



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 71 • Sayı-Issue: 3 • Aralık-December 2018

Davetli Derlemeler / Invited Papers

- Türkiye'de Yaşlı İstismarı ve İhmali
- Müzik İcrasıyla Şekillenen Beyin: Bilişsel Etkiler ve Genetik Yaklaşımlar
- Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Adjuvan Tedavi
- Spondilolistezis: Etiyoloji, Tanı, Klinik Özellikler ve Tedavi Spondilolistezis
- Medical Management of Cesarean Scar Pregnancy

Özgün Makaleler / Research Articles

- İnhibitörü Dapagliflozinin Hiperglisemi-Aracılı Kalp Fonksiyon Bozukluğu Üzerindeki Etkisinin Moleküler Temellerinin İncelenmesi
- Hipoksi-Reoksijenasyon ile İndüklenen Kardiyak Mitokondrial Disfonksiyon
- Aile Sağlığı Merkezlerinde Yetişkinlere Yönelik Düzenlenen Sağlık Eğitimleri Üzerine Nitel Bir Çalışma
- Sağlık Bakanlığı ve Üniversite Hastanelerinde Sunulan Sağlık Hizmetlerinin Farklı Bir Bakış Açısı ile Değerlendirilmesi
- Sağlık Bakanlığı Global Bütçesinin Teşhis İlişkili Gruplara Göre Dağıtımı
- Effect of Concentration of Citric Acid on The Rheological Properties of Methylcellulose Hydrogels
- Production of Graphene Oxide/Poly(Lactic Acid)-Based Nanofibers For Neural Regeneration
- Bosniak Tıp 3 ve Tıp 4 Kistlerin Multifazik Bilgisayarlı Tomografi ile Kantitatif Değerlendirilmesi
- How Competent is Computed Tomography in Characterization and Grading of Renal Malignancies: Our Experience
- Kalp Hastalıkları Olan Gebelerin Değerlendirilmesi: Bir Üniversite Hastanesinin Üç Yıllık Deneyimi
- Tıp 2 Diyabetik Hastalarda 24 Saatlik Ritim Monitörizasyonunda Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon Sıklığını Belirlemede CHA₂DS₂VASC Skorunun ve Diabetes Mellitusla İlgili Demografik ve Klinik Faktörlerin Rolü
- Yetişkin Hastalarda Deri Biyopsilerinin Klinikopatolojik Uyumluluğunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
- Hipoparatiroidizm ve Psödohipoparatiroidi Nedeni İle Çocuk Endokronoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Değerlendirmesi
- Annelerin Bebeklerini Anne Sütünden Ayırırken Kullandıkları Geleneksel Yöntemlerin Belirlenmesi
- Hepatobiliyer Cerrahi Sonrası Biliyer Kaçakta Endoskopik Tedavi Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi
- Geriatrik Hastalarda Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisinin Etkinlik ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi
- Lineer Skalp İnsizyonlarının Intraoperatif ve Postoperatif Morbiditeye Etkisi: Retrospektif Klinik Çalışma
- Okul Çağında Erkek Çocuklarda Sünnetin Psikolojik Etkisi
- Tiroidektomi Sonrasında Cerrah Açısından Hoş Olmayan Bir Sürpriz: İstemedi Yapılan Paratiroidektomi
- Kronik Subdural Hematomlu Hastalarda Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız: Yetmiş Altı Hastanın Analizi
- Proksimal Femur Kırıklarının Tedavisinde, Çimentosuz ve Çimentolu Hemiartroplastinin Mortalite Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması
- Türk Nüfusundaki Anterior Klinoid Proses Ölçümlerinin Bilgisayarlı Tomografik Çalışması

Olgu Sunumları / Case Reports

- Kaposi Sarkomu ve Myelodisplastik Sendromu Birlikte Olan Nadir Bir Olgu
- Kavernoöz Sinüs Tutulumu Gösteren Multipl Myelom Hastası
- Laparoskopik Cerrahide İlk Trokar İçin Basit Açık Giriş Tekniği

73. Yıl



■ **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Müdür**
Owner President – On behalf of Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Prof. Dr. Gülfem Elif Çelik
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Ankara, Türkiye

Yazı İşleri Müdürü/Editorial Manager

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Baş Editör/Editor in Chief

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7206-3552

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7727-3363

Prof. Dr. Elif İnce
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6846-6048

Prof. Dr. Ayhan Cömert
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9309-838X

Prof. Dr. Volkan Genç
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3883-4791

Önceki Editörler/Previous Editors

Prof. Dr. Yücel Kanpolat
Prof. Dr. Çetin Erol
Prof. Dr. Aydın Yağmurlu

Danışma Kurulu/Scientific Advisory Board

George Feigl

Gottfried Schatz Araştırma Merkezi, Makroskopik ve Klinik Anatomi Anabilim Dalı, Graz, Austria

David Kachlik

2nd Medical School, Charles University, Prague, Czech Republic

Mustafa Sargon

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Belma Turan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Derya Gökmen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Deniz Billur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Sinan Özkavukçu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ali Dursun Doğan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aydın Karaaslan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gülşay Aral Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Erdiç Devrim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Meral Demirören

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Berna Arda

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gürol Cantürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Onur Polat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayşe Gülsen Ceyhan Peker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ergin Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Filiz Şimşek Orhon

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Önder Ergönül

Koç Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Şebnem Ataman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Birkan Sonel Tur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Zeynep Pınar Önen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ömür Aydın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Deniz Çalışkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır.
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is an official journal of the Ankara University Faculty of Medicine.

**Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and Publisher**
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Eda Koluksa
Hatice Balta
Lütfiye Ayhan İrtem
Sedanur Sert
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants
Gamze Aksoy
Nurcan Acarçay

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator

Sevinç Çakmak

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Kerim Sancar Ölmez
Mert Köse

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 **Faks/Fax:** +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Web: www.galenos.com.tr

Yayın Tarihi/Publishing Date: Ocak 2019 / January 2019

ISSN: 0365-8104 **E-ISSN:** 1307-5608

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

International scientific journal published quarterly.



Danışma Kurulu/Scientific Advisory Board

Mustafa Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özgür Demir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Betül Hatipoğlu

Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Cleveland Clinic Main Campus Cleveland, USA

Nuray Yazıhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fizyopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mehmet Bektaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Murat Varlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Meltem Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Göksal Keskin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mark E. Rosenberg

American Society of Nephrology, Washington, USA

Şule Şengül

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aşkın Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Hakan Akbulut

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

N.Defne Altıntaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Cansın Tulunay Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Çağdaş Özdöl

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Serdar Aksöyek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mine Hayriye Sorgun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Çağlar Uzun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Evren Üstüner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ebru Düşünceli Atman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nurdan Çay

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Vesile Şentürk Cankorur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayşe Boyvat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Seray Çakmak

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Rüştü Güner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Kemal Sayar

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

Nüket Kutlay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Menekşe Özçelikle

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Taylan Akkaya

Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Gökmen Kahiloğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Necmettin Tanrıöver

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gülnur Göllü Bahadır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Eren Berber

Center for Endocrine Surgery Cleveland Clinic Main Campus, Cleveland, USA

Ayhan Kuzu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Cüneyt Köksöy

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Periferik Damar Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayten Kayı Cangır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

F. Nilüfer Yalçındağ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ş. Esra Çetinkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Türkiye

Şevki Çelen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Süha Beton

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ela Cömert

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Gökhan Çakmak

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Bülent Özkurt

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Mehmet Armangil

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Burak Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aylin Okçu Heper

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Koray Ceyhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Sitopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

HAKKIMIZDA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayınıdır. Bağımsız, çift-kör hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Yılda 3 sayı olmak üzere Nisan, Ağustos ve Aralık aylarından yayınlanır. Mecmuası; Temel, Dahili ve Cerrahi alanlarda araştırma makaleleri, davetli derleme ve olgu sunumları yayınlar.

Derginin hedefi, güncel konular üzerine yüksek kaliteli ve değeri olan yazıları tüm araştırmacılar, doktorlar, uzmanlar ve öğrenciler için yayınlamaktır.

Dergi makale başvuru, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) temel alınarak hazırlanmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Tübitak/ULAKBİM, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenir.

Açık Erişim

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapeşte Open Access Initiative (BOAI) kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabılır, basılabilir, taranabilir, tam

metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

İzinler

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır, ticari amaçlı kullanım için izin gerekmektedir. İzinler için, İzin Talep Formu'nu kullanın.

Telif Hakları

Yazar(lar) Telif Hakkı Devir Formu'nu imzalayıp belirtilen hususları kabul etmeli, başvuru sırasında diğer dosyalar ile birlikte sisteme yüklemelidirler. Kabul edilen makalelerin telif hakkı Galenos Yayınevi'ne aittir.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

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

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 63 70

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr



ABOUT US

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is the official journal of Ankara University. The journal is an independent, double-blind peer-reviewed, open access publication and is published three times a year (April, August, December). The journal publishes original articles, invited reviews and case reports in Basic, Medical and Surgical Sciences.

The aim of the journal is to publish articles at the highest scientific and clinical value on current topics in medicine for all researchers, physicians, specialists and students.

The journal does not charge any fees for submission, processing or publication of articles.

The editorial policies are based on the "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) by the International Committee of Medical Journal Editors rules.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in Tübitak/Ulakbim TR Dizin, Türk Medline and Türkiye Atıf Dizini.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI). By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy,

distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Permissions

All published content is under CC BY-NC-ND license and is required permission for any commercial use of articles. For permissions, please use Permission Request Form.

Copyright

All author(s) must accept stated terms and sign Copyright Transfer Form and upload it to the system with other documents during submission. Copyrights of accepted articles belong to Galenos Publishing House.

Editorial Office

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara

Phone: +90 312 595 82 07

Fax: +90 312 310 63 70

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

YAZARLARA BİLGİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından dört ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayınlanır. Temel, Dahili, ve Cerrahi Tıp Bilimleri konusunda yapılmış Araştırma, Davetli Derleme ve Olgu Sunumları yayınlamayı amaçlar.

Derginin kısa adı: J Ankara Univ Fac Med'dir.

Dergi; makale başvurusu, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise Galenos Yayınevi'ne aittir.

Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Telif Hakkı Devir Formu) yazıları ile birlikte göndermelidirler.

Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Daha önce kongrelerde sunulmuş bildiriler, sunulan yerin ve tarihin belirtilmesi koşuluyla, değerlendirme için gönderilebilir.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) temel alınarak hazırlanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Makale baş editöre ulaşınca bilimsel kalitesi değerlendirilir ve ön değerlendirilmeyi geçen yazılar yardımcı editöre gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 2 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir ve son kararı baş editör verir. Hakemlerin kararları çatışyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Derginin alıntı kontrolü Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" programı kullanılarak yapılmaktadır. İntihal raporuna göre makale yazara geri gönderilebilir ya da reddedilebilir.

Etik

Dergiye yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir. Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Hasta ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar Guide for the Care and Use of Laboratory Animals doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Randomize çalışmalar için; CONSORT

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Genel Kurallar

Yazılar sadece çevrim-içi olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına (<http://journalagent.com/atfm/>) kayıt olup, şifre almaları gerekmektedir.

Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır.

Sayfa düzeni: Makaleler, A4 sayfasının iki yanında 2.5 cm boşluk bırakacak şekilde, Arial yazı stilinde, 12 font büyüklüğünde, 1.5 satır aralığıyla, Microsoft Word programında yazılmalıdır.

Kısaltmalar: Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde ve tüm metin boyunca kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Editöre sunum sayfası: Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, var ise çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

Yazı Çeşitleri

Sisteme yüklenen tüm makaleler aşağıdaki kurallara uygun olmalıdır:

Başlık sayfası: Makalenin başlığı, kısa başlık, yazar isimleri ve yazar bilgilerini kapsayan sayfadır. Sırasıyla şu tanımlar yapılmalıdır:

1. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce) mümkün olduğunca kısa ve açıklayıcı olmalı, kısaltma içermemeli ve 12 kelimeyi aşmamalıdır.

2. Kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) en fazla 60 karakterden oluşmalıdır.

3. Yazar isimleri (yazarların isimleri tam olarak kısaltılmadan yazılmalıdır, yazarın akademik görevi yazılmamalıdır) ve bağlı bulunduğu kurumlar.

4. İletişim kurulacak yazarın ismi, adresi, telefon ve faks numarası ile e-posta bilgileri.

5. Bilimsel toplantılarda sunulan ve özeti kongre kitabında yer almış eserlerin toplantı yeri ve tarihi.

Özet Makalenin özeti Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Özet 250 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynaklara atfı yapılmamalıdır. Mümkün olduğunca kısaltmalar kullanılmamalıdır; kullanıldığı halde ana metinden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

Araştırma makalelerinde, özet aşağıdaki başlıklardan oluşmalıdır:

Amaç: Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tanımlanmalı, standart kriterleri, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu ve varsa istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Çalışmanın detaylı sonucu verilmeli, istatistik anlamlılık derecesi belirtilmelidir.

Sonuç: Çalışmanın sonuçlarını yansıtmalı, klinik uygulanabilirliği tanımlamalı, olumlu ve olumsuz yönleri gösterilmelidir.

Anahtar Kelimeler: En az 3, en çok 5 anahtar kelime özeti sonunda yer almalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings'e (MESH)" uygun olarak verilmelidir. Türkçe anahtar kelimeler ise MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.



YAZARLARA BİLGİ

Özgün Araştırmalar

Klinik araştırma, klinik gözlem, yeni teknikler, deneysel ve laboratuvar çalışmalarını kapsar. Özgün araştırmalar; başlık, öz, yazının ana konusu ile ilgili anahtar kelimeler, giriş, hasta/gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablolar/şekiller ve teşekkür bölümlerini içermelidir. Başlık, öz ve anahtar kelimeler hem Türkçe hem İngilizce yazılmalıdır. Yazı yukarıdaki kurallara uygun olarak düzenlenmeli ve 3000 kelimeyi aşmamalıdır.

Giriş: Konu hakkında kısa ve öz bilgi verilmeli, çalışmanın amacı belirtilmeli, bunlar literatür bilgisi ile desteklenmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma planı verilmeli, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu, denek sayısı, özellikleri, çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri, kullanılan istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar belirtilmeli, tablolar ve şekiller numara sırasıyla verilmeli, sonuçlar uygulanan istatistiksel analiz yöntemine göre değerlendirilmelidir.

Tartışma: Elde edilen değerler olumlu ve olumsuz yönleriyle tartışılmalı, literatür ile karşılaştırılmalı, çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Teşekkür: Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

Kaynaklar: Kaynak sayısı 40'ı aşmamalıdır. Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur. Kaynakların yazım kuralları hakkında gerekli bilgi "Kaynaklar" bölümünde bulunmaktadır.

Olgu Sunumları

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren, mevcut bilgilerimize yenilerini ekleyip, katkı sağlayan olguları içermelidir. Türkçe ve İngilizce başlık, 250 kelimeyi aşmayan, yapılandırılmamış öz ve anahtar kelimeler ilk sayfada yer almalıdır. Ana metin 1500 kelimeyi aşmamalı ve giriş, olgu sunumu, tartışma ve 20'yi aşmayan kaynaklardan oluşmalıdır.

Derleme

Dergi sadece davetli derleme yayınlar. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır ve güncel bir konuyu, bağımsız, hiçbir farklı görüşü öne çıkarmadan derinlemesine incelemelidir. Yazının ilk sayfasında Türkçe ve İngilizce başlık, yapılandırılmamış öz, anahtar kelimeler bulunmalıdır. Konuda geçen her alıntının kaynağı mutlak gösterilmeli ve 100'ü geçmemelidir. Ana metin 5000 kelimeyi aşmamalıdır.

Kaynaklar

Yazarlar kaynakların gerçekliğinden ve metin içindeki doğru kullanımından sorumludur. Tüm kaynaklar aşağıdaki kurallara göre düzenlenmelidir:

Metin içinde: Kullanılan kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda noktadan önce parantez içinde belirtilmelidir. Eğer, kullanılan kaynağın yazar/yazarları cümle başında belirtiliyorsa, kaynak isimden hemen sonra gelecek şekilde parantez içinde yazılmalıdır. Türkçe kaynak var ise, belirtilmesine özen gösterilmelidir.

Kaynaklar bölümünde: Kaynaklar metin içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Üçten fazla yazar ismi olduğu durumlarda, üç yazardan sonra Türkçe yayınlarda "ve ark.", yabancı dildeki yayınlarda "et al." kullanılmalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'ta kullanılan stillere göre kısaltılmalıdır.

Kaynak yazılımı için örnekler: Dergi: Vargün R, Özkan-Ulu H. Nörolojik problemler çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. J Ankara Univ Fac Med. 2004;4:181-185.

Kitap: Çakmak M. Ortopedik muayene. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 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, editörler. Anatomical Complications in General Surgery. 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1986. s. 103-124.

Bilimsel toplantıda yapılan sunumlar: 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 (Yayınlanmamış toplantı sunumlarının kaynak gösterilmemesi gerekir)

Bilgisayar programları: StatView SE+Graphics [computer program]. Version 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Şekil ve Tablolar

Tüm görsel materyaller (resim, grafik ve çizilmiş şekiller) "Şekil" olarak adlandırılmalıdır. Kullanılan tüm şekillere metnin içinde atıf yapılmalıdır. Tüm şekillerin alt yazıları ayrı bir sayfada metne eklenmelidir. Her şekil ayrı bir dosya olarak ve "jpeg" formatında yüklenmelidir. Tüm şekiller mümkün olan en yüksek kalitede ve çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Tüm şekiller orijinal olmalıdır. Daha önce başka kaynaklarda yayınlanan şekiller, sahibinin yazılı izni ile birlikte yüklenmelidir. Gerekli izinler makale başvuru işleminden önce yazarlar tarafından alınmalıdır. Hastanın kimliğinin anlaşılabilirliği resimlerde, hastanın ya da kanuni temsilcisinin imzalı onayı gönderilen yazıya eklenmeli; aksi halde söz konusu kişi ya da kişilerin isimleri ya da gözleri bantla kapatılmalıdır. Mikroskobik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.

Tablolar yazının sonuna eklenebilir veya bütünleyici dosya olarak gönderilebilir. Ana metne eklenen tabloların herbiri ayrı sayfaya yerleştirmeli ve açıklayıcı başlıkları tablonun üstünde bulunmalıdır. Tablolar her biri ayrı dosya olarak yüklendiyse, başlıkları ana metinde ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

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 sözkonusu 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.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, Ankara

E-posta: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 63 70

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published quarterly (April, August, December). It aims to publish research articles, invited reviews and case reports on Basic, Medical and Surgical sciences.

The abbreviation of the Journal of Ankara University Faculty of Medicine is J Ankara Univ Fac Med.

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine does not charge any article submission, processing or publication charges.

The scientific and ethical liability of the manuscripts belongs to the authors and the copyright of the manuscripts belongs to the Galenos Publishing House. Authors are responsible for the contents of the manuscript and accuracy of the references. All manuscripts submitted for publication must be accompanied by the Copyright Transfer Form. Once this form, signed by all the authors, is submitted, it is understood that neither the manuscript nor the data it contains have been submitted elsewhere or previously published and authors declare the statement of scientific contributions and responsibilities of all authors. Abstracts presented at congresses are eligible for evaluation.

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) by the International Committee of Medical Journal Editors.

