



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 ayda 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 bekletilir.

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 ekleminde 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

77 İmatinib: Etki Mekanizması ve Direnç Geliştirme Mekanizmaları

M. Merve Tuğlu, Mehmet Melli

83 Nikotinin Dönme Yönü Tercihi ve Uzaysal Görsel Dikkat Üzerine Etkisi

The Effect of Nicotine on Turning Preference and Visuo-Spatial Attention

Fırat Akat, Canan Kalaycıoğlu

91 Assessment of Medical Students' Clinical Reasoning Skills in The Problem Based Learning-Integrated Curriculum

Meral Demirören, Özden Palaoğlu

97 Foodborne Group-G Streptococcal Pharyngitis Outbreak Among Hospital Personell

Nihal Karabiber, Zeynep Ceren Karahan,
Ebru Aykut Arca, Alper Tekeli

DAHİLİ BİLİMLER/MEDICAL SCIENCES

103 Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi

Mine Hayriye Sorgun, Canan Togay Işııkay

107 İki Nedeni Bilinmeyen Ateş Olgusunda Kikuchi-Fujimoto Hastalığı

Müge Ayhan, Gülden Yılmaz, Kemal Osman Memikoğlu

111 Mekonyum Peritoniti ve Psödokist Formasyonu Gelişen Olguda Prenatal ve Postnatal Ultrasonografi Bulgularının Tanımlanması

Şadan Tutuş, Ebru Yılmaz, Ayhan Yılmaz, Cüneyt Turan

115 Lhermitte-Duclos Hastalığı Tanısı Alan Bir Olgunun Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

Gülsüm Kılıçkap, Hasan Yiğit, Uğur Koşar

CERRAHİ BİLİMLER/SURGICAL SCIENCES

119 Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Sıçanlarda Flep Yaşayabilirliğine "Rosiglitazon"un Etkisinin Araştırılması

Burak Kaya, Hakan Ergün, Mert Demirel,
S.Mehmet Gültan, Murat Emiroğlu, Aylin Okçu Heper

125 Sternum Fraktürleri: 55 Olgunun Retrospektif Analizi

Arif Osman Tokat, Sezgin Karasu, Hüseyin Çakmak,
Sevil Tokat, Hacı Alper Uzun, Jale Karakaya

131 The Osteochondrosis Of Superior Pole Of Patella: A Case Report

İsmail Ağır, Emin Özkul

135 Bir Şifacılık Gerçeği Olarak İkna ve İnanç: Modern Tıpta Eksik Olan Nedir?

Aybala Ağaç Ay, Sibel Polat, Ahmet Ay, Bülent Halaçlar

İmatinib: Etki Mekanizması ve Direnç Geliştirme Mekanizmaları

Imatinib: Mechanisms of Action and Mechanisms of Resistance Development

M. Merve Tuğlu, Mehmet Melli

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,
Sıhhiye, Ankara

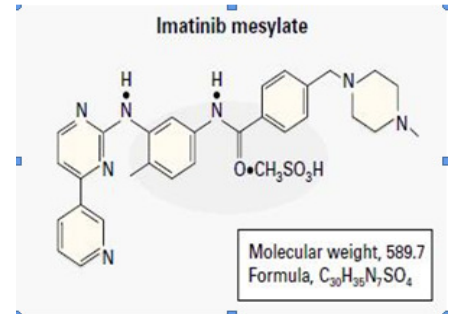
İmatinib, kronik miyelojen lösemi (KML) tedavisinde kullanıma girmiş spesifik bir ilaç olarak tıpta adeta bir devrim yaratmıştır. İmatinib mesylate (Glivec), 2-phenylaminopyrimidine'in bir türevidir. KML tedavisinde kullanılması için 2001 yılında FDA tarafından onay almıştır. Türkiye'de ise KML ve gastrointestinal stromal tümörler (GİSTs) tedavisinde kullanılması için 2003 yılında onay almıştır. İmatinib abl, c-kit ve PDGF-R bağlı spesifik bir tirozin kinaz kinaz inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Erken faz KML hastalarda imatinib çok yüksek başarı göstermesine rağmen, ileri faz KML hastalarda imatinibe karşı gelişen direnç nedeniyle başarı oranı azalmıştır. Bcr-abl kinaz bölgesinde mutasyonlar, gelişen direncin en önemli nedeni olarak görülmektedir. İmatinibin terapötik etkisini arttırmak ve gelişen direnci kırmak amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır, zira imatinib gelecekte birçok hastalığın tedavisi için umut vericidir.

Anahtar Sözcükler: *imatinib, tirozin kinaz, abl, c-kit, PDGF-R.*

İmatinib is a specific drug which was developed for the treatment of chronic myelogenous leukemia (KML) and is the pioneer drug in this area. İmatinib mesylate (Glivec) is a derivative of 2-phenylaminopyrimidine. It was approved by FDA for the treatment of KML in 2001. However, it was approved for the treatment of KML and gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in 2003 in Turkey. İmatinib was developed as a specific inhibitor for tyrosine kinase in abl, c-kit and PDGF-R. Although imatinib has shown impressive effects in early phase KML, it is less effective in advanced phase KML because of resistance development. The mutations in bcr-abl kinase domain, seems to be the most important cause of resistance. Nowadays, many researches are studying to increase the therapeutic efficacy of imatinib and overcome its resistance because it seems to be a hopeful drug for the treatment of many diseases in the future.

Key Words: *imatinib, tyrosine kinase, abl, c-kit, PDGF-R.*

İmatinib, 1990 yıllarında Nicholas Lydon isimli biyokimyacı tarafından geliştirilmiştir (Şekil 1). İmatinib'in en önemli özelliği belirlenmiş hedefe yönelik bir ilaç olarak geliştirilmiş olmasıdır. Tip II protein kinaz inhibitörü sınıfında yer almaktadır. Abl (Abelson proto-onkogeni, sitoplazmada ve nükleustaki tirozin kinazı kodlar), *c-kit* (KIT geni tarafından kodlanan tirozin kinaz reseptörü) ve PDGF-R (Platelet derived growth faktör-tirozin kinaz reseptör) bağlı tirozin kinazların inaktif konformasyonuna bağlanmak için ATP ile imatinib birbirleriyle yarışır. Philadelphia (Ph) kromozomu ve *bcr-abl* (*bcr*; breakpoints cluster) protein kinaz anlaşıldıktan sonra, imatinib *bcr-abl* tirozin kinaza yönelik spesifik olarak geliştirilmiş ve birçok kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Kronik miyelojen lösemi (KML) tedavisi



Şekil 1. İmatinibin formülü

için 2001 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almış, daha sonra gastrointestinal stromal tümörler (GİSTs) ve akut miyelojen lösemi (ALL) tedavisi için endikasyon almıştır. GİSTs interstisyel Kaval hücresi kaynaklı olup, düz kas ve nöral yönde diferensiyasyon gösteren tümörlerdir. Ailesel GİSTs'in patogeneğinde *kit* geni ve platelet

Geliş Tarihi: 31.01.2012 • Kabul Tarihi: 05.06.2012
İletişim

M. Merve Tuğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim
Dalı, Sıhhiye / Ankara
Tel: 595 81 49
E-posta: mmervetuglu@gmail.com

derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) mutasyonları rol oynamaktadır. Bu tümörlerin tedavisinde cerrahi yöntemlerin yanında imatinib gibi *kit*/PDGFRA tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Sistemik mastositozis (1), progresif pleksiform nörofibromatozis (2) ve sistemik sklerozis tedavisinde faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir. İmatinib için başka tedavi endikasyonları halen araştırılmaktadır. Bunlardan biri pulmoner hipertansiyondur. İmatinibin, pulmoner damar yatağında düz kas hipertrofini ve hiperplazisini azalttığı düşünülmektedir ve böylece pulmoner hipertansiyon tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (3). Aşağıda imatinibin etki mekanizması ve direnç mekanizmaları ile ilgili güncel araştırmalardan bazı örnekler ele alınmıştır.

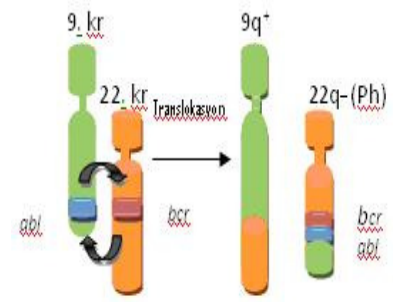
İmatinibin Etki Mekanizması

İmatinib, 2-phenylaminopyrimidin'in bir türevidir. Tip II protein kinaz inhibitörü sınıfında yer alır ve tirozin kinazların aktivitesini azaltır. Tirozin kinazlar ATP'den fosforu koparıp tirozin amino asidine transfer eden enzimlerdir ve hücre büyümesi, proliferasyonu, apoptozisi ve hücre içi uyarı iletiminde önemli rol oynarlar. İnsan vücudunda birçok tirozin kinaz enzimi vardır fakat imatinibin spesifik olduğu tirozin kinaz bölgesi *abl*, *c-kit* ve PDGF-R bağlı tirozin kinazlarda mevcuttur. İmatinib özellikle *bcr-abl* tirozin kinaz aktivitesini azaltır. *Bcr-abl* bağlı tirozin kinazın aktivasyon bölgesinde Asp-Phe-Gly (DFG D:aspartat, F: fenilefrin, G: glisin) konformasyonu önemli rol oynar. DFG bölgesinin bulunduğu yer itibarıyla ATP bağlanma bölgesine çok yakındır. Enzimin aktif hali "DFG-in" konformasyonunda, enzimin inaktif hali ise "DFG-out" konformasyonundadır. Tip I protein kinaz inhibitörlerin aksine, imatinib hem ATP bağlanma bölgesine hem

"DFG-out" konformasyonunda oluşan hidrofobik bölgeye bağlanır ve enzimin inaktif konformasyonda "donmasına" (freezing) neden olur. İmatinib, enzimin inaktif formuna bağlanma özelliğine sahiptir. Bunun için iki teori mevcuttur (i) aktivasyon halkasının fosforilasyonu dinamikdir ve geçici olarak defosforile olunca imatinib enzime bağlanır ve kinaz aktivitesini azaltır; (ii) imatinib yeni sentezlenen *bcr-abl* kinaza bağlanır ve fosforilasyon ile modifikasyona fırsat vermeden aktif hale geçmesini engeller.

bcr gen bölgesi 22. kromozomda bulunur, *abl* gen bölgesi ise 9. kromozomdadır. İki kromozomun uzun kolları arasındaki resiprokal translokasyon, bu iki bölgenin füzyonuna neden olur ve *bcr-abl* onkogen oluşur (Şekil 2). *Abl* geni sıkı kontrol edilen tirozin kinaz kodlar fakat *bcr-abl* genin kodladığı tirozin kinaz otonomdur ve aşırı tirozin kinaz üretimine neden olur. Aynı zamanda bu onkogen *bcr-abl* füzyon proteini olarak adlandırılan ve GTPaz'ı aktive eden iki tip protein ekspresyonuna yol açar; p190 ve p210. Philadelphia (Ph) kromozom içeren hücrelerde aşırı proliferasyon ve apoptozise karşı direnç geliştiği görülmektedir. Bütün bu patogenetik mekanizmalar anlaşıldıktan sonra, imatinib spesifik bir *bcr-abl* tirozin kinaz inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Tirozin kinazda ATP'yi bağlayan aktivasyon bölgesi mevcuttur. Enzim, ATP'den terminal fosfatı koparıp substratta bulunan tirozin rezidülerine aktarır. Bu olaya protein tirozin fosforilasyonu denir. *Bcr-abl* kinazda, İmatinib bağlandığı zaman tirozin kinazın aktivasyon bölgesi kapanır veya "self-inhibited" konformasyona geçer ve ATP bağlanması mümkün olmadığı için aktivitesi semi kompetitif bir şekilde inhibe olur (4). *Bcr-abl* kinaz'da oluşan mutasyonlar söz edilen bölgeyi açık veya aktif konformasyonda tutarak imatinibe karşı direnç gelişimine neden olur

(5) zira imatinib tirozin kinazın ancak inaktif konformasyonuna bağlanabilir. İmatinib, kanser hücrelerinin yanında normal hücrelerin *abl* tirozin kinazını da inhibe eder fakat normal hücreler yedek tirozin kinaz içerdiğinden fonksiyonları korunmuş olur (6). İn vitro çalışmalar, imatinibin Ph kromozom içeren hücrelerin kolonizasyonunu azalttığını göstermiştir (7).



Şekil 2. Philadelphia kromozomu oluşması 9. kromozomun q kolundaki *abl* gen bölgesinin 22.kromozomdaki q kolunda *bcr* bölgesinin arasındaki translokasyonu gösterilmektedir. Oluşan yeni 9. kromozomun q kolu daha uzun olduğundan 9q+ olarak gösterilmektedir. Oluşan yeni 22. kromozomun q kolu daha kısa olduğundan 22q- olarak gösterilmektedir. Bu kromozomun diğer adı Philadelphia kromozomudur ve *abl/bcr* füzyon genini içermektedir.

İmatinibin Farmakokinetiği

İmatinib oral yolla kullanılır ve biyoyararlanımı % 98'dir. Karaciğerde sitokrom (CYP) P450 enzim sistemleri tarafından metabolize olur. Bu enzimler CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP2C19'dir. Söz edilen enzimlerin aktivitesinde herhangi bir değişiklik imatinibin plazma konsantrasyonunun değişmesine neden olacaktır. Örn: ketokonazol, itrakonazol ve klaritromisin, CYP3A4 enzim aktivitesini bloke ederek imatinibin aktivitesinin ve yan etkilerinin artmasına neden olurlar. Rifampisin ise CYP3A4 enzimini indükleyerek imatinibin aktivitesini azaltır ve böylece tedavinin başarısızlığına

neden olabilir. İmatinib kendisi aynı zamanda CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2D6 enzimlerini inhibe eder ve bazı ilaçların (simvastatin, siklosporin, pimozid, varfarin, metoprolol ve parasetamol) plazma konsantrasyonunu artırır. İmatinibin en önemli metaboliti N-demethylated piperazine'dir ve aktiftir. Eliminasyonun büyük kısmı metabolitlerin safra ve gaita ile atılmasıyla olmaktadır, az bir kısmı idrar ile atılır, % 25'i ise değişmeden atılır. İmatinibin yarı ömrü 18 saattir. Yan etkileri arasında kilo artışı, kan hücrelerinde azalma (nötropeni, trombositopeni, anemi), baş ağrısı, ödem, bulantı, döküntü ve kas ağrıları yer almaktadır (8).

İmatinibin daha az görülen bir yan etkisi, kalp yetmezliğine neden olmasıdır. Yüksek doz imatinib uygulanan farelerde miyokard hasarı görülmüştür (9). Puberte öncesi çocuklarda kullanıldığında imatinib gelişme geriliği yapabilir (10).

İmatinibe Karşı Gelişen Direnç Mekanizmaları

İmatinibin kansere yönelik etkileri araştırmacılar büyük heyecan yaratmış, fakat bu ilaca gelişen direnç, az da olsa heyecanı azaltmıştır. Direnç gelişiminin hastalığın evresi ile orantılı olduğu görülmektedir. İmatinibe direnç ikiye ayrılabilir; 1) Primer direnç: tedavinin başlangıcından itibaren var olan imatinib direncidir. 2) Sekonder direnç: tedaviye başlandıktan sonra, hastalığın ilerlemesiyle görülen hematolojik, sitogenetik ve moleküler cevapta azalmadır. a) hematolojik direnç: kan hücre sayısının düzelmemesi, b) sitogenetik direnç: Ph kromozomunun varlığının devam etmesi, c) moleküler direnç: *bcr-abl* transkriptinin kanda veya kemik iliğinde saptanması. İmatinibe verilen cevaba göre, tedavi optimal, suboptimal veya başarısız diye ayrılır. Suboptimal tedavide yakın takip ve ilacın doz artışı uygun kabul edilir (11), başarısız tedavide ise ikinci ya da üçüncü jenerasyon tirozin kinaz inhibitörleri tavsiye edilmektedir. Birçok mekanizma imatinibe karşı

direnç gelişiminde rol oynar. Bunları iki büyük gruba ayırabiliriz: *bcr-abl* bağımsız olanlar ve *bcr-abl* bağımlı olanlar.

Bcr-Abl Bağımsız Direnç Mekanizmaları

- Durgun (quiescent) KML kök hücre: Bu hücreler CD34+ olan popülasyonda % 0,5 oranında görülür ve imatinibe karşı intrinsik direnç gösterir. Bunun nedeni bu hücrelerde aşırı artmış *bcr-abl* kinaz miktarı (12) ve böylece imatinibin subterapötik dozda kalmasıdır (13). Yeni bir ajan olan FTI BMS-214662'nin durgun hücreleri yok ettiği görülmüştür. Bu ajan için faz I çalışmaları devam etmektedir.

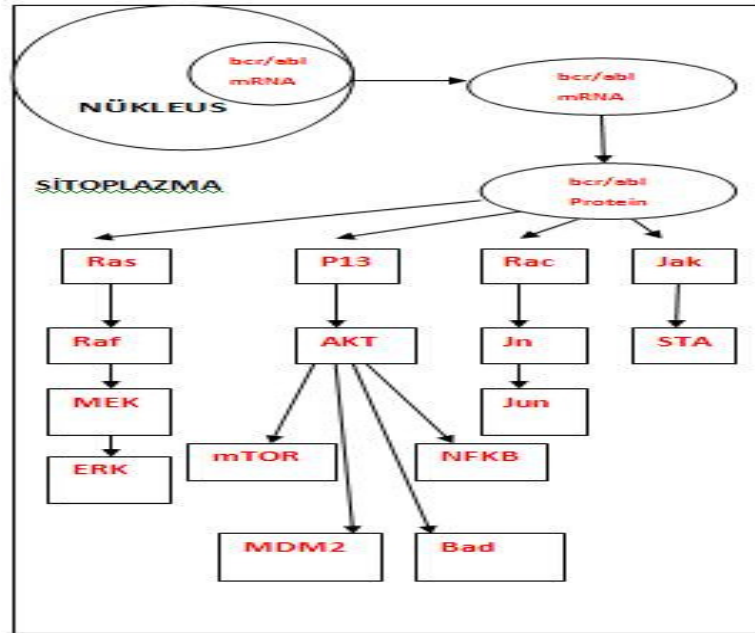
-İmatinib farmakokinetiğinin değişmesi: Bir ilacın efektif olması için yeterli konsantrasyonda hedefe ulaşması gerekir. Uygun olmayan hasta kompliansı ve ilacın gastrointestinal yolla emilim bozukluğu (örneğin diyarede) ilacın plazma düzeyinin düşmesine ve dolayısıyla tedavinin başarısızlığına neden olmaktadır. Oral 400 mg/gün imatinib alan hastalarda 1 µmol/L'den fazla plazma konsantrasyonu tespit edilmiştir (14).

Sitokrom P450 izoenzimlerinin (özellikle CYP3A4) aktivitesini etkileyen ilaçların varlığı, imatinibin plazma konsantrasyonunu değiştirebilir (11). Ayrıca dolaşımında birçok protein imatinibin etkisini düzenleyebilir. Örneğin α-1-asid glikoprotein (AGP) akut faz plazma proteindir ve imatinibi bağlayıp etkisini azaltabilir (15).

-İlacın hücreden atılma (efflux) mekanizması: İlaç taşıyıcı proteinler (permeability glycoprotein-Pgp, human organic cationic transporter-hOCT ve ATP-binding cassette G2 gibi) imatinibin transportunu düzenleyerek, hücre içi konsantrasyonunu azaltır.

-Hücre içi sinyal iletimi: *bcr-abl* kinaz hücre içi birçok uyarı iletim yollarını uyarır. Bu yolların ilaca karşı direnç gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (Şekil 3).

Yamada(16) yaptığı çalışmalarla, STAT 5'in (bir transkripsiyon faktörü) TERT ve MDR1'in transkripsiyonunu yaparak imatinibe karşı direnç gelişiminde rol aldığını bildirmiştir (16).



Şekil 3. *bcr / abl* proteininin aktif ettiği yollar

Bcr-Abl Bağımlı Direnç Mekanizmaları

Abl kinaz bölgesinde mutasyonlar (nokta mutasyonu veya çerçeve kaydırma mutasyonu): *abl* kinaz bölgesinde mutasyonlar, enzimin konfor-masyon değişikliğine neden olur ve böylece imatinibe karşı direnç gelişir. Çeşitli mutasyonlar ilaç-enzim bağlanmasını engeller, enzimde yüksek korunaklı fosfatı bağlayan P-halkayı (P-loop) değiştirir ve aktif bölgeyi saran halkanın aktivasyonunu etkiler (17). Bir çalışmada, *bcr-abl* kinaz bölgesinde birçok mutasyonların olduğu, fakat dokuz tanesinin daha sık görüldüğü ve bütün mutasyonların % 85'den fazlasını oluşturduğu bildirilmiştir (18): M244Vg, G250E, Y253F/H, E255K/V, T315I, M351T ve F359V mutasyonları. Gorre ve ark. (19) imatinib direncine neden olan T315I mutasyonu gösteren ilk araştırmacı olmuştur. T315I mutasyonunda ve P-halka bölgedeki nokta mutasyonlarında (G250E, Q252H, Y253F ve E255K/V) gelişen direnç derecesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (18).

Nokta mutasyonları

Bugün, *abl* kinaz bölgesinde imatinib direncine neden olan 17 farklı nokta mutasyonu bilinmektedir (20). Bu nokta mutasyonları lokalizasyona göre dört gruba ayırmak mümkündür (14); 1) imatinibin bağlandığı bölge mutasyonu, 2) ATP nükleotidin bağlandığı bölge mutasyonu, 3) aktivasyon halkasında mutasyon ve 4) enzimin terminal lobunda mutasyon [E, F ve I heliksler arasında hidrofobik yama (patch) mutasyonu].

1) İmatinibin bağlandığı bölge mutasyonları: T315 mutasyonu: treonin 315'nin lokalizasyonu, *abl* kinaz ile imatinibin bağlandığı bölgenin periferindedir. Treonin 315'in izolösine mutasyonu hidrojen bağının bozulmasına neden olur (21), böylece treonin 315 yan zinciri ile imatinib sekonder amino grubu arasında hidrojen bağı oluşmaz. Ayrıca izolösün yan zincirinde bulunan bir hidrokarbon grubu

imatinib ile çakışarak bağlanmayı engeller (22). F317L ve V289A mutasyonları: fenilalanin ve valin amino asitler enzimin bağlanma b **Şekil 3.** *bcr / abl* proteininin aktif ettiği yollar ölgesinin iki ucunda yerleşiktir ve onun su ile etkileşimini engeller. Amino asit yan zincirin küçülmesiyle, suyun bağlanma bölgesine ulaşması kolaylaşır. Böylece imatinib ile piridin ve piperazil bölgeleri arasında Van der Wals bağların oluşumu azalır.

- 2) ATP nükleotidin bağlandığı bölge mutasyonları: Y253H mutasyonları: Hidrojen bağının bozulmasına neden olur. Hidrojen bağı direnç gelişiminde önemlidir çünkü bu bağın bozulması enzimin aktif konformasyona geçmesini sağlamaktadır (14). G250E mutasyonları: bu mutasyon sayesinde, imatinibin bağlandığı bölgenin giriş alanı küçülür. Q252H ve E255K mutasyonları: bu mutasyonlar bağlanma bölgesini aktif konformasyona getirir (14).
- 3) Aktivasyon halkasında bölge mutasyonları. Bu bölgede tek bir mutasyon saptanmıştır. H396P mutasyonu imatinibin etkisini iki şekilde engeller. 1) aktivasyon halkasının açık konformasyonunu düzenleyerek veya 2) kapalı konformasyonunun destabilizasyonunu sağlayarak, enzimin daha uzun süre aktif kalmasına neden olur ve imatinibin enzime bağlanmasını engeller (23).
- 4) Enzimin terminal lobunda (hidrofobik yamalar) mutasyonları: M351T ve F486S mutasyonları hidrofobik etkileşim güçlerini azaltarak enzimin yapısal dengesizliğine neden olur. Bu şekilde aktif konformasyon daha baskın gelir ve dolayısıyla imatinibin bağlanması imkansız hale gelir.

Çerçeve kaydırma (frame shift) mutasyonları

abl kinaz bölgesinde aynı anda birçok nükleotidin insersiyonu veya delesyonu çok nadir rapor edilmiştir. En son Hayette ve ark. (24) açık konformasyona neden olan 12 nükleotid içeren bir çerçeve kaydırma mutasyonu bildirmiştir.

abl kinaz bölgesinin dışında olan mutasyonlar: İn vitro çalışmalar kinaz bölgesinin dışında SH2, SH3 ve Cap bölge mutasyonlarının imatinibe karşı direnç gelişimine neden olduğunu göstermiştir (25). Bu bölgelerin kinaz üzerine otoinhibitör etkisi vardır, bundan dolayı bu bölgelerdeki mutasyonlar enzimin aktif olmasına neden olur.

bcr-abl amplifikasyonu: *bcr-abl* overekspresyonu aşırı protein kinaz üretimine neden olur ve böylece daha yüksek dozda imatinib kullanmak gerekir (26).

İkinci ve Üçüncü Jenerasyon Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKis)

İmatinibe gelişen direnç mekanizmaları anlaşıldıktan sonra araştırmacılar direnci kıracak çözümler aramaya başlamışlardır. Çözümlerden biri, daha potent ve daha spesifik yeni tirozin kinazların geliştirilmesidir.

İkinci jenerasyon TKİs: Nilotinib (AMN107) : imatinib gibi etki etmektedir. Bu nedenle *abl* kinazın inaktif konformasyonda olması gerekir. Hücrede otofosforilasyonu ve proliferasyonu imatinibden 10-25 kat daha güçlü bir şekilde inhibe eder (27). Ayrıca imatinibe dirençli *bcr-abl* kinaz mutasyonlarına etkili olduğu görülmüştür (19). Dasatinib (BMS-354825): *src* ve *abl* kinaz inhibitörüdür. İmatinibden farklı olarak *abl* kinazın hem aktif hem inaktif konformasyonuna bağlanır ve imatinibden 100-300 kat daha potenttir. Ayrıca imatinibe dirençli *bcr-abl* kinaz mutasyonlarına etkilidir (28). Dasatinib, T315I mutasyonuna etkisizdir.

Üçüncü jenerasyon TKİs: Ponatinib (AP24534): *bcr-abl* kinazların paninhibitörüdür. Özellikle T315I mutasyonuna yönelik olumlu sonuçlar alınmaktadır. Ponatinib için henüz faz 2 klinik çalışmalar devam etmektedir (29). Bosutinib (SKI-606): *src* ve *abl* kinazları inhibe ederek hücre proliferasyonunu inhibe eder ve apoptozisi uyarır. Dirençli KML hastalarda etkili

olduğu görülmüştür. Lösemik hücrelere daha selektif olması nedeniyle diğer ilaçlara göre daha az yan etkileri vardır. Henüz faz 3 klinik çalışmaları devam etmektedir. ONO12380 ve MK-0457: bunlar en son bildirilen *bcr-abl* kinaz inhibitörleridir (29, 30).

Sonuç

İmatinib, KML ve GİSTs gibi tümörlerin tedavisinde önemli rol oynamak-

tadır. Başka tümörlerin ve hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar olmuştur. Bazı hastalarda imatinibe karşı direnç geliştiği görülmüştür. Bu nedenle araştırmacılar, imatinibe direnç mekanizmalarını anlamaya ve çözüm bulmaya yönelik yoğun çalışmalar yapmaktadırlar. İmatinibin gelecekte birçok hastalığın tedavisinde umut verici olmasından dolayı, bu çalışmaların geliştirilmesi esastır.

Teşekkür

Makaleyi gözden geçirerek değerli eleştirilerde ve katkılarda bulunan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ahmet Demirkazık'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Droogendijk HJ, Kluin-Nelemans HJ, van Doornaal JJ et al "Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: a phase II trial". *Cancer* 2006; 107 : 345-351
2. 'Gleevec Holds Potential As First Drug To Successfully Treat Neurofibromatosis' Scientists Report October 31, 2008
3. Tapper EB, Knowles D, Heffron T et al. "Portopulmonary hypertension: imatinib as a novel treatment and the Emory experience with this condition". *Transplant Proc* 2009; 41 : 1969-1971
4. Takimoto CH, Calvo E. In: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ editors. "Principles of Oncologic Pharmacotherapy" *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 11 ed. UBM Medica. 2008. Bhushan N. "c-Abl Tyrosine kinase and inhibition by the cancer drug imatinib" *J Nutr* 2007; 137: 1518-1523
5. Gambacorti-Passerini CB, Gunby RH, Piazza R et al. "Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias". *Lancet Oncol* 2003; 4 : 75-85.
6. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al. "Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells". *Nat Med* 1996; 5: 561-566.
7. Savage DG and Antman KH. "Imatinib mesylate-A new oral targeted therapy". *N Engl J Med* 2002; 346: 683-693.
8. E Pennacchioli, C Colombo, M Berselli et al. "Update on management of GIST and postsurgical use of imatinib". *Open Access Surgery* 2010; 3: 63-71
9. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R et al. "Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate". *Nat Med* 2006; 12 : 908-916.
10. Shima H, Tokuyama M, Tanizawa A et al. "Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia". *J Pediatr* 2011; 159: 676-681
11. Nardi V, Azam M, Daley G. "Mechanisms and implications of imatinib resistance mutations in BCR-ABL". *Curr Opin Hematol* 2004;11: 35-43.
12. Copland M, Hamilton A, Elrick LJ et al. "Dasatinib targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction". *Blood* 2006; 107: 4532-4539.
13. Jorgensen HG, Holyoake TL. "Characterization of cancer stem cells in chronic myeloid leukaemia". *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 1347-1351.
14. Gambacorti-Passerini CB, Gundy RH, Piazza R et al. "Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias". *Lancet Oncol* 2003; 4: 75-85
15. Larghero J, Mahon FX, Madeleine-Chambrin I et al. "Elevated levels of the plasma protein alpha 1 acid glycoprotein in chronic myelogenous leukemia in blast crisis mediate pharmacological resistance to Gleevec (STI571, imatinib) in vitro and are associated with primary resistance in vivo". Presented at the 43rd annual meeting of the American Society of Hematology 2001, Orlando
16. Yamada O, Ozaki K, Furukawa T. "Activation of STAT 5 confers imatinib resistance on leukemic cells through the transcription of TERT and MDR1". *Cell Signal* 2011; 23: 1119-1127
17. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B et al. "Multiple BCR/ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic myeloid leukaemia". *Cancer Cell* 2002; 2: 117-125
18. Hughes T. "Mechanisms of resistance, common BCR-ABL mutations, and monitoring response to treatment in CML". *Medscape* 2008. Accessed August 17, 2011
19. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K et al. "Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification". *Science* 2001; 293: 876-880.
20. Branford S, Rudzki Z, Walsh S et al. "Detection of BCR/ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis". *Blood* 2003; 102: 276-283.
21. Quintana's Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. "Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia". *Cancer Control* 2009; 16: 122-131.
22. Bartholomeusz G, Talpaz M, Kapuria V et al. "Activation of a novel Bcr/Abl destruction pathway by WP1130 induces apoptosis of chronic myelogenous leukemia cells". *Blood* 2007; 109: 3470-3478
23. von Bubnoff N, Schneller F, Peschel C, et al. "BCRABL gene mutations in relation to clinical resistance of Philadelphia-chromosome-positive leukemia to STI-571; a prospective study". *Lancet* 2002; 359:487-491.
24. Hayette S, Chabane K, Tchirkov A et al. "Detection of twelve nucleotide insertions in the BCR/ABL kinase domain in an imatinib resistant but dasatinib sensitive patient with bi-phenotypic acute leukemia". *Haematologica* 2009; 94: 1324-1326.
25. Azam M, Latek R, Daley G. "Mechanisms of autoinhibition and STI-571 / imatinib resistance revealed by mutagenesis of BCR-ABL". *Cell* 2003; 112: 831-843.
26. Hagop M. Kantarjian, Moshe Talpaz et al. "Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia". *Blood* 2003;101:473-475
27. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W. "Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant BCR/ABL". *Cancer Cell* 2005; 7: 129-141.
28. Shah NP, Tran C, Lee FY et al. "Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor". *Science* 2004; 305: 399-401.
29. O'Hare T, Shakespeare W, Zhu X et al. "AP24534, a Pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcome mutation-based resistance". *Cancer Cell* 2009; 16: 401-412.
30. Giles FJ, Cortes J, Jones D et al. "MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation". *Blood* 2007; 109: 500-502

Nikotinin Dönme Yönü Tercihi ve Uzaysal Görsel Dikkat Üzerine Etkisi

The Effect of Nicotine on Turning Preference and Visuo-Spatial Attention

Fırat Akat, Canan Kalaycıoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Bu çalışmada, genç, yetişkin, sağlıklı, erkeklerde nikotinin dönme yönü tercihi ve dikkat asimetrisine etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya 18-26 yaş arası, sağlıklı, sağlak, 20 adet sigara içen/20 adet sigara içmeyen 40 erkek gönüllü katılmıştır. Deneklere Dönme Yönü Tercihi Testi ve Landmark Testi uygulanmıştır. Tüm denekler çalışmaya iki kere katılmışlardır. Sigara içen grup bir gelişlerinde, yoksunluk [yok(+)] durumunda, diğerinde ise normal sigara içme alışkanlıklarını değiştirmeden [yok(-)], denemelere katılmışlardır. Verilerin değerlendirilmesinde, Two-Way ANOVA, Student t, Paired t, Kruskal Wallis, Wilcoxon ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. 0,05'in altında olan p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Araştırmada deneklerin genel olarak soldan dönme eğilimi gösterdiği ancak bu eğilimin kontrol ve/veya deney grubunun alt grupları arasında herhangi bir değişim göstermediği bulunmuştur. Landmark Testi'nde deneklerin ortadan bölünmüş çizgilerdeki yanıtlarına göre asimetri indeksleri hesaplanmış, dikkat asimetrisinin yönü ve şiddeti tespit edilmiştir. Tüm denekler için, sol alanda asimetri indeksi en düşük değeri alırken, bunu orta ve sağ alan izlemiştir. Sol ve orta alanda asimetri indeksi negatif değerler alırken, sağ alanda pozitif değer almıştır. Alanlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kontrol grubu, yok(+) ve yok(-) grupları arasında yapılan çoklu analizlerde hiçbir grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmada tüm bulguları, nikotinin dönme yönü tercihi ve Landmark Testi sonuçlarına anlamlı bir etki yapmadığı yönündedir. Ayrıca Dönme Yönü Tercihi Testi ile Landmark Testi sonuçları arasında bir korelasyon bulunmaması, dikkat asimetrisinin dopaminerjik asimetriden etkilendiği tezini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: **Serebral Asimetri, Landmark Testi, Nikotin, Dönme Yönü Tercihi**

The aim of this study was to determine nicotine's effect on turning preference and attentional asymmetry in young and healthy adults. A total of 40 university students aged between 18 and 30 years volunteered as participants. There were 20 smoker/20 non-smoker, right-handed, healthy males in each group. All participants attended the same trial twice and performed Landmark Test and Turning Preference Test. Smokers attended one trial in deprivation, labeled as "yok(+)", and in the other trial they didn't change their smoking habit, labeled as "yok(-)". The data was analyzed by using Two-Way ANOVA, Student t, Paired t, Kruskal Wallis, Wilcoxon and Mann-Whitney U tests. A level of $p < 0,05$ was considered as statistically significant. It was found that all participants biased left in turning preference test but there was no difference between the groups. In Landmark Test, asymmetry index was calculated by using participants' answers in equally bisected lines. For all participants, smallest asymmetry index was in left area followed by central and right areas. In left and central areas asymmetry index was negative. In the right area asymmetry index was positive. There were statistically significant differences between all three areas. Multiway analyzes has been made between non-smoking, yok(+) and yok(-) groups and no statistically significant difference was found. This research indicated that, nicotine have no significant effect on turning preference and Landmark Test results. Furthermore, no correlation was found between turning preference and Landmark Test results which indicates that there is no significant relationship between dopaminergic asymmetry and attentional asymmetry.

