Darılmaz Yüce¹, Prof.Dr. Şerife Savaş Bozbaş¹

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

*Corresponding author: Gülbahar Darılmaz Yüce

Özet: Giriş ve Amaç Farklı endikasyonlar nedeniyle yapılan toraks bilgisayarlı tomografi taramalarının %2.6 kadarında insidental pulmoner tromboemboli saptandığı bilinmektedir. İnsidental pulmoner tromboemboli kliniği, tipik tromboemboli semptomları göstermediği için hafif mi yoksa belirsiz süre tedavisiz kalmış olması nedeniyle ciddi mi? Bu soruya cevap aramak amacıyla insidental pulmoner tromboemboli tanılı hastalarımızı inceledik. Yöntem Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2016-2023 yılları arasında diğer endikasyonlar nedeniyle çekilen toraks bilgisayarlı tomografide rastlantısal olarak pulmoner tromboemboli saptanan 72 hastayı çalışmamıza dahil ettik. Hastaları pulmoner emboli şiddeti ve mortalitesi açısından inceledik. Bulgular Yaş ortalaması 69.32±15.79 yıl, 19(%26.4) erkek, 53(%73.6) kadın toplam 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Toraks bilgisayarlı tomografide %23.6'sında ana, %55.6'sında lobar, % 66.7'sinde segmental, % 11.1'inde subsegmental emboli saptandı. Süre olarak %36'sı akut, %8.3 subakut, %23.6'sı kronik emboli idi, %32.9'unda süre belirsizdi. Olguların %18'i öncesinde profilaktik antikoagülan kullanmaktaydı. Olguların %24.6'sında öncesinde derin ven trombozu, %16.7'sinde pulmoner emboli, %1.4'ünde aile öyküsü vardı. Hipertansiyon (%63.9), aktif kanser (%50), diyabet (%29.2) en sık komorbiditelerdi. Olguların %37.5'i immobildi, %61'i son 3 ay içinde cerrahi operasyon geçirmişti. Kanser tanılı insidental embolilerin %73.6'sı metastatik olmayan kanser hastalarından oluşmaktaydı. Malignitelerden en sık jinekolojik maligniteli hastalarda insidental emboli gözlemlendi. Ekokardiyografide ortalama sistolik pulmoner arter basıncı: 37.8±18.6 (20-110), TAPSE:19.0±3.2 (10-26) gözlemlendi. Sağ yetmezlik bulgusu %23, sağ ventrikül hipertrofisi, dilatasyonu veya hipokinezi %24, sağ ventrikül segmenter duvar hareket bozukluğu %5, interventriküler septumda düzleşme veya paradoks hareket %8.5'inde gözlemlendi. Olguların %4.2'sine submasif pulmoner emboli tanısı konularak trombolitik uygulandı. Tanı sonrası tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite %7 idi. Tartışma ve Sonuç İnsidental emboli klinik olarak subklinik seyretmesine rağmen morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir durumdur. Metastatik olsun ya da olmasın malignitesi, özellikle de jinekolojik malignitesi olan hastalarda sık gözlenmektedir. Risk grubunda olan hastalara rutin profilaksi dozunda antikoagülan tedavi başlanmalı, derin ven trombozu açısından sık aralıklarla kontrol sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnsidental, Pulmoner Tromboemboli, Malignite

Clinical Significance and Mortality of Incidental Pulmonary Thromboembolism

Abstract: Introduction and purpose It is known that incidental pulmonary thromboembolism is detected in 2.6% of thorax computed tomography scans performed for different indications. Is the clinic of incidental pulmonary thromboembolism mild because it does not show typical thromboembolism symptoms, or is it serious because of indefinite absence of treatment? In order to seek an answer to this question, we examined our patients with incidental pulmonary thromboembolism. Method We included 72 patients who were incidentally found to have pulmonary thromboembolism on thorax computed tomography performed for other indications at Başkent University Medical Faculty Hospital between 2016 and 2023. We examined patients for pulmonary embolism severity and mortality. Results A total of 72 patients, with a mean age of 69.32±15.79 years, 19 (26.4%) men and 53 (73.6%) women were included in the study. On thorax computed tomography, 23.6% of the patients were main, 55.6% were lobar, 66.7% were segmental, 11.1% were subsegmental emboli. In terms of duration, 36% were

acute, 8.3% subacute, 23.6% chronic embolism, and the duration was uncertain in 32.9%. 18% of the cases were using prophylactic anticoagulants before. Of the cases, 24.6% had previous deep vein thrombosis, 37.5% of the cases were immobile, 61% had undergone surgery within the last 3 months. 73.6% of cancer-diagnosed incidental embolisms consisted of non-metastatic cancer patients. Incidental embolism was observed most frequently in patients with gynecological malignancies. Mean systolic pulmonary artery pressure was observed in echocardiography: 37.8 ± 18.6 (20-110), TAPSE: 19.0 ± 3.2 (10-26). All-cause 30-day mortality after diagnosis was 7%. Discussion and Conclusion Although incidental embolism is clinically subclinical, it is a condition with high morbidity and mortality. It is frequently observed in patients with metastatic or non-metastatic malignancy, especially in patients with gynecological malignancies. Routine prophylaxis anticoagulant treatment should be started in patients in the risk group, and frequent control should be ensured for deep vein thrombosis.

Keywords: Incidental, Pulmonary Thromboembolism, Malignancy

GİRİŞ VE AMAÇ

İnsidental pulmoner tromboemboli (İPTE), genellikle başka bir endikasyon için yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde saptanan pulmoner arterlerdeki beklenmedik bir dolum defekti olarak tanımlanır. Hasta genellikle asemptomatiktir, ancak bazı vakalarda tespitin ardından öykü alınması pulmoner tromboemboli ile uyumlu semptomları göstermektedir ¹. Çok dedektörlü toraks BT tarayıcıları, pulmoner arterleri subsegmental seviyeye kadar iyi bir şekilde görüntülenmesini sağladığı için pulmoner tromboembolinin saptanma olasılığını arttırabilir ². İnsidental pulmoner tromboemboli prevalansı %1,6 ile %7,3 arasında değişmektedir ^{3,4}.

Birçok çalışma, İPTE'nin sonuçlarının semptomatik pulmoner tromboemboliden (PTE) önemli ölçüde farklı olmadığını bildirmektedir ve bu nedenle kılavuzların çoğu aynı yaklaşımın kullanılmasını önermektedir ⁵. İPTE kliniği, tipik tromboemboli semptomları göstermediği için hafif mi yoksa belirsiz süre tedavisiz kalmış olması nedeniyle ciddi mi? Bu soruya cevap aramak amacıyla insidental pulmoner tromboemboli tanımlı hastalarımızı inceledik.

YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2016-2023 yılları arasında farklı endikasyonlar nedeniyle çekilen toraks BT'de rastlantısal olarak pulmoner tromboemboli saptanan 72 yetişkin hastayı çalışmamıza dahil ettik. Hastaları pulmoner emboli şiddeti ve mortalitesi açısından inceledik.

BULGULAR

Yaş ortalaması 69.32 ± 15.79 yıl, 19(%26.4) erkek, 53(%73.6) kadın toplam 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Toraks BT'de %23.6'sında ana pulmoner arter, %55.6'sında lobar, %66.7'sinde segmental, %11.1'inde subsegmental pulmoner arterde emboli saptandı. Süre olarak %36'sı akut, %8.3 subakut, %23.6'sı kronik emboli olarak raporlanmıştı, %32.9'unda süre belirsizdi. İnsidental pulmoner tromboemboli tanımlı hastaların toraks BT bulguları Tablo 1'de sunuldu. Olguların %18'i öncesinde profilaktik antikoagülan tedavi kullanmaktaydı. Olguların %24.6'sında öncesinde derin ven trombozu, %16.7'sinde pulmoner emboli, %1.4'ünde aile öyküsü vardı. Hipertansiyon (%63.9), aktif kanser (%50), diyabet (%29.2) en sık komorbiditelerdi. Olguların %37.5'i immobildi, %61'i son 3 ay içinde cerrahi operasyon geçirmişti. Kanser tanımlı insidental pulmoner tromboembolilerin %73.6'sı metastatik olmayan kanser hastalarından oluşmaktaydı. Malignitelerden en sık jinekolojik maligniteli hastalarda insidental pulmoner tromboemboli gözlemlendi. Ekokardiyografide ortalama sistolik pulmoner arter basıncı: 37.8 ± 18.6 (20-110) mmHg, TAPSE: 19.0 ± 3.2 (10-26) mm gözlemlendi. Sağ yetmezlik bulgusu %23, sağ ventrikül hipertrofisi, dilatasyonu veya hipokinezisi %24, sağ ventrikül segmenter duvar hareket bozukluğu %5, interventriküler septumda düzleşme veya paradoks hareket %8.5 hastada gözlemlendi. İnsidental pulmoner tromboemboli tanımlı hastaların transtorasik ekokardiyografi bulguları Tablo 2'de sunuldu. Olguların %4.2'sine submasif pulmoner emboli tanısı konularak trombolitik tedavi uygulandı. Tanı sonrası tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite oranı %7 olarak saptandı.

Tablo 1. İnsidental Pulmoner Tromboemboli Tanılı Hastaların Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

	Ana pulmoner arter	Lober arter	pulmoner	Segmental pulmoner arter	Subsegmental pulmoner arter
n(72)	17	40		48	8
%100	%23.6	%55.6		%66.7	% 11.1
	Akut trombüs	Subakut trombüs		Kronik trombüs	Süre belirlenmeyen
n(72)	26	6		17	23
%100	%36	%8.3		%23.6	% 32.9

Tablo 2. İnsidental Pulmoner Tromboemboli Tanılı Hastaların Transtorasik Ekokardiyografi Bulguları

sPAB	37.8±18.6 (20-110) mmHg
TAPSE	19.0±3.2 (10-26) mm
Sağ yetmezlik bulgusu	%23
Sağ ventrikül hipertrofisi dilatasyonu/hipokinezi	%24
Sağ ventrikül segmenter duvar hareket bozukluğu	%5
İnterventriküler septumda düzleşme/paradoks hareket	%8.5
Submasif pulmoner tromboemboli bulguları	%4.2
sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı	
TAPSE: Triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi	

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda metastatik olsun ya da olmasın, malignite tanılı hastalarda İPTE riskinin yüksek olduğunu gözlemledik. İPTE'nin tüm kanser hastalarının %3,1'inde meydana geldiği tahmin edilmektedir ⁶. Kanser hastalarında artan komorbidite prevalansı, yüksek kanama riski, anormal trombosit ve böbrek fonksiyonları, daha yüksek tromboemboli nüks riski ve antikoagülan etkileşim riski mevcuttur. Bu nedenle bu grup hastalarda antikoagülan tedavi başlanması ve takibi özel önem gerektirir.

Yapılan çalışmaların çoğunda, İPTE sonuçlarının semptomatik PTE'den önemli ölçüde farklı olmadığı bildirilmektedir ve bu nedenle kılavuzların çoğu aynı tedavi yaklaşımının kullanılmasını önermektedir ^{7,8}. 23 çalışmanın meta-analizi, İPTE hastalarının daha düşük tromboemboli rekürrens oranları, daha yüksek olma eğiliminde olan majör kanama insidansı olduğunu ancak semptomatik PTE'si olanlara kıyasla mortalitede bir fark olmadığını göstermiştir ⁹. Subsegmental İPTE'nin, tekrarlayan venöz tromboemboli riski ile ilişkili olmadığı da belirtilmiştir ¹⁰. Bir çalışmada semptomatik hastalarla karşılaştırıldığında, İPTE'si olan hastaların ileri derecede malignitesi olması ve tanı anında halen kemoterapi görüyor olma olasılıkları yüksek bulunmuştur. İPTE'nin daha düşük oranda bilateral akciğer tutulumu ve sağ ventrikül disfonksiyonu gösterdiği ve daha az embolik yüke sahip olma eğiliminde olduğu belirtilmiştir. Ayrıca İPTE hastalarının semptomatik PTE hastalarından daha iyi genel sağkalım gösterdiği bildirilmiştir ¹¹. Semptomatik PTE'si olan hastalar için önerildiği gibi, subsegmental pulmoner arterlerin proksimalinde İPTE'si olan hastalar için aynı antikoagülasyon algoritmasının izlenmesini önerilmektedir. İzole subsegmental İPTE olan hastalara da antikoagülasyon tedavisinin önerilip önerilmeyeceği açık değildir. Birkaç çalışma, bu durumun kanserli hastalarda klinik olarak diğer

endikasyonlar için taranan hastalardan daha önemli olabileceğini düşündürmektedir ¹². Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (PESI), PTE'de en geçerli klinik-fizyolojik risk puanlama sistemidir. Kanserli hastaların yüksek riskli olduğunu gösterir. Ancak PESI dahil hiçbir risk sınıflaması İPTE tanılı hastalara odaklanmamıştır ¹³. Semptomatik ve İPTE hastalarının kayıtlarından elde edilen EPIPHANY indeksi, hastaları tanıdan sonraki 15 gün içinde düşük, orta veya yüksek komplikasyon riski olarak sınıflandırır. Bu indeks, İPTE'li kanser hastalarının risk sınıflandırmasında yardımcı olmaktadır ¹⁴.

