



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası

Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Editör

Aydın Yağmurlu

Yardımcı Editör

Hamdi Akan
Hakan Akbulut
Meltem Çöl
Mesiha Ekim
Esra Atabenli Erdemli
Kadirhan Sunguroğlu

Yayın Sekreteryası

Pelin Arıbal Ayrıl
Cüneyt Köksoy
Deniz Kumbasar
Gökhan Nergizoğlu
Tarkan Soygür

Önceki Editör

Yücel Kanpolat
Çetin Erol

Danışma Kurulu

Serdar Aksöyek
Berna Arda
Saadet Arsan
Hande Arslan
Kenan Atabay
Sümer Baltacı
Abdülkadir Çevik
Necmi Değer
Taner Demirer
İlker Durak
Ruhan Düşünsel
Nurşen Düzgün
Numan Ekim
Cengizhan Erdem
Şehsuvar Ertürk
Yasemin Genç
Kaan Gündüz

Ayhan Kuzu
Işın Kuzu
Babür Küçük
Zeynep Mısırlıgil
Musa Kazım Onar
Süreyya Özbek
Güzin Özelçi Kavas
Enis Özyar
Ümit Özyurda
Şükrü Sindel
Feride Söylemez
İbrahim Tekdemir
Melek Tulunay
Nuran Türkçapar
Gülseli Yıldırım
Nezih Yüçemen

Yayın Sahibi: Prof.Dr.İlker Ökten

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. Aydın Yağmurlu

Yazışma Adresi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara

Tel : (312) 595 82 07

Faks : (312) 3106370

www.onlinedergi.com/autfm

www.autfm.org

E-posta : tip.fakultesi.mecmuasi@medicine.ankara.edu.tr
dergi@autfm.org

Abone Adresi

Ankara Tıplılar Vakfı İktisadi İşletmesi, Talatpaşa Bulvarı No: 113/46, ANKARA
Tel.: (312) 310 69 39-40 - E-posta: anktipvakfi@yahoo.com.tr

Yılda 3 sayı yayımlanır (Nisan, Ağustos, Aralık). Dergide yayımlanan yazıların yazarları dergiye abone olmaya davetlidir.

Ekbası (Reprint) ücretlidir. Reprint ücreti makalenin sayfa adedi ve reprint adedine göre yazarlara ve makale kabul yazısı ile bildirilir.

Yönetim Yeri: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Yayın Türü: Yerel süreli yayın

Baskı Yeri

Ankara Üniversitesi Basımevi
İncitaşı Sokak No:10 06510 Beşevler / ANKARA
Tel: 0 (312) 213 66 55
Basım Tarihi: 10/02/2012

- 1. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası,** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından dört yılda bir (Nisan, Ağustos, Aralık), yılda üç sayı (bir cilt) olarak yayınlanır. Temel, dahili, ve cerrahi tıp bilimleri konusunda yapılmış araştırma, davetli derleme ve olgu bildirileri yayınlamayı amaçlar.
- Mecmua'da yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrede sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilebilir. Yayın için gönderilmiş çalışmalarını gecikme veya diğer bir nedenle dergiden çekmek isteyenlerin bir yazı ile başvurmaları gerekir. Yayın komisyonu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu maddeye uymayı kabul ettiklerini varsayar. Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez.
- Yayın kurulu, yayın koşullarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltmek üzere yazarına geri vermek, biçimce düzenlemek yetkisine sahiptir. Yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, yayın kurulunun uygun gördüğü en az iki danışman tarafından değerlendirildikten sonra yayınlanması uygun görülürse dergide basılır.
- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Yazıların Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir.
- Bu dergiye başvurular www.online-dergi.com/autfmeski adresinden ulaşabileceğiniz çevrimiçi makale gönderme sistemi üzerinden yapılabilir. Aşağıda başvuru sırasında yazarların tamamlaması gereken 5 basamak hakkında ayrıntılı bilgi sunulmuştur. "İnternet" üzerinden başvuru sırasında karşılaştığınız herhangi bir sorunla ilişkili olarak, teknik kurul üyesi Savaş Çalışkan ile e-posta (caliskansavas@yahoo.com) veya te-

lefonla ((312) 595 82 07) temasa geçebilirsiniz.

Kaynaklar: Kaynaklar makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir. Dergimiz ilke olarak, makalelerde Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesini önermektedir. Yayınlanmış veya yayın için kabul edilmiş yazılar kaynak olarak kabul edilebilir. Kaynakların yazımının 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals'da (International Committee of Medical Journal Editors, Mayıs 1999 güncellemesi) ayrıntılı olarak sunulan standartlara uyması gerekir. Dergi isimleri Index Medicus'ta kullanıldığı şekilde kısaltılmalıdır. Dergimizin adının "Ank Üni Tıp Fak Mecm" şeklinde kısaltılması uygundur.

Sürelî yayınlardan kaynak gösterme: Vargün R, Özkan-Ulu H. Nörolojik problemlili çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. Ank.Üni Tıp Fak Mecm 2004;4:181-185. *Üçten fazla yazar ismi olduğu durumlarda, üç yazardan sonra Türkçe yayınlarda "ve ark." Yabancı dildeki yayınlarda "et al." Kullanılmalıdır.

Tek yazarlı kitap: Çakmak M. Ortopedik muayene. 2nd ed. İstanbul: Nobel; 1991.

Editörlü kitap: Kurt N, editör. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Kitap içinden bir bölüm: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editors. Anatomical Complications in General Surgery. 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1986. p. 103-124.

Bilimsel toplantıda yapılan sunumlar: Seyhan F. Kalça eklemine yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel; 1989. s. 494-6. Yayınlanmamış toplantı sunumlarının kaynak gösterilmemesi gerekir.

Bilgisayar programları: StatView SE+Graphics [computer program]. Ver-

sion 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988. Dergide yayınlanacak çalışmalarda kullanılacak kaynakların doğru yazılmasını sağlamak amacıyla, yazının değerlendirilmesinin her aşamasında yazar(lar)dan belirli kaynakların ilk ve son sayfa fotokopileri istenebilir. Bu istek yazar(lar)ca karşılanana kadar yazının yayınlanması beklenilir.

Bilgilendirerek onay alma ve Etik Kurallar

İnsanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, bu çalışmanın yapıldığı gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedür(lerin) özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra, kendilerinin bilgilendirilip onaylarının alındığını gösterir bir cümle bulunmalıdır. Yazarlar, bu tür bir çalışma söz konusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen ve 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve daha sonra yayınlanan diğer yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uyulduğunu belirtmeli ve kurumdan aldıkları Etik Komitesi onayını göndermelidir. Aynı şekilde, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için de gereken izin alınmalı; yazıda deneklere ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir.

6. Yazışma Adresi:

Prof. Dr. E. Aydın Yağmurlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğ Başkanlığı

06100 Sıhhiye, Ankara

E-posta: Tip.Fakultesi.Mecmuasi@medicine.ankara.edu.tr

Tel.: (312) 595 82 07,

Faks: (312) 310 69 40

- 1. The Journal of Ankara University Faculty Medicine** is published quarterly per annum; every four months (April, August, December). It publishes original articles research, invited reviews and concise case reports on basic, medical and surgical sciences.
- Contributions are received with neither the article nor any part of its essential results has been published or submitted for publication elsewhere, prior to its appearance in this journal. Work already presented in a congress or published as an abstract within the context of scientific meetings may be accepted for publication, provided that. This fact is mentioned.
- Peer review system is used for the submitted papers. These scientific manuscripts are evaluated by at least two reviewers. The final decision about publishing is made by the Editorial Board.
- Manuscripts may be written in Turkish or English
- Submissions to the journal can be made on-line through INTERNET; **www.autfm.org** Submission steps that need be completed by the authors during submission are explained in detail in following pages. Further contact by e-mail (**dergi@autfm.org**) or phone "+90 312 236 28 79" due to any problem at the online submission system should be encountered.

References: Number references in the order they appear in the text. The journal encourages the use of Turkish publications as references. Only published or accepted articles can be used as references. Use "Uniform requirements for manuscripts submitted to bio medical journal International Committee of Medical Journal Editors, May 1999 rev. edition" for standart format. Abbreviations of the names of the journal's title is abbreviated as "Ank.Üni. Tıp Fak. Mecm." "Examples for references: Articles in journals: Vargün

R, Özkan Ulu H. Nörolojik problemler çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. *Ank. Üni. Tıp Fak. Mecm.* 2004; 4: 181-185.

Examples for references:

Articles in journals: Vargün R, Özkan Ulu H. problemler çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. *Ank. Üni. Tıp Fak. Mecm.* 2004;4:181-185.

*List all the authors but if the number exceeds three, first three followed by et al format should be applied.

Personal author(s): Çakmak M. *Ortopedik muayene.* 2nd ed. İstanbul: Nobel; 1991. **Editor (s) compiler as author:** Kurt N, editor. *Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme.* İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Chapters in a book: Rowe JS. *Liver İn: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editors. Anatomical Complications in General Surgery.* 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1986.p. 103-124

Conference paper: Seyhan F. Kalça eklemde yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. *X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı;* 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel; 1989. s. 494-6

Unpublished conference paper should not be used as a reference.

Computer Software: StatView SE+Graphics [computer program] Version 1.03. Berkley: Abacus Concepts Inc.; 1988. Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct text citation. Accuracy of the references the copies of the first and the last page of certain literature may be required. The publication of the manuscript can be held until this request is fulfilled by author(s).

Informed Consent and Ethics

Manuscript reporting the results of experimental investigations on human subjects must include a state-

ment in the Methods section that the institutional review board has approved. The project and/or the informed consent were obtained from parents. The author(s) should state the accordance to the international guidelines and "The regulations in drug research Ministry of Health, Government of Turkey, January 29, 1993". Also, the experimental studies must be approved by the ethics committee for animal use and proper ethics.

Address for Correspondence:

Prof. Dr. E. Aydın Yağmurlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Yayın Komisyonluğu Başkanlığı
06100 Sıhhiye, ANKARA

E-mail:

Tip.Fakültesi.Mecmuasi@medicine.ankara.edu.tr

dergi@autfm.org

Phone: + 90 (312) 595 82 07

Fax: + 90 (312) 310 69 40



İçindekiler / Contents

TEMEL BİLİMLER/BASIC SCIENCES

- 1 **Last Tango of the "Sick Man of Europe" with the Spanish Lady** • *"Avrupa'nın Hasta Adamı'nın İspanyol Kadın'la Son Tangosu*
Berna Arda, Ahmet Aciduman
- 11 **Effects of glucosamine on LPS/IFN- γ induced RAW 264.7 macrophage apoptosis** • *Effects of glucosamine on LPS/IFN- γ induced RAW 264.7 macrophage apoptosis*
Arzu Zeynep Karabay, Aslı Koç, Tülin Özken, Asuman Sungurluoğlu, Fügen Aktan, Zeliha Büyükbıngöl
- 19 **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Ölüm ve Ölümcül Hastadan Kaçınıcı Tutum Düzeyleri** • *Abstaining From Death and Dying Patient Attitude Levels in Medical Students of Ankara University School of Medicine*
Mustafa Volkan Kavas, Derya Öztuna, Nuriye Nurtaç Çelebi, Hazal Selvi, Damla Sayar, Alican Akaslan

DAHİLİ BİLİMLER/MEDICAL SCIENCES

- 33 **Radyoterapide Güncel Gelişmeler** • *Recent Advances In Radiotherapy*
Serap Akyürek
- 39 **Effect of cigarettes smoking on DNA damage according to nine comet assay parameters in female and male groups** • *Dokuz comet parametresine göre kadın ve erkek gruplarda sigara içiminin DNA hasarına etkisi*
Zeliha Kayaaltı, Esmâ Söylemez, Vugar Aliyev, Tülin Söylemezoğlu
- 47 **Hastane Personelindeki Nazal Staphylococcus aureus Taşıyıcılığının Araştırılması** • *Investigation of Nasal Staphylococcus aureus Carriage at Hospital Staff*
Mehtap Aydın, Selçuk Yazıcı

- 51 **Vertebroplasti Sonrası Semente Bağlı Pulmoner Emboli: BT Bulguları** • *Pulmonary Embolism Caused By Cement After Vertebroplasty: CT Findings*
Nisa Ünlü
- 57 **A Rare Cause of Chronic Abdominal Pain and Dilated Pancreatic Duct: Pancreatic Serous Cystadenoma** • *Genişletilmiş Pankreatik Kanalın ve Kronik Karın Ağrısının Nadir Bir Sebebi: Pankreatik Seröz Kistadenom*
Alper Dilli, İlhami Yüksel, Volkan Kızılgöz, İdil Güneş Tatar, Sinan Yol, Osman Yüksel

CERRAHİ BİLİMLER/SURGICAL SCIENCES

- 61 **Per-Operative Levosimendan Use In High-Risk Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery** • *Yüksek Riskle Koroner Arter Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Per-Operatif Levosimendan Kullanımı*
Ulaş Kumbasar, Ali Can Hatemi, Mustafa Canikoğlu, Aybala Tongut, Mete Gürsoy, Kadir Çeviker, İlhan Özgöl, Murat Başkurt, Cem Bostan, Kamil Karaoğlu
- 67 **Çocuklarda Korzif Özefagial Yaralanmalar** • *Corrosive Esophagial Injuries in Childrens*
Murat Öncel, Yüksel Dereli, İsmail Önder Uysal
- 71 **Primer Odağı Safra Kesesi Olan Metastatik Over Tümörleri: Üç Olgunun Sunumu** • *Metastatic Ovarian Tumors Focusing Primarily On Gallbladder: Presentation Of Three Cases*
Aysun Tekeli, Nurettin Boran, Zeliha Cüylan, Taner Turan, Hakan Gökçin, Deniz Çavuşoğlu, Gökhan Tulunay, Mehmet Faruk Köse
- 75 **Arteriovenöz Fistül Sonrası Gerçek Dev Brakial Arter Anevrizması** • *huge True Brachial Artery Aneurysm After Arteriovenous Fistula*
Ahmet Çalışkan, Orhan Tezcan, Mehmet Yanartaş, Cemalettin Aydın, Mehmet Özkökeli

Last Tango of the “Sick Man of Europe” with the Spanish Lady**

“Avrupa'nın Hasta Adamı”nın İspanyol Kadın'la Son Tangosu

Berna Arda¹, Ahmet Acıduman¹

¹ Ankara University, Faculty of Medicine, History of Medicine and Ethics Department, Ankara, Turkey.

*This article is mainly based on Prof. Berna Arda's studies in University College of London History of Medicine Center between January and June 2008. If there was no fruitful academic atmosphere of the Center and the Wellcome Library's enormous document presence this article couldn't be written. Thanks the all staff of the HMC, University College of London and Wellcome Library.

**This topic has been presented orally by Prof. Arda, at the 42th World Congress of History of Medicine (ISHM), Cairo, 9-13 October 2010 and the authors have a published article on the same subject in Turkish (Arda B, Acıduman A: Türk' ün H1N1' le İlk İmtihani: 1918-19 İnfluenza Pandemisinin Ülkemizdeki Görünümü., Klinik Gelişim 23(3): 28-35, 2010; with permission from the editor)

The influenza (H1N1) pandemic 1918-19 (Spanish flu) was one of the most catastrophic events in the history of medicine. Disease primarily affected the adults in the contrary with the general expectation to children and older people. The recent articles emphasized that the real mortality was 50-100 million. This article devoted on the Ottoman Empire had been affected by this pandemic or not. According to the general dissemination of the pandemic this question should be answered positively. A detailed description of H1N1 pandemic on this country, in the agony days of the “sick man of Europe”, has been drawn in the light of archive documents; the Otoman Archives in Istanbul and Kızılay Archive in Ankara.

Key words: *Influenza pandemic 1918-1919, Spanish flu, Ottoman Empire, History of infectious diseases, History of medicine*

1918-19 yıllarında İspanyol Nezlesi adıyla bilinen H1N1 pandemisi tıp tarihindeki en çok felaket yaratmış olaylardan birisidir. Genelde çocuklar ve yaşlılar hastalığa yakalanırken, bu salgında aksine yetişkinler öncelikle etkilenmişlerdir. Konuyla ilgili son yayınlar, gerçek mortalitenin 50-100 milyon civarında olduğunu vurgulamaktadır. Bu makale, Osmanlı İmparatorluğu' nun bu salgından etkilenip etkilenmediği sorusuna ayrılmıştır. Salgının genel yayılımına göre, bu soruyu olumlu bir biçimde yanıtlamak gerekir. “Avrupa'nın hasta adamı”nın agoni günlerinde yakalandığı H1N1'in ülkedeki ayrıntılı görünümü, İstanbul' daki Osmanlı ve Ankara Kızılay arşivlerindeki belgeler ışığında çizilmiştir.

Anahtar Sözcükler: *Influenza pandemisi, 1918-1919, İspanyol nezlesi, Osmanlı İmparatorluğu, Tıp tarihi*

Prologue

The pandemic influenza (PI) was an epidemic that was effective between the years 1918 – 1919. From the historical epidemiology point of view, this pandemic has demonstrated a real disaster scene. An unusual feature of this pandemic was that it mainly killed young adults, instead of elder adults and infants. Another unusual feature of the pandemic was its mortality rate. Where the mortality rate of the pandemic was estimated to be approximately 21 million in 1970 (1), the death toll raised to higher numbers like 24.7 – 39.3 million in nineties (2), and in more recent articles it is stated as 50 -100 millions (3). Considering the mortality rate of World War I (WWI) which was around 8 million (8, 538, 315) (4), the severeness of the picture appears spontaneously.

The goal of this article is to investigate whether Turkey was affected from

this pandemic or not. We may easily anticipate from the geography the pandemic was pervasive that, this happened. However the purpose is to study the case in details as a historical topic through documents and thus determine the extent the country was effected from the pandemic. The commencement and end dates of the pandemic also carry an importance with respect to the political history of Turkey. The commencement days of the pandemic, on one hand corresponds to the days of agony of Ottoman Empire, the so called “Sick Man of Europe”; and on the other hand it appears to be an interesting coincidence that Mustafa Kemal, the founder of modern Turkey was affected by the virus and healed before he started the Liberation War in 1919. The adjutant of Mustafa Kemal reports that he caught the disease during the epidemic that prevailed entire Istanbul (5). A similar personal observation is met in the biography

Accepted: 16.03.2012 • Received: 24.02.2012

İletişim

Prof. Dr. Berna Arda
Phone: 0 312 595 81 61
E-mail: arda@medicine.ankara.edu.tr
Ankara University, School of Medicine, History of Medicine and Ethics Department, Morphology Campus, Sıhhiye, 06100, Ankara, TURKEY.

of the famous painter Fikret Mualla. He states in his biography that the pandemic caused his mother's death. It is known that the nomenclature "Spanish Influenza" is being used in Turkish language since 1918. We can find Spanish Flu in the Turkish literature too, for example in one of the poems of Nazim Hikmet, while describing the ambiance of Istanbul in 1914-1918 period, Spanish Flu was also used besides typhus, mobilization, and wagon trade. Similarly, in different parts of Anatolia, for example in county Görele of the Black Sea Region, the fact that the Spanish flu pandemic caused thousands of mortality has been recorded in the social historical memory of the period (6). One may also find caricatures related with the pandemic in the newspapers of the said period (7).

There are also scientific publications denoting that Balkan countries such as Greece, Albania, and Bulgaria were also affected from the pandemic (8,9). However, there are almost no publication about the state of Turkey during the pandemic period. Two of these limited publications reflect the limited observations on the infection of the German troops during 1918 pandemic in Istanbul and observation of deficiency in the immune systems of the sick German soldiers (10, 11, 12). Therefore, tracing back and documenting the voyage of the Spanish Lady in Anatolia will illuminate the history of the H1N1 infection in Turkey and thus contribute to a complete understanding of the scene displayed by the pandemic.

Europe's Sick Man and the Influenza Pandemic; Spanish Flu or Spanish Disease in the Ottoman Empire

The 1918-1919 influenza pandemic occurred in three big waves. The first wave started in April 1918 and rapidly spread throughout the European countries. This wave had a clinically benign prognosis with low mortality rates and small number of complications. By the August of 1918 this first wave was over. The second wave

which was called the summer-fall wave fiercely started in early October 1918 and spread throughout America, Africa, Asia and Europe. The characteristics of this wave were the severe course of the disease and emergence of fatal complications. It is estimated that half of the world population was infected and 3 % of the infected were dead in this wave. The 1919 wave, in turn, started in January 1919 and immediately spread across all Europe and ended in May 1919. With respect to its severity and complications, this third wave was milder than the second one (13). In Istanbul, the capital of the Ottoman Empire, the beginning date of the pandemic which was called the Spanish flu or the Spanish disease was July 1918. There are some articles related with this subject. An article was published in the *Atı* newspaper on July 14, 1918 with the headline of 'Spanish Influenza' (14). The article stated that the disease, which was called the 'Spanish' influenza with reference to the country where it first appeared and which had been ongoing in Europe for a while had also appeared in Istanbul and that there were several

cases in certain parts of the city. The article provided information on the symptoms, findings and prognosis of the disease and noted that nobody had died due to it, the prognosis of the disease was 'quite benign', and all its harm was that it divested patients from their work for a few days. Professor Kravis from Berlin was referred as the source of the information on the disease and according to such information, the disease generally started instantly and without manifestation of any preliminary findings, the fever generally reached around 39.5-40 degrees [°C], and it was accompanied with symptoms such as headache, pain in low back and joints, mild congestion and pain in the throat, and sometimes vomiting. During the prognosis of the disease, the pulse was low with respect to high fever and also a mild coughing was observed. High fever and other symptoms continued for 3-4 days and then recovery came with normalization of fever and disappearance of the symptoms. A caricature, by Sedad Nuri, was also included on the same newspaper (Figure 1) (7).



Figure 1: "The Spanish Flu is in our town"

"Illustrator: Sedad Nuri"

"Patient: What kind of neutrality is this? How come they send us flu but forget to send handkerchief at such a time? [from: *Atı*, Temmuz 14, 1918, 3]."

Another newspaper of the time *İkdam*, on its issue of July 18, 1918 (15), published the news with the headline 'The Spanish disease is epidemical in our city', which also indicated that the epidemic has 'immediately spread all over the city', however the newspaper emphasized that the disease was 'not pernicious at all'. The news article explained that, 'like all infectious diseases', the disease required no medication for treatment and the patient solely needed to have a rest for recovery. The article also included the following circular of Süleyman Nu'man Pasha, 'Field Inspector General of the Medical':

'The general view of the disease is as follows: it starts suddenly, high fever (39-40 [°C]). Occasional vomiting, slow pulse with respect to the body temperature, severe headache (this usually leads to suspicion of meningitis), pain on the lower back and sides (these are not as severe as the headache), no tonsillitis but severe rash and dryness in the throat, difficulty in swallowing, no or seldom indications of flu in the chest, disturbing cough (due to the dryness in the throat), and high level of leukocytosis in blood analysis. The disease lasts for 3-5 days. Now, any case with high fever, slow pulse with respect to the body temperature, severe pain in the head, rash and dryness in the throat, and leukocytosis is diagnosed as Spanish disease. Patients diagnosed with the Spanish disease will be subject to the following analyses: Laboratory analysis: smear culture on agar and blood agar from the throat, culture from blood to agar and bouillon, count blood cell (CBC), formula leukocyte, urine analysis, cerebrospinal fluid pressure and quality, microscopic analysis (fresh and dyed), culture. Clinical analyses: analysis of any indication of a clinical disease and the progress of the disease; is there any extraordinary indication? Blood pressure. In case of mortality: full autopsy, microscopic analysis of the heart blood and the spleen, culture (15).

This circular itself is an admission of the existence of a pandemic. The circular defines the actions to be taken in

clinics and laboratories and lays down the requirement of full autopsy in case of mortality.

On its issue on 5 August 1918, an article with the headline 'The devastation caused by the Spanish flu' stands out in the newspaper *İkdam* (16). The article commences with some sort of confession: 'We first thought that this disease was nonhazardous and we did not attach much importance to it.' Then, the newspaper mentions the significant numbers of deaths in Switzerland and refers to the measures to be taken and the treatment.

In this respect, academically significant articles were also published. The 7th issue of *Dar al-funun Tıbb Fakültesi Mecmuası* of August 1918 included two articles by Dr. Akil Muhtar, titled, 'On the Spanish flu in Istanbul (1)' (17) and 'Some observations relating to Spanish flu (2)' (18), and the articles 'Morbus Iberikus (the Spanish flu)' by Herman Şopler (19) and 'On general pathology of this year's Spanish flu' by Semondos (20), where both were translated by Dr. Akil Muhtar. The same issue included another article, with the title 'Observations on the influenza that appeared on the battle field' by Dr. Dietrich (21). Akil Muhtar's first article (17) notes that in early summer of 1918, a microbial, acute, and easily spreadable disease called 'the Spanish disease' arrived from Spain to France and then, by means of war prisoners, spread to Germany and, after causing the highest mortality rate in Switzerland, it was also observed in Istanbul in early July. Many people were infected by this disease and, for example, infection of most functionaries of a certain department resulted in disruptions in the activities of that department.

Akil Muhtar (17) notes his personal observations and says that during infection, in most of the cases the fever rises instantly following a one-day fatigue, pain is observed in the low back and spine along with the severe headache and a fairly severe pain in the lower extremities, and the fever rises to 39-40 °C and sometimes even

higher, which then falls slightly through sweating. Sweating is also observed in those who do not have antipyretic medication such as Aspirin, and, although there are many exceptions, the pulse of the patients does not exceed 100 despite of the high fever. The patient has a coated tongue, the mucous membrane of the throat has a glossy view and a fairly severe rash, and sometimes the patient coughs mildly during the first days. Anorexia is a rule. The examination of the abdomen points out no change and the cases he examined did not have splenomegaly. Dr. Akil Muhtar (17) notes that there are usually no findings in the examination of the lungs and rarely a very slight amount of albumin in the urine. The doctor says that these patients spend the night with an interrupted sleep and night mares. Blood examination shows reduced leucocytes. The disease typically lasts for three or four days and then ends with defervescence. Anorexia, indigestion, weakness in the nervous system might last for a few days or sometimes persists for two or three weeks or more. Many patients cough for a period between two weeks and one month. Some patients are again laid up with fever after a few days and for a few days, and in these cases the recovery period is more troubled and takes longer time at this stage. In several cases pulmonary congestion was observed and one patient died due to bronchopneumonia.

Dr. Akil Muhtar (17), who notes that the mortality rate was approximately 1-2 % in Istanbul, adds that the extraordinary hazardous situation referred to for Switzerland did not exist in Istanbul, and the disease was rarely observed in very young children and the elderly. Refik Bey, a professor at the Ottoman Bacteriology Center, notes that he observed a strain of diplo-streptococcus in the patients he examined but they could not derive a definite opinion on the pathogen of the Spanish flu.

Dr. Akil Muhtar (18) notes in the introduction of his second article that the Spanish flu which emerged in July

has diminished following a severe spread, and most cases were without any complications and there were few cases of mortality, and then the number of cases increased again after a relatively calm period of approximately one month. During the second period of spread, complications were more frequently observed and the mortality rate also increased. Bronchopneumonia, pneumonia and pulmonary congestion were the complications that Dr. Akil Muhtar personally observed in patients, and bronchopneumonia, which was extraordinarily hazardous, was mostly the cause of deaths. Usually on the third or fourth day of the Spanish flu, the general health condition of the patient suddenly gets worse and the fever gets even higher; breathing becomes difficult and a sticky pituitary starts to come out when coughing. Patients have pain in the chest and they start wheezing. Examination of the chest mostly reveals a mild reduction in the respiratory sound on both basements. The rough exhalation time is prolonged and is accompanied with low (deep) crepitations. This situation leads to death of the patient after 12, or sometimes 24-36 hours. Dr. Muhtar (18) notes that he did not observe any case of recovery from severe involvement. There were some cases which had milder bronchopneumonia and thus recovered. Diplostreptococcus was found in the pituitary of these patients. Pneumonia was evident usually in only one lobe and sometimes in both lobes of the lung. The pituitary of these patients had pneumococcus and the prognosis of the disease was similar with that of pneumonia. The symptoms of the disease are exhalation (dead space), tubular murmur, wheezing, etc. in respiratory sounds. This pneumonia alone is also a hazardous, since it follows a catastrophe that wore out the body of the patient. Still, there were cases of such complications that were of benign character. Another complication was pleurisy, which was relatively rare compared to others. Dr. Akil Muhtar (18) also notes that preexisting but latent lung tuberculosis is being acti-

vated by the Spanish Flu. Differences such as diarrhea are fairly rare. There are cases suffering from nasal and anal bleeding. There were no cases of pericarditis or endocarditis. In some patients, albumin and urinary casts were found in the urine. As a result of his personal examinations, Dr. Akil Muhtar (18) believed that the cause of the complications was not the genuine Spanish flu pathogen but secondary infections. These secondary infections were sometimes caused by pneumococcus. And it is highly possible that the pathogen of bronchopneumonia was diplostreptococcus. Şopler (19) and Semondos (20) concluded that the Spanish disease, with respect to its bacteriological and pathological anatomy aspects was a recurrence of the 1889-1890 influenza.

The Spanish flu pandemic, which was observed in Istanbul in July, later emerged in Nusaybin, the first field hospital of the 6th Army, on 6 August 1918 (22). This disease which spread both among patients and doctors and functionaries, was carried by means of a railway staff and started with rhinopharyngitis and continued with sneezing, coughing and high fever. Despite of the protective measures taken, the disease spread to the central troops in Mosul on 15 August, then to the Tigris group in Tikrit on 25 August, and to the troops in Kirkuk and to the troops nearby on 26 August (22). The pandemic had arrived through the highways from Nusaybin and spread across the troops on the battle line through transportation group, and finally reached the troops under protection, such as penitentiaries and prisons, in Mosul. Dr. Noyan (22) notes that he was also infected by the disease and stayed in bed for 3-5 days. On contrary to the scope of the pandemic, there were no significant complications and the number of casualties was low. During this pandemic, only 8-10 % of the officers, soldiers and families were not infected by the disease. Upon completing his analysis, Dr. Noyan (22) reached to the following conclusion:

in 15% of the soldiers, the disease was accompanied with rhinopharyngitis, dry flu and sneezing and coughing, and low fever and the patients recovered after having a rest for 2-3 days. In 30 % of the cases, the fever rose to 37.5 °C along with the findings of flu, mild pain in the lower back, head and extremities, anorexia, and the disease disappeared in 3-4 days. In 35 % of the cases, the fever reached 38-40 °C and some of these patients had severe bronchitis, pneumonia, bronchopneumonia in the respiratory tract, and a few patients had pleurisy. Some patients had anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, and constipation. In some of the cases, the neural system was affected with high fever and severe headache, insomnia, delirium and agitation were observed. In 8-10 % of the cases, the Spanish flu was reported to cause hazardous complications such as capillary bronchitis, bronchopneumonia, pneumonia, pleurisy, otitis media and peritonitis. In 12 % of the cases, which was most frequently observed among the officers, the disease recurred with intervals of 5-10 days; the mortality rate, highest among patients having complications, reached 3.5 % in hospitals in Mosul. The rate of mortality due to Spanish flu was lower in Mosul than that was the case in Europe and Istanbul and this is explained by the fact that the pandemic occurred in August, the hottest month of the year (22).

According to the reports, the influenza emerged and spread very rapidly among the troops of the Taiz Regional Operational Command in Lahj, on the Yemen front and among the soldiers of the battle groups on the Aden front; the mortality rate in hospitals increased rapidly within five days. Due to this fact, a report was submitted to the Chief Physicians of the 39th Division Commandership in Lahj and the Taiz Regional Operation Command; the report dealt with the character and the prognosis of the disease between 26 and 29 September 1918, and laid down the measures to be taken. An article of the routine order of the Lahj Com-

mand, dated 31 October 1918, states that the number of influenza cases increased among the soldiers and, although most of these cases had mild prognosis, doctors had to forward them to hospitals in order to prevent any death from complications. The order also points out to the insufficiency encountered with respect to the hospital capacity and devices. It was ordered to allocate an infirmary porch to these groups and to ensure that their daily supplies were procured by the functionaries in charge of subsistence in line with the infirmary regulations, and they were given only hot flour soup and boiled coffee shells (23). Mortality due to complications forced the doctors in the group commands to send their influenza patients to hospitals. Thus, already scarce resources of the hospitals were put under further pressure by the excessive number of patients, and there were efforts to find solutions to this situation through, for example, establishing infirmary porches beside the hospitals.

Dr. Hüseyin Kemal Plevnelioğlu recorded that the pandemic was spread among the military troops in eastern provinces by the soldiers arrived from Istanbul and some other western provinces (13).

A telegraph message, sent by the Governor of Ankara to the Ministry of Interior on 12 October 1918, states that there were four cases ended with death in İskilip due to the Spanish disease, 15 people died in another county during the previous two days, all civil and military servants as well as the gendarmerie personnel were sick, and thus it was not possible to carry out any official activity in the region. In its reply to the Ministry of Interior, dated 17 October 1918, the Ministry of Health reported that Dr. Yusuf Izzeddin, a health inspector, was appointed to inspect the actions taken relating to the Spanish sickness that prevailed in Ankara and its vicinity and the necessary measures were taken in İskilip and its vicinity (24).

Another telegraph message sent to the Ministry of Interior by the Governor

of Ankara, notes that the disease observed in Yozgat was not typhus but the Spanish flu (25). The documents we have show that the scope of the disease was highly widespread. The prisoners in the Yozgat prison were severely affected by the disease and the number of prisoners in the prison, which in the beginning was 400, reduced to half. On 19 November 1918, the Ministry of Justice of the time reported the situation to the Ministry of Interior and requested the measures be taken. The official correspondence points out to the fact that the number of cases of the Spanish flu was reduced to zero in January 1919 and that, during the most severe phase of the disease, the highest number of involvement and death occurred in Sorgun and Kahta, where 9855 people among the total population of 44 villages, which was 10844, infected by the disease and 1160 of these were dead (26).

Another example demonstrating the extent the Ottoman territory influenced by the pandemic: appears in front of us with the 28 October 1918

dated telegraph mentioning that the Police Chief of Beirut Muhtar Bey has died due to Spanish Disease. This evidence shows us that the disease was in the vicinity of Beirut in October 1918 (Figure 2) (27).

Another finding which demonstrates the extensiveness of the Spanish flu on the Ottoman territory relates to the requirement that the German and Austrian soldiers on the Ottoman territory to leave the country in accordance with Article 19 of the Mondros Armistice Agreement. Collection of a great number of German and Austrian soldiers in Istanbul and its vicinity in a short time period created infrastructural and organizational insufficiencies such as lack of vehicles. Besides, there were many patients among the soldiers to be sent to their own countries and this caused significant problems. In its letter to the Minister of War, Abdullah Pasha, dated 23 November 1918, Liman von Sanders reports that there were 1200 patients in Haydarpaşa Grand German Hospital and, among the troops that had arrived from Syria, 80 people died due to catarrh,



Figure 2: Ottoman Empire 1798-1923 [from: <<http://www.worldstatesmen.org/Ottoman.jpg>> (12 August 2010)].

which was a result of the climatic differences between Syria and Istanbul (28). This period is probably corresponds to the second wave of the Spanish flu that started on October 1918 and the casualties that Liman Von Sanders referred to as due to catarrh, most probably might be due to Spanish flu. Once again, according to Okur (28), upon the application submitted by the Ottoman Government to the Allied Powers for the immediate dispatch of the German patients to their own country, the Armistice Commission which gathered on 30 December 1918, decided on transfer of the German patients on the Jerusalem Hospital Ship of the Italian Government through Genoa, on condition that no person contaminated with the Spanish flu be permitted on the board. Thus, a total of 1055 persons, including 62 officers, 960 rankers and 33 nurses, were dispatched from Istanbul on the ship mentioned above. The condition that, 'no person contaminated with the Spanish flu be permitted on the board' gives a fairly significant clue on the extent, rate of spread and hazardousness of the second wave of the disease.

On its issue dated 7 December 1918, the newspaper *Zaman* published an article, 'Schools and the Spanish Flu', where the Spanish flu is reported to aggravate in Istanbul. The article notes that teachers and students were unable to go to school and the Directorate of Health and the Ministry of Education were called out to give due consideration and to take measures such as suspending the schools as it was the case in the previous period. Upon this article, the relating institutions carried out official correspondence on whether suspension of the schools was necessary or not (29). The correspondence shows that upon the aggravation of the Spanish flu in October (1918), the schools were closed temporarily and were opened again on 2 November 1918. A letter dated 8 December 1918, indicates that, according to the research carried out by the Directorate of Health, there was an increase in the number of cases and deaths as well as in the number of the students who

did not attend to the classes across the city, and thus a decision was taken to immediately close down official and private schools until a further notice. The Directorate of Education of Istanbul Province issued a letter bearing the note, "Important and Urgent", which announced that the schools were closed down until a further notice and the situation was also announced through the press (30, 31). The correspondence between the Directorates of Health and Education (31 December 1918 / 1 January 1919) shows that the situation of the disease was still severe, the number of the death increased and there were approximately 400 deaths per week. Certain Armenian and Greek schools were reported to continue education despite the closure decision. The press publications of the time advocated for the implementation of quarantine measures regardless of sex and nationality and called for the immediate closure of such schools (31). Afterwards, the newspapers *Tasvir-i Efkâr*, *Sabah*, *Vakit* and *Zaman* published announcements which suggest that the number of death from the Spanish flu decreased in Istanbul and thus it was now possible to open the schools again (32).

It is worth mentioning that while the devastation of the disease was in decline in Istanbul, the disease was widespread in the Lapseki region of Çanakkale; many people died due to the fact that the central prison house was too small and did not have adequate sanitary conditions. It is also significant that the Ministries of Justice and Interior carried out a series of correspondence on the transfer of some galley convicts to other prisons in order to prevent the other prisoners from contamination (33).

Dr. Noyan (22) reports in July 1919 that, during his temporary service as the chief of the department of infectious diseases at Haydarpasha Military Hospital, there were cases of the Spanish flu among the Turkish prisoners of war brought from Egypt and among patients coming from other troops located in Istanbul. This period corresponds with the post-

third wave period. Although this third wave is generally accepted to start in January and end in May 1919, the cases of Spanish flu observed in July 1919 is evidence showing that the disease continued for a further period. Another supportive finding is the letter, dated 28 December 1919, sent by the Ministry of Interior to the Municipality and the Directorate General of Health. The letter starts with emphasizing that the Spanish flu caused many deaths in 1918 and notes that the disease still had impacts in all parts of the capital city, Istanbul, in 1919, almost all of the civil functionaries were infected by the disease, necessary measures were not taken to prevent this occasion, medications were expensive and doctor's fees were high and thus people were not able to buy medications or call doctors to their houses. The letter requests that the number of the doctors at the municipality should be increased and if necessary patients should be examined and treated free of charge by visits to their houses (34).

Another document, dated 28 December 1919, which shows that the disease was still active in 1919, a letter which states that a member of the board of directors of the Ottoman Red Crescent caught the Spanish flu and thus would not be able to continue to perform its tasks, because he had to have a rest for two or three months. The letter includes the request that necessary action be taken either to accept his resignation or to replace him with a deputy for three months (35).

Under the light of these documents, it may be suggested that the Spanish flu lasted until early 1920 in Istanbul.

Thanks to the personal observations of two major physicians of the time, we have certain amount of information on the symptoms, prognosis and complications of the Spanish flu in Istanbul, the capital of the Ottoman Empire at the time, as well as Mosul and its vicinity. However as noted by Öztürk (13), we have no collected data and exact information on the

spread of the 1918-1919 pandemic in Turkey. This is considerably due to the fact that the country was defeated and devastated during the war and that the period coincided with the early years of the War of Liberation. We have neither general statistical information, nor any data published on the basis of the numbers in military records.

In the chapter on "Influenza" in its textbook named *Infectious Diseases and Epidemiology*, Dr. Hüsameddin Şerif (36) notes that, according to the statistics of the Istanbul Municipality, the estimated number of deaths in Istanbul was 4-5 thousands in 1918. He also notes that the overall number of deaths was 33,615 in Istanbul in the same year, whereas it was 20,000 in 1917 and during the previous years of war and more than 20,000 in 1919-1920. Dr. Şerif (36) suggests that although Istanbul had a high population during these years, the disease had recurrent waves in the city and thus it would be more realistic to attribute the surplus 13,000 deaths to the flu in 1918. This would be more realistic than the statistics of the Istanbul Municipality. Since the approximate mortality rate is 2 % in the Spanish flu, if we multiply the number of deaths in Istanbul with 50, we have 650,000 - a number which suggests that half of the population in Istanbul caught the disease. According to Dr. Şerif (36), the mortality rate varied during the 1918-1919 flu pandemic. It was summer when the pandemic first started and thus it had a mild course during this season. From October to the winter, a period which corresponds to the second wave of the pandemic, the number of deaths increased everywhere and the next wave in the following spring also had a high mortality rate.

Öztürk (13) also reports that, according to the statistics of the Istanbul Municipality, the number of flu-associated deaths in the year 1918 was 6,403 in Istanbul (Table-1).

As detailed above, the first wave of the pandemic that started in April 1918 reached Istanbul in July 1918. Both newspapers and the first article pub-

lished by Dr. Akil Muhtar suggest that the disease had a benign prognosis and no complications in this wave. The introduction of the second article of Dr. Akil Muhtar is in accord with the information we have on the pandemic. The literature suggests that the first wave ends in August 1918 and the second wave starts in early October 1918. Dr. Akil Muhtar also says that the disease ceased after a certain active period (August 1918) and then recurred severely following a non active period of approximately one-month. This corresponds to early October 1918. The fact that this second wave, which caused severe complications and deaths, started simultaneously with the rest of the world might suggest that, rather than arrival of a brand new pandemic to Istanbul, it was the reactivation of a virus that had already reached Istanbul and caused sickness. The period in which Ayetullah Bey (1888-1918), one of the founders, football players and managers of Fenerbahçe Sports Club, died due to the Spanish influenza (37) was a period where the mortality rate was high and the deaths were widespread in Istanbul, and thus that period might probably be associated with the second wave. On the other hand the 1919 wave, in turn, started in January and this period is closely linked to the destiny of the Turkish Republic. As Kutay (5) quotes, Cevad Abbas, the chief military adjutant of Atatürk, gives significant information on a fact relating to the 1919 wave of the Spanish flu: "We were in preparation to depart for Samsun. Atatürk was sick for a while. He had a fairly severe sickness and we were worried if he had caught

Age	Number	Ratio
0-1	319	4.6
1-40	4289	66.9
41-↑	1795	28.6
Total	6403	100.0

Table 1: Number of flu-associated deaths according to the statistics of the Istanbul Municipality (1918) [from: Recep Öztürk, "1918-1919 Pandemisi," *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi*, 20, (1989), 479-5, 483].

"Spanish Flu", which was considered a terrible sickness at the time; finally he recovered in the house at Akaretler in Beşiktaş. Later his sickness recurred, in his house located in Sisli on a street that would later be named Halaskar Gazi" (5).

Although the 1919 wave is reported to be milder than the second wave with respect to its severity and complications (13), Dr. Hüsameddin Şerif (36) reports that the number of deaths was also high in the 1919 wave. The repeated sickness of Atatürk also conforms to the information on relapses and prolonged time of recovery given in the first article of Dr. Akil Muhtar (17). It is well known what Mustafa Kemal, who recovered from the Spanish flu did, after he landed in Samsun and what he achieved for the Turkish Nation.

On the other side, there are documents which evidence that the Spanish disease was observed at the center of Çanakkale and in Ayvacık county between March and May 1921 (38); that it later emerged in Akkarye in Mudanya (39), and although later it ended in Akkarye (40), the disease persisted for a while at the center of Çanakkale and in Ayvacık (41), and that it became milder in Ayvacık (42) while it continued at the center of Çanakkale (43). Yet, these assessments require further investigation.