Key Words: **Cerebral Asymmetry, Landmark Test, Nicotine, Turning Preference**

Geliş Tarihi: 23.01.2012 • Kabul Tarihi: 18.06.2013
İletişim

Dr. Fırat Akat
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye / ANKARA
İş Tel : 595 80 14
E-posta: akatfirat@gmail.com

Sigara ve diğer tütün mamullerinde bulunan nikotin maddesinin bağımlılığa neden olduğu bilinmektedir. Sigara kullanımı

kanser, kardiyovasküler ve pulmoner rahatsızlıklardan kaynaklanan ölümlerin başlıca sorumlusudur. Her yıl 4 milyon insan tütün ürünlerinin

yol açtığı hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (1). Bu nedenle nikotinin nörofizyolojik etkileri hakkında yapılan çalışmalar toplum sağlığı açısından değerlidir.

Nikotin, nikotinic asetil kolin reseptörü (nAChR) agonistidir (2). nAChR, otonom çekirdeklerde, sinir kas kavşağında ve merkezi sinir sisteminde bulunur. Merkezi sinir sisteminde genellikle yaygın bir dağılım gösteren nAChR, korteks, talamus, amigdala, septum ve motor çekirdeklerde yoğunudur (3). Sigara bağımlılığı ile ilgili reseptör grubu merkezi sinir sisteminde yer alır.

Ventral tegmental alandan (VTA) nükleus akkumbens'e (NAcc) uzanan mezolimbik dopaminerjik nöronların fazik ateşlemeleri sonucu, NAcc'deki ekstrasellüler dopamin artışının "ödül cevabı"na neden olduğu bilinmektedir (4,5). Ödül sistemi, hayatın ve türün devamını sağlayan davranışların tekrarını sağlamak üzere gelişmiş bir adaptasyondur. Yaşamsal önemi olan eylemlerin gerçekleştirilmesi ödül yollarını aktive eder, bireyin ilgili eylemin gerçekleştirilmesinden haz duymasını ve eylemin tekrarı için motive olmasını sağlar (6). Kötüye kullanımı olan maddeler bu yolağı aşırı aktive ederek güçlü bir ödül cevabı ortaya çıkarırlar (7). Bu güçlü ödül cevabına maddenin "pozitif pekiştirici" etkisi denilir. Ek olarak VTA'dan prefrontal kortekse (PFC) uzanan dopaminerjik nöronlar ödülle-bağlantılı öğrenmede görev alır. Maddenin tekrarlayan alımları ile dopaminerjik nöronlarda tekrarlayan fazik ateşlemeler, maddenin ve madde ile ilgili ipuçlarının patolojik aşırı-öğrenimine neden olur (8,9).

Nikotin, nAChR üzerinden tüm bu süreçlere etki eder: VTA'dan NAcc'e projekte olan dopaminerjik nöronları uyarır, kısa süreli dopamin artışına yol açar. Aynı zamanda bu nöronlar üzerindeki GABAerjik inhibisyonu kaldırır, glutamaterjik aktivasyonu artırır, uzun süreli potansiyasyon yapar. NAcc'de uzun süreli dopamin artışına neden olur. Bu olay ödül

cevabının ortaya çıkışı ve bağımlılık gelişiminde önemli rol oynar (10).

Serebral asimetri iki beyin yarımküresinin kimyasal, histolojik, anatomik, fizyolojik ve davranışsal açıdan farklı olmasıdır (11).

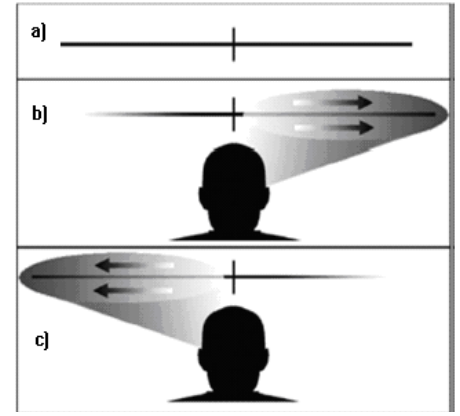
Dopamin ile ilişkili süreçlerde sol hemisferin daha baskın olduğu öne sürülmüştür (12). Postmortem çalışmalarda, dopamin ve dopaminle ilgili kimyasalların sol globus pallidusta sağa oranla daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu bildirilmiştir (13). Sağlıklı insanlarda sol hemisferdeki bazal çekirdeklerin daha fazla dopaminerjik reseptör içerdiği, sol putamen ve kaudat nükleus dopamin seviyesinin sağa göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (14,15).

Beyin başatlığı, bir yarımkürenin belirli bir işlevde ağırlıklı olarak rol alması anlamına gelir (16). Uzaysal analiz ve dikkat işlevinde görsel, işitsel, somatik duyu gibi farklı duyu modalitelerden kaynaklanan enformasyon birleştirilir. Sağ hemisfer diffüz organizasyonu nedeniyle bu işleve daha uygun bir yapıya sahiptir ve dikkat işlevinde başattır (17,18).

Tek taraflı hemisfer hasarında karşı alana dikkatin bozulduğu bilinmektedir. Bu olaya "yarı alan ihmali" adı verilir (19). Genellikle sağ hemisfer hasarında gözlenen bu sendromda hasta, somatik, görsel, motor sistemleri sağlam olmasına rağmen, hasarın karşı tarafındaki vücut yarısına ve uzaya dikkatini yönlendirmede güçlük çeker (20-22). Sağlıklı insanlar, sağ hemisfer tarafından işlenen sol görme alanına daha fazla dikkat ederler. Bir çizginin orta noktasının işaretlenmesinin istendiği çizgi bölme testinde sağlıklı insanlar bölme işaretini gerçek orta noktanın soluna doğru koyma eğilimindedirler. Bu fenomen "yalancı ihmali" olarak adlandırılmaktadır (23,24).

Landmark Testi, çizgi bölme testine benzer bir testtir. Bu testte kişiye önceden işaretlenmiş bir çizginin

ortadan bölünüp bölünmediği veya sağdan mı soldan mı bölündüğü sorulur. Çizgi bölme testi gibi yalancı ihmali ölçer (26,27). Sağ hemisfer dikkat işlevinde baskın olduğu için uzayın sol tarafı lehine bir algı asimetrisinden söz edilebilir. Böylece birey ortadan bölünmüş bir çizginin sol tarafını sağa kıyasla daha uzun algılayacaktır. Bu abartılı algıdan dolayı bölme işaretinin orta noktanın sağında olduğunu düşünecektir. Landmark Testi, motor yükü çizgi bölme testine oranla az olduğu için motor bileşenlerden daha az etkilenir (23,24) (Şekil 1).



Şekil 1: (a) Landmark Testi'nde ortadan bölünmüş çizgi (b) Eger dikkat uzayın sağına yönelmiş ise kişi çizginin sağ parçasını daha uzun algılayacak, ortadaki bölme işaretini sola kaymış gibi görecektir. (c) Eger dikkat uzayın soluna yönelmiş ise kişi çizginin sol parçasını daha uzun algılayacak o nedenle ortadaki bölme işaretini sağa kaymış gibi görecektir (25).

Dönme yönü tercihi (rotasyonel asimetri), herhangi bir planlama olmaksızın, kendiliğinden yapılan dönüşlerde sağdan veya soldan dönmenin ağırlıklı olarak tercih edilmesi durumudur. Yapılan çalışmalarda sıçanlarda dönme yönünün nigrostriatal dopaminerjik asimetri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sıçanlar nigrostriatal dopaminerjik aktivitenin düşük olduğu hemisfer tarafına dönme eğilimindedir (28-31).

İnsanlarda da rotasyonel asimetrinin varlığı gösterilmiştir. Hemiparkinson hastaları ile yapılan araştırmalarda hastaların dopaminerjik aktivitenin az olduğu hemisfer tarafına dönme eğiliminde oldukları bildirilmiştir. Bu

bulguya dayanılarak insanlardaki rotasyonel asimetri de nigrostriatal dopaminerjik asimetri ile açıklanmaya çalışılmıştır (32-34). Ancak insan dönme yönü tercihini dikkat asimetrisi ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda rotasyonel asimetri bir tür yarı alan ihmali olarak tanımlanmıştır. Rotasyonel asimetriyi etkilediği bilinen dopaminerjik sistemdeki asimetrisi ölçen testler ile dönme yönü tercihleri arasında ilişki gösterilmiştir (35-37). Dönme yönü tercihinin dopaminerjik sistem ve dikkat asimetrisi ile ilişkilendirilmesi, mezokortikolimbik dopaminerjik aktivitenin dönme davranışına etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Şizofreni hastaları ile yapılan çalışmalar bu görüşü desteklemektedir. Şizofrenlerde çizgi bölme testlerinde gözlenen dikkat asimetrisi, sağlıklı bireylerden farklı bulunmuştur (38,39). Şizofrenide ventral tegmental alandan kaynaklanan mezokortikolimbik dopaminerjik yolağın etkilendiği öne sürülmektedir. Hastalarda dönme davranışının sağlıklı bireylerden farklı olduğu (40,41) ve antidopaminerjik tedaviden etkilendiği gösterilmiştir (42).

İnsanda günlük yaşamdaki dönme davranışları rotometre ile değerlendirilmekte ya da dönme yönü tercihi laboratuvar ortamında ölçülebilmektedir. Rotometre, günlük yaşamda kişinin sağ ve sol yönlerde 90, 180, 270 ve 360 derecelik kesintisiz dönüş hareketlerinin birbirinden ayırt edilerek kayıt edilmesini sağlayan taşınabilir bir cihazdır (32,43). Laboratuvar ortamında dönme yönü tercihi sesli uyarılara doğru dönme yönü kaydedilerek değerlendirilmektedir (44,45).

Bu çalışmada dikkat asimetrisi ve dönme yönü tercihi üzerine sigara kullanımının etkisi incelenmiştir. Nikotin dopaminerjik sistem üzerinden etkinlik gösterir. Araştırmada dopaminerjik asimetrinin dikkat asimetrisi ve dönme yönü tercihi ile ilişkisine nikotin etkileri üzerinden dolaylı bir yaklaşımda

bulunmak amaçlanmıştır. Araştırmaya sigara içen ve içmeyen bireylerden oluşan 2 grup alınmıştır. Sigara içenler çalışmaya iki durumda katılmıştır: Bir gelişlerinde 12 saat süre ile sigara içmemeleri istenmiş, diğer gelişlerinde sigara alışkanlıkları kısıtlanmamıştır.

Araştırmanın hipotezleri:

1. Dönme yönü tercihi: Sigara içen ve içmeyen bireyler arasında farklıdır. Sigara içenlerde yoksunluk, dönme yönü tercihinin etkiler.
2. Dikkat asimetrisi: Sigara içen ve içmeyen bireyler arasında farklıdır. Sigara içenlerde yoksunluk, dikkat asimetrisini etkiler.
3. Sigara içen ve içmeyen bireylerde dikkat asimetrisi ile dönme yönü tercihi arasında ilişki vardır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler: Araştırmaya sigara içmeyen kontrol grubu (n=20) ve sigara içen grup (n=20) olmak üzere 40 sağlıklı, sağlıklı, erkek üniversite öğrencisi katıldı. Tüm deneklerin Weber işitme testi sonucu "ortada", düzeltilmiş görme keskinlikleri tamdı. İki grubun yaş ortalaması farklı değildi (kontrol grubunda $19,85 \pm 1,27$, sigara içen grupta $21,35 \pm 2,54$; $p>0,05$).

El tercihi için çeşitli hareketler sırasında hangi elin tercih edildiğinin sorgulandığı 13 maddelik bir anket kullanıldı (46). Ayak tercihi, bir ayak kullanımı gerektiren toplam 9 hareketin ayakta dururken yapılması sırasında, kullanılan ayağın belirlendiği bir testle değerlendirildi (47). Kontrol grubu ve sigara içen grubun el ve ayak tercihi skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla: $Z=-0,028$ $p>0,05$; $Z=-1,347$ $p>0,05$).

Sigara içen denekler Fagerström Nikotin Bağımlılık Ölçeğini doldurdular (48). Bu ölçek kişinin sigara içme alışkanlıklarını sorgulayan 6 sorudan oluşmaktadır. Yanıtlara göre birey

0-10 puan arasında değerlendirilmektedir. Bağımlılık arttıkça testten alınan puan artmaktadır. Sigara içenlerde test skoru $3,85 \pm 2,06$ (ortalama \pm standart sapma) idi.

Davranış Testleri: Dönme yönü tercihi laboratuvar ortamında belirlendi. Dikkat asimetrisini değerlendirmek için Landmark testi kullanıldı.

Dönme Yönü Tercihi Testi: Test, etrafı tahta paravanlarla çevrili $2,4 \times 2,4$ metre boyutlarında bir bölmede gerçekleştirildi. Bölmenin her bir kenarının ortasına 2 metre yüksekliğe birer hoparlör yerleştirildi. Bu hoparlörlerden karışık sıra ile 4 saniyede bir, 1 saniye süreli zil sesi verildi. Bölmenin ortasında ayakta duran denekten sesin geldiği hoparlöre doğru dönmesi istendi. Toplam 84 zil sesinin 44'ü sağdan veya soldan, 40'ı tam arkadan gelecek şekilde ayarlandı. Deneklerin arkadan gelen zil sesine dönüş yönü sağ veya sol olarak kaydedildi. Soldan dönüşlerin yüzdesi, dönme yönü tercihi olarak hesaplandı (45).

Landmark Testi: Araştırmada kullanılan test, bilgisayar ekranında beyaz zeminde art arda verilen 138 mm uzunluğunda 1 mm kalınlığında toplam 117 adet yatay, siyah, düz çizgiden oluşmaktaydı. Dokuz farklı kadranda (üst, orta, alt X sol, orta, sağ) eşit sayılarda gösterilen çizgiler, çizgiye dik siyah bir bölme işareti ile ikiye bölündü. Bölme işareti kırk beş çizgide tam ortada, diğerlerinde sağ (n=36) veya sol (n=36) uca yakındı. Sağdan veya soldan bölünmüş çizgilerin yarısında bölme işareti orta noktaya yakın (n=18), diğer yarısında ise uzak (n=18) olarak yerleştirildi. Deneğe bütün çizgilerin sağdan veya soldan bölündüğü söylendi. Bölme işareti sağ uca yakınsa farenin sağ tuşuna sağ işaret parmağı, sol uca yakınsa farenin sol tuşuna sol işaret parmağı ile basması istendi. Yanıttan 0,8 - 1,5 saniye sonra bir sonraki çizgi gösterildi. Çizgiler kadrana ve tiplerine göre rastgele sıralandı, tüm deneklere aynı sıra ile gösterildi. Tam ortadan bölünmüş çizgilere verilen

yanıtlar değerlendirilerek asimetri indeksi hesaplandı.

Asimetri İndeksi: Ortadan bölünmüş çizgide denek bölme işaretinin sol uca yakınına karar vermiş ise dikkat 'sağ eğilimlidir' (çizginin sol parçası ihmal edilmiştir). Sağ uca yakınına karar vermişse dikkat 'sol eğilimlidir'. Buna göre asimetri indeksi aşağıdaki formülle hesaplanmıştır (49).

$$\text{Asimetri indeksi} = \frac{N_{\text{sağ eğilimli}} - N_{\text{sol eğilimli}}}{N_{\text{toplam ortadan bölünmüş çizgi sayısı}}}$$

$$(N_{\text{sağ eğilimli}} = \text{Sol yanıtı sayısı}; N_{\text{sol eğilimli}} = \text{Sağ yanıtı sayısı})$$

Asimetri indeksi -1 ile +1 arasında değişir. İndeksin -1'e yaklaşması dikkatin sola eğilimini; +1'e yaklaşması sağa eğilimini göstermektedir.

Uygulama: Denekler çalışmaya 3-8 hafta arayla iki kez alındı. İlk gelişte sırası ile el tercihi, ayak tercihi belirlendi. Weber işitme testi ve Fagerstrom Ölçeği uygulandı. İki gelişte de Dönme Yönü Tercihi Testi ve Landmark Testi yapıldı. Sigara içenler araştırmaya bir gelişte yoksunluk durumunda (12 saatlik sigarasız dönem sonrası), diğer gelişte sigara içme alışkanlıklarını değiştirmeden alındı. Sigara içenlerin yoksunluk durumundaki gelişleri "yok(+)", diğer gelişleri "yok(-)" olarak tanımlandı.

Dönme Yönü Tercihi Testi ve Landmark Testinin yapılış sırası ve yoksunluk durumunun hangi gelişte olacağı denekler arasında dengelendi.

İstatistiksel Analiz ve etik yaklaşım:

Kontrol grubunun birinci ve ikinci gelişleri arasında Landmark testi ve dönme yönü tercihi sonuçları farklı değildi. Bu testler için kontrol grubunda iki gelişin ortalaması alındı ve istatistiksel değerlendirmede kullanıldı.

Dönme Yönü Tercihi Testinde, sigara içenlerde yok(+) ve yok(-) alt grupları, "Eşleştirilmiş İki Grup Arasındaki Farkın T Testi" ile karşılaştırıldı. Kontrol grubu ve sigara

içen grubun alt grupları arasındaki karşılaştırmalar için "Bağımsız iki grupta T testi" kullanıldı.

Landmark Testinde sağ, orta ve sol alanda asimetri indeksi için; sigara içenlerde alt grupların birbiri ile karşılaştırılmasında, durum [yok(+), yok(-)] ve alan (sol, orta, sağ) faktörlerini içeren 2x3'lük "Two-Way ANOVA (Repeated Measures)" testi kullanıldı. Kontrol grubu ile sigara içenlerin alt gruplarının karşılaştırılmasında "Two-Way ANOVA (Mixed)" testi kullanıldı. Veriler, grup [kontrol, deney yok(+)] X alan (sol, orta, sağ) faktörlerini ve grup [kontrol, deney yok(-)] X alan (sol, orta, sağ) faktörlerini içeren 2x3'lük iki ayrı analizle incelendi. Varyans analizinde anlamlı sonuç elde edilmesi durumunda, hangi gruplar arasında farklılık olduğunun araştırılması için Bonferroni düzeltilmesi uygulandı.

Dönme yönü tercihi ve Landmark Testi arasındaki ilişki "Pearson Testi" ile incelendi.

Tüm değerlendirmeler için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı. Tüm katılımcılara deneylerden önce çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek onamaları alındı.

BULGULAR

Dönme Yönü Tercihi Testi:

Kontrol grubu ile sigara içenlerde yok(+) durumu arasında ve kontrol grubu ile sigara içenlerde deney yok(-) durumu

arasında dönme yönü tercihi skorları farklı bulunmadı (sırası ile $t = -0,07$, $t = -0,68$, $p > 0,05$). Sigara içen grubun yok(+) ve yok(-) durumları arasında dönme yönü tercihi farklı değildi ($t = -1,54$; $p > 0,05$) (Tablo 1).

Landmark Testi:

Sigara içen grubunun yok(+) ve yok(-) durumları için alan faktörü anlamlı bulundu. ($F_{2,18} = 129,02$; $p < 0,001$). İkili karşılaştırmalarda sağ, sol ve orta alanlar arasındaki farkın anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$). Durum faktörü anlamsızdı ($p > 0,05$); sağ, sol ve orta alanlarda asimetri indeksi, yok(+) ve yok(-) durumları arasında farklı değildi. Alan ve durum etkileşimi anlamsızdı ($p > 0,05$); alanlar arası fark, yok(+) ve yok(-) durumları arasında farklı değildi (Tablo 2).

Kontrol grubu ve sigara içenlerde yok(+) durumu için alan faktörü anlamlı bulundu. ($F_{2,37} = 269,57$; $p < 0,001$). İkili karşılaştırmalarda sağ, sol ve orta alanlar arasındaki farkın anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$). Grup faktörü anlamsızdı ($p > 0,05$); sağ, sol ve orta alanlarda asimetri indeksi kontrol grubu ve sigara içenlerin yok(+) durumu arasında farklı değildi. Alan ve grup etkileşimi anlamsızdı ($p > 0,05$); alanlar arası fark, kontrol grubu ve sigara içenlerin yok(+) durumu arasında farklı değildi.

Kontrol grubu ve sigara içenlerde yok(-) durumu için alan faktörü anlamlı bulundu ($F_{2,37} = 221,37$; $p < 0,001$). İkili karşılaştırmalarda sağ, sol ve orta alanlar arasındaki farkın anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$). Grup faktörü anlamsızdı ($p > 0,05$); sağ, sol

Tablo 1: Dönme yönü tercihi testi sonuçları (Ortalama \pm Standart Sapma)

	Kontrol Grubu	Sigara İçen Grup	
		Yok(+)	Yok(-)
%Soldan Dönme	60,00 \pm 26,04	60,50 \pm 16,40	64,87 \pm 18,45

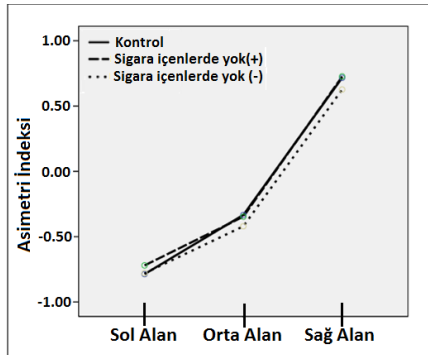
Tablo 2: Asimetri indeksi değerleri (Ortalama \pm Standart Sapma)

	Kontrol Grubu	Sigara İçen Grup	
		Yok(+)	Yok (-)
Sol Alan	-0,79 \pm 0,20	-0,72 \pm 0,27	-0,78 \pm 0,26
Orta Alan	-0,33 \pm 0,53	-0,35 \pm 0,46	-0,42 \pm 0,34
Sağ Alan	0,72 \pm 0,29	0,73 \pm 0,24	0,63 \pm 0,32
Toplam	0,13 \pm 0,22	-0,11 \pm 0,24	0,19 \pm 0,21

ve orta alanlarda asimetri indeksi kontrol grubu ve sigara içenlerde yok(-) durumu arasında farklı değildi. Alan ve grup etkileşimi anlamsızdı ($p>0,05$); alanlar arası fark, kontrol grubu ve sigara içenlerin yok(-) durumu arasında farklı değildi.

Toplam asimetri indeksi, sigara içenlerin iki alt grubu arasında farklı değildi ($t=-1,78$; $p>0,05$). Kontrol grubu ile sigara içenlerin yok(+) durumu arasında ve kontrol grubu ile sigara içenlerin yok(-) durumu arasında farklı bulunmadı (sırası ile $t=0,29$, $t=-0,84$; $p>0,05$).

Asimetri indeksi tüm gruplarda sol ve orta alanda negatif. Sol alanda asimetri indeksi en düşük değerdedi. Bunu sırasıyla orta ve sağ alan izledi. Bu sonuç dikkatin ilgili iki alanda sola eğilimli olduğunu göstermektedir. En fazla sola eğilim sol alanda görülürken orta alanda bu eğilim azalmaktadır. Sağ alanda ise asimetri indeksi tüm gruplarda artı değerler almakta bu da dikkatin sağa eğilimli olduğunu göstermektedir (Şekil 2).



Şekil 2: Sol, orta ve sağ alanlardaki Asimetri İndeksi değerleri. Kontrol grubu düz, sigara içenlerde yok(+) durumu kesikli, yok(-) durumu ise noktali çizgiyle gösterilmiştir.

Dönme Yönü Tercihi ile Landmark

Testi ilişkisi: Kontrol grubunda dönme yönü tercihi ile Landmark testi sol, orta, sağ alan ve toplam lateralizasyon indeksi değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırası ile $r= 0,05$, $r= -0,22$, $r= 0,05$, $r= 0,02$ $p>0,05$). Sigara içenlerde yok(+) durumu için, dönme yönü tercihi ile Landmark testi sol, orta, sağ alan ve toplam lateralizasyon indeksi değerleri arasındaki korelasyon anlamlı değildi (sırası ile

$r= -0,19$, $r= 0,03$, $r=0,07$, $r=0,16$; $p>0,05$). Sigara içenlerde yok(-) durumu için, dönme yönü tercihi ile Landmark testi sol, orta, sağ alan ve toplam lateralizasyon indeksi değerleri arasındaki korelasyon anlamlı değildi (sırası ile $r= -0,38$, $r= 0,03$, $r=0,19$, $r= 0,23$; $p>0,05$).

TARTIŞMA

Dönme yönü tercihi: Araştırmaya katılan tüm denekler soldan dönme eğilimi gösterdiler. Bu bulgu dönme yönü eğilimi ile ilgili önceki çalışmalarla uyumludur. Kalaycıoğlu ve arkadaşları, kullanılan deney düzenine benzer bir düzenle yaptıkları araştırmada, sağlıklı erkek bireylerde soldan dönme yüzdesini %66,0 olarak bulmuşlardır (45). Dönme yönü tercihinin rotometre ile ölçen çalışmalarında Mohr ve arkadaşları sağlıklı, sağlıklı erkeklerde soldan dönme yüzdesini %60,3 olarak bulmuşlardır (43).

Koshikawa ve arkadaşları NAcc'in kabuk kısmına D₁ ve D₂ reseptör agonistleri enjekte etmişler, enjekte edilen tarafın karşı tarafına dönme eğilimi olduğunu gözlemlemişlerdir (50). Bu çalışma mezolimbik sistemin dönme davranışına etki ettiğini göstermektedir. Hemiparkinsonlu sıçanların hasarlı hemisfer tarafında dönme eğilimleri dönme yönü tercihinin nigrostriatal sistemin de etkilediğini düşündürmektedir (51).

Nikotin mezolimbik dopaminerjik yolak üzerine etki etmektedir. Bu etkinin VTA'dan NAcc'e uzanan dopaminerjik nöronların ateşlenmesi sonucu NAcc'de ekstrasellüler dopamin artışı sonucu gerçekleştiği bilinmektedir. (4,5,7). Ayrıca nikotin nigrostriatal dopaminerjik sistemi de etkilemektedir. Han ve arkadaşları 6-hidroksi dopamin ile hemiparkinson modeli oluşturulmuş sıçanlarda, nikotinic asetil kolin reseptörlerini desensitize eden nikotinin apomorfın uyarımı ile lezyonlu hemisfer tarafına doğru görülen dönme davranışını azalttığını göstermişlerdir (51).

Şizofreni hastaları ve parkinsonlu hastalarda yapılan çalışmalar, asimetrik dönme yönü tercihinde mezokortikolimbik ve nigrostriatal dopaminerjik sistemin rolü olduğunu düşündürmektedir. Bracha ve arkadaşları, asimetrik tutumlu hemiparkinson hastalarında lezyonlu hemisfer tarafına dönme eğilimi gözlediler (33). Wright ve arkadaşları, hemiparkinson hastalarında benzer verilere ulaştılar, dönme yönü tercihinin Levadopa'dan etkilenmediğini bildirdiler (34). Ancak Mohr ve arkadaşları(43), kişinin yürürken orta çizgiden yaptığı sapmaları ölçen

“gözü kapalı yürüme testi”nde hemiparkinsonlu grubun orta noktadan sapmalar gösterdiğini, Levadopa'nın bu sapmaları azalttığını gösterdiler (43). Bracha (40) şizofreni hastalarının dönme tercihinin incelediği çalışmasında şizofrenlerin normal popülasyondan daha fazla soldan döndükleri hatta bir anlamda “sağdan dönüş ihmal” gösterdiklerini ortaya koydu (40). Aynı ekip bir başka çalışmada şizofreni semptomlarının ağırlığı ile soldan dönmenin derecesi arasında ilişki olduğunu bildirdi (41). Levine ve arkadaşları(42), ilaç alan ve almayan şizofrenlerin dönme yönü tercihlerini karşılaştırarak antidopaminerjik tedavi alan şizofrenlerde soldan dönme eğiliminin azaldığını gözlediler (42).

Dönme yönü tercihinde mezokortikolimbik ve nigrostriatal dopaminerjik sistemin rolü olduğunu destekleyen bu bulgulara ve nikotinin her iki sistemi de etkilediğine ilişkin literatür bilgisine dayanarak, araştırmamızda sigara kullanan ve kullanmayan bireyler arasında dönme yönü tercihinin farklılık göstereceği beklenirdi.