PTE'ye bağlı 30 günlük mortalite %1.8 olarak bildirilmiştir ¹⁵. Yeterli tedavi almayan olgularda risk daha yüksektir. Çeşitli nedenlerle hiç antikoagülan tedavi almayan PTE olgularında mortalite %53'e kadar çıkmaktadır ¹⁶. İPTE ve semptomatik PTE hastaları için sırasıyla 12 aylık mortalite riskleri %52,9 ve %53,3 olarak bildirilmiştir ⁸.

İnsidental emboli klinik olarak subklinik seyretmesine rağmen morbiditesi ve mortalitesi semptomatik PTE kadar yüksek bir durumdur. Metastatik olsun ya da olmasın malignitesi, özellikle de jinekolojik malignitesi olan hastalarda sık gözlenmektedir. Risk grubunda olan hastalara rutin profilaksi dozunda antikoagülan tedavi başlanmalı, derin ven trombozu açısından yakın takip planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Klok F, Huisman MV. Management of incidental pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1700275.
2. Den Exter P, van der Hulle T, et al. Reliability of diagnosing incidental pulmonary embolism in cancer patients. *Thromb Res*. 2015;136(3):531–534.
3. Bach AG, Schmoll HJ, Beckel C, et al. Pulmonary embolism in oncologic patients: frequency and embolus burden of symptomatic and unsuspected events. *Acta Radiol*. 2014;55(1):45–53.
4. Myat Moe MM, Redla S. Incidental pulmonary embolism in oncology patients with current macroscopic malignancy: incidence in different tumour type and impact of delayed treatment on survival outcome. *Br J Radiol*. 2018;91:20170806.
5. Font C, Cooksley T, Ahn S, Rapoport B, Escalante C. Emergency management of incidental pulmonary embolism (IPE). *Emerg Cancer Care*. 2022;1(1):7.
6. van der Hulle T, den Exter PL, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost*. 2016 Jan;14(1):105-13.
7. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S–e496S.
8. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers O, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2405–2409.
9. Caiano L, Carrier M, Marshall A, et al. Outcomes among patients with cancer and incidental or symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2021;19(10):2468–2479.
10. Wiklund P, Medson K, Elf J. Unreported incidental pulmonary embolism in patients with cancer: Radiologic natural history and risk of recurrent venous thromboembolism and death. *Thromb Res*. 2023 Apr;224:65-72.
11. Chang H, Kim MS, Lee SY, et al. Does anticoagulation needed for distally located incidental pulmonary thromboembolism in patients with active cancer? *PLoS One*. 2019 Sep 12;14(9):e0222149.
12. O'Connell C. Incidentally found pulmonary embolism: what's the clinician to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:197-201.

13. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603.
14. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Font C, et al. Predicting serious complications in patients with cancer and pulmonary embolism using decision tree modelling: the EPIPHANY Index. *Br J Cancer*. 2017;116(8):994–1001.
15. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162-70.
16. Nieto JA, Vicente JA, Prieto LM, et al. Thirty-day outcomes in patients with acute pulmonary embolism who discontinued anticoagulant therapy before 90 days. *Am Heart J* 2018;206:1-10.



Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

Araştırmacı Elif Kelebek¹, Dr. Öğretim Üyesi Bahriye Horasanlı¹

¹ Kto Karatay Üniversitesi

*Corresponding author: Elif Kelebek

Özet: Gürültüye bağlı işitme kaybı, bir tür sensörinöral işitme kaybıdır ve yetişkinler arasında meslek hastalıklarının önde gelen nedenlerinden biridir. Yüksek seviyeli gürültüye bir kerelik maruz kalma veya sürekli gürültülü ortam maruziyetinden kaynaklanır. Bu maruziyetler sonucunda dış tüy hücrelerinin, iç tüy hücrelerinin, spiral ganglion nöronlarının ve merkezi işitme sistemine yanıt veren işitme siniri liflerinin ölümü ile karakterize sensörinöral işitme kaybı meydana gelir. Yani sensörinöral işitme kaybı, koklea içindeki tüylü hücre hasarı ve bunların afferent innervasyonunun dejenerasyonu ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, gürültüye maruz kalmanın, iç tüylü hücreler ve spiral ganglion aksonları arasındaki sinapsların kaybına atıfta bulunan koklear sinaptopatiye yol açabileceğini göstermiştir. Koklear sinaptopati, mutlak odyometrik hassasiyette geçici kaymalara eşlik eder ancak kalıcı algısal eksikliklere sahip olabilir ve karmaşık seslerin zamansal kodlamasını etkilediği varsayılır. Odyolojik olarak gürültüye bağlı işitme kaybını belirlemek için 3 ve 6 kHz arasındaki eşikleri bu bölgenin dışındaki eşiklerle karşılaştırır. 3 ve 6 kHz arasındaki eşikler, dış kulağın rezonans özellikleri ve kokleanın doğrusal olmaması nedeniyle gürültüden diğer frekanslara göre daha fazla zarar görür. Bu frekans aralığının dışındaki eşikler, işitme kaybının yaşa bağlı bileşenini tahmin etmek için kullanılır. Araştırmalar, gürültüye maruz kalmanın yüksek frekanslar üzerindeki etkisini desteklemiştir. Gürültüye bağlı işitme kaybının önlenmesi veya hafifletilmesi için bilinen hiçbir farmakolojik tedavi mevcut değildir. Bu durum duyuusal tüy hücresi ölüm yollarının karmaşıklığından ve potansiyel moleküler hedeflerin belirsizliğinden kaynaklanmaktadır. Bilinen farmakolojik tedavi olmadığı için kişiler kulak sağlıklarını gürültüden korumalıdır. Yaygın olarak kullanılan köpük kulak tıkaçları 33 desibele kadar koruma sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: İşitme Kaybı, Gürültü, Sensörinöral, Odyoloji

Noise-Induced Hearing Loss

Abstract: Noise-induced hearing loss is a kind of sensorinoral hearing loss and is one of the leading causes of occupational diseases among adults. It is caused by one time exposure to high level noise or continuous noisy environment exposure. As a result of these exposures, sensorineural hearing loss occurs, which is characterized by the death of outer hair cells, inner hair cells, spiral ganglion neurons, and auditory nerve fibers that project into the central auditory system. That is sensorinoral hearing loss is associated with the furry cell damage in the cochlea and the degeneration of their apferant innervation. Studies have shown that exposure to noise can lead to cochlear synaptopathy referring to the loss of synapses between internal hairy cells and spiral ganglion axons. Cochlear synaptopathy accompanies temporary shifts of absolute audiometric sensitivity, but may have perceived perceptual deficiencies and assumed that complex sounds affect the temporal coding. Audiologically compares the thresholds between 3 and 6 KHz to determine noise -induced hearing loss with the thresholds outside of this region. The thresholds between 3 and 6 kHz are more damaged than other frequencies due to the resonance properties of the outer ear and the cochlea is not linear. The thresholds other than this frequency range are used to estimate the age -dependent component of hearing loss. Research supported the effect of exposure to noise on high frequencies. No known pharmacological treatments exist for the prevention or alleviation of noise-induced hearing loss. This is due to the complexity of sensory hair cell death pathways and the uncertainty of potential

molecular targets. Since there is no known pharmacological treatment, people should protect their ear health from noise. Commonly used foam earplugs provide protection up to 33 decibel.

Keywords: Hearing Loss, Noise, Sensorineural, Audiology

GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBI

Gürültü, işitme kaybı, rahatsızlık, uyku bozukluğu, yorgunluk ve hipertansiyona neden olan önemli bir mesleki ve çevresel tehlikedir. Dünya Sağlık Örgütü, yetişkinlerde engelleyici işitme kaybının %16'sının mesleki gürültü maruziyetine atfedilebileceğini bildirmiştir. Mesleki işitme kaybının en yaygın nedeni, uzun süre boyunca 85 dBA'nın üzerindeki gürültüye maruz kalmaktır. İşitme kaybı ayrıca sosyal izolasyona, depresyona, daha düşük yaşam kalitesine ve bunamaya neden olmaktadır. Gürültüye maruz kalma, sensörinöral işitme kaybıyla sonuçlanan geri dönüşü olmayan işitsel hasara neden olur (Yu vd, 2022).

Gürültüye bağlı işitme kaybına işyerinde maruz kalınan gürültü kadar kentsel ortamlardaki sürekli gürültü de neden olmaktadır (Lee vd, 2022).

Gürültüye bağlı işitme kaybı, bir tür sensörinöral işitme kaybıdır ve yetişkinler arasında meslek hastalıklarının önde gelen nedenlerinden biridir. Yüksek seviyeli gürültüye bir kerelik maruz kalma veya sürekli gürültülü ortam maruziyetinden kaynaklanır. Askeri pilotlar, itfaiyeciler, polis memurları, diş hekimleri, okul öncesi öğretmenleri, profesyonel müzisyenler gibi farklı meslek grupları risk altındadır. Gürültüye bağlı işitme kaybı sadece bir meslek hastalığı değildir, gençleri de etkilemektedir (Malfeld vd, 2023).

Yoğun seslere uzun süre maruz kalmak, dış tüy hücrelerinin, iç tüy hücrelerinin, spiral ganglion nöronlarının ve merkezi işitme sistemine yansıyan işitme siniri liflerinin ölümü ile karakterize sensörinöral işitme kaybına neden olabilir (Xu vd, 2022).

SENSÖRİNÖRAL İŞİTME KAYBI

İnsan vücudunun en gelişmiş organlarından biri olan iç kulak, insanları duyarak dış dünyayla buluşturur. İç kulakta bulunan korti organı, işlevsel, narin ve zararlı etkenlere karşı hassastır. Bu durum zararlı bir uyarının ardından eski haline dönmesini engeller. Korti organındaki hasar, dünya çapında her yaştan insanı etkileyen yaygın bir duyuşsal bozukluk olan işitme kaybına neden olur. Ayrıca işitme kaybı, hastaların fiziksel ve zihinsel sağlığını ciddi şekilde etkileyerek günlük yaşamlarında izolasyon ve depresyon getirir. Sensörinöral işitme kaybı, en yaygın işitme bozukluklarından biridir. Genellikle ototoksik ilaçlar ve akustik travmadan kaynaklanır. Bu tür koşullara maruz kalma, tüy hücrelerinin ölümüne, işitsel hücre sinapslarının kaybına ve spiral ganglion nöronlarının dejenerasyonuna yol açar. Mühendislik, cerrahi ve farmakolojik yaklaşımlar kullanılarak önemli ilerlemeler kaydedilmiştir ancak şiddetli sensörinöral işitme kaybından etkilenen hastalar, iletişim ve anlama ile ilgili yaşadıkları sıkıntıyı ancak işitme cihazı veya koklear implant alarak azaltabilirler. Gürültüye bağlı işitme kaybı, yoğun gürültüye maruz kalmanın neden olduğu ve işitsel hücrelerde geri dönüşü olmayan hasara neden olan işitme kaybını ifade eder (Liu vd, 2022).