Conclusion

Considering the above mentioned facts, it is possible to say that Turkey was also influenced by this pandemic. As a matter of fact, while emphasizing that the disease did not discriminate between social groups, some writers also refer to the name of the Ottoman Sultan. The disease, which made Mary Pickford, the richest person in the world, bedridden in her house in Beverly Hills, also influenced the Danish Queen Alexandrine, and Mehmed VI, the last Ottoman Sultan (1). It is reported that, among the British prisoners of war who survived the Siege of Kut and brought to Yozgat, Turkey, there were soldiers

who died of this disease, and that the weather was cold, cold as ice (1).

Another example demonstrating the significance of military records in this area is the data on the medical aspects of the WWI, edited by Macpherson, Horrocks and Beveridge (44). It is possible to find great number of data about the German, Austrian, Turkish and Bulgarian prisoner of wars in Macedonia region. These data provide details of the ration given to the prisoners of war (the Turkish prisoners of war were provided with 8oz potato and vegetables for 3oz bread, 1oz cheese for 4oz bread, 3oz dried fruit or 1.5oz jam and 1.5oz rice for 1oz olives, 1.5oz cotton seed oil for 1.5oz olive oil; where the prisoners of war and workers were given mule and horse meat instead of regular meat, 1lb regular meat was equivalent to 1 3/4lb mule or horse meat (1lb=454g) and include tables demonstrating the scales used for the calculation of the ration given to the Turkish prisoners of war (44). Similarly, it is reported that influenza was the infectious disease that prevailed

the most among the prisoners of war in the United Kingdom (44). In general, it seems like the health of the prisoners of war was protected at a satisfactory level. In 1918, following the spread of the disease throughout the country, 34 of 35 deaths was due to virulent influenza in the Kegworth Camp. Following the inauguration of the new camp in Handforth in 1914 there were 19 deaths, of which 11 were reported to be due to influenza in 1918. There is no data in these records stating if the Turkish prisoners of war were also effected by the PI or not. There is only one chapter mentioning about pellagra that appeared among the Turkish prisoners of war in Egypt. A research committee was established to investigate this issue and the committee determined that the disease existed before imprisonment. The data show that most cases were subject to systematical medical inquiries and similar symptoms existed before imprisonment. Besides military records, there are also studies analyzing the records of the disease at international level. The three main sources of country data

are as follows: 1. sources on morbidity, 2. sources on mortality, and 3. sources on population (45). Considering that the death statistics in Turkey only include the disease data of the post-1956 period, it is apparent that details on the pandemic influenza can only be obtained by a careful and in detail archive research (46). This was possible to a certain extent by the research carried out in the archives of the Red Crescent of Turkey and the Ottoman Archives of the Prime Ministry.

Considering the above detailed information and related archive documentation, it is possible to argue that the 1918-1919 influenza pandemic was significantly effective in the Ottoman Empire territory.

Acknowledgement:

We are grateful to the staff of the Kızılay (Red Crescent) Archive in Etimesgut-Ankara; and also the Ottoman Archives of the Prime Ministry in Istanbul for their kindly assistance to reach the related documents.

REFERENCES

- Collier, Richard. *The Plague of the Spanish Lady: The Influenza Pandemic of 1918-1919*. London, New York: Mac Millan, 1974, pp. 139, 200, 376.
- Patterson, K.D and G.F. Pyle. "The Geography and Mortality of the Influenza Pandemic." *Bulletin of the History of Medicine* 65 (1991): 4-21.
- Johnson, Nial P.A.S. and Juergen Mueller, "Updating the Accounts: Global Mortality of the 1918-1920 "Spanish" Influenza Pandemic." *Bulletin of the History of Medicine* 76 (2002): 105-115.
- Encyclopedia Britannica*, 1963 printing, s.v. "World War I."
- Kutay, Cemal. "Bir müstesna insanın fani hayat sahnesinden çekilişi." *Söhbetler, Cemal Kutay'n Aylık Mecmuası* 12 (1969): 24-49 [in Turkish].
- Arslan, Mustafa. "Görel Tarihi," <<http://galemezek.azbuz.com/blog/yazi/oku/500000008495529/GORELE-TARIHI>> (14 October 2009)
- Sedad Nuri. "İspanyol Nezlesi Şehrimizde." *Atı*, 14 Temmuz 1918, p. 3 [in Turkish].
- Rondopoulos, P.J. "Influenza in Greece." *JAMA*, 1919, 72, 1947.
- Letulle, M. "Influenza in Albania." *Bulletin de l'Académie de Médecine (Paris)*, 1919, 81, 58.
- Mayer, K. "Über Schutzkörpermangel bei Grippe 1918 Unter den Deutschen Trupenteilen in Kostantinopel." *Munchner Medizinische Wochenschrift* 66 (1919): 461-464 [in German].
- Weinberg, M. "Malaria und Grippe," *Beihefte zum Archiv für Schiffsunnd Tropen-Hygiene* 23, Supplement 4 (1919): 176-185.
- Weinberg, M. "Die Grippeepidemie von Oktober bis Dezember 1918 in der Türkei," *Beihefte zum Archiv für Schiffsunnd Tropen-Hygiene* 23, Supplement 4 (1919): 186-96.
- Öztürk, Recep. "1918-1919 Pandemisi." *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 20 (1989): 479-85 [in Turkish].
- "İspanyol nezlesi." *Atı*, 14 Temmuz 1918, p. 3 [in Turkish].
- "İspanyol hastalığı." *İkdam*, 18 Temmuz 1918, p. 2 [in Turkish].
- "İspanyol nezlesinin tahribatı," *İkdam*, 5 Ağustos 1918, p. 2 [in Turkish].
- (Özden), Akil Muhtar. "İstanbul'daki İspanyol nezlesi hakkında (1)." *Dar al-funun Tıbb Fakültesi Mecmuası* 3, 7 (1918): 558-9 [in Turkish].
- (Özden), Akil Muhtar. "İspanyol nezlesine dair bazı mülahazat (2)," *Dar al-funun Tıbb Fakültesi Mecmuası* 3, 7 (1918): 567-8 [in Turkish].

19. Şopler, Herman. “Morbus İberikus (İspanyol nezlesi) tesmiye idilmiş olan illetin bakteriyoloji ve teşrih-i maraziyesine dair,” Akil Muhtar (Özden) (trans.). *Dar al-funun Tıbb Fakültesi Mecmuası* 3, 7 (1918): 561-2 [in Turkish], [from M.M.W. 1918, p 873].
20. Semondos. “Bu seneki gripin teşrih-i marazisi üzerine,” Akil Muhtar (Özden) (trans.). *Dar al-funun Tıbb Fakültesi Mecmuası* 3, 7 (1918): 560 [in Turkish], [from M. M. W. 1918, p 873].
21. Dietrich. “Saha-i harbde husule gelen enfluenza üzerine müşahadat-i nesice,” H.R (trans.). *Dar al-funun Tıbb Fakültesi Mecmuası* 3, 7 (1918): 563-5 [in Turkish], [from M. M. W. No: 34, p 928]
22. Noyan, Abdülkadir. *Son Harplerde Salgın Hastalıklarla Savaşlarımız*. Ankara: Son Havadis Matbaası, 1956, pp. 86-9, 113 [in Turkish].
23. Genelkurmay Askeri Tarih ve Stratejik Etüt Başkanlığı. *Birinci Dünya Harbinde Türk Harbi, 6. Cilt, Hicaz, Asir, Yemen Cepheleri ve Libya Harekatı 1914-1918*. Ankara: Gnkur. Basımevi, 1978, p. 790 [in Turkish].
24. Başbakanlık Osmanlı Arşivi (BOA), DH. İ. UM., Dosya no: 19-03, Vesika no: 1-7, 13 M 1337 [in Turkish].
25. BOA, DH. MB. HPS-M., Dosya no: 35, Vesika no: 71, 23 M 1337 [in Turkish].
26. BOA, DH.MB.HPS., Dosya no: 79, Vesika no: 27, 24 Ra 1337 [in Turkish].
27. BOA, DH.EUM.KLH., Dosya no: 5, Vesika no: 150, 22 M 1337 [in Turkish].
28. Okur, Mehmet. “Mondros Mütarekesi Sonrasında Osmanlı Devleti’nde Bulunan Alman ve Avusturya Vatandaşlarının Ülkelerine Gönderilme Meselesi.” *Atatürk Araştırma Merkezi Dergisi* 20 (2004): 705-26 [in Turkish].
29. BOA, MF. MKT. Dosya no: 1236, Gömlek sıra no: 89, 3 Ra 1337 [in Turkish].
30. BOA, MF. MKT., Dosya no: 1236, Gömlek no: 77, 5 Ra 1337 [in Turkish].
31. BOA, MF. MKT., Dosya no: 1229, Gömlek no: 45, 24 Za 1335 [in Turkish].
32. BOA, MF. MKT., Dosya no: 1237, Gömlek no: 20, 6 R 1337 [in Turkish]
33. BOA, DH. MB.HPS., Dosya no: 107, Gömlek no: 28, 29 S 1338 [in Turkish].
34. BOA, DH.UMVM., Dosya no: 96, Vesika no: 25, 11 Ca 1338 [in Turkish].
35. Kızılay Arşivi (KA), Kutu no: 216, Belge no: 13, 28 Ke 1335 [in Turkish].
36. Hüsameddin Şerif. *Emraz-ı Entaniyye ve Epidemiyoloji*. İstanbul: Şirket-i Mürettebiye Matbaası, 1927, pp. 340-4 [in Turkish].
37. *Tercüman Spor Ansiklopedisi*, 1st ed., s.v. “Ayetullah Bey.”
38. BOA, DH. EUM. AYŞ., Dosya no: 52, Vesika no: 18, 10 B 1339 [in Turkish].
39. BOA, DH. EUM. AYŞ., Dosya no: 52, Vesika no: 29, 17 B 1339 [in Turkish].
40. BOA, DH. EUM. AYŞ., Dosya no: 52, Vesika no: 41, 23 B 1339 [in Turkish].
41. BOA, DH. EUM. AYŞ., Dosya no: 53, Vesika no: 2, 2 Ş 1339 [in Turkish].
42. BOA, DH. EUM. AYŞ., Dosya no: 53, Vesika no: 49, 29 Ş 1339 [in Turkish].
43. BOA, DH. EUM. AYŞ., Dosya no: 53, Vesika no: 32. 14 Ş 1339 [in Turkish].
44. Macpherson, W.G., W.H. Horrocks and W.W.O. Beveridge, eds. *History of the Great War: Medical services, hygiene of the war*, vol. II. London, 1923, pp. 133-56.
45. Cliff, Andrew, Peter Hagggett and Matthew Smallman-Raynor. *Deciphering Global Epidemics: Analytical Approaches to the Disease Records of World Cities, 1888-1912*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998, pp. 414-5.
46. Alderson, Michael R. *International Mortality Statistics*. London: MacMillan, 1981, pp. 113, 477, 509

Effects of glucosamine on LPS/IFN- γ induced RAW 264.7 macrophage apoptosis *

Glukozaminin LPS/IFN- γ ile İndüklenen RAW 264.7 Makrofaj Apoptozu Üzerine Etkileri

Arzu Zeynep Karabay¹, Aslı Koç¹, Tülin Özkan², Asuman Sunguroğlu², Fügen Aktan¹, Zeliha Büyükbingöl¹

¹ Department of Biochemistry, Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara, Turkey
² Department of Medical Biology, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

* Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından 1105240 proje numarası ile desteklenmiştir.

Aim: Apoptosis is a genetically programmed cell death mechanism which plays important roles in normal physiology such as tissue homeostasis regulation and pathophysiology of various diseases. iNOS enzyme activation and nitric oxide synthesis in various cell types as a defense mechanism against microbial and viral pathogens plays an important role in inflammatory and immune pathologies such as atherosclerosis, rheumatoid arthritis, diabetes, septic shock, multiple sclerosis and highly uncontrolled production of nitric oxide leads to cell death. Recently, glucosamine which is acclaimed to be beneficial for inflammatory disorders such as osteoarthritis is widely used clinically. There is limited information regarding the effect mechanisms of glucosamine on apoptosis of mainly immune cells, macrophages. In this study, effects of different concentrations of glucosamine were tested on LPS/IFN γ activated RAW 264.7 macrophages.

Materials and methods: RAW 264.7 macrophage cell line was treated with or without glucosamine before LPS/IFN γ stimulation. Nitrite levels, cell viability, caspase-3 activity, mitochondria membrane potential and flow cytometric analysis with Annexin V-PI cell staining was performed.

Results and discussion: Glucosamine inhibited nitrite levels, increased mitochondrial membrane potential, decreased caspase-3 enzyme activity significantly ($p < 0.05$) and exhibited antiapoptotic effects. As the NO inhibitor effect of glucosamine on activated cells is not potent, the antiapoptotic effects of glucosamine is partly nitric oxide dependent and nitric oxide independent pathways are also thought to be responsible. In this regard, further elaborate studies are needed to clarify the effects of glucosamine on specific signaling pathways.

Key Words: *Apoptosis, glucosamine, nitric oxide, macrophage.*

Amaç: Apoptoz, doku homeostazisinin düzenlenmesi gibi normal fizyolojide ve çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynayan genetik olarak programlanmış bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Çeşitli hücre tiplerinde mikrobiyal ve viral patojenlere karşı bir savunma mekanizması olarak ortaya çıkan iNOS enzim aktivasyonu ve nitrik oksit sentezi, ateroskleroz, romatoid artrit, diyabet, septik şok, multipl sklerozis gibi inflamatuvar ve immün patolojilerde önemli rol oynamakta, kontrolsüz yüksek düzeydeki nitrik oksit üretimi hücre ölümüne yol açmaktadır. Yakın zamanda, osteoartrit gibi inflamatuvar bozukluklar için yararlı olduğu iddia edilen glukozamin günümüzde klinik olarak kullanılmaktadır. Glukozaminin, başlıca immün sistem hücreleri olan makrofajların apoptozu üzerine olan etki mekanizması hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmada, farklı konsantrasyonlardaki glukozaminin, LPS/IFN γ ile aktive edilmiş RAW 264.7 makrofajlar üzerindeki etkileri belirlenmiştir.

Materyal ve metod: RAW 264.7 makrofaj hücre serisi, LPS/IFN γ ile uyarım öncesinde glukozamin varlığında ve yokluğunda kültür edildi. Nitrit düzeyleri, hücre canlılığı, kaspaz-3 aktivitesi, mitokondri membran potansiyeli tayini ve Annexin V-PI hücre boyaması ile akım sitometrik analizler gerçekleştirilmiştir.

Sonuçlar ve tartışma: Glukozaminin, nitrit düzeylerini inhibe ettiği, mitokondri membran potansiyelini artırdığı, kaspaz-3 enzim aktivitesini azalttığı ve anlamlı olarak antiapoptotik etkiler sergilediği ($p < 0.05$) belirlenmiştir. Glukozaminin güçlü bir nitrik oksit inhibitör etkisi sergilemediğinden antiapoptotik etkilerinin kısmen nitrik oksit bağımlı olduğu, ancak bu etkilerinde nitrik oksit bağımsız yolların da sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, glukozaminin spesifik sinyal yolları üzerindeki etkilerini aydınlatmak üzere daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: *Apoptoz, glukozamin, nitrik oksit, makrofaj*

Received: 20.03.2012 • Accepted: 05.06.2012

Corresponding author
Dr. Arzu Zeynep Karabay
Ankara University Faculty of Pharmacy, Department of
Biochemistry
Phone : +90 312 203 30 59 GSM : 0 544 725 86 56
Fax : 0 312 213 10 81
E-mail : zeynepkarabay@yahoo.com

Apoptosis is a programmed cell death mechanism which is important for tissue remodelling, organ size control, normal embryonic development and homeostasis of multicellular organisms (1, 2). One of the pathways leading to apoptosis is intrinsic pathway which is activated with direct or indirect action of death signals on the mitochondria and subsequent release of proapoptotic proteins from mitochondrial intermembrane space (3). Among various stimulants of apoptosis via intrinsic pathway is nitric oxide which is an important cellular messenger molecule involved in many physiological and pathological processes (4). Nitric oxide is synthesised by nitric oxide synthase enzyme family which contains isozymes eNOS, nNOS and iNOS. iNOS is responsible for high levels of nitric oxide production as a defense to various pathogen agents and therefore an important participant of immune system (5). On the other hand, macrophages are the primary cells of the immune system which synthesise NO as a result of iNOS activation after exposure to foreign agents (6, 7). Macrophages are activated with bacterial endotoxin lipopolysaccharide and cytokine IFN- γ which constitutes the classical activation model (8, 9, 10). NO dependent death of murine peritoneal macrophages have shown to be mediated by apoptosis (11). Nitric oxide dependent apoptosis of activated macrophages occurs via loss of mitochondrial membrane potential, cytochrome c release from mitochondria (12), stimulation of p53 expression (13) and accumulation of pro-apoptotic Bcl-2 family members (14). Subsequently, PARP cleavage occurs as a sign of caspase activation (15). High levels of nitric oxide synthesized by iNOS can effect surrounding tissues, playing cytotoxic roles at septic shock and various autoimmune diseases (16, 17). Abnormal or chronic macrophage activation contributes to pathogenesis of various diseases including arthritis, atherosclerosis and insulin resistance which are closely

related to disordered inflammatory regulation (18) and excessive and long time production of pro-inflammatory mediators may be detrimental to host cells (19). Therefore, developing treatment options by manipulating life spans of immune system cells for controlling inflammation has gained importance. In recent years, natural or chemically synthesized diet supplements have been widely used for prevention or treatment of diseases. Among these supplements is glucosamine which is acclaimed to be beneficial for osteoarthritis treatment (20). Glucosamine, which serves as an important precursor for biosynthesis of connective tissue macromolecules is a naturally produced hexosamine sugar in humans (21). Among various studies examining the biochemical action mechanism of glucosamine, researchers postulated that different forms of glucosamine inhibited COX-2 and iNOS expression in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages (22, 23) and therefore can be used as an anti-inflammatory agent. In another study it was found that NO production in mouse peritoneal macrophages was significantly augmented by glucosamine treatment and glucosamine exerted immunostimulating properties (24). Glucosamine has been tested for its effects on apoptosis and shown to induce apoptosis in different cancer cell lines (25, 26, 27) whereas it exhibited protection against ischemia-perfusion injury in cardiomyocytes (28) and impact induced cell death in chondrocytes (29). These literatures indicate that glucosamine may promote or inhibit cell viability depending on cell type and the active specific biochemical pathway. There is limited research regarding the effects of glucosamine on apoptosis of macrophages which are the principle immune cells. Since glucosamine has been widely used for treatment of arthritic conditions characterised with chronic inflammation, it is important to identify its effects on apoptotic behaviour of macrophages. Therefore, in this study, effects of

glucosamine on LPS/IFN- γ induced RAW 264.7 macrophage apoptosis was investigated.

MATERIALS AND METHODS

Chemicals

RPMI-1640 medium was from Sigma, L-glutamine, penicilin-streptomycin was obtained from PAA, N-(1 naphthyl) ethylenediamidedihydrochloride, bovine serum albumin (BSA), Annexin V-FITC, propidium iodide, phosphate-buffered saline (PBS), glucosamine hydrochloride, 4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) dimethyl sulfoxide (DMSO), Giemsa-Accustain, glucosamine hydrochloride, LPS (E. Coli) were obtained from Sigma; IFN- γ was obtained from R&D, Rhodamine 123 and Caspase-3 substrate Ac-DEVD-AMC were obtained from Alexis Biochemicals, bradford reagent was obtained from Bio-Rad.

Cell culture

RAW 264.7 macrophage cell line (a gift from Beatriz de Las Heras-University Complutense-Madrid) was cultured in RPMI-1640 medium containing 10% heat inactivated fetal bovine serum and antibiotics (100 U/ml penicilin and 100 μ g/ml streptomycin) at 37 °C in an atmosphere of 5% CO₂. Cells were seeded to 96 well plates and 6 well plates for 3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay, nitrite assay, Rh123 assay, caspase enzyme activity assay and Annexin V-PI staining with flow cytometry.

Nitrite assay

Nitrite production in the medium was measured with colorimetric Griess assay. Principle of Griess assay is conversion of sulfanilic acid to a diazonium salt with nitrite under acidic conditions and coupling of this diazonium salt to N-(1 naphthyl) ethylenediamide dihydrochloride to form an azo dye which can be measured spectrophotometrically. RAW 264.7 macrophages were seeded to 96 and/or 6-well plates for one night incubation, the next day fresh medium was added and cells

were treated with glucosamine for one hour and then stimulated with LPS (10 ng/ml)/IFN γ (1 ng/ml). Medium was mixed with an equal volume of Griess reagent [0.1% N-(1 naphthyl) ethylenediamide dihydrochloride, 1% sulfanilamide in 5% phosphoric acid] and absorbance was measured spectrophotometrically (Molecular Devices Spectra-max Gemini). Nitrite concentrations were determined by absorbance of standard sodium nitrite solutions at 550 nm (30).

Cell viability assay

MTT assay was used for determination of cell viability. Briefly cells were seeded to 96 and/or 6-well plates for overnight incubation. The next day medium was aspirated, fresh medium and different concentrations of glucosamine was added 1 hour before stimulation with LPS (10 ng/ml)/IFN γ (1 ng/ml). Cells without glucosamine treatment was used as control group. After incubation period, MTT (0.5 mg/ml) was added to medium and incubated at 37 °C for 1 hour, then culture medium was removed and DMSO was added to solubilize formazan crystals. Absorbance at 690 nm was measured with spectrophotometry and the color intensity was used as an implication of cell viability (31).

Flow cytometric analysis for apoptosis

Annexin V-PI staining was used as a biochemical marker of apoptosis. After treatment of cells with chemicals as explained above, cells were washed twice with PBS, pH 7.4, washed with binding buffer and resuspended in binding buffer containing PI and Annexin V-FITC. Cells were incubated in the dark at room temperature for 15 min and then analyzed with flow cytometry (Accuri. C6) according to the suppliers instructions (BD Biosciences).

Caspase-3 activity assay

After treatments, cells were lysed with lysis buffer cocktail and specific caspase-3 activity was spectrofluorometrically (Perkin-Elmer LC 55) determined in cytosolic protein extracts using a specific substrate (Ac-DEVD-AMC) according to the supplier's instructions (Alexis Biochemicals).

Mitochondria membrane potential

Rh 123 was used to determine mitochondrial potential. After treatment of cells with chemicals as indicated above, cells were washed with PBS two times and incubated Rh123 for 15 minutes before

measuring fluorescence intensity at Ex:495 Em:525 with a spectrofluorometer(32).

Morphological investigations

Cells were grown in 6-well plates. After adhesion overnight, cells were treated and stimulated according to experimental protocols, scraped off the culture plates, followed by washing with PBS two times and fixation with 1:5 volume of acetic acid/methanol. Cells were then soaked into 1:20 diluted Giemsa solution for 15 minutes and then washed with distilled water and visualised under a light microscope (Leica DM IL LED).

RESULTS

Effects of glucosamine on nitrite production and cell viability in unstimulated macrophages:

Effects of glucosamine on cell viability in unstimulated RAW 264.7 macrophages was examined and it was found that glucosamine concentrations higher than 4 mM was cytotoxic for RAW 264.7 macrophages ($p < 0.05$) (Figure 1).

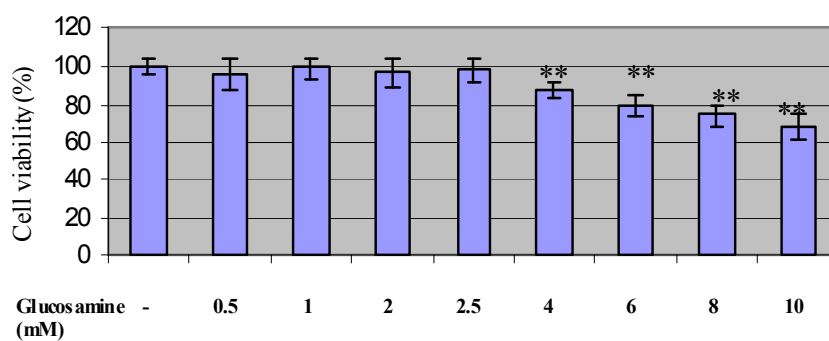


Figure 1: Effect of glucosamine on cell viability in RAW 264.7 macrophages. (**): $p < 0.05$ versus cells not treated with glucosamine.

Nitrite concentrations were increased with glucosamine concentrations higher than 5 mM (Figure 2) and therefore a concentration range less than 4 mM which is non-toxic and does not induce an NO production was chosen for treatment of LPS/IFN γ stimulated RAW 264.7 macrophages.

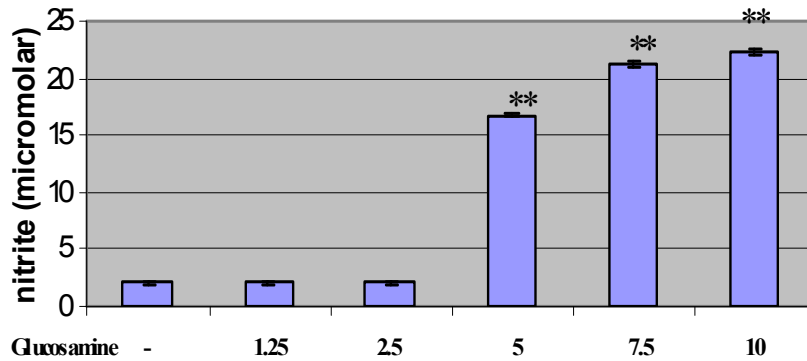


Figure 2: Effect of glucosamine on nitrite levels in RAW 264.7 macrophages. (**): $p < 0.05$ versus cells not treated with glucosamine.

Effects of glucosamine on nitrite production and cell viability in LPS/IFN γ stimulated macrophages:

We found a massive NO production in macrophages after 24 hours of incubation with LPS/IFN γ . 1 h pre-incubation with glucosamine upon activation decreased NO levels of LPS/IFN γ activated macrophages dose dependently (Figure 3) ($p < 0.05$).

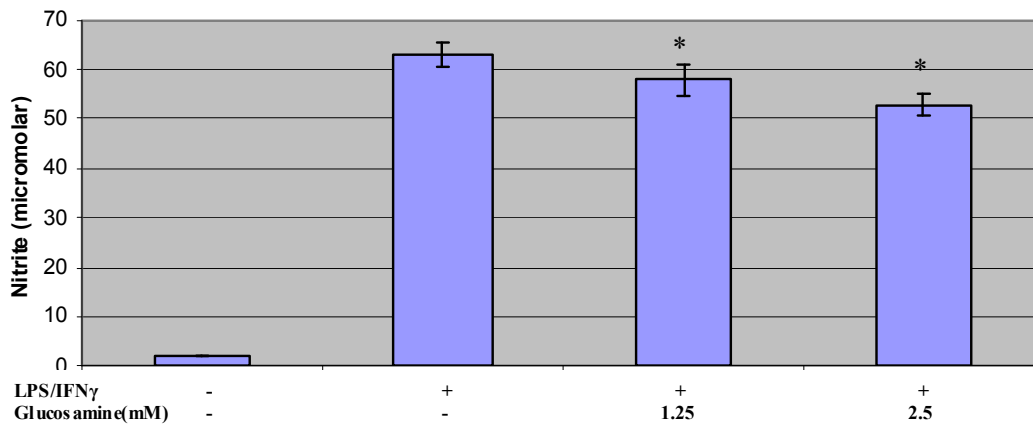


Figure 3: Effect of glucosamine on nitrite levels in RAW 264.7 macrophages. (*): $p < 0.05$ versus LPS/IFN- γ treated macrophages.

Besides its inhibitor effects on NO production glucosamine inhibited the decrease in cell viability caused by LPS/IFN γ treatment (Figure 4) ($p < 0.05$).

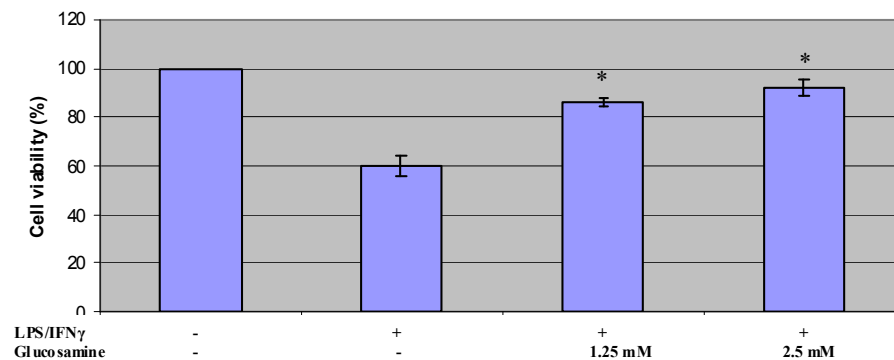


Figure 4: Effect of glucosamine on cell viability in macrophages. (*): $p < 0.05$ versus LPS/IFN- γ treated macrophages.

Morphological assessment of stimulated macrophages:

Apoptotic morphology was observed in LPS/IFN γ activated macrophages and glucosamine treatment partially decreased the apoptotic morphology of activated cells (Figure 5).

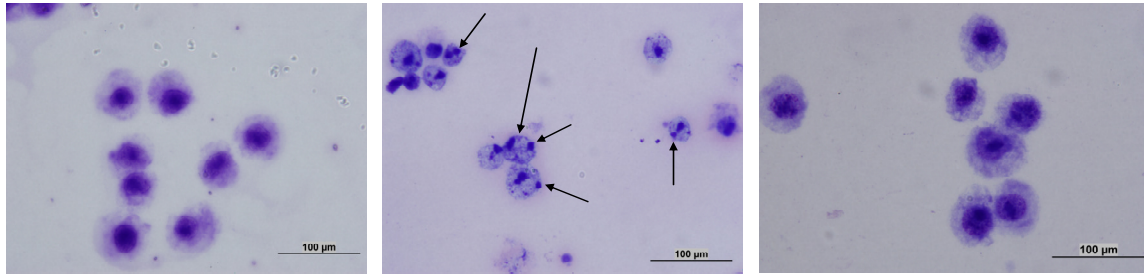


Figure 5: (a) RAW 264.7 macrophages without stimulation. (b) LPS/IFN γ stimulated RAW 264.7 macrophages. (c) RAW 264.7 macrophages treated with 2.5 mM glucosamine before LPS/IFN γ stimulation.

Flow cytometry for analysis of apoptosis:

We found that LPS/IFN γ treatment significantly increased number of Annexin V-FITC stained cells and number of apoptotic cells significantly ($p < 0.05$) decreased with glucosamine treatment (Figure 6).

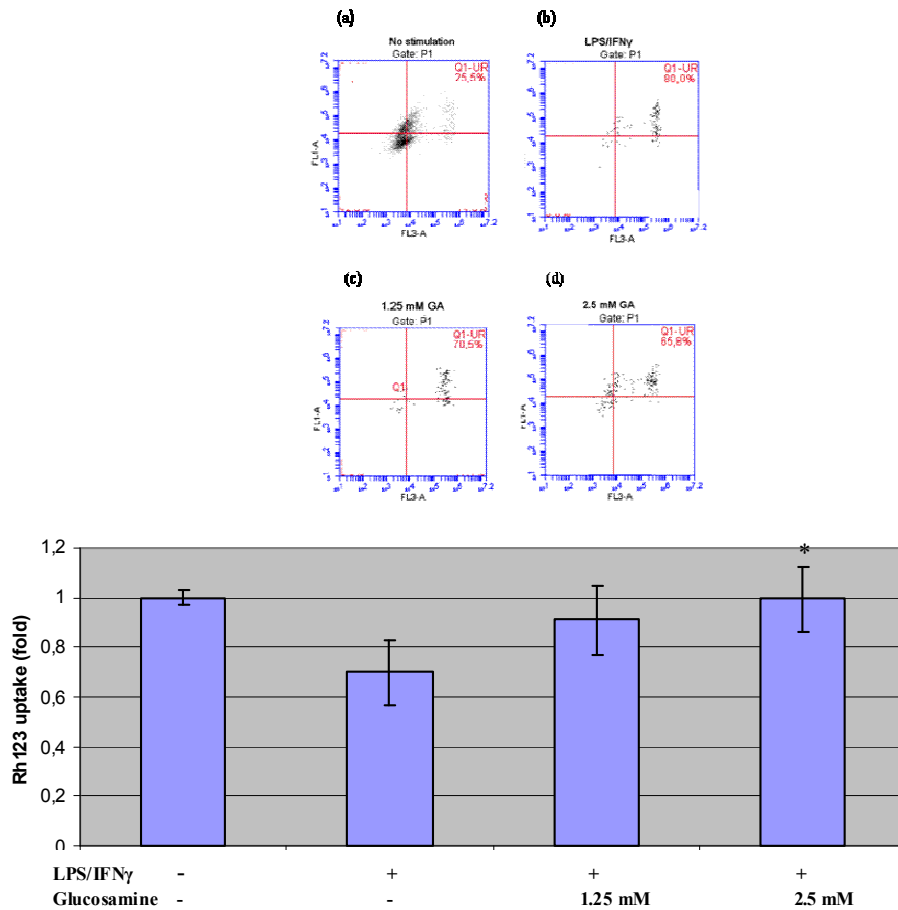


Figure 6 (a) Cells without stimulation, (b) Cells stimulated with LPS/IFN γ for 24 hours, Cells were pretreated with 1.25 mM (c) or 2.5 mM (d) for 1 hour and then stimulated with LPS/IFN γ for 24 hours. Each figure was chosen as a representative of at least three different experiments. Bar graph shows % mean of late apoptotic cells for each group. (*): $p < 0.05$ versus LPS/IFN γ treated group.

Rb123 staining for mitochondria membrane potential:

It is found that LPS/IFN γ treatment deteriorated mitochondrial permeability of macrophages and glucosamine (2.5 mM) treatment restored mitochondrial membrane potential (Figure 7).

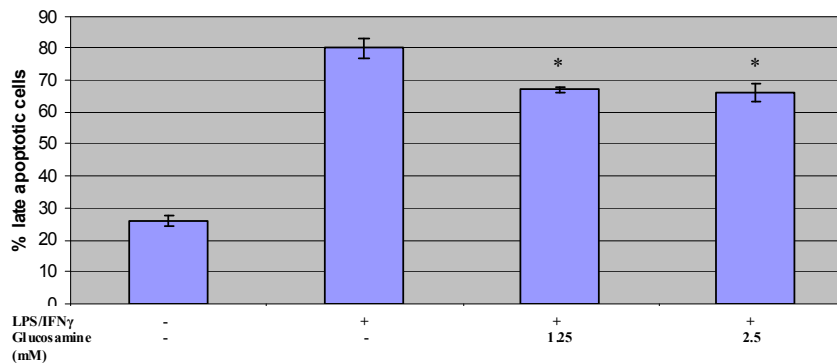


Figure 7: Effect of glucosamine on mitochondrial membrane potential. Rh123 uptake of unstimulated cells was estimated as 1 fold and other groups were determined according to unstimulated cells (*): $p < 0.05$ versus LPS/IFN γ treated group.

Effect of glucosamine on caspase-3 activity:

After 1 h pre-treatment with or without glucosamine and 24 hours of stimulation with LPS/IFN γ we found that caspase-3 activity was significantly higher in LPS/IFN γ compared to unstimulated cells. Glucosamine treatment significantly decreased caspase-3 activity of stimulated cells (Figure 8).

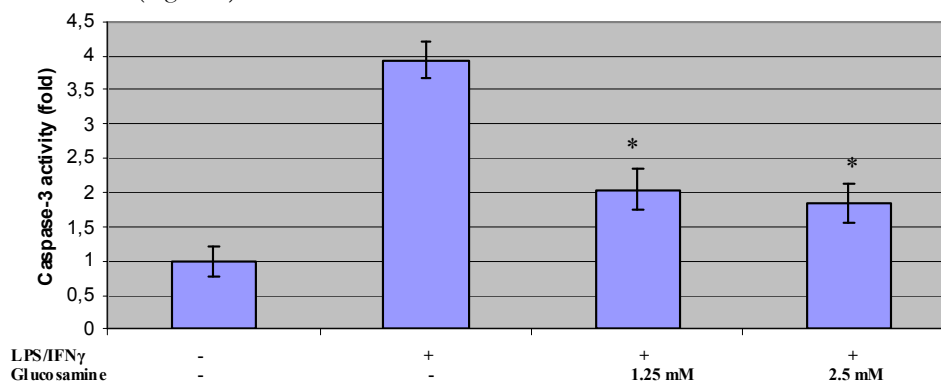


Figure 8: Effect of glucosamine on caspase-3 activity in RAW 264.7 macrophages. Caspase-3 activity of unstimulated cells was estimated as 1 fold and other groups were determined according to unstimulated cells. (*): $p < 0.05$ versus LPS/IFN γ treated group.

Statistical analysis

Results were expressed as means \pm standard deviation (SD) from at least three independent experiments. Statistical analysis was performed using one-way analysis of variance. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

DISCUSSION

Apoptosis is an essential process which plays important roles in development and tissue homeostasis of multicellular organisms (1, 2). Apoptosis regulation disorders are

closely related to different pathologies including cancer, diabetes, cardiovascular and inflammatory diseases. Apoptotic pathways vary according to stimulus and cell type and manipulating apoptotic pathways might be a treatment option for different pathologies especially those which are linked with chronic inflammation (33, 34). Among stimulants of apoptosis is nitric oxide which plays important roles in various inflammatory pathologies (35, 36). Macrophages, one of the main immun system cells produce various biological mediators including nitric oxide as a defense mechanism against

pathogens. Upon activation with LPS/IFN- γ , RAW 264.7 macrophages undergo nitric oxide dependent apoptosis. It has been shown that inhibitors of iNOS enzyme and/or nitric oxide scavengers might be beneficial for disorders related with excess NO production, block cell damage and cell death (37, 38) and improve the outcome in sepsis (39). Therefore, in this study we explored the effects of glucosamine on NO-dependent apoptosis of RAW 264.7 macrophages which has presented an apoptotic model for nitrosative stress.

In order to identify the effects of glucosamine on LPS/IFN- γ stimulated macrophages, first we treated macrophages with only glucosamine to show its effects on basal NO levels and cell viability. We interestingly found that glucosamine increased NO levels and diminished cell viability in unstimulated macrophages at 4 mM and higher concentrations. This finding implied that glucosamine could induce immune function of macrophages. As inhibition of iNOS and NO production is a treatment strategy for various inflammatory pathologies, excess NO production may have detrimental and cytotoxic effects to macrophages themselves and surrounding tissues. Therefore concentration of glucosamine used is critically important and NO inducing effect of glucosamine should be considered carefully.

It was shown that NO dependent apoptosis in LPS/IFN- γ activated macrophages is characterised with up-regulation of p53, bax activation, mitochondria depolarisation, cytochrome c release and caspase activation (40, 34, 41, 42). In our study, we found consistent findings

to those literatures and showed that RAW 264.7 macrophages exhibited apoptotic morphology, increased caspase-3 activity, diminished mitochondria membrane potential and increased staining with Annexin V/propidium iodide after stimulation with LPS/IFN γ for 24 hours. Next, we examined the effects of glucosamine on apoptosis in this model. We found that glucosamine inhibited NO production in activated macrophages in a dose dependent manner. Cell viability significantly decreased with a massive NO production in LPS/IFN γ treated cells and glucosamine treatment increased cell viability in stimulated macrophages significantly. After identification of these findings, we examined the mechanism of viability boosting effects of glucosamine on macrophages. We found that glucosamine treatment restored the impairment in mitochondria membrane potential and decreased caspase-3 activity which are hallmarks of apoptosis. Glucosamine treatment also decreased Annexin V-FITC/Propidium iodide stained cell population as a marker of late

apoptosis. Glucosamine was shown to suppress proliferation and induce cell death in DU145 prostate cancer line (26), decrease cell viability in HepG2 hepatocyte cell line (43) or contrarily inhibit cardiomyocyte death by decreasing mitochondrial depolarisation (28) and decrease impact induced chondrocyte apoptosis (29). These literatures indicate that glucosamine may promote or inhibit cell viability depending on cell type and specific active biochemical pathway. In our study, glucosamine reversed the apoptosis of RAW 264.7 macrophages which are under nitrosative stress and therefore could be used for disorders related with excess NO-production and related cell death. We think that the antiapoptotic effects of glucosamine are partially mediated by its inhibitory action on NO production. It should also be noted that since glucosamine only partially inhibited NO production, there might be other pathways responsible for the diminishment in apoptosis by glucosamine.

REFERENCES

1. Kerr J F, Wyllie A H. and Currie A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; **26**, 239-257.
2. Golstein P, Ojcius DM and Young JD. Cell death mechanisms and the immune system *Immunol Rev* 1991; **121**, 29/65.
3. Orrenius S, Nicotera P Zhivotovsky B. Cell death mechanisms and their implications in toxicology. *Toxicol Sci* 2011; **119**:3-19.
4. Dimmeler S, Zeiher AM. Nitric oxide and apoptosis: another paradigm for the double-edged role of nitric oxide. *Nitric Oxide* 1997; **1**:275-81.
5. Snyder SH, Bredt DS. Biological roles of nitric oxide. *Sci Am* 1992; **266**:68-71, 74-7.
6. Simmons ML, Murphy S. Induction of nitric oxide synthase in glial cells. *J Neurochem* 1992; **59**:897-905.
7. Magalhaes CR, Socodato RE, Paes-de-Carvalho R. Nitric oxide regulates the proliferation of chick embryo retina cells by a cyclic GMP-independent mechanism. *Int J Dev Neurosci* 2006; **24**:53-60.
8. Gordon, S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003; **3**:23-35.
9. Dalton DK, Pitts-Meek S, Keshav S, Figar IS, Bradley A, Stewart TA. Multiple defects of immune cell function in mice with disrupted interferon-gamma genes. *Science* 1993; **259**:1739-42.
10. Ehrt S, Schnappinger D, Bekiranov S, Drenkow J, Shi S, Gingeras T.R, Gaasterland T, Schoolnik G, Nathan C. Reprogramming of the macrophage transcriptome in response to interferon-gamma and Mycobacterium tuberculosis: signaling roles of nitric oxide synthase-2 and phagocyte oxidase. *J Exp Med* 2001; **194**:1123-40.
11. Albina JE, Cui S, Mateo RB, Reichner JS. Nitric oxide-mediated apoptosis in murine peritoneal macrophages. *J Immunol* 1993; **150**:5080-5.
12. Hortelano S, Alvarez AM, Bosca L. Nitric oxide induces tyrosine nitration and release of cytochrome c preceding an increase of mitochondrial transmembrane potential in macrophages. *FASEB J* 1999; **13**:2311-7.
13. Brockhaus F, Brüne B. p53 accumulation in apoptotic macrophages is an energy demanding process that precedes cytochrome c release in response to nitric oxide. *Oncogene* 1999; **11**; 18:6403-10.