Araştırmamızda sigara içmeyen kontrol grubu ile sigara içen grubun iki alt grubu arasında dönme yönü tercihi açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Sigara içen iki alt grup arasında da dönme yönü tercihi farklı değildi. Bu bulgu, nikotinin dopaminerjik sistem üzerinde yaptığı etkinin simetrik olduğu şeklinde yorumlanabilir. Dopaminerjik asimetri ile ilişkili

soldan dönme tercihi, asimetri değişmediği için nikotin kullanımından etkilenmemiştir. Ancak nikotinin dopaminerjik asimetri üzerinde testin ölçmeyeceği kadar az bir etkiye yol açması da olasıdır. Bir başka açıklama, mezolimbik ve nigrostriatal dopaminerjik sistemin dönme eğilimine zıt etkileri olabileceğidir.

Dönme yönü tercihi üzerine vestibular sistemin etkili olduğunu bildiren araştırmalar da vardır. Vestibüler organdaki asimetriyi ölçen bir test olan gözleri kapalı adım atma testi ile ayak ve göz tercihi gibi asimetri testleri arasında ilişki olduğu gösterilmiş, vestibüler sistemde de bir sağ/sol asimetrisi olabileceği bildirilmiştir (52,53). Dengenin sağa veya sola eğilimli olması dönme davranışını etkiliyor olabilir. Çalışmamızda nikotin etkisinin gözlenmemesinde vestibüler sistem-dönme yönü tercihi ilişkisi rol almış olabilir.

Sonuç olarak asimetrik dönme eğilimine etki eden nöronal mekanizmaların karmaşık yapısı net bir nikotin etkisinin ortaya çıkmasını açıklayabilir. Literatürde insanlarda dönme yönü tercihi ile nikotin arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konuda yukarıda sıralanan nedenleri değerlendiren çalışmalara gereksinim vardır.

Landmark testi: Araştırmada asimetri indeksinin, sol ve orta alanlarda eksi, sağ alanda ise artı değer aldığı gözlenmiştir. İndeksin negatif değerleri dikkatin sola eğilimini, pozitif değerleri sağa eğilimini göstermektedir. Sağ hemisfer dikkat işlevinde başattır, sağlıklı insanlarda dikkat, sağ hemisferle ilişkili sol alana daha fazla yönelmektedir (17,18). Bellgrove ve arkadaşları(49) Landmark Testi kullanarak yaptıkları iki ayrı çalışmada dikkatin sola eğilimli olduğunu göstermişlerdir (49). Bisiach ve arkadaşları (54)ihmalin algısal ve motor bileşenlerini araştırdıkları çalışmalarında farklı renklerdeki çizgilerle uyguladıkları Landmark

Testi'nde sağ alan ihmalini gözlemlemişlerdir. (54). İşlevsel manyetik görüntüleme (fMRI) çalışmalarında da Landmark Testi sırasında posterior parietal ve prefrontal korteks aktivitesinde sağ hemisfer baskınlığı gösterilmiştir (23,55). Bu bulgular, Landmark Testi'nde beyinde aktif olan bölgelerin asimetrik bir karaktere sahip olduğunu göstermektedir.

Araştırmamızda sol ve orta alan asimetri indeksleri literatür bilgisi ile uyumlu şekilde sağ alan ihmalini göstermektedir. Sol alandan sağa doğru gidildikçe ihmalin şiddetinin azalması ve kaybolması Kinsbourne'nun "serebral aktivasyon teorisi" ile açıklanabilir (56). Bu teoriye göre bir hemisferi daha fazla aktive eden görev, dikkatin bu hemisfer tarafından değerlendirilen karşı alana kaymasına neden olur. Örneğin sol görme alanına düşürülen bir uyarı, sağ hemisferi sol hemisferden daha fazla aktive edecektir. Sağ alanda sunulan çizgilerde yalancı ihmalin gözlenmemesi, bu çizgilerin sol hemisferi daha fazla aktive etmesinden ileri geliyor olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubu ve sigara içenlerde yok(+) ve yok(-) durumları arasında asimetri indeksleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu, nikotinin Landmark Testi sırasında kortekste aktif bölgelerin asimetrik karakterini değiştirmemesinden ileri gelebilir.

Dikkatin "yeniden odaklanma (reorienting)" bileşeni kolinerjik sistemle ilişkilidir ve nikotinin yeniden odaklanma üzerine etkisi olduğu ileri sürülmektedir (57,58). Landmark Testi dikkat asimetrisini ölçen bir testtir, dikkatin "yeniden odaklama" bileşeni için tasarlanmamıştır. Araştırmamızda nikotin etkisine ait bir farklılık gözlenmemesinin bir nedeni de bu olabilir.

Dönme yönü tercihi-Landmark testi arasındaki ilişki: Araştırmamızda, Landmark Testi asimetri indeksi ile dönme yönü tercihi arasında anlamlı

bir korelasyon bulunmamıştır. Dikkat asimetrisinin bazal çekirdeklerdeki dopaminerjik asimetriden etkilendiği bilinmektedir (20,59-61). Tek taraflı ihmal olan sıçanlarda dopamin agonistlerinin ihmal azaltıcı yönde etki yaptığı, bu etkinin insanlarda da görüldüğü bildirilmektedir. Ayrıca sağ striatumu hasarlı Parkinson hastalarında, tek taraflı ihmal sendromuna benzer bir hastalık tablosu gözlenmektedir (62). Dönme yönü tercihindeki asimetrisinin dikkat asimetrisinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Brugger ve arkadaşları büyüsel düşünce ölçeği ile taktik çizgi bölme testi arasında ilişki bulmuşlar, sağ alan ihmalinin sol hemisferin mezokortikal sistemindeki hipodopaminerjik aktiviteden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Milton ve arkadaşları dopaminerjik sistemlerinde tek taraflı lezyonu olan maymunlarda çeşitli davranış testleri yapmışlar ve lezyonun karşı tarafındaki uzayın ihmal edildiğini göstermişlerdir. Bu çalışmalardan hareketle dikkat asimetrisi ile dönme yönünü etkilediği bilinen dopaminerjik sistemin ilişkili olduğu söylenebilir (35-37).

Araştırmamızda hem dönme yönü tercihi hem de Landmark testi sonuçları literatürle uyumludur. İki test arasında anlamlı korelasyon gözlenmemesi, bu iki testin çok sayıda nöral mekanizmadan etkilenmesi ile açıklanabilir. Dönme davranışı mezokortikolimbik ve nigrostriatal dopaminerjik sistemlerden, ayrıca vestibüler sistemden etkilenmektedir. Dikkat işlevi de benzer şekilde farklı bileşenlerden oluşmaktadır (alerting, reorienting vb.) ve bu bileşenler farklı nörotransmitter sistemlerinden etkilenmektedir (63).

Sonuç olarak, araştırmamızda dönme yönü tercihi ve dikkat asimetrisinin nikotin alımı veya yoksunluğundan etkilendiğine ilişkin bir bulgu bulunamamıştır. Dikkat asimetrisi ile rotasyonel asimetri arasında bir korelasyon gözlenmemiştir.

Bu bulgu, yukarıda öne sürülen nedenlerin yanı sıra nikotin

miktarının azlığından ileri geliyor olabilir. Araştırmamızdaki sigara içen denek grubu, Fagerstrom ölçeğine göre bağımlılık düzeyi yüksek bireyler değildi. Hayvan deneylerinde nikotin yüksek miktarda kullanılabilir. Benzer şekilde dopaminerjik asimetri ile ilgili hayvan deneylerinde dopaminerjik sisteme etkisi güçlü maddeler kullanılmakta ve doz ayarlanabilmektedir. Ek olarak

araştırmamızda yoksunluk periyodunun 12 saat ile sınırlandırılması, yoksunluğun ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek değişiklikleri gözlememizi engellemiş olabilir.

Takip eden çalışmalarda, yoksunluk periyodunun uzatılması, Fagerström ölçeği yüksek deneklerle çalışılması, dikkatin alt bileşenlerini ölçen

testlerin kullanılması, nikotinin etkilerini ve dopaminerjik asimetrisinin doğasını anlamak adına fayda sağlayabilir. Çalışmalar sırasında kan-nikotin düzeyi ölçümü yapılması, nikotin düzeyi ile davranışsal çıktılar arasında korelasyon kurmaya olanak verebilir.

KAYNAKLAR

1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO). The world health report 1999 – Making a difference. 1999 Geneva.
2. Grenhoff J, Svensson TH. Pharmacology of nicotine. *Brit J Addict* 1989; 84: 477-492.
3. Clarke PBS, Schwartz RD, Paul SM, et al. Nicotinic binding in rat brain: Autoradiographic comparison of [³H] acetylcholine, [³H] nicotine and [¹²⁵I] α-bungarotoxin. *J Neurosci* 1985; 5: 1307-1315.
4. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci* 2003; 26: 507-513.
5. Hyman ES, Malenka CM, Nestler JE. Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 565-598.
6. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact reward learning or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 28: 309-369.
7. Koob FG, Sanna PP, Bloom EF. Neuroscience of addiction. *Neuron* 1998; 21: 467-476.
8. Cohen JD, Braver TS, Brown JW. Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 223-229.
9. Montague PR, Dayan P, Sejnowski TJ. A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *J Neurosci* 1996; 16: 1936-1947.
10. Mansvelder HD, McGehee DS. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron* 2000; 27: 349-357.
11. Hellige JB. Hemispheric asymmetry. What's right and what is left? London: Harvard University Press; 1993.
12. Tucker DM, Williamson PA. Asymmetric neural control systems in human self-regulation. *Psychol Rev* 1984; 91: 185-215.
13. Glick SD, Ross DA, Hough LB. Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain. *Brain Res* 1982; 234: 53-63.
14. Wagner HN, Burns RF, Dannals DF, et al. Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* 1983; 221: 1264-1266.
15. Fuente-Fernandez RL, Kishore A, Calne DB, et al. Nigrostriatal dopamine system and motor lateralization. *Behav Brain Res* 2000; 112: 63-68.
16. Nalçacı E. Beyin işlevlerinin yanallaşması. In: Karakaş S. Editors. *Kognitif Nörobilimler*. Ankara: Özyurt; 2008. p. 149-168.
17. Nalçacı E. Beyin işlevlerinin ve dopaminerjik sistemin asimetrisi. In: XXXVI. Ulusal Psikiyatri Kongre Kitabı; 3-7 Ekim 2000; Antalya, Türkiye. s.40-44.
18. Vallortigara G. The Evolutionary Psychology of Left and Right: Costs and Benefits of Lateralization. *Dev Psychobiol* 2006; 48: 418-427.
19. Kerkhoff G. Spatial hemineglect in humans. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 1-27.
20. Mesulam M. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 1981; 10: 309-325.
21. Binder J, Marshall R, Lazar R, et al. Distinct syndromes of hemineglect. *Arch Neurol* 1992; 49: 1187-1194.
22. Speedie LJ, Wertman E, Verfaellie M, et al. Reading direction and spatial neglect. *Cortex* 2002; 38: 59-67.
23. Çiçek M, Deouell LY, Knight RT. Brain activity during landmark and line bisection tasks. *Front Hum Neurosci* 2009; 3: 1-8.
24. Bowers D, Heilman KM. Pseudoneglect effects of hemispace on a tactile line bisection task. *Neuropsychologia* 1980; 18: 491-498.
25. Manly T, Dober VB, Dodds CM, et al. Rightward shift in spatial awareness with declining alertness. *Neuropsychologia* 2005; 43: 1721-1728.
26. Marshall JC, Halligan PW. Within and between task dissociations in visuo-spatial neglect: a case study. *Cortex* 1995; 31: 367-376.
27. Fink GR, Marshall JC, Weiss PH, et al. The neural basis of vertical and horizontal line bisection judgements: an fMRI study of normal volunteers. *Neuroimage* 2001; 14: 59-67.
28. Ungerstedt U, Arbuthnot GW. Quantitative recording of behavior in rats after 6-hydroxy-dopamine lesions of nigrostriatal dopamine system. *Brain Res* 1970; 24: 294-298.
29. Glick SD, Cox RD. Nocturnal rotation in normal rats: correlation with amphetamine-induced rotation and effects of nigrostriatal lesions. *Brain Res* 1978; 150: 149-161.
30. Pycock CJ. Commentary: Turning behavior in animals. *Neuroscience* 1980; 5: 461-514.
31. Cunha CD, Wietzikoski EC, Ferro MM, et al. Hemiparkinsonian rats rotate toward the side with the weaker dopaminergic neurotransmission. *Behav Brain Res* 2008; 189: 364-372.
32. Bracha HS, Shults C, Glick SD, et al. Spontaneous asymmetric circling behavior in hemi-parkinsonism; a human equivalent of the lesioned-circling rodent behavior. *Life Sci* 1987; 40: 1127-1130.
33. Bracha HS, Seitz DJ, Otemaa J, et al. Rotational movement (circling) in normal humans: sex difference and relationship

- to hand, foot and eye preference. *Brain Res* 1987; 411: 231-235.
34. Wright GW, Gurfinkel V, King L, et al. Parkinson's disease shows perceptuomotor asymmetry unrelated to motor symptoms. *Neurosci Lett* 2007; 417: 10-15.
 35. Brugger P, Graves RE. Right hemispatial inattention and magical ideation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247: 55-57.
 36. Milton AL, Marshall JWB, Cummings RM, et al. Dissociation of hemi-spatial and hemi-motor impairments in a unilateral primate model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2004; 150: 55-63.
 37. Tops M, Wijers AA, Koch T, et al. Modulation of rotational behavior in healthy volunteers by cortisol administration. *Biol Psychol* 2006; 71: 240-243.
 38. Zivotofsky AZ, Edelman S, Green T, et al. Hemisphere asymmetry in schizophrenia as revealed through line bisection, line trisection, and letter cancellation. *Brain Res* 2007; 1142: 70-79.
 39. McCourt ME, Shpaner M, Javitt DC, et al. Hemispheric asymmetry and callosal integration of visuospatial attention in schizophrenia: a tachistoscopic line bisection study. *Schizophr Res* 2008; 102: 189-196.
 40. Bracha HS. Asymmetric rotational behavior, a dopamine-related asymmetry: preliminary findings in unmedicated and never medicated schizophrenic patients. *Biol Psychiat* 1987; 22: 995-1003.
 41. Bracha HS, Livingston RL, Clothier J, et al. Correlation of severity of psychiatric patients' delusions with right hemispatial inattention (left-turning behavior). *The Am J Psychiatry* 1993; 150: 330-332.
 42. Levine J, Martine T, Feraro R, et al. Medicated chronic schizophrenic patients do not demonstrate left turning asymmetry. *Neuropsychobiology* 1997; 36: 22-24.
 43. Mohr C, Bracha HS, Brugger P. Magical ideation modulates spatial behavior. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 168-174.
 44. Mead LA, Hampson E. Turning bias in humans is influenced by phase of the menstrual cycle. *Horm Behav* 1997; 31: 65-74.
 45. Kalaycıoğlu C, Güneş E, Nalçacı E. Dönme yönü tercihi belirleme testinin güvenilirliği. In: *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 27. Ulusal Kongre Kitabı*; 8-12 Ekim 2001; İstanbul, Türkiye. s.91.
 46. Nalçacı E, Kalaycıoğlu C, Güneş E, ve ark. El tercihi anketinin geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 99-106.
 47. Kalaycıoğlu C, Kara C, Atbaşoğlu C, ve ark. Aspects of foot preference: differential relationships of skilled and unskilled foot movements with motor asymmetry. *Laterality* 2008; 13: 124-142.
 48. Uysal MA, Kadakal F, Karşıdağ Ç, ve ark. Fagerstrom test for nicotine dependence: Reliability in a Turkish sample and factor analysis. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004; 52: 115-121.
 49. Bellgrove MA, Hawi Z, Kirley A, et al. Association between dopamine transporter (DAT1) genotype, left-sided inattention, and an enhanced response to methylphenidate in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 2290-2297.
 50. Koshikawa N, Kitamura M, Kobayashi M, et al. Contralateral turning elicited by unilateral stimulation of dopamine D2 and D1 receptors in the nucleus accumbens of rats is due to stimulation of these receptors in the shell, but not the core, of this nucleus. *Psychopharmacology* 1996; 126: 185-190.
 51. Han F, Wang H. Effects of desensitized nicotinic receptors on rotational behavior in a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2007; 415: 200-204.
 52. Lenoir M, Overschelde SV, Rycke M, et al. Intrinsic and extrinsic factors of turning preferences in humans. *Neurosci Lett* 2006; 393: 179-183.
 53. Toussaint Y, Do MC, Fagard J. What are the factors responsible for the deviation in stepping on the spot. *Neurosci Lett* 2008; 435: 60-64.
 54. Bisiach E, Ricci R, Lualdi M, et al. Perceptual and response bias in unilateral neglect: two modified versions of the milner landmark task. *Brain Cognition* 1998; 37: 369-386.
 55. Fink GR, Marshall JC, Weiss PH, et al. The neural basis of vertical and horizontal line bisection judgements: an fMRI study of normal volunteers. *Neuroimage* 2001; 14: 59-67.
 56. Kinsbourne M. The cerebral basis of lateral asymmetries in attention. *Acta Psychol* 1970; 33: 193-201.
 57. Thiel CM, Fink GR. Effects of the cholinergic agonist nicotine on reorienting of visual spatial attention and top-down attentional control. *Neuroscience* 2008; 152: 381-390.
 58. Vossel S, Thiel CM, Fink GR. Behavioral and neural effects of nicotine on visuospatial attentional reorienting in non-smoking subjects. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 731-738.
 59. Geminiani G, Bottini G, Sterzi R. Dopaminergic stimulation in unilateral neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 344-347.
 60. Damasio AR, Damasio H, Chui HC. Neglect following damage to frontal lobe or basal ganglia. *Neuropsychologia* 1980; 18: 123-132.
 61. Tomer R. Attentional bias as trait: correlations with novelty seeking. *Neuropsychologia* 2008; 46: 2064-2070.
 62. Carli M, Evenden JL, Robbins TW. Depletion of unilateral striatal dopamine impairs initiation of contralateral actions and not sensory attention. *Nature* 1985; 313: 679-682.
 63. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 25-42.

Assessment of Medical Student's Clinical Reasoning Skills in the Problem Based Learning-Integrated Curriculum

Probleme-Dayalı Öğrenme, Entegre Eğitim Programında Tıp Öğrencilerinin Klinik Akıl Yürütme Becerilerinin Değerlendirilmesi*, **

Meral Demirören¹, Özden Palaoğlu²

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı.

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı.

Çalışmanın daha önce sunulduğu yerler:

* Sözlü bildiri: 1. Eğitim ve Psikolojide Ölçme ve Değerlendirme Kongresi, 14-16 Mayıs 2008, Ankara

** Poster sunumu: V. Ulusal Tıp Eğitimi Kongresi, 6-9 Mayıs 2008, İzmir Association for Medical Education Congress (AMEE 2008), 30 Ağustos-3 Eylül, Prag.

Aim: The purpose of the present study is to assess clinical reasoning skills of students at Ankara University School of Medicine. The study was conducted in the 2006–2007 academic year, including 156 Year 3 (64%) students and 98 Year 5 (72%) students.

Materials and methods: Clinical Reasoning Problems (CRPs) developed by Groves et al. (2002) were used. Cronbach Alfa, the reliability coefficient of CRPs was found to be 0.76.

Results: The total mean score for CRPs of the whole study group was found to be 159,69 ± 36,19 (maximum 344). It was observed that CRPs total mean scores of Year 5 students were higher than those of Year 3 students (p<.001).

About three fourths of the students generated at least one strong hypothesis for seven out of ten clinical problem (CP). The CPs where the students generated the least strong hypothesis were those with the lowest clinical reasoning performances. The percentage of generating strong hypothesis of Year 5 students was higher than that of Year 3 students (p<.001).

Conclusions: The results obtained from the study showed that experienced learners were better in clinical reasoning performance and generating hypothesis, when compared to novices. These results indicate that CRPs could be used for clinical reasoning assessment in medical education as reliable and valid means.

Key Words: *Clinical reasoning, clinical reasoning problems, medical education, problem based learning.*

Amaç: Çalışmanın amacı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrencilerin klinik akıl yürütme becerilerini değerlendirmektir. Çalışma, 2006-2007 akademik yılında 156 Dönem 3 (%64) ve 98 Dönem 5 (%72) öğrenci ile yürütülmüştür.

Materyal ve yöntem: Groves ve diğerleri (2002) tarafından geliştirilen klinik akıl yürütme problemleri (CRPs) kullanılmıştır. CRPs güvenirlik katsayısı, Cronbach Alfa, 0.76 bulunmuştur.

Bulgular: Çalışma grubunun ortalama toplam CRPs puanı 159,69 ± 36,19 (maksimum 344) bulunmuştur. Dönem 5 öğrencilerinin ortalama toplam CRPs puanının Dönem 3 öğrencilerinden daha yüksek olduğu (p<.001) gözlenmiştir.

Çalışma grubundaki öğrencilerin yaklaşık dörtte üçü, 10 klinik problemden 7'sinde en azından bir güçlü hipotez oluşturmuştur. Öğrencilerin en az güçlü hipotez yarattığı klinik problemler, klinik akıl yürütme performanslarının en düşük olduğu klinik problemlerdir. Dönem 5 öğrencilerinin güçlü hipotez yaratma oranı, Dönem 3 öğrencilerinden daha yüksektir (p<.001).

Sonuç: Çalışmadan elde edilen bulgular, klinik akıl yürütme performansı ve hipotez yaratmada deneyimli öğrencilerin deneyimsiz öğrencilere göre daha iyi olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, CRPs'nin tıp eğitiminde klinik akıl yürütmenin değerlendirilmesinde geçerli ve güvenilir şekilde kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Anahtar Sözcükler: Klinik akıl yürütme, klinik akıl yürütme problemleri, tıp eğitimi, probleme dayalı öğrenme.

Received: 04.04.2012 • Accepted: 13.06.2013

Corresponding author

Uz. Dr. Meral Demirören
Ankara University, Faculty of Medicine, Department of
Medical Education and Informatics
Phone: 0 (312) 595 73 33
Fax: 0 (312) 320 58 39
E-mail: demiror@medicine.ankara.edu.tr

It is very well known that one of the most important characteristics of contemporary medical education curricula is the formal and strong emphasis put into clinical reasoning practices (1). It has been suggested

that problem based learning (PBL) is able to foster clinical reasoning with the very well known process including a continuous hypothesis generation, testing of the generated hypothesis and eventually validation of

one of the hypothesis as a diagnosis through an active process where there is continuous information flow. Moreover, clinical reasoning by hypothesis generation and testing has been asserted to be a major necessity because of the complexity of clinical problems, tremendous amount of accessible knowledge and the limited capacity of working memory (2).

The traditional curriculum in Ankara School of Medicine has been restructured by taking into account the contemporary principles of medical education since 2002. Clinical reasoning has been defined as one of the essential competencies to be brought in during the restructured curriculum. Problem based learning is used to foster clinical reasoning in preclinical years in new curriculum.

The present study was undertaken to determine and compare the clinical reasoning skills of students from different levels of the restructured curriculum by using clinical reasoning problems (CRPs).

MATERIAL AND METHODS

The study has been designed as a cross-sectional survey. The dependent variable has been taken as the scores students receive from the CRPs. The independent variable was taken as the level of education.

Study group:

The study group composed of 245 year-3 and 137 year-5 students during 2006-2007 academic year. Year-6 students were excluded as there were no year-6 student attending the new curriculum. Although it was aimed to reach the whole group, only 150 (63.7%) year-3 and 98 (71%) year-5 students participated in the study.

Clinical reasoning problems

CRPs were originally developed by Groves et al. (3) to evaluate clinical reasoning process, not the accuracy of diagnosis³. For each clinical problem (CP) whose clinical accuracy and realistic quality were verified by re-

lated specialists, the students were required to determine the two most probable diagnoses and to list the most important clinical features, either positively or negatively related to their diagnosis. The first three stages of clinical reasoning; definition, explication of clinical information and hypothesis generation were aimed to be tested.

CRPs were composed of 10 clinical problems, developed according to systems, pathological processes and patient demographic characteristics to provide content validity. Each CP was designed to simulate several possible disease conditions (Appendix 1).

After translation into Turkish and pre-tested on 20 year-4 students, CRPs were applied to a group of non-specialist medical doctors (residents of Internal Medicine Department) in order to ensure validity of the reference standards to determine the level of clinical reasoning for a given society where the study would take place.

Content validity of CRPs in the study was ensured by domain specialists during both the development of reference standards and the assessment of CRPs. Given the CRPs, the significant statistically difference ($p < 0.001$) between the two groups at different levels of medical education was accepted as an evidence of "structural validity through group differences". The reliability coefficient of CRPs was calculated to be 0.76, using the Cronbach Alfa method.

Data analysis primarily relied on the comparison of scores obtained from the reference group and the study group. Participation was on a voluntary basis. The study group, year-3 and year-5 students, were asked to solve the problems personally, without using any reference book.

The written answers of the whole study group ($n=254$) to the CRPs, consisting of 10 CPs were graded by the principal investigator using the "Assessment and Grading Guide" constructed on the basis of the scores of

the reference group. For comparison of each CRP score according to year, t-test was used for independent groups. Mann-Whitney test was used for the cases not normally distributed. Chi-square test was used to determine whether the students who generated strong diagnosis differed according to year.

RESULTS

Total mean CRP score of the whole study group was found to be 159.69 ± 36.19 (median: 159.00, minimum and maximum: 62.00/235.00) and showed normal distribution. The maximum score for CRPs was 344 which was 46.4% of the possible maximum score (Table 1)

Total mean CRP score of year-3 students was found to be 145.0 ± 31.181 , and 183.0 ± 31.042 for year-5 students and the difference was statistically significant ($p < 0.001$) (Table 2). When scores of each CRP was compared according to years, scores of year-5 students were found to be higher than those of year-3 students: In eight out of 10 CRP (except for 5 and 7), the difference between CRP scores was statistically significant ($p < 0.05$) (Table 2).

Throughout the study, any diagnosis preferred by more than 50% of the reference group was considered as "strong diagnosis" and the diagnosis generated by the study group were graded accordingly. In seven CRPs (except for 4, 9 and 10), about the three fourths of the students generated at least one strong diagnose. In Table 3, percentage of strong diagnosis generation according to year is presented. Except for two CPs (1 and 7), percentage of strong diagnosis generation by year-5 students was higher than that of year-3 students and the difference was found to be statistically significant ($p = 0.000$).

Table 1: Mean CRP scores for the whole study group

CP , No:	Mean score \pm SD	Possible Maximum Score	% Maximum score
1	15.29 \pm 5.383	28	54.6
2	20.84 \pm 6.615	34	61.3
3	22.18 \pm 8.257	46	48.2
4	6.12 \pm 3.733	21	29.1
5	17.09 \pm 4.867	28	61.0
6	16.97 \pm 5.846	34	49.9
7	17.98 \pm 6.993	36	54.5
8	17.04 \pm 8.012	39	46.1
9	9.70 \pm 6.150	30	32.3
10	16.48 \pm 7.076	48	34.3
Total	159.69 \pm 36.191	344	46.4

Table 2: Mean CRPs scores for each cohort

CP, No:	Possible Maximum Score	Year 3 (n=156)		Year 5 (n=98)		P
		Mean Score \pm SD	(%)*	Mean Score \pm SD	(%)*	
1	28	14.71 \pm 5.430	52.5	16.21 \pm 5.200	57.9	.014
2	34	19.65 \pm 6.691	57.8	22.72 \pm 6.061	66.8	.000
3	46	19.22 \pm 7.324	41.8	26.90 \pm 7.449	58.5	.000
4	21	5.04 \pm 3.237	24.0	7.84 \pm 3.841	37.3	.000
5	28	16.74 \pm 5.070	59.8	16.65 \pm 4.495	59.5	.200
6	34	15.73 \pm 5.169	46.3	18.95 \pm 6.327	55.7	.000
7	36	18.22 \pm 6.391	50.6	17.61 \pm 7.879	48.9	.523
8	39	14.35 \pm 7.525	36.8	21.32 \pm 6.844	57.7	.000
9	30	7.26 \pm 5.700	24.2	13.58 \pm 4.679	42.3	.000
10	48	14.09 \pm 6.168	29.4	20.29 \pm 6.781	42.3	.000
Total	344	145.0 \pm 31.181	42.2	183.0 \pm 31.042	53.2	.000

Table 3: Percentage of strong diagnosis generation according to cohorts

CRP, No:	Year	Strong Diagnosis %			X ²	p
		0	1	2		
1	3	7.1	73.1	19.9	.377	.801
	5	6.1	76.5	17.3		
2	3	10.3	67.7	32.1	43.506	.000
	5	3.1	22.4	74.5		
3	3	7.7	73.7	18.6	73.725	.000
	5	1.0	26.5	72.4		
4	3	95.5	4.5	0.0	52.773	.000
	5	59.2	39.8	1.0		
5	3	16.7	78.2	5.1	75.546	.000
	5	1.0	49.0	50.0		
6	3	6.4	52.6	41.0	15.483	.000
	5	3.1	30.6	66.3		
7	3	7.7	63.5	28.8	1.073	.585
	5	11.2	63.3	25.5		
8	3	41.7	50.6	7.7	64.517	.000
	5	8.2	44.9	46.9		
9	3	99.4	0.6	0.0	185.183	.000
	5	17.3	80.6	2.0		
10	3	79.5	20.5	0.0	53.324	.000
	5	34.7	61.2	4.1		

DISCUSSION

The present study was planned as a cross-sectional design. Cross-sectional design which provides data gathering from a larger group in a short time, was preferred since the study was the first to determine development of clinical reasoning in Ankara School of Medicine after curriculum restructuring based on the principles of contemporary medical education. Year-3 and year-5 students were selected as the former represented the end of the pre-clinical phase and the latter represented the end of the clinical phase of medical education. Although the number of the students participated the study did not limit the statistical methods

used (t test, nonparametric tests), generalization of the results to the whole population of the study can be taken as a limitation.

The total maximum score percentage of the study group which was found to

be 46.4%, is in accordance with those of Groves et al. (3). The statistically significant difference between the total mean scores of year-3 and year-5 students supports the fact that clinical reasoning process is not independent of knowledge, and gradually improves by knowledge accumulation and experience (4). From another point of view, this statistical significance can be evaluated as an indicator of the discriminating power of CRPs. When individually compared, year-5 students scored higher than year-3 for eight of the problems. The

most possible explanation of the insignificance between the two cohorts

for the remaining two problems (CP No: 5 & 7) could be that year 3 students have studied similar cases during their PBL activities. When CPs were ranked based on % individual scores, three of the CPs (No: 4, 9, 10) for which the student performances were lower, can be defined to be difficult cases. More important was that, difficulty was similar for both cohorts.

Hypothesis generation is very important for clinical reasoning performance. "Strong diagnosis" generation in the present study has been taken as a simulation of hypothesis generation of clinical reasoning. In a study by Allen et al. (5), it was shown that the skill of using and indexing relevant evidence of both medical doctors and students, was a function of early generation of the right hypothesis (5). But, after all, hypothesis/diagnosis generation is a function of previous experience and knowledge (2). In the present study, except for 3 CPs No: 4, 9, 10), the three difficult cases for both of the cohorts, about three fourths of the students have generated at least one strong diagnosis. For the three difficult cases, it can be argued that contribution of hypothetical mistakes to clinical reasoning performance increases depending on the difficulty of the case (1). On the other hand, two CPs (No: 1 & 7) can be defined as relatively easy problems; no significant difference in strong diagnosis generation was observed

between the cohorts with over 50% performance.

Percentage of strong diagnosis generation of year-5 students was significantly higher than that of year-3 students ($p < 0.001$), except for two CPs, is again parallel in line with the finding that experienced learners/physicians generate better hypothesis than novices (6) and gaining experience decreases mistakes in hypothesis generation(1). It has been stated by Nendaz et al. (7) that younger doctors collect less relevant information and diagnose in a less relevant way and doctors have difficulty in relating their knowledge to clinical cases they encounter since they lack either experience in such a case or basic knowledge. They mostly generate a series of possible diagnosis for a given case and they have difficulty in prioritizing such a long list (8).