Peer-Review

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine is an independent journal based on double-blind peer-review principles. The manuscript is assigned to the Editor-in-Chief, who reviews the manuscript and makes an initial decision based on manuscript quality and editorial priorities. Manuscripts that pass initial evaluation are sent to an Associate Editor. The Associate Editor assigns the manuscript to two reviewers (internal and/or external reviewers). The reviewers must review the manuscript within 21 days. The Associate Editor recommends a decision based on the reviewers' recommendations and sends the manuscript to the Editor-in-Chief. The Editor-in-Chief makes a final decision based on editorial priorities, manuscript quality, and Associate Editor's and reviewers' recommendations. If there are any conflicting recommendations from reviewers, the Editor-in-Chief can assign a new reviewer.

All manuscripts submitted are screened for plagiarism using Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" software. Results indicating plagiarism may cause manuscripts being returned or rejected.

Ethic

Experimental, clinical and drug studies requiring approval by an ethics committee must be submitted to the Journal of Ankara University Faculty of Medicine with an ethics committee approval report confirming that the study was conducted in accordance with international agreements and the Declaration of Helsinki. The approval of the ethics committee and the fact that informed consent was given by the patients should be indicated in the Patients and Methods section. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights as per the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and they should obtain animal ethics committee approval.

Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

CONSORT statement for randomized controlled trials

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy

STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies. Authors must provide disclosure/acknowledgment of financial or material support, if any was received, for the current study.

If the article includes any direct or indirect commercial links or if any institution provided material support to the study, authors must state in the cover letter that they have no relationship with the commercial product, drug, pharmaceutical company, etc. concerned; or specify the type of relationship (consultant, other agreements), if any.

Authors must provide a statement on the absence of conflicts of interest among the authors and provide authorship contributions.

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the Journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The Journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

Guidelines

Manuscripts can only be submitted electronically through the Journal Agent website (<http://journalagent.com/atfm/>) after creating an account.

Manuscripts written in Turkish should be in accordance with the Turkish Dictionary and Writing Guide ("Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu") of the Turkish Language Association.

Format: Manuscripts should be prepared using Microsoft Word, size A4 with 2.5 cm margins on all sides, 12 pt Arial font and 1.5 line spacing.

Abbreviations: Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter. Internationally accepted abbreviations should be used; refer to scientific writing guides as necessary.

Cover letter: The cover letter should include statements about manuscript type, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipment (if applicable), approval of language for articles in English and approval of statistical analysis for original research articles.

Manuscript Types

All submitted articles must be accompanied by following files:

Title Page: This page should include the title of the manuscript, short title, name(s) of the authors and author information. The following descriptions should be stated in the given order:

1. Title of the manuscript (Turkish and English), as concise and explanatory as possible, including no abbreviations, up to 12 words
2. Short title (Turkish and English), up to 60 characters
3. Name(s) and surname(s) of the author(s) (without abbreviations and academic titles) and affiliations
4. Name, address, e-mail, phone and fax number of the corresponding author
5. The place and date of scientific meeting in which the manuscript was presented and its abstract published in the abstract book, if applicable

Abstract: A summary of the manuscript should be written in both Turkish and English. Abstract should not exceed 250 words. References should not be cited in the abstract. Use of abbreviations should be avoided as much as possible; if any abbreviations are used, they must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

For original articles, the structured abstract should include the following sub-headings:

Objectives: The aim of the study should be clearly stated.

Materials and Methods: The study and standard criteria used should be defined; it should also be indicated whether the study is randomized or not, whether it



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

is retrospective or prospective, and the statistical methods applied should be indicated, if applicable.

Results: The detailed results of the study should be given and the statistical significance level should be indicated.

Conclusion: Should summarize the results of the study, the clinical applicability of the results should be defined, and the favorable and unfavorable aspects should be declared.

Keywords: A list of minimum 3, but no more than 5 keywords must follow the abstract. Keywords in English should be consistent with "Medical Subject Headings" (MESH). Turkish keywords should be direct translations of the terms in MESH.

Original Articles

Clinical research should comprise clinical observation, new techniques or laboratory studies. Original research articles should include title, structured abstract, keywords relevant to the content of the article, introduction, patients/materials and methods, results, discussion, references, tables/figures and acknowledgement sections. Title, abstract and keywords should be written in both Turkish and English. The manuscript should be formatted in accordance with the above-mentioned guidelines and should not exceed 3000 words.

Introduction: Should consist of a brief explanation of the topic and indicate the objective of the study, supported by information from the literature.

Materials and Methods: The study plan should be clearly described, indicating whether the study is randomized or not, whether it is retrospective or prospective, the number of trials, the characteristics, and the statistical methods used.

Results: The results of the study should be stated, with tables/figures given in numerical order; the results should be evaluated according to the statistical analysis methods applied.

Discussion: The study results should be discussed in terms of their favorable and unfavorable aspects and they should be compared with the literature. The conclusion of the study should be highlighted.

Acknowledgements: Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

References: The number of references should not exceed 40. Authors are responsible for the accuracy of the references. See References Section for details about the usage and formatting required.

Case Reports

Case reports should present cases which are rarely seen, feature novelty in diagnosis and treatment, and contribute to our current knowledge. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract not exceeding 250 words, and keywords. The main text should not exceed 1500 words and consist of introduction, case presentation, discussion and references not exceeding 20.

Review Articles

The journal publishes invited reviews only. Review articles must provide critical analyses of contemporary evidence and provide directions of current or future research. Reviews articles analyze topics in depth, independently and objectively. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract and keywords. Source of all citations should be indicated and references amount should not exceed 100. The main text should not exceed 5000 words.

References

Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct in-text citation. All references should be in accordance with following rules:

In-text citations: References should be indicated in the parentheses before the full stop of the relevant sentence. If the author(s) of a reference is/are indicated at the beginning of the sentence, this reference should be written in the parentheses immediately after the author's name. If relevant research has been conducted in Turkey or by Turkish researchers, these studies should be given priority while citing the literature.

References section: References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. If there are more than 3 authors, first 3 authors must be listed followed by "et al". The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus.

Reference Format

Journal: Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73:79-94.

Book: Tos M. *Cartilage tympanoplasty.* 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Editor(s) compiler as author: Kurt N, editor. *Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Book Chapter: 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.

Conference Paper: Seyhan F. Kalça eklemine yüzeysel değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) ge sonuçları. In: Ege R, editor. *X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye.* Ankara: Emel; 1989. p. 494-6. (Unpublished conference paper should not be used as a reference).

Computer Software: StatView SE+Graphics [computer program] Version 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Figures and Tables

All visual materials (pictures, graphs and drawn figures) must be named as "Figure". All figures and tables must be cited within the main text consecutively. Legends of all figures must be submitted as separate page of main document. Each figure must be submitted as separate file and in "jpeg" format. All figures should be of the possible highest quality and at a minimum resolution of 300 dpi. All figures must be original. Figures previously published by other sources, must be submitted with a copy of written permission of the owner of figure. All permissions must be obtained by authors prior to submission. For figures involved human studies, written informed consent must be taken from patient or his/her parent and uploaded during submission. Otherwise, patient's names must not be indicated and their eyes must be hidden with black lines to prevent any exposure of identity. Used stain and zoom rate must be indicated in microscopic figures.

All tables should be added to the main document or to the separate file. Tables added within the main document must be placed as each in separate page after the reference list with descriptive title above the table. Titles of tables added to the separate file must be indicated within the main text on separate page.

Informed Consent and Ethics

Manuscript reporting the results of experimental investigations on human subjects must include a statement in the Patients and Methods section that the institutional review board has approved the study and the informed consent were obtained from patient or parents. The author(s) should state the accordance to the Declaration of Helsinki and "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.

Correspondence

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, ANKARA

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Phone: + 90 312 595 82 07

Fax: + 90 312 310 63 70

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Davetli Derlemeler / Invited Papers

- 100** **Türkiye'de Yaşlı İstismarı ve İhmalı**
Elder Abuse and Neglect in Turkey
Şengül Erden, Hayat Boz; Ankara, Türkiye
- 106** **Müzik İcrasıyla Şekillenen Beyin: Bilişsel Etkiler ve Genetik Yaklaşımlar**
Brain Shaped by Music Performance: Cognitive Effects and Genetic Approaches
Emel Güneş, Şayeste Çağlı İnal; Ankara, Türkiye
- 112** **Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Adjuvan Tedavi**
Adjuvant Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer
Mustafa Gürbüz, Yüksel Ürün; Ankara, Türkiye
- 118** **Spondilolistezis: Etiyoloji, Tanı, Klinik Özellikler ve Tedavi Spondilolistezis**
Spondylolisthesis: Etiology, Diagnosis, Clinical Features and Treatment
Esra Moustafa, Birkan Sonel Tur; Ankara, Türkiye
- 127** **Medical Management of Cesarean Scar Pregnancy**
Sezaryen Skar Gebeliklerinde Medikal Tedavi
Kazibe Koyuncu, Batuhan Turgay, Emre Şükür, Salih Taşkın, Cem Atabekoğlu, Ruşen Aytaç, Esra Çetinkaya; Ankara, Türkiye
- Özgün Makaleler / Research Articles**
- 131** **İnhibitörü Dapagliflozinin Hiperglisemi-Aracılı Kalp Fonksiyon Bozukluğu Üzerindeki Etkisinin Moleküler Temellerinin İncelenmesi**
An Investigation on Molecular Basis of the Effects of SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Hyperglycemia-Associated Heart Dysfunction
Ayşegül Durak, Yusuf Olgar, Sinan Değirmenci, Naci Ertürk, Muhammet Talha Akbaş, Ahmet Aygün, Mehmet Cihangir Deniz, Muhammed Furkan Erciyas, Burak Tahir Yazar, Mustafa Salih Yılmaz, Erkan Tuncay, Belma Turan; Ankara, Türkiye
- 139** **Hipoksi-Reoksijenasyon ile İndüklenen Kardiyak Mitokondrial Disfonksiyon**
Hypoxia-Reoxygenation Induced Cardiac Mitochondrial Dysfunction
Gül Şimşek, Hilmi Burak Kandilci; Ankara, Türkiye
- 145** **Aile Sağlığı Merkezlerinde Yetişkinlere Yönelik Düzenlenen Sağlık Eğitimleri Üzerine Nitel Bir Çalışma**
A Qualitative Study on Organized Health Trainings for Adults at Family Health Centers
Şengül Erden, Ahmet Yıldız; Ankara, Türkiye
- 152** **Sağlık Bakanlığı ve Üniversite Hastanelerinde Sunulan Sağlık Hizmetlerinin Farklı Bir Bakış Açısı ile Değerlendirilmesi**
Evaluation of Health Services Provided in the Ministry of Health Hospitals and University Hospitals From a Different View
Atilla Aral, Özden Şahbaz, Tuğba Denge; Ankara, Türkiye
- 163** **Sağlık Bakanlığı Global Bütçesinin Teşhis İlişkili Gruplara Göre Dağıtımını**
Distribution of Ministry of Health Global Budget according to Diagnosis Related Groups
Okan Özkan, İsmail Ağırbaş; Ankara, Türkiye
- 172** **Effect of Concentration of Citric Acid on The Rheological Properties of Methylcellulose Hydrogels**
Sitrik Asit Derişiminin Hidrojellerin Reolojik Özelliklerine Etkisi
Öznur Demir Oğuz, Duygu Ege; İstanbul, Türkiye
- 177** **Production of Graphene Oxide/Poly (Lactic Acid)-Based Nanofibers for Neural Regeneration**
Grafen Oksit/Poli (Laktik) Asit Bazlı Nanofiberlerin Sinir Rejenerasyonu İçin Geliştirilmesi
Hayriye Öztatlı, Duygu Ege; İstanbul, Turkey
- 181** **Bosniak Tıp 3 ve Tıp 4 Kistlerin Multifazik Bilgisayarlı Tomografi ile Kantitatif Değerlendirilmesi**
The Quantitative Evaluation of Bosniak Category 3 and 4 Cysts on Multiphasic Computer Tomography
Ayşegül Gürsoy Çoruh, Orhan Avcı, Elif Peker; Ankara, Türkiye



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 187** **How Competent is Computed Tomography in Characterization and Grading of Renal Malignancies: Our Experience**
Böbrek Malignitelerini Karakterizasyon ve Derecelemede Bilgisayarlı Tomografi Ne Kadar Yetkin: Bizim Deneyimimiz
Zehra Akkaya, Ayşegül Gürsoy Çoruh, Elif Peker, Kayhan Çetin Atasoy, Derya Gökmen, Cemil Yağcı; Ankara, Turkey
- 194** **Kalp Hastalıkları Olan Gebelerin Değerlendirilmesi: Bir Üniversite Hastanesinin Üç Yıllık Deneyimi**
The Evaluation of the Pregnants with Cardiac Disorders: Three-Year Experience of an University Hospital
Sertaç Ayçiçek, Süleyman Akkaya, Huseyin Ede, Cegergun Polat, Talip Gül; *Diyarbakır, Yozgat, Türkiye*
- 200** **Tip 2 Diyabetik Hastalarda 24 Saatlik Ritim Monitörizasyonunda Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon Sıklığını Belirlemede CHA₂DS₂VASC Skorunun ve Diabetes Mellitusla İlgili Demografik ve Klinik Faktörlerin Rolü**
The Role of CHA₂DS₂VASC Score and Diabetes-Related Demographic and Clinical Factors for Determining the Incidence of Paroxysmal Atrial Fibrillation in 24 Hour Rhythm Monitoring in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
Orçun Çiftçi, Suzan Keskin, Lala Ramazanova, Özlem Turhan İyidir, Yusuf Bozkuş, Kerem Can Yılmaz, Emir Karaçağlar, Mustafa Yılmaz, Neslihan Başçıl Tütüncü, Mehmet Bülent Özin, İbrahim Haldun Müderrisoğlu; Ankara, Türkiye
- 207** **Yetişkin Hastalarda Deri Biyopsilerinin Klinikopatolojik Uyumluluğunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**
Retrospective Evaluation of Clinicopathological Consistency of Skin Biopsies in Adult Patients
Gül Aslıhan Çakır Akay, Fatma Gülrü Erdoğan, Haldun Umudum; Ankara, Türkiye
- 212** **Hipoparatiroidizm ve Psödohipoparatiroidi Nedeni ile Çocuk Endokronoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Değerlendirmesi**
Evaluation of the Children with Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism Presenting to an Endocrinology Outpatient Clinic
Pınar Kocaay, Eda Mengen; Ankara, Türkiye
- 217** **Annelerin Bebeklerini Anne Sütünden Ayırırken Kullandıkları Geleneksel Yöntemlerin Belirlenmesi**
Determination of Traditional Methods Used by Mothers to Wean Their Infants from Breast-Feeding
Hacer Gök Uğur, Ayşe Şahin, Dilek Aydın, Esra Kabadaş; Ordu, Türkiye
- 224** **Hepatobiliyer Cerrahi Sonrası Biliyer Kaçakta Endoskopik Tedavi Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi**
Retrospective Evaluation of Endoscopic Treatment Outcomes in Biliary Leak After Hepatobiliary Surgery: Single Center Experience
Fatih Karaahmet, Murat Kekilli; Ankara, Türkiye
- 228** **Geriatrik Hastalarda Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisinin Etkinlik ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi**
Assessment of Effectiveness and Safety of Upper Gastrointestinal System Endoscopy in Geriatric Patients
Evrin Kahramanoğlu Aksoy, Muhammet Yener Akpınar, Ferdane Piriççi Sapmaz, Zeynep Göktaş, Metin Uzman, Yaşar Nazlıgöl; Ankara, Türkiye
- 234** **Lineer Skalp İnsizyonlarının İntraoperatif ve Postoperatif Morbiditeye Etkisi: Retrospektif Klinik Çalışma**
Effects of Linear Scalp Incisions on Intraoperative and Postoperative Morbidity: Retrospective Clinical Study
Onur Özgür, Orkhan Mammadkhanli, İhsan Doğan, Fatih Yakar, Emre Yağız Sayacı, Hasan Çağlar Uğur; Ankara, Kars, Türkiye
- 238** **Okul Çağında Erkek Çocuklarda Sünnetin Psikolojik Etkisi**
Psychological Impact of Non-therapeutic Circumcision on School Boys
Mete Özkıdık, Zeliha Ersoy Sayın, Alper Coşkun, Mehmet Kazım Asutay, Tuncer Bahçeci, Ali Cansu Bozacı; Şanlıurfa, Türkiye
- 244** **Tiroidektomi Sonrasında Cerrah Açısından Hoş Olmayan Bir Sürpriz: İstemediğimiz Yapılan Paratiroidektomi**
An Undesirable Post-Thyroidectomy Surprise For The Surgeon: Inadvertent Parathyroidectomy
Ahmet Cem Dural, Cevher Akarsu, Muhammet Ferhat Çelik, Süleyman Büyükaşık, Mustafa Gökhan Ünsal, Hürriyet Turgut; Yıldız Okuturlar, Halil Alış; İstanbul, Aydın, Türkiye
- 251** **Kronik Subdural Hematomlu Hastalarda Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız: Yetmiş Altı Hastanın Analizi**
Surgical Treatment Outcomes of Our Patients with Chronic Subdural Hematoma: A Review of Seventy Six Cases
Vural Hamzaoğlu, Hakan Özalp, Emel Avcı, Celal Bağdatoğlu, Ahmet Dağtekin; Mersin, Türkiye
- 256** **Proksimal Femur Kırıklarının Tedavisinde, Çimentosuz ve Çimentolu Hemiartroplastinin Mortalite Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması**
Comparison of Cemented and Cementless Hemiarthroplasty in the Treatment of Proximal Femoral Fractures
Recep Öztürk, Şefik Murat Arıkan, Burak Atalay, Emre Özanağan, Mehmet Akif Şimşek, Galip Beltir, Özgür Irak; Ankara, Türkiye

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 260** **Türk Nüfusundaki Anterior Klinoid Proses Ölçümlerinin Bilgisayarlı Tomografik Çalışması**
A Computed Tomographic Study of the Anterior Clinoid Process Measurements in Turkish Population
Çağatay Özdöl, Nalan Çiçek Özdöl, Tolga Gediz; Antalya, Türkiye
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 265** **Kaposi Sarkomu ve Myelodisplastik Sendromu Birlikteliği Olan Nadir Bir Olgu**
Patient with Kaposi Sarcoma and Myelodysplastic Syndrome
Mustafa Gürbüz, Neslihan Özyurt, Güngör Utkan; Ankara, Türkiye
- 268** **Kavernöz Sinüs Tutulumu Gösteren Multipl Myelom Hastası**
Kavernöz Sinus Holding Showing Multiple Myelom Patient
Buket Tuğan Yıldız, Deniz Tuncel, Nursel Yurttutan, Şerife Çöklü; Kahramanmaraş, Türkiye
- 271** **Laparoskopik Cerrahide İlk Trokar İçin Basit Açık Giriş Tekniği**
A Simple Open Entry Technique for the Initial Trocar in Laparoscopic Surgery
Zeynep Kablan, Mehmet Akif Türkoğlu; Ankara, Türkiye

DOI: 10.4274/atfm.08208

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):100-105

Türkiye’de Yaşlı İstismarı ve İhmali

Elder Abuse and Neglect in Turkey

© Şengül Erden^{1*}, © Hayat Boz²¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye²Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi, Ankara, Türkiye

*Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Hayat Boyu Öğrenme ve Yetişkin Eğitimi Bölümü Doktora Öğrencisi

Öz

Yaşlılık pek çok soruna neden olmaktadır. Bu sorunlardan biri de yaşlı istismarı ve ihmaldir. İstismar ve ihmal yaşlıların sağlık ve yaşam kalitelerini etkileyen ciddi ve karmaşık bir sorundur. Özellikle mental bozukluğu, temel ihtiyaçlarını karşılamada başkalarına bağımlılığı, depresyonu olan ya da hasta yaşlı bireyler risk gruplarını oluşturur. Yaşlı istismarı ve ihmali fiziksel, psikolojik, ekonomik, duygusal, cinsel, bakım verici ihmali ve yaşlının kendini ihmali şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu durumla karşılaşan yaşlılar, utanç veya damgalanma korkusuyla maruz kaldıkları kötü muameleleri çoğunlukla dile getirememektedirler. İstismar ve ihmal yaşlıları bedenen, ruhen ve sosyal yönden etkileyen önlenebilir bir toplumsal sorundur. Yaşlı istismarı ve ihmalinin önlenmesinde istismar ve ihmal belirtilerini ve risk gruplarını bilmek önemlidir. Yaşlı bireyin istismarı ile ilgili olarak kişileri eğitmek, bağımlı yaşlısı olan ailelere sosyal destek sağlamak, kişileri istismara yol açan ailesel ve kişisel problemlerle başa çıkmak için tedavi ve danışmanlık hizmeti almaya cesaretlendirmek, sağlık çalışanlarına bu konuda hizmet içi eğitimler düzenlemek istismar ve ihmali önlemede yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlı, İstismar, İhmal, Önleme

Abstract

Senility causes many problems. One of these problems is abuse and neglect of elderly. Abuse and neglect is a serious and complex problem that affects the health and quality of life of the elderly. Especially older adults who have mental disorder, dependence others to meet basic needs or have depression or patient constitute the risk groups. Elder abuse and neglect include physical, psychological, economical, emotional, sexual, caregiver neglect and elderly people's own neglect of themselves. Because of shame and fear of stigmatization, the elderly who face this situation often cannot report the abuse and exploitation they have been exposed to. Abuse and neglect are preventable societal problems that influence elderly individuals physically, spiritually and socially. It is important to know the signs of neglect and abuse, and risky groups in avoiding abuse and neglect of the elderly. Educating people about abuse of the elderly, providing social support for dependent old people, encouraging treatment and counselling to cope with familial and personal problems that lead to abuse of persons, organizing in-service trainings in this area can help health workers to prevent abuse and neglect.