14. Lei K, Nimnual A, Zong WX, Kennedy NJ, Flavell RA, Thompson CB, Bar-Sagi D, Davis RJ. The Bax subfamily of Bcl2-related proteins is essential for apoptotic signal transduction by c-Jun NH(2)-terminal kinase. *Mol Cell Biol* 2002; **22**:4929-42.
15. Messmer UK, Reimer DM, Reed JC, Brüne B. Nitric oxide induced poly(ADP-ribose) polymerase cleavage in RAW 264.7 macrophage apoptosis is blocked by Bcl-2. *FEBS Lett* 1996; **15**:384:162-6.
16. Moncada S. The L-arginine: nitric oxide pathway, cellular transduction and immunological roles. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 1993; **28**:97-9.
17. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; **6**:3051-64.
18. Odegaard JI, Ricardo-Gonzales RR, Red Eagle A, Vats D, Morel CR, Goforth MH, Subramanian V, Mukundan L, Ferrante AW, Chawla A. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPARdelta ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab* 2008; **7**:496-507.
19. Alexander WS, Hilton DJ. The role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins in regulation of the immune response. *Annu Rev Immunol* 2004; **22**:503-29.
20. Block JA, Oegema TR, Sandy JD, Plaas A. The effects of oral glucosamine on joint health: is a change in research approach needed? *Osteoarthritis Cartilage* 2010; **18**:5-11.
21. Miller KL, Clegg DO. Glucosamine and chondroitin sulfate. *Rheum Dis Clin North Am* 2011; **7**:103-18.
22. Rafi MM, Yadav PN, Rossi AO. Glucosamine inhibits LPS-induced COX-2 and iNOS expression in mouse macrophage cells (RAW 264.7) by inhibition of p38-MAP kinase and transcription factor NF-kappaB. *Mol Nutr Food Res* 2007; **2051**:587-93.
23. Rajapakse N, Kim MM, Mendis E, Kim SK. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells by carboxybutyrylated glucosamine takes place via down-regulation of mitogen-activated protein kinase-mediated nuclear factor-kappaB signaling. *Immunology* 2008; **123**:348-57.
24. Yan Y, Wanshun L, Baoqin H, Changhong W, Chenwei F, Bing L, Liehuan C. The antioxidative and immunostimulating properties of D-glucosamine. *Int Immunopharmacol* 2007; **7**:29-35.
25. Wang Z, Liang R, Huang GS, Piao Y, Zhang YQ, Wang AQ, Dong BX, Feng JL, Yang GR, Guo Y. Glucosamine sulfate-induced apoptosis in chronic myelogenous leukemia K562 cells is associated with translocation of cathepsin D and downregulation of Bcl-xL. *Apoptosis* 2006; **11**:1851-60.
26. Chesnokov V, Sun C, Itakura K. Glucosamine suppresses proliferation of human prostate carcinoma DU145 cells through inhibition of STAT3 signaling. *Cancer Cell International* 2009; **9**:25.
27. Zhang L, Liu WS, Han BQ, Peng YF, Wang DF. Antitumor activities of D-glucosamine and its derivatives. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006; **7**:608-14.
28. Huser CA, Davies ME. Effect of a glucosamine derivative on impact-induced chondrocyte apoptosis in vitro. A preliminary report. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; **16**:125-8.
29. Champattanachai V, Marchase RB, Chatham JC. Glucosamine protects neonatal cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury via increased protein-associated O-GlcNAc. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; **292**:C178-87.
30. Choi HJ, Kang OH, Park PS, Chae HS, Oh YC, Lee YS, Choi JG, Lee GH, Kweon OH, Kwon DY. Mume Fructus water extract inhibits pro-inflammatory mediators in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *J Med Food* 2007; **10**:460-6.
31. Mossman B T. In vitro approaches for determining mechanisms of toxicity and carcinogenicity by asbestos in the gastrointestinal and respiratory tracts. *Environ Health Perspect* 1983; **53** : 155 – 161.
32. Yang YM, Liu GT. Damaging effect of cigarette smoke extract on primary cultured human umbilical vein endothelial cells and its mechanism. *Biomed Environ Sci* 2004; **17**:121-34.
33. Ward C, Dransfield I, Chilvers ER, Haslett C, Rossi AG. Pharmacological manipulation of granulocyte apoptosis: potential therapeutic targets. *Trends Pharmacol Sci* 1999; **20**:503-9.
34. Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, Rossi AG. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2004; **3**:401-16.
35. Messmer UK, Brüne B. Nitric oxide (NO) in apoptotic versus necrotic RAW 264.7 macrophage cell death: the role of NO-donor exposure, NAD+ content, and p53 accumulation. *Arch Biochem Biophys* 1996; **327**:1-10.
36. Borutaite V, Brown GC. Nitric oxide induces apoptosis via hydrogen peroxide, but necrosis via energy and thiol depletion. *Free Radic Biol Med* 2003; **1**; 35:1457-68.
37. De Las Heras B, Hortelano S, Girón N, Bermejo P, Rodríguez B, Bosca L. Kaurane diterpenes protect against apoptosis and inhibition of phagocytosis in activated macrophages. *Br J Pharmacol* 2007; **152**:249-55.
38. Tsi CJ, Chao Y, Chen CW, Lin WW. Aurintricarboxylic acid protects against cell death caused by lipopolysaccharide in macrophages by decreasing inducible nitric-oxide synthase induction via IkkappaB kinase, extracellular signal-regulated kinase, and p38 mitogen-activated protein kinase inhibition. *Mol Pharmacol* 2002; **62**:90-101.
39. Jean-Baptiste EJ. Cellular mechanisms in sepsis. *Intensive Care Med* 2007; **22**:63-72.
40. Calmels S, Hainaut P, Ohshima H. Nitric oxide induces conformational and functional modifications of wild-type p53 tumor suppressor protein. *Cancer Res* 1997; **57**:3365-9.
41. Messmer UK, Reimer DM, Reed JC, Brüne B. Nitric oxide induced poly(ADP-ribose) polymerase cleavage in RAW 264.7 macrophage apoptosis is blocked by Bcl-2. *FEBS Lett* 1996; **15**:384:162-6.
42. Hortelano, S., Alvarez, A.M, Bosca, L. Nitric oxide induces tyrosine nitration and release of cytochrome c preceding an increase of mitochondrial transmembrane potential in macrophages. *FASEB J* 1999; **13**:2311-7.
43. Haas, M.J., Wong, N.C., Mooradian, A.D. Effect of glucosamine on apolipoprotein AI mRNA stabilization and expression in HepG2 cells. *Metabolism* 2004; **53**:766-7

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Ölüm ve Ölümcül Hastadan Kaçınıcı Tutum Düzeyleri*

Abstaining From Death and Dying Patient Attitude Levels in Medical Students of Ankara University School of Medicine

Mustafa Volkan Kavas¹, Derya Öztuna², Nuriye Nurtaç Çelebi³, Hazal Selvi³, Damla Sayar³, Alican Akaslan³

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bu çalışma, 2010-2011 eğitim-öğretim yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 3 "Araştırma Planlama Yürütme" dersi kapsamında gerçekleştirilmiştir.
¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı
² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı
³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 3 öğrencileri

Amaç: Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) öğrencilerinin "ölüm ve ölümcül hastadan kaçınıcı tutum düzeyleri"nin ölçülmesi amaçlanmıştır. Elde edilen veriler zemininde, AÜTF'de yürütülmekte olan mesleki eğitimin "ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım" açısından etkisi tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kesitsel bir araştırma olup, 2010-2011 akademik yılında AÜTF'de eğitim görmekte olan Dönem 1, 3, 5 ve 6 öğrencileri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Gereç olarak "Ölüm ve Ölümcül Hastaya Yaklaşım Tutum Ölçeği" (ÖÖHYTÖ) kullanılmıştır. Çalışmada, tıp fakültesi öğrencilerinin, "ölümcül hasta ve yakınları ile iletişim güçlüğü" ve "ölüm ve ölümcül hastadan kaçınma" düzeyleri, dönem, cinsiyet, birinci dereceden akrabalarda ölüm öyküsü varlığı ve ölmekte olan bir kişiye bakım vermiş olma durumu açısından incelenmiştir.

Bulgular: Farklı eğitim dönemlerinde bulunan öğrenciler arasında "ölüm ve ölümcül hastadan kaçınma" düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır. "Ölümcül hasta ve yakınlarıyla iletişim güçlüğü" boyutunda Dönem 6 öğrencilerinin puanları, önceki dönemlerdekilere göre düşüktür. İletişim güçlüğü açısından Dönem 1, 3 ve 5'teki kadın öğrencilerin puanları aynı dönemlerdeki erkek öğrencilerinkine göre yüksek iken; Dönem 6 öğrencilerinde her iki cinsiyet arasında farklılık yoktur. Ölmekte olan bir hastanın bakımında veya takibinde rol almış ya da birinci dereceden akrabaları arasında ölüm öyküsü bulunan öğrencilerin hem iletişim güçlüğü, hem kaçınma düzeyleri daha düşüktür.

Sonuç: Sonuçlar, AÜTF'de verilmekte olan mesleki eğitimin, öğrencilerin ölüm olgusu ve ölümcül hastalarla yakınlarına yaklaşımlarında tutum değiştirici herhangi bir etkiye bulunmadığını düşündürmektedir. Öğrenciler, mesleki eğitim öncesinde sahip oldukları "kaçınıcı tutum" düzeylerini mezun olurken korumaktadırlar. Bu tabloya göre, "ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım" konusuna özgü olarak yapılandırılmış, kapsamlı eğitim çalışmalarının AÜTF için acil bir gereksinim olduğu açıktır.

Anahtar Sözcükler: *Ölüm, ölümcül hasta, kaçınıcı tutum, tıp eğitimi, ÖÖHYTÖ*

Aim: In this study it was aimed to measure levels of "abstaining from death and dying patient attitude" in undergraduate students of Ankara University School of Medicine (AUSM). Referring the data collected, the effect of professional education conducted in AUSM was discussed in terms of "approach to death and dying patient".

Tools and Methods: This study is a cross-sectional research conducted on Grade 1, 3, 5 and 6 medical students of AUSM in the academic year 2010-2011. The "Approach to Death and Dying Patients Attitude Scale" (ADDPAS) was used as the measurement tool. Medical students' "hardness in communicating with the dying and her relatives" and "avoidance of death and the dying" levels were examined on the bases of grade, gender, experience of death of a parent or sibling, and whether the participant has taken part in the care of a dying person.

Findings: There is no difference between "avoidance of death and the dying" levels of students in different grades. In terms of the "hardness in communicating with the dying and her relatives" dimension Grade 6 students' points are lower than of those who are in previous grades. While points of female students in Grade 1, 3 and 5 are higher than the points of male students in the same grades with regard to the hardness in communication, there is no difference in terms of gender between Grade 6 students. Levels of both hardness in communication and avoidance are lower in students who took part in the care or monitoring of a dying patient or who experienced death of a parent or a sibling.

Results: Overall results can be interpreted that the professional education conducted in AUSM does not have any attitude-changing effect on students' approach towards death, dying patients and their relatives. The students keep the same levels of "abstaining attitude" they had before entering medical school while graduating from there. According to this picture, it is obvious that a comprehensive education program specific to the issue of "approach to death and dying patient" is an urgent necessity for AUSM.

Key Words: *Death, dying patient, thanatophobic attitude, medical education, ADDPAS*

Geliş Tarihi: 20.12.2011 • Kabul Tarihi: 23.02.2012
İletişim

Yrd. Doç. Dr. M. Volkan Kavas
Tel : 0 312 595 81 70
E-posta : volkankavas@yahoo.com
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Morfoloji Binası 2. Kat Sıhhiye / Ankara

Tıp fakültelerindeki öğrencilerin çoğunun doktor olmayı istemesinin temel nedeni, hastaları tedavi etmek istemesidir. Ne var ki, bazı durumlarda hastalık sürecinin ölümle sonuçlanması engellenememekte; sağlık çalışanları meslek yaşamlarının bir anında bu gerçekle mutlaka karşılaşmaktadırlar. Dolayısıyla, tedavisi olmayan, kronik-ilerleyici ya da ölümle sonuçlanacak hastalığı olan bir çok kişi kaçınılmaz olarak tıp öğrencilerinin gelecekteki hastaları arasında yer almaktadır (1).

Öte yandan, genç hekimlerin çoğu ölüm hakkında kendi duygu ve düşüncelerinden kaçınmakta, ölümcül hasta ve yakınları ile hastalığın seyri, bakım ve tedavi seçenekleri gibi tıbbi konuları görüşmek durumunda kalmayı stres verici bulmaktadır (2). Tıp öğrencilerinin anlatılarının incelendiği bir çalışmada, hekimlerin hem kendileri, hem de terminal dönem hastaları ile ilgili yaşadıkları belirsizlik ve zede- nebilirlik duygularıyla baş etmekte zorlandıkları, bu duyguları öğrencilerle paylaşmayı başaramadıkları belirtilmektedir (3). Bir başka çalışma, tıp öğrencilerinin hastalarıyla yaşamın sonuna ilişkin konuları tartışmak konusunda kendilerini yeterince hazır hissetmediklerini ortaya koymuştur (4). Rhodes-Kropf ve arkadaşları, bir hastanın ölümü karşısında tıp öğrencilerinin yoğun duygusal tepkiler verdiklerini, ancak bu duruma baş etme konusunda asistan ve sorumlu hekimler tarafından nadiren desteklendiklerini, ilgili durumu onlarla konuşma fırsatını yakalamakta güçlük çektiklerini saptamışlardır (5). Geleneksel olarak “hastalarla fazla yakın olmaktan kaçınmaları” tavsiye edilen tıp öğrencileri (6), takip ettikleri bir kişi öldüğünde kendilerini korumak için bu “profesyonel uzaklığa” sıklıkla başvurduklarını ifade etmektedirler (7). Ek olarak öğrenciler, yalnızca uygun tıbbi girişimleri seçmek ve uygulamak için değil, aynı zamanda ıstıraplarına tanık olmak ve insani olarak destekleyici yaklaşımlarda bulunmak için ölümcül hasta ve yakınlarıyla ne ölçüde empati kurmaları gerektiğine ilişkin çeşitli soru işaretleri taşımaktadırlar (6, 7).

Ölüm, insanların hayatı boyunca yüzleşmek zorunda olduğu en büyük kayıp olgusu, bu yönüyle, bütün kayıpların güçlü ve simgesel bir örneği olarak kabul edilmektedir (8). Ölümcül hastalık tanısı ise, hasta ve yakınları için korku, kaygı, öfke gibi iç içe geçen karmaşık duygusal tepkilerle örülü bir kriz durumudur (9). Bir hastanın ölme süreci fiziksel ve ruhsal sıkıntıların eşlik ettiği güç bir dönemdir ve yalnız hastanın kendisiyle yakınları için değil, aynı zamanda sağlık ekibi için de zorlayıcıdır (10). Birçok çalışma, ölümle sonuçlanması kuvvetle olası, tedavi edilemez bir hastalığa yakalanan bireylerin ölme sürecinde yalnız bırakılmış hissettiklerini, sorumlu hekimleri ve onlarla ilgilenen diğer sağlık çalışanları tarafından ihmal edildiklerini, yok sayıldıklarını ortaya koymaktadır (11, 12). Sağlık çalışanları ölümcül hastalarla karşılaştıklarında belirli iletişim güçlükleri yaşamakta, onlarla çoğu zaman teknik ve yüzeysel bir ilişki içine girmekte, tanı anından başlayarak onlarla gittikçe daha az zaman geçirmekte (13), hasta bireye hastalığının tanısı ve seyri gibi ayrıntıları nasıl aktaracağını bilememekte, hasta yakınları ile hastalarının durumu ve olası tedavi seçenekleri konusunda konuşmaktan kaçınmakta, hastane koridorlarında ve hasta odalarında onlarla karşılaşmamaya gayret etmektedirler (11, 12).

Bu durumun nedenlerinden biri, bir hastayı kaybetmenin hekim açısından mesleki başarısızlık, yetersizlik ve suçluluk duygularını beraberinde getirebilmesi (6, 14, 15); çağdaş tıbbın ölümü kendi uygulamalarının bir parçası olarak görmeyi reddeden kültürünün bu duyguları sürekli olarak te- tiklemesidir (16). Hekimlerin aldıkları resmi ve resmi olmayan eğitim (örtük müfredat) (17), hastaların her koşulda yaşatılması amacına göre düzenlenmiş izlenimi vermekte (3); bu ise, zaman zaman hekimlerin sınırsız güç sahibi olmadıklarını unutmalarına neden olmaktadır (18). Bu durum ayrıca, çağımızın ölüm olgusunu gündelik yaşamın dışında tutma eğilimi ile koşut olduğu kadar (19), her bir birey için temelde varoluşsal kökenli olan kayıp korkusu ile ilgilidir (20). Ölümcül hastalarla karşı karşıya gelmek, büyük

olasılıkla, hekimlere kendi ölümlülüklerini de hatırlatmaktadır (13). Nedeni ne olursa olsun, hekimlerin bu tutumu (*kaçıncı tutum*), hastayla yakınlarını olduğu kadar kendilerini de mesleklerinin özgün bir boyutundan yoksun bırakmalarına yol açmaktadır: hastalar ve yakınları için temel bir gereksinim, kendileri için zenginleştirici bir deneyim olan *yaşamının son dönemindeki kişiye eşlik etmek*.

Hekimlerin, ölümcül hastaya ve yakınlarına bakım, tedavi ve danışmanlık verirken yaşadıkları güçlüklerle profesyonel anlamda başedebilme, ölüm yaşantısı karşısında kendi duygularını tanıma, şifa ile sonuçlanmayacak hastalıklara sahip kişiler ve yakınları ile sürekli, insani ve yetkin iletişim kurma beceri ve yaklaşımını kazanmaları, iyi yapılandırılmış mesleki eğitim ve uygun mesleki deneyim ile mümkün olabilmektedir (2, 21-23). İngilizce tabanlı alanyazında tıp eğitimi müfredatı içinde yer alan yaşamın sonuna ilişkin [*end-of-life*]-EOL eğitim programları yoğun olarak tartışılmakta, uygulamaların içeriği ve etkisi eleştirilmekte, kimi araştırmalara konu olmaktadır. Farklı adlandırmalarla ifade edilse de, bugün “ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım” konusu Batı dünyasında tıp eğitimi ve uygulamalarının ayrılmaz bir parçası kabul edilmektedir. (2, 21-28).

Günümüzde tıp fakültelerinde verilmekte olan eğitim gözlemlendiğinde, öğrencilere tıp bilimindeki teknolojik gelişmelerin ve yeni bilimsel bilgilerin aktarılmasının, onlara hasta-hasta yakını-hekim ilişkisinin nasıl olması gerektiğinin öğretilmesinden daha ağırlıklı bir yere sahip olduğu görülmektedir. Oysa, kişiye fiziksel ve ruhsal ıstırap vermek ve onun yaşam kalitesini düşürmek pahasına yaşamı uzatmaya odaklı bir hekimlik yerine, öğrencilerin hastalarıyla daha insani ilişkiler kurmasını ve ölme sürecinde de olsa hastalarının ve yakınlarının özerkliklerinin korunmasına, onların saygı görmesinin sağlanmasına ve kaliteli yaşam çabalarına katkıda bulunmayı öğretebilmek tıp eğitiminin öncelikli hedefi olmalıdır (2, 20). Öğrencilere öğrenim hayatları süresince ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım konusunda

kapsamlı bir eğitim verilmemesinin, onların bu konudaki –büyük ölçüde eğitim öncesinden getirdikleri– kaçınıcı tutumlarının sürmesine ya da artmasına neden olduğu öngörülmektedir.

Bu çalışmada, Kavas ve Öztuna'nın geliştirdikleri “Ölüm ve Ölümcül Hastaya Yaklaşım Tutum Ölçeği” (ÖÖHYTÖ) kullanılarak (29), Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) öğrencilerinin “ölüm ve ölümcül hastadan kaçınıcı tutum düzeyleri” ölçülmüştür. Elde edilen verilerin karşılaştırmalı değerlendirilmesinden yola çıkarak adı geçen kurumda yürütülmekte olan eğitim programının ilgili konudaki etkisine dair çeşitli çıkarımlar yapılmıştır. Çalışma kapsamında ayrıca, “ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım” ve/veya “yaşamın sonuna ilişkin bakım” konuları açısından tıp eğitimi müfredatının yeniden ele alınması durumunda hangi noktalara öncelik verilmesi gerektiği ile ilgili kimi önerilerde bulunulmuştur.

YÖNTEM

Katılımcılar

Çalışma kesitsel bir araştırma olup, 2010-2011 akademik yılında AÜTF’de eğitim görmekte olan Dönem 1, 3, 5 ve 6 öğrencileri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Buna göre, belirli bir anda AÜTF’de verilmekte olan genel tıp eğitiminin öğrencilerin “ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım” konusundaki duygu, düşünce ve davranışlarını ne yönde (*kaçınıcı tutum* yönünde ya da tersi) etkilediği konusunda fikir edinilebileceği düşünülmüştür. Çalışmanın temel amacı, dönem (sınıf düzeyi), cinsiyet, birinci derecede akrabalarda vefat öyküsü varlığı ve daha önce ölmekte olan bir kişiye bakım vermiş olma durumu açısından tıp fakültesi öğrencilerinin ölüm ve ölümcül hastadan kaçınıcı tutum düzeylerinin değişkenlik gösterip göstermediğini belirlemektir.

Uygulama 6 Ocak–30 Nisan 2011 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın temel amacı, 2010–2011 akademik yılında AÜTF Dönem 1, 3, 5 ve 6 öğrencilerinin kaçınıcı tutum dü-

zeylerinin karşılaştırılması olduğu için, çalışmanın evreni incelenen yıl için AÜTF Dönem 1, 3, 5 ve 6 sınıf öğrencilerinin tümüdür. AÜTF’de 2010-2011 eğitim-öğretim yılında 1, 3, 5 ve 6. sınıf düzeylerinde toplam 1175 öğrenci olduğu bilgisi ışığında, bu öğrencilerin sınıf düzeyleri bazında evren dağılımları dikkate alınarak, tabakalı rastgele örneklem yöntemi ile Dönem 1, 3 ve 6’dan 107, Dönem 5’ten 80 bireyin çalışmaya dahil edilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür. Bu şekilde evrenin %35 oranında temsil edilmesi hedeflenmiştir. Dönem 1 ve Dönem 3 öğrencilerine kalabalık gruplar halinde katıldıkları amfi derslerinde kolayca ulaşılmış ve bu sebeple araştırmaya katılımları yüksek sayıda gerçekleşmiştir. Dönem 5 ve Dönem 6 öğrencilerinin küçük staj gruplarına bölünmesi ve ders programlarının yoğun olması bu öğrencilere ulaşımı zorlaştırmış, dolayısıyla araştırmaya katılımları görece düşük düzeyde kalmıştır. Çalışmanın sonucunda Dönem 6 hariç, hedeflenen sayıya ulaşılmıştır.

Dönem 5 ve 6 öğrenci sayılarının görece az olmasının bir başka nedeni, çalışmanın Dönem 3 “Araştırma Planlama Yürütme” dersi kapsamında gerçekleştirilen ve kısıtlı sürede tamamlanması gereken bir öğrenci projesi olmasıdır. Yukarıda açıklanan erişim güçlüğü ile birlikte değerlendirildiğinde bu dönemlerdeki öğrencilerin katılımlarının görece azlığı açıklanabilir olmaktadır.

AÜTF Dönem 1 öğrencileri, henüz tıp eğitimlerinin başında olmaları ve mesleki eğitimlerinin, hastalıkların yapısı, ilerleyişi, hastalık olgusunun toplumsal ve psikolojik boyutları, hastalar ve yakınlarıyla iletişim konularında henüz bilgi ve deneyim sağlayacak aşamada olmaması nedeniyle çalışmaya dâhil edilmişlerdir. Buradaki amaç, hâlihazırdaki tıp eğitiminden en az etkilenmiş grup olarak kabul edilebilecek Dönem 1 öğrencilerinin sonraki dönemlerde bulunan öğrencilerle karşılaştırılmasıdır. AÜTF’de ilk üç eğitim yılı büyük ölçüde kuramsal bilgi birikimini aktarmaya, belirli bir oranda ise laboratuvar ortamında kimi becerileri kazandırmaya dönük olarak

yapılandırılmıştır. Öğrenciler, Dönem 4 ve 5’te klinik stajlara başlamakta, Dönem 6’da ise tam zamanlı hastane çalışmalarına katılmaktadırlar (30). Bu çerçevede, Dönem 3 öğrencileri bilgi temelli klinik öncesi eğitimin etkisinin değerlendirilebilmesi için araştırma kapsamına alınmışlardır. Çalışmaya katılan AÜTF Dönem 5 ve 6 öğrencilerinin eğitimleri uygulama ağırlıklıdır. Bu öğrencilerin, ölçeği doldurdukları sırada üç yarıyıl veya daha uzun süre boyunca hemen bütünüyle klinikte bulunmuş olmaları nedeniyle, klinik çalışmalara katıldıkları, hasta takibi yaptıkları, doğrudan hastalar ve yakınları ile iletişim içinde oldukları, genel olarak tedavi ve bakım süreçlerinin yürütülmesinde pay aldıkları varsayılabilir. Bu kişilerin ilerleyici, kayıplarla seyreden, kronik veya ölümcül hastalarla karşılaşma ve/veya en az bir defa bir hastanın ölüm sürecine tanık olma olasılıkları önceki dönemdekilere göre yüksektir. Dönem 5 ve 6 öğrencileri, esas olarak klinik uygulamaların etkisinin anlaşılabilmesi için çalışmaya dahil edilmişlerdir. Böylece, AÜTF öğrencilerinin almakta oldukları mesleki eğitim sürecinin bu üç kritik aşamasında (mesleki eğitim öncesi, klinik çalışma öncesi ve klinik çalışma sırası/sonrası), öğrencilerin “ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım” konusundaki kaçınıcı tutum düzeyleri araştırılmıştır. Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu tarafından onaylanmıştır. Öğrencilerin çalışmaya katılımları için sözel onamaları alınmıştır.

Ölçek

Çalışma kapsamında, temel ölçüm gereci olarak Kavas ve Öztuna'nın geliştirdikleri “Ölüm ve Ölümcül Hastaya Yaklaşım Tutum Ölçeği” (ÖÖHYTÖ) kullanılmıştır. Tıp fakültesi öğrencileri üzerinde geçerlilik ve güvenilirliği değerlendirilen ÖÖHYTÖ'nün “kaçınıcı tutum” ve “iletişim güçlüğü” olmak üzere iki boyutlu bir yapıya sahip olduğu, bu boyutların güvenilirliklerinin yüksek olduğu açıklayıcı faktör analizi ve Rasch analizi kullanılarak belirlenmiştir. Ölçek, tıp fakültesi öğrencilerinin ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşırken

ne ölçüde “kaçınıcı tutum” sergilediklerini belirlemek amacıyla geliştirilmiş, psikometrik özellikleri detaylı olarak incelenmiştir (29).

ÖÖHYTÖ iki bölümden oluşmaktadır: Birinci bölümde öğrencilerin bazı sosyodemografik özellikleri sorgulanmakta, ikinci bölümde ise ölüm ve ölümcül hastadan kaçınıcı tutum düzeylerini ortaya koymayı sağlayan toplam 20 madde bulunmaktadır. Yanıt kategorileri “kesinlikle katılmıyorum” ile “tamamen katılıyorum” arasında değişkenlik gösteren 4’lü Likert yapısına sahiptir. Ölçekte yer alan maddelerin “ölümcül hasta ve yakınları ile iletişim güçlüğü” (kısaca “iletişim güçlüğü”) ve “ölüm ve ölümcül hastadan kaçınma” (kısaca “kaçınma”) olmak üzere iki boyutlu bir yapıyı ölçtüğü önceki çalışmada belirlenmiştir (29). Bu boyutlardan elde edilen puanların yüksekliği, kaçınıcı tutum/iletişim güçlüğü düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir¹.

İstatistiksel analiz

Çalışmada, tıp fakültesi öğrencilerinin “iletişim güçlüğü” ve “kaçınma” düzeylerinin; dönem, cinsiyet, birinci derecede akrabalarda vefat öyküsü varlığı ve daha önce ölmekte olan bir kişiye bakım vermiş olma durumu açısından farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. Bu kapsamda öncelikli olarak her bir boyut için ölçekte yer alan maddelere ilişkin Rasch analizinden elde edilen madde güçlük düzeyleri sabit tutularak [anchoring] (29), bireylerin yanıt desenleri kullanılarak iletişim güçlüğü ve kaçınma düzeylerine ilişkin tahmin değerleri elde edilmiştir (31). Daha sonra bu tahmin değerleri kullanılarak bağımsız iki grup incelemesinde Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmasında ise Kruskal-Wallis varyans analizi yapılmıştır. Ayrıca dönemlere göre cinsiyet dağılımının incelenmesinde ki-kare testi kullanılmıştır, sonuçlar frekans (yüzde) ile özetlenmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ±

standart sapma [ortanca (minimum-maksimum)] değerleri verilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada yer alan toplam 428 bireyin 338’i (%79) AÜTF öğrencisidir. AÜTF katılımcılarının dönem ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 1’de gösterilmiştir. Dönemlere göre cinsiyet dağılımı incelendiğinde dönem 1, 3 ve 5 için cinsiyet dağılımı benzer iken; dönem 6’da erkek öğrenci oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Bu durum, dönem 6 için hedeflenen sayıya ulaşamaması ile ilişkilidir.

AÜTF öğrencileri üzerinden karşılaştırma yapıldığında; kadınların, Dönem 1, 3 ve 5 öğrencilerinin, birinci derecede akrabalarda ölüm öyküsü bulunmayanların, daha önce ölmekte olan bir kişiye bakım vermemiş olanların iletişim güçlüğü düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bu farklılıkların istatistiksel olarak da anlamlı olduğu belirlenmiştir. Kaçınma düzeyleri bakımından farklılık olup olmadığı incelendiğinde, cinsiyet, dönem ve ailede ölüm öyküsü varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bununla beraber, kaçınma düzeyi Dönem 3 öğrencilerinde ve ailede vefat öyküsü olmayanlarda daha yüksektir. Daha önce ölmekte olan bir kişiye bakım vermemiş olanlarda kaçınma düzeyinin daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu elde edilen sonuçlar arasındadır (Tablo 2).

Çalışma kapsamında, iletişim güçlüğü ve

kaçınma düzeyleri açısından, dönem bazında cinsiyetler arası farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir. Yapılan incelemede, kaçınma düzeyleri bakımından istatistiksel anlamlılık bulunmazken, iletişim güçlüğü düzeylerinin dönem bazında cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Buna göre, farklılığın Dönem 6 hariç olmak üzere, Dönem 1, 3 ve 5 için geçerli olduğu ve kadınların daha fazla iletişim güçlüğü yaşadıkları belirlenmiştir (Tablo 3). Başka bir bakış açısıyla, cinsiyetler bazında dönemler arası farklılık incelendiğinde, sadece iletişim güçlüğü düzeyleri bakımından kadın öğrencilerde dönemler arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.036$). Farklılığın nedeni Dönem 1, 3 ve 5 kadın öğrencilerinin iletişim güçlüğü düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olmasıdır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, Kavas ve Öztuna’nın geliştirdikleri ÖÖHYTÖ kullanılarak (29), AÜTF öğrencilerindeki ölüm olgusundan ve ölümcül hasta ile yakınlarından “kaçınıcı tutum” düzeylerinin, mezuniyet öncesi farklı eğitim dönemlerindeki durumu araştırılmıştır. Burada “kaçınıcı tutum” ile kastedilen, tıp fakültesi öğrencilerinin mesleki eğitimleri boyunca ölüm olgusunu içeren, ilgilendiren ya da çağrıştıran konu, durum ya da olaylar karşısında ve/veya ölümcül hasta ve yakınları ile karşılaştıklarında başvurdukları davranış kalıplarının ve bu davranışları harekete geçiren duygu ve düşüncelerinin, genel olarak ilgili yaşantıları yok sayma, reddetme ya da

Tablo 1: AÜTF öğrencilerinin dönem ve cinsiyete göre dağılımları

Cinsiyet	Dönem			
	1 (n=107)	3 (n=106)	5 (n=76)	6 (n=49)
Kadın (n=164)	62 (%57.9)	52 (%49.1)	36 (%47.4)	14 (%28.6)
Erkek (n=174)	45 (%42.1)	54 (%50.9)	40 (%52.6)	35 (%71.4)

¹ ÖÖHYTÖ’nün “iletişim güçlüğü” ve “kaçınma” boyutları, “ölüm ve ölümcül hastadan kaçınma tutumu”nun alt bileşenleri olarak kabul edilmiştir (29).

Tablo 2: AÜTF öğrencilerinin puanlarının farklı demografik özelliklere göre karşılaştırılması

		İletişim güçlüğü		Kaçınma	
		Puan	p	Puan	p
Cinsiyet	Kadın	0.66±0.98 [0.72 (-2.92; 4.57)]	<0.001*	-0.31±0.72 [-0.36 (-2.40; 3.32)]	0.485
	Erkek	0.14±1.20 [0.38 (-4.86; 2.39)]		-0.29±0.74 [-0.19 (-3.16; 1.50)]	
Dönem	1	0.44±1.11 [0.51 (-3.38; 4.57)]	0.004*	-0.33±0.78 [-0.31 (-2.40; 3.32)]	0.121
	3	0.40±1.30 [0.72 (-4.86; 3.15)]		-0.17±0.70 [-0.19 (-3.16; 1.50)]	
	5	0.56±0.99 [0.61 (-4.86; 2.39)]		-0.39±0.74 [-0.36 (-2.40; 1.50)]	
	6	0.02±0.88 [0.02 (-2.92; 1.38)]		-0.38±0.63 [-0.36 (-2.12; 0.88)]	
Birinci dereceden akrabalarında ölüm öyküsü	Evet	-0.13±1.43 [0.26 (-4.86; 2.10)]	0.034*	-0.50±0.69 [-0.53 (-1.87; 0.88)]	0.109
	Hayır	0.44±1.09 [0.50 (-4.86; 4.57)]		-0.28±0.73 [-0.19 (-3.16; 3.32)]	
Daha önce ölmekte olan bir kişinin bakımı/takibi	Evet	0.23±1.05 [0.50 (-4.86; 2.39)]	0.012*	-0.47±0.68 [-0.49 (-2.40; 1.08)]	0.005*
	Hayır	0.47±1.15 [0.72 (-4.86; 4.57)]		-0.22±0.74 [-0.19 (-3.16; 3.32)]	

* İstatistiksel anlamlılık

Tablo 3: AÜTF öğrencilerinin dönem bazındaki puanlarının cinsiyetler arası farklılık açısından karşılaştırılması

Dönem	Cinsiyet	İletişim güçlüğü		Kaçınma	
		Puan	p	Puan	p
1	Kadın	0.68±1.01 [0.72 (-1.90; 4.57)]	0.026*	-0.41±0.89 [-0.36 (-2.40; 3.32)]	0.120
	Erkek	0.11±1.15 [0.26 (-3.38; 1.61)]		-0.23±0.58 [-0.19 (-1.50; 0.69)]	
3	Kadın	0.72±1.06 [0.72 (-2.92; 3.15)]	0.010*	-0.18±0.59 [-0.28 (-1.44; 1.08)]	0.680
	Erkek	0.09±1.44 [0.50 (-4.86; 2.10)]		-0.16±0.80 [-0.19 (-3.16; 1.50)]	
5	Kadın	0.79±0.70 [0.72 (-1.04; 2.39)]	0.049*	-0.38±0.61 [-0.36 (-1.87; 1.08)]	0.707
	Erkek	0.36±1.16 [0.50 (-4.86; 2.39)]		-0.39±0.85 [-0.28 (-2.40; 1.50)]	
6	Kadın	-0.02±0.98 [0.26 (-2.21; 1.38)]	0.859	-0.22±0.42 [-0.28 (-0.88; 0.69)]	0.221
	Erkek	0.03±0.86 [0.02 (-2.92; 1.16)]		-0.45±0.69 [-0.53 (-2.12; 0.88)]	

* İstatistiksel anlamlılık

mesleki yaşamlarının dışına itme eğilimi göstermesidir (11, 32). Kaçınıcı tutum düzeylerinin yüksekliği ile aşağıdaki davranışlar arasında koşutluk olduğu varsayılmaktadır (33):

ölüm olgusu söz konusu olduğunda görünür hale gelen hasta-hekim ilişkisinin başedilmesi güç yaşantıları karşısında gereken profesyonel yaklaşımı geliştirmekte ve sürdürmekte zorlanma; tedavi olanağı olmadığında, has-

tarlarının ve yakınlarının gereksinim duydukları tıbbi ve psikolojik bakımı, empatik tavır ve yakınlığı kendilerine sağlayamama; ölme sürecinde hastaların, yakınlarının ve sağlık çalışanı olarak kendilerinin yaşadıkları üzüntü,

kayıp, yas, keder, başarısızlık, çaresizlik gibi duygularla başa çıkmakta yeteriz kalma; yaşamın uzatılmasından çok yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik girişimleri değersiz, gereksiz görme ve bu yolda çaba sarf etmek istememe; ölmekte olan hastaları ve yakınlarını içinden geçtikleri bu zor dönemde yalnız bırakarak onlardan uzaklaşma ve onlarla iletişimlerini en aza indirme, onlara olan ilgilerini yitirme; *sonuç olarak*, hasta ve yakınlarının yaşadıkları kaygı, korku, belirsizlik gibi karmaşık duygularla ve ilerleyici fiziksel zayıflık, ağrı ve güçsüzlük gibi sınırlarla örülmüş yaşantılarını görmezden gelme ve onların ölme sürecini herhangi bir kılavuzluktan yoksun olarak tek başına deneyimlemelerine neden olma.

Hekimlerin uğraş yaşamları boyunca ölme yaşantısının neden olduğu duygularla nasıl başa çıkacaklarına ilişkin herhangi bir donanımına sahip olmamaları, hem verdikleri tıbbi bakımın gereklerini yerine getirememelerine, hem de birey olarak kendilerinin tekrarlayıcı biçimde olumsuz etkilenmelerine neden olmaktadır (34). Meier ve arkadaşları, belirli bir farkındalık düzeyinde ele alınmadığında hekimlerin bu duygularının kimi olumsuz sonuçlar doğurabileceğine işaret etmektedirler (15): *Hasta bakımı üzerindeki etkiler*: düşük kalitede hasta bakımı; karar süreçlerinde gözlemlenmesi gereken hastaya ve aileye özgü değerlerin ayrıştırılmaması; geçersiz tedavi hedeflerine yönelme; yaşam destekleyici tıbbi teknolojilerin uygunsuz ve aşırı kullanımı; hastaların ve yakınlarının hekimlik mesleğine güvenlerinin zedelenmesi. *Hekimler üzerindeki etkiler*: Mesleki yalnızlık ve yabancılaşma; mesleki anlam ve amaç yitimi; tıp uğraşının hedefleri konusundaki zihin açıklığının kaybı; içe kapanma, umutsuzluk, çaresizlik ve hüsranın başgöstermesi; hekimlik uğraşına yönelik öfke geliştirme; hastanın bir insan varlığı olduğuna ilişkin algının yitimi; uğraşla ilgili tükenmişlik yaşama olasılığının artışı, depresyon. Burada örneklendiği gibi, hekimlerin kaçınıcı tutumu, hasta ve hekim arasındaki profesyonel ilişkiye zarar vermekte, hastaların nesneleştirilmesine yol açmaktadır. Benzer şekilde, bu ilişkiye

özgü “güven”, “karşılıklı saygı”, “açıklık” gibi olmazsa olmaz bileşenlerin hiçe sayılarak tedavi ve bakım sürecinin sağlıklı bir biçimde yürütülmesini olanaksız hale getirmekte; insani iletişim gereksinimi, sadakat, bakım verme, profesyonel kılavuzluk yapma ve empati kurma sorumluluğu gibi kimi değerlerin harcanmasına neden olmaktadır (33).

Ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım, son yıllarda özellikle Batı’da tıp kurumunun ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmekte ve gittikçe artan sıklık ve oranda tartışılan bir konu haline gelmektedir. Ülkemizde ise ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım konusuna ilgi henüz oldukça sınırlıdır. “Kötü haber verme”, “ötenazi”, “yaşam destek tedavilerinin geri çekilmesi” ya da “hekim yardımcı intihar” gibi özelleşmiş başlıklarda, belirli kesimlerin (hekimler, hemşireler, tıp öğrencileri vb.) görüş ve davranış kalıplarının sorgulandığı tanımlayıcı araştırmalar rapor edilmiştir (35-37). Ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım konusunda hekimlerde belirli bir tutum düzeyinin araştırıldığı yalnızca bir çalışmaya rastlanmıştır (38). Alanyazında konunun ülkemizdeki mezuniyet öncesi tıp eğitimi bağlamında tartışıldığı bir çalışma ile karşılaşılmamıştır. Dünyada artmakta olan bilinç ve birikime paralel olarak, konunun Türkiye’de verilmekte olan tıp eğitimi programlarında ne ölçüde ve nasıl ele alındığı (veya alınması gerektiği) tartışılmaya gereksinim göstermektedir. Bu çalışma, AÜTF ölçeğinde konunun tartışılması için bir zemin işlevi görebilir.

Araştırmanın uygulandığı sırada AÜTF’de, farklı eğitim dönemlerinde [1, 3, 5 ve 6] bulunan öğrenciler arasında “ölüm ve ölümcül hastadan kaçınma” düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır. Buna karşın, “ölümcül hasta ve yakınlarıyla iletişim güçlüğü” boyutunda Dönem 6 öğrencilerinin puanları, önceki dönemlerde [1, 3 ve 5] eğitimine devam etmekte olanlarınkine göre anlamlı olarak düşüktür. Bu durum, AÜTF’de verilmekte olan eğitimin, öğrencilerin “ölüm ve ölümcül hastadan kaçınma” eğilimi üzerine herhangi bir azaltıcı etkisinin olmadığı biçiminde yorum-

lanabilir. İletişim güçlüğü düzeyleri bakımından Dönem 1, 3 ve 5 için benzer bir çıkarımda bulunmak olanaklıdır; ancak, son eğitim döneminde puanların düşmesi dikkat çekicidir.

Sonuçlar cinsiyet bağlamında ele alındığında karşımıza yukarıdaki bulgularla uyumlu ancak daha ayrıntılı biçimde irdelenmeye elverişli bir tablo çıkmaktadır. İletişim güçlüğü açısından Dönem 1, 3 ve 5’teki kadın öğrencilerin puanları aynı dönemlerdeki erkek öğrencilerininkine göre anlamlı olarak yüksek iken, Dönem 6 öğrencilerinde her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık yoktur. Kaçınma düzeyleri söz konusu olduğunda, tek tek dönemler bazında kadın ve erkek öğrencilerin puanları farklılık göstermemektedir. Her bir cinsiyet kümesi kendi içinde değerlendirildiğinde, Dönem 1, 3 ve 5’teki kadın öğrencilerin iletişim güçlüğü açısından puanları farklılık göstermemektedir. Aynı boyut açısından, Dönem 6’daki kadın öğrencilerin puanları önceki dönemlerdeki kadın öğrencilerininkine göre anlamlı olarak daha düşüktür. Bu boyut için erkeklerde, kaçınma düzeyleri açısından ise ne kadınlarda, ne de erkeklerde dönemler arasında farklılık bulunmamaktadır.

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, AÜTF’de verilmekte olan mezuniyet öncesi mesleki eğitimin öğrencilerin “ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım” konusundaki tutumlarını değiştirmekte yetersiz olduğu söylenebilir. Bulgular, kadın-erkek tüm öğrencilerin, “ölüm ve ölümcül hastadan kaçınma” ile ilgili mesleki eğitim öncesinde sahip oldukları alışkanlık ve eğilimleri tıp fakültesinden mezun olana dek sürdürdüklerini düşündürmektedir. Aynı saptama, erkek öğrenciler için “ölümcül hastalar ve yakınlarıyla iletişim güçlüğü” düzeyleri açısından da geçerlidir. Bu boyut bazında, kadın öğrencilerin erkeklere göre Dönem 1, 3 ve 5’te anlamlı olarak yüksek puanları, Dönem 6’da her iki cinsiyet grubu arasında anlamlı bir farklılık yaratmayacak oranda düşük bulunmuştur. Yani, AÜTF’de verilen mesleki eğitim erkek öğrencilerin tutumlarına bütünüyle etkisizken, kadın öğrencilerin

tutumlarını *yalnızca kısttlı oranda* değiştirebilmektedir. Öyle ki, kaçınma düzeyleri açısından bu kişilerde hiçbir değişiklik olmamakta; iletişim güçlüğü açısından ise mezuniyetlerine 1 yıl gibi kısa bir süre kalıncaya kadar iletişim güçlüğü yaşama düzeyleri yüksek seyretmekte, düşün yalnızca son eğitim yılında gözlenebilmekte, onda dahi erkek öğrencilerin halihazırda yetersiz bulunmuş olan (yani, eğitimin herhangi bir etkide bulunmadığı saptanan) düzeyine ancak inebilmektedir.