In medical education, problem based learning during pre-clinical period,

supports development of clinical reasoning and provides a basis for development of reflective questioning skills and contribution to sample (case) storage (9). Both groups included in the survey have encountered a total of 48 problem-based learning scenarios during the first three years of their medical education, 16 for each year. Except for one CP (No: 4), year-3 students have encountered diseases included in the possible diagnosis categories for all cases in at least one problem based learning scenario. And, the performance of year-3 students to generate at least one strong diagnosis is over 50% in seven out of ten cases and reaches the performance of year 5 students in two of the cases. These findings support Eshach and Bitterman's (10) suggestions that problem based learning enables students to store information in their mind as substantial index items, defining both patient stories and disease-related rules.

CONCLUSION

Because clinical reasoning is one of the essential competencies of medical education and monitoring and assessing its development has gained great importance.

In the present study, it was shown that CRPs had a discriminating power in clinical reasoning performances of medical students at different levels, thus can be used for the assessment of clinical reasoning, as a reliable and valid method. Clinical cases and reference standards are of critical importance. Comparative studies should be done for reference standards obtained from different groups (non-specialists, specialists or a mixed group).

The present study was conducted as a cross sectional survey and it is advisable to conduct a longitudinal research to determine every level of improvement throughout medical education.

REFERENCES

1. Groves M, O'Rourke P, Alexander H. Clinical Reasoning: The Relative Contribution of Identification, Interpretation and Hypothesis Errors to Misdiagnosis. *Medical Teacher* 2003; 25:621-625.
2. Charlin B, Tardif J, Boshuizen HPA. Scripts and medical diagnostic knowledge: Theory and applications for clinical reasoning instruction and research. *Academic Medicine* 2000; 75: 182-190.
3. Groves M, Scott I, Alexander H. Assessing Clinical Reasoning: A Method to Monitor Its Development in a PBL Curriculum. *Medical Teacher* 2002; 24:507-515.
4. Newble D, Norman G and van der Vleuten C. Assessing clinical reasoning. In: Higgs J, Jones M. eds. *Clinical Reasoning in the Health Professions*. 2nd ed. Edinburgh: Butterworth-Heinemann; 2000. p.156-165.
5. Allen VG, Arocha JF, Patel VL. Evaluating evidence against diagnostic hypotheses in clinical decision making by students, residents and physicians. *International Journal of Medical Informatics* 1998; 51:91-105.
6. Thomas RE. Problem-based learning: measurable outcomes. *Medical Education* 1997; 31:320-329.
7. Nendaz MR, Raetz MA Junod AF, Vu NV. Teaching Diagnostic Skills: Clinical Vignettes or Chief Complaints?, *Advances in Health Sciences Education* 2000;5:3-10.
8. Bowen JL. Educational strategies to promote Clinical Diagnostic Reasoning. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355:2217-2225.
9. Maudsley G, Strivens EJ. 'Science', 'critical thinking' and 'competence' for Tomorrow's Doctors. A review of terms and concepts. *Medical Education* 2000; 34:53-60.
10. Eshach H, Bitterman H. From Case-based Reasoning to Problem-based Learning. *Academic Medicine* 2003; 78:491-496.

Appendix 1

CLINICAL PROBLEM

MA is a 55 year old architect who presents for a check-up. He has noticed that he becomes breathless easily, even after mild exercise. He also mentions that, while he has had a bit of a morning cough for the last few years, it seems to have been more severe and frequent in the last 3 or 4 months. He is also finding that he has to go to the toilet several times during the night.

MA is a regular although infrequent patient of your practice. He does not smoke, and drinks moderately. He has always been a bit overweight, but has lost weight since you last saw him. He has a history of high blood pressure for which he takes captopril. During a period of unemployment 10 years ago, he developed insomnia which still bothers him occasionally. Other medical history includes successful repair of an inguinal hernia when he was 18 and a bout of whooping cough 2 years ago.

On examination, MA's BP is 150/90; his respiratory rate is 20/min with widespread expiratory wheezing, his heart rate is 90 bpm with a mildly displaced apex beat. You note palmar erythema

- 1 What do you think is the most likely diagnosis in this patient?
- 2 Please list the features of the case which you consider support your diagnosis and also those which oppose it, giving an appropriate sign [positive (+) or negative (-)] and weighting to each.

Feature	Supports (+) or Opposes (-)	Weighting 1: slightly relevant 2: somewhat relevant 3: very relevant

1. What is the most possible diagnosis? _____
2. List the Case cues positively supporting or negatively countering the possible diagnosis and score them in between 1-3.

Case Cue	(+) supports (-) counters	Scoring 1: mildly supports/counters 2: moderately supports/counters 3: highly supports/counters

3. What will be your alternative diagnosis if your first possible diagnosis comes out to be wrong? -----
4. List the Case cues positively supporting or negatively countering this diagnosis and score them in between 1-3.

Case Cue	(+) supports (-) counters	Scoring 1: mildly supports/counters 2: moderately supports/counters 3: highly supports/counters

Foodborne Group-G Streptococcal Pharyngitis Outbreak Among Hospital

Hastane Personelinde Ortaya Çıkan Gıda Kaynaklı Bir G Grubu Streptokok Farenjiti Salgını

Nihal Karabiber¹, Zeynep Ceren Karahan², Ebru Aykut Arca³, Alper Tekeli⁴

¹Training and Research Hospital, Turkey

²Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology

³Training and Research Hospital, Turkey

⁴Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology

In January, 2004 an explosive epidemic of pharyngitis occurred among the staff working at Intensive Care Units and Operation Rooms of Türkiye Yüksek İhtisas Teaching Hospital. The symptoms were indistinguishable from those of group A streptococcal pharyngitis. Sore throat and weakness were the prominent symptoms in (91% and 87%, of patients respectively). In a two-day period, throat cultures were taken from 377 personnel and 121 (32%) of them were found to be positive for group-G beta-hemolytic streptococci. The configuration of the epidemic curve suggested a common source of exposure. Respiratory spread of streptococci in such a rapid fashion would be unlikely. Sixteen of the 121 positive throat cultures were obtained from the staff of the catering firm which provided the food services for the hospital staff. Most of these catering firm personnel were serving the departments where the epidemic occurred. With these data, the outbreak was considered to be foodborne. PFGE analysis of randomly selected 40 (including the 16 strains isolated from the catering firm personnel) strains showed only one digestion pattern. Prompt treatment with penicillin was given to all the sick personnel and a 9-day religious holiday approaching consequently terminated the outbreak. Control cultures were negative for all the subjects.

Key Words: *Group G Streptococci, outbreak, PFGE*

Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Kliniklerinde ve Ameliyathanelerinde çalışan personel arasında Ocak 2004'de bir farenjit salgını gelişmiştir. Hastaların semptomları A grubu streptokok farenjiti bulgularıyla örtüşmekte olup, hastaların %91'inde boğaz ağrısı, %87'sinde ise genel halsizlik izlenmiştir. İki gün içerisinde 377 personelden boğaz kültürü alınmış, bu hastaların 121'inin (%32) kültüründe G-grubu beta hemolitik streptokok üremiştir. Salgın eğrisi incelendiğinde, streptokokların solunum yolu ile bu şekilde hızla yayılması mümkün olmadığı, bu hastaların aynı enfeksiyon kaynağına maruz kaldıkları düşünülmüştür. 121 pozitif kültür örneğinin 16'sının, salgının ortaya çıktığı kliniklere hastane personeli yemeklerini dağıtan yemek firması elemanlarına ait olduğunun anlaşılması üzerine, salgının gıda kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Yemek firması personelinin izole edilen 16 örnek dahil olmak üzere, rastgele seçilen 40 örneğin PFGE analizi sonuçları, tek bir kesim paternini ortaya koymuştur. Tüm hastalanan personele penisilin tedavisi başlanmış, salgını takiben başlayan dokuz günlük bayram tatili esnasında salgın sona ermiş, kontrol kültürlerinde üreme gözlenmemiştir.

Anahtar Sözcükler: *G grubu streptokok, salgın, PFGE*

Foodborne outbreak of streptococcal pharyngitis is relatively rarely reported. While group-A streptococci (GAS) are the main causative agents of such outbreaks (1-6), a few epidemics caused by group-G streptococci (GGS) have been published (7-9). Here we describe a foodborne outbreak of group-G streptococcal pharyngitis occurred among the staff of a teaching hospital in Ankara.

METHODS

The first day of the outbreak:

On 29th January 2004, 111 hospital personnel attended to the microbiology laboratory with complaints of pharyngitis and had their throat culture obtained. The most striking symptoms were intensive weakness and sore throat with difficulty in swallowing. Most of these personnel were working in the cardiovascular surgery intensive care

Received : 20.03..2012 • Accepted: 29.05.2012

Corresponding author

Doç. Dr. Zeynep Ceren Karahan
Ankara University, Faculty of Medicine, Department of
Medical Microbiology Morphology Building 3rd Flor
Medic/ANKARA
Tel: 595 81 77
E-mail: ckarahan@medicine.ankara.edu.tr

unit (CVS-ICU), gastrointestinal surgery intensive care unit (GIS-ICU) and their operation theatres, catheter laboratory and anesthesia and reanimation clinic.

The second day of the outbreak:

On 30th January 2004, beta-hemolytic streptococci (BHS) were isolated from 65 of 111 (59%) personnel whose throat cultures were obtained on the first day. Except for one isolate obtained from a person working for the catering firm, all of the isolates, except one, were L-pyrrolidonyl- β -naphthylamide (PYR)-negative.

Isolation of BHS in such a high rate in one day suggested that there might be an outbreak. After realizing that three of the 65 throat culture-positive personnel were among the waiters serving at the departments where the outbreak occurred and the fact that those staff were from the catering firm which provided all the food services for the hospital, we thought that the outbreak might have been foodborne.

On the same day, an additional 219 health care workers (i.e. doctors, nurses, and technicians) attended to the microbiology laboratory for throat culture. At the same time, 47 staff (waiters, cooks etc.) working for the catering firm were screened for any lesions on their hands, and their throat cultures were obtained. Prompt treatment with penicillin was given to all the symptomatic personnel (both working at the hospital and the catering firm). As the incubation period for this type of outbreak was generally considered to be about two days (1, 2, 6), the menu of January 27 was examined and seen that roast, puree (mashed potatoes) and cream chocolate were served for hospital staff that day. Considering that some previous streptococcal pharyngitis outbreaks had occurred by milk consumption (1), we attempted to learn where the catering firm supplied their milk and milk products from. We interviewed with the manager of the dairy product plant

the catering firm was dealing with and planned to obtain screening throat cultures from their staff.

In order to prepare a case definition chart, a questionnaire form was prepared and all the personnel affected from the outbreak were asked to fill it out.

The third day of the outbreak:

On 31st January 2004, BHS were isolated from 45 of 219 (21%) health care personnel and from 14 of 47 (30%) catering firm personnel whose cultures were obtained the day before. Two of the health care personnel isolates were PYR-positive, the rest were again PYR-negative.

All of the 124 BHS strains isolated in these two days were tested for bacitracin (BA) and trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMZ) susceptibilities. Group antisera for streptococci were ordered in order to define the groups of the isolates.

All the strains were subcultured and cryopreserved for definite group typing, antibiotic susceptibility testing, and future genotyping due to a 9-day religious holiday approaching the day after.

Follow up cultures were obtained one week after the end of antibiotic treatment.

PFGE genotyping

PFGE typing of the outbreak strains was performed at the Microbiology and Clinical Microbiology Department of Ankara University Faculty of Medicine in January, 2006. DNA was extracted from the subcultures made from the stock cultures of 41 randomly selected strains of GGS. Special attention was given for including at least one representative isolate obtained from each division participating in the outbreak. *Sma*I digestion of the DNA samples was performed according to the method described by Bert *et al.* (10). Fragments were separated at 200 V (6 V/cm) with CHEF DR II apparatus (Bio-

Rad Laboratories, Hercules, USA) with pulse times 5 to 15 s for 12 hours and 1 to 45 s for 12 hours at 14°C. Lambda ladder N0340S (New England Biolabs – Hertfordshire, UK) was used as molecular size marker. After electrophoresis, the gel was stained with ethidium bromide for 20 minutes and was washed with distilled water and photographed under UV light. Interpretation of the grouped PFGE patterns was performed according to the guidelines of Tenover *et al.* (11).

RESULTS

A total of 377 throat cultures were evaluated in a two-day period and 124 BHS strains were isolated. Presumptive identification with the PYR test, and bacitracin and trimethoprim/sulfamethoxazole disk diffusion tests showed that 3 strains were GAS, while 121 strains were non group-A. In definite grouping by Streptococcus Grouping Kit (Avipath-Strep, OMEGA), these 121 strains were found to be GGS and 3 strains were GAS. One of the GAS strains was isolated from a catering personnel on the first day while the other two were isolated from health care personnel on the second day. During the outbreak, 16 of the GGS were isolated from 50 catering firm personnel (32 %). Throat cultures obtained from dairy product plant personnel were all negative for GAS or GGS. All the BHS were found to be sensitive to penicillin G and erythromycin by agar disc diffusion method. Culture positive hospital staff and their departments are shown in table 1.

*Sma*I digestion and PFGE analysis of randomly selected 41 strains yielded 10 bands ranging from 30–750 kb (Figure 1). All of the 41 isolates grouped in one major pulsotype according to the criteria of Tenover *et al.* (11). Clonal analysis of the strains was performed by using Gene Directory software, and a similarity coefficient of >80 was found among the strains. All the isolates showed an epidemiological link which was the

representative of an outbreak with minimal genetic diversity.

The questions in the questionnaire form were answered by 141 affected people. Of these 141, 64 were GGS positive, 19 had normal throat flora.

Fifty eight personnel hadn't had their throat culture done. The frequency of symptoms according to the answers given by 64 GGS positive people are shown in table 2. Sore throat and weakness were the prominent

symptoms, with 91 % and 87 % in frequencies, respectively.

During the outbreak, 121 GGS were isolated from 377 throat cultures in two days (32 %). Before this outbreak, GGS hadn't been isolated from anyone working at the hospital.

Table 1. Departments of GGS positive personel

Department	The first day		The second day	
	n	%	n	%
CVS ICU*	39	60	19(2)	32
GIS ICU**	19	29	7	12
Catering Firm	3(1)	5	14	24
Cardiology ICU	0	0	6	10
Catheter Laboratory	2	3	5	8
Other	2	3	8	14
Total	65	100	59	100

*Cardiovascular Surgery Intensive Care Unit

**Gastrointestinal Surgery Intensive Care Unit
(Numbers in bracelets belong to GAS isolates)

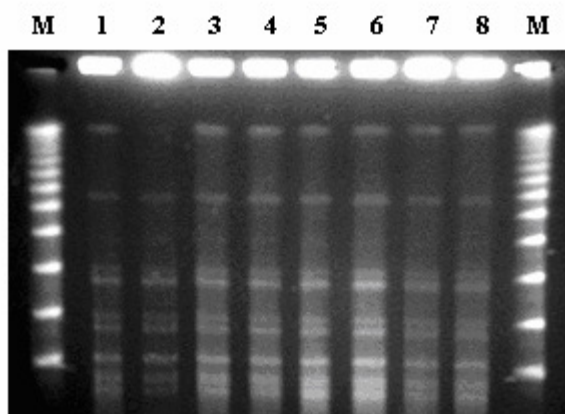


Fig 1. PFGE patterns of *Smal* digests of group G isolates.
M: Lambda ladder. Lanes 2-9: PFGE patterns of selected isolates

Table 2. The frequency of symptoms according to answers given to the questionnaire of 64 GGS positive personel

Symptoms	n	%
Sore throat	58	91
Weakness	56	87
Difficulty in swallowing	51	80
Fever	42	66
Chilling	39	61
Nauseae	19	30
Cough	16	25
Abdominal pain	9	14
Vomiting	7	11
Joint pain	2	3
Muscle pain	1	1.5

Prompt treatment with penicillin to all culture-positive personnel and the 9-day religious holiday approaching consequently terminated the outbreak. All the follow-up throat cultures of the affected personnel were negative for GGS.

DISCUSSION

The outbreak reported here is the first from Turkey caused by GGS. No food could be incriminated for transmission but 16 culture positive catering firm personnel and the explosive beginning suggested that it might have been foodborne.

In this hospital, a catering firm provides all the food services. There is a main dining room in which 900 hospital personnel have their lunch. In other smaller dining rooms belonging to the departments of CVS ICU, GIS ICU, Catheter Laboratory, Cardiology ICU, Radiology and Dialysis; 150, 120, 55, 35, 35 and 20 personnel have their meal, respectively. The outbreak begun explosively among the hospital personnel who had their meal at the dining rooms in the CVS ICU and GIS ICU (58 and 26 personnel, respectively) departments.

The fact that 30% of the catering firm personnel were positive for GGS on their throats and that the most health care personnel affected from the outbreak had their meal at the dining rooms where those firm staff were working and the high attack rate in a short time suggested that this outbreak might have been foodborne.

Strayker *et al.* (9) reported a group-G streptococcal pharyngitis outbreak occurred among the people who

attended a convention held in a Florida hotel in June 21-24, 1979. Seventy-two (31 %) of 231 interviewed conventioners were ill. GGS were isolated from the throats of 10 (63 %) of 16 people with pharyngitis. All people who attended the luncheon and got sick had had a chicken salad served at the luncheon. In this outbreak, five cooks helped to prepare the luncheon foods, one of whom who had prepared the main portion of the chicken salad served at the June 22 luncheon, had an onset of pharyngitis on June 23 and her throat culture yielded GGS. Streptococci were not isolated from the culture of the chicken salad; however the culture plates were overgrown with a variety of organisms. How the chicken salad might have become contaminated with GGS was unclear. The authors concluded that a respiratory carrier could have inoculated the food by sneezing and expelling streptococci in droplets or by touching the food with hands contaminated by respiratory secretions (9).

In another group-G streptococcal pharyngitis outbreak occurred in a college in the USA egg salad was the incriminated food, and the same organism had been isolated from a food handler's pharynx at the peak of the epidemic. This food handler assisted shelling the eggs and mixing the salad. In both foodborne outbreaks, the causative agent couldn't have been isolated from the food, but had been supported by epidemiological data (8).

Cohen *et al.* (7) had reported another group-G streptococcal foodborne outbreak in an Israeli Military Base. Thirty-two (84 %) of the throat cultures taken from 37 patients yielded GGS and 6 of the 28 foodhandlers had positive cultures of the same group. The organism was also isolated from one food sample (7).

The common properties of foodborne streptococcal pharyngitis are explosive beginning, abrupt onset of clinical symptoms, a two-day incubation period and the configuration of the epidemiologic curve (1, 3, 4, 8, 9). In our outbreak it was impossible to determine the incubation period because there was no person or no food incriminated definitely. However, it was similar with the other outbreaks caused by GGS as of explosive occurrence, course, clinical symptoms and response to treatment of penicillin (7-9).

It is well known that patients with acute streptococcal pharyngitis harbour extensive amount of causative agents in their throats and noses (10). Cooks and waiters who yielded GGS in their throat culture during the outbreak might have contaminated the foods by their respiratory secretions or droplets.

The configuration of the epidemic curve suggested a common source of exposure. Since respiratory spread of streptococci in such a rapid fashion would be highly unlikely and that 16 of 121 positive throat cultures were from the staff of the catering firm which provided all the food services for the hospital, and that most of them were working at the departments in which the outbreak occurred, we considered that the outbreak might have been foodborne. The symptoms of group-G streptococcal pharyngitis were indistinguishable from those of GAS pharyngitis in this outbreak. Sore throat and weakness were the prominent symptoms.

In the outbreak presented here many culture positive cooks and waiters were ill just before or during the explosion of the outbreak. There probably may have been only one ill person (probably cook) who then transmitted the infection to other cooks and waiters. It is possible that

more than one GGS positive person contaminated the foods.

There was 19 symptomatic personnel whose throat cultures yielded normal flora during this outbreak, who were considered to be of viral etiology.

In this outbreak the rate of secondary transmission could not be determined because of the nine-day holiday approaching right after the outbreak. All the culture-positive patients were given penicillin and all of them healed completely. No streptococcal sequelae developed among the personnel affected from the outbreak, a result also noted in a description of another group-G streptococcal pharyngitis outbreak (8).

There is only one reported foodborne streptococcal outbreak from Turkey occurred in 1988. In this outbreak, explosive pharyngitis epidemics due to GAS occurred among the staff of an institution in Ankara, following a lunch. Epidemiological investigation indicated that the outbreak might have been foodborne. Although causative organism hasn't been isolated from any food, a salad prepared with bean and boiled egg was considered as the vehicle of transmission. GAS were isolated from the throats of 37 (63.8%) of 58 persons with pharyngitis at that outbreak (6).

As far as we know, this is the only group-G streptococcal pharyngitis outbreak reported from Turkey. Although we could not obtain any food samples, the explosive nature of the outbreak and identification of possible sources for infection made us consider this outbreak to be foodborne. Our purpose was to evaluate the clinical symptoms and other characteristics of the outbreak, and share our experiences of this rare kind of outbreak with professional colleagues.

REFERENCES

1. Levy M, Johnson CG, Kraa E. Tonsillo-pharyngitis caused by food-borne group A streptococcus: A prison based outbreak. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 175-182.
2. Semesh E, Fischel T, Goldstein N, Aklan M, Livneh A. An outbreak of food-borne streptococcal throat infection. *Isr. J. Med. Sci.* 1994; 30: 275-278.
3. Claesson BEB, Svenson NG, Goddhardsson L, Garden B. A foodborne outbreak of group A streptococcal disease at a birthday party. *Scand. J. Infect. Dis.* 1992; 24: 577-586.
4. Ulutan F, Kurtar K, Senol E, Sultan N. A food-borne outbreak of group A streptococcal pharyngitis. *Mikrobiol. Bult.* 1989; 23: 302-311.
5. Ryder RW, Lawrence DN, Nitzkin JL, Feely JC, Merson MH. An evaluation of penicilin during an outbreak of foodborne streptococcal pharyngitis. *Am. J. Epidemiol.* 1977; 106: 139-144.
6. McCormick JB, Hayes P, Feldman R. Epidemic streptococcal sore throat following a community picnic. *JAMA* 1976; 236: 1039-1041.
7. Cohen D, Ferne M, Rouach T, Bergner-Rabinowitz S. Food-borne outbreak of group G streptococcal sore throat in an Israeli Military Base. *Epidemiol. Infect.* 1987; 99: 249-255.
8. Hill HR, Caldwell GG, Wilson E, Hager D, Zimmerman R. Epidemic of pharyngitis due to streptococci of Lancefield group G. *Lancet* 1969; 2: 371-374.
9. Strayker WS, Fraser DW, Facklam RR. Foodborne outbreak of group G streptococcal pharyngitis. *Am. J. Epidemiol.* 1992; 116: 533-540.
10. Bert F, Branger C, Zechovsky NL. Pulsed-Field Gel Electrophoresis is more discriminating than multilocus enzyme electrophoresis and random amplified polymorphic DNA analysis for typing pyogenic streptococci. *Curr. Microbiol.* 1997; 34: 226-229.
11. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed field gel electrophoresis criteria for bacterial strain typing. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33: 2233-2239.

Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi

Intravenous Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke

Mine Hayriye Sorgun, Canan Togay Işıkkay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Amaç: Trombolitik tedavinin amacı akut iskemik inmede rekanalizasyonu sağlayarak penumbreyi kurtarmaktır. Bu çalışmanın amacı bizim intravenöz trombolitik tedavi uyguladığımız hastalarımızda tedavinin etkinliğini ve komplikasyon oranlarını değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Semptomların başlamasından itibaren ilk 4.5 saatte başvuran ve intravenöz trombolitik tedavi alan 32 hastayı retrospektif olarak inceledik. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ulusal Sağlık Enstitüsü Strok Skalası (NIHSS) ve modifiye Rankin Skalası skorları (mRS) değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi öncesi, tedavi sonrası 24. saatte, 7. günde ve üçüncü aydaki NIHSS ortalamaları sırası ile 15 ± 6 (4-32), 10 ± 6 (0-21), 8 ± 6 (0-19) ve 8 ± 7 (0-30) idi. Tedavi sonrası 24. saatteki ve 3. aydaki mRS ortalaması ise 4 ± 1 (2-5) ve 3 ± 2 (0-5) olarak izlenmiştir. NIHSS karşılaştırıldığında tedavi alan grupta anlamlı düzelme tespit edildi ($p=0.001$). Tedavi sonrası 5 (%15.6) hastada intrakraniyal kanama tespit edildi. Yalnızca bir (%3.1) hastada ölümcül kanama oldu.

Yorum: İlk 4.5 saatte akut iskemik inme ile başvuran uygun hastalarda intravenöz trombolitik tedavi uygulaması kolay ve etkili bir yöntemdir. İnme bir halk sağlığı sorunudur ve bu tedavi ile bağımsız olarak yaşamını sürdüren hasta sayısını arttırabiliriz.

Anahtar Sözcükler: *İskemik inme, intravenöz trombolitik tedavi, NIHSS, mRS*

Objective: The aim of thrombolytic treatment is to save penumbra by recanalization in acute ischemic stroke. The aim of this study was to review the efficacy and complications of intravenous thrombolytic treatment in our patients with acute ischemic stroke.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the clinical data of 32 patients with ischemic stroke who received intravenous thrombolytic treatment within 4.5 hours. The neurological deficits were graded using The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin scale (mRS) before and after the treatment.

Results: The mean scores of NIHSS before the treatment and 24 hours, 7 days and 3 months after the treatment were 15 ± 6 (4-32), 10 ± 6 (0-21), 8 ± 6 (0-19) and 8 ± 7 (0-30), respectively. The mean scores of mRS 24 hours and 3 months after the treatment were 4 ± 1 (2-5) and 3 ± 2 (0-5), respectively. NIHSS scores showed significant recovery after treatment ($p=0.001$). Five patients (15.6%) had intracranial hemorrhage, but only one patient (3.1%) had fatal hemorrhage.

Conclusions: Intravenous thrombolytic therapy is a reliable and feasible treatment in selected patients who have acute ischemic stroke in the last 4.5 hours. Stroke is a public health concern and this treatment increases the number of independent patients.

Key Words: *Ischemic stroke, intravenous thrombolytic therapy, NIHSS, mRS*

Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 600.000 akut iskemik inme olgusu gelişmektedir (1). İnme, tüm dünyada bazı kaynaklara göre ikinci bazı kaynaklara göre de üçüncü sıklıkta gelen ölüm ve pek çok ülkede erişkinlerdeki ilk sırada gelen özürlülük nedenidir (1,2).

Beyindeki kan akımının 10 ml/100mg/dakika altında olduğu dokularda hücre nekrozu gelişir. Çevre dokuda ise 10-20 ml/100mg/dakika arasında akımın olduğu ve elektriksel

aktivitenin durduğu ama kalıcı doku hasarının henüz gelişmediği penumbra adı verilen alan bulunmaktadır (3). Trombolitik tedavinin amacı ise akut iskemik inmede reperfüzyonu sağlayarak penumbreyi kurtarmaktır (3).

Akut iskemik inmede ilk 4.5 saatte verilen rekombinant doku plazminojen aktivatörünün (rt-PA) yararı plasebo kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir (4-7). İlk yapılan çalışmalarda ilk 3 saatte intravenöz trombolitik tedavi uy-

Geliş Tarihi: 04.04.2012 • Kabul Tarihi: 14.06.2013
İletişim

Uzman Dr. Mine Hayriye Sorgun
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Nöroloji AD 11. Kat, Samanpazarı/Ankara
GSM: 0 (543) 890 09 34
E-posta: drmsorgun79@yahoo.com.tr

gularan hastalarda üç ayın sonunda bağımsız yaşayan hastaların sayısının tedavi uygulanmayan gruba göre anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (4-6). Ardından, The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) 3 çalışmasındaki veriler 3-4.5 saatler arasında verilen intravenöz trombolitik tedavinin, yararı azalmakla beraber hala etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir (7). Bu çalışmanın ardından Amerikan Heart Association (AHA) 2010 kılavuzunda intravenöz trombolitik tedavinin verilme süresi ilk 4.5 saat olarak önerilmiştir (8).

İlaç 1996'da Amerika'da, akut iskemik inmede kullanımı için The Food and Drug Administration (FDA) onayı alarak ruhsatlandırılmıştır (9). Avrupa ülkelerinde ise ilacın ruhsatlandırılması 2001 yılında olmuştur (10). Ülkemizde ise 2006'da ilk 3 saatte başvuran akut inmeli hastalarda kullanımı için Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmıştır.

Biz de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nde 2007 yılından beri ilk 3 saatte ve 2010 sonrasında ise ilk 4.5 saatte akut iskemik inme ile başvuran hastalarda, hasta veya hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alarak intravenöz trombolitik tedaviyi uyguluyoruz.

Bu çalışmada ilk 4.5 saatte başvuran ve intravenöz trombolitik tedavi uygulanan hastalarımızı retrospektif olarak değerlendirdik. Hastalarımızdaki tedavi etkinliğini ve kanama komplikasyon oranlarını diğer merkezlerin sonuçlarıyla karşılaştırdık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Haziran 2007–Mart 2012 tarihleri arasında kliniğimizde akut iskemik inme tanısı ile intravenöz trombolitik tedavi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Semptomların başlamasından itibaren ilk 4.5 saatte başvuran ve tedavi almayı kabul eden toplam 32 hasta bulunmaktadır.

Hastaların nörolojik kayıpları, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü Strok Skalasına (NIHSS) ve özürsüzlük durumları modifiye Rankin skalasına (mRS) göre ölçülmüştür

(11). İntraserebral hematoma öyküsü varsa, subaraknoid kanama düşündürülen bulgular var ise, inmenin başlangıç zamanı belli değil ise, hızla düzelen nörolojik bulgular var ise, NIHSS skoru 4'ün altında ve 25'in üzerindeyse, tedaviye rağmen sistolik kan basıncı 185 mmHg veya diastolik kan basıncı 110 mmHg'nın üstünde ise, son 3 ay içinde inme veya ağır kafa travması öyküsü varsa, son 14 gün içinde major cerrahi girişim, son 21 günde gastrointestinal veya genitouriner sistem kanaması, son 7 gün içinde erişilemez yerde vasküler girişim varsa, kan şekeri 400 mg/dl'den fazla veya 50 mg/dl'den düşük ise, trombosit sayısı 100.000/mm³'den azsa, INR 1.3'den yüksekse, aPTT değeri normalin 1.5 katı üstünde ise ve çekilen acil bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) kanama veya kitle etkisi var ise hastalara intravenöz trombolitik tedavi uygulanmamıştır. Başlangıç saati belli olan, NIHSS'a göre ölçülebilir defisiti olan ve BBT'sinde kanama olmayan hastalara, hasta veya hasta yakından bilgilendirilmiş olur formu onayı alındıktan sonra intravenöz trombolitik tedavi 0.9mg/kg dozunda uygulanmıştır. Tedavinin %10'u bolus olarak ve sonra geri kalan kısmı bir saat içinde infüzyon şeklinde verilmiştir. Bu tedavinin dozları, tedaviye alınma ve dışlanma kriterleri NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group), ECASS I-II (The European Cooperative Acute Stroke Study), ATLANTIS A-B (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) ve STARS (The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke Study) çalışmalarına göre düzenlenmiştir (4,7,12-14). Tedavi öncesinde hastaların tam kan, INR ve kan glukozu değerlerine bakılmıştır. Nazogastrik tüp ve gerekli ise idrar sondası tedavi başlanmadan önce veya tedavinin bitiminden 24 saat sonra hastalara takılmıştır. Tedavi sonrasında ilk 2 saat 15 dakikada bir, sonraki ilk 6 saat yarım saatte bir, ardından 24. saate kadar saatte bir kan basıncı ölçülmüştür. Hastaların kliniği kötüleşince (baş ağrısı, bilinç

bozukluğu, nörolojik bulgulara kötüleşme veya kan basıncında ani yükselme gibi durumlar) hemen ya da her şey yolunda giderse 24. saatte kontrol BBT'leri çekilmiştir.