Key Words: Elderly, Abuse, Neglect, Protection

Giriş

Son yüzyılda sağlık ve teknoloji alanındaki gelişmelere bağlı olarak ölüm hızı azalmış, doğuştan beklenen yaşam süresi ve toplam nüfus içerisindeki 65 yaş üzeri nüfus oranı artmıştır (1,2). 2016 yılı verilerine göre dünya nüfusunun %8,7'sini yaşlılar oluştururken ülkemizde yaşlı nüfus, toplam nüfusun

%8,3'dür (3). Önümüzdeki yıllarda yaşlı nüfusun giderek artacağı ve bu artışın gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olacağı, 2050 yılının sonuna kadar 60 yaş ve üzeri kişilerin genel nüfus içindeki oranının %19'a yükseleceği tahmin edilmektedir (4). Ancak yaşlı oranındaki artışın devam etmesi ekonomi, sosyal ve sağlık alanında pek çok soruna yol açmaktadır (5). Yaşlılık, bilişsel ve fiziksel aktivitelerde gerilemenin yaşandığı, statünün

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hem. Şengül Erden

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 725 41 59 E-posta: sengulerden@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7165-8980

Geliş Tarihi/Received: 15.08.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 18.12.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



kaybedildiği, duygusal yoğunluğun ve bağımlılığın arttığı bir döneme işaret etmektedir (6,7). Bununla birlikte günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkelerde sosyal destek sistemlerinin yetersiz kalması, geniş aile yapısından çekirdek aile yapısına geçiş, yaşanan ekonomik güçlükler, göç, kadının çalışma yaşamına katılması gibi nedenler yaşlı istismarı ve ihmali zemin hazırlamaktadır (8-11).

Yaşlı İstismarı ve İhmali

Yaşlı istismarını ilk kez Baker ve Burston 1975 yılında "granny battering" olarak tanımlamıştır (12). Uluslararası Yaşlı İstismarının Önlenmesi ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Toronto Deklerasyonu'na (2002) göre yaşlı istismarı "yaşlı insanlara karşı, herhangi bir güven beklentisi içinde gerçekleşen, sıkıntı ve zarara neden olabilecek bir kez veya tekrarlanan hareket ve davranış eksikliği"dir (13). Araştırmalar yaşlıların istismar ve ihmale, en fazla kendi evinde maruz kaldığını, istismarcının ise çoğunlukla eşi ve çocukları olduğunu göstermektedir (14). Ancak yaşlı istismarı ve ihmali sadece aile içinde görülen bir durum olmayıp yaşlıların hizmet aldığı kurumlarda da görülebilmektedir. Başkalarının neden olduğu istismar ve ihmali dışında yaşlıların kendi kendini ihmal ettiği durumlara da rastlanmaktadır (15).

Yaşlı İstismarı ve İhmali Türleri

Yaşlı istismarı fiziksel, ekonomik, cinsel ve psikolojik (duygusal) istismar olarak dört grupta incelenirken, yaşlı ihmali bireyin kendi kendini ihmal etmesi veya yaşlıların çevresindeki kişiler tarafından ihmal edilmesi olarak iki grup altında incelenmektedir (15,16).

Fiziksel İstismar

Yaşlıların güvendiği veya bakımından sorumlu olan kişiler tarafından bilinçli bir şekilde yapılan tokat atma, sigara veya başka bir şeyle yakma, vurma gibi vücuda zarar verme, ağrı verme, fiziksel olarak engel olma, zorla yatakta tutma gibi durumları kapsamaktadır (17,18). Yaşlıda nedeni açıklanamayan yaralanmalar, vücutta morluklar, kırıklar, ısırık izleri, sopa izleri, kamçı izleri, vücutta yanmış bölgelerin olması, saçlı deride kanama olması ya da belirli bir bölgede saçın olmaması gibi fiziksel özelliklerin bulunması bu istismar türünü düşündürür (14).

Psikolojik (Duygusal) İstismar

Yaşlıların güvendiği bir kişinin bilerek ve isteyerek yaşlıya ruhsal açıdan acı vermesi psikolojik istismar olarak kabul edilmektedir (19). Yaşlıların sevgi, şefkat, ilgi, destek gibi duygusal ihtiyaçlarının giderilmemesi, küçümsemesi, yaşlıya sözlü saldırıda bulunulması bu istismar kapsamındadır (20). Duygusal istismar, yaşlıların çekingen davranmasına, sorulara cevap vermemesine, diğer kişilerle iletişim kurmak istememesine ve depresyona yol açabilmektedir (21). Duygusal istismar tek başına var olabileceği gibi özellikle cinsel ve fiziksel istismar uygulanan kişilerde bu istismar türüne de rastlanmaktadır (22).

Cinsel İstismar

Yaşlıların kendi onayı olmadan herhangi bir cinsel aktiviteye zorlanmasıdır. Utanma veya kendisine bakan kişinin cezalandırılacağı düşüncesiyle yaşlılar tarafından en çok gizlenen istismar türüdür. Cinsel istismar mağdurları daha çok kadınlarken eylemi gerçekleştirenler yaşlıların tanıdığı veya akrabasıdır. Cinsel istismar belirtileri olarak yaşlıların vajinasından kan gelmesi, elbiselerin yırtılmış, lekeli veya üzerinde salgı olması, göğüslerde çürük ve morluklar bulunması, genital bölgede ağrı olması sayılabilir. Cinsel istismar mağdurlarında genellikle uyku bozuklukları, saldırgan davranışlar ve depresyon görülebilmektedir (23).

Ekonomik İstismar

Yaşlıların güvendiği kişi tarafından yasal veya yasal olmayan bir biçimde parasının ve/veya malının alınmasıdır. Yaşlı kişinin düzensiz şekilde bankadan para çekmesi, mal varlığında nedensiz azalma olması, para getirecek değerli eşyalarının kaybolması, nedensiz yere faturalarını ödeyemeyecek duruma gelmesi gibi durumlar ekonomik istismar belirtileri arasındadır (16,21).

İhmal

Yaşlılarda ihmal, istismara göre daha fazla görülmektedir. Aile bireyleri çoğu zaman yaşlıyı ihmal ettiklerinin farkında değillerdir. Yaşlıların yakınları tarafından ihmal edilmesinde; yakınlarının, yaşlıların yiyecek, giyecek, ısınma, tıbbi tedavi, hijyen gibi ihtiyaçlarını yerine getirmemeleri ya da yerine getirme konusunda isteksiz davranmaları söz konusudur (9,15).

Yaşlıların kendini ihmal etmesiyle yaşlıların güvenlik tedbirlerini, tıbbi tedavisini, kişisel bakımını, barınma, giyinme ve beslenme gibi ihtiyaçlarını sağlamada yetersiz kalması veya reddetmesiyle kendi sağlığını ve güvenliğini tehdit edecek davranışlarda bulunmasıdır (24).

Yaşlıların kötü kokması, derisinde kızarıklık ve yaraların olması, beslenme bozukluğunun bulunması, elbiselerinin kirli olması, mevsime uygun giyinmemesi, hasta olduğu halde yakınlarının hastaneye götürmemesi gibi durumlar yaşlı ihmalinin belirtileridir (21).

Yaşlı İstismarı ve İhmali için Risk Faktörleri

Yaşlı istismarı ve ihmali hem yaşlı hem de istismar ve ihmali gerçekleştirenler açısından bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Bu faktörleri şu şekilde sıralayabiliriz (9,14,23,25,26):

Yaşlı Bireye Ait Risk Faktörleri

- İleri yaşlarda (70-75 ve üzeri) olma,
- Kadın olma,
- Düşük eğitim düzeyi,
- Düşük gelir düzeyi,
- Depresyon varlığı,

- Bağımlılık ve yetersizlik hali (sağlık sorunları, ekonomik nedenler vb),

- Kalabalık aile ortamı içerisinde yaşama,
- Statü ve güç kaybına uğrama,
- Dul veya boşanmış olma,
- Yalnız yaşama veya sosyal izolasyon,
- Cazip maddi kaynağının varlığı,
- Mental kapasitede azalma,
- Fiziksel veya mental engelin bulunması.

İstismarcıya Ait Risk Faktörleri

- Aile üyesi olma,
- Üstlendiği bakım rolünü benimsememe ve zorunlu yapma,
- Bakım verdiği kişiyle anlaşamama,
- Tedavi edilmemiş psikiyatrik sorunların olması,
- Parasal ve tıbbi problem varlığı,
- Ailevi sorunların olması,
- İşsizlik gibi dış stresörler,
- İlaç, alkol ya da madde bağımlısı olma,
- Şiddet ve istismarı çözüm olarak algılama.

Sosyal ve Kültürel Risk Faktörleri

- Sosyal destek eksikliği,
- Şiddetin nesiller boyu görülerek öğrenilmesi,
- Şiddetle ilgili kültürel inanışlar.

Kuruma Ait Risk Faktörleri

- Kurumlarda kalan yaşlıların bakım ihtiyacı,
- Çalışanlara düşük ücret verilmesi,
- Çalışanların yetersiz ya da çok çalışması,
- Çalışanların yaşlı istismar ve ihmaline duyarsız olması,
- Çalışanların başkalarının aile içi ilişkilerine karışmak istememesi,
- Çalışanların istismar ve ihmali nasıl bildirecekleri konusunda bilgi yetersizliği.

Yukarıda sayılan risk faktörleri yaşlı istismarı ve ihmalinin görülmesinde artış yaşanmasına neden olmaktadır. Ancak buradaki en önemli sorun, istismar ve ihmalin hem aile hem de yaşlı kişi tarafından bir sorun olarak algılanmaması ve saptanmasının kolay olmamasıdır. Bazen yaşlı bireyin ailesi, yaşlıya istismar uyguladığını ya da ihmal ettiğini kabul etmemektedir. Bazen de yaşlı kişi, kendisine yapılan istismar ve/veya ihmalin farkına varamadığı için bu konuda kendisini suçlamakta, ailesinin davranışlarından utanabilmekte, durumu

aile sırrı olarak görüp paylaşmak istememekte ya da birilerine söylediği takdirde kimsenin kendisine inanmayacağını, yakınlarının kendisine daha kötü davranacaklarını ve kendisini bir kuruma göndereceklerini düşünebilmektedir (21). Bu durum, yaşlıların ailesi ya da akrabaları tarafından uğradıkları istismarı çoğu zaman saklamalarına neden olmaktadır.

Türkiye'de Yaşlı İstismarı ve İhmalini Belirlemeye Yönelik Yapılan Çalışmalar

Türkiye'de yaşlı istismarı alanında yapılan araştırmalara bakıldığında, ulaşılan ilk bilimsel çalışma Artan'ın 1996 yılında İstanbul ilinde huzurevine girmek için başvuran 113 yaşlı ve yaşlı yakını ile yaptığı araştırmadır. Araştırmada, çalışmada yer alan yaşlıların %26'sının fiziksel istismara maruz kaldığı saptanmıştır (27).

Sözen, İnanıcı, Arıcan ve ark. (1999) 120 yaşlı üzerinde yaptığı başka bir çalışmada yaşlıların %17,5'inin fiziksel istismara, %46'sının psikolojik istismara, üç yaşlının ise cinsel istismara maruz kaldığı bulunmuştur (28).

2004 yılında İzmir ili İnönü Sağlık Ocağı bölgesinde 65 yaş ve üzerindeki 204 yaşlı ile yapılan bir araştırmada, yaşlıların %1,5'inin fiziksel, %2,5'inin ekonomik istismara maruz kaldığı, %3,5'inde kesin ihmal bulgusu ve %28,9'unda da ihmal bulgusu olduğu saptanmıştır (29).

Ankara ili Yenimahalle ilçesinde, 65 yaş üzeri 275 kişi üzerinde yapılan araştırmada, yaşlıların %18,2'sinde aile içi yaşlı istismarı saptanmıştır. Yaşlı istismarının %40,5'ini psikolojik, %29,7'sini ihmal, %20,3'ünü ekonomik ve %9,5'ini fiziksel istismar oluşturmaktadır. Araştırmada aile içi yaşlı istismarı kadınlarda, 75 yaş ve üzeri kişilerde, dullarda ilkökul mezunu olanlarda ve hafif ya da orta bilişsel bozukluğu olanlarda daha fazla görülmüştür (30).

Ergören ve ark.'nın (31) jinekoloji polikliniğine başvuran kadınlarda yaşlı istismarını saptamaya yönelik yaptıkları çalışmada, katılımcıların %22,6'sı kendilerine yakın insanların onları yaralamaya ve zarar vermeye çalıştıklarını belirtmiştir.

Üç yüz altı yaşlı ile huzurevlerinde yapılan diğer bir çalışmada araştırmada yer alan yaşlı bireylerin %4,9'unun fiziksel şiddete, %5,9'unun psikolojik şiddete, %2,3'ünün ekonomik şiddete, %0,3'ünün de cinsel şiddete maruz kaldığı saptanmıştır (32).

Van'da 368 yaşlıyla yapılan bir araştırmada yaşlıların %7,6'sı psikolojik istismara, %0,3'ü ekonomik istismara, %1,1'i fiziksel istismara uğradığını belirtirken, cinsel istismara rastlanmamıştır (33).

Aydın ili merkezinde 756 yaşlıyla yapılan araştırmaya katılanlardan son 12 ay içinde %8,1'inin psikolojik, %7,6'sının ihmal, %3,5'inin ekonomik, %2,9'unun fiziksel, %0,4'ünün de cinsel istismara maruz kaldığı saptanmıştır. Araştırma sonuçlarına göre psikolojik istismarın kadınlarda, geniş ailede

yaşayanlarda, sosyal güvencesi olmayanlarda, fiziksel engeli bulunanlarda daha fazla görüldüğü ve 75 yaş ve üzeri yaşlıların 75 yaş altı yaşlılara göre ekonomik açıdan daha fazla istismar edildiği saptanmıştır (34).

Artan'ın (28) yine huzurevlerinde yaptığı çalışmada aile içinde herhangi bir şekilde ihmal ya da istismara maruz kalanların yüksek bir orana (%62,40) sahip olduğu saptanmıştır. Araştırma sonuçlarına göre yaşlılara yönelik istismar uygulayan kişilerin; erkek çocukları (%25), gelinleri (%21,59), eşleri (%19,32), kız çocukları (%15,91), özellikle çocuğu olmayan yaşlılarla ilgilenmekte olan yeğenleri (%11,36), damatları (%4,55) ve torunları (%2,27) olduğu görülmüştür. Yaşlıların en fazla psikolojik istismar kapsamında olan sözel hakaretlere maruz kaldıkları (%30,69), %27,27'sinin ekonomik istismara, %23,86'sının fiziksel istismara maruz kaldığı tespit edilmiştir (28).

Artan'ın (12) huzurevlerinde 100 yaşlı ile yaptığı diğer bir çalışmada ise 33 yaşlının (%33) yakınları tarafından ekonomik istismara uğradığı saptanmıştır.

Kılıç ve Şelimen'in (17) huzurevlerinde 360 yaşlıyla yaptıkları çalışmada %1,3'ünün cinsel istismara, %6,4'ünün fiziksel istismara maruz kaldığı görülmüştür. Çalışmada, yaşlılara şiddet uygulayanların %39,13'ünün oğlu, %17,39'unun damadı, %17,39'unun gelini, %17,39'unun diğer kişiler, %8,69'unun ise kızı olduğu belirlenmiştir. Fiziksel istismara uğrayan yaşlılar, %21,73 hırpalanma, %17,3 sopayla dayak yeme, %17,3 şiddetli dövülme ve itilme, %17,3 herhangi bir yerinin sıkılması, %13 tokat yeme, %13 sert bir cisim fırlatılma ile karşılaşmışlardır. Cinsel istismarla karşılaşan yaşlıların, %40'ı içine kapandığını, %20'si korktuğunu, %20'si üzüldüğünü, %20'si ise nefret duygusu hissettiğini belirtmiştir (17).

Kendirli ve ark.'nın (35) 253 yaşlıyla yaptığı bir çalışmada ise katılımcıların %2,4'ünün fiziksel, %22,1'inin duygusal, %5,1'inin ekonomik, %0,4'ünün cinsel istismara uğradığı saptanmıştır. Araştırmada ayrıca, diploması olmayanların oranına göre 2,6 kat, genel sağlık algısı orta/kötü olanların mükemmel/çok iyi/iyi olanlara göre 2,1 kat ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı olanların bağımsız olanlara göre 2,3 kat istismara uğradığı görülmüştür (35).