Sensörinöral işitme kaybı, koklea içindeki tüylü hücre hasarı ve bunların afferent innervasyonunun dejenerasyonu ile ilişkilidir (Li vd, 2023).

Koklea, sesin mekanik enerjisinden sinir uyarıları üretebilen bir organdır. Bu impulslar daha sonra işitsel sinirden beynin temporal lobundaki işitsel kortekse yükselen bir işitsel yoldan iletilir. Kokleada lenfatik drenaj olmadığı ve kan-labirent bariyerinin koklear mikro çevreyi dolaşımdan ayırdığı anlayışına dayanarak, iç kulak ayrıcalıklı bir organ olarak görülüyordu (Li vd, 2023).

Gürültüye bağlı işitme kaybı, sensörinöral işitme kaybının başka bir formu olarak, işitme eşiği yükselmesi ve koklear duyuşsal hücrelerin kaybı ile karakterizedir. Daha sonra, spiral ganglion nöronları ve merkezi sinirler ölür. Ne yazık ki, koklear yapılara verilen hasar, işitme eşiğinde gözle görülür bir artış olmadan bile ortaya çıkabilir. Bu "gizli işitme kaybı" iç tüy hücreleri ile spiral ganglion nöronlarının periferik dendritleri arasındaki şerit sinapslarının bir sinaptopatisinden kaynaklanır. Sonuç olarak hastalar gürültülü ortamlarda işitmede zorlanırlar (Malfeld vd, 2023).

Gürültü, kokleanın ana hücresel sistemlerinde sayısız fiziksel değişikliğe neden olur. Aşırı gürültüye

maruz kaldığında, stereocilia uçlardaki bağlantıları kırabilir, birleştirebilir veya kaybedebilir; sütun hücreleri de zarar görebilir ve dış tüylü hücrelerin kaybı meydana gelebilir. Gürültü kokleadaki çoğu hücre popülasyonuna zarar verebilir, ancak dış tüylü hücreler bunun en belirgin patolojik hedefidir (Yu vd, 2022).

Aşırı gürültüye maruz kalma insan işitme sistemine zarar verir. Perilyen sıvı basıncının gradyanını dikkate alarak, yüksek frekanslı sesler düşük frekanslı seslere göre iç tüylü hücrelere daha zararlıdır (Yu vd, 2022).

ODYOLOJİK BULGULAR

Sensörinöral işitme kaybı, birçok kişinin kişisel ve mesleki yaşamını etkiler. Çoğu zaman odyoloji kliniğine yapılan ziyaretlerin ardındaki en yaygın faktör olan rakip sesler veya arka plan gürültüsü gibi olumsuz dinleme koşullarında daha da şiddetlenen işitme zorluğu ve konuşulanı anlamama durumudur (Parida ve Heinz, 2022).

Yapılan çalışmalar, gürültüye maruz kalmanın, iç tüylü hücreler ve spiral ganglion aksonları arasındaki sinapsların kaybına atıfta bulunan koklear sinaptopatiye yol açabileceğini göstermiştir. Koklear sinaptopati, mutlak odyometrik hassasiyette geçici kaymalara eşlik eder ancak kalıcı algısal eksikliklere sahip olabilir ve karmaşık seslerin zamansal kodlamasını etkilediği varsayılır (Parida ve Heinz, 2022).

Yaşa bağlı işitme kayıplarını gürültüye bağlı işitme kayıplarından ayırmak için odyometrik çentik kullanılır. Çentiğin meydana gelmesi işitme kaybının aşırı gürültüye veya ototoksik kimyasallara maruz kalması sebebiyle oluştuğunu gösterir (Batte vd, 2023).

İnsanlarda, bu tür bir işitme kaybının başlangıcı 3.0-6.0 kHz frekanslarında, özellikle 4.0 kHz' lik çentikte meydana gelir ve başka bir etiyoloji belirlenemezse işitme kaybı teşhisi konur (Yu vd, 2022).

Tek bir odyogramdan gürültüye bağlı işitme kaybını belirlemeye yönelik iki yaygın teknik, çentik tanımlarını ve kantitatif değerleri içerir. Çentik tanımları, bir odyogramın bir çentiğe sahip olduğunun kabul edilmesi için karşılaması gereken ve bu nedenle muhtemelen gürültüye maruz kalmanın neden olduğu özel kurallara sahiptir. Bir odyograma, gürültüye maruz kalmanın işitme kaybına neden olma olasılığını gösteren nicel değerler atanabilir. Bu değer tanıdaki kesinlik derecesini temsil eder. Kantitatif değerler, duyarlılık ve özgüllük için sürekli puanlar üzerinde değerlendirilmenin ek faydasını sağlar (Pudrith vd, 2021).

Hem çentik tanımları hem de kantitatif değerler tipik olarak 3 ve 6 kHz arasındaki eşikleri bu bölgenin dışındaki eşiklerle karşılaştırır. 3 ve 6 kHz arasındaki eşikler, dış kulağın rezonans özellikleri ve kokleanın doğrusal olmaması nedeniyle gürültüden diğer yaygın olarak test edilen eşiklerden daha fazla zarar görür. Bu frekans aralığının dışındaki eşikler, işitme kaybının yaşa bağlı bileşenini tahmin etmek için kullanılır. Alternatif olarak gürültüye bağlı işitme kaybının, kokleanın gürültü hasarına karşı da duyarlı olduğu daha yüksek frekanslarda en iyi şekilde değerlendirilebilir. Önceki araştırmalar, gürültüye maruz kalmanın yüksek frekanslar üzerindeki etkisini desteklemiştir (Pudrith vd, 2022).

GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBINI ÖNLEME

İşitme kaybının kişisel sıkıntıları ve ekonomik maliyeti göz önüne alındığında, önlenmesi yüksek öncelikli bir sağlık sorunu olmalıdır. Bununla birlikte, gürültüye bağlı işitme kaybının önlenmesi veya hafifletilmesi için bilinen hiçbir farmakolojik tedavi mevcut değildir. Bu durum duyusal tüy hücresi ölüm yollarının karmaşıklığından ve potansiyel moleküler hedeflerin belirsizliğinden kaynaklanmaktadır (Wu vd, 2022).

Gürültüye bağlı işitme kaybından korunmayı sağlayabilecek birkaç seçenek vardır. Köpük kulak tıkaçları, üretici tarafından belirlenen gürültü azaltma dereceleri ile 33 dBA'ya kadar yüksek ses maruziyetini büyük ölçüde azaltabilir. Bununla birlikte, köpük kulak tıkaçları genellikle sesi frekanslar arasında farklı şekilde azaltır (Crawford vd, 2023).

KAYNAKÇA

1. Batte, C., Atukunda, I., Semulimi, A.W., Nakabuye, M., Bwambale, F., Mumbere, J., Twinamasiko, N., Mukanya, D., Nyarubeli, I.P., & Mukisa, J. (2022). Using mobile audiometry (Wulira App) to

assess noise induced hearing loss among industrial workers in Kampala, Uganda: A cross-sectional study. *Plos One*, 1-15.

2. Crawford, K., Willenbring, K., Nothwehr, F., Fleckenstein, S., & Anthony, R. (2023). Evaluation of hearing protection device effectiveness for musicians. *International Journal of Audiology*, 62, 238-244.
3. Lee, H.J., Lee, J., Yoon, C., Park, Y., Joo, Y.H., Park, J., Seo, Y.J., & Park, K.H. (2022). Association of dietary factors with noise-induced hearing loss in Korean population: A 3-year national cohort study. *Journal Plos One*, 2-7.
4. Liu, C., Tang, D., Zheng, Z., Lu, X., Li, W., Zhao, L., He, Y., & Li, H. (2022). A PRMT5 inhibitor protects against noise-induced hearing loss by alleviating ROS accumulation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 243, 1-9.
5. Li, P., Qian, T., & Sun, S. (2023). Spatial architecture of the cochlear immune microenvironment in noise-induced and age-related sensorineural hearing loss. *International Immunopharmacology*, 114, 2-7.
6. Malfeld, K., Armbricht, N., Pich, A., Volk, H.A., Lenarz, T., & Scheper, V. (2023). Prevention of Noise-Induced Hearing Loss In Vivo: Continuous Application of Insulin-like Growth Factor 1 and Its Effect on Inner Ear Synapses, Auditory Function and Perilymph Proteins. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 291.
7. Parida, S., & Heinz, M.G. (2022). Underlying neural mechanisms of degraded speech intelligibility following noise-induced hearing loss: The importance of distorted tonotopy. *Hearing Research*, 426, 1-10.
8. Pudrith, C., Phillips, S., & Labban, J. (2022). Association of self-reported noise exposure and audiograms processed with algorithms proposed to quantify noise-induced hearing loss. *International Journal of Audiology*, 10, 809-817.
9. Wu, F., Hill, K., Fang, Q., He, Z., Zheng, H., Wang, X., Xiong, H., & Sha, S. (2022). Traumatic-noise-induced hair cell death and hearing loss is mediated by activation of CaMKK β . *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79: 249.
10. Xu, X., Feng, Y., Wang, J., Salvi, R., Yin, X., Gao, J., & Chen, Y. (2022). Auditory–limbic–cerebellum interactions and cognitive impairments in noise-induced hearing loss. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 29: 932-940.
11. Yu, Y., Wang, T., & Shih, T. (2022). A comprehensive finite-element human ear model to estimate noise-induced hearing loss associated with occupational noise exposure. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 226, 1-5.

Poster Sunum

ORCID ID:

| 660

Nadir Bir Serebral Enfeksiyon Etkeni: Streptococcus Constellatus**Res.Ass.Dr. Ezgi Kartal¹, Res.Ass.Dr. Zeynep Kıyak¹, Doç.Dr. Çiğdem Arabacı¹**¹ Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

*Corresponding author: Ezgi Kartal

Özet: Giriş *Streptococcus constellatus*, oral, gastrointestinal ve genitoüriner sistemin normal florasının bir üyesidir ve *S.constellatus* kaynaklı beyin absesi nadir görülmektedir. Literatürde bildirilen *S.constellatus* 'a bağlı serebral enfeksiyon vakalarında genellikle predispozan faktörler vardır. Bu çalışmada, *S.constellatus* 'un neden olduğu beyin absesi vakası sunulmuştur. Olgu Kronik hastalık öyküsü olmayan 31 yaş kadın hasta, bir hafta önce başlayıp artan baş ağrısı ve son iki gündür gelişen konuşma bozukluğu ile acil servise başvurdu. Hikayesinde ilaç kullanımı ve travma bulunmuyordu. Hastanın acil serviste kan basıncı; 90/50mmHg, ateş; 37.3°C olarak saptandı. Muayenesinde bilinci açık, oryantasyon ve kooperasyonu kısıtlıydı. GKS: 12 (E4V2M6), pupiller izokorik, DIR +/- IDIR +/-, glob hareketleri her yöne doğal, dört ekstremitte spontan hareketli, sağ üst ekstremitte motor kuvveti 3/5 olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde glukoz: 147mg/dL, CRP: 374.1mg/L, prokalsitonin: 1.68µg/L, üre: 24mg/dL, kreatinin: 0.55mg/dL, eGFR: 125mL/dk/1.73m², LDH: 203U/L, K: 3.79mmol/L, Na: 139mmol/L, HGB: 101g/L, WBC: 11.750/uL, NEU: 10.460/uL, PLT: 208.000/uL saptandı. Beyin tomografisinde sol parietal bölgede 7mm orta hat shiftine sebebiyet veren 12mm boyutunda kronik subdural koleksiyon alanı izlenmesi üzerine hasta, kronik subdural hematoma ön tanısıyla acil operasyona alındı. Operasyonda sol frontotemporal bölgede hematoma yerine ampiyem gözlenmesi üzerine drene edildi. Hastaya subdural ampiyem ön tanısıyla meropenem 3x2gr/gün ve vankomisin 2x1gr/gün başlandı. Klinik kötüleşmesi devam eden ve arrest olan hastanın mevcut tedavisine metronidazol 4x500mg/gün eklendi. İntraoperatif alınan iki farklı ampiyem örneği kültür ve mikroskopik incelemeye gönderildi. Gram boyamada az yoğun lökositler ve gram pozitif koklar görüldü. Hastanın meropenem 3x2gr/gün, vankomisin 2x1gr/gün ve metronidazol 4x500mg/gün tedavisi devam ederken, üçüncü ampiyem örneği laboratuvara gönderildi. Kültür plakları değerlendirildiğinde, her üç örnekte de koyun kanlı agar besiyerinde beta hemoliz oluşturan, küçük beyaz koloniler görüldü. VITEK®MS (bioMérieux, Fransa) ile *S.constellatus* olarak tanımlandı. MICROGEN® Strep, streptokok gruplandırma kiti kullanıldığında C grubu ile pozitif reaksiyon verdi. VITEK®2 (bioMérieux, Fransa) ve streptokok kartı ile antibiyotik duyarlılık çalışıldı. Penisilin MIC ≤ 0,06µg/ml ile duyarlıydı. Ayrıca ampisilin, klindamisin, vankomisin, seftriakson ve sefotaksim duyarlı olarak belirlendi. Sonuç Olgumuz *Streptococcus constellatus* 'un neden olduğu ampiyem görülen nadir ve komplike bir vakadır. Bakteriyel olası etkenler oldukça fazla olmasına rağmen gram pozitif koklar önde gelmektedir, ampirik antibiyotik seçiminde mutlaka aklımızda olmalıdır. Literatürde bildirilen *S.constellatus* serebral enfeksiyon vakalarından, predispozan faktör olmaması, genç ve ek hastalığı olmayan bir hasta olması yönüyle ayrılmaktadır. Altta yatan sebep araştırılmaya devam ederken hastamız beşinci gününde kaybedilmiştir. Vücutta normal flora elemanı olarak bulunan mikroorganizmaların mortal seyredebilecek kadar ciddi enfeksiyonlara yol açabileceği unutulmamalıdır.