Bu durumun nedenlerini, bir kaç ana başlık altında tartışmak yerinde olacaktır: *Konuya özgü eğitim uygulamalarının geliştirilmesi (resmi müfredat); Rol-modellerin etkisi (resmi olmayan müfredat); Tıp kurumunun yapı ve kültürünün etkisi (örtük müfredat); Deneyimin etkisi; Toplumsal cinsiyet.*

Konuya özgü eğitim uygulamalarının etkisi (resmi müfredat)

Hafferty, tıp eğitimi söz konusu olduğunda, çok değişkenli öğrenme ortamının birbiriyle ilişkili üç ana boyutunu şöyle ayırtmaktadır (17): 1) *Resmi müfredat*, 2) *Resmi olmayan müfredat* ve 3) *Örtük müfredat*. Laboratuvar uygulamaları, seminerler ve klinik stajlar, yazılı eğitim hedefleri, eğitim programları ve uygulamaları, yazara göre, tıp fakültelerinin resmi müfredatı kapsamında değerlendirilmektedir.

Pek çok araştırmacı, tıp öğrencilerinin, ölümcül hastalarla karşı karşıya kaldıklarında nasıl davranacakları ve mesleki sorumluluklarının neler olduğu konusunda ciddi kaygılar yaşadıklarını, doğrudan konu ile ilgili herhangi bir eğitim almamış olanlarda kaygı düzeyinin daha yüksek olduğunu rapor etmiştir (2, 3, 5, 7, 39-41). Rappaport ve Witzke, tıp öğrencilerinin yarısından fazlasının fakülteden mezun olurken terminal dönem hastalarına yaklaşım konusunda yeterince donanımlı hissetmediğini, büyük bir bölümünün klinik staj yılları boyunca bu konuda eğitim görme fikrini olumlu karşıladığını saptamışlardır (42). Pek çok çalışma, tıp öğrencilerinin ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşıma özgü, konunun farklı bileşenlerini

kapsayacak bir eğitim programının gerekliliğine ve yararına inandıklarını ortaya koymuştur (2, 4, 43, 44).

Ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşıma özgü resmi eğitim programlarının, genel olarak, öğrencilerin bilgi, beceri ve tutumları üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (2, 27, 28, 45). Ross ve arkadaşları, Maryland Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde uyguladıkları 20 saatlik multidisipliner teorik ve uygulamalı palyatif bakım eğitiminin öğrencilerde ağrı kontrolü ve yaşamın sonuna ilişkin bakım ile ilgili yeterlik algılarını artırdığını saptamışlardır (46). 1998-2006 yılları arasında ABD'deki tıp okullarından mezun olan öğrencilerin doldurdukları Amerikan Tıp Okulları Birliği'nin Mezuniyet Anketi verilerine dayanarak gerçekleştirilen retrospektif bir taramada ise, bu süre içinde "yaşamın sonuna ilişkin bakım" eğitimi çalışmalarının artışına koşut olarak, öğrencilerinin kendilerini, ağrı kontrolü, palyatif bakım, ölümcül hastaya yaklaşım konularında anlamlı olarak daha yetkin buldukları ortaya konulmuştur (47).

Dünyada, "ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım" konusunun, çeşitli uygulamalarla tıp eğitimi müfredatına entegre edilmesine yönelik çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (22, 26, 28, 46, 48, 49). Konunun farklı boyutlarına (palyatif tıp, ağrı, nöropsikolojik belirtiler, hastalık ya da tedavi kaynaklı diğer belirtiler, etik, hukuksal süreç, hastaların ve yakınların görüş ve değerleri, iletişim becerileri) (50) farklı düzeylerde eğilen bu tür uygulamaların hemen tümünün dayandığı ön kabul, eğitimin öğrencilerinin tutumlarını değiştirmede belirli bir etkisinin olduğudur. Günümüzde, özellikle İngilizce tabanlı alanyazında yürütülen tartışmalar, ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım eğitimine mezuniyet öncesinde gereksinim duyulup duyulmadığından çok, halihazırda yürütülen eğitim uygulamalarının geliştirilmesi, programların standardizasyonu, mevcut kuramsal/klinik öncesi yoğunlaşmanın uygulamaya/kliniğe nasıl kaydırılacağı, uygulamaların olumlu etkilerinin nasıl daha yukarı çekilebi-

leceği ile ilgilidir (21, 23-25, 49, 51, 47).

Ne var ki, AÜTF mezuniyet öncesi eğitim programında "ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım" konusuna hemen hiç yer verilmemektedir. Müfredat, bu çerçevede yapılandırılmış, bilgi, beceri ve tutum kazandırmayı hedefleyen kapsamlı uygulamalardan yoksundur. Konuyla doğrudan ilgili olarak sadece Dönem 5'te 50 dakikalık bir seminer sunumu bulunmaktadır. Bunun yanı sıra öğrenciler, klinik öncesi dönemlerde kuramsal ve uygulamalı genel "iletişim becerileri" dersi görmektedirler. Bu dersin kapsamı, klinik karşılaşmalarda hasta-hekim işbirliğinin sorunsuz bir biçimde yürütülebilmesi için gerekli görülen "etkin dinleme, duygu yansıtma, vites değiştirme" vb. tekniklerdir (30). Çalışmanın sonuçları düşünüldüğünde, bu eğitim uygulamalarının öğrencilerde arzu edilen değişiklikleri yaratmakta yetersiz kaldığı görülmektedir. AÜTF'de farklı dönemlerdeki öğrenciler arasında belirgin "kaçıncı tutum" farklılığı gözlenmemesi, ne klinik öncesi eğitim çalışmalarının, ne de klinik stajların etkili olmadığını düşündürmektedir.

Rol-modellerin öğrenci tutumları üzerindeki belirleyiciliği (resmi olmayan müfredat)

Ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım söz konusu olduğunda, tıp öğrencilerinin gelecekteki meslek yaşamlarında nasıl bir tutum benimseyecekleri, büyük ölçüde klinik stajlarda şekillenmektedir. Resmi olmayan müfredat ve örtük müfredat bu durumun önde gelen nedenlerindedir. Hafferty'ye göre, resmi olmayan müfredat, öğretim elemanları ve öğrenciler arasında süregelen öğretme-öğrenme eyleminin yazılı olmayan ve kişilerarası biçimidir. Gündelik klinik yaşamda, hastane koridorlarında, hasta odalarında ya da kantin gibi resmi olarak belirlenmiş eğitim alanları dışında gerçekleşen öğretim üyesi-öğrenci etkileşimleri bu kapsama girmektedir (17).

Öğrenciler, zamanlarının büyük bölümünü geçirdikleri hastanede, farkında olmadan sağlık çalışanlarını gözlem-

lemekte ve örnek almaktadırlar. Tedavisi olmayan hastalıklara yakalanan kişilerle ve aileleriyle karşılaştıklarında öğrencilerin neler yaşadıklarına odaklanan çalışmalar, onların birlikte çalıştıkları sağlık personelinin, özellikle de asistan ve/veya sorumlu hekimlerin davranış ve tutumlarından etkilendikleri konusunda ortaklaşmaktadır (3, 5, 39, 41). Sorumlu hekimin hastanın yastığını düzeltmesi veya yatak örtüsünü bizzat değiştirmesi, odaya girmek ve yatağına oturmak için hastadan izin istemesi ya da başka bir şeyle ilgilenirken hastanın nefes darlığı veya ağrı içinde olduğunu fark etmesinden (52) hastanede gerçekleşen bir ölüm olayı hakkında kendi duygularını saklamaması ve ilgili yaşantı üzerine öğrencilerle ve öteki iş arkadaşlarıyla konuşmak için zaman ayırmasına kadar (5) çeşitli davranışlar resmi olmayan müfredatın somut görünümüleri olarak örneklenebilir.

Wear, tıp öğrencilerinin çoğunun ölmekte olan hastalara yaklaşımın ancak klinik deneyimle öğrenilebileceğine inandıklarını ve bu konuda asistan ve/veya sorumlu hekimlerden kendilerine örnek olmalarını beklediklerini vurgulamaktadır (3). Ratanawongsa ve arkadaşlarına göre, tıp öğrencileri, klinik öncesi “yaşamın sonuna ilişkin bakım” eğitimini önemsiz bulmamakta; ancak, hastanede yaşanan ölümleri yok saymayan bir sağlık ekibinin rehberliğinde gerçekleşecek hasta bakım deneyimine daha fazla değer atfetmektedirler (39). Rhodes-Kropf ve arkadaşları, öğrencilerin ölüm ve ölümle ilişkili duygular hakkında asistanlardan ve sorumlu hekimlerden örtük olarak birkaç ana mesaj aldıklarını vurgulamaktadır: “Hekimler ölümle ilgili herhangi bir duygulanıma sahip olmamalıdır”, “ölüm bir başarısızlıktır” ve “ölmekte olan bir hastanın bakımı tıbbın önemli bir parçası değildir.” (5, s:638). Kelly ve Niskier, hastalarını kaybetmelerinin ardından bu deneyimlerini konuşacak herhangi bir öğretim elemanı bulamamalarının, öğrenciler tarafından ve yaşantının duygusal boyutunun mesleki bağlamda uygunsuz, uzaklaşma davranışının ise uygun bulunduğu biçiminde algılandığını saptamışlardır (41). Sağlık

ekibinin ölüm karşısındaki tavrı, öğrencilerin ölümcül hastalara bakım verebilme yetileri hakkındaki özgüvenlerini -olumlu ya da olumsuz yönde ancak kaçınılmaz olarak etkilemektedir (39).

AÜTF’de eğitim gören farklı dönem öğrencilerinde “kaçınıcı tutum” düzeyleri açısından belirgin bir farklılık gözlenmemesi, sağlık çalışanları ile öğrenciler arasındaki etkileşimin, öğrencilerinin üniversite öncesinden getirdikleri tutumlar üzerinde dönüştürücü bir etkisinin bulunmadığı ya da bu tutumları yeniden ürettiği sonucunu doğurmaktadır. Öğrencilerin, ölümcül hastalar ve yakınlarıyla karşılaştıklarında hekimlerin hangi iletişim kodlarını kullandıklarını ve hangi davranış kalıplarına başvurduklarını gözlemlemeleri ve zamanla bunları içselleştirmeleri, bu kod ve kalıpları kullanmanın etkin bir hasta-hasta yakını-hekim iletişimine yol açıp açmadığından bağımsız olarak “işe yaradığını” görmelerine bağlı olabilir. Bu durum, ilgili karşılaşma anının barındırdığı iletişim güçlüklerinin bir ölçüde geçiştirilmesi ya da ertelenmesiyle öğrencilerin görece rahat hissetmeleri sonucunu doğurabilir. Öte yandan, rol-modellerin destekleyici ve açık rehberliğinden yoksun kalmak öğrencilerin kaygı düzeyini yükseltmekte, onları kontrolsüz ve travmatik klinik yaşantılara karşı savunmasız durumda bırakmaktadır (3).

Öğrenciler, tıp fakültesinde kendileri gibi ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım konusunda herhangi bir yapılandırılmış eğitim almamış olan asistan ve akademisyenlerle birlikte çalışmaktadırlar. Ölüm ve ölümcül hastalara yaklaşım konusunda donanımsız olan öğretim elemanlarının, bir hastalarını kaybettiklerinde “başarısızlık, anlamsızlık, üzüntü, yas, korku” gibi duygularıyla nasıl baş edeceklerini bilememeleri, ölme sürecinde hastalar ve ailelerinin şefkat, paylaşım ve yeterli yaşam kalitesi gibi gereksinimlerine nasıl yanıt vereceklerini kestirememeleri sonucunu doğuracaktır. Bu koşullarda, bu kişilerin bizzat kendilerinin kaçınıcı tutuma başvurmaları şaşırtıcı olmayacaktır (5).

Kuşkusuz, tıp öğrencilerini ölüm ve ölümcül hasta karşısında daha düşük düzeyde kaçınıcı tutum göstermeye sevk eden hekim-öğrenci etkileşimlerinden bahsetmek olasıdır. Sorun, görmezden gelindiğinde, bu etkileşimin etkilerinin ne yönde gelişeceğini değerlendirmenin olanaksızlığıdır. Klinikte bu etkileşimi de içeren karmaşık çalışma biçimleri, eğitim boyutu bir kenara konulduğunda, gündelik rutin içinde belirli kurallar çerçevesine işlerin yürütülmesini -öyle ya da böyle- sağlıyor olabilir. Ancak, geleceğin hekimlerinin ahlaki ve profesyonel gelişimleriyle ölmekte olan hasta ve yakınlarının gereksinimleri düşünüldüğünde, buradaki “öyle ya da böyle”nin niteliğinin sorgulanması gerektiği açıktır.

Örtük müfredatın etkisi

Kurumsal yapı ve kültürden kaynaklanan etkilerin toplamı “örtük müfredat” kavramı ile karşılanmaktadır. Bu soyutlama, yapısal faktörlerin öğrenme sürecindeki önemini görünür kılmakta ve tıp eğitiminin yürütülmesi sırasında sıklıkla başvurulan davranış kalıplarını, ritüelleri, alışkanlıkları, gündelik klinik yaşamın verili kabul edilen bazı yanlarını irdelemek için kavramsal bir zemin işlevi görmektedir (17). Hafferty’ye göre öğrenciler, “kendi eğitim kurumlarını, neyin ‘iyi’ ve neyin ‘kötü’ olduğuna ilişkin kimi tanımlamaları örtük olarak içeren kültürel ortamlar ve ahlaki topluluklar” olarak tanır ve onun değersel atmosferini benimserler (17).

Türkiye’de son otuz yıl içinde uygulamaya konan neoliberal politikalar, sağlık sisteminde ve buna koşut olarak tıp eğitimi kurumlarında yapısal ve ideolojik dönüşümlerle sonuçlanmıştır (53). Bu dönüşümün başat sonucu, tıp fakültelerinin mali açıdan “özerkleştirilmesi” ve birer şirket gibi yönetilmesi olmuştur. Kamu üniversitelerine ait tıp fakülteleri günümüzde bütçelerinin hemen tamamını kendi olanakları ile oluşturmaktadır. Bu yapı, kurum yöneticilerini, kamu hizmetini gerektiği gibi sunma ve araştırma ve eğitim çalışmalarının aksamasına engel olma ile zarar etmeme ikilemiyle karşı karşıya bırakmaktadır. Pek

çok tıp fakültesinin yönetimi, zaman içinde, kurum için gelir getirebilecek düzenlemelere öncelik verme yoluna gitmiştir. Bu durum, kamu tıp fakültelerinin piyasa dinamiklerinin etkisine daha açık hale gelmesine, istihdam, akademik çalışma, eğitim programlarının düzenlenmesi, hizmet sunumu gibi alanların bu olgu tarafından belirlenmesine yol açmıştır.

Yapısal dönüşümün bir diğer ayağı “performansa dayalı ödeme sistemine” geçiştir (54). Sisteme göre, üniversite hastaneleri de dahil olmak üzere tüm kamu sağlık kurumlarındaki sağlık çalışanları, ürettikleri “gelir getirici” birim hizmet karşılığında ücretlendirilmektedirler. Dünyada ve Türkiye’de, sağlık kuruluşlarının piyasalaştırılması ve buna bağlı olarak performansa dayalı ödemenin yarattığı sonuçlar derinlemesine irdelenmiştir: Sağlık hizmeti üretim hızının ve poliklinik ve yataklı servislerde hasta sirkülasyonunun artması (55); hizmet kalitesinin zamanla azalması; sağlık çalışanlarının daha uzun süre ve daha yoğun çalışmak zorunda kalması; bireyler arası yarışın özendirilmesi nedeniyle sağlık ekiplerinin içeriden çözülmeye uğraması; iş güvencesi, iş huzuru gibi bileşenlerin ortadan kalkması nedeniyle çalışanların mesleki doyum düzeyinin düşmesi; hasta bakım sürelerinin kısalması; tedavi odaklı hizmetin öncelenmesi; gereksiz tanı ve tedavi girişimlerinin artması; gelir getirici ve görece daha basit olan uygulamalara yönelmesi (54, 56, 57).

Tıp fakültesi, mesleki eğitim verilen bir kurum olmasının yanı sıra, hekimlik mesleğine ilişkin değerlerle örülü bir toplumsal bir ortamdır (58). Tıp eğitimi ise, tıp öğrencilerinin üyesi oldukları ya da olmayı hedefledikleri bir topluluğun değerlerini, tutumlarını, ilgi alanlarını ve bilgisini edindikleri, bir toplumsallaşma sürecidir (59). Haidet ve Stein, tıp kültürünün hekimlerin davranış tercihleri üzerinde derinlemesine etkili olduğunu öne sürmektedirler (60). Bu kültürün mesajlarını öğrencilere taşıyan örtük müfredat, bilgi ve becerilerin aktarılması için yapılandırılmış olan resmi müfredata göre, değer ve tutum kazandırma açısından daha etkilidir (61). Piyasalaş-

mayla birlikte tıp fakültelerinin içine itildiği yeni yapının, onun kültürü üzerindeki en belirleyici etken olduğu ileri sürülebilir.

Tıp fakülteleri, yeni bir finansman modeline geçtiğinde, araştırma ve eğitim ile ilgili yeni düzenlemelere gittiğinde, kısacası yaşama geçirdiği, değiştirdiği ya da devam ettirdiği her uygulamada, kurumun yazılı eğitim hedefleri veya misyon/vizyon belgeleriyle örtüşen ya da örtüşmeyen, “aslında neyi önemli, neyi önemsiz olarak değerlendirdiğine ilişkin örtük mesajları dolayısıyla sokmuş olur” (17). Piyasa belirlenimi altına sokulan tıp fakültelerinde, özen gerektiren, uzun süreli, kurumsal gideri artıran bakım süreci yerine hızlı, girişimsel, teknoloji tabanlı ve seri olarak üretilen, düşük maliyetli tedavilerin; yaşam kalitesini artırmaya dönük karmaşık uygulamalar yerine çabuk sonuç getirecek basit girişimlerin; ekip çalışması yerine bireysel rekabetin; hastaların gereksinimlerini anlamaya dönük süregelen yaklaşım ve çabalar yerine kısa vadeli ve popülist “hasta memnuniyetini” artırmaya dönük uygulamaların; sağlık hizmeti karşılıksız ya da ucuza sunulması yerine satılmasının; araştırma, emek ve yoğunlaşma gerektiren eğitim çalışmalarına karşı teknik bilgi ve becerilerin kazandırılmasına dayalı derslerin; küçük gruplarla eğitim yerine seri halde “hekim” üretecek kalabalık eğitim ortamlarının önceleneneğini tahmin etmek zor değildir.

Ne var ki, konu ölümcül hastalara ve yakınlarına bakım vermek olduğunda, yukarıda kısaca açıklanmaya çalışılan yapısal yönelimin, öğrencilerin “kaçınıcı tutum” düzeylerine herhangi bir olumlu etkisinin olacağı beklenmemelidir. Ölümcül hastalar ve yakınlarıyla birliktelik, onlara verilecek bakım ve onlarla kurulacak profesyonel iletişim, derinleşme, yeterli zaman ve genel olarak tıbbın amaçları hakkında belirli bir anlayışa sahip olmayı gerektirmektedir. Sonucun değil, sürecin önemli olduğu; ölmekte olsa da kişilerin kaliteli bir yaşam sürme haklarının saklı bulunduğu; hekimlik mesleğinin yalnızca iyileştirmenin değil, aynı zamanda esenlendirmenin sanatı da olduğu ve her ne kadar zorlu bir süreç

de olsa ölümcül hastalarla birlikte olmanın hem hasta ile yakınları, hem de sağlık çalışanları için zenginleştirici bir deneyim haline gelebildiği düşüncesinin öğrencilere benimsetilmesi, ne yazık ki, tıp fakültelerinin halihazırda ki kurumsal yapı ve yönelimleri düşünüldüğünde çok güç ya da olanaksız olabilir.

Ölüm deneyiminin etkisi

Ölmekte olan bir hastanın bakımında ve/veya takibinde rol almış öğrencilerin hem iletişim güçlüğü, hem kaçınma düzeyleri, almamış olanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Benzer şekilde, birinci dereceden akrabaları arasında ölüm öyküsü bulunan öğrencilerin puanları, bulunmayanlarınkine göre her iki boyut açısından düşüktür. Öte yandan, yalnızca iletişim güçlüğü açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. Her iki deneyim, öğrencilerin geçmişte ölümcül bir hastayla yakın ilişkide bulunmuş olmaları anlamında benzer yönler içermektedir. Kişiler, bu süreçte ölmekte olan bir hasta ile uzun süre birlikte olma ve onunu yaşadığı sıkıntılara, içinden geçtiği psikolojik aşamalara tanıklık etme şansını elde etmiş; süreç boyunca kayıp olgusunu yaşamış, onunla baş etmeye çalışmışlardır. İki bulgu bu bağlamda birlikte değerlendirildiğinde, ölümcül hastayla yakın ilişki kurmanın, ölümcül hasta ve yakınlarıyla iletişim güçlüğü yaşama olasılığının azalmasına katkı sağladığını düşündürmektedir. Son dönem tıp öğrencileri üzerinde yaptıkları bir taramada Anderson ve arkadaşları, eğitimleri sırasında kişisel ölüm deneyimi yaşayan ya da bir ölüm olgusu ile yüz yüze kalan kişilerin “yaşamın sonuna ilişkin bakım” hakkında hem daha bilgili olduğunu, hem de konuya daha olumlu yaklaştıklarını ortaya koymuşlardır (62). Ratanawongsa ve arkadaşları, mesleki eğitim sürecinden önce ya da aile içinde ölüm deneyimi yaşamış öğrencilerin stajlarda ölümcül hastalar karşısında daha rahat davrandıklarını saptamışlardır (39).

Dönem 6 öğrencilerinin hastanede geçirdiği zaman, diğer dönemlerdeki öğrencilere oranla fazladır. Hastalar ve yakınlarıyla iletişim güçlüğü yaşama

düzeyi açısından, kuramsal ağırlıklı eğitim verilen Dönem 1 ve 3 ile kuramsal ve uygulamalı eğitim çalışmalarının karma biçimde yürütüldüğü Dönem 5 öğrencilerinde farklılık izlenmezken, eğitimleri bütünüyle uygulamadan ibaret olan Dönem 6 öğrencilerinde görülen düşüş son eğitim yılında hastalarla geçirilen saatlerin uzamasıyla yakından ilgili olsa gerek. Bu dönemde öğrencilerden beklenen, her ne koşulda olursa olsun hastalarla ilgilenmek, onları takip etmek, vizitlerde hastaların durumu ile ilgili olarak üstlerine bilgi vermek, onların emirlerini uygulamaktır. Ne var ki, bu durum, öğrencilerin ölümcül hastalarla ve yakınlarıyla iletişim gibi konularda ne kadar donanımlı ve hazır oldukları hesaba katılmaksızın, rastlantısal ve kontrolsüz hasta-hasta yakını-öğrenci karşılaşmalarına zemin hazırlamaktadır.

Ölümcül hastalar ve yakınlarının yaşamlarına tanıklık, öğrencinin kendi duygularını içinde boğulmadan hastayı anlayabilmesinde ve tedavisi mümkün olmayan hastaları kendi başarısızlığının nesnelere olarak görmekten sıyrılmasında önemli bir etkidir. Öte yandan, kimi zaman bu süreç öğrencinin kendi başına üstesinden gelemediği kadar güç olabilir. Bu nedenle, hekimlik mesleğinin kaçınılmaz bir parçası olan ölüm olgusu ile ölümcül hasta ve yakınlarına yaklaşım konularında öğrencileri uygun eğitim yöntemleri ve içeriği ile bu süreçte hazırlamak büyük önem taşımaktadır.

Kadın öğrencilerin iletişim gücü

Kadın öğrencilerin, Dönem 1, 3 ve 5'te erkek öğrencilere göre daha fazla iletişim gücü yaşadığı görülmüştür. Yoğun klinik çalışmaların yapıldığı son eğitim yılındaki (Dönem 6) kadın öğrencilerin puanları ise, bu boyut açısından önceki dönemlerde bulunan kadınlardan düşük, ancak arzu edilen seviyenin üzerindedir. Bu bulgu, ölümcül hastalar ve yakınlarıyla karşılaştıklarında kadınların daha çok zorlandığını, erkeklere göre böylesi anlarda profesyonel danışmanlığa ve desteğe daha sıklıkla gereksinim duyduklarını ortaya koyan çeşitli çalışmaların sonuçları ile uyumludur (38, 63,

64). Yine de, buradaki sonuç derinlemesine incelenmeyi hak etmektedir. "Toplumsal cinsiyet", bu tür bir çaba için anahtar kavram olabilir (65). Burada, konunun ayrıntılarıyla tartışılması olanaksızdır; ancak, şu kadarını vurgulamak gerekir ki, ilgili durumun nedenlerini yalnızca tıp eğitimi ve sağlık ortamı bağlamında araştıran bir yaklaşımın bilimsel açıdan ne kadar sağlıklı olacağı kuşkuludur. Kadınların hastalar ve hasta yakınlarıyla yaşadıkları iletişim gücü, onların verili toplum yapısı içinde halihazırda kendilerini ifade etme olanaklarının kısıtlı olması, fiili olarak çalışma yaşamının, siyasetin, karar mekanizmalarının dışına itilmeleri ve sahip oldukları medeni hakları yaşama geçirme aşamasında engellerle karşılaşmaları gerçeğinin yansıması olabilir (66). AÜTF'deki tıp eğitimi kapsamında öğrencilere özel olarak ölümcül hastalarla ve yakınlarıyla iletişim ile ilgili bir eğitim verilmediğinden, kadın öğrenciler toplumdaki sınırlı güçlük çekiyor olabilir. Her durumda, konunun detaylı bir biçimde araştırılmaya gereksinim gösterdiği ortadadır.

Araştırmanın kısıtlılıkları

Çalışmanın sonuçları, kesitsel bir taramadan elde edilen veri setine dayanmaktadır. AÜTF'de belirli bir anda (2011-Bahar yarıyılı), farklı eğitim dönemlerindeki kişilerin ÖÖHYTÖ'yü doldurması istenmiştir. Elde edilen bilgi, öğrencilerin ölüm ve ölümcül hastadan kaçınıcı tutum düzeyleri hakkında net verilere dayanmakta ve bu kurumda verilmekte olan tıp eğitiminin etkisini tartışmak için bir zemin işlevi görmektedir. Ne var ki bu tartışma, ölçek uygulamasının yapıldığı andan geriye doğru altı yılı kapsayan zaman diliminde AÜTF'deki genel tıp eğitiminin ana hatlarıyla aynı kaldığı varsayımı üzerinde yürütülmektedir. Bu bağlamda, her bir öğrencinin mesleki eğitiminin başından sonuna kadar izlendiği, kişilerdeki tutum değişikliklerinin altı yıl boyunca kaydedilip bu süreçte eğitim programındaki olası değişikliklerle ilişkilendirilerek tartışıldığı bir araştırmaya göre, özellikle neden-sonuç ilişkilerini tartışmak açısından sağladığı olanaklar kısıtlıdır.

Çalışma tek bir kurumda yürütülmüştür. Türkiye'de çok sayıda tıp fakültesi vardır ve bunların kurumsal altyapı ve eğitim olanakları belirli bir standardı tutturamayacak ölçüde çeşitlilik göstermektedir. Bu nedenle, ulaşılan sonuçlar genellenemez. Öte yandan AÜTF, Türkiye'deki en köklü tıp fakültelerinden biridir. Çalışma, gerek kurum içinde, daha önce hiç araştırılmamış bir alanda somut politikalara dönüşebilecek tartışmaların ateşleyicisi, gerekse öteki tıp fakültelerinin benzer çalışmalara yönelmelerini özendirerek ufuk açıcı bir örnek işlevi görebilir.

Çalışmanın bir başka kısıtlılığı, Dönem 6 öğrencilerinin görece düşük katılım oranıdır. Öteki dönemler [1, 3 ve 5] yaklaşık %30 oranında temsil edilirken, Dönem 6 için bu oran %15'tir. Yoğun klinik çalışmalar, ağır iş yükü, son dönemde öğrencilerin gündelik iş programlarının anlık değişkenliği ve düzensizliği, öğrencileri toplu halde yakalamanın neredeyse olanaksız olması gibi koşullar bu durumun nedenleri arasındadır. Öte yandan, fikir verici bir önsel bir bilgi sunduğundan ilgili grubun verileri çalışma kapsamında değerlendirilmiştir.

Son olarak, çalışmanın yalnızca bir durum tespiti yaptığını, deyim yerindeyse AÜTF öğrencilerinin kaçınıcı tutum açısından "grafilerini çektiğini" vurgulamak gerekir. Çalışma, ilk bakışta görülemeyecek bir sorunun varlığını ortaya koymakta, ancak altta yatan nedenleri gösterememektedir. Kullanılan ÖÖHYTÖ aracıyla üretilen bilgi değersiz olmamakla birlikte, çalışmanın saptanılan sorunun nedenlerini irdelenecek ek araçlarla zenginleştirilememesi resmin tamamını görmeyi engellemiştir. Tutum ölçeğinin yanı sıra, öğrencilerle ve öğretim üyeleriyle derinlemesine görüşmeler, anlatı çözümlemeleri, konunun farklı boyutlarına ilişkin tarama formları ve anketler ilerideki araştırma tasarımlarında kullanılması düşünülebilecek araçlardan bazılarıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmanın sonuçları, AÜTF'de verilmekte olan mesleki eğitimin, öğrencilerin ölüm olgusu ve ölümcül bir has-

talığa yakalanan kişilerle yakınlarına yaklaşımlarında tutum değiştirici herhangi bir etkiye bulunmadığını düşündürmesi bakımından çarpıcıdır. Öğrenciler, mesleki eğitim öncesinde sahip oldukları “kaçınıcı tutum” düzeylerini, mezun olurken neredeyse aynen korumaktadırlar. Çalışma, bu anlamda, AÜTF’de verilmekte olan mezuniyet öncesi eğitimde eksik bırakılan temel bir bileşene işaret etmektedir.

Tablo bir bütün olarak ele alındığında, “ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım” konusuna özgü olarak yapılandırılmış, konunun farklı boyutlarını içeren, çeşitli disiplinlerden eğitimcilerin ortak çabasına dayanan, farklı yöntemlerin birlikte kullanıldığı, süre, içerik ve yoğunluk açısından doyurucu eğitim çalışmalarının AÜTF için acil bir gereksinim olduğu açıkça ortaya çıkmaktadır. Gerçekte bu durum, olasılıkla Türkiye’deki öteki tıp fakülteleri için de geçerlidir; ne var ki, bu öngörünün bir bilgiye dönüşmesi ancak yapılacak yeni araştırmalarla olanaklıdır.

Tıp eğitimi ile ilgili bir tartışma, eğer bütünlüklü olacaksa, resmi müfredat kadar, resmi olmayan müfredatın ve örtük müfredatın ayrıştırılarak irdelenmesini gerekli kılar. Bu bileşenlerin, öğrencilerin ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım konusundaki tutumları üzerine etkisi, kimi yazarlara göre, resmi müfredattan daha derindir. Bu çerçevede, çalışmanın sonuçları ışığında AÜTF ölçeğinde neler yapılabileceği ciddiyetle ele alınmalıdır. *Rol-modellerin belirleyici etkisinin* su yüzüne çıkarılması, konu hakkında hem öğrencilerde, hem de sağlık çalışanları ve öğretim elemanlarında farkındalık yaratılması, rol-model konumundaki kişilerin eğitilmesine yönelik girişimlerde bulunulması ilk aşamada gündeme getirilebilir. Aksi halde, yalnızca konu ile ilgili resmi müfredatın geliştirilmesi yeterli olmayacak, beklenen etki kontrolsüz kalmış bir resmi olmayan müfredat tarafından azaltılacak ya da boşa çıkarılacaktır.

Öğrencilerin, eğitim yıllarının başlarından itibaren içine girdikleri *tıp kültürü ve sağlık sisteminin yapısı* özel bir dikkati hak etmektedir. Bugün eğitimin niteliğini, temelde, sağlık alanındaki hızlı piyasalaşma süreci belirlemektedir. Hizmet sunumu açısından hekimlik değerlerini tehdit eden bu olgu, kaçınılmaz olarak tıp eğitimini de olumsuz etkileyecektir (53). Swenson ve Rothstein, “hiçbir kuramsal etik eğitiminin ya da kontrollü rol-model çalışmasının, aşırı iş yükü, istismar ve hor görülmenin kaçınılmaz kabul edildiği ve temel bileşenleri olduğu klinik ortamın yıkıcı etkisiyle baş edemeyeceğini” ifade etmektedirler (67, s:593). Öte yandan, ölmekte olan kişiye yönelik bakım eğitimi, sağlık çalışanları arasında karşılıklı destek, açık bir iletişim ve işbirliğinin sağlanmasını gerektirmektedir. Bu yapı içinde, günümüzde sağlık ortamının bir özelliği olarak öne çıkan bireysel rekabetin yeri yoktur (68). Olthuis ve Dekkers, ölümcül hastaya yönelik destekleyici bakım eğitiminin tıp okullarının müfredatına zorunlu bir program olarak eklenmesinin, mesleki eğitimin öteden beri gözlenen kuramsal bilgi, pratik beceri ve tutumlar arasındaki dengesizliğini sonuncusu lehine değiştirebileceğini öne sürmüşlerdir (69). Ne var ki, ölmekte olan kişiye yönelik bakım sürecine içkin kimi değerlerin yaşama geçirilmesi, ancak hekimi ve hastayı çevreleyen sağlık ortamının, hastalar ve yakınlarını üzerlerinden gelir elde edecek *müşteriler* olarak değil, birer *kişi* olarak ele almaya izin verecek yapıda olup olmamasına bağlıdır. Eğitim programları geliştirilirken bu faktörün gözlemlenmesi gerekmektedir.

Yeniden yapılandırılacak bir eğitim, klinik stajlar boyunca öğrencilerin *ölüm deneyimi* yaşama fırsatını artırmalıdır; öte yandan, bu sürecin kontrolsüz ve rastlantısal kalmaması için gerekli önlemler alınmalıdır. Öğrencilerin sağlık ekibinin bir parçası olarak ölümcül hastalar ve yakınlarının bakım sürecine bizzat katılmalarını sağlanması (39); bu sürecin öğrenciler üzerine ya-

ratacağı çeşitli etkilerin sürekli gözlenmesi; öğrencilerin ölüm deneyimi hakkındaki duygu ve düşüncelerini kendi üstleriyle paylaşabilecekleri, birlikte anlamlandırıp çözümleyebilecekleri koşulların yaratılması (41); asistan ve/veya sorumlu hekimlerin konu ile ilgili olarak her zaman öğrencilere açık davranmasının, onlara kılavuzluk etmesinin ve onları desteklemesinin sağlanması (3) temel alınabilecek noktalara örnek olarak verilebilir.

Deneyimin tutumlar üzerindeki göz ardı edilemez etkisi, klinik dönemlerin bu boyutuna eğitimciler tarafından daha tanımlı bir biçimde odaklanılması gerektiğini düşündürmektedir (2). Klinik öncesinde öğrenilen kuramsal bilgiler, değerler, “doğru” ya da “yanlış” kabul edilen tutum ve davranışlara yapılan göndermeler, öğrenciler tarafından karmaşık deneyimlerle örülü hastane koridorlarında, yani “gerçek yaşamda” bir biçimde sınanmaktadır (70). Klinik stajlardaki yaşantıların tutum kazandırma ve değer edindirme açısından etkisi tıp eğitimi bağlamında incelenmeye gereksinim göstermektedir. Her ne kadar hastane koridorlarındaki eğitimin kalitesini kontrol etmek ve sonuçlarını ölçmek klinik öncesine göre daha zor ise de, mesleki eğitim veren kurumlar, geleceğin hekimlerinin birer *ablaki özne* olarak şekillendirilmesinde başat rolü olan klinik deneyimlere gömülü mesajları, mesleki değerleri ve yaşantı zenginliğini açıklıkla ele almalı, eğitim programlarını bu içgörü ışığında yeniden düzenlemelidirler.

Ölüm, yaşamın bir parçasıdır. Tıp eğitimi bu olguyu görmezden geldiği sürece hekimler, hastalarını, onların yakınlarını ve kendilerini mesleklerinin insani yönlerinin görünür hale geldiği zenginleştirici bir deneyim yumağından yoksun bırakmaya devam edeceklerdir. Bu çalışma, önce AÜTF’de, sonra ülkemizin başka tıp fakültelerinde bu temel eksikliğin fark edilmesi ve giderilmesi yönündeki çabalara katkıda bulunursa amacına ulaşmış sayılacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) Lloyd-Williams M., Dogra N. Caring for dying patients—what are the attitudes of medical students? *Supportive Care in Cancer*, 2003; 11: 696–699
- 2) Billings J. A., Block S. Palliative care in undergraduate medical education: Status report and future directions. *JAMA*, 1997; 278: 733-738.
- 3) Wear D. “Face-to-face with it”: Medical students’ narratives about their end-of-life education. *Academic Medicine*, 2002; 77: 271-277.
- 4) Buss M. K., Marx E. S., Sulmasy D. P. The preparedness of students to discuss end-of-life issues with patients. *Academic Medicine*, 1998; 73: 418-422.
- 5) Rhodes-Kropf J., Carmondy S. S., Seltzer D., Redinbaugh E., Gadmer N., Block S. D., Arnold R. M. “This is just too awful; I just can’t believe I experienced that...”: Medical students’ reactions to their “most memorable” patient death. *Academic Medicine*, 2005; 80: 634-640.
- 6) Branch W. T., Pels R. J., Hafner J. P. Medical students’ empathic understanding of their patients. *Academic Medicine*, 1998; 73: 360-362.
- 7) Williams C. M., Wilson C.C., Olsen C.H. Dying, death, and medical education: student voices. *Journal of Palliative Medicine*, 2005; 8: 372-381
- 8) Volkan V. D., Zintl E. *Kayıptan sonra yaşam* [Life after loss: The lessons of grief]. (Çev. M. Kocadere, I. Vahip). 2. Baskı. İzmir: Halime Odağ Psikanaliz ve Psikoterapi Vakfı; 2006. (Orijinal çalışma: 1993)
- 9) Okyayuz Ü. Ölümçül hastalık tanısı almak: Bir yaşam krizi. Kötü haber verilmesi mi? *Kriz Dergisi*, 2003; 11: 29-35
- 10) Bahar A. Ölüm sürecinde olan hasta: Terminal bakım ve hospis. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 2007; 2: 147-158
- 11) Gerber I. Medical care of the dying patient: Physicians’ attitudes and behavior. In: Klagsburn S. C., Goldberg I. K., Rawnsley M. M., Kutscher A. H., Marcus E. R., Siegel M. E. (Eds.) *Psychiatric aspects of terminal illness*. Philadelphia: The Charles Press; 1988. 13-24.
- 12) Curtis J. R., Wenrich M. D., Carline J. D., Shannon S. E., Ambrozy D. M., Ramsey P. G. Understanding physicians’ skills at providing end-of-life care. *Journal of General Internal Medicine*, 2001; 16: 41-49.
- 13) Seravalli E. P. The dying patient, the physician, and the fear of death. *The New England Journal of Medicine*, 1988; 319: 1728-1730.
- 14) Buckman R. Breaking bad news: Why is it still so difficult? *British Medical Journal*, 1984; 288: 1957-1959.
- 15) Meier D. E., Back A. L., Morrison R. S. The inner life of physicians and care of the seriously ill. *JAMA*, 2001; 286: 3007-3014.
- 16) Field M. J., Cassel C. K. (Eds.) *Approaching death: Improving care at the end of life*. Washington, DC: National Academy Press; 1997.
- 17) Hafferty F. W. Beyond curriculum reform: Confronting medicine’s hidden curriculum. *Academic Medicine*, 1998; 73: 403-407
- 18) Namal A. Tıp etiği perspektifiyle “son evre”yi yaşayan çocuk ve ailesine bakış. *Tıp Etiği-Hukuku-Tarifi*, 2003; 11: 120-133.
- 19) Aries E. *Batılının ölüm karşısındaki tavırları* [Western attitudes towards death: From the Middle Ages to the present]. (Çev. M. A. Kılıçbay). Ankara, Turkey: Gece Yayınları; 1991.
- 20) Kübler-Ross E. *Ölüm ve ölmek üzerine* [On death and dying]. (Çev. B. Büyükkal). İstanbul: BZD Yayıncılık; 1997. (Orijinal çalışma: 1969)
- 21) Aulino F., Foley K. Professional education in end-of-life care: A US perspective. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2001; 94: 472-476.
- 22) Dickinson G. E., Field D. Teaching end-of-life issues: Current status in United Kingdom and United States medical schools. *American Journal of Hospice & Palliative Care*, 2002; 19: 181-186.
- 23) Sullivan A. M., Lakoma M. D., Block S. D. The status of medical education in end-of-life care. *Journal of General Internal Medicine*, 2003; 18: 685-695.
- 24) Block S. D. Medical education in end-of-life care: The status of reform. *Journal of Palliative Medicine*, 2002; 5: 243-248.
- 25) Dowling S., Broomfield D. Undergraduate teaching in palliative care in Irish medical schools: A questionnaire survey. *Medical Education*, 2003; 37: 455-457.
- 26) Field D., Wee B. Preparation for palliative care: Teaching about death, dying and bereavement in UK medical schools 2000–2001. *Medical Education*, 2002; 36: 561-567.
- 27) Porter-Williamson K., Von Gunten C. F., Garman K., Herbst L., Bluestein H. G., Evans W. Improving knowledge in palliative medicine with a required hospice rotation for third-year medical students. *Academic Medicine*, 2005; 79: 777-782.
- 28) Dickinson G. E. Thirty-five years of end-of-life issues in US medical schools. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*, 2011; DOI: 10.1177/1049909110397608.
- 29) Kavas M.V., Öztuna D. Thanatophobia in medical students: “Approach to death and dying patients attitude scale” for undergraduate years in medicine (ADDPAS). *Journal of Cancer Education*, 2011; 26:774–778
- 30) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi. *2010–2011 Öğretim yılı öğrenci kılavuzu*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2010.
- 31) Luo G., Seow A., Chin C. L. Linking and anchoring techniques in test equating using the Rasch model. In: *Proceedings of the 5th CAA Conference*, Loughborough: Loughborough University; 2001.
- 32) Gibbins J., McCoubrie R., Maher J., Forbes K. Why are newly qualified doctors unprepared to care for patients at the end of life? *Medical Education*, 2011; 45: 389-399.
- 33) Kavas M. V. “Ölüm ve ölmekte olan hastaya yaklaşım” konusundaki etik eğitiminde anlatılabilir uygulamaların etkililiği, 2008. [Yayımlanmamış doktora tezi]
- 34) Pereira S. M., Fonseca A. M., Carvalho A. S. Burnout in palliative care: A systematic review. *Nursing Ethics*, 2011; 18: 317-326.
- 35) Şenol S., Özgüven H. D., Dağ I., Oğuz, Y. Hekimler için ötanazi, ölüm ve ölümçül hastaya ilişkin tutum ölçeği (ÖTÖ)’nin faktör yapısı ve iç tutarlılığı. *3P Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji*, 1996; 4, 185-190.
- 36) Yıldırım G., Aksu M. Tıp öğrencilerinin yaşamın son dönemi ile ilgili tutumları. *Cumhuriyet Tıp Dergisi*, 2010; 32: 140-148.