Yaşlı İstismarı ve İhmalinin Önlenmesi

Günümüzde yaşlı istismar ve ihmal her ülkede görülebilen, yaşlının fiziksel, duygusal, ekonomik açıdan zarar görmesine ve ölümüne yol açabilecek önemli bir toplumsal sorun haline gelmiştir. Nitekim Türkiye'de de yaşlıya karşı uygulanan istismar ve ihmal kolluk kuvvetlerinin ve araştırmacıların dikkatini çekecek boyutlara ulaşmaya başlamıştır (36). Bu durumlarla ilgili yasal düzenlemelere bakılacak olursa; Türk Ceza Kanunu'nun 97. maddesinde; "Yaşlı veya hastalığı dolayısıyla kendini idare edemeyecek durumda olan ve bu nedenle koruma

ve gözetim yükümlülüğü altında bulunan bir kimseyi kendi hâline terk eden kişi, üç aydan iki yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır" hükmü yer almaktadır. 98. maddede ise; "Yaşlı, hastalığı veya yaralanması dolayısıyla ya da başka herhangi bir nedenle kendini idare edemeyecek durumda olan kimseye hal ve koşulların elverdiği ölçüde yardım etmeyen ya da durumu derhal ilgili makamlara bildirmeyen kişi, bir yıla kadar hapis veya adli para cezası ile cezalandırılır" hükmü yer almaktadır. 279. maddede "Kamu adına soruşturma ve kovuşturmayı gerektiren bir suçun işlendiğini göreviyle bağlantılı olarak öğrenip de yetkili makamlara bildirimde bulunmayı ihmal eden veya bu hususta gecikme gösteren kamu görevlisi, altı aydan iki yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır." hükmü bulunurken 280. maddede ise görevini yaptığı sırada bir suçun işlendiği yönünde bir belirti ile karşılaşmasına rağmen, durumu yetkili makamlara bildirmeyen veya bu hususta gecikme gösteren sağlık mesleği mensubu, bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır." hükmü bulunmaktadır. 279 ve 280. maddeler ile kamu görevlilerine ve sağlık mesleği mensuplarına ölüm olması ya da olmamasına bakılmaksızın yaşlı istismarını bildirme yükümlülüğü getirilmiştir (37).

Yaşlıya yönelik istismar ve ihmalin önlenmesi için, istismar ve ihmal kapsamına giren davranışların ve bu davranışlarla karşılaşıldığında neler yapılması gerektiğinin toplumdaki herkese öğretilmesi önemlidir. Medyanın yaşlı istismarı, özellikleri ve nedenleri konusunda, bilgilendirici programlara yer vermesi, verilen mesajların pek çok kişiye ulaşması açısından yararlı olabilir. Özellikle istismar ve ihmal yönünden risk taşıyan yaşlı bireylere bakım veren kişilere sorumluluklarını yerine getirirken ihtiyaç duydukları bilgi ve becerinin sağlanması için eğitim, danışmanlık ve sosyal destek hizmetlerinin verilmesi istismar ve ihmal azaltabilir (21). Ayrıca yaşlılar, yaşlı istismarının ne olduğu ve temel hakları konusunda bilgilendirilmelidirler (26). Yaşlılara istismarla karşılaştıklarında bu durumu gerekli mercilere bildirmeleri konusunda bilgi verilmelidir. Yaşlıların istismara uğradıkları zaman ailelerinin yanında kalmaya devam etmeleri yerine kalabilecekleri sığınma evlerinin sağlanması ve burada yeterli sayıda personel bulunması, yaşlının yeniden istismara uğramasına engel olabilir.

Yaşlı istismarı ve ihmalinin tespit edilip bildirilmesinde sağlık personeline de sorumluluk düşmektedir. Sağlık personeli istismarı nasıl fark edeceği, böyle bir durumla karşılaşarsa nasıl davranması gerektiği konusunda eğitilmelidir.

2007 yılındaki Türkiye'de Yaşlıların Durumu ve Yaşlanma Ulusal Eylem Planı'nda yer alan "Yaşlılara Karşı Her Türü İhmal, İstismar ve Şiddetin Ortadan Kaldırılması" ve "Yaşlı İstismarını Önlemeye Yönelik Destek Hizmetlerinin Verilmesi" ile ilgili planlanan çalışmaların bir an önce yerine getirilmesi de ülkemizdeki yaşlı istismar ve ihmalinin önlenmesi açısından gereklidir (38).

Sonuç

Yaşlı nüfusunun giderek artmasına bağlı olarak yaşlı istismar ve ihmalinin daha ciddi boyutlara gelmesi kaçınılmazdır. Yaşlı istismarı ve ihmali yaşlıyı inciten, ona zarar veren hatta yaşlının ölümüne neden olabilen önemli bir sorun olmakla birlikte önlenabilir bir durumdur. Önlemede toplumun tüm kesimlerinin özellikle de sağlık çalışanlarının bu konuda bilinçlendirilmesi ve yaşlıya yönelik koruyucu sosyal politikaların geliştirilmesi gerekmektedir. Yasal olarak gerekli düzenlemelerin sağlanarak istismar ve ihmali gerçekleştiren kişilere ciddi cezalar verilmesi caydırıcı olabilir. Ayrıca bu konuda daha fazla araştırma yapılmasının, bu araştırmalarda nitel araştırma yöntemlerinin de kullanılmasının istismar ve ihmalin belirlenmesine yardımcı olacağı ve ülkemizdeki durumu ortaya koyacağı düşünülmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Dizayn: Ş.E., H.B., Veri Toplama ve Yorumlama: Ş.E., H.B., Analiz veya Yorumlama: Ş.E., H.B., Literatür arama: Ş.E., Yazan: Ş.E., H.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Özdemir L, Akdemir N, Akyar İ. Hemşireler için geliştirilen yaşlı değerlendirme formu ve geriatrik sorunlar. *Turkish Journal of Geriatrics* 2005;8(2):94-100.
- Beğen T, Yavuzer H. Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. *Klinik Gelişim* 2012;3(25):1-3.
- TÜİK. (2017). İstatistiklerle Yaşlılar, 2016 <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24644> adresinden 21.10.2017 tarihinde edinilmiştir.
- Bilir N, Sağlıklı ve güvenli yaşlanma. IV Ulusal Yaşlılık Kongresi Kitabı; 22-24 Kasım, 2007; Ankara, Türkiye. Ankara: Gazi Kitabevi; 2007. s. 2-11.
- Çilingiroğlu N, Demirel S. Yaşlılık ve yaşlı ayrımcılığı. *Türk Geriatri Dergisi* 2004; 7(4):225-230.
- Polat Ü, Kahraman BB. Yaşlı bireylerin sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve algılanan sosyal destek arasındaki ilişki. *Fırat Tıp Dergisi* 2013;18(4):213-218.
- Gönüllü Taşkesen C. Kırsal ve kentsel alanda yaşlanma, yaşlılık ve yaşlılar: Denizli ili örneği. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2017;4 (1):92-124.
- Kalaycı I, Özkul M, Özbek Yazıcı S, ve ark. İhmal ve istismarın görünmeyen yüzü: yaşlı istismarı ve ihmali bir önlem olarak sağlık hizmetlerinde yardımcı personel eğitiminin önemi. *Sosyal Bilimler Dergisi*. 2017;4:576-593.
- Sayan A, Durat G. Yaşlı istismarı ve ihmali: Önleyici girişimler. *Atatürk Üniv. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2004;7:97-106.
- Karagöz M. Yaşlı ve Adli Tıp. *Gerofarm*. 2010;1:97-110.
- Akduman GG, Korkusuz İ, Akduman B. Yaşlı istismarı ve ihmali. *Adli Psikiyatri Dergisi*. 2006;3:3-8.
- Artan T. Huzurevinde kalmakta olan yaşlılarda yaşlı istismarının bir türü olarak ekonomik istismar. *HSP*. 2016;3:48-56.
- World Health Organization. (2002). The Toronto declaration on the global prevention of elder abuse. http://www.who.int/ageing/projects/elder_abuse/alc_toronto_declaration_en.pdf adresinden 23.10.2017 tarihinde edinilmiştir.
- Kıssal A, Beşer A. Yaşlı istismar ve ihmalinin değerlendirilmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2009;8:357-364.
- Uysal A. Dünyada yaygın bir sorun yaşlı istismarı ve ihmali. 2002 <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/spcd/article/view/5000107932/5000100642> adresinden 20.10.2017 tarihinde edinilmiştir.
- Gülen M, Aktürk A, Acehan S, ve ark. Yaşlı istismarı ve ihmali. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2013;22:393-407.
- Kılıç Ü, Şelimen D. Yaşlıları huzurevi yaşamını seçmeye zorlayan nedenlerin belirlenmesi. *JAREN*. 2017;3:73-82.
- Dong XQ. Elder abuse: Systematic review and implications for practice. *Journal of J Am Geriatr Soc*. 2015;63:1214-1238.
- Ertin H, Özkaya H. Etik açıdan yaşlıya kötü muamele/ istismar ve Toronto Bildirgesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics, Law and History-Special Topics*. 2016;2:77-84.
- Wang JJ. Psychological abuse and its characteristic correlates among elderly Taiwanese. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006;42:307-318.
- Akdemir N, Görgülü Ü, Çınar Fİ. Yaşlı istismarı ve ihmali. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi. 2008:68-75.
- Ersanlı K, Yılmaz M, ve Özcan K. Algılanan duygusal istismar ölçeği (ADİÖ): Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2013;32:147-164.
- Fadioğlu Ç, Şenuzun Aykar F. Yaşlıda istismar ve ihmale yaklaşım. *Ege Tıp Dergisi* 2012;51(Supplement):69-77.
- Kalaycı I, Yazıcı S, Ö, Şenkaynağı A. Yaşlı yakınlarının şiddet algısı: Süleyman Demirel hastanesi örneği. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*. 2015;1:22-33.
- Göçer Ş, Özdemir Ç, Akın S, ve ark. Yaşlıların yaşam tarzları ve yakın çevreleriyle olan ilişkileri. *Türkiye Klinikleri J Health Sci*. 2017;2:1-6.
- Kuzeyli Yıldırım Y. Yaşlı istismarı ve önlenmesi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*. 2005;21:167-174.
- Artan T. Aile İçi Fiziksel Yaşlı İstismarı (Yüksek lisans tezi) 1996 <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/> adresinden edinilmiştir.
- Artan T. Huzurevinde kalmakta olan yaşlılarda aile içi istismar. *Toplum ve Sosyal Hizmet Dergisi*. 2013;24:109-122.
- Keskinoğlu P, Giray H, Pıçakçıefe M, ve ark. Yaşlıda fiziksel, finansal örselenme ve ihmal edilme. *Türk Geriatri Dergisi* 2004;7:57-61.
- İlhan F. Ankara İli Yenimahalle İlçesi Anadolu Mahallesinde Aile İçi Yaşlı İstismarının Saptanması (Yüksek lisans tezi) 2005 <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/> adresinden edinilmiştir.
- Ergören AT, Can İÖ ve Toprak G. Jinekoloji polikliniğine başvuran kadınlarda yaşlı istismarı. *Adli Psikiyatri Dergisi*. 2007;4:13-18.
- Özden D, Kelleci M ve Güler N. Yaşlı bireylerin ruh sağlığının şiddete maruz kalma ve bazı özellikler açısından incelenmesi. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*. 2010;3:5-13.
- Ölçer S, Polat O, Polat N, ve ark. Van ilinde yaşlı istismarına yönelik bir alan çalışması. 15. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Kitabı; 2-6 Ekim, 2012: Bursa, Türkiye. s.606-607.

34. Ergin F. Aydın Merkezinde Yaşlı istismar/ihmal prevalansı ve ilişkili faktörler. 15.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Kitabı; 2-6 Ekim, 2012: Bursa, Türkiye. s.1079-1081.
35. Kendirli B, Keskin H. ve Uçku, R. Yaşlılarda istismar varlığı ve etkileyen etmenler. 19. Halk Sağlığı Kongresi Kitabı; 15 - 19 Mart, 2017: Antalya, Türkiye. s. 348.
36. İnce H, Aliustaoğlu S, Yazıcı Y, ve ark. İstanbul'da adli tıp bakışı ile yaşlı ölümleri ve özellikleri. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi. 2007;70:34-38.
37. TCK. (2004). <https://www.tbmm.gov.tr/kanunlar/k5237.html> adresinden 30.10.2017 tarihinde edinilmiştir.
38. DPT. (2007). Türkiye'de Yaşlıların Durumu ve Yaşlanma Ulusal Eylem Planı, 2007. https://sgb.saglik.gov.tr/content/files/2016WEBSITESIREVIZYON/yaslanma_ulusal_eylem_plani.pdf adresinden 25.10.2017 tarihinde edinilmiştir.

DOI: 10.4274/atfm.10820

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):106-111

Müzik İcrasıyla Şekillenen Beyin: Bilişsel Etkiler ve Genetik Yaklaşımlar

Brain Shaped by Music Performance: Cognitive Effects and Genetic Approaches

© Emel Güneş, © Şayeste Çağlı İnal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Müzik; temelinde tizlik, ritim, tını gibi çeşitli parçaları içeren, beynin kompleks bir ürünüdür ve bu yönüyle sinirbilimciler için ilgi çekici bir konu olmuştur. Son yıllarda görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerin hızlanması ile birlikte müzikle ilişkili anatomik yapılar ve fonksiyonlar hakkında çok çeşitli bilgiler elde edilmiştir. Özellikle müzisyenler ile yapılan çalışmalar, müzik icrası etkisinde değişen beyin yapılarını açığa çıkartmış, kısa ve uzun transfer etkisiyle etkilenen bilişsel işlevlere işaret etmiştir. Sözel bellek, motor fonksiyonlar, görsel ve uzaysal fonksiyonlar, yürütücü işlevler gibi bilişsel fonksiyonlar, müzik etkisi ile gelişen işlevlerden bazılarıdır. Müzik eğitimi alan çocuklarla ve erken yaştan itibaren müzik eğitimi alan müzisyenlerle yapılan çeşitli araştırmalar, müzik icrasının beyinde plastisiteye neden olduğuna işaret ettiğinden, müzisyen beyni bir beyin plastisitesi modeli olarak kullanılmaya elverişlidir. Bütün bu bilgilere rağmen, müziğin moleküler arka planı son dönemde çalışılmaya başlanmış, oldukça yeni bir araştırma konusudur. Yapılan ikiz, ailesel agregasyon, genom boyu asosiyasyon gibi çalışmalar, müzikal becerilerin ve davranışların genetik temelli olabileceğine işaret ederken, bunun yanı sıra ilgili çeşitli aday genleri önermektedir. Bu aday genlerin beyinde nöral bağlantıların oluşumu ve nörotransmitterlerin iletimi gibi beyin plastisitesinde önemli rol oynayan genler olduğu bilinmektedir. Elde edilen bu sonuçlar henüz fazlasıyla yenidir ve daha derinlikli araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Müzik, Beyin Plastisitesi, Bilişsel İşlevler, Genetik

Abstract

Music is a complex product of the brain, which contains various components such as pitch, rhythm, timbre, and due to this, it has always been an attractive subject for neuroscientists. With the increasing developments in imaging techniques, a variety of anatomical structures and functions associated with music has been found. Specifically, studies done with musicians revealed the changing brain areas with music performance as well as the affected cognitive functions due to near and far transfer. Cognitive functions such as verbal memory, motor functions, visual and spatial functions, executive functions are some of the cognitive components which are improved with music performance. Studies done with children who take musical training and musicians who started their training at an early age points to the fact that music performance results with brain plasticity and due to this fact, musician brain is appropriate to use as a plasticity model. Despite all these information, studies on molecular background of music has started quite recently and became a new research topic. Studies like twin studies, familial aggregation studies, genome wide association studies points out that musical abilities and behaviors could be based on genetics, along with suggesting several candidate genes. It is mostly known that these genes play important roles in brain, such as neural connections and conduction of neurotransmitters. All these results are fairly new and require in depth research.

Key Words: Music, Brain plasticity, Cognitive functions, Genetic

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emel Güneş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 761 27 71 E-posta: emelgunes@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3599-5151

Geliş Tarihi/Received: 05.11.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 18.12.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Müziğin karmaşık doğası, sinirbilimciler için daima ilgi çekici olmuştur. Müziğe gösterilen bu ilgi son yirmi yıldır gittikçe artmaktadır, özellikle müziğin anatomik ve fonksiyonel temelleri önemli iki odak noktasıdır (1). Buna karşılık, müziğin, özellikle müzik icrasının moleküler temeli arka planda kalmış, yalnızca son dönemlerde dikkat çekmiştir (2). Beyin plastisitesi ve bununla beraber gözlenen bilişteki değişiklikler, müzik yapımının moleküler seviyesinde gerçekten neler olduğu sorusunun sorulma sıklığını artırmaktadır.

Müzik Pratiği ve Beyin Plastisitesi

Müziyenlerle ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar müziyen beyninin, beyin plastisitesini çalışmak için en iyi modellerden biri olduğunu açık bir şekilde göstermiştir. Bu çalışmalar arasında, erken yaşlarda müzik eğitimi almaya başlayan müziyenler ve uzun süreli müzik eğitimi alan küçük çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar en önemlileri olmuştur. Bunun sebebi, çocukların henüz gelişmeye devam eden beyinleri olması ve dışarıdan gelen etkiyle daha fazla değişim göstermesidir. Buna ek olarak yüksek yoğunlukta pratik yapan müziyenlerde değişimler daha net gözlenebilmektedir. Bu değişimler iki açıdan incelenebilir; yapısal (anatomik) ve fonksiyonel değişimler (3).

Müziyenlerin Beyninde Gözlenen Nöroanatomik Değişimler

Her insan müzik eğitimi alıp, pratik yaparak bir müzik enstrümanı çalmasını öğrenebilir, ancak herkes müziyen olmaz. Müziyenlerin kullandıkları enstrümanlar üzerinde belirli bir uzmanlıkları vardır. Yapılan iki metaanaliz çalışmasında, müzik icrasında uzmanlık ve pratik arasında %20 ve %36 korelasyon bulunmuştur (4,5). Müzik icrasındaki uzmanlığın ve yapılan pratiğin etkisinin yol açtığı bu değişkenliğin sebebinin araştırmacılar, kişisel beyin anatomisindeki farklılıkların davranışsal seviyede performansa yansımaları olarak önermişlerdir (6).

Müziyenlerin beyni üstüne yapılan ilk nöroanatomik araştırmada, müziyenlerin daha büyük anterior korpus kallozum sahip olduğu bildirilmiştir (7). Müziyenlerin korpus kallozumunda görülen bu değişiklik farklı araştırmacılar tarafından, farklı metotlarla tekrarlanarak gösterilmiştir (8,9). Ayrıca, müzik eğitimine yedi yaşından önce başlayan müziyenlerin anterior midsagittal korpus kallozumlarının kontrollerine ve daha geç başlayan müziyenlere göre daha büyük olduğu bildirilmiştir (7). Midsagittal korpus kallozumun büyüklüğü, orta çizgiyi geçen akson sayısı ile ilişkilidir, dolayısıyla bu durum müziyenlerde iki hemisfer arasındaki iletişimin arttığına işaret eder (10).

Beyin organizasyonunu görüntülemek amacıyla müziyenlerle yapılan çalışmalar, motor ve motor olmayan

çeşitli farklılıkları ortaya çıkartmıştır. Motor ve premotor alanlar ile müzik uzmanlığı arasında korelasyon olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Örneğin, primer motor korteksin büyüklüğüne işaret eden merkezi sulkusun (central sulcus) müziyenlerin her iki hemisferinde daha büyük olduğu, buna ek olarak, uzun süre baskın olmayan el kullanımına bağlı olarak, sağ hemisferdeki merkezi sulkusun da sola göre daha belirgin olduğu bulunmuştur (11,12). Baskın olmayan elin kullanımı ile birlikte farklı enstrümanların çalınması, farklı müziyenlerde farklı sonuçlara neden olmuştur. Elbert ve ark.nın (13) yaylı çalgı müziyenleri ile yaptığı çalışmada, sol elin, kontrollerden daha fazla kortikal temsile sahip olduğu bulunmuştur. Tuşlu bir çalgı çalan müziyenlerde sol hemisfer presentral girus daha belirgin, yaylı bir çalgı çalan müziyenlerde ise sağ hemisferdeki presentral girus daha belirgindir (14). Bu farklılığın ana sebebi olarak, el ve parmak temsilindeki farklılıklar olduğu belirtilmektedir. Hyde ve ark. (9), 15 ay boyunca müzik eğitimi alan kişilerde, primer motor kortekste ve korpus kallozumdaki anatomik değişikliklerin, manuel motor dizi görevinde gösterilen performansla korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir.