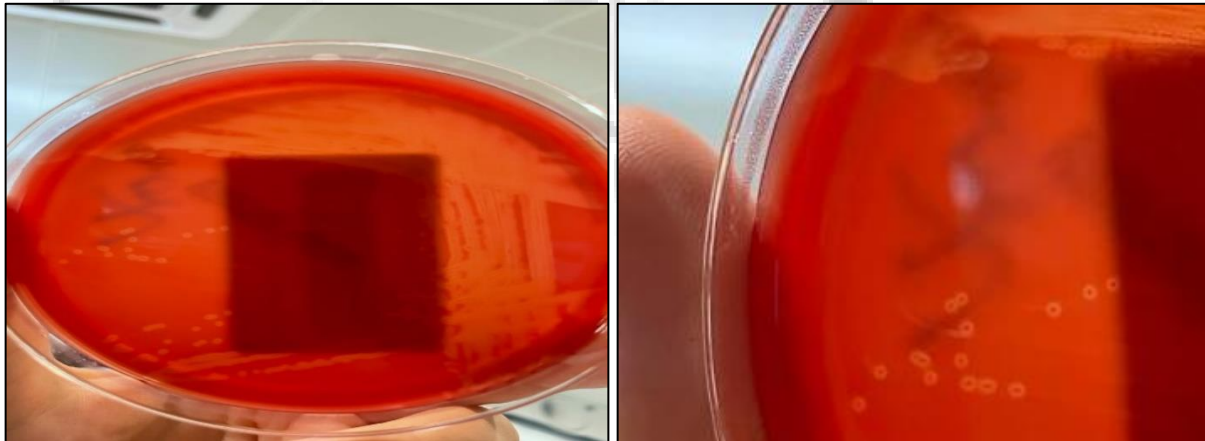
Anahtar Kelimeler: Streptococcus Constellatus, Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu, Ampiyem, Beyin Absesi**Giriş**

Streptococcus constellatus, oral, gastrointestinal ve genitoüriner sistemin normal florasının bir üyesidir ve genellikle pürülan enfeksiyonlarla ilişkilidir. *S.constellatus* kaynaklı beyin absesi çok nadir görülmektedir. Literatürde bildirilen nadir *S.constellatus* 'a bağlı serebral enfeksiyon vakalarında genellikle altta yatan bir patoloji, cerrahi operasyon, travma, malignite ve immün yetmezlik gibi

predispozan faktörler vardır. Bu çalışmada, *S.constellatus*' un neden olduğu beyin absesi vakası sunulmuştur.

Olgu

Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan otuz bir yaş kadın hasta bir hafta önce başlayıp giderek artan baş ağrısı ve son iki gündür gelişen konuşma bozukluğu ile acil servise başvurdu. Hikayesinde ilaç kullanımı ve travma bulunmuyordu. Hastanın acil serviste kan basıncı; 90/50 mmHg, vücut ısı; 37.3°C olarak saptandı. Muayenesinde bilinci açık, oryantasyon ve kooperasyonu kısıtlıydı. GKS: 12(E4V2M6- sağ kol hariç koopere oluyordu), pupiller izokorik, DIR +/- IDIR +/-, glob hareketleri her yöne doğal, dört ekstremitte spontan hareketli, sağ üst ekstremitte motor kuvveti 3/5 olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde glukoz: 147 mg/dL, alanin aminotransferaz (ALT): 26 U/L, aspartat transaminaz (AST): 20 U/L, alkalen fosfataz (ALP): 177 U/L, gamma glutamil transferaz (GGT): 71 U/L, direkt bilirubin: 0.95 mg/dL, indirekt bilirubin: 0.5 mg/dL, total bilirubin: 1.45 mg/dL, C-reaktif protein (CRP): 374.1 mg/L, prokalsitonin: 1.68 µg/L, üre: 24 mg/dL, kreatinin: 0.55 mg/dL, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR): 125 mL/dk/1.73 m², kreatin kinaz (CK): 35 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH): 203 U/L, potasyum (K): 3.79 mmol/L, sodyum (Na): 139 mmol/L, Troponin T: 4.70 ng/L, D-dimer: 0.95 ug/mL, protrombin zamanı (INR): 1.4, hemoglobin: 101 g/L lökosit: 11.750 nötrofil: 10.460 trombosit: 208.000 saptandı. Yapılan beyin tomografi incelemesinde sol parietal bölgede 7 mm orta hat shiftine sebebiyet veren yaklaşık 12 mm boyutunda kronik subdural koleksiyon alanı izlenmesi üzerine hasta, kronik subdural hematoma ön tanısıyla beyin cerrahi kliniği tarafından acil operasyona alındı. Operasyon sırasında sol frontotemporal bölgede hematoma yerine ampiyem gözlenmesi üzerine drene edildi. Hastaya subdural ampiyem ön tanısıyla meropenem 3x2gr/gün ve vankomisin 2x1gr/gün başlandı. Kültür ve antibiyogram sonuçlarıyla mevcut tedaviye devam edildi. Klinik kötüleşmesi devam eden ve arrest olan hastanın mevcut tedavisine metronidazol 4x500mg/gün eklendi. İntraoperatif alınan iki farklı ampiyem örneği kültür ve mikroskopik inceleme için mikrobiyoloji laboratuvarı kültür bölümüne gönderildi. Yapılan gram boyamada az yoğun lökositler ve gram pozitif koklar görüldü. Hastanın meropenem 3x2gr/gün, vankomisin 2x1gr/gün ve metronidazol 4x500mg/gün tedavisi devam ederken, alınan üçüncü ampiyem örneği laboratuvara gönderildi. Kültür plakları değerlendirildiğinde, her üç ampiyem örneğinde de koyun kanlı agar besiyerinde beta hemoliz oluşturan, küçük beyaz koloniler görüldü. VITEK® MS (bioMérieux, Fransa) ile *S.constellatus* olarak tanımlandı. MICROGEN® Strep, streptokok gruplandırma kiti kullanıldığında C grubu ile pozitif reaksiyon verdi. VITEK® 2 (bioMérieux, Fransa) ve streptokok kartı ile antibiyotik duyarlılık çalışıldı. Penisilin MİK ≤ 0,06 µg/ml ile duyarlıydı. Ayrıca ampisilin, klindamisin, vankomisin, seftriakson ve sefotaksim duyarlı olarak belirlendi.



Sonuç

Olgumuz *Streptococcus constellatus* 'un neden olduğu ampiyem görülen nadir ve komplike bir vakadır. Shiftte sebebiyet verecek kadar ciddi bir ampiyem tablosuna sebep olmuştur. Bakteriyel olası etkenler

oldukça fazla olmasına rağmen gram pozitif koklar önde gelmektedir, bu nedenle ampirik antibiyotik seçiminde mutlaka aklımızda olmalıdır. Literatürde bildirilen *S.constellatus* serebral enfeksiyon vakalarında genellikle, altta yatan bir patoloji veya immünsüpresyon öyküsü mevcut olduğu saptanmıştır. Bizim vakamız ise genç ve ek hastalığı olmayan bir hasta olması yönüyle bu vakalardan ayrılmaktadır. Ne yazık ki altta yatan sebep araştırılmaya devam ederken hastamız beşinci gününde kaybedilmiştir. Teknoloji ve görüntüleme yöntemlerinin gelişimi ile erken tanı ve tedavi hızlı sağlanabilir hale gelse de bu her zaman mümkün olmamaktadır. Vücutta normal flora elemanı olarak bulunan mikroorganizmaların mortal seyredebilecek kadar ciddi enfeksiyonlara yol açabileceği unutulmamalıdır.



Vena Cavaya İnfiltrate Leiomyosarkom: Vaka Sunumu

Doç.Dr. Şener Gezer¹, Prof.Dr. Oğuz Omay²

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilimdalı

² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilimdalı

*Corresponding author: Şener Gezer

Özet: Amaç: Nadir bir Vena Cavaya infiltrate Leiomyosarkomun cerrahi tedavisini tartışmak. Yöntem: Vaka takdimi. Bulgular: 48 yaşında kadın hasta 10 ay önce dış merkezde myoma uteri ön tanısı ile Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral salphingoooferektomi operasyonu yapılmıştı. Hatanın preoperatif smear ve endometrial biyopsi sonuçları normaldi. İntraoperatif uterus kaynaklı kitlenin sağ pelvik duvardan retroperitona devamlılığı olduğu izlenmesi üzerine kitlenin retroperitondaki kısmı eksize edilememişti. Kesin patoloji sonucu Leiomyosarkom gelmesi üzerine hasta multidisipliner tümör konseyinde değerlendirilmiş ve kalp damar cerrahisi tarafından kitlenin vena cavaya infiltrate olduğu gerekçesi ile kemoterapi kararı alınmıştı. 6 kür kemoterapi (Doxorubicin) alan hasta kontrol batın tomografisinde vajen cuff sağ yarımından L2-L3 vertebra düzeyine kadar intraperitoneal uzanım gösteren 17x4x4 cm kistik ve solid kitle görülmüştür (Şekil 1). Lezyon çekum ve apendiks ile temas halinde ve vena cavaya infiltrate görünümde idi (Şekil 2). Hastanın ilk operasyonu sonrası yapılan görüntülemesine göre kitlenin boyutları kemoterapiye rağmen artmıştır. Yapılan Pozitif Emisyon Tomografi sonucunda kitlenin artmış FDG tutulumu gösterdiği saptandı (Suv max: 3.4) ve diğer inceleme alanlarında metastaz şüpheli lezyon saptanmadı. Tekrar multidisipliner tümör konseyinde değerlendirilen hastaya cerrahi ile kitlenin eksizyonu kararı verildi. Midline laparotomi ile batına girildi ve çekum ve apendiks ile olan yapışıklıklar dissekte edilerek retroperitona ulaşıldı, dikkatli disseksiyonlar ile kitle vena cava ve üreterden izole edildi ancak kranial uçta renal ven altında kitlenin vena cavaya invaze olduğu saptandı (Şekil 3). Kross klemp yardımı ile kitle eksize edilerek vena cava primer onarıldı (Şekil 4). Nüks kitle patoloji sonucu Leiomyosarkom uyumlu gelen hasta adjuvan kemaoterapisine devam etti. Postoperatif 6. ayda yapılan görüntülemesi normal saptanan hastanın ve sorunsuz olarak devam etmektedir (Şekil 5). Sonuç: Leiomyosarkomlar nadiren ana venöz sistemi infiltrate edebilir ve bu tümörlerde cerrahi ile komplet rezeksiyon kemoterapiden daha öncelikli bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Leiomyosarkom, Vena Cava, Cerrahi