Hastaların inme geçirdikleri tarih, kronik hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçları, semptom başlangıç zamanı, hastaneye başvuru zamanı ve tedavi başlama zamanı, tedavi öncesi, tedavi sonrası 24. saatte, 7. günde ve 3. aydaki NIHSS ve tedavi öncesi, 24. saatteki ve 3. aydaki mRS, tedavi öncesi ve 24 saat sonra çekilen BBT sonuçları kaydedilmiştir. Eğer hastalara tedavi öncesi difüzyon Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) yapıldı ise bu bilgiler de kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada grup oranlarının karşılaştırılmasında "Chi-Square", ortalamaların karşılaştırılmasında "Paired-Samples t testi" kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 versiyonu kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 32 akut iskemik inme hastası alınmıştır. Hastaların 15'i kadın (%46.9), 17'si (%53.1) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 68±9 (52-87) idi. Hastaların semptom başlangıcından hastaneye başvurmaları arasında geçen ortalama süre, semptom başlangıcından tedavi başlanana kadar geçen ortalama süre ve hastaneye başvurusundan tedavi başlanana kadar geçen ortalama süre sırası ile 70±35 (0-165) dk, 155±33 (90-110) dk ve 85±37 (15-165) idi (Tablo 1).

Tablo 1. İnme hastalarının demografik özellikleri

	İnme n=32 hasta
Yaş, yıl, Ortalama±SD	68±9
Cinsiyet, n(%)	
Kadın	15(46.9)
Erkek	17(53.1)
Semptom-kapı zamanı n, dk, Ortalama±SD (Min-Max)	70±35 (0-165)
Semptom-tedavi zamanı n, dk, Ortalama±SD (Min-Max)	155±33 (90-110)
Kapı-tedavi zamanı n, dk, Ortalama±SD (Min-Max)	85±37 (15-165)

SD; Standart Deviasyon

Beş hastada protokol ihlali yapılmıştır. Birinde kılavuzda önerilen NIHSS skorundan daha yüksek skoru olan bir hastaya tedavi verilmiştir. Diğer iki hastada daha sonradan malignite olduğu öğrenilmiştir. Bir hastada serviks kanseri nedeni ile vajinal kanama olduğu tedavi verilirken öğrenilmiştir ve tedavi 40. dakikada kesilmiştir. Bir hastada ise sonrasında intra-arteriyel rt-PA verilmesi planlandığı için intravenöz rt-PA 0.6mg/kg'dan 40 dakika uygulanmıştır.

Tablo 2'de intravenöz trombolitik tedavi öncesi ve sonrası NIHSS ve mRS sonuçları verilmiştir. Tedavi öncesi, tedavi sonrası 24. saatte, 7. günde ve 3. aydaki NIHSS ortalamaları sırası ile 15 ± 6 (4-32), 10 ± 6 (0-21), 8 ± 6 (0-19) ve 8 ± 7 (0-30) idi. Semptomlar başlamadan önceki mRS ortalaması 0 ± 0 (0-1) idi. Tedavi sonrası 24. saatteki ve 3. aydaki mRS ortalaması ise 4 ± 1 (2-5) ve 3 ± 2 (0-5) olarak bulunmuştur.

Tablo 2. İnme hastalarının intravenöz trombolitik tedavi öncesi ve sonrası NIHSS ve mRS sonuçları

	İnme n=32 hasta
NIHSS	
n, dk, Ortalama±SD, (Min-Max)	
Tedavi öncesi	15 ± 6 (4-32)
Tedavi sonrası	
24.saat	10 ± 6 (0-21)
7.gün	8 ± 6 (0-19)
3. ay	8 ± 7 (0-30)
Premorbid mRS	
n, dk, Ortalama±SD (Min-Max)	0 ± 0 (0-1)
mRS	
n, dk, Ortalama±SD (Min-Max)	
24.saat	4 ± 1 (2-5)
3. ay	3 ± 2 (0-5)

SD; Standart Deviasyon

Hastaların tedavi öncesindeki ve 24. saatteki NIHSS skorları karşılaştırıldığında tedavi alan grupta anlamlı düzelme tespit edildi ($p=0.001$).

Hastalarımızın 7 (%21.9)'sine ilk 120 dakikada, 22 (%68.8)'sine 120 ile 180 dakikalar arasında ve 3 (%9.9)'üne

180 ile 270 dakikalar arasında tedavi verilmiştir. İlk 180 dakikada tedavi verilen hastalarda 24. saatteki NIHSS skorundaki düzelme, 180-270 dakika arasında tedavi verilen hastalara göre anlamlı olarak fazladır ($p=0,015$).

Yirmi dört hastanın 3. aydaki mRS'larına ulaşıldı. İncelendiğinde 0 olan 2, 1 olan 4, 2 olan 4, 3 olan 2, 4 olan 2, 5 olan 4 ve 6 olan 6 hasta vardı. Yani bağımsızlığını sürdürebilen 10 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların 9'una 120 ile 180 dakikalar arasında tedavi verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. Aydaki mRS

3. aydaki mRS	Tedavi öncesi mRS, n(%)				
	2	3	4	5	Toplam
0	0(0)	1(50)	0(0)	1(50)	2
1	0(0)	0(0)	2(50)	2(50)	4
2	0(0)	1(25)	1(25)	2(50)	4
3	0(0)	0(0)	1(50)	1(50)	2
4	0(0)	0(0)	0(0)	2(100)	2
5	0(0)	0(0)	0(0)	4(100)	4
6	1(16.7)	0(0)	1(16.7)	4(66.7)	6

mRS: modifiye Rankin skalası

Hastaların hepsinin tedavi öncesinde acil BBT'leri çekilmiştir. Sadece 3 hastanın BBT sonrası difüzyon MRG'si bulunmaktadır. Hastaların hepsinin 24 saat sonraki beyin BT'leri vardır.

Tedavi sonrası 5 (%15.6) hastada intrakraniyal kanama tespit edilmiştir. Yalnızca 1 (%3.1) hastada ölümcül kanama olmuştur. Diğer 4 hastada ise asemptomatik intrakraniyal kanama olmuştur ve 24. saatteki kontrol BBT'sinde tespit edilmiştir.

Bu hastalardan 6'sı takipte kaybedilmiştir. Bir tanesi trombolitik tedavi sonrası gelişen ölümcül kanama ile olurken; diğer 5 hasta kardiyak ya da pulmoner komplikasyonlar nedeni ile ölmüştür.

TARTIŞMA

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA çalışmasında, ilk 3 saatte başvuran

akut iskemik inmeli hastalara trombolitik tedavi uygulanmış ve çalışmanın sonuçları 1995 yılında açıklanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre 90 gün sonunda bağımsız yaşayan hasta oranı tedavi almayan gruba göre %30 fazla idi. Tedavi grubunda ölüm ve ağır özürülükte mutlak risk azalması %12 idi. Semptomatik intrakraniyal kanama oranı tedavi alan grupta %6 tespit edilmiştir. Üç ay sonundaki mortalite oranları her iki grupta aynıdır (4).

Cochrane inme grubu tarafından 2004 yılında bu konuda varolan randomize çalışmaların meta analiz sonuçları yayınlanmıştır (5). Bu meta analiz, intravenöz trombolitik uygulanan 10 çalışmadan elde edilen 1641 hastanın sonuçları ile yapılmıştır. Bu meta analizdeki en önemli sorun çalışmaların farklı ajanlarla ve farklı dozlarla yapılmış olmasıdır. Buna rağmen yapılan analizde, ölen hasta sayısı erken dönemde tedavi alan grupta fazla iken; 3-6 ay sonunda tedavi alan grupta ölen ve bağımlı yaşayan hasta sayısı daha düşüktür. İntrakraniyal kanama ise %8.6 olarak bildirilmiştir (5). Başka çalışmalarda da belirtilen trombolitik tedavinin ne kadar erken uygulanırsa sonuçlarının da o kadar iyi olacağı ve komplikasyon oranının da o kadar düşük olacağı bu analizde de vurgulanmıştır (5,15).

Avrupa'da ise çok merkezli ortak bir veri bankası (SITS-ISTR: Safe Implementation of Thrombolysis-International Stroke Thrombolysis Registry) oluşturulmuştur ve bu veriler belli bir komisyon (SITS-MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study) tarafından denetlenmiştir. Bu çalışmaya 2002-2006 yılları arasında 14 ülkeden 285 merkez katılmıştır ve 6483 hasta incelenmiştir. Semptomatik intrakraniyal kanama, ölüm ve bağımsızlık parametreleri karşılaştırılmıştır. Semptomatik intrakraniyal kanama %8.5, 3. aydaki mortalite oranı %15.5 ve 3. aydaki bağımsızlık (mRS 0-2) %50.4 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda akut iskemik inme ile ilk 3 saatte başvuran hastalarda alteplaz kullanımının güvenli ve etkili olduğu belirtilmiştir(6).

Aynı veri bankasına 3-4.5 saat arasında başvuran hastalar da kaydedilmiştir ve ECASS 3 çalışmasında randomize edilmiştir. Üç ay sonundaki tama yakın düzelme (mRS 0-1) ECASS 3 çalışmasının primer hedefi idi. Çalışmaya 821 hasta alınmıştır. Üç ay sonundaki düzelme plasebo grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.04$, OR;1.34). Semptomatik intrakraniyal kanama, tedavi alan grupta daha fazla olmasına karşın; ölüm ve ciddi yan etkiler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu çalışmanın sonuçları, 3-4.5 saatler arasında verilen intravenöz trombolitik tedavinin, yararı azalmakla beraber hala etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir (7). Bu çalışmanın açıklanmasından sonra AHA'nın 2010 yılında yayınlanan

kılavuzunda intravenöz trombolitik tedavinin verilme süresi ilk 4.5 saat olarak önerilmiştir (8).

Biz 2007-2012 yılları arasında 32 hastaya ilk 4.5 saat içinde intravenöz rt-PA uyguladık. Çalışma sonuçları ile uyumlu olarak tedavi sonrası NIHSS'lerinde anlamlı düzelme tespit ettik. Bizim hastalarımızda da diğer çalışmalar ile uyumlu olarak tedavi ne kadar erken verilirse o kadar etkili olmuştur. Beş (%15.6) hastada intrakraniyal kanama gelişti ve bu olgulardan yalnızca birinde (%3.1) ölümcül kanama oldu. Semptomatik kanama sonucumuz diğer çalışmalardan daha iyiydi. Üçüncü ayın sonunda mRS'u 0-2 olan yani bağımsız hayatını sürdürebilen 10 hastamız vardı.

Sonuç olarak; ilk 4.5 saatte akut inme ile başvuran uygun hastalarda intravenöz trombolitik tedavi uygulaması güvenilir bir yöntemdir. Burada en önemli sorun tedavi verilme zamanının kısıtlı olmasıdır. Bu yüzden hastanın acil servise başvurduğu andan itibaren multidisipliner bir yaklaşımla mümkün olan en hızlı şekilde değerlendirilmesi ve tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Bu nedenle hastanın evinden trombolitik tedavi verilen zamana kadar geçen sürede görev alan tüm sağlık ekibine eğitim verilmelidir. Bu şekilde uygun zaman aralığında başvuran hastalara bu tedavi uygulanabilir. İnme bir halk sağlığı sorunudur ve bu tedavi ile bağımsız olarak yaşamını sürdüren hasta sayısını arttırabileceğimiz için değerlidir.

KAYNAKLAR

- Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology 7th ed. Mc Graw-Hill; 2009.
- Silverman IE, Rymer MM. An Atlas of Investigation and Treatment Ischemic Stroke. 1st ed. Clinical Publishing; 2009.
- Caplan LR. Caplan's Stroke: A Clinical Approach. 4th ed. Elsevier; 2009.
- The National Institute of Neurological Disorders rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995; 333: 1581-1587.
- Wardlaw J, Berge E, del Zoppo G, and Yamaguchi T. Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2004; 35: 2914-2915.
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A; SITS-MOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet. 2007; 369(9558): 275-282.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008; 359:1317-1329.
- Andrew D. Michaels, MD, MAS, FAHA, Chair; Sarah A. Spinler, PharmD, FAHA; Barbara Leeper, RN, MN, FAHA; E. Magnus Ohman, MD, FAHA; Karen P. Alexander, MD; L. Kristin Newby, MD, MHS; Hakan Ay, MD; W. Brian Gibler, MD, FAHA; on behalf of the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative, and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; and Stroke Council. Medication Errors in Acute Cardiovascular and Stroke Patients ;A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2010, 121:1664-1682.
- Food and Drug Administration. Product approval information: licensing action:alteplase (Activase). June 18, 1996.
- European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Summary information on a referral opinion following an arbitration pursuant to article 29 of directive 2001//83/EC, for Actilyse.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-7.
- Dávalos A, Toni D, Iweins F, Lesaffre E, Bastianello S, Castillo J. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I. Stroke. 1999 Dec;30(12):2631-6.
- Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: A randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA 1999;282:2019-26.
- Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. JAMA 2000;283:1145-50.
- Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke: Does it work? Stroke 1992;23:1826-39.

İki Nedeni Bilinmeyen Ateş Olgusunda Kikuchi-Fujimoto Hastalığı

Kikuchi-Fujimoto Disease in Two Cases of Fever of Unknown Origin

Müge Ayhan, Gülden Yılmaz, Kemal Osman Memikoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Ankara.

Kikuchi-Fujimoto Hastalığı (KFH); benign, çoğunlukla kendini sınırlayan, servikal lenfadenopati, ılımlı ateş ve gece terlemesi ile karakterize bir durumdur. Sıklıkla 40 yaşın altındaki genç yetişkinleri etkilemektedir. Etiyolojisi halen tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte çeşitli mikroorganizmalar tarafından (Herpesvirüsler, özellikle Epstein Barr Virus) tetiklenen bir hiperimmün reaksiyon olduğu düşünülmektedir. KFH; nedeni bilinmeyen ateş ve lenfadenopati varlığında akılda tutulması gereken, diğer etiyolojik ajanların ekarte edilmesi sonrası patoloji ile tanı konabilen bir hastalıktır. Burada da hastanemize lenfadenopati ve ateş ile başvuran ve patoloji sonucu ile KFH tanısı alan 2 vaka sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: *Nekrotizan lenfadenit, Kikuchi Fujimoto Hastalığı, Nedeni bilinmeyen ateş*

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) is a benign, usually self-limiting disorder, which is characterized with cervical lymphadenopathy, moderate fever and night sweats. It usually affects young adults under the age of 40. Etiology is still unclear but it's thought to be a hyperimmune reaction, induced by several microorganisms (Herpesviruses, especially Epstein Barr Virus). KFD is a rare disease, which should be kept in mind in the case of fever of unknown origin with lymphadenopathy after excluding other etiologic agents. Here we report 2 cases presented to our hospital with lymphadenopathy and fever and diagnosed as KFD.

Key Words: *Necrotizing lymphadenitis, Kikuchi Fujimoto Disease, Fever of Unknown Origin*

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH) ilk kez 1972 yılında Kikuchi ve Fujimoto tarafından tanımlanmıştır (1,2). Benign ve çoğunlukla kendini sınırlayan bir hastalık olup belirgin olarak genç erişkin yaştaki kadınları etkilemektedir. Ateşe servikal lenf nodu büyümesi eşlik etmekte zaman zaman da sistemik bulgular görülebilmektedir (3). Çoğu olgu sunumu şeklinde birçok yayın olmasına rağmen patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır (4). Sıklıkla çeşitli mikroorganizmalar (özellikle virüsler; EBV, herpes virüsleri) tarafından indüklenen bir hiperimmün reaksiyon olarak düşünülmektedir (5-8).

Bu olgu sunumunun amacı, nedeni bilinmeyen ateş ve lenfadenopati ile başvuran bir hastada, nadir görülen-

sine rağmen KFH'nin da akılda tutulmasının önemini vurgulamaktır.

OLGU 1

Yaklaşık 7 yıl önce memede fibroadenom nedeni ile opere edilen 44 yaşında bayan hasta; 1.5 aydır devam eden sağ koltuk altında şişlik ve ateş şikayeti ile kliniğimize kabul edildi. Hastanın klinikteki izleminde maksimum 37.8 °C ateşi ile birlikte sağ aksiler bölgede 1 x 1 cm ve sağ klavikula önünde ise 0,5 x 0,5 cm boyutlarında birer adet hareketli, ağrısız lenfadenopatisi tespit edildi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde tam kan ve biyokimya tetkikleri normal olarak izlenirken eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 61mm/saat, CRP'si ise 23,4 mg/dl olarak saptandı. Hastanın kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Yapılan

Geliş Tarihi : 08.12.2011 • Kabul Tarihi: 05.06.2012

Dr. Müge Ayhan
A.Ü.T.F İbn-i Sina Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği
4.kat B Blok
Tel: 508 29 37
E-posta: dr.mugeayhan@hotmail.com

serolojik incelemelerde; EBV VCA Ig G, Anti Toxoplasma IgG, Anti Rubella Ig G, Anti CMV Ig G pozitif tespit edildi. Otoimmün (Anti ds DNA, ANA, ENA Ss B, ENA sm, ENA RNP, ENA SCL-70, ENA Jo - 1) ve tümör markerlarının tümü (CEA, CA 15,3) negatif olarak saptandı. Torakoabdominopelvik BT'de sağ aksiller bölgede ve sağ klavikula önünde izlenen lenfadenopati dışında patoloji saptanmadı. Hastanın sağ aksiller bölgeden yapılan eksizyonel lenf nodu biyopsisinin histopatolojik incelemesinde; nekrotik ve/veya apopitotik hücre gruplarının komşuluğunda, polimorfik görünümde immunoblast, küçük boyutlu lenfosit, histiyositik hücre ve plazma hücrelerinden meydana gelen lenfoid hücre popülasyonu izlendi. Geniş şeffaf sitoplazmalı katlantılı nükleuslu histiyosit görünümündeki hücrelerin yer yer daha solid tabakalar meydana getirdiği raporlandı. Hastanın biyopsi sonucu klinik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde hastaya Kikuchi Fujimoto Hastalığı tanısı konuldu. Ateşi ve lenfadenopatisi kendiliğinden gerileyen hasta şikayeti olduğunda başvurmak üzere taburcu edildi.

OLGU 2

31 yaşında erkek hasta, 7 yıldır aralıklı olarak devam eden ateş yüksekliği ve servikal lenfadenopati şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. İlk şikayetleri ile başvurduğunda yapılan lenf nodu biyopsisi akut nekrotizan lenfadenit olarak raporlanmış ve amoksisilin-klavulonat tedavisi verilmiş. Ancak hastanın; üşüme ve titreme ile 39.5°C'yi bulan ateş ve lenfadenopati şikayetleri 1,5 yıl aralarla tekrar etmiş. En son olarak 2010 Ağustos ayında şikayetleri tekrarlayan hasta kliniğimize ateş ve lenfadenopati etiyojisi araştırılmak üzere kabul edildi. Yapılan fizik muayenede; boyunda sağ arka

servikal zincirde multipl 1x1 cm boyutunda, sol ön ve arka servikal zincirlerde ise 1,5 x 1,5 cm boyutunda ağırlı lenfadenopatiler tespit edildi. Alınan kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Yapılan rutin tetkiklerinde; lökosit sayısı 3.000/mm³, ESH 46mm/saat ve CRP'si 127 mg/dl olarak izlendi. Serolojik incelemelerde; EBV VCA Ig G, Anti Toxoplasma Ig G ve Anti CMV Ig G pozitifliği saptanıp, Brucella tüp agglutinasyon ve Francisella tularensis mikrohemaglutinasyon testleri negatif olarak değerlendirildi. PPD testi nonreaktif olarak izlenen hastanın otoimmün (ANA, ANCA profili, Anti ds DNA) markerları negatif olarak tespit edildi. Lenf nodu eksizyonel biyopsisi yapılarak 2003 yılındaki lenf nodu preparatları ile birlikte histopatolojik olarak değerlendirildi. Örneklerin hastanın klinik tablosu da göz önünde bulundurulduğunda histiyositik nekrotizan lenfadenitle (Kikuchi Lenfadeniti) uyumlu olduğu belirtildi. Antibiyotik tedavisi verilmeden şikayetleri gerileyen hasta 2 haftalık ateşsiz dönem sonrası taburcu edildi.

TARTIŞMA

Kikuchi-Fujimoto Hastalığı; özellikle servikal lenf nodlarını tutan, ateş ve gece terlemesi ile seyreden ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak ilk vakamızda olduğu gibi aksiler, mezenterik, mediastinal, inguinal, iliak, çöliak ve peripankreatik lenf nodlarında da tutulum bildirilmektedir. Hastalığın karakteristik özellikleri; uzamış başka nedenle açıklanamayan ateş, boğaz ağrısı, terleme, kilo kaybı, artralji, myalji, servikal lenfadenopati ve splenomegalidir. Laboratuvar bulguları olarak lökopeni, transaminaz ve LDH yüksekliği, ve artmış sedimentasyon hızı görülebilmektedir (9).

Klinik seyir genellikle benign gidişlidir (10). Nonspesifik klinik belirti ve bulgularla seyretmesinden dolayı kesin tanı lenf nodu örnekleme ve histopatolojik inceleme gerektirmektedir (11). Ateş ve lenfadenopati ile başvuran iki olgumuzda da tanı diğer nedenler ekarte edildikten sonra lenf nodunun histopatolojik incelemesi ile konulabilmiştir.

Hastalığın ayırıcı tanısında; malign lenfoma, tüberküloz lenfadeniti, sistemik lupus eritematozus yer almakla birlikte genelde malign lenfomalar ile karışmaktadır (12). Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak çeşitli antijenik uyarılarla ve otoimmün aracılı süreçlerle tetiklenen bir hiperimmün reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Uzun zamandır viral ajanlarla ilişkili olduğu düşünülmesine rağmen yapılan serolojik ve moleküler çalışmalarda viral etyoloji ispatlanamamıştır. Ancak hastalığın kendi kendini sınırlaması, antibiyotiklerle gerilememesi viral etyoloji olasılığını güçlendirmektedir (5,6,7,8). KFHDa nüks %3-4 gibi düşük oranlarda görülmektedir (10). Sunulan ikinci olguda; belirli aralıklarla tekrarlayan, kendini sınırlayan ve histopatolojik olarak ispatlanan ataklar görülmüştür. Olgumuzda da olduğu gibi KFHDa nüks ile de seyredebileceğinden ateş ve lenfadenopati tarifleyen hastalarda geçmişte benzer bir atak varlığı mutlaka sorgulanmalıdır.

Sonuç olarak KFHDa nedeni bilinmeyen ateş olgularında lenfadenopatinin de eşlik ettiği durumlarda mutlaka akılda tutulmalıdır. Kimi zaman reaktif olduğu düşünülen lenf bezinden erken dönemde yapılan örnekleme ve histopatolojik inceleme erken tanıda yol gösterici olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes: a clinicopathological study. *Acta Hematol Jpn* 1972;35: 379-380.
2. Fujimoto Y, Kozimo Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathologic entity. *Naika* 1972; 20: 20-27.
3. Adhikari RC, Sayami G, Lee MC, Basnet RB, Shrestha PK, Shrestha HG. Kikuchi-Fujimoto disease in Nepal: a study of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1345-8.
4. Hutchinson CB, Wang E. Kikuchi-Fujimoto Disease. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 289-293.
5. Stephan JL, Jeannoel P, Chanoz J, Gentil-Perret A. Epstein-Barr virus associated Kikuchi disease in two children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(4):240-3.
6. Chiu CF, Chow KC, Lin TY. Virus infection in patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis in Taiwan. Detection of Epstein Barr virus, type 1 human T-cell lymphotropic virus, and Parvovirus B19. *Am J Clin Pathol* 2000;113(6): 774-81.
7. Krueger GR, Huetter ML, Rojo J, Romero M, Cruz-Ortiz H. Human herpesviruses HHV-4 (EBV) and HHV-6 in Hodgkin's and Kikuchi's diseases and their relation to proliferation and apoptosis. *Anti-cancer Res* 2001; 21(3C): 2155-61.
8. Johnson LB, Pasumarthy A, Saravolatz LD, Parvovirus B19 infection presenting with necrotizing lymphadenitis. *Am J Med* 2003;114(4): 340-1.
9. Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 May 23;1(1):18.
10. Ramiraz AL, Johnson J, Murr AH. Kikuchi-Fujimoto's disease: An easily misdiagnosed clinical entity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:651-653.
11. Sun-wing Tong TR, Chan OW, Lee K. Diagnosing Kikuchi Disease on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study of 44 cases diagnosed by cytology and by histopathology. *Acta Cytologica* 2001; 45: 953-957.
12. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi -Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122:141-152

Mekonyum Peritoniti ve Psödokist Formasyonu Gelişen Olguda Prenatal ve Postnatal Ultrasonografi Bulgularının Tanımlanması

Defining Prenatal and Postnatal Ultrasonography Findings in a Patient who had Meconium Peritonitis and Pseudocyst Formation

Şadan Tutuş, Ebru Yılmaz, Ayhan Yılmaz, Cüneyt Turan

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji kliniği
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji kliniği
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji kliniği
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Mekonyum peritoniti intrauterin barsak perforasyonuna bağlı gelişen kimyasal peritonittir. 16 yaşında 32 haftalık olgumuza yapılan obstetrik US (ultrasonografi) abdominal çevre gestasyonel yaşa göre belirgin büyüktü ve mekonyuma ait partiküller içeren belirgin dilate barsak ansları mevcuttu. Ayrıca karaciğer anteriorunda ince duvarlı, içinde septasyonlar izlenen anekoik kistik yapılar izlendi. Belirgin polihidroamniyoz mevcuttu. Postnatal yapılan cerrahi eksplorasyon sonrası mekonyum ileusuna bağlı mekonyum peritoniti ve psödokist formasyonu tanısı koyuldu. Ancak genel durumun giderek kötüleşmesi üzerine arrest gelişti.

Anahtar Sözcükler: Mekonyum ileusu, mekonyum peritoniti, psödokist formasyonu

Meconium peritonitis is a chemical peritonitis resulting from intrauterine perforation of small bowel. 16 years old 32-week gestational age woman referred us for rutin US. In US examination according to gestational age abdominal circumference significantly big and there was dilated bowel loops that contain particles of meconium. In addition thin-walled, anechoic cystic structures observed in the liver anterior. There were significant polyhydramnios. The surgical exploration after postnatal was diagnosed as meconium peritonitis and pseudo cyst formation due to meconium ileus. However, the general deterioration of the situation gradually get worst and the arrest occurred.

Key Words: Meconium ileus, meconium peritonitis, pseudo cyst

OLGU

16 yaşında 32 haftalık takipsiz gebe ultrasonografi kontrolü amacıyla kliniğimize gönderildi. Yapılan US bakışında BPD (biparietal çap: 32hf 5 gün) ve FL (femur uzunluğu: 32 hf) gestasyonel yaş ile uyumlu idi. Fetüs AC (abdominal çevre: 40 hf) ölçümü gestasyonel yaşa oranla belirgin büyüktü (Şekil 1). Karın içini dolduran içerisinde mekonyuma ait partiküller içeren belirgin dilate barsak ansları mevcuttu (Şekil 2). Barsak anslarında peristaltizm izlenmedi. Ayrıca karaciğer anteriorunda ince duvarlı, septasyonlar içeren anekoik kistik yapılar (Şekil 2 ve 3) izlendi. Belirgin polihidroamniyoz mevcuttu.

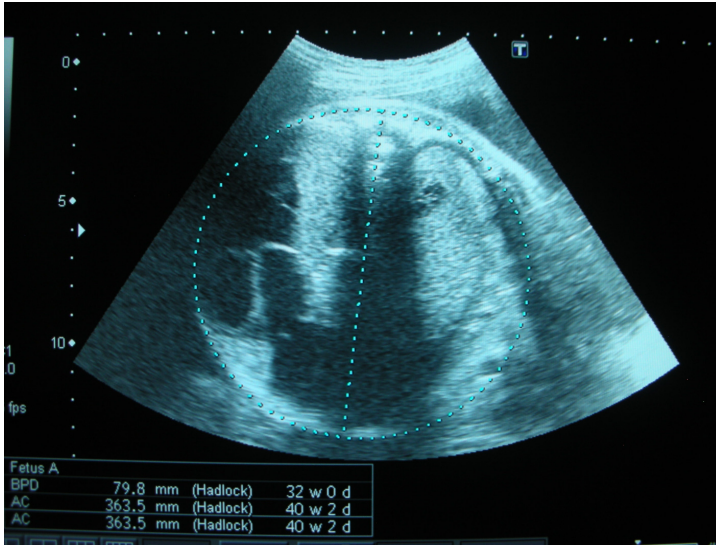
US bakışından 1 hf sonra gebede erken membran rüptürü ve preterm eylem başladı. Normal spontan vajinal doğum ile doğum gerçekleşti.

Doğum sonrası yenidoğanın solunumunun yüzeysel ve düzensiz olması nedeni ile yoğun bakım ünitesinde entübe edildi. Fizik muayenede batın aşırı distandü idi. Karın cildinde yaygın ekimoz mevcuttu. Postnatal batın US'de tüm kadrantlarda çapı 40mm'ye kadar ulaşan, içerisinde yoğun mayi izlenen dilate barsak ansları mevcuttu. Çekilen (ayakta direkt batın grafisinde) batın içi kalsifikasyon izlenmedi.

Hasta Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi kliniğinde opere edildi. Batın içinde bol pürülan mayi, mekonyum ileusu perforasyona bağlı mekonyum peritoniti ve psödokist geliştiği görüldü. Mekonyum ile tıkalı 20 cm uzunluğunda terminal ileum ve psödokist rezeke edilip ileum distali ve çekum cilde ağızlaştırıldı. Ancak genel durumu giderek kötüleşen hastada arrest gelişti.

Geliş Tarihi: 05.02.2012 • Kabul Tarihi: 24.04.2012

İletişim
Dr. Ebru Yılmaz
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyodiagnostik
Anabilim Dalı
E-posta: dr_ayyilmaz@yahoo.com
GSM: 0532 631 19 83



Şekil 1: AC (abdominal çevre) (40 hf) gestasyonel yaşa(32 hf) göre belirgin büyük idi.



Şekil 2: Dilate barsak ansları ve septalar için kistik kitle



Şekil 3: Dilate barsak ansları ve septalar için kistik kitle

TARTIŞMA

Mekonyum peritoniti ilk olarak 1938 yılında tanımlanmıştır.

İntrauterin barsak perforasyonu sonucu steril mekonyum peritona dağılır ve kimyasal reaktif peritonite neden olur.

Mekonyum peritonitine ince barsak perforasyonu, viral enfeksiyonlar (özellikle sitomegalovirüs enfeksiyonu) veya kistik fibrozis neden olabilir. Mekonyum peritoniti bildirilen vakaların % 50'sinde ince barsak patolojisi vardır.

US bulguları perforasyonun şiddetine ve geçen zamana göre değişir. Kalsifikasyon en spesifik bulgudur. En sık peritoneal yüzeylerde özellikle karaciğer kapsülünde görülür. Kalsifikasyon perforasyondan 1-2 hf sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak tüm vakalarda görülmeyebilir. Foster ve ark. nin mekonyum peritonitinin değerlendirildiği 26 vakadan oluşan çalışmasında da peritoneal kalsifikasyon izlenmemiştir (2). Nitekim bizim olgumuzda da kalsifikasyon saptanmadı. Mekonyum peritonitinin diğer US bulguları; asit, mekonyum psödokisti, dilate ans ve polihidroamniyozdur. Batın içinde serbest mekonyumun kendini sınırlaması ile mekonyum psödokisti oluşur. Psödokist, çok sayıda ve duvarı kalsifiye olabilir.