Müziyenlerdeki beyin organizasyonunun motor olmayan alanlardaki değişimini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, Pantev ve ark. (15), müzik pratiğinin işitsel ve somatoduyusal korteks temsilini arttırdığını göstermiştir. Planum temporale'de gözlenen asimetri, serebral baskınlıkla ilişkili olduğu önerilmiştir (16). Müziyenlerdeki planum temporale'nin sol taraf lehine olan asimetrisi, mutlak ses (absolute pitch) algılama yeteneği ile ilişkilendirilmiştir (17,18). Müziyenler için farklılık gösteren diğer alanlar Heschl girus, Broca alanı, inferior frontal girus, serebellum, superior longitudinal fasikulus ve işitsel alanlardır (19-27).

Müzik İcrasının Fonksiyonel Etkileri-Bilişteki Değişiklikler

Müzik icrası müziyenin sürekli pratik yapmasını gerektirir. Tekrarlayan bu müzik icrası, bilişsel işlevleri beceri transferi (skill transfer) yoluyla etkileyebilir. Beceri transferi farklı bir bölgedeki (domain) belirli bir becerinin neden geliştiğini açıklar ve yakın transfer ile uzak transferden oluşur. Müzik icrası hem yakın hem de uzak transferi etkiler; yakın transfer artan duyusal algı gibi becerilerde gözlenebilirken, uzak transfer çeşitli bilişsel görevlerde ve genel zekada izlenebilir. Müzik pratiği etkisiyle müziyenin beyninde gözlenen uzak transfer etkilerinin ne olduğu, uzun süre müzik eğitimi alan çocuklarla yapılan uzun süreli çalışmalar aracılığı ile araştırılmıştır. Çocukluk boyunca beyin gelişmeye devam ettiğinden, beyindeki değişimler daha belirgindir. Bu durum araştırmacıların beyin plastisitesinin temellerini anlamasında yardımcı olmaktadır (6, 28).

Bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışmalardan biri Flohr J.W müzik dersi alan çocuklarda tizlik ve ritmik ayırımının daha iyi olduğunu gösterdikleri çalışmalarıdır (29). Çeşitli çalışmalar müzik eğitimini sözel becerilerle birlikte okuma becerisinin

pozitif gelişimiyle ilişkilendirmiştir (30,31). Bununla bağlantılı olarak, bir yıl boyunca enstrümantal müzik dersleri alan çocukların daha yüksek sözel belleğe sahip olduğu gözlenmiştir (32). Yeni bir dil öğrenen veya müzik dersi alan çocuklar arasındaki bilişsel değişim farklılıklarını inceleyen bir çalışmada, müzik eğitimi alan çocukların, ikinci dil öğrenen çocuklara göre daha iyi işleyen belleğe sahip olduğunu gösterilmiştir (33). Müzik ile dil arasında paylaşılan alanın prefrontal korteks olduğu düşünülmektedir (34).

Müzik icrasının biliş üstündeki en önemli etkilerinden birisi yürütücü işlevlerdeki gelişimdir. Bir müzisyen, doğru notaları, doğru sırada, doğru zamanlama ve aralıkla çalmalıdır. Problem çözme testlerinden oluşan bir testte, müzisyenlerin müzisyen olmayanlara göre daha iyi sonuç verdiği belirlenmiştir, bu da yürütücü kontrolde daha iyi olduklarına işaret etmektedir (35). Uzun süre eğitim almış müzisyenlerle yapılan bir ERP çalışmasında, müzisyenlerin daha iyi görsel ve işleyen belleğe sahip olduğu gözlenmiştir (36). Ayrıca müzisyenlerin bilişsel esneklikte daha iyi oldukları bulunmuştur (37). Müzik pratiğinin görsel-uzaysal ve sözel işleyen bellek üstünde yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir (38). İlkokul çocukları ile yapılan uzun süreli bir çalışmada, müzik ile resim öğrencileri arasında, müzik öğrencilerinin inhibisyon ve planlama gibi daha iyi bilişsel becerilere sahip olduğu bulunmuş ve bunun müziğin uzak transfer etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (39).

Müzik pratiği ve zeka (IQ) arasındaki korelasyonu inceleyen bir ikiz çalışmasında, bütün genetik ve çevresel etkiler kontrol edilirken, bu korelasyonun büyük oranda genetik pleiotropi tarafından oluşturulduğu gözlenmiştir. Bu çalışma ile müzik pratiğinin IQ üzerinde etkisi olduğu fikrine karşı çıkmış ve genetik faktörlerin bu konuda kontrol edilmesi gerektiği belirtilmiştir (40).

Müzik İcrası, Biliş ve Genetik

Müzik bütün kültürlerde gözlenen sosyal bir unsurdur. Müziğin evrimine dair çalışmalar günümüzde devam etmektedir ve bu bağlamda hayvan ve insan çalışmaları yapılmıştır. Elbette insanlar ve hayvanlar arasında müzik üretimi bakımından benzerlikler mevcuttur, örneğin her iki tip müzik üretimi de duyguların dinleyene iletilmesini barındırır, fakat insanın enstrüman aracılığıyla oldukça kompleks melodiler çıkartması ve hatta birden fazla enstrümanı bir araya getirerek müzikal ürünler çıkartması eşsiz bir durumdur (41,42).

Müzik icrası, müzik eğitimi ile başlayan ve pratikle gelişen bir üründür. Müzik yeteneği olarak tanımlanan ve doğuştan gelen becerilerin genetik tabanlı olduğu düşünülürse, müzik icrasının da temelinde genetik olduğunu düşünmek mümkündür. Müzik yeteneği, müzik içindeki yapıları algılayabilme, tanıyabilme ve anlama becerisidir. Müzik yeteneği olmayan bir kişinin eğitim ile müzik icra etmesi mümkündür, ancak eğitim almaksızın müzik

yeteneği olan ve kolaylıkla müzik icra edebilen kişiler vardır. Ayrıca kişiliğin de müzik icrası yapma isteğine etkisi vardır, dışa dönük ve müzik aktivitesi sırasında yoğun duygulanım gösteren kişilerin müzik icrasına daha yakın olduğu bulunmuştur. Platz ve ark. (5) tarafından yapılan bir meta analitik çalışmada, pratiğin, müzik icrası uzmanlığındaki değişimin %36'sını karşılayabildiği gösterilmiştir. Yani müzik icrasında başarılı olma konusundaki farklılıkları sadece pratikle açıklamak mümkün değildir. Pratik, müzik icrası için önemli bir nedensel faktördür fakat tek başına yeterli değildir. Tüm bu sebepler araştırmacıları müzik yeteneği ve dolayısıyla müzik icrasının temelindeki genetik arka plana yönlendirmiştir (43).

Müzikten hoşlanma, müzik dinleme, müzik ve üretme isteği öğrenilen davranışlar değildir, genellikle kişide var olan bir istek şeklinde açığa çıkar ve bu yönüyle müzik üretme isteğinin doğuştan geldiği düşünülmektedir (44). Bilinen müzikal kuralların izole kültürlerde benzer şekilde olduğu da göz önünde bulundurulduğunda, müzik üretimindeki belirli koşulların, kültürel öğrenme öncesinde, beyin organizasyonu içinde var olduğunu söylemek mümkündür (42,45). Fetüs ve bebeklerle yapılan çalışmalar, öğrenme etkenini ortadan kaldırarak, doğuştan gelen müzik algısını araştırmaya olanak sağlamıştır. Bir-üç günlük yeni doğanlarla yapılan bir beyin aktivitesi çalışmasında, yeni doğan beyinlerinin müzikal tonlardaki kural farklılıklarını algıladığı gösterilmiştir (46). Ayrıca bebekler yaklaşık bir yaşına geldiklerinde spontan bir şekilde şarkı söylemeye başlar (47). Dolayısıyla müzik eğitimi ve hatta müziğe maruziyet olmaksızın müzik üretimine neden olan bir genetik temel olduğu söylenebilir.

Bilişin yaklaşık %50-70'i kalıtıma bağlıdır (48). Dolayısıyla bellek, reaksiyon zamanı, zihinsel döndürme gibi bilişsel testlerdeki farklılıkların %50-70'i insanlar arasındaki genetik farklılıklara bağlanabilir (49). Gen-çevre korelasyonu, davranışsal genetiğin ele aldığı ve kişinin edineceği deneyimlerin genetik arka planından etkileneceğini belirttiği bir kavramdır (50). Bu yaklaşıma göre, gen ve çevre, ikisi birlikte kişinin maruz kalacağı deneyimi ve deneyimin sonuçlarını oluşturacaktır. Bunun yanı sıra, biliş üstündeki genetik etkinin yaşla birlikte artacağı da öne sürülmüştür, deneyimler biriktikçe daha önceden aktif olmayan genlerin aktif hale gelmesi mümkündür (49).

Müzik icrası nöral plastisiteye, nöral plastisite de belirli bir oranda genetiğe bağlıdır. Nöral plastisiteye etki eden genetik faktörlerin hayvanlar alemi boyunca korunduğu gözlenmektedir (51). Çeşitli ikiz çalışmalarında müzik pratiğinde genetiğin etkili olduğu gösterilmiştir (52,53).

Müzik yeteneği ve icrasının genetik arka planına yönelik çalışmalar ailesel agregasyon, ikiz çalışmaları, segregasyon analizi, genetik bağlantı analizi, asosiyasyon analizi, ekzon sekanslama, kopya sayısı varyasyon analizi gibi yaklaşımları

İçermektedir. Bu çalışmalarla birlikte çeşitli aday genler belirlenmiştir (54,55).

Müzik İcrası ile İlişkilendirilen Aday Genler

Müzik ile ilgili yapılan genetik çalışmalar müzik yeteneği, müzik dinleme, müzik algısı, müzikle yaratıcılık ve müzik hafızası gibi müzikle ilişkili becerilere odaklanmakla birlikte, bu çalışmalar çoğunlukla müzisyenlerle gerçekleştirilmiştir. Müzikle ilişkili beceriler için belirlenen bazı genler, müzik icrası için de etken olma özelliğini taşımaktadır, çünkü bu beceriler kişinin müziğe yönelmesini, müzik enstrümanı çalmada başarılı olmasını, müzikte yaratıcı olmayı ve sık sık müzik icra etme isteğinin oluşmasını da sağlar (55).

Mutlak tizlik bir kişinin, referans olmaksızın saf bir tonu ilk denemede tanımlayabilmesidir ve daha önceden hem genetik hem de genetik olmayan etkenlerle oluştuğu düşünülse de, henüz genetik olmayan etkenlerin mutlak tizlik oluşturmak için yeterli olmadığı varsayılmaktadır (58). Mutlak tizlik ile ilgili yapılan bir genom boyu bağlantı analizi sonucunda, öğrenme ve bellekte rol alan ADCY8 geninin etken olabileceği önerilmiştir (54). Bir başka genom boyu bağlantı analizi ve ekzon dizileme çalışmasında, EPHA7 geninin mutlak tizlik için aday gen olabileceği öne sürülmüştür. EPHA7'nin nöral bağlantılar ve nöral gelişimde rol aldığı düşünülmektedir.

Müzisyen ailelerde yapılan tizlik ve ritim algısını inceleyen çalışmalarda, daha fazla gen olasılığı saptanmıştır. Genom boyu bağlantı analizi ile yapılan bir çalışmada, netrin reseptörü geni olan UNC5C ile iç kulaktaki tüy hücrelerinde bulunan TRPA1 aday gen olarak gösterilmiştir (58). Bir başka genom boyu bağlantı ve genom boyu asosiyasyon çalışmasında GATA2 ve PCDH7 dikkat çekmiştir, her iki gen de kohlea ile ilişkilidir, PCDH7'nin ayrıca fare amigdalasında ifade edildiği bilinmektedir (59). ADCY8'in tizlik ve ritim algısında da öne çıktığını gösteren bir çalışmada, aynı zamanda nöral migrasyonu, farklılaşmayı, sinaps oluşumunu, öğrenmeyi ve belleği etkileyen PCDHA ailesi 1-9 genlerinin de etkili olabileceği önerilmiştir (56). Aynı ekibin daha eski bir aday gen asosiyasyon çalışmasında ise AVPR1A geninin üzerinde durulmuştur (60). AVPR1A dikkat çekici bir gendir, müzik belleği ile ilgili yapılan bir çalışmada SLC6A4 ile beraber AVPR1A'ya da işaret edilmiştir (61). Müzik dinleme üzerine yapılan bir aday gen asosiyasyon çalışmasında da AVPR1A öne çıkmıştır (62). AVPR1A sosyal biliş, davranış ve uzaysal bellek ile ilişkilidir, ayrıca bellek ve öğrenmeyi etkileyen arjinin vazopressin hormonunun beyindeki etkisini düzenleyen bir reseptör molekülü kodlar (63).

Müzik yaratıcılığı üzerine yapılan bir çalışmada, ZDHHC11 ve GALM genleri dikkat çekmiştir. GALM geninin talamusta serotonin taşıyıcısının bağlanma potansiyeli ile ilişkili olduğu bilinmekte ve bunun da müzik algısına etki ettiği düşünülmektedir (56). Bir başka yaratıcılıkla ilgili genom boyu bağlantı analizi çalışmasında, serebellar uzun süreli depresyon [long term

depression (LTD)] ile ilişkili genlerin öne çıktığı bildirilmiştir (41). LTD sinaptik plastisite ve hafıza için hücrenel bir modeldir (64). Bununla birlikte LTD'de rol alan AMPA reseptörünün bir parçası olan, korteks, hipokampus, striatum ve talamusta çokça bulunan GSG1L geni ve yine LTD sinaptik plastisite, hafıza ve bilişsel beceriler için önemli olan kaderin (cadherin) ailesinden CDH7, CDH19 ve CDH20 genleri bu davranışı etkileyen aday genler olarak öne sürülmüştür (65).

Müziğe yatkınlığın evrimsel olarak pozitif seleksiyonunun incelendiği bir çalışmada, dil gelişimiyle ilgili olan ve ötücü kuşlarda da ötmeyi etkilediği düşünülen FOXP1 ve VLDLR (vokal-motor davranışlar için FOXP2 transkripsiyon faktörünün hedef geni) genlerinin, aynı zamanda müziğe yatkınlıkla da ilişkili olduğu bulunmuş ve bu nedenle müzik ve dilin ortak evrimsel ve genetik arka plana sahip olduğu öne sürülmüştür (66).

Müzik performansı ile ilgili bilgi dahilindeki tek genetik çalışma bir transkriptom çalışmasıdır, konser öncesi ve sonrası genom boyu periferik kan transkriptomu yapılan profesyonel müzisyenlerde dopaminerjik iletim, motor davranış, nöronal plastisite, öğrenme ve bellek ile ilgili çeşitli genlerin ifadelerinin arttığı gözlenmiştir (1). GATA2 bu çalışmada en çok ifade gösteren gendir ve müzikal yatkınlıkla ilişkilendirilen bağlantı bölgesinde bulunan SNCA'yı düzenlediği bilinen bir proteini kodlamaktadır. SNCA dopamin ve diğer nörotransmitterlerin presinaptik bölgeden salgılanmasını sağlar (67).

Sonuç

Son çalışmalar müzik becerisinin temelinde genetik olduğunu işaret ederken, bu durumdan etkilenen müzik icrasının da beyin yapısını ve fonksiyonunu değiştirdiği bilinmektedir. Yapılacak yeni çalışmalar, müzisyen beyinini bir plastisite modeli olarak temel aldığına, plastisitede rol alan genetik faktörlerin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Bu sayede plastisitenin temelleri daha iyi anlaşılabilir ve gerektiği noktada terapötik olarak da kullanılması düşünülebilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.G., Dizayn: Ş.Ç.İ., E.G., Literatür Arama: Ş.Ç.İ., E.G., Yazan: Ş.Ç.İ