Leiomyosarcoma Infiltrating Vena Cava: A Case Report

Abstract: Objective: To discuss the surgical treatment of Vena Cava infiltrating Leiomyosarcoma. Method: A case report. Results: A 48-year-old female patient had undergone a TAH-BSO operation with a preliminary diagnosis of uterine myoma at the external center 10 months ago. Preoperative smear and endometrial biopsy results were normal. Intraoperatively it was observed that the uterine mass was continuous from the right pelvic wall to the retroperitoneum, and could not be excised. After the definitive pathology result of leiomyosarcoma, the patient was evaluated by the multidisciplinary tumor council and chemotherapy was decided because of the cardiovascular surgery decision of infiltrated vena cava. After 6 cycles of chemotherapy (Doxorubicin) a 17x4x4 cm cystic and solid mass showing intraperitoneal extension from the right half of the vaginal cuff to the L2-L3 vertebra level was observed in the control abdominal tomography (Figure 1). The lesion was infiltrating the vena cava (Figure 2). Compared to the imaging performed after the patient's first operation, the size of the mass was increased despite chemotherapy. No metastasis was suspected by PET/CT. The abdomen was entered by midline laparotomy and the adhesions with the cecum and appendix were dissected and the retroperitoneum was reached, the mass was isolated from the vena cava and ureter by careful dissections, but it was found that the mass was

invasive to the vena cava under the renal vein at the cranial end (Figure 3). The vena cava was repaired primarily after excising the mass with the help of a cross clamp (Figure 4). After the pathology report was compatible with leiomyosarcoma the patient continued adjuvant chemotherapy. Imaging at Postoperative 6. months was found to be normal and continued uneventfully (Figure 5). Conclusion: Leiomyosarcomas could rarely infiltrate the main venous system, and complete resection with surgery is a priority treatment option than chemotherapy.

Keywords: Leiomyosarcoma, Vena Cava, Surgery

Giriş

Leiomyosarkomlar nadir görülen düz kas tümörleridir. Leiomyosarkomlar uterus, kan damarları hatta kemik kaynaklı olabilir (1) Uterin leiomyosarkomlar genelde akciğer, karaciğer ve lenf nodlarına metastaz yapma eğilimindedir (2). Vena cavaya en sık infiltrate olan tümör renal hücreli karsinomdur, ancak uterus, hepatoselüler karsinom, adrenal kortikal karsinom ve retroperitoneal sarkom da bildirilmiştir (3). Bu vakada uterin kaynaklı leiomyosarkomun vena cavaya infiltrate olan retroperitoneal metastazının yönetimini tartışmayı hedefledik.

Vaka Takdimi

48 yaşında kadın hasta 10 ay önce dış merkezde myoma uteri ön tanısı ile Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral salphingooferektomi operasyonu yapılmıştı. Hatanın preoperatif smear ve endometrial biyopsi sonuçları normaldi. İntraoperatif uterus kaynaklı kitlenin sağ pelvik duvardan retroperitonea devamlılığı olduğu izlenmesi üzerine kitlenin retroperitondaki kısmı eksize edilememişti. Kesin patoloji sonucu Leiomyosarkom gelmesi üzerine hasta multidisipliner tümör konseyinde değerlendirilmiş ve kalp damar cerrahisi tarafından kitlenin vena cavaya infiltrate olduğu gerekçesi ile kemoterapi kararı alınmıştı. 6 kür kemoterapi (Doxorubicin) alan hasta kontrol batın tomografisinde vajen cuff sağ yarımından L2-L3 vertebra düzeyine kadar intraperitoneal uzanım gösteren 17x4x4 cm kistik ve solid kitle görülmüştür (Şekil 1). Lezyon çekum ve apendiks ile temas halinde ve vena cavaya infiltrate görünümde idi (Şekil 2). Hastanın ilk operasyonu sonrası yapılan görüntülemesine göre kitlenin boyutları kemoterapiye rağmen artmıştı. Yapılan Pozitif Emisyon Tomografi sonucunda kitlenin artmış FDG tutulumu gösterdiği saptandı (Suv max: 3.4) ve diğer inceleme alanlarında metastaz şüpheli lezyon saptanmadı. Tekrar multidisipliner tümör konseyinde değerlendirilen hastaya cerrahi ile kitlenin eksizyonu kararı verildi.

Midline laparotomi ile batına girildi ve çekum ve apendiks ile olan yapışıklıklar disseke edilerek retroperitonea ulaşıldı, dikkatli disseksiyonlar ile kitle vena cava ve ureterden izole edildi ancak kranial uçta renal ven altında kitlenin vena cavaya invaze olduğu saptandı (Şekil 3). Kross klemp yardımı ile kitle eksize edilerek vena cava primer onarıldı (Şekil 4). Nüks kitle patoloji sonucu Leiomyosarkom uyumlu gelen hasta adjuvan kemaoterapisine devam etti. Postoperatif 6. ayda yapılan görüntülemesi normal saptanan hastanın ve sorunsuz olarak devam etmektedir (Şekil 5).

Tartışma

Uterin Leiomyosarkomlar uterus kaynaklı sarkomlar arasında en sık görülen tiptir ve tüm jinekolojik malignitelerin %1 kadarını oluşturur (4). Uterin Leiomyosarkomlarda en sık görülen semptomlar anormal uterin kanama, karın kitlesi veya uterus büyümesi ve karın ağrısıdır (5). Bu semptomlar klinik belirtilerinde diğer iyi huylu uterus tümörlerinininkine benzer olduğundan, ULMS tanısı genellikle gecikir. Ayrıca erken evrede saptansa bile leiomyosarkom prognozu genellikle kötüdür (6). Ayrıca leiomyosarkom ayırıcı tanısında hiçbir tümör markeri yada görüntüleme yöntemi spesifik değildir. Ca-125 ve LDH gibi parametreler bazı leiomyosarkomlarda yüksek saptansa da Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), uterustan kaynaklanan kitleleri ayırt etmek için en uygun görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir (7). Tedaviye başlamadan önce, retroperitoneal leiomyosarkomlu tüm hastalar multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmeli ve yönetilmelidir. Rezektabl olduğu düşünülen retroperitoneal leiomyosarkom için tedavi kişiselleştirilmelidir, adjuvan kemoterapi veya radyoterapiye göre neoadjuvanı destekleyen hiçbir kanıt yoktur (8). Bir çalışmada medyan progresyonsuz sağkalım, tam hastalık rezeksiyonu yapılan grupta rezidüel hastalığı olanlara göre anlamlı olarak daha uzundu (14.2 aya karşı 6.8 ay, p = 0.002). Toplam sağkalım cerrahi grupta fayda sağlama eğilimindeydi (31.9 aya karşı 20.2 ay), ancak istatistiki olarak anlamlı değildi (p = 0.06) (9).

Bizim hastamızda da histerektomi sonrasında cerrahi tedavi potansiyel morbidite nedeniyle ertelenmiş ve kemoterapi uygulanmıştır ancak rezidü kitlenin boyutunun büyük olması kemoterapinin etkinliğini azaltmış ve kitle büyümeye devam etmiştir. Vena cavayda içeren cerrahi tedavi ile kitle tamamen ortadan kaybolmuş ve hastada adjuvan kemoterapi ile sorunsuz 6. Aya ulaşmıştır.

Sonuç

Leiomyosarkomlar nadiren ana venöz sistemi infiltre edebilir ve bu tümörlerde cerrahi ile komplet rezeksiyon kemoterapiden daha öncelikli bir tedavi seçeneğidir.

Kaynaklar

1. Suneetha KP, Gudaganatti SB, Gayathri J. Rare case presentation of leiomyosarcoma as IVC thrombus. *Indian J Surg Oncol.* 2019 10:540–541.
2. Cybulska P, Sioulas V, Orfanelli T, Zivanovic O, Mueller JJ, Broach VA, et al. Secondary surgical resection for patients with recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* (2019) 154(2):333–7.
3. Sato T, Akahoshi K, Tomoeda N, Kinoshita N, Kubokawa M, Yodoe K, et al. Leiomyosarcoma of the stomach treated by endoscopic submucosal dissection. *Clin J Gastroenterol* (2018) 11(4):291–6. doi: 10.1007/s12328-018-0838-4
4. Seagle BL, Sobecki-Rausch J, Strohl AE, Shilpi A, Grace A, Shahabi S. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A national cancer database study. *Gynecol Oncol* (2017) 145(1):61–70.
5. Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* (2003) 89(3):460–9.
6. B.L. Seagle, J. Sobecki-Rausch, A.E. Strohl, A. Shilpi, A. Grace, S. Shahabi Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: a National Cancer Database study *Gynecol. Oncol.*, 145 (1) (2017), pp. 61-70
7. Sun S, Bonaffini PA, Nougaret S, Fournier L, Dohan A, Chong J, Smith J, Addley H, Reinhold C. How to differentiate uterine leiomyosarcoma from leiomyoma with imaging. *S Diagn Interv Imaging.* 2019 Oct;100(10):619-634.
8. Alsaghyir AA, Alhajress GI, Aldraiheim K, Alhaidar A, Nazer AI. [Leiomyosarcoma Invading the Vena Cava: A Case Report.](#) *Cureus.* 2022 Mar 4;14(3):e22838. doi: 10.7759/cureus.22838. eCollection 2022 Mar.
9. M.M. Leitao Jr., O. Zivanovic, D.S. Chi, M.L. Hensley, R. O'Cearbhaill, R.A. Soslow, et al. Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis *Gynecol. Oncol.*, 125 (2) (2012), pp. 409-413

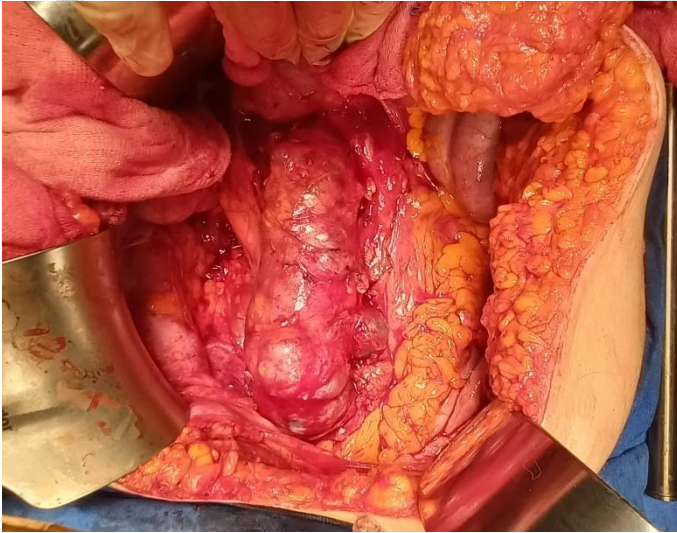
Şekil Açıklamaları



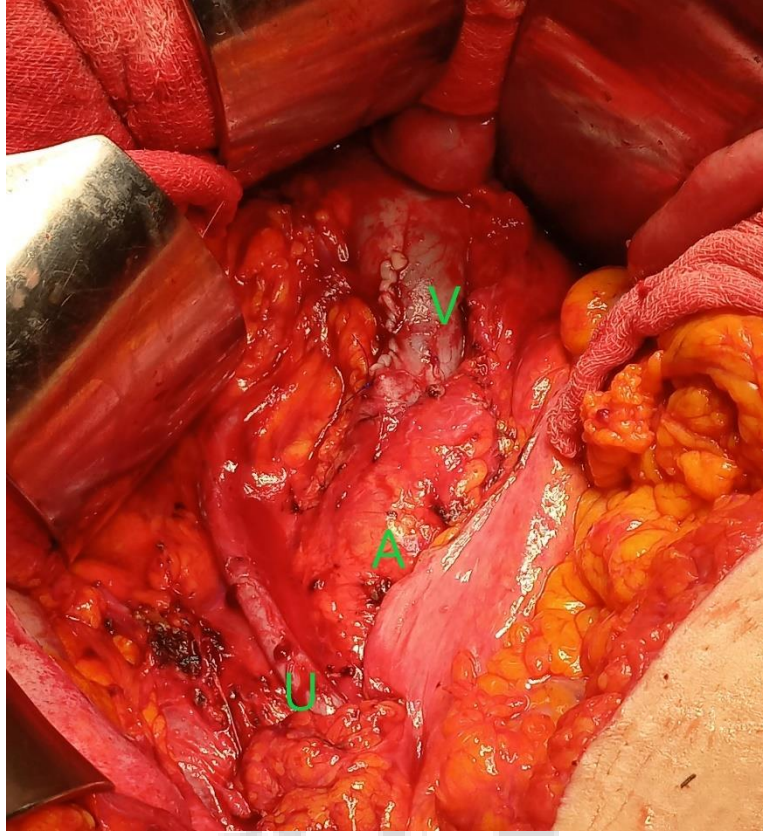
Şekil 1: Sağ retroperitoneal alandaki kitle, Batın Tomografi görünümü