- 37) Gürkan A., Gümüş A. B., Dorak H. Öğrenci hemşirelerin terminal dönem hasta sorunları hakkındaki görüşleri: Hemşirelik girişimleri, hasta hakları ve etik sorunlar kapsamında bir inceleme. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*, 2011; 4: 2-12
- 38) Özkırış A., Güleç G., Yenilmez Ç., Musmul A., Yanaş M. Hekim tutumları üzerine bir çalışma: Ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 2011, 24: 89-100.
- 39) Ratanawongsa N., Teherani A., Hauer Karen E. Third-year medical students' experiences with dying patients during the internal medicine clerkship: A qualitative study of the informal curriculum. *Academic Medicine*, 2005; 80: 641-647
- 40) Hegedus K., Zana A., Szabó G. Effect of end of life education on medical students' and health care workers' death attitude. *Palliative Medicine*, 2008; 22: 264-269
- 41) Kelly E., Nisker J. Medical students' first clinical experiences of death. *Palliative Medical Education*, 2010; 44: 421-428
- 42) Rappaport W., Witzke D. Education about death and dying during the clinical years of medical school. *Surgery*, 1993; 113: 163-165.
- 43) Mutto E. M., Cavazzoli C., Ballbe J. A., Tambone V., Centeno C., Villar M. J. Teaching dying patient care in three universities in Argentina, Spain, and Italy. *Journal of Palliative Medicine*, 2009; 12: 603-607.
- 44) Jiang X., Liao Z., Hao J., Guo Y., Zhou Y., Ning L., Bai J., Zhang P., Tang C., Zhao X., Guo H. Palliative care education in China: Insight into one medical university. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2011; 41: 796-800.
- 45) Fraser H. C., Kutner J. S., Pfeifer M. P. Senior medical students' perceptions of the adequacy of education on end-of-life issues. *Journal of Palliative Medicine*, 2001; 4: 337-343
- 46) Ross D. D., Fraser H. C., Kutner J. S. Institutionalization of palliative and end-of-life care educational program in a medical school curriculum. *Journal of Palliative Medicine*, 2001; 4: 512-518.
- 47) Sulmasy D. P., Cimino J. E., He M. K., Firsman W. H. U.S. medical students' perceptions of the adequacy of their schools' curricular attention to care at the end of life: 1998-2006. *Journal of Palliative Medicine*, 2008; 11: 707-716.
- 48) Weissmann D. E., Griffie J. Integration of palliative medicine at the Medical College of Wisconsin 1990-1996: The status of medical education in end-of-life care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1998; 15: 195-201.
- 49) Gibbins J., McCoubrie R., Maher J., Forbes K. Incorporating palliative care into undergraduate curricula: Lessons for curriculum development. *Medical Education*, 2009; 43: 776-783.
- 50) Meekin S. A., Klein J. E., Fleischman A. R., Fins J. J. Development of a palliative education assessment tool form medical student education. *Academic Medicine*, 2000; 75: 986-992.
- 51) Ogle K. S., Mavis B., Rohrer J. Graduating medical students' competencies and educational experiences in palliative care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1997; 14: 280-285.
- 52) Branch W. T., Kern D., Haidet P., Weissmann P., Gracey C. F., Mitchell G., Inui T. Teaching the human dimensions of care in clinical settings. *JAMA*, 2001; 286: 1067-1074.
- 53) Kavas V., İlhan İ. Ö. Türkiye'de sağlık sisteminin piyasalaşması ve tıp eğitimi. *Toplum ve Hekim*, 2010; 25: 448-466.
- 54) Elbek O. "Performans" ve hekimlik. *Toplum ve Hekim*, 2010; 25: 432-447.
- 55) T.C. Sağlık Bakanlığı. *Sağlık istatistikleri yıllık 2010*. 2011; <<http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/saglikistatistikleriyilligi2010.pdf>> Erişim Tarihi: 18.10.2011
- 56) Bilaloğlu E. Performansın başarısı!!! *Toplum ve Hekim*, 2004; 19: 228-432.
- 57) TTB Etik Kurulu. *Hekimlerin değerlendirilmesi ile performansa dayalı ödeme*, Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2009.
- 58) Güleç C. Tıp eğitimi, hekimlik kimliği ve sağlık bilinci. *Sağlık ve Toplum*, 1990; 1: 53-59
- 59) Hafferty F. W., Franks R. The hidden curriculum, ethics teaching, and the structure of medical education. *Academic Medicine*, 1994; 69: 861-871.
- 60) Haidet P., Stein H. F. The role of the student-teacher relationship in the formation of physicians: The hidden curriculum as process. *Journal of General Internal Medicine*, 2006; 21: S16-20
- 61) Dailey J. I. Modeling manipulation in medical education. *Advances in Health Sciences Education*, 2010; 15: 291-295.
- 62) Anderson J. G., Williams J. E., Bost J. E., Barnard D. Exposure to death is associated with positive attitudes and higher knowledge about end-of-life care in graduating medical students. *Journal of Palliative Medicine*, 2008; 11: 1227-1233.
- 63) Dickinson G. E., Lancaster C. J., Winfield I. C., Reece E. F., Colthorpe C. A. Detached concern and death anxiety of first-year medical students: Before and after the gross anatomy course. *Clinical Anatomy*, 1997; 10: 201-207.
- 64) Canbaz S., Sünter A. T., Aker S., Pekşen Y. Tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin kaygı düzeyi ve etkileyen faktörler. *Genel Tıp Dergisi*, 2007; 17: 15-19.
- 65) Akın A., Demirel S. Toplumsal cinsiyet kavramı ve sağlığa etkileri. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 2003; 25: 73-82.
- 66) Çakır Ö. Türkiye'de kadının çalışma yaşamından dışlanması. *Erciyes Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 2008; 31: 25-47.
- 67) Swenson S. L., Rothstein J. A. Navigating the wards: Teaching medical students to use their moral compasses. *Academic Medicine*, 1996; 71: 591-594.
- 68) Hill T. P. Treating the dying patient: The challenge for medical education. *Archives of Internal Medicine*, 1995; 155: 1265-1269.
- 69) Olthuis G., Dekkers W. Medical education, palliative care and moral attitude: Some objectives and future perspectives. *Medical Education*, 2003; 37: 928-933.
- 70) Arnold R. M. Formal, informal, and hidden curriculum in the clinical years: Where is the problem? *Journal of Palliative Medicine*, 2007; 10: 646-648.

Radyoterapide Güncel Gelişmeler

Recent Advances In Radiotherapy

Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Bilgisayar teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak görüntüleme yöntemlerinde de gelişmeler olmuş, tüm bunlar radyoterapi planlama sistemlerinde daha kompleks planlamalar yapmaya olanak sağlamıştır. Bu gelişmeler üç-boyutlu konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi, görüntü kılavuzlu radyoterapi ve stereotaktik radyoterapi olarak özetlenebilir. Tüm bu yeni modaliteler ile tümöre en uygun şekilde radyasyon verilirken, normal sağlıklı doku da mümkün olduğunca korunabilmektedir. Bu derlemede, radyoterapi alanındaki yeniliklerin, prensipleri, teknolojik gereklilikleri ve klinik uygulamaları ile tümör ve normal dokudaki etkileri özetlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: **Kanser, Konformal, Radyoterapi**

Recent advances in computer technology have parallel advances in imaging techniques.. The improvements in imaging have in turn allowed a higher level of complexity in radiotherapy treatment planning systems. These advances include three-dimensional conformal radiation therapy, intensity-modulated radiation therapy, image-guided radiotherapy and stereotactic radiotherapy. Each of these modalities has improved radiation targeting to tumors while limiting radiation exposure of healthy tissues. This review article outlines principles, technological requirements, and clinical applications of innovations that aim at influencing tumors and healthy tissues sensitive to radiations.

Key Words: **Cancer, Conformal, Radiotherapy**

Bilgisayar teknolojisinde 1990'lı yılların başında kaydedilen ilerlemeler, önce radyoloji alanında ve bunu takiben de radyasyon onkolojisi alanlarında kendini göstermiştir. Radyasyon onkolojisi alanında devrim yaratan bu teknikler *konformal radyoterapi teknikleri* olarak adlandırılır.

Konformal Radyoterapi Nedir?

Hedef bölgenin ve normal dokuların üç-boyutlu olarak görüntülenmesi ve tümör dokusuna maksimum dozu verirken etraf normal dokulara minimum doz verecek şekilde planlama yapılması esasına dayanır.

Günümüzde kullanılan pek çok konformal radyoterapi (RT) tekniği vardır. Ancak hepsinin uygulamasında ortak olan basamaklar aşağıda özetlenmektedir (1).

1. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile simülasyon yapılması: BT olmaksızın konformal tedavi olması mümkün değildir. Tümör bölgesinin BT ile ta-

ranması ve seri kesitlerde hedef ve kritik organların girilmesi gerekir

2. Hedef bölge ve kritik organların çizimi: Radyasyon onkoloğunun işinin en önemli parçasını oluşturur. Gerekli durumlarda mutlaka radyologlardan yardım alınmalıdır.

3. Tedavi planlama sistemi ile bilgisayarlı planlama: İleri veya tersten planlama algoritmaları ile ticari bilgisayar yazılımlarıdır.

4. Plan değerlendirme: Fizik mühendisleri tarafından oluşturulan planın, ilgili radyasyon onkoloğu ile beraber değerlendirilerek en optimal planın seçilmesidir. ICRU-62 raporuna göre hedef hacimde % +7 ve -5 heterojenite kabul edilebilir sınırlardır. Bunun dışında izodozlar her kesitte detaylı değerlendirilerek sıcak ve soğuk noktaların yerleri saptanmalıdır. Ayrıca bu aşamada doz-volüm histogramları detaylı değerlendirilir.

Geliş Tarihi : 09.04.2012 • Kabul Tarihi: 24.04.2012
İletişim

Doç. Dr. Serap AKYÜREK
Tel : 0 (312) 595 62 90
E-posta : akyurek@medicine.ankara.edu.tr
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Dikimevi / ANKARA

5. Kalite kontrol: Burada en önemli konu "set-up" kontrolüdür. Port filmler, elektronik portal görüntüleme (EPID) veya görüntü kılavuzluğunda RT (IGRT) sistemi ile set-up hataları minimale indirilmelidir.
6. Tedavi: Yukarıdaki bütün aşamalar tamamlandıktan sonra hasta, ilgili fizik mühendisi, radyasyon onkoloğu ve teknisyen ile birlikte ilk tedaviye alınır.

Konformal Radyoterapi Teknikleri Nelerdir?

1. Üç boyutlu (3D) konformal radyoterapi:

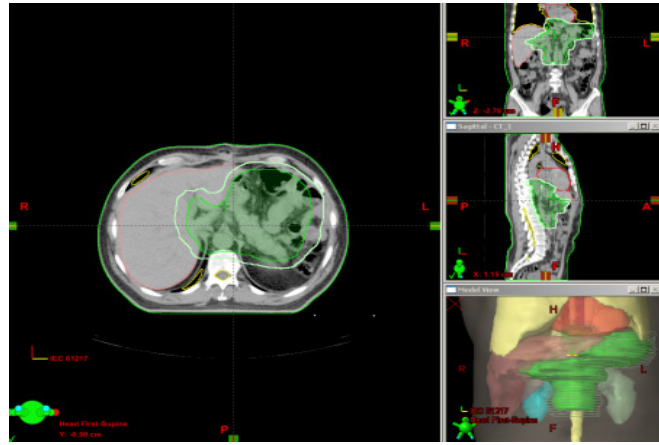
İlk kullanılan üç boyutlu konformal RT tekniğidir. Bu teknikte önce hastalara tüm tedavi boyunca uygulanacak en uygun pozisyon verilir. Tedavi sırasında olabilecek olası hareketleri önlemek için immobilizasyon yöntemlerinden faydalanılır. Örneğin baş-boyun tümörlerinde termoplastik maske, vücut tümörlerinde ise genellikle vücudun şeklini alan vakumlu yataklar kullanılır (**Şekil 1**). Daha sonra tedavi pozisyonunda tümör lokalizasyonuna ait bölgenin seri BT kesitleri elde edilir. Sonra bu kesitlerde gross tümör hacmi (GTV), subklinik hastalığı içeren hacimleri (CTV) belirlenir ve tümör bölgesine komşu kritik organlar (OAR) konturlandıktan sonra CTV'ye organ hareketleri ve tedavi sırasında olası hasta hareketleri ve "set-up" hataları düşünülerek belli bir marjın verilerek planlama hedef volümü (PTV) oluşturulur (**Şekil 2**) (2,3). Daha sonra ileri planlama yöntemi ile demet açıları, kaç demet kullanılacağı medikal fizikçi tarafından deneme yolu ile bulunur ve planlama tamamlanır. Doz dağılımları doz-volüm histogramları (DVH) yardımı ile görülür (**Şekil 3**). Alanlara 'beam eye view' ile bakılarak korunması gereken bölgeler multilifler ile korunur. Hedef bölgenin %95 izodoz ile sarılması istenir. Planlama tamamlandıktan ve ilgili hekim tarafından onaylandıktan sonra, tedavi ile ilgili parametreler otomatik olarak tedavi cihazına aktarılır. Hastanın tedavi masasında, tedavi öncesi görüntüleri alınarak tedavi planlaması ile karşılaştırılır, uygun bulunursa tedavi başlatılır.

Günümüzde 3D konformal RT minimal standart yaklaşımdır. Ancak pediatrik tümörlerin büyük bir kısmının tedavisinde hala optimal yaklaşım 3D

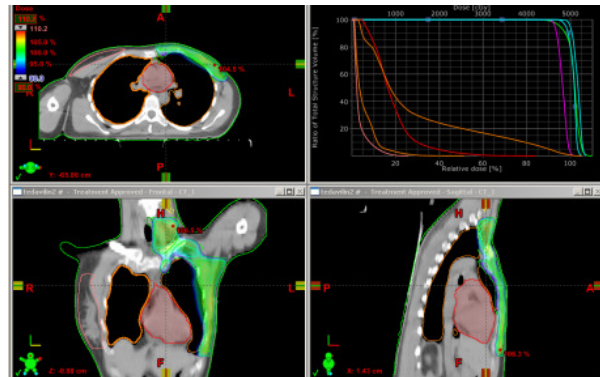
konformal RT uygulamasıdır. Bunun nedeni, yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) gibi ileri teknolojilerin aşağıda belirtilen ve çocukluk çağında ay-



Şekil 1: Termoplastik baş ve vücut maskeleri, vakumlu yatak ve stereotaksidde kullanılan sistemler



Şekil 2: Mide kanseri tanılı bir hastada CTV (koyu yeşil) ve PTV (açık yeşil) tanımlamaları.



Şekil 3: Meme kanseri tanılı hastada 3D radyoterapi. Tedavi planlamasında hedef hacime (göğüs duvarı ve lenfatik) etkin doz verilirken, kalp ve akciğerin minimum doz aldığı sağ taraftaki DVH (Doz volüm histogramı) da görülmektedir.

nan dezavantajlarından kaynaklanmaktadır.

2. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART):

Bu teknik üç boyutlu konformal RT'nin daha gelişmiş formudur. Bu teknikte ana radyasyon demeti bilgisayar yardımı ile farklı yoğunluktaki daha küçük demetçiklere bölünür. Bu küçük demetçikler tümör lokalizasyonuna farklı birçok açıdan girerek burada kesişmektedirler (Şekil 4). Tümör ve kritik organların durumuna göre demetçiklerin yoğunluklarının değişmesi ile hedef bölgede maksimal doz sağlanırken kritik organlar da korunabilmektedir. YART de hazırlık aşaması 3D konformal RT de olduğu gibidir. Hastaya en uygun pozisyonu vermek, immobilizasyonu sağlamak, tedavi pozisyonunda görüntüleri almak ortak aşamalarıdır. Ancak planlama aşaması farklılık gösterir. Ters planlama sistemi esastır. Hekim PTV ve OAR için doz kısıtlamalarını planlama sistemine girer. Planlama sistemi verilen doz kısıtlamalarına göre sayıları 80-120 arasında değişen ve demet yoğunluğunu değiştiren multilif kolimatörler ile çevredeki OAR'leri maksimum koruma, CTV'ye de optimal dozu verecek şekilde doz dağılımı elde etmeye çalışır. YART'de planlama süresi 3D RT'ye göre çok daha uzundur. YART'de normal dokuları korumak için hedef hacim sonrası ani doz düşmeleri görülmektedir. Bu doz düşmeleri nedeni ile YART tekniğinde hasta pozisyonundaki günlük farklılıklar veya tedavi sırasında organ hareketleri 3D RT'ye göre daha da önem kazanır. Bu parametreler kontrol edilemez ise alan kenarlarında nüksler görülebilir. Ayrıca YART'de çok fazla alan girişi olması tüm vücuda daha fazla düşük doz radyasyona maruz kalmasına neden olmaktadır. Buna bağlı ikincil kanser riskinin söz konusu olup olmadığı, uzun dönem takipler sonunda aydınlanacaktır.

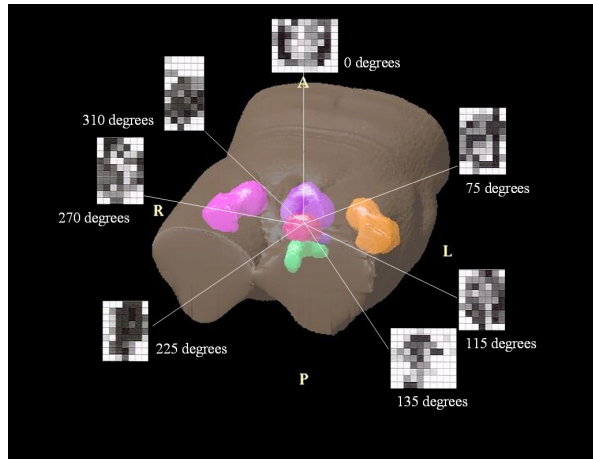
Günümüzde özellikle baş-boyun ve prostat kanserlerinin RT'sinde standart yaklaşım olmakla birlikte, beyin tümörlerinin tedavisinde başta olmak üzere akciğer kanseri, jinekolojik kanserler, meme kanseri gibi birçok kanser türünde yaygın olarak kullanılmaya

başlamıştır. En yoğun YART çalışmalarının olduğu baş-boyun kanserlerinde, YART ile hedef hacmin daha iyi kapsandığı, geç yan etkiler açısından korunması önemli olan parotis bezinin, temporal lobların, mandibular eklemin daha iyi korunduğu gösterilmiştir (6-10).

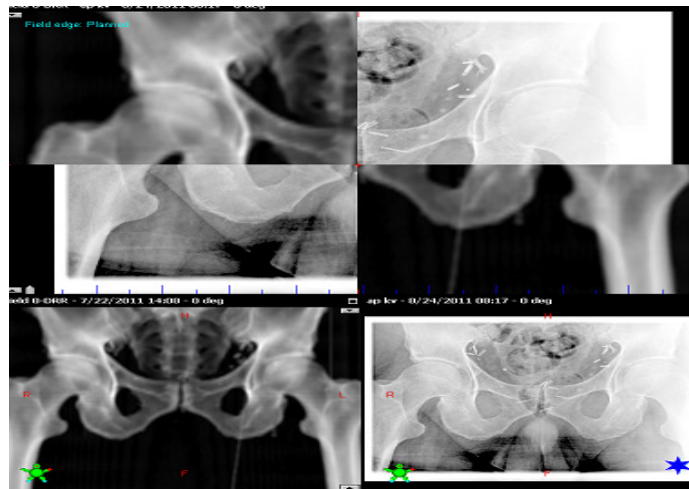
3. Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (GKRT):

Aslında bu sistem ayrı bir konformal tedavi tekniği değildir. Hızlı gelişen teknolojinin getirmiş olduğu terminoloji karışıklığı nedeni ile ayrı bir teknik gibi sunulmaktadır. Bu sistem aslında konformal RT tekniklerinin daha hassas uygulanmasına olanak sağlayan bir

sistemdir (11). Toraks ve üst abdomen içerisinde yer alan tümörlerin tedavisinde solunum hareketleri, pelvis içinde yer alan tümörlerin tedavisinde bağırsak hareketleri, rektum ve mesaneninin doluluk dereceleri, tedavi alanlarını belirlerken göz önünde bulundurulması gereken en önemli faktörlerdir. GKRT de amaç, tedavi edilecek hedef bölgenin her gün aynı olmasını sağlayarak "set-up" hatalarını ve organ hareketlerini elimine ederek tedavi planlamaktır. Böylece PTV küçülür ve daha az normal doku radyasyona maruz kalır. Bu amaçla, elektronik portal görüntüleme sistemleri, ultrasonografi (USG) uzun süredir kullanılmaktadır (Şekil 5). Planlama sırasında alınan dijital rekonstrükte



Şekil 4: YART planlamasında farklı açılardan gelen, ana demetin bölündüğü küçük demetçikler görünmektedir.



Şekil 5: Görüntü kılavuzluğunda radyoterapide (GKRT) pelvis alanına tedavi planlanan hastada her fraksiyon öncesi alanların kontrol edilmesi

grafiler (DRR) ile elektronik ortamda karşılaştırma yapılarak, “set-up” hataları otomatik olarak saptanarak hastanın doğru pozisyona getirilmesi ve tedavinin başlaması sağlanır. Son yıllarda ise teknolojik gelişmeler ışığında lineer akseleratör cihazına monte edilen bilgisayarlı tomografi (**Şekil 6**) veya stereotopik kV görüntüleme sistemlerinden yararlanılmaktadır (12). Günümüzde, solunum hareketlerinin izlenmesi ve tedavinin solunumun belirli fazlarında verilmesi bile mümkün olmaktadır (13-14).

4. Stereotaktik yöntemler:

En gelişmiş konformal RT tekniği olan bu yöntemde çok sayıda farklı açılardan ışın demetleri stereotaktik olarak belirlenmiş hedef hacme yönlendirilmekte, ışınların çakışma bölgesinde yüksek dozlara çıkılırken, hedef hacim dışındaki normal dokularda hızlı doz düşmesi gerçekleşmektedir.

Stereotaktik radyocerrahi (SRC):

Stereotaktik olarak işaretlenmiş hedef hacme tek fraksiyonda terapötik dozun uygulanmasıdır.

Stereotaktik radyoterapi (SRT):

Stereotaktik olarak işaretlenmiş hedef hacme 2-5 fraksiyonda terapötik dozun uygulanması olarak tanımlanır.

Günümüzde SRC ve SRT’de başlıca kullanılan sistemleri 2 grupta toplayabiliriz.

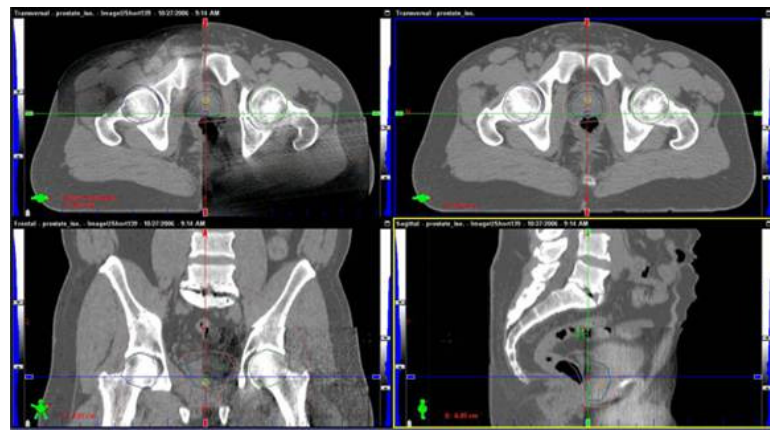
- “Gama-knife”: İlk olarak 1940’lı yılların sonunda İsveçli beyin cerrahı Lars Leksell’in çalışmaları ile başlamıştır. Konkav bir yüzeye yerleştirilen 201 kobalt-60 kaynağının tek bir noktaya odaklanması esasına dayanır. Hasta, kafasına takılan bir stereotaktik çerçeve ile tedavi masasına sabitlenmektedir. Daha sonra bu çerçeve sayesinde oluşturulan 3 boyutlu koordinat sisteminin merkezi ile beyindeki lezyon çakıştırılmaktadır. Koordinat sisteminin merkezinde bulunan çok sayıda radyasyon demetçikleri lezyon bölgesinde maksimal etki, etraf normal dokuda ise minimal etki oluşturmaktadır (15). Hasta kafasına lokal anestezi ile invaziv olarak çerçevenin yerleştirilmesi ve sadece santral sinir sistemi lezyonlarında kullanılabilmesi bu sistemin önemli dezavantaj-

larıdır. İnvaziv kafa çerçevesi nedeni ile de fraksiyone tedavi zordur.

- Lineer hızlandırıcı (linak) tabanlı stereotaktik radyoterapi veya radyocerrahi: 1970’li yıllarda “gama-knife”da olduğu gibi benzer prensiplerle lineer hızlandırıcı cihazları kullanılmaya başlamıştır. Lineer hızlandırıcı masasına ve gantriye yerleştirilen özel aparatlar ile cihaz stereotaksi yapımına hazırlanır. İlk zamanlar, hasta kafasına takılan çerçeve sayesinde oluşturulan 3 boyutlu koordinat sisteminin merkezinde bulunan çok sayıda radyasyon demetçikleri ile beyindeki lezyon çakıştırılması esastı (16). Daha sonraki yıllarda görüntüleme ve lif özellikleri artırılmış olan yeni nesil lineer akseleratör cihazları ile tüm vücutta stereotaktik radyoterapi uygulamaları mümkün hale gelmiştir. 2000’li yıllardan itibaren de robotik radyoterapi cihazlarının gündeme gelmesi ile stereotaktik çerçeve kullanmadan beyin lezyonlarına ve radyoterapi sırasında sürekli görüntüleme olanağı ve solunum senkronizasyonu ile ekstrakraniyal bölgelere stereotaktik radyoterapi mümkün hale gelmiştir (17-18). Günümüzde kullanılan, başlıca linak tabanlı sistemler: X-knife (Radionics Inc., Burlington, MA), Novalis (BrainLAB, Heimstetten, Almanya), Peacock Sistemi (NOMOS Corp., Sewickley, PA) ve Cyberknife (Accuray Inc.,

Sunnyvale, CA) olarak sayılabilir. Bunların dışında, ülkemizde de değişik merkezlerde kullanımda olan YART, GKRT yanı sıra SRC ve SRT özelliği olan Tomoterapi, Rapidarc, Truebeam gibi cihazlar da vardır.

Kısaca ülkemizde de birçok merkezde hizmete sunulan cyberknife sisteme göz atarsak; başlıca SRT, YART, IGRT ve solunum senkronize RT gibi tüm teknikleri bir arada kullanabilen radyoterapinin en gelişmiş teknolojilerinden biri olduğunu söyleyebiliriz. “Cyberknife” endüstriyel bir robot üzerine minyatür 6 MV bir lineer akseleratör monte edilerek geliştirilen bir tedavi cihazıdır. On iki değişik çapta (5-60mm) kolimatör (ışın demet biçimlendirici) vardır. Robotik kol altı farklı ekseninde, 0-45 derecelik sınırlar içinde ve 0,2 mm’lik tekrarlanabilirlik yeteneği ile hareket edebilmektedir ve farklı izomerkezler kullanarak tedavi uygulanır. Hedefe 1200 farklı açıdan ışın gönderebilmek özelliği vardır. Böylece hedef hacme en yüksek doz verilirken, tümörün hemen yanında ani doz düşmeleri sağlanmakta ve çevredeki hassas dokular azami korunmaktadır. Her cihaz pozisyonunda ışınlama başlamadan önce hedefin pozisyonu kontrol edilir. İki adet diagnostik röntgen cihazı ile elde edilen görüntüler optik izleme sisteminde işlenir ve planlama bilgisayarında gönderilen görüntülerle fark-

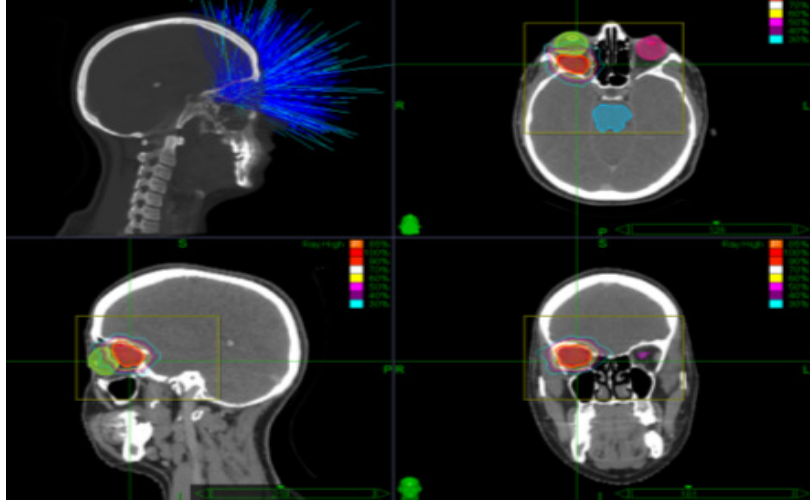


Şekil 6: Görüntü kılavuzluğunda yapılan radyoterapide pelvis alanına tedavi planlanan hastada her fraksiyon öncesi alanların tedavi cihazına monte edilen bilgisayarlı tomografi ile kontrol edilmesi. Şekilde planlama bilgisayarından aktarılan görüntü ile tedavi sırasında çekilen görüntünün üstüste bindirilmesi ile alanlar kontrol edilmektedir.

lılık saptanmaz ise tedavi uygulanır. Kranial ve ekstrakranial stereotaktik RT uygulamasına olanak verir (Şekil 7). Hareketsiz veya hafif hareketli organlarda 0,95 mm, akciğer

gibi organlarda 1,5 mm hata payı ile tedavi yapılır. Klinik uygulamada tümör büyüklüğü ve tümörün infiltratif olup olmaması en önemli kısıtlayıcı faktördür. Özellikle <4cm

ve çevreden iyi sınırlarla ayrılmış tümörlerde “cyberknife” ile yüksek konformalitede tedavi mümkün olabilmektedir (19-22).



Şekil 7: “Cyberknife” stereotaktik radyocerrahi sistemi ile retroorbital metastatik kitlesi olan bir hastada farklı açılardan uygulanan ışınlamanın şematik görüntüsü ve tedavi dozlarını gösteren planlama görüntüleri. Bu şekilde tümörde yüksek doz oluşurken çevre normal dokularda korunma sağlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Frass BA. The development of conformal radiation therapy. *Med Phys* 1995;22:1911-1921.
2. Chaney EL, Pizer SM. Defining anatomical structures from medical images. *Semin Radiat Oncol* 1992;2:215-225.
3. Kessler ML, McShan DL, Frass BA. Displays for three-dimensional treatment planning. *Semin Radiat Oncol* 1992;2:226-234.
4. Teh BS, Woo SY, Butler EB. Intensity modulated radiation therapy (IMRT): A new promising technology in radiation oncology. *Oncologist* 1999;4:433-442.
5. Meeks SL, Buatti JM, Bova FJ. Potential clinical efficacy of intensity-modulated conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:483-495.
6. Bhide S, Guerrero Urbano MT, Clark C, et al. Results of intensity modulated radiotherapy (IMRT) in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a dose escalation study. *Radiother Oncol* 2007;82:74-75.
7. Chao KS, Deasy JO, Markman J, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancers receiving intensity-modulated or three dimensional radiotherapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:907-916.
8. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-881.
9. Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, et al. Preliminary outcome and toxicity report of extended-field radiation, intensity modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1170-1176.
10. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26:2085-2092.
11. Verellen D, Ridder MD, Linthout N, et al. Innovations in image-guided radiation therapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:949-960.
12. Dawson LA, Jaffray DA: Advances in image-guided radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007, 25:938-946.
13. Chang JY, Dong L, Liu H, et al. Image-guided radiation therapy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:177-186.
14. Shimizu S, Shirato H, Ogura S, et al. Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:304-310.
15. Lindquist C. Gamma knife radiosurgery. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:197-202.
16. Mehta MP, Noyes WR, Mackie TR. Linear accelerator configurations for radiosurgery. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:203-212.
17. Coy SR, Houdek PV. Radiosurgery treatment planning. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:213-219.
18. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, et al. Stereotactic body radiation: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:44-54.
19. Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Eng J Med* 2010, 362:1119-1127.
20. Rades D, Bohlen G, Pluemer A, et al. Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. *Cancer* 2007;109:2515-2521.
21. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for stage I non small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2:94-100.
22. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:398-403.

Effect of cigarette smoking on DNA damage according to nine comet assay parameters in female and male groups*

Dokuz comet parametresine göre kadın ve erkek gruplarda sigara içiminin DNA hasarına etkisi

Esmâ Söylemez, Zeliha Kayaaltı, Vugar Aliyev, Tülin Söylemezoğlu

Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü
*This study is presented as poster in 47th Congress of the European Societies of Toxicology, 2011, Paris, France.

Aim: Smoking poses a serious threat to public health. The aim of this study was to investigate the relationship between smoking and DNA damage in lymphocytes. A potential genotoxic effect of cigarette smoking was analyzed with the nine comet assay parameters including comet length (CL), comet intensity (CI), head length (HL), head intensity (HI), tail length (TL), tail intensity (TI), DNA tail (DNAt), tail moment (TM) and olive tail moment (OTM). For the first time in this study, smokers were grouped as female and male, and nine comet parameters were used.

Material and Method: 120 volunteers (60 non-smokers, 60 smokers) were monitored in the way of DNA damage in blood lymphocytes. The levels of DNA damage was measured by BAB Bs Comet Assay system.

Results: Highly significant associations were found between the non-smoker and smoker groups for CI, TL and OTM comet parameters ($p < 0.01$). Smoker female group had higher CL, CI, HL, HI, TL, TI ($p < 0.01$) and TM ($p < 0.05$) with regard to DNA damages than the non-smoker female group. In contrast, only DNAt, and OTM comet parameters were statistically significant differences between the smoker male and non-smoker male groups ($p < 0.05$). When the smoking index (SI) of all the blood samples from females were compared based on all studied comet parameters, statistically significant association was found except for TM. On the other hand, the blood samples taken from males were statistically significant in terms of CL, HL, HI, TI and OTM parameters ($p < 0.05$).

Conclusion: Consequently, it can be said that, smoking cause DNA damages and females are more sensitive to the effect of the smoking than males.

Keywords: *Comet assay, DNA damage, cigarette smoking.*

Amaç: Sigara kullanımı, halk sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Çalışmamızın amacı, sigara içimi ile lenfosit hücrelerinde DNA hasarı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Sigaranın potansiyel genotoksik etkisi, "comet length" (CL), "comet intensity" (CI), "head length" (HL), "head intensity" (HI), "tail length" (TL), "tail intensity" (TI), "DNA tail" (DNAt), "tail moment" (TM) ve olive tail moment (OTM) gibi dokuz "comet assay" parametresi ile analiz edilmiştir. İlk kez bu çalışmada sigara içenler kadın ve erkek olarak gruplara ayrılmış ve dokuz comet parametresine göre değerlendirme yapılmıştır.

Materyal ve Metod: 120 gönüllü birey (60 sigara içmeyen, 60 sigara içen) kan lenfosit hücrelerindeki DNA hasarları açısından izlenmiştir. DNA hasar dereceleri BAB Bs Comet Assay sistemi ile ölçülmüştür.

Bulgular: Sigara içen ve içmeyen gruplar arasında CI, TL ve OTM comet parametreleri açısından yüksek derecede anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.01$). Sigara içen kadın grubunun DNA hasarı açısından CL, CI, HL, HI, TL, TI ($p < 0.01$) ve TM ($p < 0.05$) parametreleri sigara içmeyen kadın grubuna kıyasla daha yüksektir. Buna karşın, sigara içen ve içmeyen erkek grupları arasında sadece DNAt ve OTM parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmiştir ($p < 0.05$). Kadınlardan alınan tüm kan örneklerinin sigara indeksi (SI), tüm çalışılan comet parametrelerine dayanarak karşılaştırıldığında, TM dışındaki bütün parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Diğer taraftan, erkek grubundaki kan örneklerinde CL, HL, HI, TI ve OTM parametrelerinde istatistiksel anlamlılık gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Sonuç: Netice olarak, sigaranın DNA hasarlarına sebep olduğu ve kadınların, sigaranın zararlı etkilerine karşı daha duyarlı olduğu söylenilebilir.

Anahtar Sözcükler: *Comet Assay, DNA hasarı, Sigara içimi.*

Received: 06.10.2011 • Accepted: 23.02.2012
Corresponding Author

Zeliha Kayaaltı
Institute of Forensic Sciences, Ankara University, Ankara,
Turkey
Phone : 0 312 319 27 34
GSM : 0 505 366 38 48
Fax : 0 312 319 20 77
E-mail : kayaalti@ankara.edu.tr

Cigarette is a complex mixture of over 4800 chemical compounds, including a high concentration of oxidants, heavy metals, and carcinogens (1, 2). Smoking poses a serious threat to public health (3). Smoke induced-lung tumor has become one of the malignancies with the highest incidence and mortality worldwide (4). Extrapolating from the mortality due to smoking rates in 1985, and taking into account population growth, approximately 3-4 million deaths in developed countries from cigarette is anticipated in 2025 (5).

The mechanism by which smoking induces damage is not known for all diseases. One mechanism believed to play a role is oxidative stress. Oxidative stress leads to cellular damage including DNA damage. The term oxidative stress is widely used in the literature, but not very well defined. Oxidative stress occurs when the amount of reactive oxygen species (ROS) generated in cells exceeds the capacity of normal detoxification systems (6,7). The importance of DNA oxidations is emphasized by their mutagenic potential, although there are multiple additional roles in aging and cancer, including, e.g., mitochondrial function, microsatellite instability and telomere shortening (8). Cigarette smoking has been investigated as a major risk factor for renal cell carcinoma (RCC) and squamous cell carcinoma of the head and neck (9). According to a meta-analysis conducted by Hunt and co-workers(10), ever smokers had an increased risk of RCC compared with lifetime never smokers (10).

The alkaline single cell gel electrophoresis (SCGE) technique is highly effective in revealing the association between DNA damage and environmental, genetic, and acquired factors, providing further data on the possible applicability of this assay in genotoxic human surveillance in addition to established tests (11). SCGE, also known as

“comet assay”, is now a well-established genotoxicity test (12).

The comet assay is based on the ability of negatively charged fragments of DNA to be drawn through an agarose gel in response to an electric field. The extent of DNA migration depends directly on the DNA damage present in the cells (13). In order to measure DNA single-strand breaks (14), alkaline-labile sites and DNA cross-linking in individual cells, this assay is used. It is applied to both in vivo and in vitro studies for many cells (15). The assay works on the principle that free radicals such as ROS cause breaks in the DNA (16,17). Using this assay we could potentially identify individuals with high levels of residual damage (18). To better characterize the suitability of the comet assay for biomonitoring, we perform an extensive investigation on blood samples from smokers and non-smokers, because tobacco smoke is a well-documented source of a variety of potentially mutagenic and carcinogenic compounds (19). In the literature, there are many studies investigating the relationship between smoking and DNA damage. But, our study is the first to investigate the relationship between smoking and DNA damage separately in lymphocytes for smoker female and male groups according to nine comet assay parameters such as comet length (CL), comet intensity (CI), head length (HL), head intensity (HI), tail length (TL), tail intensity (TI), DNA tail (DNA_t), tail moment (TM) and olive tail moment (OTM).

MATERIAL AND METHODS

Study subjects

In the study, 60 smokers (30 females and 30 males) and 60 non-smokers (30 females and 30 males) whose mean ages were 33.32 ± 8.38 years ranging between 21 and 59 years, were monitored in the way of DNA damage in blood lymphocytes. All study subjects were grouped as non-smokers (SI=0; n=60), light smokers

(SI=1-400; n=50), and heavy smokers (SI=401-800; n=10), and their mean ages were 33.55 ± 9.60 , 31.40 ± 5.73 and 41.60 ± 6.96 years, respectively. Smokers averaged 14.75 cigarettes per day (between 2-50 cigarettes per day) in our study and none of them used cigarette holders. The study design was approved by the institutional ethics committee (Approval number: 147-4532;23.02.2009). Informed consent was obtained from each individual who were selected randomly as a control group sample from the Turkish population. A small questionnaire for gathering the demographic and ethnic information was also given to the individuals, and the individuals stating themselves as Turkish were included in the study. Each subject filled in detailed questionnaires regarding confounding factors for DNA damage such as smoking. The study samples comprised healthy volunteers whose histories revealed non-cancer or **no consumption of alcohol or chronic disease, no diet, no continuous use of drugs, no UV and X-ray exposure**, no occupational exposure to fuels or other chemicals and they were matched for age and gender.

Comet assay

A potential genotoxic effect of cigarette smoking was analyzed with the comet assay. CL, CI, HL, HI, TL, TI, DNA_t, TM and OTM defined on comet assay were used. The levels of DNA damage was measured by BAB Bs Comet Assay system.

The comet assay was conducted under alkaline conditions with some modifications, basically as described by Singh et al. (1988). In brief, conventional microscope slides were covered with a first layer of 0.5% normal agarose. Lymphocytes were isolated and washed with washing buffer. Then, a 50 µl aliquot of the cell sample was mixed with 100 µl of 0.5% low melting point agarose and was added to the slides which were then immediately covered with coverslips. After removing the cover-

glass, all slides were immersed in a lysing solution (2.5M NaCl, 100 mM EDTA, 10 mM Tris, NaOH to pH 10, 1% N-Lauryl Sarcosine, to which 1% Triton X-100 and 10% DMSO were freshly added) for one hour at +4° C in the dark. The slides were placed in an electrophoresis tank containing freshly prepared alkaline buffer (300 mM NaOH, 1 mM EDTA, pH > 13), and the electrophoresis was conducted at room temperature for 20 min at 300 mA and 25 V. After the stage of electrophoresis, the slides were taken from the tank and washed three times for 5 min with neutralizing buffer (0.4 M Tris, pH 7.5). Afterwards, each slide was washed with ethanol for the same time and the period as in the buffer in order to do fixation. Finally, DNAs were stained with ethidium bromide (20 µl/ml). Two slides were prepared for each sample, and randomly chosen 50 cells were measured by Comet Assay BAB Bs automatic image analysis system fitted with an Olympus BX50 fluorescence microscope (Figure 1). All results were evaluated in terms of nine image-analysis parameters.

Statistical analyses

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 16.0 software was used for the statistical analyses. While the mean differences between two groups were compared by using the Student t-test; the Mann Whitney U test was applied for the comparison of median values. The Kruskal-Wallis analysis of variance was utilized for the comparison of more than two groups in terms of metric variables. Apart from all significant tests, Pearson correlation was computed for age and for all comet parameters. Smoking Index (SI) was calculated as cigarettes smoked per day x years of smoking. P values less than 0.05 were considered to be statistically significant.

RESULTS

In this study, 60 smokers and 60 control subjects were determined by using

nine comet assay parameters in terms of DNA damage and the results were statistically analyzed according to smoking, age, gender and SI groups. Hereunder, comet assay effects of non-smokers and smokers samples of blood lymphocytes are given in Table 1. The highly significant associations were found between the non-smoker and smoker groups for CI, TL and OTM comet assay parameters ($p < 0.01$), however there is not any statistical significance for the other comet assay parameters.