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Kanduri C, Kuusi T, Ahvenainen M ve ark. The effect of music performance on the transcriptome of professional musicians. *Sci Rep.* 2015;5:9506.
2. Kanduri C, Raijas P, Ahvenainen M ve ark. The effect of listening to music on human transcriptome. *PeerJ* 2015;3: e830.
3. Wan CY ve Schlaug G. Musicians and music making as a model for the study of brain plasticity. *Prog Brain Res.* 2015;217:37-55.
4. Macnamara BN, Hambrick DZ, Oswald FL. Deliberate practice and performance in music, games, sports, education, and professions: a meta-analysis. *Psychol Sci.* 2014;8: 1608-18.
5. Platz F, Kopiez R, Lehmann AC ve ark. The influence of deliberate practice on musical achievement: a meta-analysis. *Front Psychol.* 2014;5:646.
6. Ullén F, Hambrick DZ, Mosing MA. Rethinking expertise: A multifactorial gene-environment interaction model of expert performance. *Psychol Bull.* 2016;4:427-46.
7. Schlaug G, Jäncke L, Huang Y ve ark. Increased corpus callosum size in musicians. *Neuropsychologia.* 1995;8:1047-55.
8. Oztürk AH, Taşçıoğlu B, Aktekin M ve ark. Morphometric comparison of the human corpus callosum in professional musicians and non-musicians by using in vivo magnetic resonance imaging. *J Neuroradiol.* 2002;1:29-34.
9. Hyde KL, Lerch J, Norton A, ve ark. Musical training shapes structural brain development. *J Neurosci.* 2009;29(10):3019-25.
10. Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS ve ark. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res.* 1992;598(1-2):143-53.
11. Amunts K, Schlaug G, Jäncke L ve ark. Motor cortex and hand motor skills: structural compliance in the human brain. *Hum Brain Mapp.* 1997;5(3):206-15.
12. Schlaug G. The brain of musicians. A model for functional and structural adaptation. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;930:281-99.
13. Elbert T, Pantev C, Wienbruch C ve ark. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science.* 1995;270(5234):305-7.
14. Bangert M, Schlaug G. Specialization of the specialized in features of external human brain morphology. *Eur J Neurosci.* 2006;24(6):1832-4.
15. Pantev C, Engelen A, Candia V ve ark. Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;930:300-14.
16. Jäncke L, Schlaug G, Huang Y ve ark. Asymmetry of the planum parietale. *Neuroreport.* 1994;5(9):1161-3.
17. Keenan JP, Thangaraj V, Halpern AR ve ark. Absolute pitch and planum temporale. *Neuroimage.* 2001;14(6):1402-8.
18. Loui P, Li HC, Hohmann A ve ark. Enhanced cortical connectivity in absolute pitch musicians: a model for local hyperconnectivity. *J Cogn Neurosci.* 2010;23(4):1015-26.
19. Schneider P, Scherg M, Dosch HG ve ark. Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nat Neurosci.* 2002;5(7):688-94.
20. Benner J, Wengenroth M, Reinhardt J ve ark. Prevalence and function of Heschl's gyrus morphotypes in musicians. *Brain Struct Funct.* 2017;222(8):3587-3603.
21. Meister IG, Krings T, Foltys H ve ark. Playing piano in the mind—an fMRI study on music imagery and performance in pianists. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2004;19(3):219-228.
22. Baumann S, Koeneke S, Schmidt CF ve ark. A network for audio-motor coordination in skilled pianists and non-musicians. *Brain Res.* 2007;1161:65-78.
23. Abdul-Kareem IA, Stancak A, Parkes LM ve ark. Increased gray matter volume of left pars opercularis in male orchestral musicians correlate positively with years of musical performance. *J Magn Reson Imaging.* 2011;33(1):24-32.
24. Tillmann B, Janata P, Bharucha JJ. Activation of the inferior frontal cortex in musical priming. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2003;16(2):145-61.
25. Hutchinson S, Lee LH, Gaab N ve ark. Cerebellar volume of musicians. *Cereb Cortex.* 2003;13(9):943-9.
26. Oechslin MS, Van De Ville D, Lazeyras F ve ark. Degree of musical expertise modulates higher order brain functioning. *Cereb Cortex.* 2013;23(9):2213-24.
27. Fauvel B, Groussard M, Chételat G ve ark. Morphological brain plasticity induced by musical expertise is accompanied by modulation of functional connectivity at rest. *Neuroimage.* 2014;90:179-88.
28. Schellenberg EG, Weiss MW. *Music and cognitive abilities.* San Diego, CA, US: Elsevier Academic Press; 2013. pp. 499-550.
29. Flohr JW. Short-Term Music Instruction and Young Children's Developmental Music Aptitude. *Journal of Research in Music Education,* 1981;29(3):219-223.
30. Anvari SH, Trainor LJ, Woodside J ve ark. Relations among musical skills, phonological processing, and early reading ability in preschool children. *J Exp Child Psychol.* 2002;83(2):111-30.
31. Schlaug G, Norton A, Overy K ve ark. Effects of music training on the child's brain and cognitive development. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1060:219-30.
32. Ho YC, Cheung MC, Chan AS. Music training improves verbal but not visual memory: cross-sectional and longitudinal explorations in children. *Neuropsychology.* 2003;17(3):439-50.
33. D'Souza AA, Moradzadeh L, Wiseheart M1. Musical training, bilingualism, and executive function: working memory and inhibitory control. *Cogn Res Princ Implic.* 2018;3(1):11.
34. Slevc LR, Okada BM. Processing structure in language and music: a case for shared reliance on cognitive control. *Psychon Bull Rev.* 2015;22(3):637-52.
35. Bialystok E, Depape AM. Musical expertise, bilingualism, and executive functioning. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 2009;35(2):565-74.
36. George EM, Coch D. Music training and working memory: an ERP study. *Neuropsychologia.* 2011;49(5):1083-1094.
37. Zuk J, Benjamin C, Kenyon A. Behavioral and neural correlates of executive functioning in musicians and non-musicians. *PLoS One.* 2014;9(6):e99868.
38. Bergman Nutley S, Darki F ve ark. Music practice is associated with development of working memory during childhood and adolescence. *Front Hum Neurosci.* 2014;7:926.
39. Jaschke AC, Honing H, Scherder EJA. Longitudinal Analysis of Music Education on Executive Functions in Primary School Children. *Front Neurosci.* 2018;12:103.
40. Mosing MA, Madison G, Pedersen NL. Practice does not make perfect: no causal effect of music practice on music ability. *Psychol Sci.* 2014;25(9):1795-803.
41. Oikkonen J, Onkamo P, Järvelä I, Kanduri C. Convergent evidence for the molecular basis of musical traits. *Sci Rep.* 2016;6:39707.
42. Wallin, N. L., Merker, B., & Brown, S. (Eds.). *The origins of music.* Cambridge, MA, US: The MIT Press. 2000.
43. Butkovic A, Ullén F, Mosing, MA. Personality related traits as predictors of music practice: Underlying environmental and genetic influences. *Pers Individ Dif,* 2015;74, 133-138.
44. Gingras B, Honing H, Peretz I ve ark. Defining the biological bases of individual differences in musicality. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1664):20140092.
45. Oikkonen J, Järvelä I. Genomics approaches to study musical aptitude. *Bioessays.* 2014;36(11):1102-1108.
46. Perani D, Saccuman MC, Scifo P ve ark. Functional specializations for music processing in the human newborn brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010;107(10):4758-4763.
47. Peretz I, Zatorre RJ. Brain organization for music processing. *Annu Rev Psychol.* 2005;56:89-114.
48. Bouchard TJ, McGue MJ. Familial studies of intelligence: A review. *Science.* 1981;1055-1059.
49. Tucker-Drob EM, Briley DA, Harden KP. Genetic and Environmental Influences on Cognition Across Development and Context. *Curr Dir Psychol Sci.* 2013;22(5):349-355.

50. Kendler KS, Baker JH. Genetic influences on measures of the environment: a systematic review. *Psychol Med.* 2007;37(5):615-26.
51. Frank MJ, Fossella JA. Neurogenetics and pharmacology of learning, motivation, and cognition. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(1):133-52.
52. Hambrick DZ, Tucker-Drob EM. The genetics of music accomplishment: evidence for gene-environment correlation and interaction. *Psychon Bull Rev.* 2015;22(1):112-20.
53. Mosing MA, Madison G, Pedersen NL ve ark. Investigating cognitive transfer within the framework of music practice: genetic pleiotropy rather than causality. *Dev Sci.* 2016;19(3):504-12.
54. Theusch E, Basu A, Gitschier J. Genome-wide study of families with absolute pitch reveals linkage to 8q24.21 and locus heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2009;85(1):112-9.
55. Gregersen PK, Kowalsky E, Lee A ve ark. Absolute pitch exhibits phenotypic and genetic overlap with synesthesia. *Hum Mol Genet.* 2013;22(10):2097-104.
56. Ukkola-Vuoti, L, Kanduri, C, Oikkonen, J ve ark. Genome-wide copy number variation analysis in extended families and unrelated individuals characterized for musical aptitude and creativity in music. *PLoS one,* 2013;8(2):1-9 e0182210.
57. Baharloo S, Johnston PA, Service SK. Absolute pitch: an approach for identification of genetic and nongenetic components. *Am J Hum Genet.* 1998;62(2):224-31.
58. Pulli K, Karma K, Norio R ve ark. Genome-wide linkage scan for loci of musical aptitude in Finnish families: evidence for a major locus at 4q22. *J Med Genet.* 2008;45(7):451-6.
59. Oikkonen J, Huang Y, Onkamo P ve ark. A genome-wide linkage and association study of musical aptitude identifies loci containing genes related to inner ear development and neurocognitive functions. *Mol Psychiatry.* 2015;20(2):275-82.
60. Ukkola LT, Onkamo P, Rajas P ve ark. Musical Aptitude Is Associated with AVPR1A-Haplotypes. *PLoS ONE* 2009;4(5):e5534
61. Granot RY, Frankel Y, Gritsenko V ve ark. Provisional evidence that the arginine vasopressin 1a receptor gene is associated with musical memory. *Evol. Hum. Behav.* 2007;28:313-318.
62. Ukkola-Vuoti L, Oikkonen J, Onkamo P ve ark. Association of the arginine vasopressin receptor 1A (AVPR1A) haplotypes with listening to music. *J Hum Genet.* 2011;56(4):324-9.
63. Fink S, Excoffier L, Heckel G. High variability and non-neutral evolution of the mammalian avpr1a gene. *BMC Evol Biol.* 2007;27(7):176.
64. Collingridge GL, Peineau S, Howland JG ve ark. Long-term depression in the CNS. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(7):459-73.
65. Oikkonen J, Kuusi T, Peltonen P ve ark. Creative Activities in Music--A Genome-Wide Linkage Analysis. *PLoS One.* 2016; 24;11(2):e0148679.
66. Liu X, Kanduri C, Oikkonen J ve ark. Detecting signatures of positive selection associated with musical aptitude in the human genome. *Sci Rep.* 2016;16;6:21198.
67. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol.* 2010;120(2):131-43.

DOI: 10.4274/atfm.66375

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):112-117

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Adjuvan Tedavi

Adjuvant Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer

© Mustafa Gürbüz, © Yüksel Ürün

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Akciğer kanseri, dünya çapında en yaygın kanser olup, 2012 yılında yaklaşık 1,8 milyon yeni olgunun geliştiği ve 1,6 milyon ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturur. Erken evre KHDAK'li hastalar küratif amaçla cerrahi ile tedavi edilir. Ancak, birçok hasta tam rezeksiyona rağmen nüks riski ile karşı karşıyadır. Bu durum hastaların büyük bir kısmının rezeksiyon sırasında mikrometastatik hastalığa sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu derlemede KHDAK'de sağkalımı iyileştirmek için yapılan adjuvan kemoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi çalışmalarının sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, Adjuvan Kemoterapi, Hedefe Yönelik Tedavi, İmmünoterapi

Abstract

Lung cancer occurred in approximately 1,8 million patients and caused an estimated 1,6 million deaths in 2012, worldwide. NSCLC constitutes approximately 85% of all lung cancers. Patients with early-stage NSCLC are surgically treated for curative goals. However, many patients are at risk of recurrence despite complete resection. This suggests that a large proportion of patients have the micrometastatic disease even at the early course of the disease. In this review, we aimed to evaluate the results of adjuvant chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy studies to improve survival in NSCLC.

Key Words: Non-Small Cell Lung Cancer, Adjuvant Chemotherapy, Targeted Therapy, Immunotherapy

Giriş

Akciğer Kanserine Genel Bakış

Akciğer kanseri, dünya çapında en yaygın kanser olup, 2012 yılında yaklaşık 1,8 milyon yeni olgu gelişmiş ve 1,6 milyon ölüme neden olmuştur (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde, SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) veritabanına göre 2018 yılında, tahmini 234,030 yeni akciğer kanseri (AK) tanısı (tüm kanserlerin %13,5'i) ve AK'ye bağlı 154,050 ölüm (kansere bağlı ölümlerin %25,3'ü) beklenmektedir. Yine SEER veritabanına göre; AK, ABD'deki tüm yeni kanser olgularının %13,5'ini oluşturmaktadır. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Ortanca tanı yaşı 70'tir. Tüm hastalar için 5 yıllık sağkalım %18,6'dır (2).

Ülkemizde, Kanser Dairesi Başkanlığı tarafından oluşturulan, 2014 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre AK, en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızlarına bakıldığında erkeklerde 100000 kişide 52,5 ile ilk sırada yer alırken, kadınlarda 100000 kişide 8,7 ile beşinci sırada yer almaktadır (3).

Akciğer kanseri gelişmesi için birincil risk faktörü, tüm AK'lerin yaklaşık %90'undan sorumlu olduğu tahmin edilen sigaradır (2). Ülkemiz, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2005 yılı ülkelerin sigara içme oranlarına göre değerlendirilmesinde, > %36,5 ile en çok sigara içilen ülkeler arasında yer almaktadır. AK için diğer risk faktörleri; mesleki, çevresel, arsenik, krom, nikel, radon, hava kirliliği, radyasyon, pasif içicilik, aile öyküsü, pulmoner fibrozis ve HIV'dir (5).

AK, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki ana gruba ayrılır. KHDAK

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa Gürbüz
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 595 71 12 E-posta: mustafagurbuz123@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 12.07.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 09.11.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



tüm akciğer kanserinin yaklaşık %85'ini oluşturur; ana alt tipleri adenokarsinom ve yassı (skuamöz) hücreli karsinomadır. KHDAK'de tedavi büyük ölçüde evreye bağlıdır ve hastaların yaklaşık %20-25'i cerrahi rezeksiyon adaydır (3). KHDAK'de genel olarak beş yıllık sağkalım %10 ila 15 arasındadır. Çünkü hastaların yaklaşık %70'i ya lokal ileri (evre III) ya da metastatik (evre IV) olarak tanı almaktadır (7).

Bu derlemede KHDAK'de adjuvan tedavinin rolü gözden geçirilecektir.

KHDAK Adjuvan Kemoterapi

Erken evre KHDAK'li hastalar küratif amaçla cerrahi olarak tedavi edilir. Ancak, birçok hasta tam rezeksiyona rağmen nüks riski ile karşı karşıyadır. Evre IB hastaların yaklaşık %40-50'si, evre II hastaların %55-70'i ve evre IIIA KHDAK olan hastaların büyük çoğunluğu, potansiyel olarak küratif cerrahi tedaviye rağmen nüksetmekte ve hastalığa bağlı ölmektedir (8).

Operatif KHDAK'inde 5 yıllık sağkalım evre IA hastalarda %70'in üzerinde iken, evre IIIA hastalarında sadece %25 civarındadır (4,5). KHDAK'li hastaların büyük bir oranı rekürren hastalıktan ölmektedir ve bu durum hastaların büyük bir kısmının rezeksiyon sırasında mikrometastatik hastalığa sahip olduğunu düşündürmektedir. Erken evre KHDAK'de sağkalımı iyileştirmek için birçok çalışma yapılmış ve bazıları adjuvan kemoterapinin yararını göstermiştir (11-15).

Adjuvan kemoterapi (AKT) ile potansiyel yararını gösteren önemli çalışmalardan biri 1995 yılı British Medical Journal (BMJ) metaanalizidir (6). Randomize, 52 klinik çalışmadan 9387 hasta değerlendirilmiştir. Bu meta-analizde cisplatin bazlı AKT, 2 yılda %3 ve 5 yılda %5 mutlak sağkalım katkısı sağlamış, ölüm riskinde %13 azalma göstermiştir (hazard ratio (HR)=0,87; %95 güven aralığı (GA)=0,74- 1,02; p=0,08). Bu metaanalizde gözlenen yararını doğrulamak için, platin bazlı kemoterapiyi değerlendiren çeşitli adjuvan çalışmalar yapılmıştır (12-15).

JBR-10 çalışmasında opere evre IB (T2N0) veya evre II (T1-2N1) 482 KHDAK'li hasta, 4 kür vinorelbin ve cisplatin veya operasyon sonrası gözlem koluna randomize edildi (7). Ortanca takip süresi 9,3 yıl olan çalışmada, AKT kolundaki hastalarda mutlak 5 yıllık sağkalımda iyileşme %11'idi (%67'ye %56). Bu çalışmada AKT'nin sağkalıma katkısı gösterildi [HR=0,78; %95 güven aralığı (GA)=0,61-0,99; p=0,04]. Cisplatin bazlı AKT'nin ölüm riskini önemli ölçüde azalttığı gösterildi (HR=0,73; %95 GA=0,55-0,97; p=0,03). Hastalar evrelerine göre değerlendirildiğinde; evre II KHDAK'li hastalarda, AKT sağkalımda anlamlı bir iyileşme sağlarken (ortanca sağkalım 6,8 yıla karşı 3,6 yıl; HR=0,68; %95 GA=0,5-0,92; p=0,01), evre IB hastalarda AKT'nin sağkalıma katkısı gösterilemedi (ortanca sağkalım 9,8 yıla 11 yıl) (HR=1,03; %95 GA=0,7-1,52; p=0,87). Evre IB'de tümör boyutuna göre yapılan alt grup analizinde; \geq 4 cm tümörü olan hastalarda AKT klinik olarak anlamlı yarar

sağlarken (HR=0,66; %95 GA=0,39-1,14), <4 cm tümörü olan hastalarda AKT'nin klinik yararı gösterilemedi (HR=1,73; %95 GA=0,98-3,04). Tümör büyüklüğü ≥ 4 cm olan hastalar için 5 yıllık sağkalım; gözlem kolunda %59, KT kolunda ise %79 idi. AKT'ye bağlı majör yan etkiler; yorgunluk, anoreksi, bulantı ve febril nötropeni (FEN) idi (12).

CALGB 9633 çalışmasında Evre IB KHDAK hastalar, cerrahi sonrası 4-8 hafta içinde, AKT ya da gözlem koluna randomize edildi (8). KT kolunda hastalara 3 haftada bir 200 mg/m² paklitaksel ve karboplatin (AUC=6) verildi. Çalışmanın birincil sonlanım noktası genel sağkalım (GSK) idi. Ortanca takip süresi 74 ay olan ve 344 hastanın dahil edildiği çalışmada GSK'ler arasında anlamlı fark bulunamadı (95 aya 78 ay; HR=0,83; %95 GA=0,64-1,08; p=0,12). Hastalısız sağkalımlar arasında ki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (89 aya 56 ay; HR=0,80; %95 GA=0,62-1,02; p=0,065). Ancak ≥ 4 cm tümörü olan hastalarda AKT lehine anlamlı bir sağkalım farkı vardı (99 aya 77 ay; HR=0,69; %95 GA=0,48-0,99; p=0,043). En önemli toksisite grad 3- 4 nötropeni idi. Tedaviye bağlı ölüm gözlenmedi (13).

ANİTA çalışmasında; 14 ülke, 101 merkezden evre IB - IIIA KHDAK'li olan 840 hasta rastgele gözlem ya da AKT (30 mg/m² vinorelbine ve 100 mg/m² cisplatin) grubuna randomize edildi (9). Hastaların 301'i (%36) evre IB, 203'ü (%24) evre II, 325'i (%39) evre IIIA idi. Birincil son nokta GSK idi. Ortanca sağkalım AKT kolunda 65,7 ay iken gözlem kolunda 43,7 aydı (HR=0,80; %95 GA=0,66- 0,96; p=0,017). AKT ile birlikte 5 yıllık GSK %8,6; 7 yıllık GSK %8,4 arttı. Ortanca hastalısız sağkalım (HSK) AKT grubunda 36,3 ay, gözlem grubunda 20,7 ay idi (HR= 0,76; %95 GA=0,64- 0,91; p=0,002). Nüks, AKT kolunda gözlem koluna göre daha düşüktü [lokal nüks 49'a (%12) 76 (%18), p=0,025; uzak nüks 101'e (%25) 122 (%28), p=0,27]. Evre IB'de (T2N0), 5 yıllık sağkalım AKT kolunda %62, kontrol kolunda %64 (HR=1,10; %95 GA=0,76, 1,57), evre II'de 5 yıllık sağ kalım %52'ye %39 (HR=0,71; %95 GA=0,49-1,03) ve evre IIIA'da 5 yıllık sağ kalım %42'ye %26 idi (HR=0,69; %95 GA=0,53-0,90). AKT grubunda en sık yan etkiler; nötropeni, FEN, anemi, bulantı, kusma, iştahsızlıktı. KT ilişkili 7 (%2) ölüm meydana geldi (14).

İALT çalışmasında 1867 hasta cisplatin bazlı AKT ya da gözlem koluna randomize edildi (10). Hastaların %36,5'i evre I, %24,2'si evre II ve %39,3'ü evre III idi. Ortanca takip süresi 56 ay ve primer sonlanım noktası GSK idi. AKT kolunda GSK, gözlem koluna göre anlamlı olarak daha uzundu (5 yılda %44,5'e %40,4; HR=0,86; %95 GA=0,76-0,98; p<0,03). AKT kolunda HSK'de gözlem koluna göre anlamlı olarak daha uzundu (5 yılda %39,4'e %34,3; HR=0,83; %95 GA=0,74-0,94; p<0,003). Yedi hasta (%0,8) KT'nin toksik etkilerine bağlı öldü. Hastaların %22,6'sında en az bir grad 4 yan etki gelişti (15).