Şekil 2: Batın Tomografi venöz fazda kitlenin vena kavaya infiltre olduğu görülüyor



Şekil 3: a) Kitlenin intraoperatif görünümü
b) Kitlenin Vena Cavaya infiltre görünümü



Şekil 4: Eksizyon ve Vena Cava onarımı sonrası cerrahi görünüm



Şekil 5: Postoperatif 6. Ay Batın Tomografi görünümü

Akciğerde Gözlenen Kist Hidatik Tanı ve İzlemi – Deskriptif Vaka Serisi

Dr. Lale Duman

İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü

Özet: Dayanak: Hidatik kistlerin çoğu asemptomatiktir ve kitleye bağlı basınç ya da perforasyon veya boyut artışı nedeniyle ortaya çıkar. Genellikle radyolojik olarak ve tesadüfen tespit edilirler. Göğüs radyografisi en yaygın ve birinci basamak görüntülemesidir. Komplike olmayan hidatik kistler radyolojik olarak düzenli sınırları olan homojen, küresel opaklık olarak gözlenir, farklı açılarda siferik görüntü değişir ve oval bir görüntü alır. Olgular: Bu çalışma kapsamında, hidatik kist tanısı olan 15 hasta, vaka serisi şeklinde deskriptif olarak değerlendirilmiştir. Öksürük, balgam, ateş, dispne ve hemoptizi, başvuru sırasında ana klinik semptomlardır. Radyolojik değerlendirmeye göre bireylerin çoğunluğu (n=7) komplike hidatik kistleri vardı. Ek olarak, kistler 3 hastada perfore, beş olguda non-komplike kistler gözlemlendi. Kistlerin boyutları 1.5x4 cm ile 8x12 cm arasında değişmekteydi. Kistlerin çoğu sağ alt pulmoner bölgede (n = 6) ve sol pulmoner bölgede (n = 6), sağ üst pulmoner bölgede iki olgu ve bir hastada iki taraflı tutulum vardı. Tedavide kombine cerrahi alternatifler tercih edilmiştir. Wedge lobektomi 9 olguda, 2 olguda lobektomi, 4 olguda kistektomi ve 3 olguda kapitonaj tedavisi gerçekleştirilmiştir. Takipte sadece bir hasta izleme gelmedi ve tedaviyi izleyen 14 kişide nüks gözlemlenmedi. Sonuç: Bu vaka serisinin deskriptif bir ortamda analiz edilen sonuçlarına göre, bilgisayarlı tomografinin perfore, komplike ve non-komplike hidatik kistleri ayırt etmek için değerli bir araç olduğu gözlemlenmiştir. Ek olarak, cerrahi tedavi sonucunda hiç nüks ortaya çıkmamış ve oldukça etkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hidatik Kist, Bilgisayarlı Tomografi (Bt), Wedge Lobektomi, Kapitonaj, Nüks

Diagnosis & Follow-Up of Pulmonary Hydatid Cyst in a Descriptive Setting – a Case Series

Abstract: Background: The majority of hydatid cysts are asymptomatic and their symptoms occur due to compression or perforation or an increase in size. They are detected radiologically and incidentally. Chest radiography (X-Ray) is the most common and first-line imaging. Unruptured hydatid cysts are radiologically observed as homogeneous, spherical opacity with regular borders. In deep inspiration, the spherical image changes and takes an oval image. Cases: Within the scope of this case, a series of 15 patients with a diagnosis of hydatid cyst have been evaluated. Cough, sputum, fever, dyspnea, and hemoptysis were major clinical symptoms at the time of admission. A majority of the individuals (n=7) had complicated hydatid cysts according to radiological evaluation. Additionally, the cysts were perforated in 3 of the patients. Five subjects had non-complicated cysts and were evaluated for further treatment. The dimensions of the cysts varied from 1.5x4 cm to 8x12 cm. Most of the cysts were located at the right lower pulmonary region (n=6) and left pulmonary region (n=6), followed by two cases in the right superior pulmonary region and one patient had bilateral involvement. Combined surgical alternatives have been preferred in the treatment. The wedge lobectomy has been conducted in 9 cases, lobectomy in 2 cases, cystectomy in 4 cases, and capitonnage treatment in 3 cases. Only one patient has been lost in the follow-up and no recurrence has been observed in 14 of the individuals following treatment. Conclusion: Regarding the outcomes of this case series in a descriptive setting, it was elaborated that computerized tomography is a valuable tool for differentiating perforated, complicated and non-complicated hydatid cysts. Additionally, surgical treatment is highly effective with almost no recurrence.

Keywords: Hydatid Cyst, Computerized Tomography (Ct), Wedge Lobectomy, Capitonnage, Recurrence

Introduction

Hydatid cyst is a zoonosis with a worldwide geographical distribution. The larvae of flatworm, *Echinococcus granulosus* causes the disease. *E. multilocularis* causes more invasive alveolar echinococcosis and is very rare (1). The disease is transmitted through the fecal-oral route. The tapeworm's larvae in the main host are excreted with feces. With this feces, polluted water and nutrients are taken up by intermediate hosts (human and sheep). Hydatid cyst most commonly develops in the liver. The larvae cross the sinusoids and reach the lungs through the hepatic vein, inferior vena cava (VCI), right atrium, and pulmonary arteries. The primary target of hydatid cyst is the liver, followed secondarily by the lungs (2, 3). The larva in the organ turns into form cystic form. A layer that contains endothelial cells, eosinophils and giant cells forms around the growing cyst (pericystic layer). The cyst contains clear, sterile but antigenic fluid (2, 3). The prevalence and incidence of the disease are 50/100.000 and 2/100.000, respectively in Turkey. The most common organ is the liver (>65%), followed by the lung (>25%) in adults. The lung is the most frequently infected organ in the childhood age group. Lung cysts can remain asymptomatic for a long time. It starts to show clinical findings when it is complicated and opens to the bronchus and/or causes compression symptoms. Depending on the size of the cyst, cough, hemoptysis and fever may be seen. When the bronchus is exposed, allergic reactions may also develop (4). The majority of hydatid cysts are diagnosed incidentally. Chest X-Ray is the most common and first-line imaging. However, it fails to show the extent, stage and complications of the disease. Unruptured hydatid cysts are radiologically observed as homogeneous, well-circumscribed opacity. As its size increases, it takes an oval shape (5). Lungs are the most commonly infected in the childhood age group. Lung cysts may remain silent for a long time. Cough, hemoptysis, and fever may be observed due to the size of the cyst and further complications are usually observed (4).

Within the scope of this case series, we aimed to elucidate the clinical characteristics of patients who were followed in our institution in a descriptive setting. Additionally, to distinguish simple and complicated cyst hydatids via computerized tomography (CT) imaging, to detect the most frequent localization of the complicated cysts.

Purpose

In this study, the purpose was to measure the radiological characteristics of lung hydatid cyst cases followed in our institution, the role of CT in the differentiation of simple and complicated hydatid cysts, and the success of recognizing complications.

Radiologically Evaluation

Ultrasonography (US) can be used in the diagnosis of pulmonary hydatid cyst when the cyst is peripheral or diaphragmatic based. However, the gold standard imaging method in diagnosis is CT. The localization, characteristics, relationship to adjacent organs, and complications are best monitored on CT. CT is also used to see the response to treatment in the follow-up.

CT Protocol

The patient must be in the supine position, the arms must be at head level. After the contrast agent is administered through an antecubital vein with a 21-gauge catheter with an automatic injector, flushing should be done with 30 ml of saline infusion. Venous phases with a 40-60 sec delay must be performed from the apex to the upper abdomen of the craniocaudal acquisition. CT parameters: 100 mAs, 120 Kvp, Rotation time: 0.25 sec, Collimation: 192x0.6mm, Pitch: 2.5.

Cases

Within the scope of this case, 35 patients with a diagnosis of lung hydatid cyst have been evaluated. Cough, sputum, fever, dyspnea, and hemoptysis were major clinical symptoms at the time of cases, and capitonage treatment in 3 cases. Only one patient has been lost in the follow-up and no recurrence has been observed in 34 of the individuals following treatment. Considering the results of this study, it has been shown that CT is an invaluable diagnostic method in differentiating complicated and simple hydatid cysts and recognizing complication. There were simple hydatid cyst (non-complicated) in (n=13) of the cases. The cases were evaluated for further treatment. The dimensions of the cysts varied

from 1.5x4 cm to 8x12 cm (Figure1-3). A majority of the individuals (n=22) had complicated hydatid cysts according to CT evaluation (Figure 4-7). There were 26 lesions in the lower lobe of the right lung, 6 lesions in the lower lobe of the left lung, and 2 lesions in the upper lobe of the right lung. One case had bilateral lower lobe involvement. Combined surgical treatments were used in the treatment. Wedge lobectomy was performed in 20 cases, lobectomy in 4 cases, and cystectomy in 11 cases. Only one patient did not come to follow-up and no recurrence was observed in 34 patients who followed the treatment.

Discussion

Uncomplicated simple cysts are seen on CT with smooth walls and low density. Although it is rare, female vesicle and calcification can be seen in pulmonary hydatid cysts (6). The ones in the lung center are more often round, the peripheral ones are oval or polycyclic (5). A complicated hydatid cyst is a ruptured and/or infected cyst. Approximately 47.5% of lung hydatid cysts rupture (5). The density of complicated cysts is higher because of the mucus, hemorrhage and infection products in it. Rupture can develop in two ways, complete and closed (restricted). Closed rupture is formed by the separation of the pericyst and endocyst layers. As long as the cyst content remains surrounded by the pericyst, no allergic reaction or infection develops. In closed rupture, featured signs such as air-crescent sign (meniscus sign), inverse crescent sign, and air bubble sign (ring bubble sign) are followed in CT (5, 6, 7). Complete rupture means complicated hydatid cyst bronchial opening. Radiologically, cumbo sign (onion membrane, double arc), whirl sign, water lily sign, rising sun sign, mass sign in the cavity, and dry cyst sign can be observed. Cumbo sign develops as a result of shrinkage and rupture of the endocyst with increased air inside the cyst as the air-fluid leveling between the pericyst and the endocyst. If intra-cyst fluid is expectorated and membranes develop as a result of collapse, whirl sign appears. Waterlily sign occurs as a result of complete collapse of endocyst. Folded floating membranes are seen in the remaining cyst fluid. Rising sun sign is observed as a result of the rupture of the endocyst when female complete expectoration of the cyst content and the discharge and air filling of the pericyst (5, 8, 9). Endocyst rupture may occur directly to the parenchyma, pleural cavity, and main bronchus. vesicles reside as small round opacities at the base of the cyst. Mass within cavity sign: All solid elements are found in the cavity as a result of all the liquid being discharged by expectoration. It develops as a result of accumulation on the dependent side. Dry-cyst sign is observed as a result of the complete expectoration of the cyst content and the discharge and air filling of the pericyst (5, 8, 9).

Conclusion

Considering the results of this study, it has been shown that CT is an invaluable diagnostic method in differentiating complicated and simple hydatid cysts, recognizing complications and post-operative follow-up.