Dilate ans; perforasyonun bağırsak obstrüksiyonuna sekonder geliştiğine işaret eder. İskemiye bağlı perforasyonda dilate ans izlenmez. İnce bağırsak perforasyonuna yol açan en sık nedenler; atrezi, mekonyum ileusu, volvulus, intusepsiyon, internal herni, konjenital bantlardır. Anormal kalınlıktaki mekonyumun distal ileumda sıkışması sonucu gelişen mekonyum ileusu nadirdir ve hemen daima kistik fibrozisle birlikte. Mekonyum peritoniti gelişen infantların %15-40'ında kistik fibrozise bağlı mekonyum ileusu tespit edilmiştir (3). Karakteristik olarak ileum mekonyum ile dilate olmuş ve distansiyona uğramıştır. Kolonun ise içi boş ve küçülmüştür. İntrauterin mekonyum ileusu tanısı koymak güçtür çünkü gebeliğin ileri

evresine kadar ileum bariz bir şekilde dilate olmayabilir veya dilate ileum, dilate kolon ile karışabileceği için tanı konamayabilir (4).

Bağırsak perforasyonu mide hareketleri ve bağırsak peristaltizminin başlamasından sonra oluşur. Tanıda ortalama gebelik yaşı 29,5 haftadır (5).

Fetüslerde yenidoğanlara oranla prognoz daha iyidir. Bazen intrauterin

perforasyon spontan kapanır ve postnatal sekelsiz devam eder. İntrauterin tanıda mortalite oranı %11-14 olarak bildirilirken neonatal mortalite oranı %40-50'dir (6). Özellikle kistik fibrozisli vakalarda mortalite oranı daha yüksektir.

SONUÇ

Mekonyum peritonitli vakalarda prenatal tanı annenin, yoğun bakım ünitesi ve

çocuk cerrahi kliniği olan donanımlı bir hastanede doğum yapmasının sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak yapılan çalışmalar prognozun prenatal sonografik bulgular ve tanı zamanı ile değişmediğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Forouhar F. Meconium peritonitis: Pathology, evolution and diagnosis. Am J Clin Pathol 1982; 78: 208-213.
2. Foster MA, Nyberg DA, Mahony BS, et al: Meconium peritonitis: Prenatal sonographic findings and their clinical significance. Radiology 1987; 165:661.
3. Payne RM, Nielsen AM. Meconium peritonitis. Am Surg 1983; 28:224-231.
4. Güler H editör. Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi. İstanbul:Atlas Yayıncılık;1997.
5. Dillard JP Edwards DU Leopold GR: Meconium peritonitis masquerading as fetal hydrops. J Ultrasound Med 1987; 6:49.
6. Woodward P. Diagnostic Imaging Obstetrics. 1st ed. Salt Lake City, Utah: Amirsys; 2005.

Lhermitte-Duclos Hastalığı Tanısı Alan Bir Olgunun Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

Computerized Tomography and Magnetic Resonance Imaging Findings in a Patient with Lhermitte Duclos Disease

Gülsüm Kılıçkap¹, Hasan Yiğit¹, Uğur Koşar¹

¹S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji kliniği

Lhermitte-Duclos hastalığı serebellumun nadir görülen, yavaş büyüme gösteren hamartomatöz lezyonudur. En sık üçüncü ve dördüncü dekada görülür. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi intrakranial basınç artışı ve posterior fossada bası sonucu bazı semptom ve klinik bulgular gösterebilir. Hastalığın manyetik rezonans görüntüleme (MR) bulguları tipiktir ve histopatolojik inceleme olmaksızın MR ile tanı konulabileceği bildirilmiştir. Bu olgu sunusunda 73 yaşında tanı alan ve tanısı histopatolojik olarak ta doğrulanan bir hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) ve MR bulgularını sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Lhermitte-Duclos hastalığı, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi

Lhermitte-Duclos disease is a rare and slowly progressive hamartomatous lesion of cerebellum. It is most commonly seen at the third or fourth decades. Patients may have either no symptoms or may show symptoms and findings due to increased intracranial pressure or compression. It has typical MRI findings, and it has been suggested that the disease may be diagnosed by MR even without histopathologic examination. In this report, we present computerized tomography and MRI findings of a 73-year-old female diagnosed with Lhermitte-Duclos disease.

Key Words: Lhermitte-Duclos disease, magnetic resonance imaging, computerized tomography

Lhermitte-Duclos hastalığı, serebellumun displastik gangliositoma olarak ta adlandırılan ve oldukça nadir görülen benign hamartomatöz lezyonudur. Patogenezini tam olarak anlayamamıştır. İlk kez Lhermitte ve Duclos tarafından 1920 yılında tanımlanmıştır (1, 2). Patolojik olarak serebellar korteksin moleküler ve granüler hücre tabakalarının kalınlaşması ile karakterizedir (3). Tipik olarak serebellumda tek taraflı yerleşim gösterir ve sol tarafta sağa göre daha fazla olma eğilimindedir (4). Hastalık yavaş ilerleme gösterir ve sıklıkla 3 ve 4. dekadlarda prezente olur (5, 6).

Bu olgu sunumunda 73 yaşında Lhermitte-Duclos hastalığı tanısı alan bir kadın hastada bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans

görüntüleme (MR) bulgularını sunmayı amaçladık.

OLGU

Bulantı ve kusma yakınmalarıyla başvuran 73 yaşındaki kadın hastaya, kliniğimizde beyin tomografisi ve tomografide lezyon saptanması üzerine, beyin MR ve difüzyon ağırlıklı beyin MR görüntüleme yapıldı. Beyin BT tetkiki kontrastsız, beyin MR tetkiki ise kontrastlı olarak gerçekleştirildi.

Hastanın çekilen beyin tomografisinde, sağ serebellar hemisferde milimetrik kalsifikasyon içeren, IV. ventrikülü hafif sola iten, hipodens kitle lezyonu izlendi (Şekil 1, 2).

Geliş Tarihi: 16.03.2012 • Kabul Tarihi: 24.02.2012

İletişim

Dr. Gülsüm Kılıçkap
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji kliniği
Şükriye Mah. 06340 Ankara
Tel: 0505 575 3895
E-posta: gkilickap@yahoo.com.tr

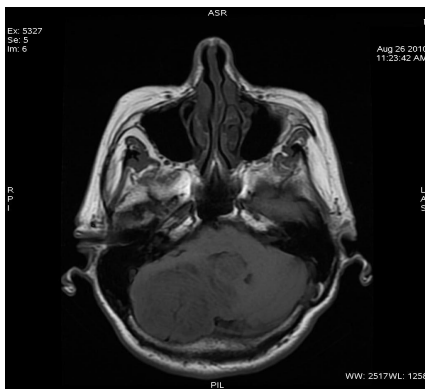


Şekil 1: Sağ serebellar hemisferde yerleşik lezyonun kontrastsız aksiyel BT görünümü.



Şekil 2: Aksiyel BT kesitinde lezyonun kalsifikasyon içerdiği izleniyor.

Hastanın MR görüntülemesinde ise, sağ serebellar hemisferde, T1AG'lerde hipointens (Şekil 3), T2AG'lerde hiperintens (Şekil 4), içerisinde hipointens lineer çizgilenmeler izlenen, intravenöz gadolinyum enjeksiyonu sonrası aşikar kontrast tutulumu göstermeyen (Şekil 5) lezyon alanı kaydedildi. Tanımlı lezyona sekonder beyin sapında hafif anteriora ve IV. ventrikülde orta hattın sola doğru itilme gözlemlendi. Ayrıca serebellar tonsilde inferiora doğru hafif migrasyon mevcut olup III. ve her iki lateral ventrikül ile IV. ventrikül normalden genişti (Şekil 6).



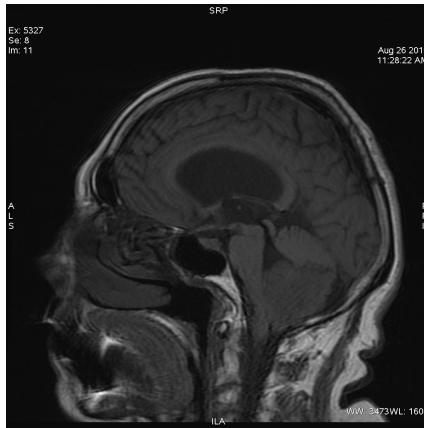
Şekil 3: Lezyonun kontrastsız T1 ağırlıklı aksiyel MR görünümü.



Şekil 4: Lezyonun T2 ağırlıklı aksiyel MR Görünümü.

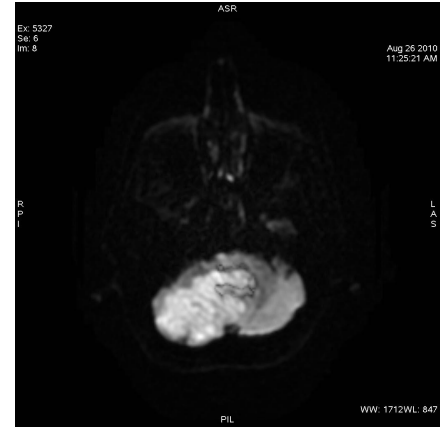


Şekil 5: Lezyonun kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel MR görünümü.

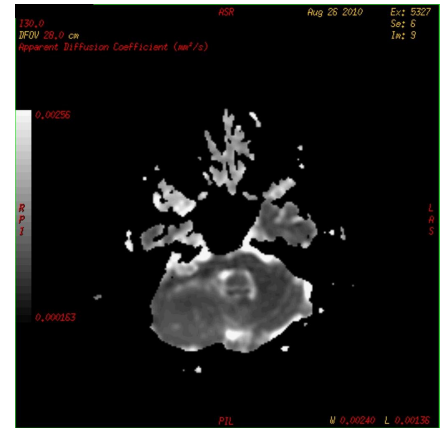


Şekil 6: Lezyonun sağittal kontrastsız T1 ağırlıklı MR görünümü. Serebellar tonsiller herniasyon ve ventriküler dilatasyon izleniyor.

Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemesinde, lezyon alanının difüzyon ağırlıklı görüntülerde belirgin hiperintens olduğu ADC haritasında ise aşikar sinyal intensite değişikliği göstermediği saptandı (Şekil 7a, b).



Şekil 7a: Difüzyon ağırlıklı MRG'de lezyon alanında belirgin sinyal artışı izleniyor.



Şekil 7b: ADC haritasında lezyonda belirgin sinyal değişikliği gözlenmiyor.

Bulgular Lhermitte-Duclos hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın patoloji sonucu da bu tanı ile uyumlu idi.

TARTIŞMA

Lhermitte Duclos hastalığı, serebellar kortekste yavaş büyüme gösteren, serebellar korteksin hamartamatöz kitle lezyonudur (7). Histopatolojik olarak purkinje hücre tabakasının yokluğu, moleküler tabakadaki aksonların myelinizasyonunda artış, granüler hücre tabakasında hipertrofi ve serebellar beyaz cevherde atrofi bulguları mevcuttur (7,8).

Hastalığın patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Ganglion hücrelerinin neoplazmi ve Purkinje hücre prekürsörlerinden köken alan bir malformasyonun kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır (7). Daha çok

benign davranışlı bir hamartom olduğu kabul görmektedir.

Doğumdan altıncı dekada kadar her yaşta görülebilir ancak en sık 3 ve 4. dekada görüldüğü bildirilmiştir (5, 6, 9). Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, intrakranial basınç artışına sekonder klinik bulgular (baş ağrısı, bulantı, kusma, papilödem gibi) ve daha az sıklıkla serebellar ataksi, görme bozuklukları ve diğer intrakranial sinirlerin etkilenmesine bağlı bulgularla da prezente olabilir (7). Semptomların süresi birkaç ay olabileceği gibi on yıldan uzun süre de olabilir (10).

Lhermitte-Duclos hastalığına başka bir takım anomaliler de eşlik edebilir. Megalensefali, siringomyeli, polidaktili, kranial asimetri ve mukokutanöz lezyonlar bunlardan bazılarıdır (7). Ayrıca multipl herediter hamartom ve neoplaziler (meme, tiroid, genitoüriner ve endometrium) ile karakterize otozomal dominant bir antite olan Cowden Sendromu ile birlikteliği mevcuttur, (11).

Lhermitte-Duclos hastalığı ve Cowden sendromunun birlikteliği ilk kez Padberg ve arkadaşları I. tarafından tanımlanmıştır (12). Cowden sendromlu hastalarda bir tümör supressor gen olan PTEN gen mutasyonu tespit edilmiş olup Lhermitte-Duclos hastalarının bazılarında da bu gen mutasyonunun varlığı saptanmıştır (13).

Lezyonun MR görünümü, posterior fossada çoğunlukla tek taraflı, T1AG de hipointens, T2 AG de heterojen hiperintens sinyal özelliğinde kitle etkisi yaratan lezyon şeklindedir. Lezyon içerisinde "striated pattern" veya "tiger striped" denilen çizgilenmelerin görülmesi karakteristiktir. Bu çizgilenmeler T1AG'de hipointens veya gri cevherle isointens ve T2AG'de izointens olarak izlenir (6, 10). Bu çizgilenme paterninin en iyi turbo inversion recovery (TIR) sekanlar ile gösterilebileceği belirtilmiştir (6). Lezyon içerisindeki kalsifikasyonlar ise T2 ağırlıklı görüntüler ve BT ile net olarak ayırtedilebilir. İntravenöz gadolinyum enjeksiyonu sonrası belirgin kontrast tutulumu gözlenmez

(14,15). Kontrast tutulumunun olmayışı kan beyin bariyerinin bozulmadığının göstergesidir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde hafif sinyal artışı izlenirken ADC haritasında belirgin difüzyon bozukluğu beklenmez (6, 9).

Lezyon BT'de ise hipodens veya daha nadir izodens, intravenöz kontrast madde sonrası kontrast tutulumu göstermeyen ve bazen kalsifikasyonlar içerebilen serebellar kitle şeklinde izlenir.

Tanımda MR bulguları tipik olduğundan histopatolojik incelemenin şart olmadığı belirtilmiştir (10). IV. ventrikülde basılanma, hidrosefali ve serebellar tonsiller herniasyon eşlik edebilen diğer görüntüleme bulgularıdır.

Tedavi, bası bulguları olmayan veya asemptomatik hastalarda konservatif yaklaşım, bası bulguları olan hastalarda ise cerrahi eksizyon şeklindedir (5,8)

KAYNAKLAR

1. Lhermitte J, Duclos P. Sur un ganglioneurome diffuse du cortex du cervelet. Bulletin de l' Association francaise pour l' etude du cancer. Paris 1920;9:99-107.
2. Moeninghoff C, Kraff O, Schlamann M, ve ark. Assessing a Dysplastic Cerebellar Gangliocytoma (Lhermitte-Duclos Disease) with 7T MR Imaging. Korean J Radiol. 2010;11:244-248.
3. Carter JE, Merren MD, Swann KW. Preoperative diagnosis of Lhermitte-Duclos disease by magnetic resonance imaging. Case report. J Neurosurg. 1989;70:135-137.
4. Bozbuga M, Gulec I, Suslu HT, Bayindir Ç. Bilateral Lhermitte-Duclos disease. Neurol India. 2010;58:309-311.
5. Berkman MZ, Uluer Ş, Derinkök T. Lhermitte Duclos disease. Turkish Neurosurgery, 1998;8:96-100.
6. Klisch J, Juengling F, Spreer J ve ark. Lhermitte-Duclos Disease: Assessment with MR Imaging, Positron Emission Tomography, Single-photon Emission CT, and MR Spectroscopy. Am J Neuroradiol 2001;22:824-830.
7. Nowak D. A., Trost H. A. Lhermitte±Duclos disease (dysplastic cerebellar gangliocytoma): a malformation, hamartoma or neoplasm? Acta Neurol Scand 2002;105:137-145.
8. Nowak DA, Trost HA, Porr A, Stolze A, Lumenta CB. Lhermitte- Duclos disease (dysplastic gangliocytoma of the cerebellum). Clin Neurol Neurosurg 2001;103:105-110.
9. Moonis G, Ibrahim M, Melhem E.R Diffusion-weighted MRI in Lhermitte-Duclos disease: report of two cases Neuroradiology. 2004;46:351-354.
10. Kulkantrakorn K, Awwad EE, Levy B ve ark. MRI in Lhermitte-Duclos disease. Neurology 1997;48:725-731.
11. Robinson S, Cohen A. Cowden diseases and Lhermitte-Duclos disease: characterization of a new phakomatosis. Neurosurgery 2000;46:371-383.
12. Padberg GW, Schot DL, Vielvoye GJ, Bots GT, de Beer FC. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: a single phakomatosis. Ann Neurol 1991;29: 517-523.
13. Sutphen R, Diamond TM, Minton SE, Peacocke M, Tsou HC, Root AW. Severe Lhermitte-Duclos disease with unique germline mutation of PTEN. Am J Med Genet 2000;82:290-293.
14. ChenK-S, Hung P-C, Wang H-S, Jung S-M, Ng S-H. Medulloblastoma or cerebellar dysplastic gangliocytoma (Lhermitte- Duclos Disease)? Pediatr Neurol 2002;27:404-406.
15. Meltzer CC, Smirniotopoulos JG, Jones RV. The striated cerebellum. An MR imaging sign in Lhermitte- Duclos Disease (dysplastic gangliocytoma). Radiology. 1995;194:699-703.

Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Sıçanlarda Flep Yaşayabilirliğine “Rosiglitazon” un Etkisinin Araştırılması

Effects of Rosiglitazone on Flap Viability in Diabetic and Non-Diabetic Rats

Burak Kaya¹, Hakan Ergün², Mert Demirel³, Serdar Mehmet Gültan¹, Murat Emiroğlu¹, Aylin Okçu Heper⁴

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D.

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji A.D.

³ Lokman Hekim Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Sincan, Ankara

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji A.D.

Amaç: Peroksizom proliferatör aktive reseptör- γ agonisti olan rosiglitazon, inflamasyonu, serbest oksijen radikali oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu azaltan bir oral antidiyabetiktir. Bu çalışmada diyabetik olan ve olmayan sıçanlarda rosiglitazonun flep yaşayabilirliğine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: İntraperitoneal alloxan uygulaması ile diyabetik hale getirilen (n=16) ve diyabetik olmayan (n=16) toplam 32 adet sıçan çalışmaya dahil edildi. Operasyondan 4 gün önce sıçanların yarısına plasebo, yarısına 3 mg/kg oral rosiglitazon başlandı ve uygulamalara postoperatif 7 gün boyunca devam edildi. Sıçan dorsumunda 3 X 9 cm'lik kaudal tabanlı deri flebi planlandı. Flep kaldırılmadan önce iki noktadan lazer Doppler akım ölçer ile kan akım ölçümü yapıldı. Ölçümler, flep kaldırıldıktan hemen sonra ve postoperatif 7. gün tekrarlandı. Postoperatif 7. günkü ölçümlerden sonra flepler fotoğraflanıp, nekroz alanı/tüm flep alanı yüzdesi hesaplandı. Fleplerin nekrotik-yaşayan bölge geçiş sınırından tam kat biyopsi alınarak ışık mikroskopuyla histopatolojik olarak incelendi. Akım ölçüm sonuçları, flep nekroz yüzdeleri ve biyopsi materyallerinin mm²'sindeki lökosit sayıları karşılaştırıldı.

Bulgular ve Sonuç: Rosiglitazon tedavisi ile sıçanların kan şekerlerinde bazale göre değişiklik izlenmedi. Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan sıçanlarda rosiglitazon tedavisi ile % nekroz anlamlı olarak azaldı. Diyabetik olan ve olmayan sıçanların % nekrozları arasında fark saptanmadı. Tedavi ve kontrol gruplarında diyabet durumu ne olursa olsun lazer Doppler ile ölçülen preoperatif akımlar benzerken, postoperatif 7. günde rosiglitazon grubunda anlamlı olarak yüksekti. Diyabetik olmayan grupta rosiglitazon tedavisi alan sıçanların lökosit sayıları daha düşük bulunurken diyabetik sıçanlarda bu fark gözlenmedi. Diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanlarda, rosiglitazon kullanımı flep yaşayabilirliğini artırmıştır. Rosiglitazonun bu etkisi kan şekerini düşürücü etkiden bağımsızdır.

Anahtar Sözcükler: *Diabetes mellitus, flep yaşayabilirliği, lazer Doppler akım ölçer, nekroz, rosiglitazon.*

Aim: Rosiglitazone, a peroxisome proliferator activated receptor- γ agonist, is an oral antidiabetic agent that decreases inflammation, free oxygen radical generation and lipid peroxidation. This study was planned to evaluate the effects of rosiglitazone on flap viability in diabetic and nondiabetic rats.

Methods: 32 rats (16 non-diabetic, 16 diabetic after alloxan injection) were included in the study and randomized as control and Rosiglitazone groups. 4 days before the operation, Rosiglitazone treatment were begun to rosiglitazone group and the treatment was continued until the 7 th postoperative day. Laser Doppler recordings were made from two points on the planned skin flap, before the flap elevation, just after the flap elevation and at the postoperative 7th day. Flaps were photographed and necrosis % was calculated. Full thickness biopsies were examined for leukocyte count determinations.

Results and Conclusion: Blood glucose levels were not changed by rosiglitazone therapy. Necrosis percentages of diabetic and non-diabetic rats were significantly reduced by rosiglitazone therapy while necrosis % was similar between the diabetic and non-diabetic rats. In both diabetic and non-diabetic groups preoperative laser Doppler recordings were similar in rosiglitazone or control groups, whereas recordings were significantly higher in the rosiglitazone group at the

postoperative 7th day. Non-diabetic rats on rosiglitazone had lower leukocyte counts than those on placebo, but this difference was not seen in the diabetic group. Rosiglitazone improved flap viability in both diabetic and non-diabetic rats. This effect of rosiglitazone was independent of its blood glucose lowering effect.

Key Words: *Diabetes mellitus, flap viability, laser Doppler flow meter, necrosis, rosiglitazone.*

Geliş Tarihi: 15.04.2012 • Kabul Tarihi: 29.05.2012
İletişim

Dr. Burak Kaya
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D.
Tel: 595 66 32
E-posta : drburak@yahoo.com

Form ve fonksiyonun oluşturulmasında plastik cerrahların vazgeçilmez silahları olan fleplerin kaldırıldıktan sonra, tam veya kısmi olarak nekroza gitmesi klinik uygulamalarda hala ciddi bir sorundur. Flep uygulaması gereken birçok hastada eşlik eden hastalık olarak diyabetes mellitus görülmektedir ve literatürde diyabetes mellitusun flep yaşayabilirliğine olumsuz etkisini göstermiş çalışmalar mevcuttur (1-3). Rosiglitazon, thiazolidinedion grubu içinde yer alan ve oral antidiyabetik olarak kullanılan bir ajandır. Peroksizom proliferatör aktive reseptör- γ agonisti olan thiazolidinedionlar, glukoz ve lipid metabolizmasını etkileyen genlerin transkripsiyonunu aktive edici etkileri yanında adipozit diferansiyasyonunu da artırırlar ve tüm bu etkileri nedeniyle oral antidiyabetik olarak klinik kullanıma girmişlerdir (4-7). Bu etkilerinden başka thiazolidinedionlar adiponektinin ekspresyon ve sekresyonunu arttırmak, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)nın, interlökin-6 (IL-6)nin ekspresyonunu azaltmak ve lipid peroksidasyonunu önlemek suretiyle inflamasyonu ve bunlardan kaynaklanan oksidatif stresi azaltırlar (5,8-10). Rosiglitazonun hem glisemik kontrol sağlayıcı hem de inflamasyon ve oksidatif stresi azaltıcı etkileri dikkate alınarak bu çalışma planlanmış; oluşturulan diyabet modelinde ve diyabetik olmayan sıçanlarda flep yaşayabilirliği üzerine etkileri çalışılmıştır.

Materyal Metod

Çalışmada ağırlıkları 250-350 gram arasında değişen toplam 32 adet, Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı.

Sıçanlar hayvan laboratuvarında uygun kafeslerde, 21 ± 2 ° C sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ritminin sağlandığı koşullarda barındırıldı. Hayvanlar standart sıçan yemi ile beslendi, herhangi bir diyet ya da su kısıtlaması yapılmadı.

Çalışma için kullanılacak tüm sıçanların bazal kan şekeri ölçümleri sıçanların kuyruk kanından alınan kanda Optium Xceed™ şeker ölçüm cihazı ile yapıldı. Her bir grupta 16 adet ol-

mak üzere sıçanlar, randomizasyon yöntemi ile öncelikle 2 gruba ayrıldı. İlk grupta yer alan sıçanlar diyabetik olmayan çalışma grubunu temsil etti (Grup 1), ikinci grupta yer alanlar ise diyabetik olan grubu oluşturdu (Grup 2). İkinci grupta yer alacak sıçanlara intraperitoneal olarak 150 mg/kg alloxan uygulandı. Uygulamayı takiben 48 saat sonra kan şekeri ölçümleri yapıldı ve kan glukoz değeri 200 mg/dL üzerinde olanlar diyabetik kabul edilip çalışmaya dahil edildi; kan şekerinde yükselme olan ancak kan şekeri değerleri 200 mg/dL'nin üzerine çıkmayan sıçanlara 1 hafta sonra yine aynı dozda (150 mg/kg) intraperitoneal yoldan alloxan uygulaması yapıldı. Diyabetik hale gelen sıçanlarda diyabet tablosunun oturması için 8 hafta beklenildi. Bekleme süresi içinde haftada bir kan şekeri ölçümleri ve ağırlık ölçümleri yapıldı. Grup 1, kendi içinde yine randomize olarak 2 alt gruba ayrıldı: Grup 1A kontrol alt grubunu oluşturdu. Grup 1B alt grubuna operasyondan 4 gün öncesinden itibaren 3 mg/kg rosiglitazon oral yolla verildi. Deney grupları tablo 1'de özetlenmiştir. İlaç uygulaması operasyon günü ve takip eden 7 gün tekrarlandı. Grup 2 (diyabetik grup) kendi içinde 2 alt gruba bölündü. Grup 2A diyabetik kontrol alt grubunu oluşturdu. Grup 2B alt grubuna operasyondan 4 gün öncesinden itibaren, operasyon günü ve postoperatif 7 gün oral yolla 3 mg/kg rosiglitazon (Avandia™ 4mg, GlaxoSmithKline) verildi. Deney grupları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Grup 1A ve grup 2A'da yer alan sıçanlara da operasyondan 4 gün öncesinden itibaren, operasyon günü ve postoperatif 7 gün boyunca oral yolla eş miktarda distile su verildi. Tüm gruplardaki hayvanların kan şekerleri operasyon günü ve postoperatif yedinci gün tekrar ölçüldü.

Tablo 1: Deney grupları.

Grup Adı	Grup Açıklaması	Gruptaki Sıçan Sayısı (N)
Grup 1a	Diyabetik Olmayan Kontrol Grubu	8
Grup 1b	Diyabetik Olmayan İlaç Grubu	8
Grup 2a	Diyabetik Kontrol Grubu	8
Grup 2 B	Diyabetik İlaç Grubu	8

Intraperitoneal yolla verilen 80 mg/kg ketamin + 10 mg/kg ksiazin ile anestezi sağlandı. Sıçan dorsumunda 3 X 9 cm'lik kaudal tabanlı flep (McFarlane Flebi) flebi planlandı. Flepler kaldırılmadan önce sabit iki noktadan (Flebin proksimal 1/3 orta noktası [3. cm] ve flebin distal 2/3 orta noktası [6. cm]) lazer Doppler ile 1 dakika süreyle kayıt alındı (Şekil 1). Planlamaya uygun olarak flepler kaldırıldı ve flepler tekrar yerlerine 4/0 keskin iğneli atravmatik cerrahi ipek sütürler ile adapte edildi. Cerrahi takiben aynı noktalardan lazer Doppler ile 30 saniyelik kayıtlar alındı.

Postoperatif 7. günde sıçanlar yukarıdaki anestezi protokolü ile tekrar uyutulup, aynı noktalardan otuzar saniyelik kayıtlar elde edildi. Eğer postoperatif 7. günde flebin distalindeki kayıt noktası nekroz alanı içinde kaldı ise, distal kayıt nekroz sınırındaki sağlam alandan yapıldı. Postoperatif 7. gün yapılan ölçümlerden sonra flepler Nikon™ Coolpix 5600 dijital fotoğraf makinesi ile fotoğraflandı. Fotoğraf çekimi sırasında, daha sonra yapılacak ölçümlerde referans oluşturması için görüntü alanına milimetrik cetvel yerleştirildi. Fotoğraf çekimi tamamlandıktan sonra, fleplerin nekroz sınırından tam kat biyopsi alındı.

Deney protokolü sona erince sıçanlar yüksek doz eter inhalasyonu ile sakrifiye edildiler.

Operasyon öncesinde, flep yerine iade edildikten hemen sonra ve postoperatif 7. günde, derin anestezi altında, flebin proksimal ve distal sabit noktalarından, 1 dakika süreyle, lazer Doppler akım ölçerin (Laser Doppler flowmeter, MP 100 Biopac Systems, Inc, Santa Barbara, ABD) disk şeklindeki yüzeyel ölçüm başlığı kullanılarak, akım ölçüm kayıtları yapıldı. Yapılan kayıtlar *AcqKnowledge*

1/3.5.7 yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Bir dakika süreyle yapılan kan akımı kaydında elde edilen en düşük ölçüm değerlendirilmeye alındı. Sıçanlar arasındaki değişiklikleri ortadan kaldırmak için bazal ölçüm sonuçları 100 olarak kabul edildi ve her sıçan için elde edilen değerler, yüzde şeklinde ifade edildi.

Operasyon sonrası 7. günde nekroz alanlarını görüntülemek üzere çekilen dijital fotoğraflarda, APFill Ink&Toner Coverage Meter Version 3.7 isimli bilgisayar programı kullanılarak kontraksiyon sonrası tüm flep alanı, sağlam flep alanı ve flepteki nekroz alanı ölçüldü.

Histopatolojik inceleme için fleplerin nekroz sınırından alınan tam kat biyopsi materyallerine %10'luk formaldehit tespit sonrası rutin parafin takip uygulandı. Parafin bloklardan 6 mikrometrelik kesitler hazırlandı ve hematoksilin eozin ile boyanarak Olympus BX50 ışık mikroskobu kullanılarak, ışık mikroskopik değerlendirme yapıldı. Işık mikroskopik değerlendirmede epidermis, yüzeysel dermis, derin dermis, subkutan yağ dokusu ve deri eklerinde olmak üzere farklı derinliklerdeki nekroz varlığı araştırıldı. Kas dokusunda rejenerasyon bulgusu da nekrozun göstergesi olarak kabul edildi. Ayrıca iltihabi hücre infiltrasyonunun en yoğun olduğu alanlarda oküler grid kullanılarak mm² de nötrofil lökosit sayısı araştırıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 12.0 bilgisayar program paketi (SPSS Inc, Chicago, ABD) kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Bağımsız değişkenler "student's t testi" ile değerlendirildi. Bağımlı örneklerde t testi ile rosigitazon tedavisinin çeşitli değişkenler üzerine etkisi araştırıldı. Korelasyonların değerlendirilmesinde Spearman's rho testi kullanıldı. p değeri <0.05 olan analizler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

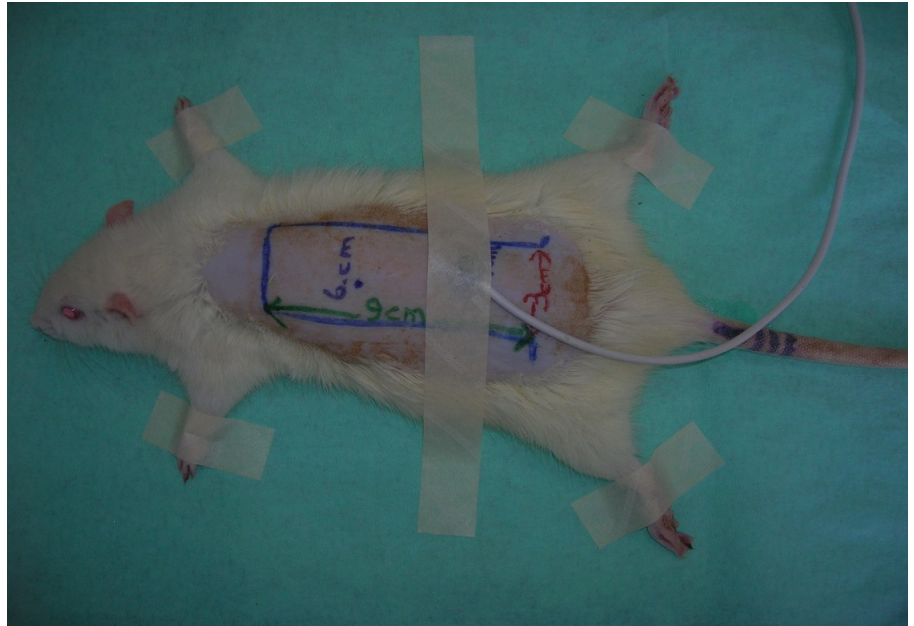
Deney öncesinde tüm gruplardaki sıçanların bazal kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptan-

madı (Grup 1A 105.6±10.5 mg/dL, Grup 1B 112.5±4.5 mg/dL, Grup 2A 102.6±7.1 mg/dL, Grup 2B 103.9±5.5 mg/dL; p=0.06).