ALPİ çalışmasında evre I, II ve IIIA KHDAK'li olan 1209 hasta KT ya da gözlem koluna randomize edildi (11). Primer sonlanım noktası GSK, sekonder sonlanım noktası HSK ve tedavi ilişkili

toksosite idi. Ortanca takip süresi 64,5 aydı. İki hasta grubu arasında GSK'de (55,2 aya 48 ay; HR=0,96; %95 GA=0,81-1,13; p=,589) ve HSK'de (36,5 aya 28,9 ay; HR=0,89; %95 GA=0,76-1,03; p=0,128) istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (16).

LACE metaanalizinde cisplatin bazlı KT alan 5 çalışmadaki 4584 hastanın sonuçları değerlendirildi (12) (Tablo 1). Ortanca takip süresi 5,2 yıldır. KT kolunda GSK'de istatistiksel olarak anlamlı bir fayda vardı (HR=0,89; %95 GA=0,82-0,96; p=,005). GSK'ye 5 yıllık mutlak fayda %5,4 idi. HSK üzerindeki etki de KT lehine idi (HR=0,84; %95 GA=0,78-0,91; p<0,001). HSK'ye 5 yıllık mutlak fayda %5,8 idi. AKT'nin sağkalıma katkısı evreye göre değişmekteydi. Evre IA hastalarda ölüm oranı KT alanlarda daha yüksek (HR=1,40; %95 GA=0,95-2,06) iken evre IB'de KT'nin GSK'ye önemsiz bir katkısı vardı (HR=0,93; %95 GA=0,78-1,10). Evre II'de (HR=0,83; %95 GA=0,73-0,95) ve evre III'de (HR=0,83; %95 GA=0,72-0,94) AKT'nin HSK ve GSK'de önemli katkısı vardı (Tablo 2). Daha iyi performans skoru (PS) olan hastalarda KT yararı daha yüksekti. KT yararı ile cinsiyet, yaş, histoloji, cerrahi tipi arasında ilişki yoktu. En sık görülen toksisite nötropeni idi (%9 grad 3, %28 grad 4).

Tablo 1. LACE metaanalizine dahil edilen çalışmaların özellikleri

Çalışma adı	Hasta sayısı	Evre	Kemoterapi
JBR10	482	pT2pN0* veya pT1-2pN1	Cisplatin (50x2) mg/m ² 4 kür ve vinorelbin 25 mg/m ² 16 kür
Adjuvant Lung Cancer Project İtalya	1088	Evre I, II, IIIA	Cisplatin 100 mg/m ² 3 kür ve mitomisin 8 mg/m ² 3 kür ve vindesin 3 mg/m ² 6 kür
İnternational Adjuvant Lung Trial	1867	Evre I, II, III	Cisplatin 100 veya 120 mg/m ² 3 kür veya cisplatin 80 veya 100 mg/m ² 4 kür ve vindesin 3 mg/m ² 6-8 kür veya vinblastin 4 mg/m ² 6-8 kür veya vinorelbin 30 mg/m ² 13 kür veya etoposid 100 mg/m ² 9-12 kür
Adjuvant Navelbine İnternational Trialist Association 01	840	Evre I, II, IIIA	Cisplatin 100 mg/m ² 4 kür ve vinorelbin 30 mg/m ² 16 kür
Big Lung Trial	307	Evre I, II, III	Cisplatin 50 veya 80 mg/m ² 3 kür vindesin 3 mg/m ² 6 kür veya vinorelbin 30 mg/m ² 6 kür veya mitomisin 6 mg/m ² 3 kür ve ifosfamid 3 gr/m ² 6 kür veya mitomisin 6 mg/m ² 3 kür ve vinblastin 6 mg/m ² 3 kür

*Patolojik tümör (pT) ve nod (pN) evresi

Adjuvan KT Etkinliğini Belirleyen Faktörler

Evre

Birçok çalışma ve meta-analiz, AKT yararının evre II ve evre III hastalarda sınırlı olduğunu göstermiştir. Evre IB hastaların dahil edildiği CALGB 9633 çalışmasında, tüm hastalar değerlendirildiğinde KT'nin sağkalıma katkısı yoktu (p=0,12) (8). Ancak ≥4 cm tümörü olan hastalarda KT'nin istatistiksel olarak anlamlı sağkalım katkısı vardı (p=0,043). Yine JBR 10, çalışmasında da ≥4 cm tümörü olan hastalarda KT'nin sağkalım katkısı gösterildi (p=0,013) (7).

KT Rejimi

KHDAK'de LACE metaanalizi verilerine dayanılarak adjuvan tedavi olarak cisplatin içeren ikili KT rejimleri öneriliyor (12). LACE meta-analizinden elde edilen veriler optimal cisplatin rejimini oluşturmak için yetersiz olmasına rağmen, şu ana kadar üzerinde en çok çalışılan rejim cisplatin ve vinorelbindir.

Faz II TREAT çalışmasında evre IB-IIIa olan hastalar pemetrekset ve cisplatin veya vinorelbin ve cisplatin koluna randomize edildi (13). Çalışmanın amacı, bu adjuvan rejimlerden herhangi birinin fizibilitesini değerlendirmektir. Bu çalışmada, planlanan tedaviyi tamamlama oranı pemetrekset ve cisplatin kombinasyonunda daha yüksek bulundu (%95,5'e %75,4; p<0,0001).

E1505 çalışması AKT'ye bevasizumab eklenmesinin katkısı değerlendirildi (14). Bevacizumab eklenmesinin ilavesi faydası gösterilemedi. Ancak, yassı hücreli dışı histolojiye sahip olup cisplatin ve pemetrekset alan hastalarda, diğer rejimleri alan hastalara göre daha az grad 3-5 toksisite görüldü (p<0,001).

Patolojik Özellikler

Visseral plevra invazyonu, lenfovasküler invazyon gibi bazı patolojik özellik kötü prognozla ilişkilidir. National Comprehensive Cancer NetWork (NCCN) kılavuzu; kötü diferansiye tümör, vasküler invazyon, visseral plevra invazyonu, nöroendokrin tümör gibi kötü risk faktörü olan hastalarda AKT öneriyor (15). Ancak tek başına bu özelliklere sahip hastaların AKT ile yarar sağladığına dair kesin bir kanıt yoktur.

Tedavi Zamanlaması

Her ne kadar AKT'nin optimal zamanlaması bilinmesede, adjuvan çalışmalarda olduğu gibi tedaviye genellikle 8-10 hafta

Tablo 2. LACE metaanalizinde evrelere göre HR

Hasta sayısı	Evre	HR (%95 GA)
347	IA	1,40 (0,95-2,06)
1371	IB	0,93 (0,78-1,1)
1616	II	0,83 (0,73-0,95)
1247	IIIA	0,83 (0,72-0,94)

GA: Güven aralığı

içinde başlanması önerilmektedir. AKT ile tedavi edilen 1032 olgunun bulunduğu bir çalışmada; adjuvan tedaviye kadar geçen ortanca süre 8 hafta olarak bulundu. Bununla birlikte, AKT'ye operasyondan 10 hafta sonra başlamak ile ilk 10 hafta içinde başlamanın sağkalım farkı yoktu.

Yaş

LACE metaanalizi, yaşlı (≥ 70 yaş) hastalarda, daha düşük dozlar ve daha az KT döngüsü uygulanmış olmasına rağmen, genç hastalarla karşılaştırıldığında, KT yararında ve ciddi toksisiteler açısından anlamlı bir fark yoktu (12). Yaşlı hastalar, yalnız yaşa bağlı olarak AKT'den dışlanmamalıdır. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyon testi, işitme bozukluğu, kalp yetmezliği riski yüksektir. Bu nedenle KT ajanını belirlerken dikkatli olunmalıdır. Bu grupta cisplatin yerine karboplatin düşünülebilir.

Hedefe Yönelik Tedavi

Son yıllarda, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonları, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) translokasyonu, ROS1 rearrangement gibi hedeflenebilir sürücü mutasyonların keşfedilmesi, ileri veya metastatik KHDAK hastalarının tedavisinde çok önemli gelişmelere yol açmıştır. Sürücü mutasyonlar arasında EGFR mutasyonu en yaygın olanıdır ve KHDAK'de %10-35 oranında bulunmaktadır (16,17). Erlotinib, gefitinib ve afatinib gibi EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ileri evre KHDAK hastalarının tedavisinde etkinliğini kanıtlamıştır (18,19).

RADIANT, KHDAK'de, adjuvanda erlotinibi değerlendiren randomize, çift kör, faz III bir çalışmadır (20). İmmünohistokimya (İHK) ile EGFR proteini veya fluorescence in situ hybridization (FISH) ile EGFR amplifikasyonu gösterilen, evre IB-III A KHDAK olan toplam 973 hasta 2 yıl süreyle 2:1 oranında erlotinib 150 mg/gün veya plaseboya randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası HSK idi. HSK'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (ortanca 50,5 aya 48,2 ay; HR=0,90; %95 GA=0,74-1,10; p=0,324). Ancak EGFR mutasyonu pozitif alt gruptaki 161 hasta (%16,5) arasında HSK erlotinib lehine (ortanca 46,4 aya 28,5 ay; HR=0,61; %95 GA=0,38-0,98; p=0,39), ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Erlotinib kolunda döküntü ve ishal sık görülen advers olaylardı (%86,4 ve %52,2'ye; %32,1 ve %15,7).

Rezeke evre I-III akciğer adenokarsinomlu 167 hastanın değerlendirildiği bir başka kohortta, adjuvan erlotinib ya da gefitinibin HSK'ye etkisi değerlendirildi (21). EGFR açısından 93 (%56) hastada ekzon 19, 74 (%44) hastada ekzon 21 mutasyonu vardı ve 56 (%33) hasta TKI aldı. İki yıllık HSK, adjuvan TKI ile tedavi edilen hastalar için %89 iken, kontrol grubunda %72 idi (p=0,06). 2 yıllık GSK %96'ya %90 idi (p=0,296).

CTONG 1104 randomize, açık etiketli, faz 3 bir çalışmadır (22). R0 rezeke edilmiş, evre II-III A (N1-N2), EGFR-mutant 222 hasta 1:1 oranında vinorelbine ve cisplatin ya da gefitinib

koluna randomize edildi. Primer sonlanım noktası HSK olan çalışmada, medyan 36,5 aylık izlem süresinde, HSK gefitinib kolunda cisplatin ve vinorelbine kıyasla anlamlı olarak daha iyi bulundu (28,7 aya 18 ay; HR=0,60; %95 GA=0,42-0,87; p=0,0054). Gefitinib kolunda en sık grad 3 ve üstü yan etki alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz yüksekliği (%2) iken, vinorelbine ve cisplatin kolunda, en sık görülen grad 3 ve üstü yan etki nötropeni (%34), lökopeni (%16) ve kusma (%9) idi.

Halen KHDAK'de adjuvan tedavide hedefe yönelik tedavinin rolünü araştıran çok sayıda çalışma devam etmektedir.

İmmünoterapi

PD-1 ve PD-L1 immün kontrol noktası inhibitörleri pembrolizumab, nivolumab ve atezolizumab ileri ve metastatik KHDAK tedavisini önemli ölçüde değiştirmiştir (23-27). İmmünoterapi ile ileri ve metastatik hastalarda umut verici sonuçlar alınmasına bağlı olarak, bu ajanların erken evre KHDAK tedavisinde etkinliği merak konusudur.

Erken evre akciğer adenokarsinomu dokusu, normal akciğer dokusu ile karşılaştırıldığında; immünoşüpresif bir mikroçevrenin, erken evre adenokarsinomlarda da bulunduğu gösterilmiştir (28). Erken evre hastalarda da immünoşüpresif bir mikro çevrenin bulunması, bu hasta popülasyonunda da immünoterapötik stratejilerin araştırılmasını desteklemiştir.

Opere KHDAK 103 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastalar aktive T öldürücü hücreler ve dendritik hücrelerden oluşan kemo-immünoterapi (grup A) veya KT (grup B) koluna randomize edildi (29). A ve B gruplarında 2 yıllık GSK oranları %93,4'e %66; 5 yıllık GSK oranları ise %81,4'e %48,3 idi (HR=0,229; %95 GA=0,093-0,564; p=0,0013). İki ve 5 yıllık HSK oranları sırasıyla, %68,5'e %41,4 ve %56,8'e %26,2 idi (HR=0,423; %95 GA=0,241-0,743; p=0,0027).

Evre IB, II ve III A MAGE-A3-pozitif KHDAK hastaların 2:1 oranında immünoterapi ya da plasebo koluna randomize edildiği bir çalışmada primer sonlanım noktası HSK idi (30). Ortanca HSK immünoterapi kolunda 60,5 ay iken, plasebo kolunda 57,9 ay idi (HR=1,02; %95 GA=0,89- 1,14; p=0,74).

KHDAK'de adjuvanda immünoterapinin rolünü araştıran çok sayıda çalışma devam etmektedir.

Adjuvan KT Yararını Gösteren Prediktif Biyobelirteçler Var mı?

Moleküler biyobelirteçler, patolojik evrelemenin ötesinde, nüks olasılığı ve adjuvan tedavinin yararı hakkında ek bilgi sağlayabilir. Bu noktada gen ekspresyon profili, K-RAS, p53, DNA metilasyonu üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Gen ekspresyon profiline örnek olarak, bir merkezde rezeke KHDAK'li 361 hastadan oluşan bir kohortta 14-gen ekspresyon profili geliştirildi (31). Bu gen ekspresyon profili daha sonra

başka iki kohortta da valide edildi. Orjinal kriterler validasyon kohortlarına uygulandığında, düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli hastalarda beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %71, %58 ve %49 olarak bulunmuştur.

JBR.10 çalışmasında p53 geninin overekspresyonu, anlamlı olarak daha kötü bir prognozla ilişkili, fakat AKT'nin yararı, p53 over ekspresyonu olanlarda daha fazlaydı (7). JBR.10 çalışmasında K-RAS mutasyonu saptanan hastalar, AKT'den fayda görmedi. Araştırılan bu moleküler biyobelirteçler, rutin olarak klinik pratikte kullanılmasa da, AKT'den kimin fayda sağlayabileceğini öngörmeye yardımcı olabilir.

Sonuç

Evre II ve III hastalarda AKT yararı yüksek kanıt düzeyi ile gösterilmiştir. Evre IB hastalarda yüksek risk faktörü varsa AKT düşünülebilir. Evre IA hastalarda AKT önerilmemektedir. AKT ameliyattan 8-10 hafta içinde başlanılabilir. Adjuvan tedavide platin bazlı ikili KT kullanılmalıdır. Adjuvan amaçlı hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi çalışmaları halen devam etmekte ancak sağkalıma katkısı konusunda henüz kesin bir veri bulunmamakta, rutin kullanımı önerilmemektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.G., Y.Ü., Konsept: M.G., Y.Ü., Dizayn: M.G., Y.Ü., Veri Toplama veya İşleme: M.G., Y.Ü., Analiz veya Yorumlama: M.G., Y.Ü., Literatür Arama: M.G., Y.Ü., Yazan: M.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. In: World Cancer Report, Stewart BW, Wild CP, editors. Lyon: World Health Organization;2014.
2. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):21S.
3. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg*. 2006;80:2051-2056.
4. Fry WA, Phillips JL, Menck H, et al. Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States: a national cancer data base report. *Cancer*. 1999;86:1867-1876.
5. Strauss G. Adjuvant chemotherapy of lung cancer: methodologic issues and therapeutic advances. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2005;19:263-281.
6. Non-Small-Cell Lung Cancer Colloaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311:899-909.
7. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol*. 2009;28:29-34.
8. Strauss GM, Herndon JE, Maddus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26:5043-5051.
9. Douillard JY, Rosell R, de Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:719-727.
10. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;28:35-42.
11. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIa non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1453-1461.
12. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol*. 2008;26:3552-3559.
13. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol*. 2013;24:986-992.
14. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. E1505: adjuvant chemotherapy +/- bevacizumab for early stage NSCLC-Outcomes based on chemotherapy subsets. *J Clin Oncol*. 2016;34S:8507.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Version 4.2018- April 26,2018.
16. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.
17. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in nonsmall cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:595-605.
18. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.
19. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in nonsmall cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:595-605.
20. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:4007-4014.
21. Janjigian YY, Park BJ, Zakowski MF, et al. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations. *J Thorac Oncol*. 2011;6:569-575.
22. Wu YL, Zhong W, Wang Q, et al. Gefitinib (G) versus vinorelbine + cisplatin (VP) as adjuvant treatment in stage II-IIIa (N1-N2) nonsmall- cell lung cancer (NSCLC) with EGFR-activating mutation (ADJUVANT): a randomized, Phase III trial (CTONG1104). *J Clin Oncol*. 2017;35S:8500.
23. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-135.
24. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-1639.
25. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387:1540-1550.
26. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17:1497- 1508.
27. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK):

- a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255–265.
28. Lavin Y, Kobayashi S, Leader A, et al. Innate Immune Landscape in Early Lung Adenocarcinoma by Paired Single-Cell Analyses. *Cell* 2017;169:750–65. e17.
29. Kimura H, Matsui Y, Ishikawa A, et al. Randomized controlled phase III trial of adjuvant chemo-immunotherapy with activated killer T cells and dendritic cells in patients with resected primary lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64:51–9.
30. Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:822–835.
31. Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small-cell lung cancer: development and international validation studies. *Lancet*. 2012;379:823–832.

DOI: 10.4274/atfm.36844

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):118-126

Spondilolistezis: Etiyoloji, Tanı, Klinik Özellikler ve Tedavi

Spondylolisthesis: Etiology, Diagnosis, Clinical Features and Treatment

© Esra Moustafa, © Birkan Sonel Tur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Spondilolistezis, bir vertebranın ilişkili olduğu vertebraya göre öne veya arkaya kaymasıdır. Basit mekanik bel ağrısından, ilerleyici nörolojik defisit ve radyolojik bulgulara kadar değişen geniş bir klinik spektrum olarak karşımıza çıkmaktadır. Prevalansı %3-6 arasında ve erkek/kadın oranı: 2'dir. Spondilolistezisin tanısı hemen her zaman direkt grafiler ile konulur. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ayrıca kemik sintigrafi gibi diğer radyolojik tanısal yöntemler tanı veya izlemede kullanılmaktadır. Konservatif tedavi aktivite kısıtlaması, abdominal ve paraspinal kaslarının rehabilitasyonu ve hiperlordotik rijid korselemeyi içerir. Tedavide ana hedef; ağrıyı azaltmak, lomber eklem hareket açıklığını tamamlamasının sağlamak ve kor kaslarını güçlendirmektir. Cerrahi tedavi genellikle konservatif tedaviye cevap vermeyen hastalara uygulanır. Bu derlemede; spondilolistezis etiyojisi, tanısı, klinik özellikleri ve tedavisine ilişkin güncel literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Spondilolistezis, Anterolistezis, Sınıflandırma, Tedavi, Egzersiz

Abstract

Spondylolisthesis is anterior or posterior shift according to the vertebrae to which a vertebra is associated. It is confronted as a broad clinical spectrum ranging from simple mechanical back pain to progressive neurological deficits and radiological findings. Prevalence is 3-6% and male/female ratio is 2. The diagnosis of spondylolisthesis is almost always made with direct radiographs. Computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), other radiological diagnostic methods such as bone scintigraphy are also used in diagnosis or follow-up. Conservative treatment includes activity restriction, rehabilitation of abdominal and paraspinal muscles and hyperlordotic rigid bracing. The main goal is to reduce pain, strengthen the core of the muscles and to provide complete lumbar motion. Surgical treatment is usually performed in patients who do not respond to conservative treatment. We aimed to review current literature regarding the etiology, diagnosis, clinical features and treatment of spondylolisthesis.