When the nine comet assay parameters were evaluated for the females and males in the non-smoker and smoker groups, smoker female group had higher CL, CI, HL, HI, TL, TI ($p < 0.01$) and TM ($p < 0.05$) with regards to DNA damages than non-smoker female group. In contrast, only DNAt and OTM comet parameters were statistically different between the smoker male and non-smoker male groups ($p < 0.05$) (Table 2). Not surprisingly, the nine comet

assay parameters were evaluated for females and males in the smoker groups and, the significant associations were found between this gender groups for CL, CI, HL, HI, TI and OTM comet parameters ($p < 0.05$).

When the correlation coefficients were calculated with all the comet parameters, statistically significant correlation was found in twenty-nine of thirty six correlations. Only seven correlations (CI and TM; HL and DT; HL and OTM; HI and DT; HI and OTM; TL and TM; TI and OTM) were not statistically significant. The correlation coefficients for all comet assay parameters are presented in Table 3.

All study subjects were grouped according to their smoking habit and smoking levels as non-smokers, light smokers (1-400) and heavy smokers (401-800). Smoking index (SI) of all the blood samples were compared based on all studied comet

Figure 1. Representative comet assays of cells.

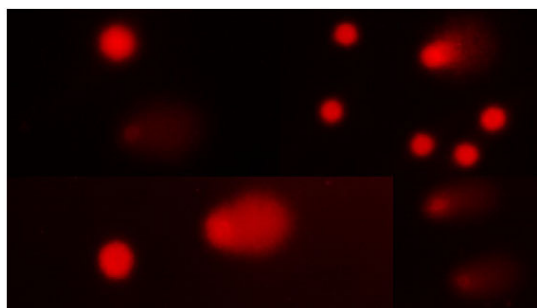


Table 1. The results of the comet parameters in non-smoker and smoker groups.

COMET PARAMETERS	Control group n=60 (Mean ± SD)	Smoking group n=60 (Mean ± SD)	p
Comet Length	25.53±1.26	26.60±4.59	>0.05
Comet Intensity	53581.33±3952.60	62457.73±25631.69	<0.01*
Head Length	16.01±0.74	16.17±2.32	>0.05
Head Intensity	83080.74±5916.58	85652.73±21829.43	>0.05
Tail Length	4.94±0.32	5.47±1.55	<0.01*
Tail Intensity	37624.85±3779.95	38335.78±10852.39	>0.05
DNA Tail	78.83±7.88	72.02±25.71	>0.05
Tail Moment	3.39±0.29	3.40±0.79	>0.05
Olive Tail Moment	603.83±513.90	387.77±367.54	<0.01*

Table 2. The comet assay parameters for females and males in non-smoker and smoker groups.

	Female			Male		
	Control group (Mean±SD) (n =30)	Smoking group (Mean±SD) (n=30)	p	Control group (Mean±SD) (n =30)	Smoking group (Mean±SD) (n=30)	p
Comet Length	25.48±1.31	27.66±4.15	<0.01*	25.58±1.22	25.54±4.83	>0.05
Comet Intensity	53518.84±4453.24	65944.78±24412.60	<0.01*	53643.82±3456.20	58970.68±26748.63	>0.05
Head Length	15.90±0.70	16.97±2.07	<0.01*	16.11±0.77	15.36±2.31	>0.05
Head Intensity	81501.92±6123.98	93780.03±21551.04	<0.01*	84659.56±5344.03	77525.44±19192.99	>0.05
Tail Length	4.97±0.34	5.60±1.40	<0.01*	4.91±0.29	5.33±1.70	>0.05
Tail Intensity	36483.84±3376.3	41573.08±9035.40	<0.01*	38765.86±3869.83	35098.48±11674.27	>0.05
DNA Tail	76.59±6.93	75.31±27.10	>0.05	81.08±8.24	68.74±24.24	<0.05*
Tail Moment	3.31±0.26	3.59±0.70	<0.05*	3.47±0.30	3.21±0.84	>0.05
Olive Tail Moment	499.46±441.17	348.79±294.10	>0.05	708.21±565.80	426.76±430.33	<0.05*

Table 3. Pearson's correlation coefficient for all comet assay parameters.

Comet parameters	Comet Length		Comet Intensity		Head Length		Head Intensity		Tail Length		Tail Intensity		DNA Tail		Tail Moment		Olive Tail Moment	
Comet Length	Comet Length																	
Comet Intensity	p<0.01*	Comet Intensity																
Head Length	p<0.01*	p<0.01*	Head Length															
Head Intensity	p<0.01*	p<0.01*	p<0.01*	Head Intensity														
Tail Length	p<0.01*	p<0.01*	p<0.01*	p<0.01*	Tail Length													
Tail Intensity	p<0.01*	p<0.01*	p<0.01*	p<0.01*	p<0.01*	Tail Intensity												
DNA Tail	p<0.01*	p<0.01*	p>0.05	p>0.05	p<0.01*	p<0.01*	DNA Tail											
Tail Moment	p<0.01*	p>0.05	p<0.01*	p<0.01*	p>0.05	p<0.01*	p<0.01*	Tail Moment										
Olive Tail Moment	p<0.01*	p<0.01*	p>0.05	p>0.05	p<0.01*	p>0.05	p<0.01*	p<0.01*										

parameters and statistically significant association was found only between the SI and OTM comet parameters ($p<0.05$), in addition to SI and age ($p<0.01$) (Table 4). However, statistically significant association was found between the SI and all studied comet parameters ($p<0.05$)

except for TM in females. On the other hand, the blood samples taken from male were significant for CL, HL, HI, TI and OTM comet parameters ($p<0.05$).

In this study, no significant correlation coefficients were detected ($p>0.05$).

between age and studied comet parameters.

Table 4.Results of the comet parameters and age in non-smoker and smoking index groups.

SAMPLES		Age	Comet Length	Comet Intensity	Head Length	Head Intensity	Tail Length	Tail Intensity	DNA Tail	Tail Moment	OliveTail Moment
Non-smokers (n=60)	Mean	33.55	25.53	53581.33	16.01	83080.74	4.94	37624.85	78.83	3.39	603.83
	S.D.	9.60	1.26	3952.60	0.74	5916.58	0.32	3779.95	7.88	0.29	513.90
	Min.	21.00	23.64	45291.05	14.82	72402.93	4.43	27538.29	57.33	2.52	107.59
	Max.	59.00	30.40	64659.64	19.36	102773.17	6.12	49214.68	100.11	4.26	2591.35
Smoking Index (SI) Light Smoker 1-400 (n=50)	Mean	31.40	26.54	62514.16	16.11	85170.78	5.47	38691.85	72.99	3.43	412.14
	S.D.	5.73	4.69	26508.64	2.37	22047.31	1.63	11150.09	26.28	0.81	385.32
	Min.	22.00	14.05	33379.08	9.27	39234.02	2.50	15399.27	29.49	1.88	12.01
	Max.	46.00	37.75	148115.68	21.06	129994.58	10.58	68609.70	137.41	5.10	1665.09
Smoking Index (SI) Heavy Smoker 401-800 (n=10)	Mean	41.60	26.91	62175.58	16.42	88062.48	5.45	36555.40	67.18	3.26	265.92
	S.D.	6.96	4.28	21930.12	2.17	21672.09	1.17	9537.98	23.30	0.70	239.59
	Min.	27.00	20.40	32859.13	12.93	55870.73	3.87	22810.29	36.50	2.05	11.70
	Max.	51.00	33.37	99646.48	19.52	120799.07	7.43	51915.20	103.09	4.43	640.10
Total (n=120)	Mean	33.33	26.06	58019.53	16.09	84366.74	5.20	37980.31	75.43	3.40	495.80
	S.D.	8.38	3.39	18797.35	1.72	15977.59	1.15	8099.62	19.24	0.59	457.91
	Min.	21.00	14.05	32859.13	9.27	39234.02	2.50	15399.27	29.49	1.88	11.70
	Max.	59.00	37.75	148115.68	21.06	129994.58	10.58	68609.70	137.41	5.10	2591.35
	p	<0.01*	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

SI= (cigarettes smoked per day) x (years of smoking)

DISCUSSION

Cigarette smoke is known to contain many carcinogens, with polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), aromatic amines, N-nitrosamines and aldehydes representing the major classes of harmful substances (20,21). DNA damage induced by smoking is caused by free radicals generated (22,23). It is important to know that the basal level of DNA damage, at least in lymphocyte, is also influenced by endogenous factors (*aging*,

cancer, chronic disease, ROS) and exogenous (occupational exposure, smoking-drinking habits, UV and X-ray exposure etc). These parameters need to be considered in each biomonitoring study. Therefore, in this study, we used the comet assay to measure DNA damage and analyzed the association between the level of DNA damage in terms of nine comet parameters and smoking.

The comet assay has gained wide acceptance in monitoring human genotoxicity caused by lifestyle and

occupational and environmental factors (24). Comet assay is based on the assumption that DNA migrating from the nucleus within the gel after electrophoresis is the result of genotoxic damage that is converted to DNA single- or double-strand breaks. Many studies have found that cigarette smoking increased DNA migration (25, 26) and our results are consistent with the findings. According to a previous study, some human biomonitoring studies with the alkaline comet assay have found a significant relationship between

DNA damage and smoking habits (15). However, some studies did not show differences in the DNA damage between smokers and non-smokers. In these studies, ex-smokers had been referenced as non-smokers or number of subjects had been narrowed relatively (21, 27). Giovannelli and co-workers (28) did not find an effect of smoking on DNA oxidation, possibly because of the small number of current smokers in their sample (16.9%).

Previous studies have offered that DNA migration increase with aging (29). Singh and co-workers (30) observed that although DNA damage significantly differed with age, the mean levels of DNA damage increased only slightly. The study sample generally consisted of young and middle age individuals. Therefore, the damages that may occur with age (the age effect of DNA damage) and, on the effect of smoking on DNA damage will affect the outcome. Thus, our study did not include the elderly group. Probably, therefore no statistically significant association was found between the comet parameters and ages in our study ($p>0.05$).

Increases in DNA strand breakages were determined using the comet assay in lymphocytes of smoking by comparison with controls, which might indicate that these cells are handling more oxidative damage.

The nine comet assay parameters were evaluated among the females and males in the non-smoker and smoker groups, and seven of nine comet parameters were found to be statistically significant between smokers and non-smokers females, only two of the parameters were statistically significant in male smokers and non-smokers. However, we determined more DNA damages in female smokers than male smokers for comparison with the six parameters of comet. According to the results of the present study, it may be considered that females are more sensitive to DNA damage caused by smoking. Estrogens are converted to catecholestrogens and these produce ROS, which cause many types of DNA damage. 4-Hydroxyequilin, a metabolite of equine estrogens has been revealed to induce genotoxic and carcinogenic effects (31). Several studies revealed that formation of estrogen induced endogenous DNA adducts in animals

and humans (32, 33). To our knowledge, this is the first result in the literature and the first report on the effect of cigarette smoking in female and male groups separately according to nine comet assay parameters.

Consequently, our study results may provide a framework for future studies regarding the comet assay for the evaluation of DNA damages in cancer and other chronic diseases.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Acknowledgments

This study is supported by The Scientific and Technical Research Council of Turkey (TUBITAK; Project No: 109S248, 2010).

This work was also financially supported by T. R. Prime Ministry State Planning Organization and Research Fund of Ankara University (Grant number: 09B5150001).

We wish to thank all the females and males who volunteered to participate.

REFERENCES

1. Church DF, Pryor WA. Free radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985;64:111-126.
2. Li W, Zhou J, Chen L, et al. Lysyl oxidase, a critical intra- and extra-cellular target in the lung for cigarette smoke pathogenesis. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:161-184
3. International Early Lung Tumor Action Program Investigators (IELCAP). Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung tumor. *JAMA* 2006; 96:180-184.
4. American Tumor Society (ACS). Cancer facts and figures. American Tumor Society Atlanta. <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/index> 2010
5. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992;339:1268-1278.
6. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals and antioxidant protection: mechanisms and significance in toxicology and disease. *Hum Toxicol* 1988;7:7-13.
7. Mozaffarieh M, Konieczka K, Hauenstein D, et al. Half a pack of cigarettes a day more than doubles DNA breaks in circulating leukocytes. *Tobacco Induced Diseases* 2010;8:14.
8. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. 2004. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat Res* 567:1-61.
9. Xiong P, Hu Z, Li C, et al. In vitro benzo[a]pyrenediol epoxide-induced DNA damage and chromosomal aberrations in primary lymphocytes, smoking, and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Cancer* 2007;121:2735-2740.
10. Hunt JD, Van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005;114:101-108.
11. Poli P, Buschini A, Spaggiari A, et al. DNA damage by tobacco smoke and some antitubercular drugs evaluated using the comet assay. *Toxicol Lett* 1999;108:267-276.
12. Collins A, Cadet J, Epe B, et al. Problems in the measurement of 8-oxoguanine in human DNA. Report of a workshop, DNA oxidation, held in Aberdeen *Carcinogenesis* 1997;18:1833-1836.
13. Tice RR, Agurell E, Anderson D, et al. Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environ Mol Mutagen* 2000;35: 206-221.
14. Hoffmann H, Hogel J, Speit G. The effect of smoking on DNA effects in the comet assay: a meta-analysis. *Mutagenesis* 2005;20:455-466.
15. Faust F, Kassief, Knasmüller S, et al. The use of the alkaline comet assay with lymphocytes in human biomonitoring studies. *Mutat Res* 2004;566:209-229.
16. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, et al. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res* 1988;175:184-191.
17. Hartmann A, Agurell E, Beevers C, et al. Recommendations for conducting the in vivo alkaline Comet assay. *Mutagenesis* 2003;18:45-51.
18. El-Zein RA, Monroy CM, Cortes A, et al. Rapid method for determination of DNA repairs capacity in human peripheral blood lymphocytes amongst smokers. *BMC Cancer* 2010;10:439.
19. Speit G, Witton-Davies T, Heepchantree W, et al. Investigations on the effect of cigarette smoking in the comet assay. *Mutat Res* 2003;542:33-42.
20. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1194-1210.
21. Stabbert R, Voncken P, Rustemeier K, et al. Toxicological evaluation of an electrically heated cigarette. Part 2: chemical composition of mainstream smoke. *J Appl Toxicol* 2003;23:329-339.
22. Ferger B, Spratt C, Earl CD, et al. Effects of nicotine on hydroxyl free radical formation in vitro and on MP1P-induced neurotoxicity in vivo. *Neurotoxicology* 1998;19:103-110.
23. Wetscher GL, Bagchi M, Bagchi D, et al. Free radical production in nicotine treated pancreatic tissue. *Free Radic Biol Med* 1995;18:877-882.
24. Pandey AK, Bajpayee M, Parmar D, et al. DNA damage in lymphocytes of rural Indian women exposed to biomass fuel smoke as assessed by the Comet assay. *Environ Mol Mutagen* 2005;45:435-441.
25. Collins AR, Ma AG, Duthie SJ. The kinetics of repair of oxidative DNA damage (strand breaks and oxidized pyrimidines) in human cells. *Mutat Res* 1995;336:69-77.
26. Hininger I, Chollat-Namy A, Sauvaigo S, et al. Assessment of DNA damage by comet assay on frozen total blood: method and evaluation in smokers and non-smokers. *Mutat Res* 2004;558: 75-80.
27. DeMarini DM. Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate: a review. *Mutat Res* 2004;567: 447-474
28. Giovannelli L, Saieva C, Masala G, et al. Nutritional and lifestyle determinants of DNA oxidative damage: a study in a Mediterranean population. *Carcinogenesis* 2002;23:1483-1489.
29. Singh NP, Danner DB, Tice RR, et al. DNA damage and repair with age in individual human lymphocytes. *Mutat Res* 1990;237:123-130.
30. Singh NP, Danner DB, Tice RR, et al. Basal DNA damage in individual human lymphocytes with age. *Mutat Res* 1991;256:1-6.
31. Liu X, Yao J, Pisha E, et al. Oxidative DNA damage induced by equine estrogen metabolites: role of estrogen receptor alpha. *Chem Res Toxicol* 2002;15:512-519.
32. Özcagli E, Sardas S, Biri A. Assessment of DNA damage in postmenopausal women under hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005;51:280-285.
33. Hundal BS, Dhillon VS, Sidhu IS. Genotoxic potential of estrogens. *Mutat Res* 1997;389:173-181.

Hastane Personelindeki Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığının Araştırılması

Investigation of Nasal *Staphylococcus aureus* Carriage at Hospital Staff

Mehtap Aydın, Selçuk Yazıcı

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları

Amaç: Bu çalışmada Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde çalışan, medikal olan ve olmayan personelde, nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç Ve Yöntem: Çalışmada, 70'i medikal, 32'si medikal olmayan 102 kişi incelendi. *S. aureus* olarak tanımlanan suşların metisilin direnci oksasilin içeren diskler kullanılarak, CLSI kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle değerlendirildi.

Bulgular: Nazal *S. aureus* taşıyıcılığı 10 (%9,8) kişide saptandı. İzole edilen suşların hiçbirisi MRSA değildi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: *S. aureus* taşıyıcısı olan sağlık çalışanları, *S. aureus* ile meydana gelen nozokomiyal enfeksiyonlar için kaynak olabilmektedirler. Hastane personelinde *S. aureus* taşıyıcılığının saptanması ve gerekli önlemlerin alınması bu mikroorganizmanın neden olduğu hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde faydalı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: *S. aureus*, MRSA, nazal taşıyıcılık, hastane personeli

Aim: The present study was aimed to determine the frequency of nasal *Staphylococcus aureus* carriage among medical and non medical staff working at Balıkesir University Health, Research and Training Hospital.

Materials And Methods: 102 subjects, 70 of whom were medical and 32 were non medical staff, were investigated. Methicilline resistance of *S. aureus* was determined by Kirby-Bauer disc diffusion method by using Oxacilline disc according to the CLSI criteria.

Results: Nasal *S. aureus* carriage was found in 10 (9,8%) persons. None of the isolated strains were MRSA. There was no statistically significant difference between the two groups.

Conclusion: Hospital staff who are nasal carriers of *S. aureus* are considered to be the source of nosocomial infections caused by this bacteria. Investigation of nasal *S. aureus* carriage among hospital staff and implementing necessary precautions will help to decrease the nosocomial infections caused by this microorganism.

Key words: *S. aureus*, MRSA, nasal carriage, hospital staff

Geliş Tarihi: 19.10.2011 • Kabul Tarihi: 30.11.2011

İletişim

Yrd. Doç. Dr. Mehtap Aydın
GSM : 0 533 303 18 19
E-posta : mehtapaydin10@gmail.com
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bigadiç Yolu 18. km Çığış
Yerleşkesi / Balıkesir

Stafilokoklar, deri ve mukozalarda normal flora üyesi olarak bulunmakla beraber, cilt, yumuşak doku, kemik, eklem, kateter ile ilişkili enfeksiyonlar enfektif endokardit, bakteriyemi ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedirler (1). Doğumdan sonra *Staphylococcus aureus*, göbük, perine ve deride kolonize olur. Daha sonraki yıllarda özellikle buruna yerleşir. Rektal, vaginal, faringeal, aksiller taşıyıcılık bulunmaktadır (2,3). Yenidoğanda %90'a varan nazal taşı-

yıcılık oranı yaşla birlikte azalır, bu değer erişkinde % 10 ile 50 arasında değişir (4). İnsanların %20 kadarı sürekli nazal *S. aureus* taşıyıcısı iken %20 kadarı hiçbir zaman kolonize olmazlar, geri kalan %60'ı ise aralıklı olarak taşıyıcı olurlar. Diabetes mellitus, hemodiyaliz, sürekli ayaktan periton diyalizi, kronik dermatolojik hastalıklar, antibiyotik kullanımı, hospitalizasyon gibi faktörler nazal *S. aureus* taşıyıcılık oranını yükseltir. *S. aureus* ülkemizde ve birçok ülkede,

hastanelerde endemik durumdadır (6). *S. aureus*'a bağlı nozokomiyal enfeksiyonlar, bu suşta meydana gelen metisilin ve glikopeptide karşı direncin artmasından dolayı gittikçe önemli bir sorun haline gelmektedir. Mensiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonlarını kontrol altında tutmak amacıyla her sağlık kuruluşu önlem almalıdır. MRSA suşlarına karşı önlem alınmamasının getireceği ekonomik yük, kontrol önlemleriyle karşılaştırılacak olursa ol-

dukça fazladır. MRSA suşunun, bir hastaneye girdikten sonra eradikasyonu zordur. Hastane ve bakımevlerinde MRSA ile kolonize ve enfekte olan hastalar, kaynak haline gelmektedirler. Ayrıca, MRSA ile kolonize olan sağlık personeli de bu suşla oluşacak enfeksiyonlar için kaynak durumundadır (4).

Bir sağlık kuruluşunda gelişen MRSA epidemisini kontrol altına almak ve tekrarlayan enfeksiyonları önlemek için taşıyıcılar tedavi edilmelidir. Bu amaçla günde üç kez, beş gün süreyle nazal mupirosin (psödomonik asit) uygulanması eradikasyon sağlamaktadır (2,4,7). Bununla beraber yoğun ve uygunsuz mupirosin kullanımı nedeniyle son yıllarda *S. aureus* suşlarında mupirosine direnç gelişmeye başlamıştır (8).

Bu çalışmada Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi personelinde nazal *S. aureus* taşıyıcılığının ve medikal olan ve olmayan personel arasında bu oranların farklılığının belirlenmesi amaçlandı.

Hastalar Ve Yöntem:

2011 yılı Nisan ve Mayıs aylarında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde çalışmakta olan, yaşları 19 ile 53 arasında değişen ve yaş ortalaması 30,7 olan 102 kişi çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan kişilere, yapılacak işlem hakkında bilgi verildi. Burun sürüntü örnekleri steril serum fizyolojik ile ıslatılmış pamuklu silgiç ile burun deliklerinin 1/3 ön kısmından alındı. Örnekler %5'lik koyun kanlı agar azaltma yöntemi ile ekildi ve 37 C° lik etüvde 24 saat inkübe edildi. Üreyen kolonilerin yapısı incelenerek, beta hemoliz oluşturan kolonilere Gram boyası yapıldı. Gram pozitif kok olan kolonilere katalaz ve koagülaz testi uygulanarak, olumlu olanlar *S. aureus* olarak tanımlandı. Metisilin direnci, oksasilin (1µg) diskleri kullanılarak, CLSI kriterlerine göre, Kirby-Bauer disk difüzyon yön-

temiyle araştırıldı. 24 saatlik inkübasyondan sonra inhibisyon çapları ölçüldü. İnhibisyon zon çapı 13 mm'den büyük olanlar duyarlı kabul edildi. Kontrol amacıyla *S. aureus* standart suşu (ATCC 25923) kullanıldı (9).

İstatistiksel analizler SPSS 11.0 programında Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. P<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yaşları 19 ile 53 arasında değişen, 70 (%68,6) medikal, 32 (%31,4) medikal olmayan 102 hastane personeli çalışmaya katıldı. Toplamda 10 (%9,8) kişide *S. aureus* nazal kolonizasyonu saptandı. Medikal personelde taşıyıcılık oranı %10, medikal olmayan personelde ise %9,3 olarak tespit edildi. Medikal ve medikal olmayan personel arasında nazal *S. aureus* taşıyıcılığı oranları arasında %0,7'lik bir fark var ise de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (t:0,11, p>0,05). İzole edilen *S. aureus* kökenlerinden hiçbirinde metisiline direnç saptanmadı.

Tartışma

S. aureus, nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. *S. aureus* ülkemiz ve birçok ülkede, hastanelerde endemik durumdadır (5). Normal flora elemanı olarak bulunabilmekle beraber kolonize olan sağlık personeli, bu suşla oluşacak enfeksiyonların kaynağı haline gelebilmektedir.

Toplumda sağlıklı erişkinlerde *S. aureus* taşıyıcılığı %10'dan %35'lere varırken hastane personelinde bu oran %19 lardan % 43,6 ya kadar çıkabilmektedir. MRSA taşıyıcılığı ise toplum taramalarında %0-%15,4 iken sağlık personelinde %2,4-%22,5 oranında saptanabilmektedir. Bu oranlar çalışmanın yapıldığı popülasyona göre oldukça değişkenlik gösterebilmektedir (10,11-15).

Eriksen ve ark.'nın (16) toplum genelinde yaptığı taşıyıcılık taramasında %14,4 devamlı taşıyıcılık, %16,3 aralıklı taşıyıcılık, %52,9 nadiren taşıyıcılık ve %16,3 hiç taşımadıkları saptanmıştır (16). Ülkemizdeki çeşitli hastanelerde, nazal *S. aureus* taşıyıcılığının araştırıldığı çalışmalar Tablo 1' de sunulmuştur (12-15,17-23).

Bazı araştırmalarda, hastane çalışanlarında farklı meslek guruplarına göre, nazal *S.aureus* taşıyıcılığının dağılımında anlamlı bir fark bulunamamıştır (12,19). Öte yandan başka bir çalışmada, medikal ve medikal olmayan hastane personelinde burun ve elde *S. aureus* taşıyıcılığı incelendiğinde, iki grup arasında burun taşıyıcılığında fark gözlenmemiş olmasına karşın medikal personelden soyutlanan *S. aureus* suşlarında antibiyotik direncinin daha fazla olduğu saptanmıştır (24).

Hastanemizde saptadığımız nazal *S. aureus* taşıyıcılık oranı %9,8'dir. Medikal personelde bu oran %10, medikal olmayan personelde ise %9,3'dür. Bu suşların hiçbirinde metisilin direnci saptanmamıştır. Medikal olan ve olmayan personel arasında nasal

Tablo 1. Çeşitli üniversite ve eğitim hastanelerinde, nazal *S. aureus* ve MRSA taşıyıcılığı

Araştırmacı	<i>S. aureus</i> (%)	MRSA(%)
Gül M ve ark. (2004)(12)	17,0	0,0
Yetkin G ve ark. (2006) (13)	30,0	3,8
Öncül O ve ark. (2002) (14)	15,8	2,4
Şenol G ve ark. (2003) (15)	19,0	1,6
Kurtoğlu M.G ve ark. (2009) (17)	8,7	1,0
Hızel S ve ark. (2005) (18)	15,0	2,2
Marım F ve ark. (2009) (19)	6,7	0,0
Özdemir FK ve ark. (2009) (20)	15,0	0,5
Çelik İ ve ark. (2005) (21)	31,4	11
Usluer G ve ark. (1997) (22)	12,7	3,1
Dündar V ve ark. (1994) (23)	33,1	2,6

S. aureus taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

MRSA enfeksiyonlarını kontrol altında tutmak amacıyla her sağlık kuruluşu önlem almalıdır. MRSA suşlarına karşı önlem alınmamasının getireceği ekonomik yük, kontrol önlemleriyle karşılaştırılacak olursa oldukça fazladır. MRSA suşunun bir hastaneye girdikten sonra eradikasyonu zordur.

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kurulum aşamasında olup çalışanların yaş ortalaması (30,7) düşüktür. Hastane enfeksiyonları kontrol önlemlerine doğru bir şekilde uyulmaktadır. *S. aureus* taşıyıcılık oranının düşük olmasının diğer nedenleri arasında, uzun süreli yatışların olmaması, yoğun bakım ünitesinin hizmet vermemesi sayılabilir. Yeni kurulan hastanemizde, belirli aralıklarla hasta-

ne personelinin *S.aureus* taşıyıcılığı açısından taranması hedeflenmektedir. Taşıyıcıların belirlenmesi, bakterinin eradikasyonu ve hastaya bulaş yollarının engellenmesi, hastane enfeksiyonlarının kontrolünde çok önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1) Öncül O. Hastane Kaynaklı Bakteriyel Enfeksiyonlar. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (ed). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi;2008:575-604
- 2) Dündar V, Dündar D Ö. Staffilokok Enfeksiyonları. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (ed). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi;2008:2065-2080
- 3) Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus* (including toxic shock syndrome). In: Mandell G, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone;1995:1754-1775
- 4) Şardan YÇ. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2000;4:205-217
- 5) Tiemersma EW, Bronzwaer S, Lyytikäinen O, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. 1999-2002. Emerg Infect Dis 2004;10:1627-1634
- 6) Gemmell C, Edwards DI, Fraise AP, et al. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. J Antimicrob Chemother 2006; 57:589-608
- 7) Coates T, Bax R, Coates A. Nasal decolonization of *Staphylococcus aureus* with mupirosin: strengths, weaknesses and future prospects. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 9-15
- 8) Simor AE, Stuart TL, Louie L, et al. Mupirosin-Resistant *Staphylococcus aureus* strains in Canadian hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3880-3886
- 9) *Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Twentieth Informational Supplement, M100-S20, CLSI, Wayne, PA 2010.*
- 10) Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev. 1999;10: 505-520
- 11) Shopsis B, Mathema B, Martinez J, et al. Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community. J Infect Dis 2000;359-362
- 12) Gül M, Çıragil P, Aral M. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane personelinde burun ve el *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. ANKEM Derg. 2004;18:36-39.
- 13) Yetkin G, Kuzucu Ç, Bayraktar M, ve ark. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yoğun bakımlarda yatan hastalarda ve hastane personelinde *Staphylococcus aureus* ve MRSA taşıyıcılığı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006;13: 91-93
- 14) Öncül O, Erdemoğlu A, Özsoy MF, ve ark. Hastane personelinde nasal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. Klimik Derg 2002;15:74
- 15) Şenol G, Öztürk T. Bir eğitim hastanesinin cerrahi ve ameliyathane personelinde *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2003; 33: 47-51
- 16) Riewerts Eriksen NH, Espersen F, Thamdrup Rosdahl V, et al. Carriage of *Staphylococcus aureus* among 104 healthy persons during a 19- month period. Epidemiol Infect 1995;115:51-60
- 17) Kurtoğlu GM, Güzelant A, Kaya M, ve ark. Sağlık çalışanlarında *Staphylococcus aureus* burun kolonizasyonu, antimikrobiyal duyarlılıkları ve mupirosin etkisinin araştırılması. Turkish J Infect 2009;23:127-131
- 18) Hızal S, Şanlı C, Kaygusuz S, ve ark. Kırıkkale Üniversitesi hastane personeli ile hasta ziyaretçilerinde nasal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. Van Tıp Dergisi 2005; 2:140-144.
- 19) Marım F, Taban Ö, Ergin Ç. Pamukkale Üniversitesi Sağlık, Araştırma ve Uygulama Merkezinde görevli personelde nasal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığın araştırılması. Pamukkale Tıp Dergisi 2009;2:20-23
- 20) Özdemir FK, Şahin M. Kars ili hastane çalışanlarında nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ve metisilin direncinin araştırılması. F.Ü. Sağ. Bil. Dergisi (TIP) 2009;23:71-75
- 21) Çelik İ, Cihangiroğlu M, Sevim E, ve ark. Sağlık çalışanlarının burunlarından izole edilen koagülaz pozitif ve negatif stafilokoklarda metisilin direnci ve slime pozitifliği. Fırat Tıp Derg 2005;10:123-126
- 22) Usluer G, Durmaz G, Özgüneş İ ve ark. Hastane personelinde nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ve bazı Antibiyotiklere duyarlılık profilleri. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1997;1:153-157
- 23) Dündar V, Akata F, Uzun C, ve ark. Trakya Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde burun taşıyıcılarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında oksasiline direnci. Klimik Derg 1994;7:159-162
- 24) Cespedes C, Miller M. Quagliarello B, et al. Differences between *Staphylococcus aureus* isolates from medical and nonmedical hospital personnel. J Clin Microbiol 2002;40:2594-2597

Vertebroplasti Sonrası Semente Bağlı Pulmoner Emboli: BT Bulguları

Pulmonary Embolism Caused By Cement After Vertebroplasty: CT Findings

Nisa Ünlü

Integra Görüntüleme Merkezi

Perkütan vertebroplasti, osteoporotik kompresyon fraktürü veya spinal osteolitik lezyonlara bağlı ağrı ve spinal instabilitede kullanılan basit, rahat ve minimal invaziv bir yöntemdir. Güvenilir bir yöntem olmakla birlikte vertebroplasti sonrası komplikasyonlar görülebilmektedir. Bizim olgumuzda, vertebroplastide kullanılan polimetilmetakrilat sementin perivertebral venöz pleksus aracılığıyla vena kava inferiora migrasyonu ve semente bağlı pulmoner embolinin Bilgisayarlı Tomografi bulguları sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Vertebroplasti, komplikasyon, sement embolisi, bilgisayarlı tomografi

Percutaneous vertebroplasty is a simple, convenient and minimally invasive procedure used for the management of back pain and spinal instability associated with osteoporotic compression fractures or other osteolytic spinal lesions. Although being reliable, complications can be seen after vertebroplasty. Herein, Computed tomography images of polymethacrylate cement migration into the inferior vena cava (IVC) via venous plexus and pulmonary embolism due to cement used in vertebroplasty are presented.

Key Words: Vertebroplasty, complication, cement embolism, computed tomography

Perkütan vertebroplasti, osteoporotik kompresyon fraktürü veya spinal osteolitik lezyonlara bağlı ağrı ve spinal instabilitede kullanılan basit, rahat ve minimal invaziv bir yöntemdir (1,2). Vertebroplasti sonrası görülebilen komplikasyonlar arasında, semente bağlı pulmoner emboli de yer almaktadır. Bizim olgumuzda, vertebroplastide kullanılan polimetilmetakrilat sementin perivertebral venöz pleksus aracılığıyla vena kava inferiora migrasyonu ve semente bağlı pulmoner embolinin bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları sunulmaktadır. Olgumuzun ilginç yanı, sementin santral pulmoner arterleri uzun bir segmentte katetmesi ve buna rağmen asemptomatik kalmasıdır.

Olgu Sunumu

Kırk iki yaşındaki kadın olgu, bel ağrısı nedeniyle tetkik edilirken, L3 ve L4 vertebra korpuslarında patolojik kompresyon fraktürleri saptandı. Bunun üzerine hem tanı hem de ağrıyla kesmek amacıyla perkütan vertebroplasti uygulandı. İşlem sonra-

sı herhangi bir şikayeti bulunmayan olgu şifa ile taburcu edildi. Patolojisi metastaz ile uyumlu gelen olgu, yapılan Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) incelemesi sonrası karaciğer, akciğer ve multipl kemik metastazı bulunan meme kanseri tanısı aldı ve kemoterapi ile birlikte lomber bölgeye radyoterapi tedavisi uygulandı. Bel ağrısı şikayetleri kaybolan olgu kemoterapi yanıtı değerlendirilmek üzere merkezimize başvurdu. Multidedektör BT ile yapılan toraks ve tüm abdomen BT incelemelerinde, vertebroplasti uygulanan L3 ve L4 vertebra korpusları çevresindeki perivertebral venöz pleksus içerisinde (Şekil 1) ve vena kava inferior (VCI) lümeninde (Şekil 2 a,b,c) lineer-tübüler formda hiperdens materyaller izlendi. Sağ ve sol ana pulmoner arterlerin lümeninde de, arterleri transvers düzlemde katederek üst lob arterlerine ve oradan anterior segment arterlerine doğru kolye şeklinde uzanan, katetere benzer görünümlü hiperdens materyal mevcuttu (Şekil 3 a,b,c). Ayrıca sağ üst lob apikal segment arterinde

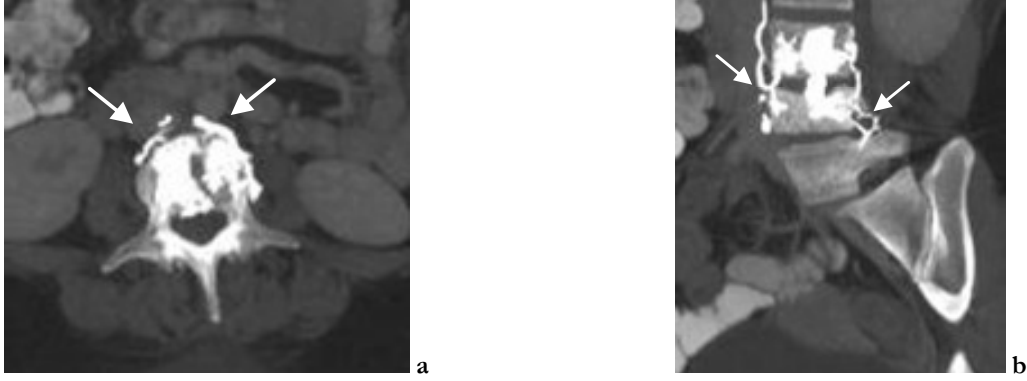
Başvuru tarihi: 16.1.2012 • Kabul tarihi: 15.02.2012
İletişim

Uz. Dr. Nisa ÜNLÜ
Integra Görüntüleme Merkezi
Tel : 0 312 466 59 61
E-Posta : nisaunlu@yahoo.com

milimetrik hiperdens dolum defektleri izlendi (Şekil 4). Akciğer parankiminde patolojik bulgu veya

plevral effüzyon saptanmadı. Primer malignitesi nedeniyle operasyon planlanmayan ve pulmoner emboli açısın-

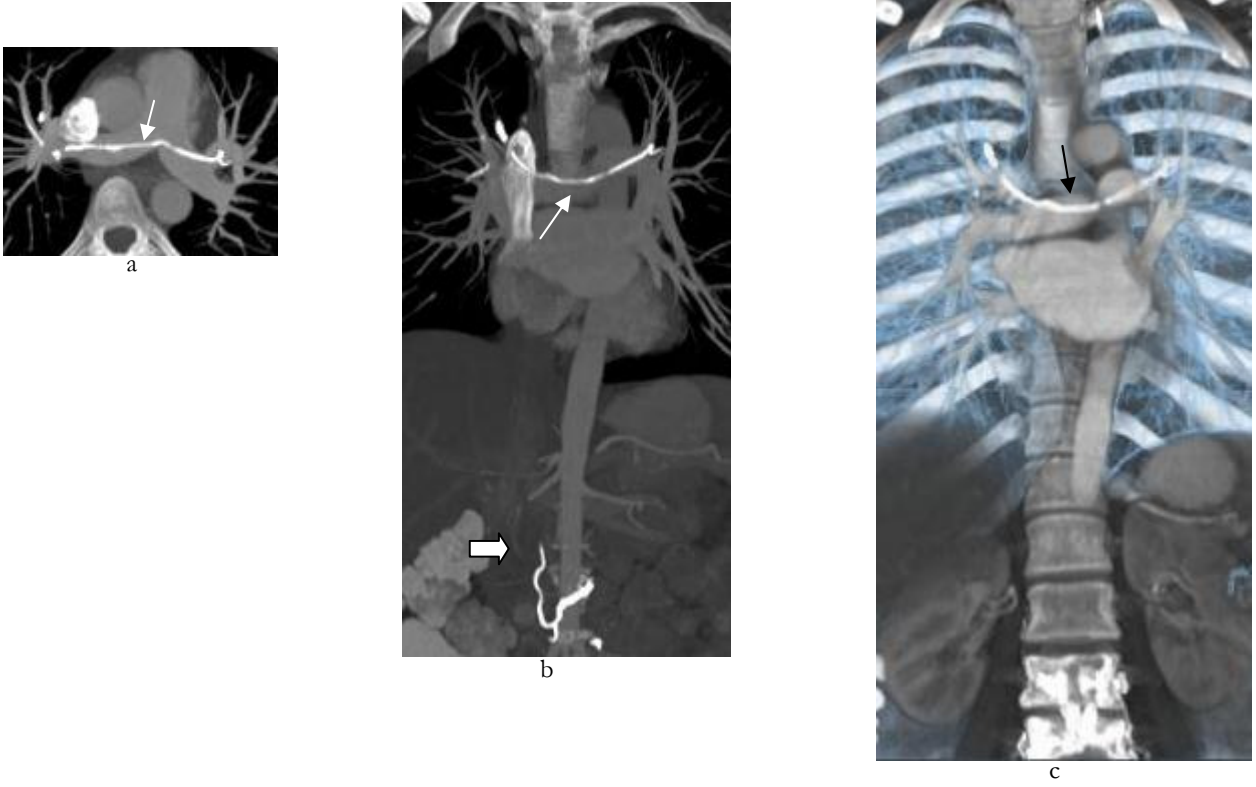
dan asemptomatik olan olgu, profilaktik olarak antikoagulan tedaviye alındı.



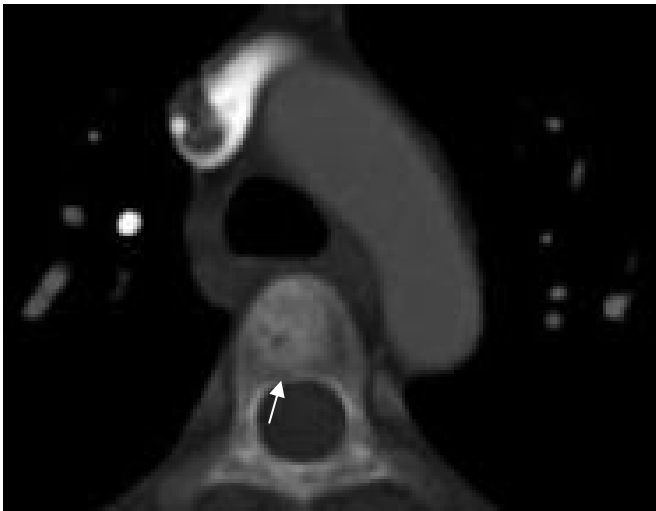
Şekil 1. Aksiyal (a) ve 2D koronal reformat (b) BT kesitinde perivertebral venöz pleksus içinde akrilik semente ait hiperdens dolum defektleri izleniyor (oklar).



Şekil 2. Vena kava lümeni içerisinde aksiyal (a) görüntüde fokal (ok), 2D sagittal (b) ve oblik koronal reformat (c) görüntülerde katetere benzer lineer hiperdens materyal izleniyor.



Şekil 3. Aksiyal MIP (a), 2D koronal reformat (b) ve 3D volüm rendering (c) görüntülerde, ana pulmoner arterler içerisinde arterleri katederek üst lob arterlerine uzanan kolye şeklinde hiperdens sement materyali görülüyor (ok). 2D koronal reformat görüntülerde aynı düzlemde VCI lümenindeki sement de izlenebiliyor (kalın ok).



Şekil 4. Sağ üst lob apikal segment arteri lümeninde fokal sement embolisi mevcut (ok).

Tartışma

Perkütan vertebroplasti, radyoloji rehberliğinde polimetilmetakrilat (PMMA) sementin vertebra korpusuna enjeksiyonuna dayalı minimal invaziv bir işlemdir (3). Primer endikasyonları, osteoporoz, multipl myeloma, metastaz ve hemanjioma sekonder ağrılı kompresyon fraktürlerinin tedavisidir (1,2,4,5). Vertebroplastiye bağlı komplikasyonlar genellikle geçici ve lokaldır. Komplikasyonlar arasında ponksiyon yerinde kanama, yanlış iğne yerleşimi, ağrı alevlenmesi, lokal enfeksiyon, spinal kanala veya paravertebral yumuşak dokulara PMMA sement sızıntısı, perivertebral venöz kaçak, pulmoner emboli ve benzerleri sayılabilir (1,2,6). Güvenli bir yöntem olmasına rağmen, venöz sisteme ve spinal kanal içerisine sement kaçağı, buna bağlı radiküler ağrı ve spinal kord kompresyonu en sık görülen komplikasyondur (7-10). Sementin vena kava inferiora migrasyonu ve bunun sonucunda pulmoner emboli gelişimi de her zaman potansiyel bir risktir (11). Sement embolisi için olası mekanizmalar, enjeksiyon sırasında sementin yetersiz polimerizasyonu, iğnenin bazivertebral vene göre pozisyonu ve vertebra korpusunun aşırı doldurulması sementin venöz sisteme migrasyonunun kolaylaştırılmasıdır (7). Ayrıca vertebra korpusunda belirgin destrüksiyon yapan ve yüksek vaskülariteye sahip malign tümörlerde risk daha fazladır (3-5). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, Kim ve ark.'nın (12) yaptığı çalışmada, intravertebral vakum kleffin yokluğu, bipediküler yaklaşım ve intraoperatif C-kollu fluroskopinin radyolog olma-

yan bir operatör tarafından kullanılması, sement embolisi için risk faktörleri olarak kabul edilmiştir (12). Aynı çalışmada, tedavi edilen vertebra seviyesi, sayısı ve kullanılan total sement miktarının, emboli insidansında anlamlı etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir. Choe ve ark. (13), Anselmetti ve ark. (14), Duran ve ark. (15) ve Kim ve ark. (12), yaptıkları çalışmalarda vertebroplasti sonrası pulmoner emboli riskini değerlendirmişler ve %3,5 ile %23 arasında değişen sonuçlara ulaşmışlardır.