Abbreviations:

CH	: hydatid cyst
CT	: computerized tomography
EG	: Echinococcus granulosus
MRI	: magnetic resonance imaging
USG	: ultra-sound imaging

Acknowledgments

None

Funding

There is no specific funding related to this research.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Declaration

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Informed consent has been obtained from all participants.

References

1. Aydin Y, Ulas AB, Ahmed AG, Eroglu A. Pulmonary Hydatid Cyst in Children and Adults: Diagnosis and Management. *Eurasian J Med.* 2022 Dec;54(Suppl1):133-140. doi: 10.5152/eurasianjmed.2022.22289. PMID: 36655457.
2. Aydin Y, Ulas AB, Eroglu A. Diagnosis of a hepatic hydatid cyst using posteroanterior chest radiography. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2022 Jul 25;55: e02052022. doi: 10.1590/0037-8682-0205-2022. PMID: 35894401; PMCID: PMC9359342.
3. Patmano M, Çetin DA, Gümüş T, Patmano G, Yenigül AE. Primary Soft Tissue Hydatid Cysts. *Türkiye Parazitol Derg.* 2022 May 23;46(2):145-149. English. doi: 10.4274/tpd.galenos.2021.03511. PMID: 35604194.
4. Doğan R, Yüksel M, Cetin G, et al. Surgical treatment of hydatid cysts of the lung: on report 1055 patients. *Thorax* 1989; 44:192-9.
5. Greenberg DJ, Canoy J, Tomac Pavosevic H, Epelbaum O. Pulmonary Cystic Echinococcosis. *Mayo Clin Proc.* 2022 Apr;97(4):752-753. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.01.034. PMID: 35379421.
6. Galyavin AV. Comparative analysis of anti-relapse treatment regimens in 110 patients with hepatic and pulmonary hydatid echinococcosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Nov;26(22):8591-8598. doi: 10.26355/eurrev_202211_30396. PMID: 36459040.
7. Çay Ü, Alabaz D, Ö Gündeşlioglu Ö, Tutuş K, K Çil M, Pehlivan UA. Multi-organ/disseminated echinococcosis in children: Case series and review of the literature. *J Paediatr Child Health.* 2022 Jul;58(7):1193-1200. doi: 10.1111/jpc.15942. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35262239.
8. Aydin Y, Aksungur N, Ulas AB. Widespread bilateral lung, liver, and spleen hydatid cysts. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2022 Aug 12;55: e0211. doi: 10.1590/0037-8682-0211-2022. PMID: 35976336; PMCID: PMC9405941.

Figures

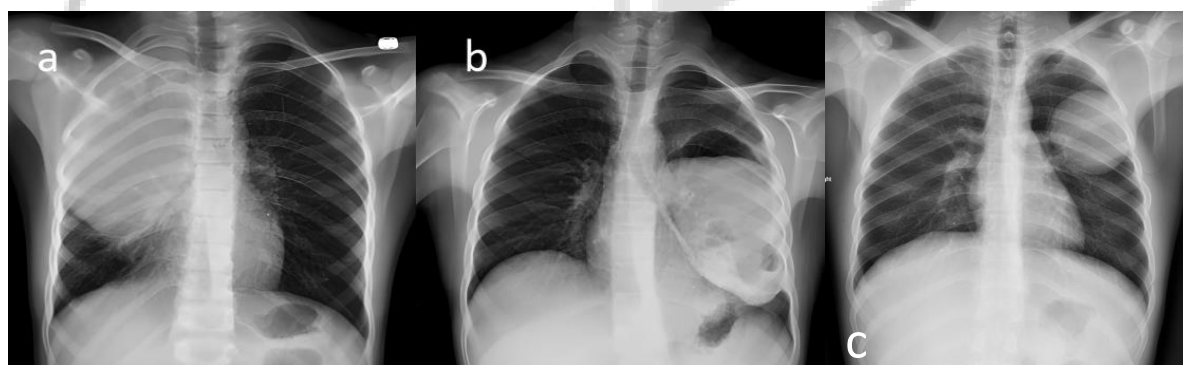


Figure 1 Cases of hydatid cyst PA. Chest radiographs a. Oval-shaped density covering the upper and middle zone of the right lung. B. Complicated hydatid cyst showing air leveling in the middle zone and lower zone of the left lung. C. Oval-shaped smooth opacity in the upper-middle zone of the left lung. As the size increases, the shape becomes oval.

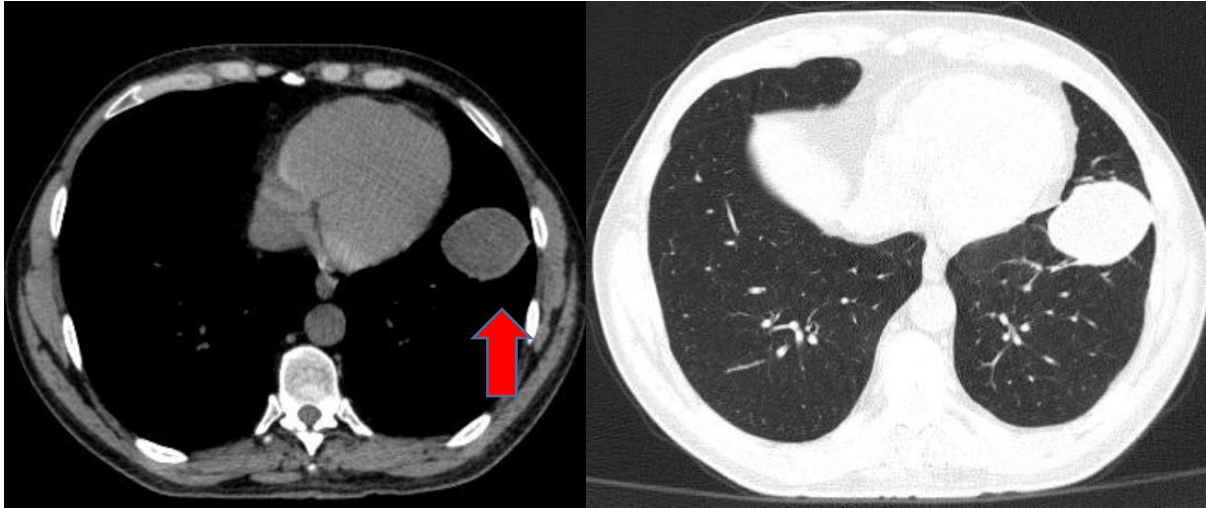


Figure 2 A case of simple hydatid cyst. a. In the axial mediastinal window of the thorax CT, in the superior segment of the left lung lower lobe, a 5x6 cm, well-circumscribed, hypodense, thin-walled non-complicated hydatid cyst lesion is observed (red arrow). Density measurements have low density (mean HU (Hounsfield Unit) $\pm$ SD = -1 ± 10). Compatible with simple hydatid cyst. b. Image of the same lesion in the parenchyma window. No obvious signs of compression or perforation.

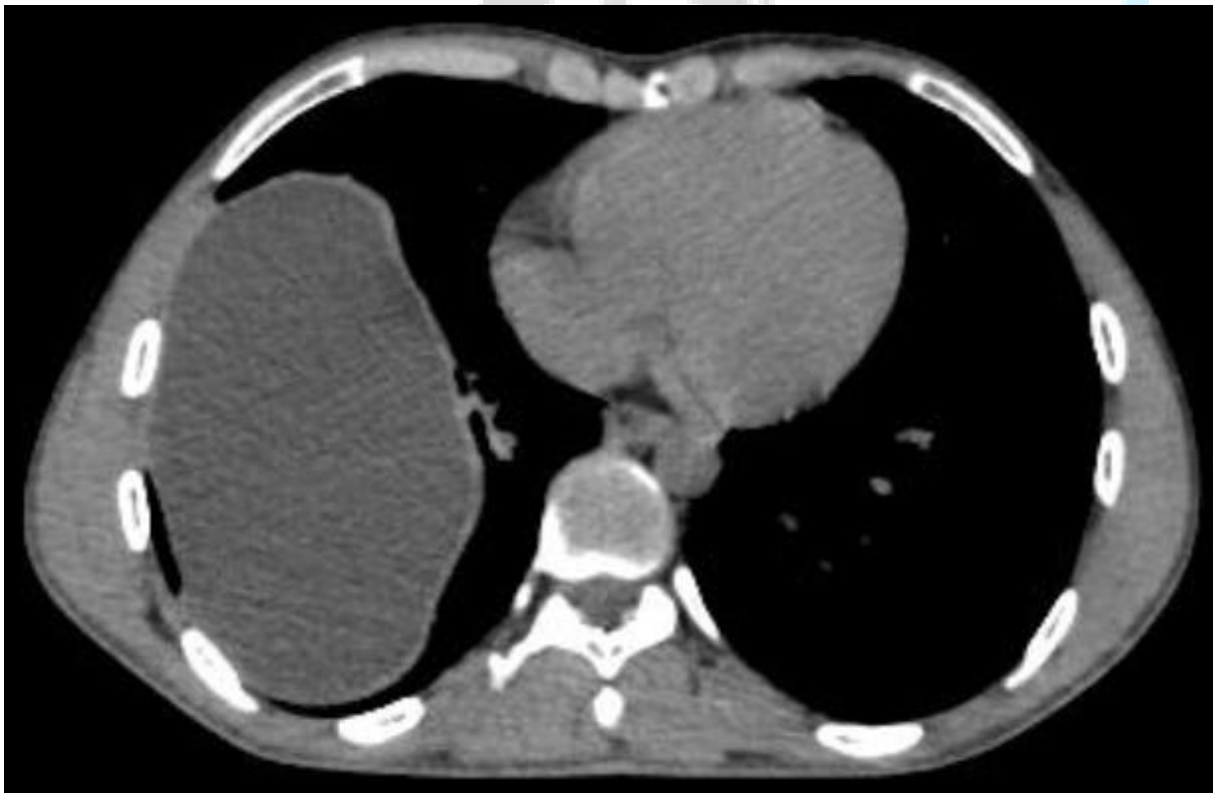


Figure 3 a. Giant, smooth-walled, low-density simple non-complicated hydatid cyst in the lower lobe of the right lung in the axial section through the mediastinal window (red arrow).

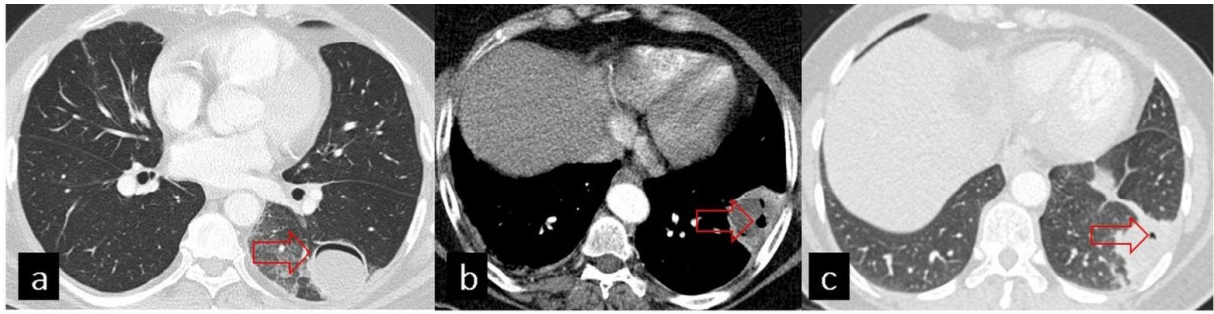


Figure 4 Air crescent (meniscus) sign (a, red arrow), inverted meniscus sign (b, red arrow), and air-bubble sign (c, red arrow) in the lower lobe of the left lung in axial section. Bronchial erosion findings. Closed rupture complicated hydatid cyst.