Alloksan uygulaması sonrasında oluşturulan diyabetik grupla diyabetik olmayan grup arasında kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluştu (Grup 1 109.1±8.6 mg/dL, Grup 2 277.6±56.1 mg/dL; p<0.001). Grup 1'de kontrol grubuyla, ilaç grubu arasında operasyon günü (sırasıyla 143.5±28.5 ve 153.6±18.0 mg/dL; p=0.41) ve postoperatif 7. günde (sırasıyla 194.4±28.1 ve 174.4±33.8 mg/dL; p=0.22) yapılan kan şekeri ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Yine grup 2 içerisinde kontrol grubuyla ilaç grubu arasında operasyon günü (sırasıyla 253.4±66.6 ve 342±111.1 mg/dL; p=0.07) ve postoperatif 7. günde (sırasıyla 250.6±86.2 ve 301.9±91.7 mg/dL; p=0.27) yapılan şeker ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Diyabetik olan ve olmayan gruplarda postoperatif hemen yapılan proksimal ve distal ölçümlerde kan akımının belirgin olarak azaldığı saptandı (Grup 1 proksimal %70.1±21.7, p<0.001; distal %52.6±14.4, p<0.001. Grup 2 proksimal %63.3±22.1, p<0.001; distal %47.7±14.2, p<0.001). Grup 1'de rosigitazon tedavisi proksimal

(Grup 1A %70.1±21.7, Grup 1B %75.1±24.6; p=0.37) ve distalden (Grup 1A %47.7±9.7, Grup 1B %57.5±17.2; p=0.18) operasyondan hemen sonra kaydedilen akımları etkilemezken, hem proksimalde (Grup 1A %83.5±39.6, Grup 1B %158.7±33.1; p=0.001) hem de distalde (Grup 1A %68.0±34.8, Grup 1B %146.9±60.8; p=0.007) postoperatif 7. gün kaydedilen akımlar rosigitazon alan alt grupta olmayan alt gruba göre daha yüksek bulundu. Grup 2'de de benzer şekilde rosigitazon tedavisi proksimal (Grup 2A %55.8±22.5, Grup 2B %70.8±20.2; p=0.18) ve distalden (Grup 2A %43.7±4.5, Grup 2B %51.8±19.3; p=0.27) operasyondan hemen sonra kaydedilen akımları etkilemezken, hem proksimalde (Grup 2A %87.7±21.6, Grup 2B %115.5±23.2; p=0.03) hem de distalde (Grup 2A %64.2±21.3, Grup 2B %93.1±17.3; p=0.01) postoperatif 7. gün kaydedilen akımlar rosigitazon alan alt grupta olmayan alt gruba göre daha yüksek bulundu. Rosigitazon verilen diyabetik sıçanlarda (Grup 2B) postoperatif 7. günde proksimal ve distalden ölçülen akım aynı tedaviyi alan diyabetik olmayan gruba (Grup 1B) göre daha düşüktü (proksimal %70.8±20.2 ve %75.1±24.7, p=0.009; distal



Şekil 1: 9 x 1 cm boyutlarındaki dorsal deri flebinin planlaması ve flebin proksimal 1/3'ünden lazer Doppler ile akım ölçümü.

%93.1±17.3 ve %146.9±60.8, p=0.03); ancak bu fark rosigitazon almayan (Grup 1A ve Grup 2A) hayvanlarda görülmedi. Erken postoperatif ve postoperatif 7. gündeki akım ölçümleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

grid kullanılarak saptanan mm² de nötrofil lökosit sayısı rosigitazon almayanlara (Grup 1A) göre anlamlı olarak daha düşüktü (Grup 1A 70.1±12.5, Grup 1B 12±8.1, p<0.001); ancak bu fark diyabetik grupta izlenmedi (Grup 2A

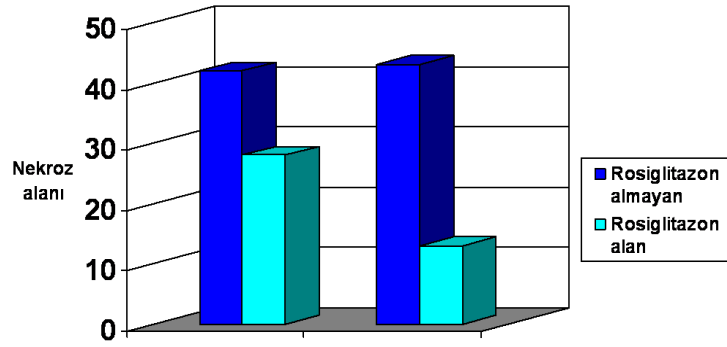
69.4±44.8, Grup 2B 44.3±21.4, p=0.17) (Şekil 4). Lökosit sayısı postoperatif 7. günde ölçülen proksimal (r= -0.59, p<0.01) ve distal (r= -0.47, p=0.006) Doppler akımlarıyla negatif yönde korelasyon gösterdi.

Tablo 2: Erken postoperatif ve postoperatif 7. gündeki Lazer Doppler ölçüm sonuçları.

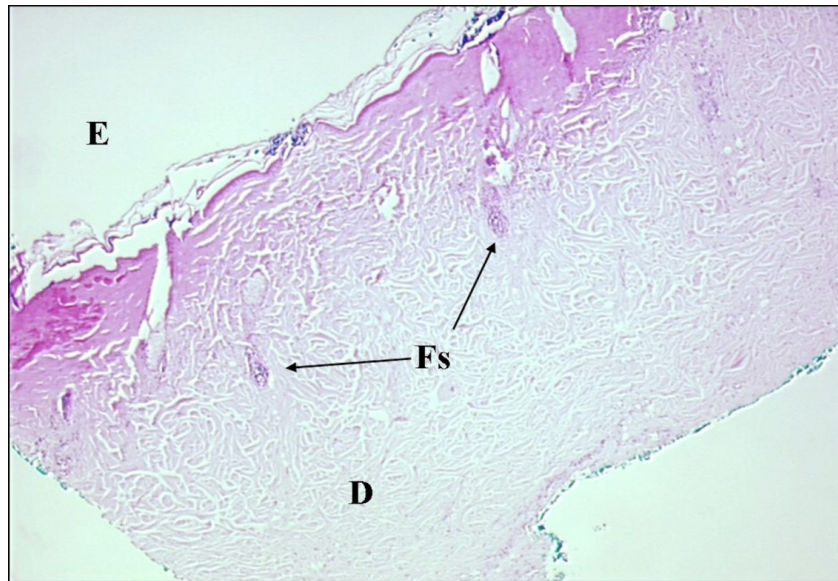
	DM(-)		DM(+)	
	Rosigitazon (-)	Rosigitazon (+)	Rosigitazon (-)	Rosigitazon (+)
Erken Postop Akım(%)	65.1±18.5	65.1±24.7	55.8±22.5	70.8±20.2
Proksimal				
Distal	47.7±9.7	57.5±17.2	43.7±4.5	51.8±19.4
Postop 7. Gün Akım(%)	90.2±35.1	178.2±26.9	92.8±22.1	118.9±17.6
Proksimal				
Distal	68.0±34.8	146.9±60.8	64.2±21.3	51.8±19.4

Tüm fleplerde postoperatif 7. günde kontraksiyon mevcut olduğu için, ölçülen nekroz alanlarının, ölçülen total flep alanlarına yüzdesi hesaplandı ve hesaplanan bu yüzdelere grupların karşılaştırılmasında kullanıldı. Diyabetik olmayan sıçanlarda rosigitazon tedavisi ile nekroz alanının daha küçük olduğu saptandı (Grup 1A %41.6±10.5, Grup 1B %27.5±14.9; p=0.046) (Şekil 2). Diyabetik olan sıçanlarda da rosigitazonun nekroz alanı üzerine olumlu etkisi izlendi (Grup 2A %42.9±7.9, Grup 2B %19.4±9.4; p<0.001) (Şekil 2). Tedavi grubu ne olursa olsun diyabetik olan (Grup 2) ve olmayan (Grup 1) sıçanlar arasında nekroz alanları açısından fark izlenmedi (Grup 1 %34.6±14.4 ve Grup 2 %31.2±14.8; p=0.51). Gruplardaki nekroz alanlarının yüzdesi operasyondan hemen sonra ölçülen proksimal akımla (r= -0.47, p=0.007) ve de postoperatif 7. günde ölçülen proksimal (r= -0.41, p=0.02) ve distal (r= -0.44, p=0.01) akımlarla negatif korelasyon gösterdi.

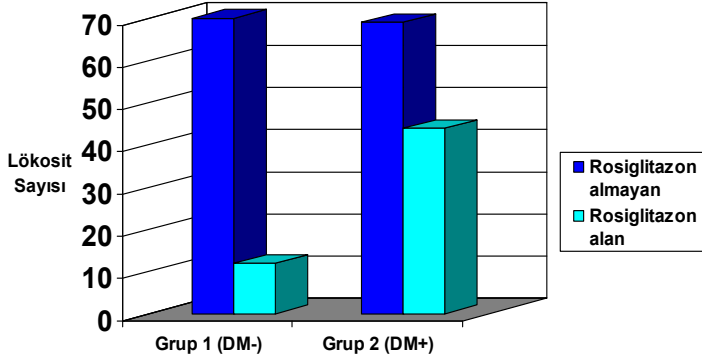
Sağlam-nekrotik doku sınırından alınan biyopsi materyallerinin ışık mikroskopik incelemesinde tüm örneklerde epidermis, yüzeysel dermis, derin dermis, subkutan yağ dokusu ve deri eklerinde nekroz varlığı saptandı (Şekil 3). Diyabetik olmayan grupta rosigitazon tedavisi alan sıçanlardan (Grup 2B) alınan biyopsi materyallerinde, iltihabi hücre infiltrasyonunun en yoğun olduğu alanlarda, oküller



Şekil 2: Nekroz alanı ve tedavi ilişkisini gösteren grafik.



Şekil 3: Grup 1 A'dan alınan örnekte tam kat nekroz H-Ex40.(E:epidermis; D:Dermis, Fs:Folikülösebase Ünite) Epidermiste daha şiddetli olmak üzere, folikülösebase üniteleri de içeren tam kat nekroz izlenmektedir.



Şekil 4: Lökosit sayısı ve tedavi ilişkisini gösteren grafik.

Tartışma

Fleplerde neden nekroz görüldüğüne dair sayısız çalışma yapılmış olmasına rağmen normal metabolik işleyiş için gerekli bir çok farklı yolağı olumsuz yönde etkileyen, makrovasküler hastalığa ve plastik cerrahların en fazla ilgilendikleri dokular olan deri ile kas dokusunu da içeren farklı dokularda mikrovasküler hastalığa neden olan diyabetin flep yaşayabilirliğine etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır (1-3,11-15).

Diyabette antioksidan savunma sistemi zayıflamış ve oksidatif strese maruziyet artmıştır. Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle ve lipid peroksidasyonu sonucu oluşan endotel hücre hasarı aterosklerotik değişikliklere ve endotel fonksiyon bozukluğuna neden olarak mikrodolaşımın bozulmasında rol oynar (16,17). Yine diyabette trombosit adezyon ve agregasyonunun, tromboksan üretiminin artmış, endojen prostosiklin üretiminin azalmış olması dolaşımda hiperviskozite ve hiperkoagülabiliteye neden olur (18,19). Bu mekanizmalar diyabetlilerde mikrodolaşımın çok önemli olduğu deriyi iskemiye ve oksidatif strese daha duyarlı hale getirir. Literatürde, diyabetin random paternli fleplerde flep yaşayabilirliğine olan etkisini araştıran üç deneysel çalışmada sıçanlarda diyabet modeli oluşturulmuş ve diyabetik hale gelen sıçanların dorsal ada fleplerinde diyabetin, flep yaşayabilirliğine olan etkisi araştırılmıştır (1-3). Bu üç çalışmanın da ortak bir sonucu vardır: diyabet

varlığı flep yaşayabilirliğini olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışmamızda ise diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar arasında flep yaşayabilirliği açısından fark saptanmamış olması bu yayınların sonuçları ile çelişmektedir. Ancak literatürde diyabetin flep yaşayabilirliğine olumsuz etkisinin olmadığı yargısına varan çalışmalar da mevcuttur (11,12).

Yüksek kan şekerlerinin flep yaşayabilirliği üzerine negatif etkileri gösterilmiştir (1-3,13-15). Bu nedenle antidiyabetik bir ilacın flep yaşayabilirliğine kan şekeri düşürücü etkisi aracılığı ile olumlu yönde etki yapması beklenebilecek bir sonuçtur. Ancak bizim çalışmamızda yaratılan diyabet modeli tip 1 diyabet olup insülin yokluğu nedeni ile gelişen bu tip diyabette insülin dışı antidiyabetik tedaviler ile kan şekeri düşüşü sağlanması zordur. Nitekim araştırmamızda da rosiglitazon uygulanan gruplarda sıçanların kan şekerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumda rosiglitazonun flep yaşayabilirliği üzerine gösterdiği olumlu etkiyi kan şekeri ile ilişkilendirmek mümkün değildir. Rosiglitazonun kan şekeri düşürücü etkilerinin yanı sıra diğer doku ve organ sistemleri üzerinde çeşitli pleiotropik etkileri de mevcuttur. Klinik çalışmalarda tiazolidinedionların C-reaktif proteini (CRP), matris metalloproteinaz-9 (MMP-9), makrofaj kemoatraktan protein-1 (MCP 1) ve çözünebilir CD40 ligandı gibi inflamatuvar göstergeleri azalttıkları gösterilmiştir (20-22). TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinlerdeki azalma ile tiazolidinedionların antiinflamatuvar

etkinliği kısmen açıklanabilir (10). Tiazolidinedionlar adiponektini artırır. İnsüline doku duyarlılığını artıran adiponektin aynı zamanda inflamatuvar yolları inhibe eder (9). Yapılan deneysel çalışmalarda rosiglitazonun kalp kasında ve gastrik mukozada iskemi reperfüzyon hasarından koruyucu etkisi gösterilmiştir ve bu koruyucu etki rosiglitazonun lipid peroksidasyonunu önlemesine, oksidatif stresten koruyucu rol oynamasına ve antiinflamatuvar özelliğine bağlanmıştır (21-24). Çalışmamızda diyabetik olmayan sıçanlarda lökosit sayılarının rosiglitazon alan grupta daha düşük olması da bu verilerle uyumludur. Diyabetik olan grupta benzer düşüşün saptanmamasında muhtemelen kontrolsüz diyabet ile tetiklenen diğer inflamatuvar mekanizmaların yoğunluğu rol oynamış olabilir.

Geçmiş çalışmalar çeşitli antioksidan ve antiinflamatuvar ilaçların flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etkilerini göstermiştir (25-30). Bu çalışmaların yanında Emekli ve ark. diyabetik sıçanlarda bir antioksidan olan alfa tokoferolün flep yaşayabilirliğine olumlu etkilerini göstermişlerdir (1). Yaptığımız bu çalışmada da antioksidan özellikleri olan bir madde kullanılmış ve bu maddenin kullanımı diyabetik sıçanlarda da flep yaşayabilirliğini olumlu yönde etkilemiştir.

Sonuç

Bu çalışmada sıçanların random paternli dorsal yarımada fleplerinde, diyabetin flep yaşayabilirliğine bir etkisi olmadığı saptanmış ve rosiglitazonun diyabetik olan ve olmayan sıçanların random paternli dorsal yarımada fleplerinde, flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir. Rosiglitazonun flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etkisi kan şekerini düşürücü etkisinden bağımsızdır ve rosiglitazonun pleiotropik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Yürütülen çalışmada tip 1 diyabet modeli kullanılmıştır. Rosiglitazonun tip 2 diyabette kan şekerini düşürücü etkisi daha belirgindir. Tip 2 diyabet modelleri ve glisemik kontrol için insülin tedavisinin de kullanılarak yapılacak daha geniş çalışmalar, bu ilacın diyabette flep yaşayabilirliği üzerine etkisi hakkında daha fazla bilgiye ulaşılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Emekli U, Tuncer S, Kabakas F, et al. The effect of short-versus long-term administration of alpha tocopherol on the survival of random flaps in experimental diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2004; 15: 249-257.
2. de Carvalho EN, Ferreira LM, de Carvalho NA, et al. Viability of a random pattern dorsal skin flap, in diabetic rats. *Acta Cir Bras*. 2005; 20: 225-228.
3. Isken T, Ozgentas HE, Gulkesen KH, et al. A random-pattern skin-flap model in streptozotocin diabetic rats. *Ann Plast Surg*. 2006; 57: 323-329.
4. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999; 20:649-688.
5. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferators-activated receptor agonists. *Diabetes*. 2005; 54: 2460-2470.
6. Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): from metabolic control to epidermal wound healing. *Swiss Med Wkly*. 2002; 132: 83-91
7. Lee CH, Olson P, Evans RM. Mini review: metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology*. 2003; 144: 2201-2207.
8. Hsuesh WA, Brummer D. Peroxisome proliferator-activated receptor γ : implications for cardiovascular disease. *Hypertension*. 2004; 43: 297-305.
9. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPAR- γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001; 50: 2094-2099.
10. Carero A, Laguna JC, Vasquez M. Peroxisome proliferator-activated receptors and the control of inflammation. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2002; 1:243-248.
11. Cooley BC, Hanel DP, Anderson RB, et al. The influence of diabetes on free flap transfer: I. Flap survival and microvascular healing. *Ann Plast Surg*. 1992; 29: 58-64.
12. Cooley BC, Hanel DP, Lan M, et al. The influence of diabetes on free flap transfer: II. The effect of ischemia on flap survival. *Ann Plast Surg*. 1992; 29: 65-69.
13. Babovic S, Shin MS, Angel MF, et al. Flap tolerance to ischaemia in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Br J Plast Surg*. 1994; 47:15-19.
14. Serdaroglu I, Islamoglu K, Ozgentas E. Effects of insulin-dependent diabetes mellitus on perforator-based flaps in streptozotocin diabetic rats. *J Reconstr Microsurg*. 2005; 21: 51-56.
15. Demir A, Karacalar A, Diraman E, et al. Influence of diabetes on critical flaps based on the vascular axis of a sensory nerve. *Scan J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2007; 41: 22-25.
16. Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Jaudon MC, et al. Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes Metab*. 2000 May; 26:163-176.
17. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. Oxidative stress, inflammation, and diabetic vasculopathies: the role of alpha tocopherol therapy. *Free Radic Res*. 2002; 36:1331-1336.
18. Colwell JA, Halushka PV, Sarji K, et al. Altered platelet function in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1976; 25: 826-831.
19. Carter AM, Grant PJ. Vascular homeostasis, adhesion molecules, and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1997; 14: 423-432.
20. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, et al. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679-684.
21. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, et al. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2728-2735.
22. Marx N, Imhof A, Froehlich J, et al. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation*. 2003; 107: 1954-1957.
23. Yue TL, Chen J, Bao W, et al. In vivo myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *Circulation*. 2001; 104: 2588-2594.
24. Yue TL, Bao W, Gu JL, et al. Rosiglitazone treatment in Zucker diabetic Fatty rats is associated with ameliorated cardiac insulin resistance and protection from ischemia/reperfusion-induced myocardial injury. *Diabetes*. 2005; 54: 554-562.
25. Hayden RE, Paniello RC, Yeung CS, et al. The effect of glutathione and vitamins A, C, and E on acute skin flap survival. *Laryngoscope*. 1987; 97: 1176-1179.
26. Green CJ, Dhama L, Prasad S, et al. The effect of desferrioxamine on lipid peroxidation and survival of ischaemic island skin flaps in rats. *Br J Plast Surg*. 1989; 42: 565-569.
27. Kim YS, Im MJ, Hoopes JE. The effect of a free-radical scavenger, N-2-mercaptopropionylglycine, on the survival of skin flaps. *Ann Plast Surg*. 1990; 25: 18-20.
28. Suzuki S, Matsushita Y, Isshiki N, et al. Salvage of distal flap necrosis by topical superoxide dismutase. *Ann Plast Surg*. 1991; 27: 253-257.
29. Shah DK, Zhang WX, Forman DL, et al. Combination therapy for salvaging a failing, experimental skin flap. *J Reconstr Microsurg*. 1996; 6: 365-369.
30. Bekercioğlu M, Tercan M, Ozyazgan I. The effect of Gingko biloba extract (Egb 761) as free radical scavenger on the survival of skin flaps in rats. A comparative study. *Scan J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1998; 32: 135-139.

Sternum Fraktürleri: 55 Olgunun Retrospektif Analizi

Sternal Fractures: Retrospective Analysis of 55 Cases

Ulaş Kumbasar¹, Arif Osman Tokat^{2*}, Sezgin Karasu², Hüseyin Çakmak³, Sevil Tokat⁴, Hacı Alper Uzun⁵, Jale Karakaya⁶.

¹İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyovasküler Cerrahi Anabilim Dalı

²Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği

³Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği

⁴Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

⁵Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kalp-Damar Cerrahisi Kliniği

⁶Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biostatistik Anabilim Dalı

Amaç: Sternum fraktürleri (SF) seyrek rastlanmakla birlikte ciddi mediastinal yaralanma ile birlikte görülebildiğinden önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada künt travmaya bağlı gelişen sternum fraktürlerinde etyolojik nedenlerin belirlenmesi ve prognozda etkili faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 2003 ile 2009 yılları arasında kliniğimizde künt travma sonucu sternum fraktürü tanısı ile tedavi edilen 55 hasta incelendi.

Bulgular: Hastaların 40'ı erkek (%72.7), 15'i (%27.3) kadındı. Yaş ortalaması 38.32±11.88 olarak hesaplandı (19-64). En sık rastlanan etyolojik neden trafik kazası olarak belirlendi. Ancak hastalardan sadece 4'ünde emniyet kemeline bağlı SF gözlemlendi. İkinci en sık travma nedeni darp olarak belirlendi. Hastalardan 18'inde izole (%32.7), 37'inde komplike (%67.3) SF saptandı. İzole SF saptanan 18 hastadan sadece 6'sı hospitalize edildi. Eşlik eden travmatik patolojisi olan hastaların tamamı yatarak tedavi edildi. Hastalardan 4'ünde pnömotoraks, 6'sında hemopnömotoraks saptandı ve tüp torakostomi ile tedavi edildi. İzole SF veya sadece toraks patolojisi ile birlikte SF nedeniyle hastanede yatarak tedavi edilen hastaların, kafa travması ve/veya ekstremitelerdeki fraktürü olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa yatış süresine sahip olduğu görüldü ($p<0.05$).

Sonuç: İzole SF benign bir antite olarak değerlendirilebilir ve ayaktan tedavi edilebilen bir durumdur. Ancak genel vücut travması ile birlikte SF, travmanın şiddetinin yüksek olduğunu gösterir ve dikkatli izlem ve tedavi gerektirir.

Anahtar Sözcükler: *Sternum fraktürü, künt travma, toraks travması.*

Aim: Although the sternal fractures (SF) are seen rare, it is an important cause of mortality and morbidity because it can accompany mediastinal traumas. In this study we aimed to determine the etiological causes of sternal fractures due to blunt traumas and to analyze the factors, that effect on prognosis.

Material and Method: We analyzed the 55 patients who underwent treatment for sternal fracture due to blunt trauma between 2003 and 2010.

Results: There were 40 male (72.7%) and 15 female (27.3%) patients. The mean age was 38.32±11.88 (19-64). The most common etiological cause was traffic accidents. However, there were only 4 patients diagnosed as sternal fracture caused by safety seat belts. The second most common cause of trauma was assaults. 18 (32.7%) patients had simple sternal fracture, whereas 37 (67.3%) patients had complicated SF. Only 6 of the 18 patients with simple sternal fracture were hospitalized. All of the patients with concomitant traumatic pathology were hospitalized. Pneumothorax was diagnosed in 4 patients and hemo-pneumothorax in 6; all of the patients were treated with tube thoracostomy. The duration of hospital stay was statistically significant in patients with simple SFs or with concomitant thoracic pathologies then the patients who had concomitant head traumas and/or extremity fractures ($p<0.05$).

Conclusions: Simple sternal fractures can be considered as benign entity and treated as outpatients. However sternal fractures along with general body traumas, indicate the severity of the trauma and requires a careful follow up and management.

Key Words: *Sternal fracture, blunt trauma, thoracic traumas.*

Geliş Tarihi : 05.02.2011

Kabul Tarihi: 05.06.2012

İletişim

Uz. Dr. Arif Osman Tokat
Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ulucanlar / ANKARA
İş Tel : 0 312 595 33 81
Çep Tel : 0 532 316 09 94
E-mail : aostokat@hotmail.com

Künt travmalı hastalarda sternum fraktürü (SF) seyrek görülür. Trafik kazalarında %4 ve künt travmalarda %3 ile %8 oranında gözlenir (1-3).

Sternum yerleşimi ve yapısı göz önüne alındığında toraks içindeki kalp ve akciğerler gibi hayati organlar için kouruma görevi yapmaktadır. Bu nedenle

SF'de kırığın kendisinden çok SF'ne bağlı gözlenebilecek yaralanmalar önemlidir (2,3).

Bu araştırma da 112 acil yardım hizmeti veren hastanemiz acil servisinde 7 yıllık dönemde travma nedeniyle başvuran hastalardan yapılan incelemeler sonucunda sternum fraktürü saptanan hastalar incelenmiştir. Hastalarda etiyoloji ve prognostik faktörler değerlendirilmiş, uygulanan tedavi sonuçlarının ortaya konması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmamızda hastanemiz acil servisine 2003 ile 2009 yılları arasında travma sonucu SF saptanan 55 hasta incelendi. Hastanemiz acil servis kayıtları, adli kayıtlar ve klinik kayıtlarımızdan hastaların yaş, cinsiyet, travmanın şekli, uygulanan tedavi, tedavinin sonucu, hastanede yatış süreleri ve travmaya bağlı sternum fraktürüne eşlik eden patolojiler belirlendi.

Tüm hastalara acil servise başvurduklarında posteroanterior akciğer grafisi ve lateral sternum grafisi çekildi. Sadece şüpheli durumlarda toraks bilgisayarlı tomografisi ile inceleme yapıldı. Tüm hastalara standart elektrokardiografi (EKG) çekildi, kreatin kinaz (CK) ve kreatin kinaz myokardial band (CK-MB) değerleri saptandı ve ilk 12 saat monitorize edildiler. Kalp yaralanması şüphesi olan hastalar ekokardiografi ile değerlendirildi. Abdominal travmaya veya kafa travmasına bağlı kontrendikasyon yok ise ağrı tedavisi uygulandı. 12 saat sonra posteroanterior akciğer grafisi, sternum grafisi ve EKG tekrarlandı.

Geçirilen travmaya bağlı toraks veya diğer sistemlerde herhangi bir komplikasyona rastlanmayan sadece 1 veya 2 kot fraktürü ile birlikte görülen ve paradoksal solunum hareketi olmayan hastalar izole SF kabul edildi. Bu hastalar analjezik tedavi ve solunum egzersizi önerilerek 1 hafta sonra kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Sternum fraktürüne eşlik eden komplikasyonlar için kliniğimiz veya ortopedi, genel cerrahi ve beyin cerrahisi

gibi travma hastası takip eden kliniklerden herhangi birinin yatış endikasyonu vermesi durumunda hasta komplike SF olarak kabul edildi. Kafa travması ile ekstremite fraktürü birlikte gözlenen 7 hasta kafa travmasına ait patoloji daha hayati ve öncelikli olduğu için beyin cerrahisi servisinde izlendi ve çalışmada kafa travması bulunan hastalar grubunda değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenler için, tanımlayıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma (SS), ortanca (Minimum (min)-Maximum (max)) kullanıldı. Kategorik değişkenler için sayı, % verildi. İki grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel açıdan p<0.05 anlamlı kabul edildi. Tüm analizler SPSS 15.0 programı yardımı ile yapıldı.

Bulgular

Hastaların 40'ı erkek (%72.7), 15'i (%27.3) kadındı. Yaş ortalaması 38.32±11.88 olarak hesaplandı. En genç hasta 19, en yaşlı hasta 64 yaşında idi. Şuuru açık tüm hastalarda sternum üzerinde hassasiyet saptandı. 20 hastada (%36.4) sternum üzerinde ekimoz ve palpasyonla deformite gözlemlendi. Hastaların tamamına posteroanterior akciğer grafisi ve sternum grafileri rutin olarak çekildi. 46 hastaya (%83.6) direkt grafilerle tanı kondu. 9 hastaya (%16.4) ise toraks bilgisayarlı tomografisi ile SF tanısı kondu (Şekil 1).

Sternum fraktürünün tek patolojik bulgu olarak saptandığı hastalar izole SF olarak değerlendirildi. Ek organ yaralanması bulgusu olan hastalar komplike SF olarak değerlendirildi. Hasta-

lardan 18'inde izole (%32.7), 37'inde komplike (%67.3) sternum fraktürü saptandı. Etiyolojik faktörler incelendiğinde en sık rastlanan nedenin 25 hastada trafik kazası (%45.5) olduğu görüldü. 17 hastada (%30.9) darp ve 13 hastada da (%23.6) düşme sonucu SF geliştiği görüldü (Tablo 1).

Otuzbeş hastanın komplike SF olan hastalar olduğu görüldü. Komplike SF saptanan hastalara en sık kot fraktürünün eşlik ettiği saptandı (20 hasta %34,6). Kot fraktürü saptanan bu hastalardan 4'ünde pnömotoraks ve 6 hastada da hemopnömotoraks saptandı ve tüp torakostomi uygulandı. Tüp torakostomi uygulanan hastaların tamamı beyin cerrahisi ve ortopedi kliniklerinde yatarak takip edildi. 10 hastada kafa travması (%18.2), 6 hastada ekstremite fraktürleri (%10.9) olduğu görüldü. Hiçbir hastamızda kardiyak patoloji saptanmadı.

Hastalardan 41'inin yatarak tedavi edildiği belirlendi. Bunlardan 6'sının izole SF olmasına rağmen sternumda deplase fraktür (3 hasta), ilave kot fraktürleri, yaş, hipertansiyon veya diyabet gibi ek patolojiler nedeniyle yatırıldığı görüldü. Toplam 10 hastada (%18.2) deplase SF saptandı. Bu hastalar yattıkları süre içinde sırtın ortasına bir yastık ile destek yapılarak sternum ekstansiyona getirilerek kırık redükte edilmeye çalışıldı. Taburcu olanlara aynı tedaviyi evde uygulamaları önerildi.

İzole SF saptanan hastalarda ortalama hastanede yatış süresi 3.17±3.37 gün iken, komplike hastalarda bu süre 16.51±9.55 gün olarak belirlendi. Ek patolojik bulgu saptanan hastalar incelendiğinde toraks patolojisi olan hastaların kafa travması geçiren ve ekstremite fraktürü olan hastalardan

Tablo 1: İzole ve komplike sternum fraktürlerinin etiyolojik faktörlere göre dağılımı.

Sternum Fraktürü	İzole fraktür		Komplike Fraktür		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Trafik kazası	5	9.1	20	36.4	25	45.5
Darp	6	10.9	11	20.0	17	30.9
Düşme	7	12.7	6	10.9	13	23.6
Toplam	18	32.7	37	67.3	55	100

istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa süre hastanede yattığı görüldü ($p<0.001$) (Tablo 2). Etiyolojik nedene göre yapılan istatistiksel analizde de trafik kazası nedeni ile gelen SF'li hastaların darp ve düşmeye bağlı başvuran hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun süre hastanede yattığı görüldü ($p<0.001$).