Pulmoner sement embolisi işlem sırasında asemptomatik olabilir; ancak pulmoner infarkt, takipne ve kardiyak arrest gibi fatal kardiyopulmoner komplikasyonlar da görülebilmektedir (16-19). Semente bağlı serebral emboli ve kardiyak perforasyon dahi bildirilmiştir (10,20).

Karakteristik radyografik bulgular, multipl tübüler veya dallanma gösteren radyoopasitelerdir (13). Kontrastsız BT incelemelerinde nodüler veya tübüler hiperdens intralüminal materyal ile karakterizedir. Çoğu olguda aksiyal BT kesitleri tanı için yeterli olsa da 3D volüm rendering görüntüleri ve 2D multiplanar reformat görüntüleri anatomik detayı göstermek açısından yararlıdır (21,22).

Fokal dolmuş defekti yapan olgularda, kalsifiye granülom ile emboli ayrımı bazen zor olabilir. Pulmoner arter trasesinde 500 HU'dan yüksek dansiteli ve arterin proksimal çapından daha geniş olmayan intralüminal dolmuş defektleri sement embolisi olarak değerlendirilebilir. Ayrıca preoperatif CT veya direkt grafi mevcutsa, işlem sonrası yeni gelişmiş

opasiteler bu açıdan anlamlıdır. Tümümüyle akciğer parankimi ile çevrili, pulmoner arter ile ilişkisi olmayan ve komşuluğunda skar dokusu bulunan düzgün sınırlı opasiteler ise emboliden çok kalsifiye granülom olarak değerlendirilmelidir (12).

Bizim olgumuzun ilginç yanı, santral pulmoner arterleri uzun segmentte katetmesi ve buna rağmen asemptomatik olmasıdır. Kateter görüntüsü vermekle birlikte akciğer grafisinde net izlenememektedir ve ancak BT incelemede görünür hale gelmiştir. Mevcut olguda abdominal incelemenin de yapılmış olması ve vertebroplastiye komşu perivertebral venöz pleksus ve VCI lümenindeki dens materyallerin görülmesi tanıyı kolaylaştırmıştır. Sadece toraks BT ile değerlendirilmesi halinde, vertebroplasti hakkında radyoloğa bilgi de verilmişse, tanıda güçlük doğacağı aşikardır. Ayrıca semente ait materyalin, hiperdens özelliği nedeniyle kontrastlı incelemede yumuşak doku dozunda lümen içerisindeki kontrasttan ayırt edilemediği ve özellikle kemik dozunda görülebilir hale geldiği, radyolog tarafından akıldan tutulmalıdır.

Sonuç olarak, vertebroplasti ve kifoplasti sonrası sement embolisi her zaman potansiyel bir risktir ve özellikle semptomatik olgularda zamanında tedavi yapılabilmesi için radyolog tarafından tanınması önemlidir. Direkt grafi çoğunlukla yeterli olsa da özellikle VCI lümenine sement kaçağı ve pulmoner embolinin daha doğru ve detaylı ortaya konması açısından BT en yararlı tekniktir.

KAYNAKLAR

1. Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, Kallmes DF, Cloft HJ, Dion JE. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. *AJNR* 1997;18:1897-1904.
2. Cotten A, Dewatre F, Cortet B, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methylmethacrylate at clinical follow-up. *Radiology* 1996; 200:525-530.
3. Deramond H, Depriester H, Galibert P, Le Gars D. Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: technique, indication, and results. *RadiolClin North Am* 1998; 36:533-546.
4. Mathis JM, Barr JD, Belkoff SM, Barr MS, Jensen ME, Deramond H. Percutaneous vertebroplasty: a developing standard of care for vertebral compression fractures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:373-381.
5. Cotten A, Boutry N, Cortet B, et al. Percutaneous vertebroplasty: state of the art. *Radiographics* 1998;18:311-320.
6. Mathis JM. Percutaneous vertebroplasty: complication avoidance and technique optimization. *AJNR* 2003;24:1697-1706.
7. Tozzi P, Abdelmoumene Y, Corno AF, Gersbach PA, Hoogewoud HM, von Segesser LK. Management of pulmonary embolism during acrylic vertebroplasty. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1706-1708.
8. Jang JS, Lee SH, Jung SH. Pulmonary embolism of polymethylmethacrylate after percutaneous vertebroplasty: a report of three cases. *Spine* 2002;27:E416-E418.
9. Padovani B, Kasriel O, Brunner P, Peretti-Viton P. Pulmonary embolism caused by acrylic cement: a rare complication of percutaneous vertebroplasty. *Am J Neuroradiol* 1999; 20:375-377.
10. Scroop R, Eskridge J, Britz GW. Paradoxical cerebral arterial embolization of cement during intraoperative vertebroplasty: case report. *Am J Neuroradiol* 2002; 23:868-870 [Retraction in *Am J Neuroradiol* 2004; 25:B1].
11. Vasconcelos C, Gailloud P, Beauchamp NJ, Heck DV, Murphy KJ. Is percutaneous vertebroplasty without pretreatment venography safe? Evaluation of 205 consecutive procedures. *Am J Neuroradiol* 2002; 23:913-917.
12. Kim YJ, Lee JW, Park KW, Yeom JS, Jeong HS, Park JM, Kang HS. Pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression fractures: incidence, characteristics, and risk factors. *Radiology* 2009 Apr;251:250-259.
13. Choe DH, Marom EM, Ahrar K, Truong MT, Madewell JE. Pulmonary embolism of polymethyl methacrylate during percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1097-1102.
14. Anselmetti GC, Corgnier A, Debernardi F, Regge D. Treatment of painful compression vertebral fractures with vertebroplasty: results and complications. *Radiol Med (Torino)* 2005;110:262-272.
15. Duran C, Sirvanci M, Aydoğan M, Ozturk E, Ozturk C, Akman C. Pulmonary cement embolism: a complication of percutaneous vertebroplasty. *Acta Radiol* 2007;48:854-859.
16. Francois K, Taeymans Y, Poffyn B, Van Nooten G. Successful management of a large pulmonary cement embolus after percutaneous vertebroplasty: a case report. *Spine* 2003;28:E424-E425.
17. Stricker K, Orler R, Yen K, Takala J, Luginbuhl M. Severe hypercapnia due to pulmonary embolism of polymethylmethacrylate during vertebroplasty. *Anesth Analg* 2004;98:1184-1186.
18. Monticelli F, Meyer HJ, Tutsch-Bauer E. Fatal pulmonary cement embolism following percutaneous vertebroplasty (PVP). *Forensic Sci Int* 2005;149:35-38.
19. Baumann A, Tausch J, Baumann G, Tomka M, Hessinger M, Tiesenhausen K. Cement embolization into the vena cava and pulmonary arteries after vertebroplasty: interdisciplinary management. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:558-561.
20. Kim SY, Seo JB, Do KH, Lee JS, Song KS, Lim TH. Cardiac perforation caused by acrylic cement: a rare complication of percutaneous vertebroplasty. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Nov;185:1245-1247.
21. Seo JS, Kim YJ, Choi BW, Kim TH, Choe KO. MDCT of pulmonary embolism after percutaneous vertebroplasty. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:1364-1365.
22. Remy J, Remy-Jardin M, Artaud D, Fribourg M. Multiplanar and three-dimensional reconstruction techniques in CT: impact on chest diseases. *Eur Radiol* 1998;8:335-351.

A Rare Cause of Chronic Abdominal Pain and Dilated Pancreatic Duct: Pancreatic Serous Cystadenoma

Genişlemiş Pankreatik Kanalın ve Kronik Karın Ağrısının Nadir Bir Sebebi: Pankreatik Seröz Kistadenom

Alper Dilli¹, İlhami Yüksel², Volkan Kızılgöz¹, İdil Güneş Tatar¹, Sinan Yol³, Osman Yüksel²

1. S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği
2. S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
3. S.B. Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Sağlık İşletmesi Gastroenteroloji Cerrahi Kliniği

Serous cystadenoma (SCA) is a benign neoplasm that occurs more commonly in the elderly women. It accounts for 30% of all cystic tumors of the pancreas. In this report we present a 60 year-old male who complained of upper abdominal pain for seven months. His chronic pain has been responded to oral analgesics. There were not any pathologic findings in physical examinations. Serum biochemistry including blood sugar, serum amylase, lipase, CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) were normal. His abdominal ultrasonography (US) indicated multicystic hypoechoic foci and contrast-enhanced computed tomography revealed (CT) round, hypodense cystic mass in pancreas with wall enhancement. Magnetic resonance imaging (MRI) showed dilated pancreatic duct and a cystic mass located in pancreatic head and body.

Key Words: Pancreas, Serous cystadenoma, Microcystic, Computed tomography, Magnetic resonance imaging

Seröz kistadenom daha yaygın olarak yaşlı kadınlarda görülen iyi huylu bir tümördür. Tüm kistik pankreas tümörlerinin %30'unu oluştururlar. Bu olguda, yedi aydır süren üst karın ağrısı şikayeti olan 60 yaşında bir erkek hastayı sunuyoruz. Hastanın kronik ağrısı, oral ağrı kesicilere cevap veriyordu. Fizik muayenesinde herhangi bir patolojik bulgu yoktu. Kan şekeri, serum amilaz, lipaz, CA 19-9 ve karsinoembriyjenik antijeni (CEA) içeren serum biyokimyası normaldi. Karın ultrasonografisinde (US) multikistik hipoekoik odak görüldü ve kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi, pankreasta yuvarlak, hipodens, duvarı kontrastlanan kistik kitle olduğunu ortaya çıkardı. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), genişlemiş pankreas kanalı, pankreas başı ve gövdesinde kistik bir kitle olduğunu gösterdi.

Anahtar Sözcükler: Pankreas, Seröz kistadenom, Mikrokist, Bilgisayarlı tomografi, Manyetik rezonans görüntüleme

Serous cystadenoma (SCA) is an unusual, generally benign neoplasm that occurs more commonly in elderly woman (1). SCA is the common cystic neoplasm of the pancreas. It accounts for 30% of all cystic tumors of the pancreas. SCAs of the pancreas are being increasingly recognized with the help of widely used sophisticated imaging techniques. The differential diagnosis of SCA from non-neoplastic cysts such as pseudo cysts and other cystic neoplasms is important. In contrast to other cystic neoplasms, SCAs may not require surgery. However patients can rarely present with abdominal pain, mass effect or bile duct and gastric outlet obstruction (1, 2). Herein we report a case of pancreatic

serous cystadenoma as a rare cause of abdominal pain and infrequent reason of pancreatic duct dilatation.

Case Report

Our case is a 60 year old man who complained of upper abdominal pain for seven-months. His chronic pain has been responding to oral analgesics. General physical and systemic examination was normal. There was no organomegaly. Serum biochemistry including blood sugar and serum levels of amylase, lipase, CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) were normal. US of the abdomen revealed hypoechoic and multicystic foci within the pancreas. Computed tomography of the abdomen showed a cystic

Received : 08.04.2011 • Accepted: 03.01.2012

Corresponding Author

Uz. Dr. Alper Dilli
Phone : 0 312 326 00 10/160
GSM : 0 530 465 39 41
Fax : 0 312 322 06 00
E-mail : alperdilli@yahoo.com
Adres : S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği İrfan Baştuğ Caddesi Dışkapı / Altındağ / ANKARA

mass with enhancing walls located in the head and body part of the pancreas (Figure 1). No significant peripancreatic nodes were noted. Magnetic resonance imaging (MRI) showed a hypointense multicystic lesion on T1-weighted FS WATS BH sequence (Figure 2) and a hyperintense multicystic lesion with thin septations and dilated pancreatic duct on T2-weighted sequence (Figure 3). Actually, surgery is not recommended in patients with asymptomatic serous cystadenoma. Endosonographic biopsy attempts did not lead us to exact differential diagnosis. Our patient was operated due to chronic abdominal pain and to explain the etiology of dilated pancreatic ductus. The pancreatic lesion was successfully excised; pathologic material was concomitant with serous cystadenoma. Patient's

pain completely resolved after the surgery.

Discussion

SCAs are usually asymptomatic and detected incidentally, but patients can present with abdominal discomfort or pain and/or mass (2, 3). The tumor can also present with bile duct and gastric outlet obstruction. We present a rare cause of abdominal pain in a patient with pancreatic SCA. Although our case is a man, SCAs are seen mostly in women (4). SCAs are benign cystic tumors of the pancreas with a very low potential for malignant transformation (3, 5). Sixty percent are located in the body and head of the pancreas.

The most frequent (60-70%) presentation is a polylobulated lesion made up of multiple cysts less than 2 cm (microcysts). The oligocystic or

macrocytic variant (cysts > 2 cm), which make up less than 10% of cases may not be radiologically from mucinous lesions. Also there is a third variant, the rarest, which affects the entire gland diffusely and is associated with von Hippel-Lindau disease (6). The differential diagnosis of SCA from non-neoplastic cysts such as pseudocysts and other cystic neoplasms is of important because of the great difference in their management and biological behavior (7). In case of pseudocysts, the history of pancreatitis or trauma plays an important role in diagnosis. The preoperative differentiation between a benign serous cyst adenoma and malignant SCA remains difficult (8).

In contrast to other cystic neoplasms, SCAs may not require surgery (7). But surgery is indicated in symptomatic patients and in those with rapidly enlarging SCAs.

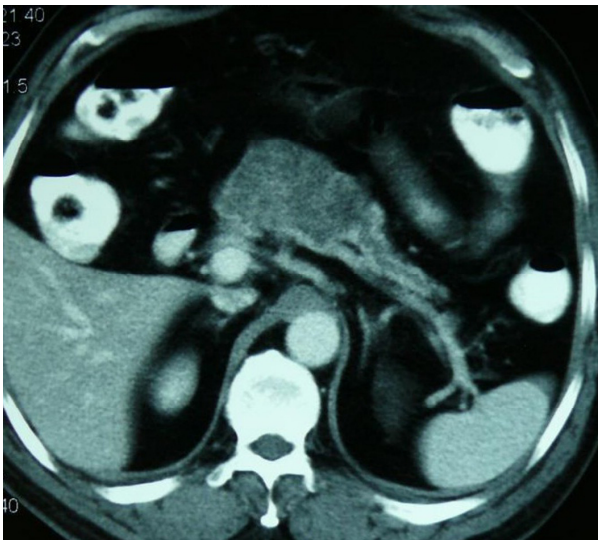


Figure 1. Computed tomography of the abdomen showed a cystic mass with enhancing walls located in the head-body part of the pancreas.

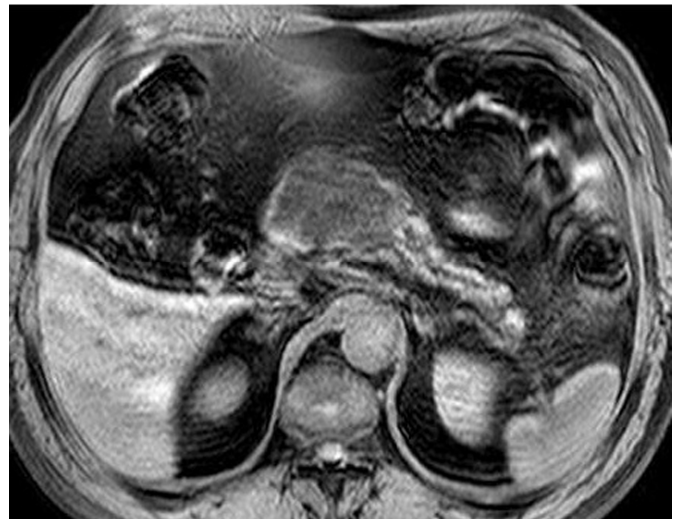


Figure 2. MRI showed hypointense multicystic lesion with dilated pancreatic duct on T1-weighted WATS FS BH sequence.

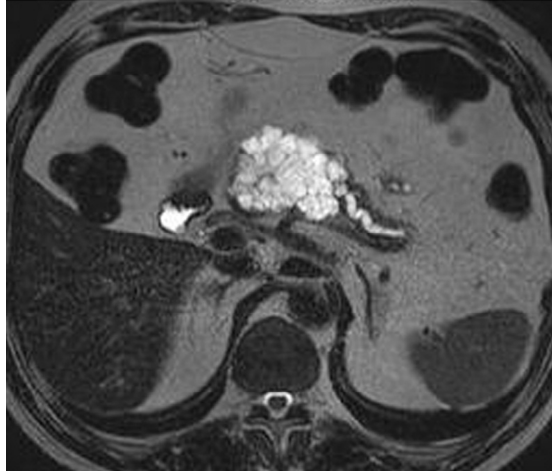


Figure 3. MRI showed hyperintense lesion with thin septations and dilated pancreatic duct on T2W sequence.

REFERENCES

1. Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the digestive System. Lyon: IARC Pres, 2000. 231-232.
2. Tseng JF, Warshaw AL, Sahani DV, et al. Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment. *Ann Surg* 2005; 242:413-419.
3. Compton CC. Serous cystic tumors of the pancreas. *Semin Diag Pathol* 2000; 17: 43-55.
4. Yamaguchi K, Enjoli M. Cystic neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 1987; 92: 1934-1943.
5. Abe H, Kimura W, Mori M, et al. Mixed serous cystadenoma with mucinous cystadenoma of the pancreas. *Pancreas* 2005; 31:98-100.
6. Jorba R, Fabregat J, Borobia FG, et al. Cystic neoplasms of the pancreas. Diagnostic and therapeutic management. *Cir Esp* 2008; 84:296-306.
7. Procacci C, Graziani R, Bicego E, et al. Serous cystadenoma of the pancreas: report of 30 cases with emphasis on the imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21:373-382.
8. King JC, Ng TT, White SC, et al. Pancreatic serous cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:1864-1868.

Per-Operative Levosimendan Use In High-Risk Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery

Yüksek Riskle Koroner Arter Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Per-Operatif Levosimendan Kullanımı

Ulaş Kumbasar¹, Ali Can Hatemi¹, Mustafa Canikoğlu¹, Aybala Tongut¹, Mete Gürsoy¹, Kadir Çeviker¹, İlhan Özgöl¹, Murat Başkurt², Cem Bostan², Kamil Karaoğlu³

¹ Istanbul University, Institute of Cardiology, Department of Cardiovascular Surgery

² Istanbul University, Institute of Cardiology, Department of Cardiology

³ Istanbul University, Institute of Cardiology, Department of Anesthesiology and Reanimation

Aim: Although conventional inotropic drugs are well examined for myocardial support during weaning from cardiopulmonary bypass (CPB), there is limited experience about a new calcium sensitiser drug, levosimendan. We aimed to investigate effects of early infusion of 'levosimendan' started per-operatively without a loading dose, on outcomes of patients experiencing difficulty to wean from CPB after coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and Methods: Forty two consecutive patients undergoing CABG with high Euroscores (>6) were included in the study. Patients received levosimendan at a rate of 0.1 mcg/kg/min (without a loading dose) per-operatively for 24 h. All patients also received dopamine (5-15 mcg/kg/min), 39 patients adrenaline (0.03-0.2 mg/kg/min) and 9 patients were additionally administered dobutamine (6-20 mcg/kg/min). Intra-aortic balloon pump was implanted to four patients who failed to wean from CPB. Pre- and post-operative demographic, echocardiographic and hemodynamic parameters, as well as operative data were analysed.

Results: Mean patient age was 61.36±9.1 years (min:39, max:77). Mean extubation time of patients was 18.34±6.2 hours (min:9, max:34) and mean surgical intensive care unit stay was 5.45±2.3 days (min:1, max:15). In comparison to the pre-operative measurements patients showed statistically significant increase of left ventricle ejection fraction (LVEF) and decrease of left atrial, left ventricular end diastolic and right ventricular end diastolic diameters following levosimendan administration in the post-operative period. Increase of pro-BNP level on the 3rd postoperative day was also statistically significant (p=0.047). However, pro-BNP levels on the post-operative 6th month was not significantly different from pre-operative levels (p=0.4). Heart rate and invasive systolic and diastolic blood pressure levels were recorded at 23rd hour of perfusion and compared with those of 1 hour after its cessation. Although heart rate remains almost constant (p=0.13), increase in systolic and diastolic blood pressures was markedly statistically significant (p=0.0001).

Conclusion: Levosimendan appears to be an efficient drug if used in addition to conventional inotropics for the management of low cardiac output syndrome states before, during or after on-pump cardiac surgery.

Keywords: *Coronary Artery Bypass Grafting, Low cardiac output, Levosimendan, Cardioprotective Agents, Euroscore.*

Amaç: Kardiyopulmoner bypass (KPB) desteğinin sonlandırılması sırasında miyokardın desteklenmesi için konvansiyonel inotropik ajanlar birçok çalışmada incelendiği halde yeni ve kalsiyum duyarlılığını arttırarak etki gösteren levosimendan hakkında çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada, koroner arter bypass cerrahisi (KABC) uygulanan ve KPB'den çıkışta zorlanan hastalarda per-operatif dönemde yükleme dozu yapılmadan başlanan levosimendanın etkinliği araştırıldı.

Materyal ve Method: KABC uygulanan ve yüksek Euroscore'a (>6) sahip 42 hasta çalışmaya alındı. Hastalara yükleme dozu olmadan, per-operatif dönemde 24 saat boyunca 0.1 mcg/kg/dk hızında intravenöz yolla levosimendan uygulandı. İlaveten tüm hastalara dopamin (5-15 mcg/kg/dk), 39 hastaya adrenalin (0.03-0.2 mcg/kg/dk) ve 9 hastaya da dobutamin (6-20 mcg/kg/dk) infüzyonu uygulandı. KPB'den ayrılmayan 4 hastaya intraaortik balon pompası (İABP) uygulandı. Pre ve post-operatif demografik özellikler, ekokardiyografik ve hemodinamik parametreler ve operatif veriler analiz edildi.

Sonuçlar: Ortalama hasta yaşı 61.36±9.1 (min:39, maks:77) idi. Ortalama ekstübasyon zamanı 18.34±6.2 saat (min:9, maks:34), ortalama yoğun bakımda kalış süresi 5.45±2.3 gün (min:1, maks:15) olarak hesaplandı. Pre-operatif ölçümlerle karşılaştırıldığında, levosimendan kullanımını takiben post-operatif dönemde hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) artma, sol atriyum (LA), sol ventrikül (LV) ve sağ ventrikül (RV) diyastol sonu çaplarında küçülme saptandı. Pro-BNP seviyesindeki post-operatif 3. gün görülen artış da anlamlı bulundu. Ancak, postoperatif 6. aydaki pro-BNP seviyeleri pre-operatif seviyelerden farklı bulunmadı. Kalp hızı ile sistolik ve diyastolik kan basınçları perfüzyonun 23. saatinde ve perfüzyon kesildikten 1 saat sonra kaydedildi. Kalp hızı sabit kaldığı halde kan basınçlarında anlamlı artış meydana geldi.

Sonuç: Kardiyopulmoner bypass uygulanarak yapılan koroner arter cerrahisinde, özellikle düşük kardiyak debili hastalarda levosimendan konvansiyonel inotropilerle birlikte kullanıldığında etkili bir ilaç olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Koroner arter bypass cerrahisi, Düşük kardiyak debi, Kardiprotektif ilaçlar, Euroscore*

Received : 31.05.2012 • Accepted: 05.06.2012

Corresponding Author

Uz.Dr.Ulaş Kumbasar
GSM : 0 533 357 10 75
E-mail Address : ulaskumbasar@gmail.com
Adress : Istanbul Institute of Cardiology

Circulatory support due to post-cardiotomy cardiogenic shock occurs in 1% of patients undergoing cardiac surgery. Patients, especially who had poor left ventricular function need more inotropic support following cardiopulmonary bypass often (1). Commonly used inotropic drugs (adrenalin, dopamine, dobutamine, noradrenalin, milrinone etc.) increase myocardial contractility. However, they also aggravate oxygen need of the myocardium, which in turn creates risk for ischemia and arrhythmia (2). The risk may cause further traumatization of the myocardium in patients with an ischemic myocardium. Though, the need for alternative pharmacologic agents is essential, especially for those patients who do not respond to commonly used drugs while weaning from cardiopulmonary bypass (CPB). Levosimendan (Simdax; Orion, Espoo, Finland) increases affinity of contractile proteins to calcium concentrations by binding to cardiac troponin C in a calcium-dependent manner. While levosimendan increases contractile strength, it does not adversely influence ventricular relaxation and it does not cause a significant increase in myocardial oxygen consumption (3-5). Use of levosimendan, which may be considered a new agent, was started around 90's with animal experiments (6-9). In the early 2000's, use of levosimendan increasingly became widespread and introduced into routine practice in recent years (10, 11). The aim of this study was to determine the mid and long-term outcomes of pre-operative levosimendan administration in high-risk patients who had undergone coronary artery bypass surgery (CABG).

Material and Methods

Between 2006 and 2008, 60 patients who had high risk scores (Euroscore >6), low left ventricular ejection fractions (EF<45%) and who subsequently experienced difficulty in weaning from extracorporeal circulation (ECC) despite administration of traditional inotropic support were operated at our institution and 42 of them who were operated for treatment of coronary artery disease were included in the study following local ethics committee approval (12). All patients received continuous infusion of 0,1 mcg/kg/min levosimendan started during ECC without any pre-operative loading dose.

Examined variables included; age, weight, gender, history of diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, documented chronic obstructive pulmonary disease, prior myocardial infarction, hepatic and

renal functions, previous cardiac interventions (surgery or stent implantation), pre-operative and post-operative rhythm, inotropic agents used, pre-operative transthoracic echocardiography (TTE) examination, pre- and post-operative 3rd day and 6th month Pro-BNP levels. Further investigations including post-operative 6th month TTE, duration of ECC, aortic cross clamp time, numbers of grafts used, cardiac rhythm and invasive systemic blood pressures during and after levosimendan administration, extubation time, cardiovascular surgical intensive care unit (CVICU) stay, implantation of intra-aortic balloon pump were also realised and analysed.

Sample Collection and NT-proBNP measurements:

Plasma NT-proBNP were studied from peripheral venous blood samples obtained on; (1) the day before surgery, (2) on the 3rd post-operative day and, (3) at the 6th post-operative month. For plasma NT-proBNP measurements blood samples were obtained through an intravenous cannula that was placed 30 minutes before sampling, while the patient resting quietly with semi-recumbent. Samples were collected in chilled Vacutainers that contained ethylenediaminetetraacetic acid, placed on ice, and centrifuged 20 minutes at -4°C. Plasma was stored at -80°C until assay. Creatinine clearance was calculated for each patient.

Plasma NT-proBNP measurements were performed with IMMULITE 1000 TurboNT-proBNP which is a solid phase two site chemiluminescent immunometric assay kit (SIEMENS Healthcare Diagnostic Products Ltd. UK. Catalog#: LSKNT1, manufactured under license from ROCHE Diagnostic GmbH).

Cardiologic Examinations and Two-Dimensional Echocardiography:

All cardiologic examinations were performed by the same cardiologist. Patients underwent TTE using a standard protocol on commercially available systems (Vivid-i GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway). Two-dimensional, M-mode, Doppler and Tissue Doppler Imaging (TDI) echocardiography were performed at rest, with the patient at left lateral decubitus position. All measurements were made according to the American Society of Echocardiography guidelines (13). The left ventricular (LV) and right ventricular (RV) end-diastolic diameters and left ventricular ejection fractions (LVEF) were

measured from the apical four-chamber view using the modified Simpson's single plane method (14).

Anestheti Technique:

Patients were premedicated 30 minutes before surgery with 0.05 mg/kg im midazolam (Dormicum; Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ, USA). Following induction of anesthesia (with 2% lidocaine, midazolam 0.05mg/kg, fentanyl citrate (Abbojet; Abbott Laboratories, Abbott Park, III, USA) 25-30 mcg/kg, ketalar (20:1 ratio vs dormicum), etomidate 0.2 mg/kg and pancuronium (Pavulon; Santa Farma, United Arab Emirates) 0.1 mg/kg) intubation was performed. Pulmonary artery catheter (Swan-Ganz Catheter, Edwards, Irvine, Calif, USA) was placed into the right internal jugular vein. Anesthesia was maintained with TIVA (propofol 2% 0.05 mg/kg/min and remifentanyl 25mcg/kg/min) infusion, within each 2 hours, with 2 mg of pancuronium administration.

Surgical Technique:

All operations were performed by the same surgical team. Median sternotomy was performed to all patients. In situ left internal mammary artery (LIMA) was the graft of choice for the revascularization of the left anterior descending artery (LAD) while saphenous vein grafts were used for the remaining coronary vessels. ECC was conducted at 32 °C via membrane oxygenator (Dideco Compactflo EVO, Dideco, Sorin Group, USA) and a roller pump (Maquet Jostra HL20, Maquet, CA, USA). All coronary distal anastomoses were performed using 7-0 or 8-0 polypropylene sutures with a continuous suturing technique. The proximal anastomoses were also constructed with continuous technique using a side-biting clamp during the rewarming period.

Statistics :

Data was assessed using SPSS v11 (SPSS Inc. Chicago, USA) software package on Windows XP (Microsoft Corp., USA) operating system. Variables, frequency and percentages were expressed in arithmetical means and standard deviation. Compatibility of continuous variables to normal distribution was tested using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Statistical analyses were performed with Paired T Test and Pearson correlation test on variables with normal distribution, while variables without normal distribution were analysed using Wilcoxon and Spearman correlation tests. The

levels of significance are indicated by “p” values. All “p” values equal to or less than 0.05 were considered to indicate statistical significance.

Results

Levosimendan was used in 42 patients (36 male and 6 female) undergoing CABG. Mean age was 61.36 ± 9.1 years (min:39, max:77). Demographic variables are listed in Table 1.

Fourteen patients had previous treatment with percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) and stent implantation, and 1 patient had a previous CABG procedure. Six cases were referred to surgery under emergency conditions. In addition to levosimendan infusion, all patients received 5-15 mcg/kg/min dopamine, 39 were additionally administered 0.03-0.2 mcg/kg/min adrenalin and 9 were additionally given 6-20 mcg/kg/min dobutamine perfusion. Per-operative data of the patients are summarised in Table 2.

There were 7 in-hospital deaths (16.6%). Two patients died per-operatively and the remaining died during CVICU follow-up. There were 3 sternal dehiscences with sternal wound infections (7.1%). An intra-aortic balloon pump was implanted in 4 patients (9.5%). Mean extubation time of patients was 18.34 ± 6.2 hours (min/max: 9/34). Mean hospitalisation in the CVICU was 5.45 ± 2.3 days (min/max: 1/15). Post-operative data of the patients are shown in Table 3.

Pre- and post-operative TTE findings of 34 patients, since 8 patients died during either short or long term follow up, are compared in Table 4. Earliest post-operative assessment was performed at the 8th post-operative month whereas the latest was at the 12th month.

Pro-BNP values were measured in pre-operative period, post-operative 3rd day and 6th month (Table 5A, 5B). Accordingly, increase in pro-BNP from pre-operative period to post-operative 3rd day was significant ($p = 0.047$), but the difference between pre-operative and post-operative values was found to be insignificant ($p = 0.4$).

Levosimendan was infused at a rate of 0.1 mcg/kg/min for 24 hours, without per-operative loading dose. At the 23rd hour of perfusion and after 1 hour following discontinuation of perfusion; heart rate and invasive systolic/diastolic blood pressures were recorded (Table 6). Although there were no statistically significant

Table 1: Pre-operative demographic data of the patients. (Pre-op: Preoperative, LVEF: Left ventricular ejection fraction, HT: Hypertension, HL: Hyperlipidemia, DM: Diabetes mellitus, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, MI: Myocardial infarction)

Age (years)	61.36 ± 9.1	(min/max: 39/77)
Sex (M/F)	36 / 6	N=42
Preop LVEF (%)	33.9 ± 8.5	(min/max: 20/40)
HT	22	52.38 %
HL	17	40.47 %
DM	24	57.14 %
COPD	9	21.42 %
RECENT MI	32	76.19 %

Table 2: Per-operative data of the patients. (Pre-op: preoperative, PTCA: Percutaneous transluminal coronary angioplasty, CPB: Cardiopulmonary bypass, X Clamp: Aortic cross clamp).

Pre-op PTCA-Stent/Redo Surgery	14/1	35.7%
Emergency cases (n)	6	14.2%
Grafts used (n)	3.950.987	(min/max:2/7)
CPB Time (minute)	181.29102.366	(min/max:57/657)
X Clamp Time (minute)	85.3834.286	(min/max:23/220)
Dopamine (n)	42	100%
Adrenaline (n)	39	93%
Dobutamine (n)	9	21%

Table 3: Post-operative data of the patients. (IABP: Intra-aortic balloon pump, CVICU: Cardiovascular intensive care unit).

Exitus (n)	7	16.6%
Dehiscence (n)	3	0.71%
IABP use (n)	4	9.5%
Extubation time (hr)	$18.34 \pm 6,2$	(min/max: 9/34)
CVICU stay (days)	5.45 ± 2.3	(min/max: 1/15)

Table 4: Pre-operative and post-operative TTE data. LVEF: Left ventricular ejection fraction, LVEDD: Left ventricular end-diastolic diameter, RVEDD: Right ventricular end-diastolic diameter.

Parameters	Pre-op TTE (n:34)	Post-op TTE (n:34)	p
LVEF (%)	33.9 ± 8.5 (min/max:20/40)	38.2 ± 6.9 (min/max:25/60)	0.0001
Left Atrial Diameter (cm)	4.19 ± 0.54 (min/max:3.2/5.4)	4 ± 0.3 (min/max:3.3/4.9)	0.007
LVEDD (cm)	5.7 ± 0.6 (min/max:4.4/7.2)	5.4 ± 0.6 (min/max:4.2/6.9)	0.001
RVEDD (cm)	2.3 ± 0.3 (min/max:1.1/3)	2.3 ± 0.2 (min/max:1.8/2.9)	0.001

change in heart rate ($p=0.13$), increase in systolic and diastolic pressures were discovered statistically significant ($p<0.0001$).

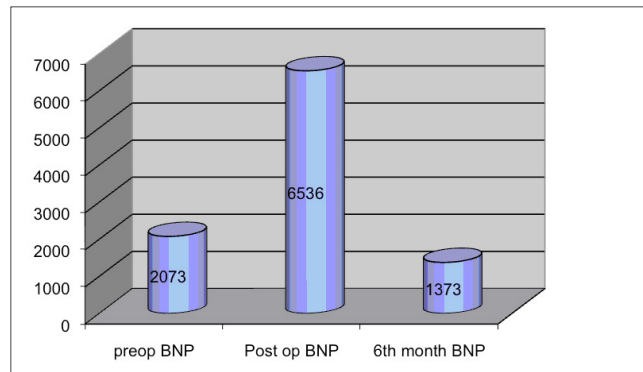
Heart rhythm alterations of the patients in both pre-operative period and following discharge are demonstrated in Table 7. Both atrial fibrillation (AF) and ventricular extrasystoles (VES) were present in 3 of all cases (7.14%). Implantation of permanent pacemaker was required in 1 patient (2.38%). Post-operative rhythm is missing in two patients due to per-operative exitus. Accordingly, no additional rhythm-related problems associated with levosimendan perfusion occurred in the study.

Discussion

It is noticed that levosimendan administration has not been standardised yet. Different teams apply various dose and timing regimens. No real consensus can be established on the loading dose (8-24 mcg/kg/min), maintenance dose (0.05-0.6 mcg/kg/min), timing of the administration (pre-operatively, per-operatively, post-operatively or post-operatively if difficulty is experienced in weaning from the CPB) (15-18). In this study we administered levosimendan pre-operatively, in the beginning of ECC, to patients who had poor LVEF (who we considered at high risk) at a rate of 0.1 mcg/kg/min for 24 hours without a loading dose. Despite the fact that its use is not standardised in most of the reports, they do acknowledge benefits of levosimendan. These reports commonly highlighted similar observations regarding the treatment of levosimendan such as, decrease in myocardial injury, reduction in tracheal intubation time, less requirement for inotropic support, and a shorter length of ICU stay (15,16). Similar results were also reported in our study.

It was pointed out that levosimendan administration may be associated with hypotension especially when used in loading dose. Therefore, it is mandatory to manage the blood pressure and titrate the dose accordingly (19). We did not observe such a complication owing to the fact that, according to our protocol levosimendan was started during the ECC procedure at a low dose, without a loading dose. Moreover, although it was reported that effects of levosimendan on blood pressure and heart rate may last for 3-4 and 7-9 days respectively (20), in our study 14 mmHg mean increase in the systolic and 5 mmHg mean increase in the diastolic

Table 5A, 5B: Diagram (5A) and table (5B) demonstrating levels of pro-BNP values in the pre-operative, post-operative 3rd day and post-operative 6th month.



	Min	Max	Mean
Pre-op BNP (pg/ml)	97	6293	2073±2067.442
Post-op 3 rd day BNP (pg/ml)	1481	27627	6536±7622.276
Post-op 6 th month BNP (pg/ml)	226	3150	1373±1130.299

Table 6: Heart rate and blood pressure values on the 23rd hour of levosimendan infusion and after 1 hour following discontinuation of infusion. (BP: Blood pressure)

	On the 23 rd hour of levosimendan perfusion (n:40)	One hour after levosimendan cessation (n:40)	p
Heart rate (beat/mn)	90±14 (min/max: 60/130)	88±14 (min/max: 60/140)	0.13
Systolic BP (mmHg)	104±9.6 (min/max: 80/130)	118±12 (min/max: 95/156)	0.0001
Diastolic BP (mmHg)	56±5.4 (min/max: 50/70)	61±4.3 (min/max: 45/70)	0.0001

Table 7: Pre-operative and post-operative rhythm changes in patients. (Rhythms could not be recorded in two patients due to per-operative exitus. Both AF and VES were present in three of all cases. (NSR: Normal sinus rhythm, AF: Atrial fibrillation, VES: Ventricular extrasystole).

	Pre-op Rhythm (n=42)	Post-op Rhythm (n=40)
NSR	35	32
AF	5	5
VES	4	3
Block	1	2
Complete Block	0	1

blood pressure exactly one hour following discontinuation of levosimendan were recorded. Besides, no increase in the heart rate was observed.

Although it was reported in studies conducted by Raja et al. that heart rhythm

disturbances such as ventricular arrhythmias may occur related to levosimendan administration, we did not observe any rhythm disturbances in this study (21). Since effects of levosimendan are dose-dependent, we may predict that afore-

mentioned arrhythmic events did not occur due to our low dose regimen in the absence of a loading dose (22).

Brain natriuretic peptide (BNP) is a polypeptide neurohormone, which is mainly produced by cardiomyocytes and secreted into the blood where it is cleaved into active BNP and inactive metabolite N-terminal-pro-BNP (NT-pro-BNP) in response to the increased wall stretch (ventricular volume expansion and pressure overload). Thus, pro-BNP is used as an excellent marker in the diagnosis and prognosis of left ventricular dysfunction (23). Pro-BNP values of patients were measured at the pre-operative period and the 3rd post-operative day where it is expected to reach its peak level, and also at the 6th month when it is expected to restore into normal levels. Kyrzopoulos et al. stated that levosimendan reduces BNP values better, compared to the control group (24). In our experience we found a significant pro-BNP increase in the 3rd post-operative day compared to pre-operative values which were also restored to their normal range at the 6th post-operative month.

Following pre-operative TTE, the subsequent TTE control was scheduled for the 8th post-operative month and the final control examination was programmed for the 12th month. Tasouli et al. also reported significant increase in LVEF which is about 12% and significant decrease in left atrial, left ventricular diastolic and right ventricular diameters following levosimendan administration (17). Our results are similar with these reports. All TTE examination findings were found to be statistically significant in our study.

Another important point about starting a new inotropic agent is the expectation regarding reduction of other conventional inotropic drugs dosages. This expectation is not yet realistic. In a study published by Levin and De Hert, authors stated that the additional inotropic agent dosage is diminished in patients receiving levosimendan (25, 26). In our study, in addition to levosimendan, 3 patients received only dopamine, 30 patients dopamine and adrenaline and 9 patients received dobutamine in addition to dopamine and adrenalin.

In studies conducted by Harjola et al. it was defined that patients receiving levosimendan could be successfully weaned from ECC (27). Two of our cases died in the per-operative period despite all interventional efforts. Four other cases could be weaned from the ECC with IABP application.

In a study of Gurbuz et al., authors emphasised the importance of the timing of the drug administration (18). Tasouli et al. also underline the initial topic and concluded that while early administration of levosimendan perfusion leads to better outcomes, pre-operative or per-operative administration generated similar effects (17). In our present study, we administered levosimendan per-operatively to all patients in correlation with the former reports. Raja et al. also reported that levosimendan may be used as rescue therapy in patients experiencing difficulty in weaning from the CPB (21). Cobanoglu et al. reported that levosimendan would aid weaning from ECC following the coronary bypass surgery (28).

However, our limited case number necessitates a more comprehensive study to confirm these findings and to assess the comparative values of patients who are in the high-risk group. Further researches should be undertaken to compare all surgical options and clearly evaluate results of levosimendan administration in long term period.

Limitations:

This study clearly demonstrates that levosimendan could be used safely in high-risk patients. Methodological limitation of the study is the lack of a control group as, following its presence in the clinical use since 2006, levosimendan is used in every patient as an additional inotropic drug when myocardial support becomes essential. However a study where we make comparisons by one-on-one matching our patient group with patients treated with different modalities in the 'before levosimendan era' is currently ongoing.

Acknowledgement:

The authors express their gratitude to Prof. Nuran INCE, MD, (Department of Public Health, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul) for the analysis of the statistics and her help in the evaluation of the data.

Declaration of conflict of interest:

This study was not supported by any individual, institute and organisation other than own sources of our clinic. None of authors had financial or immaterial relation with any company, institute or organisation.