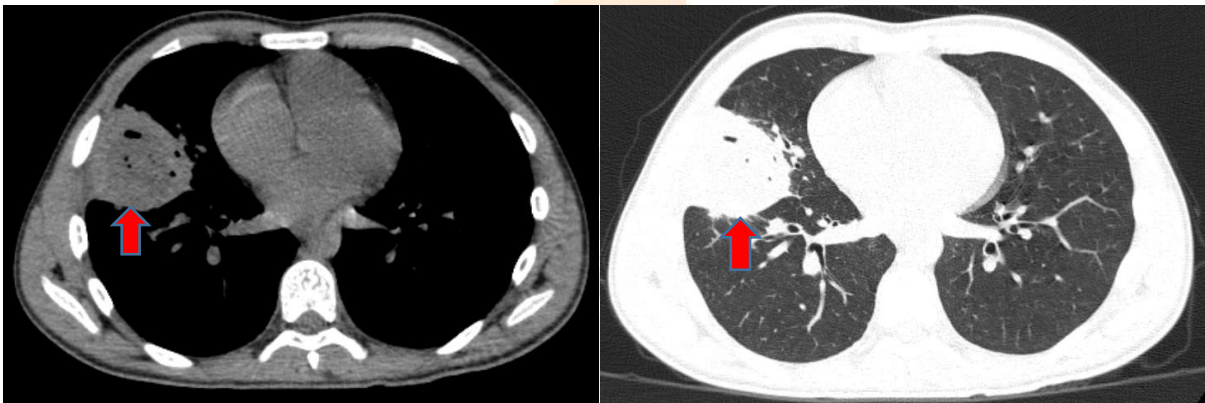
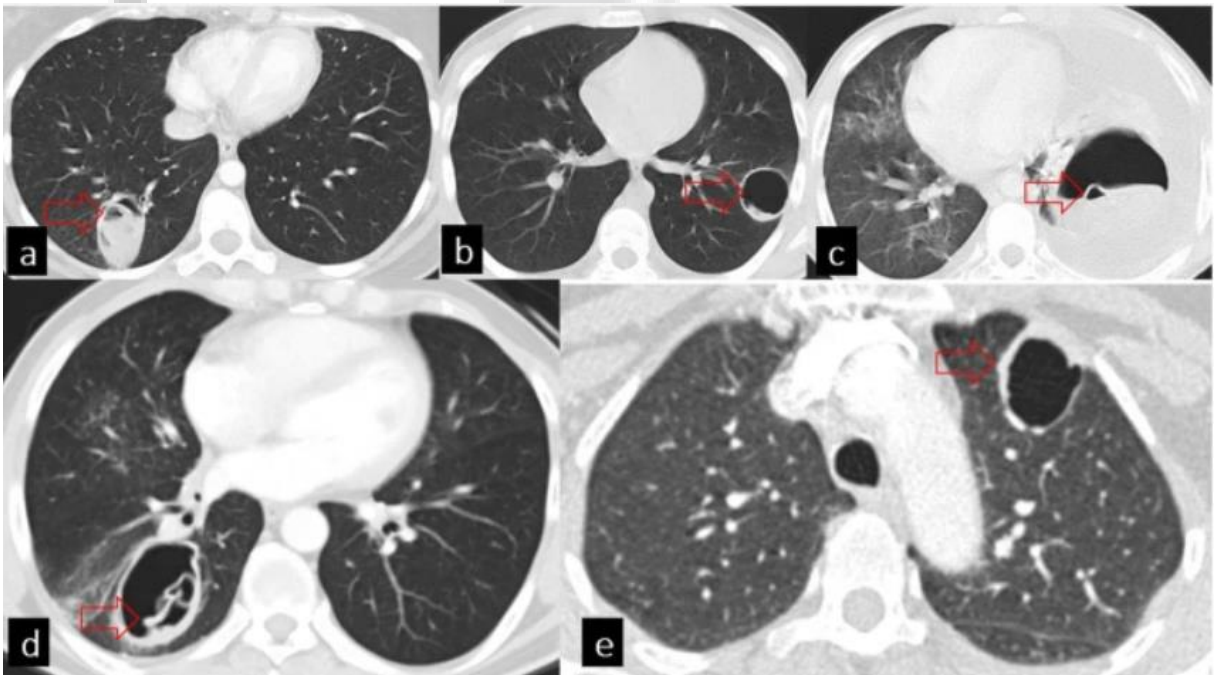
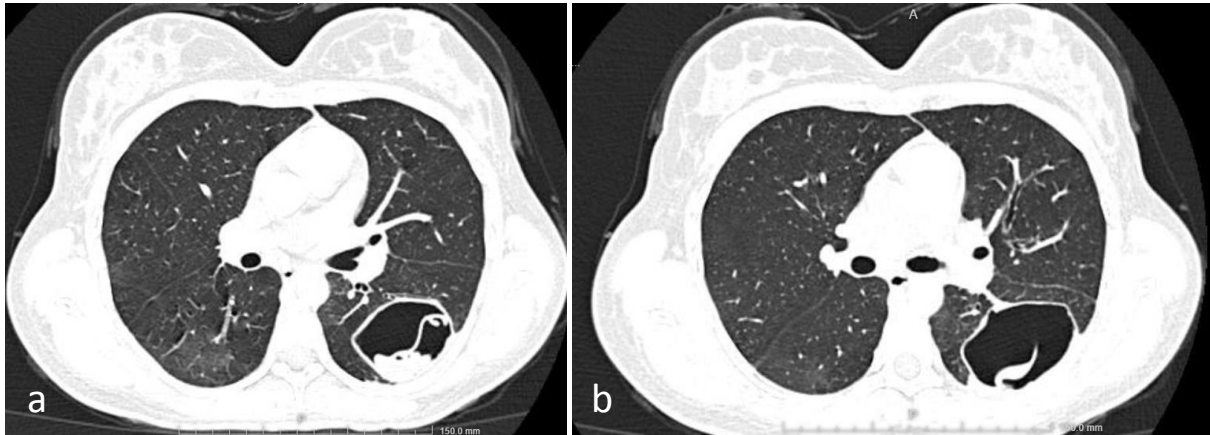


Figure 5 a Closed rupture hydatid cyst (red arrow) showing air-bubble sign in right lung middle lobe in axial section in mediastinal window. **b** The image of same lesion in parenchyma window (red arrow).



Complete rupture. Axial sections (a-e) from different patients. a Cumbo sign (red arrow). b Sign of mass in the cavity (red arrow). c Waterlily sign (red arrow). d Whirl sign (red arrow). e Dry cyst sign (red arrow).



Complicated complete ruptured hydatid cyst. a Left lung lower lobe superior in segment whirl sign. b Waterlily sign

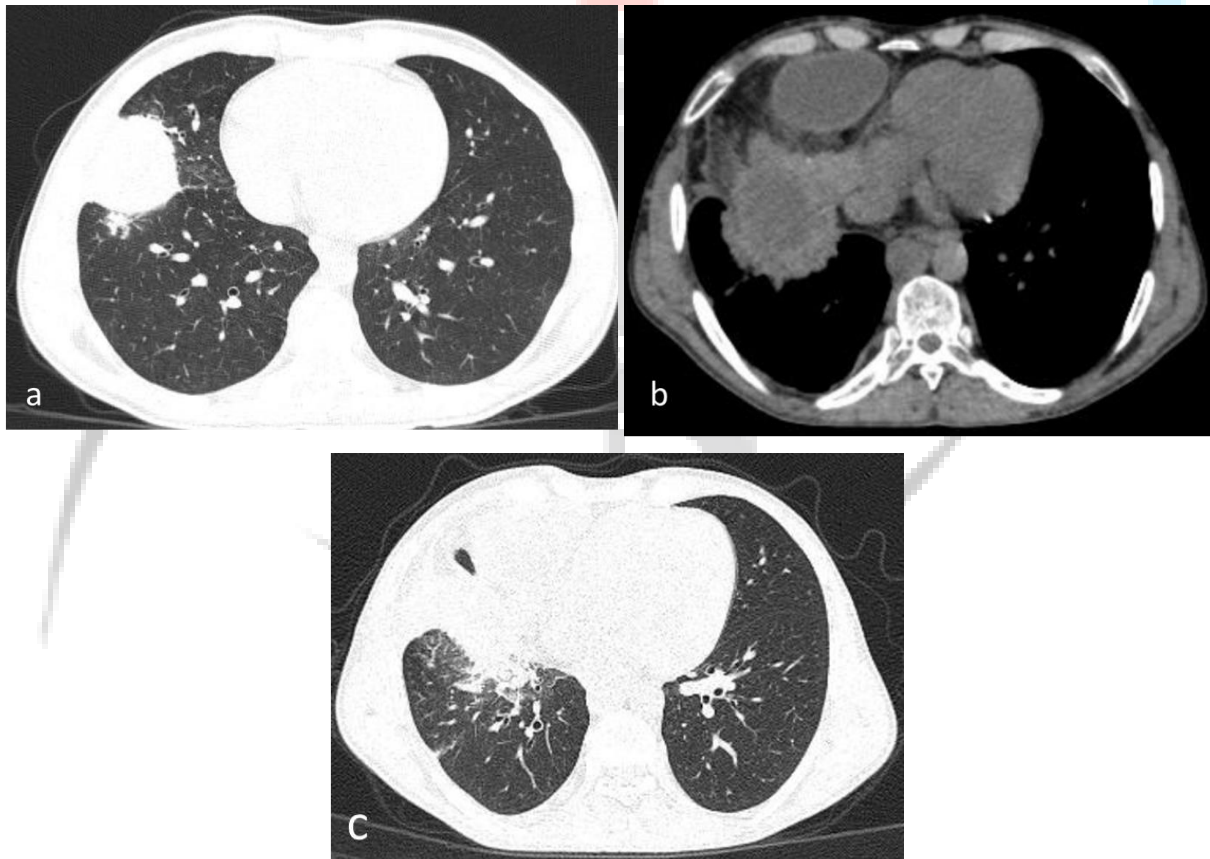


Figure 6 CT axial sections. A Direct parenchyma around the cyst. Consolidation areas because of the rupture. B Right cardiophrenic. Recessed hydatid cyst and its adjacent pericardial and pleural invasion, pleural thick- walled effusion. C Rupture is observed directly to the parenchyma of the same patient. There is parenchyma centrilobular infiltration.

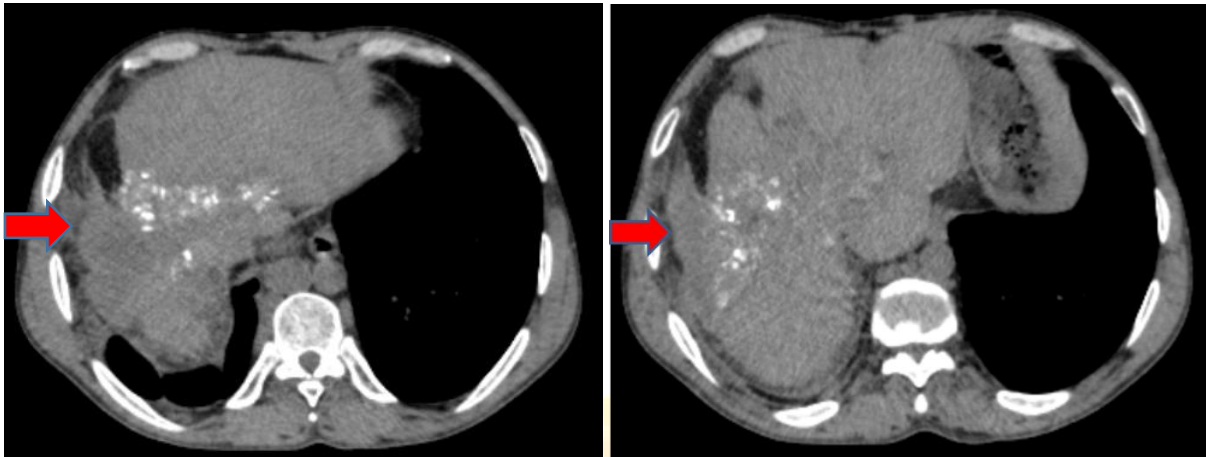


Figure 7 Axial sections of the same patient in the mediastinal window. A As a result of superinfection, complicated effusion with dense right pleural content, pleural thickening and punctate and coarse calcification foci on its walls. B In lower sections, there is also spread to the intra-abdominal liver dome, which develops as a result of rupture of the diaphragmatic pleura.