İzole SF kabul edilen hastalarda morbidite ve mortaliteye rastlanmadı. Hastalar konservatif yaklaşımlarla tedavi edildiler. Toplam 10 hastaya (%18.2) toraks içi patolojiler nedeni ile tüp torakostomi uygulandı. Torakotomi veya sternum stabilizasyonuna hiçbir hastada gerek duyulmadı.

Kafa travması olan 3 hastada ve ekstremitte fraktürü olan 1 hastada ileri derecede paradoksal solunum gözlenmesi ve takiplerinde hastaların solunum yetmezliğine girmesi nedeniyle ventilatör tedavisi uygulandı. Kafa travmasının eşlik ettiği 2 hasta subaraknoid kanama nedeniyle ventilatördesteği altında iken exitus oldu

Tartışma

Sternum fraktürlerinde etyolojik faktör büyük oranda trafik kazalarıdır (4,5). Richardson ve ark.(6) bu oranı %87.5 olarak bildirmektedir. Emniyet kemeline bağlı torasik travma önemli bir etken olarak gösterilmektedir (4,5). Ancak bizim serimizde saptadığımız

SS:standart sapma

25 hastanın 18'i yaya olarak trafik kazasına karıştığından etyolojide trafik kazasının önemli bir faktör olduğunu ancak emniyet kemerinin etkili bir faktör olmadığını düşünüyoruz.

Sternum fraktürü şuuru açık hastada sternum üzerinde direkt ve indirekt şiddetli ağrı ile kendini belli eder. Fizik muayenede palpasyonla sternum üzerinde düzensizlik ve basamak belirtisi alınabilir. Ekimoz, hematoma ve kontüzyon görülebilir (5). Radyolojik olarak mutlaka yan ve oblik sternum grafileri ile değerlendirmek gerekir.

Ön arka grafide eşlik eden mediastinal yaralanmayı ve spinal hasarı göstermesi bakımından önemlidir (6-8). Hastanemiz acil servisinde özellikle travmalı hastalarda posteroanterior akciğer grafisi ve sternum grafileri rutin olarak çekilmekte ve hastalar grafileri çekilmiş olarak konsülte edilmektedir. Tüm hastalar tanı aşamasında direkt grafiler değerlendirilmiş ve 46 hastada (%83.6) SF tanısı direkt grafi ile konmuştur. Şüpheli olgularda veya ek patolojik lezyon düşünülen hastalarda toraks bilgisayarlı tomografisi çekilmiş ve direkt grafide SF saptanmayan 9 hastaya (%16.4) tanı konmuştur.

Velissaris ve ark.(9) hastaların %11'inde deplase fraktür bildirmektedir. Bizim serimizde deplase fraktür, 3'ü izole fraktürü olan hastalarda olmak üzere 10 hastada (%18.2) saptandı. Bu hastalara yattıkları süre içinde ilk olarak Çelik ve ark(10). tarif ettiği şekilde sırta sternumu ekstansiyona getirecek bir destek ile yatmaları sağlandı ve reduksiyona faydası görüldü.

SF'de cerrahi tedavi nadiren gereklidir. Bazı hastalarda ileri derecede paradoksal solunum nedeniyle stabilizasyon uygulanabilir (1,2,10). İleri derecede kompresyona bağlı kozmetik nedenlerle de cerrahi düzeltme yapılabilir (11). Ancak bizim serimizde hiçbir hastaya cerrahi stabilizasyon veya korreksiyon yapılmadı.

SF'de perikardial tamponad, mediastinal hematoma, mediastinal apse ve iyileşmede gecikmeye bağlı osteomyelit gözlenebilir (12,13). Ancak

Tablo 2: Hastada SF'ne ek olarak saptanan patolojik yaralanma türleri ve yatış sürelerinin dağılımı.

Ek travma türü	Hasta sayısı		Yatış süresi				
	Sayı	%	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Max
Kosta fraktürü	20	34.6	11.20	4.12	10.5	7	24
Kafa travması	10	18.2	22.00	10.17	20.0	10	40
Ekstremitte fraktürü	6	10.9	23.50	12.50	19.0	12	45
Toplam	36	67.3	16.26	9.55	12.0	7	45

intratorasik organ yaralanması arasında bilinen bir ilişki yoktur (4,14). Hastalar miyokardial kontüzyon ve akciğer parankim yaralanmaları yönünden hastalar dikkatli değerlendirilmelidir. Hastalara başvuru anında EKG ve CK, CK-MB değerleri incelenmelidir. Şüpheli durumlarda en uygun ve hızlı tanı yöntemi ekokardiografi ile incelemektir (1,10,15). Brookes ve ark(1). SF ile birlikte miyokard kontüzyonunu %1.3 ile %21.4 arasında bildirmektedir. Ancak biz serimizde miyokardial hasarı olan hastaya rastlamadık.

SF'de hastanede yatış süresi sternum patolojisinden çok eşlik eden diğer travmatik patolojilere bağlıdır (16). İzole SF genellikle benign seyreden ve kendi kendine iyileşen bir durum olarak göze çarpmaktadır (9,16). İzole SF saptanan hastalarda analjezik tedavi ve solunum egzersizleri genellikle yeterli görülmektedir (9,10,16). Eşlik eden intratorasik patolojiler olması durumunda hastanın prognozunu bu patolojiler belirler. Serimizde izole SF saptanan hastalar için hastanede yatış süreleri ile komplike hastaların yatış süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde komplike hastaların daha uzun süre yatarak tedavi görmüş olması bunun bir sonucudur. Ayrıca hastalarda mortaliteye sebep olan komplikasyonların da SF'nin kendisine ait komplikasyonlar değil eşlik eden travmaya bağlı patolojiler nedeniyle ortaya çıkan komplikasyonlar olduğu görülmüştür.

Sonuç

Sonuç olarak SF toraks travması geçiren hastalarda seyrek olarak rastlanan bir komplikasyondur. İzole SF genellikle analjezik tedavi ve solunum egzersizi

ile tedavi edilebilir. Bununla birlikte SF maruz kalınan travmanın şiddetini gösteren önemli bir göstergedir. Eşlik eden komplikasyonları, intratorasik organlar ve diğer sistemler üzerindeki

patolojiler yönünden dikkatli incelenmesi gereken bir durumdur.

KAYNAKLAR

1. Brookes JG, Dunn RJ, Rogers IR. Sternal fractures: a retrospective analysis of 272 cases. *J Trauma* 1993;35:46-54
2. Roy-Shapira A, Levi I, Khoda J. Sternal fractures: a red flag or a red herring? *J Trauma* 1994;37:59-61
3. Porter RS, Zhao N. Patterns of injury in belted and unbelted individuals presenting to a trauma center after motor vehicle crash: seat belt syndrome revisited. *Ann Emerg Med* 1998;32:418-424
4. Hills MW, Delprado AM, Deane SA. Sternal fractures: associated injuries and management. *J Trauma* 1993;35:55-60
5. Bilgin M, Akçalı Y, Hasdıraz L, et al. Isolated sternal fractures: a hallmark of violent injury. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2009;17:33-35
6. Richardson JD, Grover FL, Trinkle JK. Early operative management of isolated sternal fractures. *J Trauma* 1975; 15:156-158
7. Crestanello JA, Samuels LE, Kaufman MS, et al. Sternal fracture with mediastinal hematoma: delayed cardiopulmonary sequelae. *J Trauma* 1999;47:161-164
8. Saab M, Kurdy NM, Birkinshaw R. Widening of the mediastinum following a sternal fracture. *Int J Clin Pract* 1997;51:256-257
9. Velissaris T, Tang AT, Patel A, et al. Traumatic sternal fracture: outcome following admission to a Thoracic Surgical Unit. *Injury* 2003;34:924-927
10. Celik B, Sahin E, Nadir A, et al. Sternum fractures and effects of associated injuries. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;57:468-471.
11. Odell JA. Trauma to the chest wall and thoracic vertebrae. In Westaby ST, Odell JA, editors, *Cardiothoracic Trauma*, London: Arnold, 1999. p:247-266
12. Rehrling TF, Winter CB, Chambers JA, et al. Osteomyelitis and mediastinitis complicating blunt sternal fracture. *J Trauma* 1999;47:594-596
13. Kao CL, Chang JP, Chang CH. Acute mediastinal tamponade secondary to blunt sternal fracture. *J Trauma* 2000;48:157-158
14. Chiu WC, D'Amelio LF, Hammond JS. Sternal fractures in blunt chest trauma: a practical algorithm for management. *Am J Emerg Med* 1997;15:252-255
15. Gouldman JW, Miller RS. Sternal fracture: a benign entity? *Am Surg* 1997;63:17-19
16. Athanassiadi K, Gerazounis M, Moustardas M, et al. Sternal Fractures: Retrospective Analysis of 100 Cases. *World J Surg* 2002;26:1243-1246

The Osteochondrosis of Superior Pole Of Patella: A Case Report

Patellanın Üst Kutup Osteonekrozu: Olgu Sunumu

İsmail Ağır, Emin Özkul

Bismil Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

The osteochondroses are a heterogeneous group of injuries to the epiphyses and apophyses of children or adolescents. The breakdown of endochondral ossification and bone fragmentation are seen radiologically. The aetiology of osteochondroses remains uncertain. Catch-up growth or strenuous sports activities have been thought to be the cause of this benign disease. In condition of patellar osteochondrosis, rarely the primary ossification centre is affected known as Köhler's disease. More frequently, the secondary ossification centre, usually at the distal pole known as Sinding- Larsen-Johansson. Superior pole osteochondrosis of patella has been reported in the literature on only a handful of occasions. We presented the clinic and radiologic findings of an eleven year-old boy with superior pole osteochondrosis patella.

Key Words: *Patella, Osteochondrosis, Fragmentation, Superior*

Osteokondrozlar çocuk ve adolesan çağda çeşitli bölgelerdeki apofizleri, epifizleri ve epifizoid kemikleri etkileyen bir hastalık grubudur. Endokondral ossifikasyon bölgelerinde çökme ve kemik fragmantasyonları görülür. Osteokondrozlarda etiyojisi kesin olarak bilinmemektedir. Hızlı büyümenin ve ağır spor aktivitelerinin bu iyi huylu hastalığa sebep olduğu düşünülmektedir. Patellanın primer ossifikasyon merkezi nadir etkilenir ve Köhler hastalığı olarak bilinir. Daha sık olarak patellanın sekonder ossifikasyon merkezleri özellikle alt kutbu etkilenir ve Sinding- Larsen-Johansson hastalığı olarak bilinir. Literatürde patella üst kutup osteonekrozu nadir bildirilmiştir. Bu çalışmada patella üst kutup osteonekrozu görülen 11 yaşındaki hastanın klinik ve radyolojik bulgularını sunduk.

Anahtar Sözcükler: *Patella, Osteokondroz, Fragmantasyon, Üst kutup*

Osteochondroses are self-limiting with superior pole osteochondrosis breakdown of endochondral patella. ossification characterised radiologically by bone fragmentation (1). The aetiology of osteochondroses remains uncertain and rather speculative. Catch-up growth or strenuous sports activities have been thought to be the cause of this benign disease in children between 5 and 9 years of age (1-5). Because of traction exerted through the ligament, the osteochondritic changes may occur at either the upper or the lower attachments of the ligamentum patellae as known Sinding Larsen-Johanson(SLJ) and Osgood-Schlatter's(OS) disease (6).

Superior pole osteochondrosis of patella has been reported in the literature on only a handful of occasions (7-9). We presented the clinic and radiologic findings of an eleven year-old boy

CASE

The patient is an eleven year-old boy who initially presented with a right knee effusion, right knee pain which were continued for two weeks. He reported no prior history of trauma to his knee. Their parents reported no history of upper respiratory tract infection and no fever for last 2 months which was asked for to exclude acute rheumatoid fever disease and other infectious and systemic diseases. Physical examination revealed a mild right knee effusion and minimal pain at the superior border of patella but there were no other remarkable findings such as erythema and local heat increases. There was no limitation of range of motion of affected knee.

Received: 14.04.2011 • Accepted: 24.04.2012
Corresponding Author

İsmail Ağır
Bismil Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
E-posta: iagir@hotmail.com
GSM: 0412 415 23 10

There was no complaints at left knee of patient. At the conventional radiography there was fragmentation at superior pole of patella (Figure 1) At the laboratory findings; sedimentation was 15 mm/h (normal range 12-24 mm/h) , C-reactive protein (CRP) was 3 mg/L (normal range 0-6 mg/L).

We prescribed non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) to patient with activity restriction. The symptoms was regressed with NSAID. At 6 month of follow-up clinical symptoms was improved but radiological findings was continued.

DISCUSSION

Osteochondroses represent a heterogeneous group of self-limiting disturbances of endochondral ossification of the epiphyses and apophyses of children or adolescents (1,5,6). In condition of patellar osteochondrosis, rarely the primary ossification centre is affected and seen more often between the ages of 5 and 9 known as Köhler's disease (1-4). More frequently, the secondary ossification centre, usually at the distal pole, is involved between the ages of 9 and 11 known as SLJ (1,2). Superior pole osteochondrosis of patella has been reported in the literature on only a handful of occasions was no name (6-8).

Why osteochondrosis so rarely develops at the superior pole of the patella remains unknown. The broader insertion of the quadriceps in this area probably distributes traction forces more evenly (7). Superior pole osteochondrosis of patella can be distinguished from bipartite changes by both radiographically and clinical symptomatology. The condition is found more often in young males when reviewing the case reports published (6-8).

The largest case series, by Batten and Menelaus, presented the condition in six boys (6). The young men ranged in ages from 10 to 11 years, and all



Figure 1: Fragmentation at superior pole of patella.

were active. Radiographic findings of the proximal pole of the patella in that series were similar to that seen in SLJ disease. Besides that four of the patients had radiographic evidence of SLJ or OS disease either in the same knee or the opposite knee. Based on these findings, the authors suggested that similar processes take place in all three conditions.

Grogan and colleagues (9) reported on seven cases of proximal pole fragmentation which they believed was an avulsion of direct trauma. However in our case there was no history of direct trauma. In the series of grogan, despite the direct trauma, the proximal pole was still the least common form of patellar avulsion.

The only cases with histological documentation was reported by Tyler W and McCarthy EF (7) in 2002. They found that the histological

appearance like other side osteochondrosis. The histological findings according to study of Tyler and McCarthy support that the osteochondrosis of superior pole is also a chronic traction apophysitis.

Although the catch-up growth or strenuous sports activities are thought as causes of osteochondrosis, according to keats almost asymptomatic cases can be seen and concluded that the irregular ossification, fragmentation and sclerosis of the patella could be a normal developmental variation(10). Therefore the question remains whether sports activities really are the cause of the disease rather than the key factor for the osteochondrosis to become symptomatic. As a result, the authors acknowledge that further research about this finding is warranted.

REFERENCES

1. Corten K, Vandenneucker H, Molenaers G, et al. Bilateral patellar Köhler's disease in an eleven-year-old child with growth retardation: a case report. *Acta Orthop Belg.* 2009 ; 75:273-6.
2. Franceschi F, Barnaba SA, Rojas M et al. Multiple osteochondroses of bilateral knee joints: a case report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15: 431-435.
3. Kohler A. Über eine häufige, bisher anscheinend unbekannte Erkrankung einzelner kindlicher Knochen. *Munch Med Wochenschr* 1908; 55: 1923-1926.
4. Moffat BW. Kohler's disease of the patella. *J Bone Joint Surg* 1929; 11-A: 579-581.
5. Traverso A, Baldari A, Catalani F. The coexistence of Osgood-Schlatter's disease with Sinding-Larsen-Johansson's disease. Case report in an adolescent soccer player. *J Sports Med Phys Fitness* 1990; 30: 331-333.
6. Batten J, Menelaus M.B. Fragmentation of the proximal pole of the patella: Another manifestation of juvenile traction osteochondritis? *J Bone Joint Surg Br* 1985; 67: 249-251.
7. Tyler W, McCarthy E.F. Osteochondrosis of the superior pole of the patella: Two cases with histologic correlation. *Iowa Orthop J* 2002; 22: 86-89.
8. Linscheid R.L, Dahlin D.C. Unusual lesions of the patella. *J Bone Joint Surg Am* 1966; 48: 1359-1366.
9. Grogan D. P, Carey T.P, Leffers D. et al. Avulsion fractures of the patella. *J Pediatr Orthop* 1990; 10: 721-730.
10. Keats TE. *An Atlas of Normal Roentgen Variants that may imitate Disease*. 1996, 6th ed. Mosby, St. Louis, pp 584- 91.

Bir Şifacılık Gerçeği Olarak İkna ve İnanç: Modern Tıpta Eksik Olan Nedir?

Persuasion and Belief as a Fact of Herbalism: What is Missing in Modern Medicine?

Aybala Ağaç Ay, Sibel Polat, Ahmet Ay, Bülent Halaçlar

Viranşehir Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Cerrahi sonrası yabancı cisme bağlı cerrahi alan enfeksiyonları ciddi bir sağlık problemi olarak karşımızda durmaktadır. Burada yerel bir şifacı tarafından sırtına yabancı cisim yerleştirilmiş bir olguyu sunmaktayız. 44 yaşında erkek hasta şiddetli öksürük ile başvurdu, yapılan muayenede hastanın sırtında cilt altı dokudan geçirilmiş çamaşır ipi görüldü. Hasta bel fıtığı sebebiyle şifacıya gittiğini ve şifacının da bir çuvaldız yardımıyla ipi sırtına yerleştirdiğini belirtti. Fizik muayenede geniş bir alanda abse ve pseudotümör formasyonu gözlenerek tedavisi planlandı fakat hasta ipin çıkarılmasını kabul etmeyerek öksürüğü için ilaç yazılmasını talep etti, bunun üzerine hasta bronşit tedavisi ile taburcu edildi. Olgumuz ışığında halkı özsağlıkları konusunda bilgilendirerek etkili politikalarla destek olmanın kritik önemde olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: *Yabancı cisim , cerrahi alan enfeksiyonları, pseudotümör*

Surgical site infections due to foreign body, is a serious healthcare problem after a surgical procedure. Hereby we present a case with a foreign body in his back which is inserted by a local herbalist. 44 year-old-man presented with intense cough. On physical examination, a clothesline passing through the skin was seen on the back of the patient who had admitted to a local herbalist with a complaint of lumbar pain and let the herbalist insert the clothesline in his back using a packing needle. On physical examination a large abscess and pseudotumor formation were seen and the surgical treatment planned but the patient did not accepted the treatment and ask for a pill for his cough. The patient had externated with the treatment of bronchitis. In the light of our case it can be said that it is critically important to inform public about their own healthcare and support with effective policies of public health.

Key Words: *Foreign body , Surgical site infections, pseudotumor*

Ciltaltı yabancı cisimler genel sağlığı tehdit etmeye kadar gidebilecek ciddi sağlık sorunlarına sebep olabilecek potansiyeldedirler. Özellikle cerrahi suture materyallerinin yarattığı reaksiyon ve enfeksiyonlar ciddi problemler yaratmakta olup bu sorunun çözümü yönünde çeşitli deney ve araştırmalarla çaba harcanırken(1), burada takdim edeceğimiz vaka ise bu konuda bölgesel faktörler ve yerel tedavi yöntemlerine bağlılığın bir göstergesi olarak dikkate değerdir.

OLGU

44 yaşında erkek hasta polikliniğe öksürük ve ateş yakınması ile başvurdu. Muayene amacıyla hastanın sırtı açıldığında sağ skapula üzerinde yaklaşık 10 cm boyunca ciltaltı dokuyu transvers olarak kateden, ve her iki taraftan biraraya getirilerek birbirine bağlanmış halde çamaşır ipi gözlendi (Şekil-1). Naylon çamaşır ipinin kalın-



Şekil-1: Fotoğrafta hastanın sırtını 10 cm boyunca kateden çamaşır ipi ve etrafında oluşturduğu enflamatuar reaksiyon görülmekte

Geliş Tarihi: 31.01.2012 • Kabul Tarihi: 05.06.2012
İletişim

Dr. Aybala Ağaç Ay
Viranşehir Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği
Viranşehir/Şanlıurfa
GSM : 0 541 951 95 09
E-posta : draybala.a@gmail.com

lığı yaklaşık 5-6 mm olup, içinden geçirildiği dokuda yaklaşık 10 cm çapında bir alanda fluktuasyon veren yüzeysel abse ve etrafında yaygın sellülit mevcuttu. İpin geçirildiği her iki cilt açıklığından pürülan drenajı mevcut olan hastanın, yine ipin geçirildiği ciltaltı dokuda oldukça sert kıvamda yaklaşık 7 cm'lik pseudotümör formasyonu gözlemlendi. Hastanın anamnezi sorgulandığında hasta bel fitiği olduğunu, bel fitiğinin tedavisi için yerel bir şifacıya gittiğini, bu ipin yaklaşık 4 hafta kadar önce orada çuvaldız kullanılarak sırtından geçirildiğini, o günden beri de belinin bir daha ağrımadığını ifade etti. Hasta, şifacının kendisini sırt ağrısı konusunda uyardığını fakat bunun da tedavinin bir parçası olarak görüldüğünü ilettili. Şifacıya göre ipin 6 ay sonra yine kendisi tarafından alınması gerekmektedir idi. Hastaya bu şikayeti için neden bir nöroşirürji uzmanına başvurmadığı sorulduğunda ameliyatın ya da verilecek ilaçların faydasına inanmadığını belirtti, bunun yanında bel fitiğinin sırtındaki ip ile tamamen düzeleceğine inancı tamdı ve sözkonusu hasta lise mezunu idi. Bu anamnezi takiben yabancı cismin çıkarılması, abse ve pseudotümör açısından gerekli cerrahi ve medikal tedavinin yapılması planlandı fakat hastaya durumunun, müdahale yapılmazsa gelişebilecek diğer patolojilerin ve sepsisi takiben ölüm tehlikesinin defalarca anlatılmasına rağmen hasta ve yakınları ipin çıkarılması için herhangi bir müdahalenin yapılmasını kabul etmeyerek öksürük yakınmasıyla ilgili gereğinin yapılmasını istediler. Hastanın bundan sonra yapılan muayene ve tetkiklerinde akut bronşit tesbit edilerek tedavisi düzenlendi.

TARTIŞMA

Cerrahi girişim uygulanmış alanda enfeksiyon, tüm cerrahi öncesi aseptis-antisepsi önlemlerine uyulduğu takdirde bile yaklaşık %5 oranında görülebilen bir olgudur. Bu enfeksiyonlar kabaca 3 başlık altında incelenebilir. Süperfisyonel insizyonel, derin insizyonel ve organ veya intrakaviter enfeksiyonlar. Süperfisyonel enfeksiyonlar yalnızca drenaj ve medikal tedavi gerektirirken derin insizyonel ve

intrakaviter enfeksiyonlar debridmandan rezeksiyona dek uzanan bir spektrumda tedavi edilirler; bununla birlikte cerrahi saha enfeksiyonları açısından riski yükselten bazı faktörler de mevcuttur, bunlar yaş, obezite, sigara kullanımı ve diyabet varlığı olmakla beraber risk faktörleri arasında en büyük ağırlığa sahip olan kuşkusuz "kirli" cerrahi prosedürlerdir(2).

Sunulan olguda ise hastane dışı bir ortamda, yetersiz asepsi ve uygun olmayan bir materyal ile yapılan yanlış bir uygulama hastada yoğun bir enfeksiyona, birlikte abse ve pseudotümör oluşumuna da sebep olmuştur.

Öte yandan yabancı cisim reaksiyonları da oldukça değişik şekillerde kendini gösterebilmektedir. Bu varyasyonlar özellikle yabancı cismin vücuda alındığı tarihe ve geçen süreye bağlı olarak farklılık göstermektedir. Günler içinde enfeksiyon ve takiben abse gelişebilmekle beraber, uzun yıllar sonra yumuşak doku kitleleri şeklinde de prezente olabilmektedir(3). Özellikle tahta, bitki dikenleri gibi organik yabancı cisimler salgıladıkları çeşitli toksinlerle anaflaktik reaksiyona kadar giden sonuçlar doğururken, olgumuzda olduğu gibi inorganik materyallerin de özellikle erken dönemde pseudotümör görüntüsüne sebep olabildikleri bilinmektedir. Öte yandan ilk yaralanmadan habersiz hastalarda süreyle değişen şekillerde yakınmalar olabilmektedir, bunlardan en sık görülenleri o bölgede hassasiyet, enfeksiyon ve devamında abse gelişimi, kronik drenaj gösteren sinüsler, ilerleyen dönemde de sellülit, lenfanjit ve osteomyelitte kadar giden tablolardır(4). Elbette tüm bu tabloların oluşumunda yabancı cismin cilt-ciltaltında kalma süresi, yabancı cismin tipi (organik materyaller yüksek oranda enflamatuvar davranış gösterirken, cam-plastik gibi materyaller nispeten daha inert değerlendirilmektedir), hastanın genel sağlık durumu ve en önemlisi yabancı cismin temizlik derecesidir. Bizim olgumuzda kullanılan çamaşır ipi oldukça eski ve uzun süredir kullanılmış gibi görünmekle beraber, çamaşır asma amacıyla mı kullanıldığı yoksa diğer bir hastadan

çıkarılan ipin mi kullanıldığı anlaşılmadı, dolayısıyla bir halk sağlığı sorunu olarak kişiden kişiye viral bulaş açısından sözkonusu riskler bilinememektedir.

Özellikle yabancı cisim reaksiyonu pseudotümör formasyonu ile sonuçlanmış, yabancı cisim de dışardan görünmüyor ve hasta travmayı hatırlamıyor ise tanı oldukça zorlayıcıdır. Bu amaçla pratikte direkt grafi sıklıkla kullanılmasına rağmen, yabancı cisimlerin çoğunun radyopak olmadığı bilirse taniya gitmekte kullanılan metodlar da çeşitlilik gösterecektir. Bununla ilgili en sık kullanılan ikinci metod yüzeysel ultrasonografi olmakla beraber, ultrasonografi ile teyid edilemeyen durumlarda yabancı cisim şüphesi kuvvetli ise manyetik rezonansla görüntüleme seçilecek metod olmalıdır(3,5).

Tedavide ise yaklaşım öncelikle yabancı cisim varlığını ayırıcı tanıların arasına koymaktır. Bu konuda yapılan birçok çalışma tanıda gecikme dolayısıyla ilerlemiş enfeksiyonların çoğunun sebebinin tanıda akla yabancı cisim getirilmemiş olması olduğunu ortaya koymuştur. Yabancı cisim teşhis edildikten sonra ise tedavide ana yaklaşım yabancı cismin uzaklaştırılması ve reaksiyona dokunun öncelikle enfeksiyon açısından değerlendirilerek cerrahi ve medikal tedavisinin düzenlenmesi olmalıdır. Takipte sebat eden pseudotümör olguları için ise cerrahi tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir(4).

Modern tıp, gerekli cerrahi tedavilerde bile yabancı cisim reaksiyonunu minimize indirmek ya da çeşitli çalışmalarla yabancı cisim ile ilişkili antibiyoterapi seçeneklerini geliştirmek için çaba göstermekte iken(6,7), sunulan olgudaki durum adeta çağımız dışında bir zamanda oluşmuş gibidir. Özellikle etnik gruplaşmanın, içe kapalı toplumlarda dış dünyayla bağlantıyı keserek yaşamının ve yüzyıllardır geleneksel şifacılık adı altında sürdürülen bu kabul edilemez yaklaşımların hala hüküm sürdüğü topluluklar için etkin sağlık politikaları oluşturulmasının azami önemde olduğu görüşündeyiz. Fakat bu noktada

ortaya çıkan en önemli sorunun geleneksel tedavi yöntemlerinin standardize edilememesi olduğu bilinmektedir. Özellikle farklı kültürlerden farklı insanların bir arada yaşadığı bazı Avrupa ülkeleri ve Amerika'nın çeşitli bölgelerinde bu tür şifacılık faaliyetlerinde kullanılan ilaç ve araçların farmakovijilans çalışmaları'na başlanmış fakat sözkonusu maddeler ve araçlar standardize edilemediğinden, ayrıca bu faaliyetleri sürdüren kişi ve kurumlar arasında kooperasyon olmadığından bu çalışmalar arzu edilen sonuca ulaşamamıştır(8).

Geleneksel tedavi yöntemleri bu kadar çeşitli ve içerik açısından da son dere-

ce belirsiz iken halkımızın şifacılığa gösterdiği ilgi özellikle halk sağlığı açısından oldukça büyük tehlike arz etmektedir. Bu tür şifacılık faaliyetlerinin nispeten daha zayıf bir denetime maruz kaldığı, hatta hatta bazı otlarla ya da zihin gücüyle tedavi yaptığını iddia eden kişilerin halka açık gazete ve dergilere de ilan verebildiği Güney Afrika Ülkeleri özellikle de Zimbabve'de dahi özellikle son yıllarda bu sorunun üzerine eğilen çalışmalar yoğunlaşmış ve bu tür faaliyetlerle mücadeleye hız verilmişken, ülkemizin özellikle doğu bölgelerinde halkın büyük bir çoğunluğunu etkisi altına alan bu durumun, halk sağlığı politikaları ve bilgilendirme çalışmaları'nın

konu başlıkları arasında mutlaka üst sıralarda bir yer edinmesi gerektiğini düşünmekteyiz(9).

Yerel halkın özsağlıkları konusunda bilgilendirilmesi ve bu gibi nedeysel ölümlerle sonuçlanabilecek yanlış uygulamaların engellenebilmesi için bire bir görüşme ve ikna çabalarıyla halkın modern tıbbı yönlendirilmesinin temel sağlık hizmetleri kapsamında birincil öneme sahip olduğunu bilinmektedir(10). Olgumuz ışığında bizler de konuyla ilgili en büyük sorunun bilinçsizlik olduğunu ve en büyük mücadelenin eğitim alanında verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Stavicki S.P, Evans D.C, Cipolla J, Seamon M.J, Lukaszczuk J.J, Prosciak M.P. et.al. Retained surgical foreign bodies: a comprehensive review of risks and preventive strategies. *Scandinavian J of Surg* 2009;98:8-17
2. Kathju S, Nistico L, Hall-Stoodley L, Post J.C, Erlich G.D, Stoodley P. Chronic surgical site infection due to suture-associated polymicrobial biofilm. *Surg Inf* 2009;10: 457-61
3. Bergquist E.R, Wu J.S, Goldsmith J.D, Anderson M.E. Orthopaedic case of the month: ankle pain and swelling in a 23-year-old man. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2556-60
4. Suarez A, Freeman S, Puls L, Dellavalle R. Unusual presentation of cactus spines in the flank of an elderly man: a case report. *J Med Case Rep* 2010;4:152-6
5. Gulati D, Agarwal A. Wooden foreign body in the forearm- presentation after eight years. *Turkish J Truma&Emergency Surg* 2010;16:373-5
6. Umar M, Baqai N, Peck C. Foreign body reaction to a bioabsorbable interference screw after anterior cruciate ligament reconstruction. *BMJ Case Rep* 2009.doi:10.1136/6cr.09.2008.1007
7. Murillo O, Garrigos C, Pachon M.E, Euba G, Verdaguier R, Cabellos C. et al. Efficacy of high doses of daptomycin versus alternative therapies against experimental foreign-body infection by methicillin resistant staphylococcus aureus. *Antimicrobial agents and Chemotherapy* 2009; 53:4252-7
8. Shaw D, Ladds G, Duez P, Williamson E, Chan K. *Journal of Ethnopharmacology* 2012; 140:513– 518
9. Munyaradzi M. Ethical quandaries in spiritual healing and herbal medicine: A critical analysis of the morality of traditional medicine advertising in southern African urban societies. *Pan African Med J.*2011;10: 6-8
10. Oreagba IA, Oshikoya KA, Amachree M. Herbal medicine use among urban residents in Lagos, Nigeria. *Complement Altern Med* 2011;11:117