REFERENCES

1. Tasouli A, Papadopoulos K, Kriaras J, Georgiadis M, Geroulanos S. Safety and Efficacy of the novel calcium sensitizer Levosimendan after open heart surgery: our experience from a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:556.
2. Raja SG, Rayen BS. Levosimendan in cardiac surgery: current best available evidence. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1536-1546.
3. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery T, Aggarwal A, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:219-228.
4. Iriz E, Erer D, Unal Y, Zor H, Ozkose Z, Ozdogan ME. Successful use of levosimendan in a patient during cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 2007;22:153-156.
5. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2005; 111: 1504-1509.
6. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:367-374.
7. Levijoki J, Pollesello P, Kaheinen P, Haikala H. Improved survival with levosimendan after experimental myocardial infarction in rats. *Eur J Pharmacol* 2001;419:243
8. Takahashi R, Talukder MA, Endoh M. Effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on contractile force and aequorin light transients in intact rabbit ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:118-125.
9. Boldt J, Kling D, Zickmann B, Dapper F, Hempelmann G. Haemodynamic effects of the phosphodiesterase inhibitor enoximone in comparison with dobutamine in esmololtreated cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 1990;64:611-616.
10. Labriola C, Siro-Brigiani M, Carrata F, Santangelo E, Amantea B. Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:204-211.
11. Moiseyev VS, Põder P, Andrejevs N, et al. RUSSLAN Study Investigators Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-1432.
12. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
13. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *JASE* 1989; 2: 358-367.
14. Schiller NB. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1991; 84: 280-287.
15. Bauk L, Lopez OF, Miranda GS, Abdala GG, Mora EL, de la Reguera GF. Usefulness of levosimendan in patients with ventricular dysfunction before surgery. *Arch Cardiol Mex* 2004;74:295-300.
16. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, et al: Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting—A pilot study. *Br J Anaesth* 2006.96:694-700,
17. Tasouli A, et al., Efficacy and safety of perioperative infusion of levosimendan in patients with compromised cardiac function undergoing open-heart surgery: importance of early use, *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32(4):629-633
18. Aksun M, Karahan N, Adanır T, Aran G, Yetkin U, Ozturk T, Şencan A, Ozgurbuz U, Gurbuz A. Timing of levosimendan in cardiac surgery. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 223-230.
19. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002;42: 43-51.
20. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci W. Sustained haemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003;107:81-86.
21. Raja SG, Rayen BS. Levosimendan in cardiac surgery: current best available evidence. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1536-1546.
22. Du Toit EF, Muller CA, McCarthy J, Opie LH. Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langendorff-perfused guinea pig heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 505-514.
23. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-322
24. Kyrzopoulos S, Adamopoulos S, Parissis JT, Rassias J, Kostakis G, Iliodromitis E, Degiannis D, Kremastinos DTh. Levosimendan reduces plasma B-type natriuretic peptide and interleukin 6, and improves central hemodynamics in severe heart failure patients. *International Journal of Cardiology* 2005;99(3):409-413.
25. Levin RL, Degrange MA, Porcile R, Salvaggio F, Blanco N, Botbol LA. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:471-479.
26. De Hert SG, Lorsomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg* 2007; 104: 766-773.
27. Siirilä-Waris K, Suojaranta-Ylinen R, Harjola V-P. Levosimendan in Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2005;19(3):345-349
28. Akgul A, Mavioglu L, Katircioglu SF, Pac M, Cobanoglu A. Levosimendan for weaning from cardiopulmonary bypass after coronary artery bypass grafting. *Heart Lung Circ* 2006;15:320-324.

Çocuklarda Korozif Özefagial Yaralanmalar

Corrosive Esophageal Injuries in Childrens

Murat Öncel, Yüksel Dereli, İsmail Önder Uysal

Konya Numune Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği

Amaç: Çocukluk çağında bir risk faktörü olarak korozif madde içimi ve buna bağlı olarak gelişen yanıklar sık görülmektedir. Kliniğimize korozif madde içimi nedeni ile 2004-2009 yılları arasında başvuran 89 hastanın erken dönemde yapılan konservatif tedavinin başarısının ortaya konulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Korozif madde içimi sonrası ilk 24-48 saat içerisinde özefagoskopi yapılan 89 olgu değerlendirildi. Olguların 63'i erkek (%70), 26'i kız (%30) olup, yaşları 2 ay ile 16 yaş arasında değişmekteydi. Olgularımıza ilk endoskopi sonrasında tedavi protokolu uygulandı.

Bulgular: Toplam 77 olguda (%86,5) özefagus yanığı belirlenirken, bu hastalardan 2 tanesine (%2,2) dilatasyon uygulandı. Endoskopik olarak yanık derecesi grade 2a ve 2b olan olgularımıza yaklaşık 3 aydan daha uzun süren dilatasyon programına gerek duyuldu. Olgularımızın hiçbirinde özefagus perforasyonu gelişmedi dilate edilen olgularda 2 yıllık periyotlarda izlendiler hiç birinde nüks görülmedi.

Sonuç: Korozif maddelerin çocuklardan uzak tutulması, daha sonra gelişecek olan özefagus yanıklarının ve striktürün önlenmesinde önemli bir etkidir. Şuanki çamaşır sularının seyreltik olması özefagus yanıklarının kliniğinin ılımlı geçmesinde önemli bir etkidir. Ayrıca klinik tecrübelerimiz erken dönemde konservatif tedavi ve steroidin yararını ortaya koymuştur.

Anahtar Sözcükler: *Korozif özefagial yanık, özefagus*

Aim: As a risk factor for childhood swallowing corrosive substance and results of burns are very frequently, The aim of this study was to evaluate the management of our 89 patient admitted among to 2004-2009 years of corrosive substance ingestion and the success of the early period of conservative treatment .

Materials and Methods: We retrospectively analyzed the management of 89 pediatric cases corrosive substance ingestion first 24-48 hours whom consisted of prompt endoscopy. There were 63 male (70 %), 26 female (30 %) patients age ranges 2 month to 16 years. Treatment protocols were chosen according to the initial endoscopic evaluations.

Results: 77 patients (86,5%) were found to have esophageal burns and 2 patients(2,2 %)of them underwent treatment for stricture formation.patient with grade 2a -2b injuries in endoscopic evaluation needed at least 3 months dilatations programe. There were no esophageal rupture our cases. We observed at least 2 years dilatation after there were no recurrence.

Conclusion: Corrosive agents should keep away from a children result of esophageal damage. It s a very good clinical progress about to ingestion diluted corrosive agent. Our clinical experience there were a best result which we started conservative therapy and steroids in early stage

Key words: *Corrosive esophageal burn, esophagus*

Korozif maddelerin yanlışlıkla içilmesi çocukluk çağında oldukça sık olarak görülür ve ciddi özefagus yanıklarına, yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olurlar(1).

Çalışmamızda korozif maddeler içimi sonucu kliniğimize başvurarak değerlendirilmeye alınan olguların tedavi sonuçları irdelendi.

Materyal ve metod

2005-2009 yılları arasında Kliniğimize korozif madde içimi ile başvuran endoskopik inceleme yapılan 89 olgu geriye dönük incelenmiştir. Güçlü alkali yada asit içme öyküsü ile beraber klinik semptomları olan olgular ilk 24 saat içerisinde endoskopik değerlendirilmeye alındı. Endoskopik

Geliş Tarihi: 12.11.2010 • Kabul Tarihi: 30.11.2011

İletişim

Op. Dr. Murat Öncel
Tel : 0 332 255 45 00
GSM : 0 535 223 40 68
E-posta : moncel01@hotmail.com
Konya Numune Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği,
Hastane Cad. Selçuklu / Konya

bulgular özefagusta hasarlanma şiddetine göre değerlendirildi. (Tablo 1)

Genel anestezi altında rijid endoskopi ile değerlendirildikten sonra Grade 1 yaralanma olan olgulara 24 saat oral vermeme, hidrasyon ve gözlem. Grade 2a olan olgularda, oral beslenme kesimi, antibiyotik ve 3 hafta sonra kontrol endoskopi yapılmaktadır. Grade 2b ve 3a yanığı olan olgularda ise bu tedavilere ek olarak kliniğimizde ve vakalarda sonuçlarını başarılı bir şekilde gözlemediğimiz 1 mg-kg prednizolon mide koruyucu ile verilmektedir. Grade 2a -3a olan olgularda ağızdan beslenme 3 gün kesilmiş, hasta tükrüğünü yutabilecek durumda oral sıvı gıda başlanmıştır ve katı gıdaya geçim 1 haftayı bulmuştur. Özefajial darlık gelişen hastalarda dilatasyon ilk hafta içinde başlandı ve 1 ay her hafta 1 kez uygulandı. Dilatasyon uygulanan hastalara 1 ay sonunda özefagoskopi yapıldı.

Dilatasyonların sıklığı ve etkinliği hastaların klinik şikayetlerine bağlı olarak yapıldı. Bu dilatasyonlar özefagus çapı normala ulaşmaya kadar, yakınmalar kayboluncaya ve ağızdan normal beslenmeye geçinceye kadar devam edildi.

Bulgular

Yaşları 2 ay ile 15 yaş olarak değişen 63 erkek (%70), 26 kız (%30) toplam 89 olgu değerlendirilmeye alındı. Korozif madde içimi en sık 4 yaşında olduğu görülürken; olguların %72'sinde başvuru esnasında yutma güçlüğü vardı. Korozif madde olarak sıklıkla çamaşır suyu, por-çöz ve ozon olduğu belirlendi. En fazla hasar yapanların yağ ve kireç çözücüler olduğu, seyreltik çamaşır sularının az veya hiç hasar yapmadığı tesbit edildi. Olguların 12'sinde (%13,4) normal özefagus mukozası gözlemlendi. Yapılan endoskopilerde 77 olguda (%86,5) yanık tesbit edildi. 65 (%73) olguda grade 1, 10 (%11,2) olguda grade 2a, 2 (%2,2) olguda grade 2b olduğu gözlemlendi. Grade 2b olan vakalara tekrarlayıcı dilatasyonlar yapıldı ve 3 dilatasyon sonucu özefagus lümenleri eski haline kavuştu.

Hastaların hiçbirinde dilatasyon esnasında perforasyon gelişmedi. Mortalite görülmedi endoskopik derecelendirme Zargar ve arkadaşlarının baz aldığı skala esas alındı (2). (Tablo 2)

Kliniğimizde endoskopi ile yanık tesbit ettiğimiz olgularda 1 mg-kg başlanmıştır. Evre 2a ve daha yukarıları olgularda 2 hafta kullanılmış ve doz azaltılarak bırakılmıştır. Yaptığımız 2 yıllık kontrollerde de herhangi bir striktüre rastlanılmamıştır. Striktür oluşumunu önlemek amacıyla erken dönemde dilatasyon perforasyon riski nedeniyle vazgeçilmiştir. Hastalarımıza dilatasyon 4 hafta sonra başlanmış ve her hafta 1 kez olmak kaydıyla yapılmıştır.

Tartışma

Korozif madde içimi çocukluk çağında en sık karşılaşılan bir durumdur (3). Özefagus ile hasarın değerlendirilmesi bu olgularda tedavi planının temelidir (1-3).

Korozif maddelerin içilmesinden sonra farenks, ağız içi, dil ve dudaklarda ha-

sar oluşabilir ama özefagusta olan yanıklar ciddi, akut ve kronik komplikasyonlara yol açabilmesi nedeni ile daha önemlidir. Bu maddeleri içen çocuklarda %18-46'sında özefagusta çeşitli derecelerde yanıkların oluştuğu bildirilmiştir (4).

Türkiyede çocuklar tarafından yanlışlıkla içilen korozif maddeler bölgelere göre değişmektedir; Ege bölgesinde (sodyum hidroksit) birinci sırayı alırken (5), kendi kliniğimizde korozif madde içimi ile gelen vakalarda çamaşır suyu saptadık (%72). Asit ve alkali maddelerin zarar verme mekanizmaları farklı olup alkali maddelerin pH'sı 7 den büyük olup likefaksiyon nekrozu yaparak mukozanın tüm katlarına zarar verir ve hatta perforasyona kadar varan durumlar ortaya çıkabilir (6). Ph sı 9-11 olan ve evde kullanılan deterjan gibi maddeler ancak çok miktarda alınırsa ciddi yanık oluşturabilirler (7). Ph 11 üzerine çıkarsa az miktarda bile ağır yanıklara neden olabilirler. Sonuç olarak hasar alınan korozif madde yoğunluğu ve mukozanın temas süresi ile orantılıdır (8). Asitler ph

Tablo 1: Özefagusta hasarlanma şiddetine endoskopik bulgular

ENDOSKOPIK DEĞERLENDİRME	TOPLAM OLGU	DARLIK GELİŞEN OLGU
NORMAL	12	-
GRADE 1	65	-
GRADE2A	10	-
GRADE2B	2	2
GRADE 3A	-	-
GRADE 3B	-	-
TOPLAM	89	2

Tablo 2 Korozif özefajit evrelemesi

Evre 0	Normal mukoza
Evre 1	Mukozada ödem ve hiperemi
Evre 2a	Erozyon , yüzeysel ülserasyonlar, kanama, beyaz membranlar
Evre 2b	Evre 2a'ya ilave olarak derin ülserasyonlar
Evre3a	Multipl ülserasyonlar ve nekrotik alanlar
Evre 3b	Yaygın nekroz

sı 7'den düşük olanlar özefagusta koagülasyon nekrozu oluştururlar. Yüzeyle oluşan koagülüm olayın daha derinlere ilerlemesine engel olur. Özefagusun alkali Ph'sı ve squamöz epiteli de özefagusu asitlerin etkisinden bir ölçüde korur. Bunun neticesinde asitler mideye daha fazla ulaşp gastrik perforasyona bile yol açabilir.

Endoskopi sırasında özefagusta evreleme yapılmaktadır bu da hastanın tedavi protokolünü oluşturmaktadır. Özefagusun hasar görmesi durumunda birinci hafta sonunda enflamasyon, on gün sonra da granülasyon dokusu oluşur. Bu ilk dönemde özefagus çok hassas olup kolayca perfore olabilir. Özefagusta striktür süresi ortalama 4 haftadır (9).

Korozif madde içilmesinden sonra striktürü engellemek için steroid kullanımı henüz netlik kazanmamıştır .

Kliniğimizde endoskopi ile yanık tesbit ettiğimiz olgularda 1 mg-kg başlanmıştır. Evre 2a ve daha yukarısı olgularda 2 hafta kullanılmış ve doz azaltılarak bırakılmıştır. Yaptığımız 2 yıllık kontrollerdede herhangi bir striktüre rastlanılmamıştır, dolayısıyla steroid tedavisini önermekteyiz.

Korozif madde içimi sonrası çocuklarda ağızdan salya akma ki; olgularımızın büyük bir kısmında bu vardı daha sonra disfaji, retrosternal ağrı, karın ağrısı bulunmaktadır (10). Kusma ve hematemez sıklıkla özefagus hasarının göstergesidir. Striktür oluşumunu önlemek amacıyla erken dönemde dilatasyon perforasyon riski nedeniyle vazgeçilmiştir. Hastalarımıza dilatasyon 4 hafta sonra başlanmış ve her hafta 1 kez olmak kaydıyla yapılmıştır.

Özefagus dilatasyonları başarılı görülse de tekrarlanması gerekmektedir.

Striktür gelişen olguların sadece %33-48'inde tekrarlayan dilatasyonlar uzun sürede yarar görmekteyirler ve özellikle geniş yanığı olanların büyük bir bölümü 2 yıl içinde kolon interpozisyonuna ihtiyaç duymaktadırlar (11).

Darlığın endoskopik ve radyolojik gösterilmesi sonucunda yutma ve pasajın sağlanabilmesi için çeşitli yöntemlerle dilatasyon denenmektedir. Bunlardan en sık kullanılanı buji dilatatörlerdir, antegrad ve retrograd denenebilmektedir (12). Vakalarımızda buji dilatatörlerle dilatasyon yapılmıştır..

Sonuç olarak; olgularımızda içilen korozif maddelerin çoğunun alkali olmaması, seyreltik çözeltiler olması klinik bulgu ve progreslerinin daha iyi olmasına sebep olmuştur. Klinik tecrübelerimiz erken dönemde konservatif tedavi ve steroidin yararını ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

1. de Jong AL, Macdonald R, Ein S, Forte V, Turner A. Corrosive esophagitis in children: a 30-year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;57:203-211.
2. Zargar SA, Kochar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc* 1991;37:165-169.
3. Doğan Y, Erkan T, Cokuğraş FC, Kutlu T. Caustic gastroesophageal lesions in Childhood: an analyses of 473 cases. *Clini Pediatr (Phila)* 2006;45:435-438.
4. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroid in children with the corrosive injury of the esophagus. *N Eng J Med* 1990;323:637-640.
5. Mutaf O. Çocuklarda kostik özefagus yanıkları. *Pediatric Cerrahi Dergisi.* 1988;2:69-85.
6. Friedman EM. Caustic ingestion and foreign bodies in the aerodigestive tract of children. *Pediatr Clin North Ann.* 1989;36:1403-1410.
7. Muhlendal KEV, Oberdisse U, Krienke EG. Local injuries by accidental ingestions of corrosive substance by children. *Arch Toxicol* 1978;39:299-314.
8. Leape LL, Aschcraft KW, Scarpelli DG et al. Hazard to health –liquid lye. *N England J Med* 1971;284:578-581.
9. Ferry GD. Caustic ingestion. In *Pediatr Gastro Disease Phil, WB Saunders company* 1993;337-41.
10. Einhorn A, Horton L, Alteria M et al. Serious respiratory consequences of detergent ingestions in children. *Pediatr* 1989;84:472-474.
11. Tiryaki T, Livanelioğlu Z, Atayurt H. Early bougienage for relief of stricture formation following caustic esophageal burns. *Ped Surg Int.* 2005;21:78-80.
12. Hawkins DB. Dilatation of esophageal strictures. Comparative morbidity of antegrade and retrograde methods. *Ann Oto Rhino Laryn* 1988;97:660-5.
13. Atebek C, Surer I, Demirbag S, Caliskan B. Increasing tendency in caustic esophageal burns and long term pte stenting in severe cases: 10 years experience . *J Pediatr Surg.* 2007;42:636-640.

Primer Odağı Safra Kesesi Olan Metastatik Over Tümörleri: Üç Olgunun Sunumu

Metastatic Ovarian Tumors Focusing Primarily on Gallbladder: Presentation of Three Cases

Aysun Tekeli, Nurettin Boran, Zeliha Cüylan, Taner Turan, Hakan Gökçin, Deniz Çavuşoğlu, Gökhan Tulunay, Mehmet Faruk Köse

Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Primer odağı safra kesesi ve safra yolları olan metastatik over kanseri oldukça nadirdir. Bu çalışmada overe metastaz yapmış olan üç safra kesesi kanseri sunuldu.

Olgu: Olguların tanı yaşı 67, 70 ve 71'di. İkisinde tanı, preoperatif dönemde bilgisayarlı tomografi ve gastrointestinal sistem endoskopisiyle değerlendirilmiş olmasına rağmen intraoperatif olarak frozen/section ile konulabildi. İki olguda bilateral ovarian patoloji söz konusuydu. CA 125 düzeyi iki hastada normal değerlerin üzerindedir. Bir hastada yaygın intraabdominal tutulum mevcuttu ve bu hastada safra kesesindeki patoloji preoperatif dönemde saptandı. Asitin (Ascites'in) olduğu bu olguda CA 125 düzeyi 489,82 IU/ml'di.

Sonuç: Metastatik over tümörlerinin preoperatif ve intraoperatif dönemdeki klinik ve laboratuvar bulguları ayırıcı tanıda yeterli olmayabilir. Frozen/section bu ayırmada belirleyicidir.

Anahtar Sözcükler: *Over kanseri, Safra kesesi kanseri, Metastaz*

Objective: Metastatic ovarian tumors from primarily from gallbladder and its ducts are considerably rare. In this study, three cases of gallbladder cancer that are metastasis to ovary are presented.

Case: The cases were 67, 70 and 71 years old, at the time have metastases of diagnosis. For two of them, diagnosis can be made with intraoperative frozen/section, despite the fact that they have been examined with computed tomography and gastrointestinal system endoscopy in the preoperative stage. Two cases had bilateral ovarian pathology. CA 125 levels were over normal values for two patients. One of the patients had extensive intraabdominal involvement and the pathology in the gallbladder has been detected at the preoperative stage for this patient. In this case in which ascites was present, CA 125 level was 489.82 IU/ml.

Conclusion: Clinical and laboratory findings of metastatic ovarian tumors at the preoperative and intraoperative stages may not be sufficient for differential diagnosis. Frozen/section is deterministic in differentiation.

Key Words: *Ovarian tumor, Gallbladder cancer, Metastasis*

Birçok malignitenin metastaz yaptığı hedef organ konumundaki overin metastatik tümörlerinin over maligniteleri içerisindeki oranını belirleyebilmek oldukça zordur. Ancak, primer odağı ekstrasjenital bölge olan metastatik over tümörlerinin insidansı %4 ile %12,5 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (1-4). Primer odağın tanımlanmasında patolojik ve klinik değerlendirme bir arada yapılmalı ve gastrointestinal sistem (GİS) ilk olarak gözden geçirilmelidir. Lenfoma ve memeninse GİS'ten sonraki en önemli odak olduğu bilinmelidir (3-6).

Safra kesesi ve safra yolları tümörleri overe nadiren metastaz yapmaktadır. Metastatik over tümörlerinde primer odak olarak

biliyer sistemin oranı oldukça düşüktür ve çoğunlukla %0.9 ile %2.7 arasında değişmektedir (1,2,4,7). Ancak %10'a kadar çıkan oranlar bildirilmiştir (8).

Bu çalışmada safra kesesi kökenli metastatik over kanseri olan üç olgu sunuldu.

Olgu 1

70 yaşında hipertansiyon dışında kronik hastalığı olmayan ve daha önce opere olmamış hasta, yaklaşık iki aydır var olan kasık ağrısı nedeniyle hastanemize başvurdu. Hastanın kasık ağrısı dışında peptik şikâyetler de dâhil olmak üzere

Geliş Tarihi: 16.04.2011 • Kabul Tarihi: 03.01.2012
İletişim

Dr. Aysun Tekeli
Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği Etilik Caddesi 06010
Etilik/Ankara
Tel : 0 312 322 01 80
E-posta : dr.isoon77@hotmail.com

başka yakınması yoktu. Pelvik ultrasonografisinde her iki adneksiyal alanı ve Douglas boşluğunu dolduran 182x160 mm boyutlarında, heterojen eko yapısında ve Doppler ultrasonografi bulguları patolojik olan kitle tespit edildi. Spekulum ile değerlendirmede makroskopik patoloji saptanmadı. Rektovajinal muayenesinde vajen arka duvarına doğru yer değiştirmiş, umblikal bölgeye kadar uzanan ağrısız, fiks kitle belirlendi. Batın muayenesinde herhangi bir patolojik bulgu belirlenmedi. Laboratuvar tetkiklerinde; CA 125 değeri 101 IU/ml olarak ölçüldü. Bu bulgularla pelvik kitle ön tanısıyla laparotomi kararı verildi. İntraoperatif gözlemede; sol overde pelvik muayene ve ultrasonografi bulgularını teyit edecek şekilde, 180x200 mm çapında Douglas boşluğuna oturmuş ve sigmoid kolona yapışık fiske kitle izlendi. Kitle multikistik yapıdaydı ve birkaç bölümü rüptüreydi. Sağ over üzerinde ve appendiks uç kısmında düzensiz implantlar mevcuttu. Omentumda 30x40 mm çapında tümöral kitle mevcuttu. Safra kesesi 120x60mm boyutlarında yüzeyi düzgün solid kitle şeklindeydi ve çevre dokulara yapışık değildi (Şekil 1, Şekil 2). Karaciğer ve diğer intraabdominal organlarda makroskopik tümöral lezyonlar saptanmadı. Total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooforektomi + total omentektomi + appendektomi + kolesistektomi yapıldı. Kolesistektomi sonrası safra kesesi longitüdinale olarak açıldığında kese cidarının kalınlaştığı ve kesenin içinin tamamen safra çamuruyla dolu olduğu görüldü (Şekil 3). Overin ve safra kesesinin intraoperatif patoloji konsültasyon sonucu "safra kesesinde taş ve tüm duvarı tutan malign tümör ve metastatik over tümörü" olarak rapor edildi. Parafin blok sonucu intraoperatif patolojik değerlendirmeyle aynıydı ve her iki overe ve omentuma metastaz yapan safra kesesinin müsinöz adenokarsinomu olarak belirlendi. Tümörün safra kesesinde diffüz gelişim gösterdiği, kesenin çoğunluğuna yayıldığı ve müküller tabakayı invaze ettiği saptandı. Buna karşın safra kesesi serozası tümörsüzdü. Sitoloji negatif olup uterusun serozal yüzeyinde tümör yoktu. İmmünohistokimyasal incelemede overdeki tümörün sitokeratin 7 ile yaygın boyandığı ancak sitokeratin 20'nin fokal odakta pozitif olduğu saptandı. Safra kesesi CEA ve p53 negatifken ve overde CEA negatifti.

Olgu 2

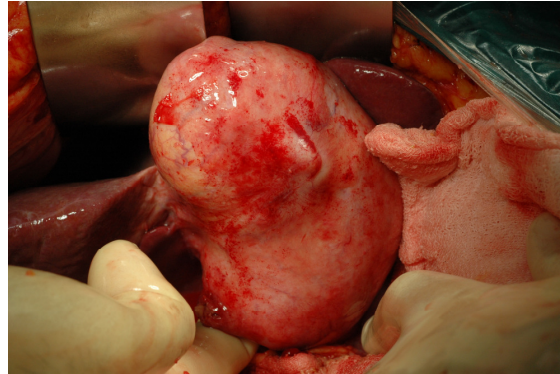
67 yaşındaki hastanın klinik şikayeti postmenapozal vajinal kanamaydı. Peptik şikayetler dahil olmak üzere bunun dışın-

da başka bir yakınması yoktu. Vajinal muayenesinde umblikusa kadar uzanan düzgün kontürlü adneksiyal kitle tespit edildi. Pelvisin bilgisayarlı tomografisi değerlendirilmesinde sol overde 65 mm çapında semisolid, sağ overde 80 mm çapında solid kitlesel lezyonlar saptandı. Serum tümör marker düzeyleri normal sınırlardaydı (CA 125: 23,69 IU/ml, CEA: 3,02 IU/ml, CA 19,9: 26,34 IU/ml). Özefagogastroduodenoskopi'de makroskopik patoloji saptanmadı. Dilatasyon&küretaj ile endometrial ör-

nekleme sonucu endometritis olarak rapor edildi. Bu bulgularla, pelvik kitle ön tanısıyla operasyon kararı verildi. Laparotomik gözlemede her iki overde preoperatif dönemde saptanmış olan kitleler teyit edildi. Bunun dışında diğer iç genitaler normal olarak değerlendirildi. Tip 1 histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi yapıldı. İntraoperatif patoloji konsültasyon sonucu primeri belli olmayan metastatik adenokarsinom olarak rapor edildi. Batın eksplorasyonunda safra kesesinin sert, fiks olduğu saptandı. Di-



Şekil 1. Safra kesesinin kolesistektomi yapılmadan önceki intraoperatif gözlemi. Safra kesesinin çevre dokulara invaze olmadığı görülmekte.



Şekil 2. Safra kesesinin kolesistektomiden sonra hali. Serozası intakt görünümde.



Şekil 3. Longitüdinale olarak safra kesesinin açılmış hali. Safra çamuru ve kalınlaşmış safra kesesi duvarı görülmekte.

ğer intraabdominal organlar normal olarak değerlendirildi. Kolesistektomi yapıldı ve materyalin intraoperatif patoloji konsültasyon sonucu malign olarak rapor edildi. Operasyona omentektomi, bilateral pelvik-paraaortik lenfadenektomi ve appendektomi eklendi. Parafin blok sonucu safra kesesi adenokarsinomu olarak geldi. Paraaortik lenf nodunda tümöral tutulum saptandı. Overlerin makroskopik değerlendirmesinde sağ overde 30 mm ve sol overde 50 mm boyutlarında her iki over üzerinde en büyüğü 15 mm olan sarı renkli solid görünümde lezyonlar olduğu görüldü. Safra kesesinde içinden çok sayıda taş çıkan bir kenarından açılmış 63x63 mm ölçülerinde mukozasında ülser alanlar gözlemlendi. Duvar kalınlığı en kalın yerde 4 mm'ydi.

Olgu 3

71 yaşındaki hasta 4-5 aydır devam eden karın ağrısı ve karında şişlik şikayetiyle başvurdu. Vajinal muayenesinde adneksiyal alanda yaklaşık 100 mm boyutlarında kitle ve rektovajinal muayenesinde Douglas boşluğunda 30-40mmlik nodularite tespit edildi. Serum CA 125 düzeyi 489.82 IU/ml olarak ölçüldü. Ultrasonografide pelviste sağda yaklaşık 100x70 mm boyutlarında heterojen solid oluşum ve serbest sıvı saptandı. Epigastrik bölgede kitle mevcuttu. Bilgisayarlı tomografisinde; prehepatik mesafede 3x10 mm ve intrahepatik mesafede 20x10 mm boyutlarında peritoneal implantlar ve sağ adneksiyal lojdan köken alıp orta hatta yukarıya uzanım gösteren, düzensiz konturlu kistik ve solid komponentler içeren 115x75 mm boyutlarında kitle lezyonu belirlendi. Özefagogastroduodenoskopide alkali gastrit saptandı. Çift kontrastlı kolon grafisi normaldi. Pelvik kitle ön tanısıyla operasyona karar verildi. İntraoperatif gözlemlerde preoperatif dönemdeki bulgular teyit edildi. Pelvisteki her iki overden köken alan yaklaşık 100 mm boyutunda solid kitle, peritoneal yüzeylerdeki milimetrik metastatik lezyonlar, omentumda tümöral infiltrasyon, karaciğer sağ lob arteriorunda 20 mm'den küçük ve safra kesesini infiltre eden tümöral lezyon, karaciğer ve subdiyafragmatik alanda yüzeyel tümöral odaklar, Douglas boşluğunda rektum üstünde yaklaşık 30 mm boyutunda tümöral lezyon tespit edildi. Batında yaklaşık 1500 cc seröz nitelikte asit mayı mevcuttu. Tıp 1 histerektomi + bilateral salpingo-ooforektomi + total omentektomi + appendektomi + bilateral

pelvik+paraaortik lenfadenektomi + karaciğer segment rezeksiyonu + kolesistektomi yapıldı. İntraoperatif patoloji konsültasyonu sonucu; over kaynaklı seröz papiller adenokarsinomu olarak geldi.

Tartışma

Metastatik over kanserleri primer over kanserlerini klinik olarak taklit etmektedirler. Görüntüleme metodlarıyla primer ve metastatik ayırımı çoğu zaman güç olmaktadır. Overe metastaz yapan ekstrasjenital kanserlerin çoğu GIS kaynaklıdır ve tümör tipi çoğunlukla adenokanserdir.

İntraoperatif dönemde klinik ayırımın overin yapısı yol gösterici olabilmektedir. Tümörün bilateral olması, over yüzeyinde implantların bulunması, kistik-solid komponentler içermesi metastatik over tümörünü akla getirmelidir (9). Lee ve Young'ın yaptığı çalışmada; makroskopik ve mikroskopik 50 over tümörü incelemiş (25 primer over tümörü, 25 metastatik over tümörü) ve morfolojik olarak ayırım; lateralitenin (bilateral olması), multinodularitenin, yüzeyel implantlar şeklinde görünümün kriter olarak kullanılabileceği saptanmıştır (10). Sunulan çalışmada ikinci olgudaki solid nitelikteki bilateral ovarian kitle metastatik over tümörü lehine operatif gözlem bulgusudur. Birinci olgudaysa bilateralite değişik şekilde gözlenmektedir. Burada bir overde yaklaşık 200mm boyutunda multikistik kitle izlenirken, diğer overde yüzeyel implantlar mevcuttu.

Safra kesesi kanserlerinin overlere metastazı oldukça nadirdir ve %0,9-%2,7 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (1,2,4,7). Buna karşın Stewart ve arkadaşlarının serisinde metastatik over tümörlerinin %10'undan safra kesesi ve safra yollarının sorumlu olduğu gözlenmektedir (8). Safra kesesi tümörlerinin overe metastazı yaygın değildir. Safra kesesi tümörlerinin %6'sı overe metastaz yapar (11,12).

Metastatik veya primer over kanseri ayırımında sorunlar sadece preoperatif dönemde yaşanmamaktadır. Konvansiyonel patolojiyle bu ayırım çoğu zaman güç olmaktadır. Bu durumda immunohistokimyasal yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Metastatik over kanserlerinde sitokeratin 7'nin pozitif olması, sitokeratin 20'nin negatif olması primer over tümörlerinin ayırımında anlamlı olabilir (13). Ayrıca sitokeratin 17, pankreatikobilyer

adenokarsinomların %70'sinde pozitifdir (14,15).

Ekstrasjenital organlardan overe metastaz mekanizması çoğunlukla muammasıdır. Ancak ilk olarak düşünülen; primer odaktan tümör hücrelerinin düştüğü ve düştüğü yerde ekilen hücrelerden tümörün geliştiği hipotezi (transperitoneal yol) düşünülmekteydi. Ancak bu hipotez olguları önemli kısmını açıklayamamaktadır. Günümüzde artan oranda kanıtlar metastazın başlıca hematojen ve lenfojen yolla olduğunu göstermektedir. Moore ve arkadaşları, ekstrasjenital organlardan overe olan metastazı değerlendirdikleri çalışmalarında, overe metastazın %80 oranında yüzeysel implantasyon olmadan stromal invazyon şeklinde gerçekleştiğini ve karın içerisindeki primer odakta metastatik overin bulunduğu taraf arasında ilişkinin olmadığını göstermişlerdir (1). Çalışmacılar bu durumu hematojen ve lenfojen yayılımı açıklamışlardır. Ayrıca overle GIS arasında yaygın bir lenfatik ağın olduğu bilinmektedir. Chang ve arkadaşları GIS tümörlerinin bu lenfatik ağı kullanarak retrograd yolla overe metastaz yaptığını göstermişlerdir (16). Karşıt görüşler olsa da overe metastazın gençlerde daha yüksek oranda olduğu çalışmalarda saptanmıştır. McGill ve arkadaşları GIS kaynaklı tümörlerin premenapozal dönemde overe metastaz yapma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (17). Bu durum, daha yaşlı bireylerde, özellikle postmenapozal kadınlarda azalan over kan akımı nedeniyle hematojen ve lenfojen yolla yayılım olasılığının düşmesiyle açıklanmıştır (18).

Sunulan çalışmada ilk olgudaki tümörün safra kesesinin sadece mukoza ve müsküler tabakalarını tuttuğu ve serozasına yayılmadığı gözlemlendi. Sitolojik değerlendirme bu olguda negatiftir. Bu nedenle tümörün intraabdominal yayılımı bu olguda transperitoneal yol hipoteziyle açıklanamamaktadır. Ancak ikinci ve üçüncü olgularda transperitoneal yol metastaz sürecinde etkin olmuş olabilir. İkinci olguda tüm safra kesesini tutmuş tümör mevcutken, üçüncü olguda tümör intraabdominal bölgeye yayılmıştır.

Sonuç olarak; metastatik over kanserleri klinik, laboratuvar ve patolojik görünüm olarak primer over tümörlerini taklit edebilirler. Tanı çoğunlukla intraoperatif bulgularla konulmaktadır. Ancak primer ve metastaz ayırımının tanımlanmasındaki en önemli unsur intraoperatif patoloji konsültasyonudur.

KAYNAKLAR

1. Moore RG, Chung M, Granai GO, Gajewski W, Steinhoff MM. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract tumors. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 87-91.
2. Hashimoto YD, Yamamoto T, Shoji K, et al. Metastatic ovarian tumors: a review of 68 cases. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 314-317.
3. Ulbright TM, Roth LM, Stehman FB. Secondary ovarian neoplasia: a clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer* 1984; 53: 1164-1174.
4. Turan T, Aykan B, Koç S, et al. Analysis of metastatic ovarian tumors from extra-genital primary site. *Tumori* 2006; 92: 493-497
5. Young RH, Path FRC, Scully RE. Metastatic tumors of the ovary In: Kurman RJ (Ed), Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5. Edition, 2002; 1063-1101.
6. Ayhan A, Güvenal T, Salman MC, et al. The role of cytoreductive surgery in non-genital cancers metastatic to the ovaries. *Gynecol Oncol* 2006; 98: 235-241
7. Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract: analysis of 325 cases. *Cancer* 1984; 53: 1978-1984.
8. Stewart CJR, Brennan BA, Hammond IG, et al. Accuracy of frozen section in distinguishing primary ovarian neoplasia from tumors metastatic to the ovary. *Int. J Gynecol Pathol* 2005; 24: 356-362
9. Jarvi K, Kelty CJ. Bilateral ovarian metastases from carcinoma of the gallbladder. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 361-362
10. Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: Gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 281-292
11. Hibner M, Greenspan D. Ovarian metastases from the biliary tract, pancreas and liver carcinomas. *CME Journal of Gynecol Oncol* 2004; 9: 125-128
12. Jarvi K, Kelty CJ. Bilateral ovarian metastases from carcinoma of the gallbladder. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 361-362
13. García A, De la Torre J, Castellví J, et al. Ovarian metastases caused by cholangiocarcinoma: a rare Krukenberg's tumour simulating a primary neoplasm of the ovary: a two-case study. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 281-284
14. Chu PG, Schwarz RE, Lau SK, et al. Immunohistochemical staining in the diagnosis of pancreatobiliary and ampulla of Vater adenocarcinoma: application of CDX2, CK17, MUC1 and MUC2. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 359-367
15. Goldstein NS, Basis D, Uzieblo A. WT1 is an integral component of antibody panel to distinguish pancreaticobiliary and some ovarian epithelial neoplasm. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:246-252
16. Chang TC, Changchien CC, Tseng CW, et al. Retrograde lymphatic spread: a likely route for metastatic ovarian cancers of gastrointestinal origin. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 372-377
17. McGill F, Ritter DB, Rickard C, et al. Management of Krukenberg tumors: An 11-years experience and review of the literature. *Prim Care Update Ob Gyn* 1998; 5 : 157-158
18. Young RH, Path FRC, Scully RE. Metastatic tumors of the ovary. In: Kurman RJ (ed), Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5. Edition, 2002; 1063-1101.

Arteriovenöz Fistül Sonrası Gerçek Dev Brakial Arter Anevrizması

Giant Huge True Brachial Artery Aneurysm After Arteriovenous Fistula

Ahmet Çalışkan, Orhan Tezcan, Mehmet Yanartaş, Cemalettin Aydın, Mehmet Özkökeli

Diyarbakır Eğitim Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği

Gerçek brakial arter anevrizmaları nadir olarak görülür. Burada arteriovenöz fistül sonrası gelişen gerçek brakial arter anevrizma olgusu sunulmuştur. Gerçek üst ekstremitate arter anevrizmaları oldukça nadir olup tedavisi cerrahidir.

Anahtar Sözcükler: **Fistül, Anevrizma**

True brachial artery aneurysms are uncommon arterial disorders. In this we present a true brachial artery aneurysm, following arteriovenous fistula. True upper extremity peripheral artery aneurysms are very rarely "rare" which surgical repair should be performed routinely.

Key Words: **Fistula, Aneurysm**

80 yaşında bayan hasta bir yıldır ilerleyen ön kolda şişlik ve ağrı şikayeti ile başvurdu. Hastanın özgeçmişinden 20 yıldır kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takip edildiği ve üst ekstremitede üç kez arteriovenöz fistül açıldığı, ayrıca travma ve ciddi enfeksiyon olmadığı saptandı. Soy geçmişinde ise herhangi bir anevrizma öyküsü ve bağ dokusu hastalığı mevcut değildi. Hastanın yapılan fizik muayenesinde yaklaşık iki yıl önce açılan sol brakiosefalik fistül yerinde 10x7 cm'lik, üzerinde trill olan, ağırlı kitle mevcut idi (Şekil 1). Doppler ultrasonografi ile akım hızı 150 ml/dk ölçülen arteriel anevrizma ile uyumlu kitle tanısı konuldu. Distal nabızlar palpable, digital emboli bulgusu yoktu. Ekokardiografi, tüm batin ultrasonografi, alt ekstremitate ve karotis Doppler ultrasonografi ile başka bir anevrizmaya rastlanılmadı.

Hasta eksplorasyon ve anevrizmektomi amaçlı operasyona alındı. Hasta rejyonel anestezi altında önce anevrizma proximalinde brakial arter eksplore edilerek teyple dönüldü,

ardından anevrizma üzeri tedricen künt ve keskin diseksiyonlarla eksplore edildi (Şekil 2). Anevrizmanın arteriel kaynaklı sakküler anevrizma olduğu gözlemlendi (Şekil 3). Anevrizma tepesinde arteriovenöz fistül anastomozu görüldü ve ligate edildi ve ardından anevrizmektomi yapıldı. Anevrizma kesesi trombüs ile doluydu. Brakial arterde defekt olan bölge 6 nolu tubuler ringli PTFE greft kullanılarak, anastomozlar uç-uçta 6/0 prolene ile yapıldı. Takip eden



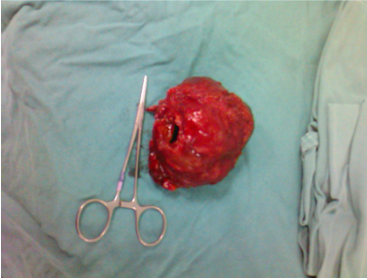
Şekil 1: Arteriovenöz fistül sonrası arteriel anevrizma görünümü

Geliş Tarihi : 24.02.2011 • Kabul Tarihi: 30.11.2012
İletişim

Dr. Ahmet Çalışkan
Tel : 0 412 258 00 60
GSM : 0 505 237 97 26
E-posta : drahmetcaliskan@yahoo.com
Diyarbakır Eğitim Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi
Kliniği Elazığ Yolu 10. km Üçkuyular Mevki Toki Karşısı /
Diyarbakır



Şekil 2: Anevrizmanın cerrahi görünümü



Şekil 3: Sakkuler anevrizmanın makroskopik görünümü

süreçte distal nabızlar palpable idi ve hasta şifa ile taburcu edildi. Patolojik incelemede 10x7 cm ebatlarda arteriel anevrizma saptandı.

Tartışma

Gerçek brakial arter anevrizması nadir olup, genelde ateroskleroz nadiren de konjenital, metabolik hastalıklar, Kawasaki sendromu, Buerger, Kaposi sarkomu gibi sendromlarla birlikte görülür.

Günümüzde psödoanevrizmanın daha sık oranlarda görülmesi invaziv girişimlerin artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (7). Tanıda Doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve selektif periferik anjiyografi kullanılabilir.

Gerçek anevrizmaların tedavisi cerrahidir. Fakat gerçek anevrizma olarak tanımlanan vakalarda yanlış sonuçlar rapor edilmiş olmasına rağmen gerçek anevrizma sonucu tahminen bile olsa cerrahi yaklaşım denenmelidir. Son dönemlerde ultrasonografi eşliğinde trombin enjeksiyonu ile noninvaziv yöntemler de kullanılmaktadır, fakat etkinliği tartışmalı olup çapı küçük anevrizmalarda denenebilir. Sonuç olarak, arteriovenöz fistül sonucu gelişen dev gerçek brakial arter anevrizması komplikasyonsuz cerrahiyle tedavi edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Ho PK, Weiland AJ, McClinton MA, et al. Aneurysms of the upper extremity. J Hand Surg (Am) 1987;12:39-46.
2. Skibo L, Polak JF. Compression repair of a postcatheterization pseudoaneurysm of the brachial artery under sonographic guidance. Am J Roentgenol 1993;160:383-400.
3. Gray RJ, Stone WM, Fowl RJ, et al. Management of true aneurysms distal to the axillary artery. J Vasc Surg 1998;28:606-610.
4. Schunn CD, Sullivan TM. Brachial arteriomegaly and true aneurysmal degeneration: case report and literature review. Vasc Med 2002;7:25-27.
5. Davidovic LB, Lotina SI, Jakovljevic NS. Aneurysms of the subclavian artery. Srp Arh Celok Lek 2000;128:184-190.
6. Nugud OO, Hedges AR. Axillary artery pseudoaneurysm. Ant J Clin Pact 2001;55:494-499.
7. Czerny M, Ehrlich M, Grabenwoger M, et al. The Vienna aneurysm program. Wien Klin Wochenschr 2008;120:21-28.