Key Words: Spondylolisthesis, Anterolisthesis, Classification, Treatment, Exercise

Giriş

Spondilolistezis, 18. yüzyıldan bu yana bilinen bir patolojidir. Basit mekanik bel ağrısından, ilerleyici nörolojik defisit ve radyolojik bulgulara kadar değişen geniş bir klinik spektrum olarak karşımıza çıkar (1). Kayma olmaksızın nöral arkın pars interartikularisinin veya isthmusun tek veya çift taraflı defektine spondilolistezis denir (2).

Defekt bilateral olduğunda; nöral arkın anterior ve posterior elemanları ayrılır. Bu durum spinal kolonda instabiliteye yol açar ve üstteki vertebral segmentin bir sonraki kaudal segmente göre anatomik konumunun bozularak öne, arkaya ve yanlara doğru kaymasına spondilolistezis denir (2,3). Fakat bu terimle daha çok öne doğru kayma olan anterolistezis kastedilir. Vertebranın anatomik konumunun bozularak arkaya doğru kaymasına ise retrolistezis denir (2).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Esra Moustafa

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 68 17 E-posta: esra.moustafa89@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8377-4578

Geliş Tarihi/Received: 21.06.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 07.11.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Lumbosakral Anatomi ve Omurga Biyomekaniği

Lumbosakral omurganın statik ve kinetik fonksiyonel anatomisi, omurganın işlevini veya işlevsel bozukluğa bağlı patolojik değişiklikleri değerlendirmede temel oluşturur. Spinal anatomi ve biyomekanik, işlev kaybının klinik analizi ve tedavisinde de büyük önem taşır. Omurga, karmaşık mekanik bir yapıdır. Üç önemli fonksiyonu vardır; yükün iletimi, hareket ve spinal kordun korunmasıdır. Vertebra anatomisi bu 3 önemli işlev için mükemmel bir yapı sergiler; anterior elemanlar vücut ağırlığını taşır ve şoku absorbe ederken, posterior elemanlar ise omurga hareketini kontrol eder (4-6).

Fonksiyonel Spinal Ünite (FSU), tüm omurgadaki biyomekanik özellikleri yansıtan en küçük fizyolojik hareket birimidir. FSU (hareket segmenti) komşu iki vertebra, intervertebral disk ve ligamentlerden oluşur. Bu segment hem üstüne binen fizyolojik ve aşırı yükleri taşır, hem de sagittal, koronal ve aksiyal düzlemdeki fleksiyon, ekstansiyon, yana eğilme (lateral bending) ve nötral rotasyonu sağlar (6). Hareketin fizyolojik sınırlarda kalması ve hareket açıklığı (ROM) hareket esnekliği korunması stabil bir omurga için çok önemlidir.

Aşırı yüklenmelere karşı omurgayı stabil olarak tutan 3 alt sistem Panjabi tarafından tanımlanmıştır. Bu sistemler; aktif sistem (kas, tendonlar), pasif sistem (vertebra, faset, disk) ve nöral sistemden oluşmaktadır. Hem normal ayakta durma pozisyonunda, hem de yük taşıma veya ani hareketler gibi durumlarda omurgaya vücut ağırlığından çok daha fazla yük biner. Bu yükü taşımak ve omurganın zarar görmemesini sağlamak için bu 3 alt sistem koordineli olarak çalışmalıdır (4). Adalelerin kasılması, gerekli fizyolojik hareketin yapılması, ligamentler ve kaslar ile aşırı hareketin engellenmesi ve tüm bunların nöral alt sistem kontrolü ile uyumlu ve yeterli olarak gerçekleşmesi stabil bir omurga için hayati önem taşır.

İnstabilite Kavramı

Farklı otoritelerin bu konu üzerinde çalışmalarına rağmen lomber instabilite için genel kabul görmüş bir tanım henüz bulunamamıştır. İnstabilite farklı bilim dalları (klinikyeni, radyolog, biyomühendis...) için farklı kavramları ifade etmektedir. Uygun tanım Panjabi ve Pope, Frymoyer ve Selby tarafından önerilmiştir (4).

Panjabi segmental instabiliteyi "omurgada stabilizeyi sağlayan alt sistemlerde sorun oluştuğu zaman nötral bölgenin fizyolojik limitlerde tutulmayıp genişlemesi" olarak tarif etmiştir. Nötral bölgedeki genişleme ROM artışına, segmentte normal sınırların üstünde hareket ortaya çıkmasına ve instabiliteye yol açar (4). "Omurgada sertliğin azalması, daha esnek hale gelmesi sonucunda normalde tolere edilebilen yüklenme sonrasında ağrı ve deformite gelişmesi" durumunu instabilite olarak tanımlanmıştır (6,7). Segmental instabilite (Amerikan Ortopedi Cerrahleri Akademisi) tarafından "omurgaya

herhangi bir yüklenme olduğu zaman normalin üstünde hareket ortaya çıkması" şeklinde tariflenmiştir (7). Spinal instabilite iki kategoriye ayrılabilir: Radyolojik instabilite ve klinik instabilite. Radyolojik instabilite, spondilolisteziste olduğu gibi pasif osseoligamentöz kısıtlayıcı anatomik yapıların belirgin harabiyeti anlamına gelir. Klinik instabilitenin ise tanısı daha zordur ve klinik ile radyolojik görüntü arasında tutarsızlıklar ortaya çıkabilir (6).

Tarihçe

Spondilolistezis terimi Yunanca spondilous (omurga) ve olistezis (kayma) sözcüklerinden türemiştir (3). Spondilolistezisin patofizyolojisi aydınlatılmadan önce ilk yazılı tanımlaması 1782 yılında Belçikalı bir doğum uzmanı olan Herbiniaux tarafından yapılmıştır. Herbiniaux vajinal doğum sırasında doğum kanalının daralmasına neden olan sakrumun ön kısmında kemik bir çıkıntı olarak tanımlamıştır. 1853 yılında Alman doktor Robert Pars interartiküleriste spesifik defektler olduğunu öne sürmüştür. Bu defektler için ilk olarak 1854'te Killian tarafından 'spondilolistezis' terimi kullanılmıştır. 1881 yılında, Neugebauer bu deformitenin klinik ve anatomik görünümünü detaylandırmıştır. Pars interartikülerisin elongasyon ve angulasyonun spondilolistezise neden olabileceğini öne sürmüştür (8,9).

Epidemiyoloji

Spondilolistezis'in kesin prevalansı bilinmemektedir. Çünkü hastaların büyük bir kısmı asemptomatiktir. Spondilolistezis prevalansı ile ilgili raporlar primer olarak ağrı ve semptomatik olan olgular veya lizis sonucunda oluşan olgulara dayanmaktadır (9). Beyazlarda yapılan çalışmalarda spondilolistezis prevalansı %3-6 ve erkek/kadın oranı: 2 olarak bulunmuştur (2). Spondilolizis ve spondilolistezis prevalansı etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. Afrikalı-Amerikalılarda spondilolistezis prevalansı %1,8-2,4 iken beyazlarda %5,6 olarak bulunmuştur (10). En yüksek spondilolizis prevalansı Eskimo popülasyonuna ait olup adölesanlarda %13 ve yetişkinlerde %54 olarak bulunmuştur. Spor yapan adölesanlar semptomatik spondilolizis için risk altındadır. Tekrarlayıcı lomber hareket gerektiren sporlarda risk daha fazladır. Cimnastikçilerde insidans %7-10 olarak bildirilmiştir (11,12).

Spondilolistezis gelişiminde güçlü bir ailesel yatkınlık vardır. Spondilolistezis hastaların 1. ve 2. derece akrabalarında risk %25-30'dur. Yapılan bir radyolojik bir çalışmada displastik spondilolisteziste ailesel insidansın %33 ve isthmik tipte ailesel insidansın %15 olduğu görülmüştür. Genel popülasyon insidansı ile karşılaştırıldığında displastik spondilolistezis olan hastaların ailerinde insidansın 2 kat ve displastik spondilolistezisi olan hastaların ailelerinde insidansın 4 kat artmış olduğu görülmüştür. Spondilolistezisin inkomplet penetrasyonla birlikte multifaktoriyal otozomal dominant kalıtıma sahip olduğunu öne sürülmüştür (13).

Etiyopatogenez

Gelişimsel posterior ark anomalileri diğer başlatıcı faktörlerin yokluğunda tek başına spondilolizisin nedenini açıklamakta yetersizdir. Fakat spondilolizis ve buna sekonder oluşan spondilolisteziste yatkınlığın açıklanmasında büyük öneme sahiptir. 1800'lü yıllarda spondilolizis spondilolistezis gelişmesinde majör faktör olarak görülmüştür. Retrospektif olgu serilerinde spondilolistezisli hastalar incelenmiştir. Etiyolojide travmanın önemli bir role sahip olduğu görülmüştür. Konjenital defekt ve aşkar instabilitenin de etiolojide etkili olduğunu düşünmüştür. Bu alanda yapılan çeşitli çalışmaların ardından iki teori üzerinde durulmuştur. Bu teoriler konjenital ve gelişimsel teorilerdir (8). Temelinde; pars interartikulariste zayıflığa genetik yatkınlık olması görüşü vardır. Bu durumda olan çocukların 1. derece yakınlarında spondilolizis ve spondilolistezis insidansının artmış olması bu teoriyi desteklemektedir (13).

Nöral arkın iki tarafında iki ayrı kemikleşme merkezinin varlığı, defektin gelişime bağlı sonradan olamayacağını desteklemektedir. Ancak, infantlarda ve pre-ambulator dönemde defektin görülmemesi patolojinin sonradan geliştiğini desteklemektedir. Gelişimsel teori temelinde; mekanik kullanıma kademeli cevap olarak yorgunluk fraktürleri geliştiği düşüncesi yer almaktadır. Pars interartikularisteki bu fraktüre mikrotravma ve mikrostresslerin neden olduğuna inanılmaktadır. Sıklıkla minör travma semptomları başlatır, öyküde nadiren sırt bölgesine yönelik şiddetli zedelenme vardır (14).

Sınıflandırma

Spondilolistezis hakkında bilgiler arttıkça, alt grupların sınıflandırılması ortaya çıkmıştır. En yaygın kullanılan sınıflandırma sistemi Wiltse tarafından tanımlanmıştır (9).

Wiltse Sınıflandırması

Tip 1 konjenital veya displastik tip: Displastik spondilolistezis lumbosakral eklemlerin konjenital anomalisine bağlı olarak gelişir. Bu konjenital defekt sakrum displazisi, uzatılmış veya zayıflatılmış pars, hipoplastik faset eklemler ya da sakral yetmezlik olabilir. Spondilolistezislerin %15-20'si displastiktir. Daha çok adölesanda (10-20 yaş) görülen bu spondilolisteziste kayma en fazladır. En belirgin spondilolistezis tipi budur (1,9,15) (Şekil 1'de görülmektedir).

Tip 2 iskemik tip: İsthmik spondilolistezis akut veya tekrarlayıcı stres nedeniyle pars interartikulariste oluşan defekte bağlı olarak meydana gelir. İsthmik tip spondilolisteziste faset anatomisi normale yakın olup, mutlaka pars interartikulariste defekt mevcuttur. Bu defekt kalıtsal olabilir. Spondilolizis/listezisli hastaların aile üyelerinde %28-69 insidans bildirilmiş olup güçlü bir genetik faktör tanımlanmıştır. Görülme sıklığı %3-6 arasında değişir. Üç alt tipe ayrılır:

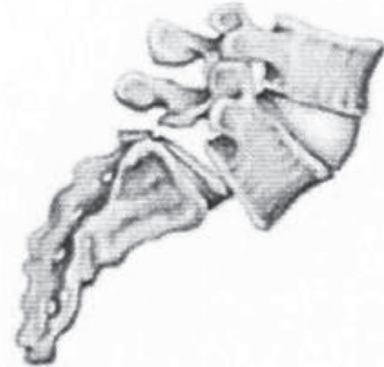
Tip 2a: Pars interartikulariste tekrarlayıcı stresin komplet stres fraktürüne yol açmasıyla prezente olur (Şekil 2a'da görülmektedir).

Tip 2b: Parsın intakt fakat tekrarlayan stres ve kemik remodellingi nedeniyle uzamış olmasıyla prezente olur (Şekil 2b'de görülmektedir).

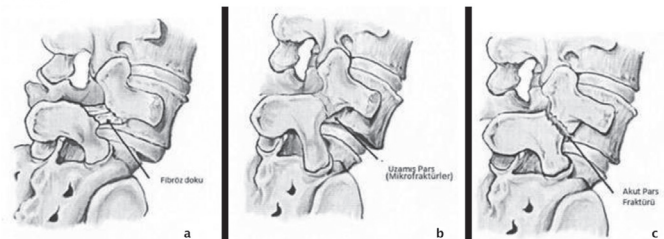
Tip 2c: Akut travmatik yaralanmanın pars interartikulariste fraktüre yol açmasıyla prezente olur. En nadir tiptir (1,9,15) (Şekil 2c'de görülmektedir).

Tip 3 dejeneratif tip: Junghanns 1930'de ilk kez pars interartikularis defekti olmaksızın spondilolistezisi 'pseudo spondilolistezis' olarak tanımlamıştır. 1955'de Neuman tarafından ilk kez dejeneratif spondilolistezis tanımı kullanılmıştır. Neuman, bütünlüğü korunmuş nöral arklı vertebranın kaymasının, lomber faset eklemlerin dejeneratif artritine bağlı olduğunu gözlemlemiştir. Nöral arkın intakt olmasıyla birlikte faset eklemler ve diskte segmental instabiliteye yol açan dejenerasyon sonucunda oluşur. Genel popülasyonda insidansı %5-7 arasında değişir. Kadınlarda erkeklere göre 5 kat daha sık olarak görülmektedir. 1 cm den veya %30'dan fazla kayma nadiren görülür. En çok L4-5 düzeyinde, daha sonra L3-4 ve daha da az olarak L5-S1 düzeyinde görülür. Yaygın olarak spinal stenozla birlikte görülmektedir. Predispozan faktörler; gebelik, yaygın eklem laksitesi, ooferektomi, faset eklemlerin sagittal orientasyonu ve artmış pedikül-faset açısıdır (8,16 -19).

Tip 4 travmatik tip: Travmatik spondilolistezis pars interartikularise uzanan laminar fraktür veya faset eklemlerin



Şekil 1: Tip 1-displastik tip spondilolistezis



Şekil 2a, 2b, 2c: 2a'da tip 2a, 2b'de tip 2b, 2c'de ise tip 2c spondilolistezis

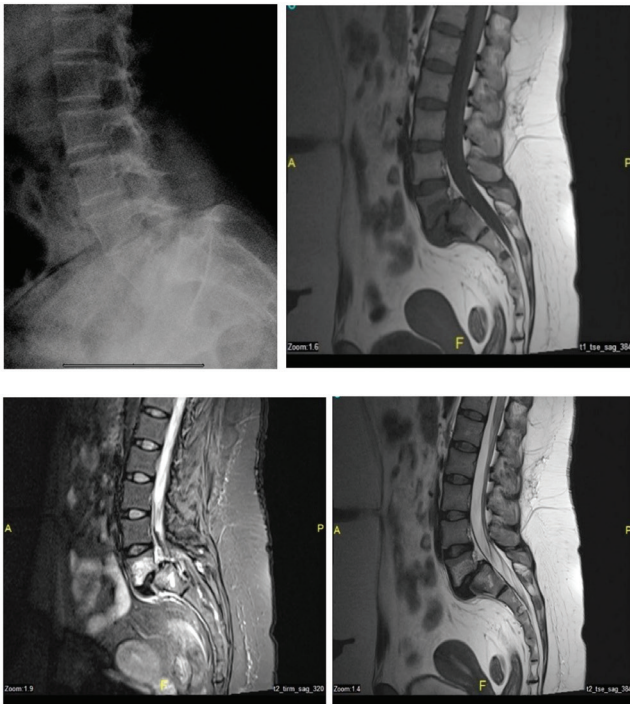
dislokasyonu sonucunda gelişir. Bu durumda tip2c'deki gibi akut fraktür veya dislokasyon söz konusu olmayıp kademeli bir ilerleyiş mevcuttur. Travmadan birkaç hafta veya ay sonra ortaya çıkmaktadır (1,9,15).

Tip 5 patolojik tip: Patolojik spondilolistezis jeneralize kemik hastalıkları veya lokalize kemik hastalıklarının (Osteogenezis imperfekta, Paget hastalığı, malignite, dev hücreli tümör) bir sonucu olarak pedinkülün uzaması ve zayıflaması nedeniyle oluşur (1,9,15) (Şekil 3a, 3b, 3c, 3d'de osteogenezis imperfektaya bağlı patolojik tip spondilolistezis görülmektedir).

Tip 6 post-operatif tip: Benzel'e göre patolojik spondilolistezisin alt grubu olarak ele alınmış olup "spondilolistezis aquisita" olarak adlandırılmıştır (15). Dekompresyon için yapılan parsiyel veya total laminektomi sırasında faset eklemine, diske veya pars interartikularise olan cerrahi travma sonrası gelişir. Post-operatif hastalarda %3-5 oranında görülür (1,9,15).

2. Marchetti ve Bartolozzi Sınıflandırması

1982'de Marchetti ve Bartolozzi tarafından spondilolistezis için yeni bir sınıflandırma geliştirilmiştir (9). Daha agresif davranan kaymaların genel özelliklerini belirleyerek iki grubun özellikleri tanımlanmıştır. Gelişimsel etiyojiler pars interartikularis uzaması, litik lezyonlar, travmatik lezyonları içermektedir. Edinilmiş etiyojiler ise iyatrojenik, patolojik ve dejeneratif lezyonlardan oluşmaktadır. 1994'de bu sınıflama revize edilerek



Şekil 3a, 3b, 3c, 3d: Otuz yaş, kadın hasta, osteoporoz ve osteogenezis imperfekta tanıları ile takipli, belden sol bacağı yayılan ağrı ve uyuşma. Direkt grafisi grade II anterolistezis ile uyumlu. Lomber MRG'da L5-S1 düzeyinde grade II spondilolistezis, periferik disk kabarıklığı, nöral foramenler dar, L5 sinir kökleri basılı

gelişimsel tipler düşük ve yüksek displastik gruplara ayrılmıştır. Bu iki subgrup da uzamış pars interartikularis ve interartikular lizis olarak tanımlanmıştır. Travmatik lezyonlar kazanılmış gruba dahil edilmiştir ve iyatrojenik etiyojiler cerrahi sonrası olarak adlandırılmıştır (8,9,15,20).

Gelişimsel kategori; pars interartikularis, lomber fasetler, diskler ve vertebral endplate displazisinin sonucu olarak tanımlanır. Bu grubu düşük ve yüksek displastik olarak kategorilere ayrılmışlardır. Bu yüksek ve düşük ayrımı displazinin derecesini kastetmektedir. Lokalizasyon, kifoz derecesi veya lumbosakral segmentin kayma açısıyla ilişkili değildir. Yüksek displastik grup; nöral ark, intervertebral disk, S1 üst endplatoyu, L5 cisminin major yetmezlikleriyle karakterizedir. Ek olarak, sıklıkla pars uzatılmış ve kesik, anterior-superior sakrum yuvarlak, L5 vertebra cismi trapezoidaldir. Bu değişikliklerin bir kısmı primer ve endplate değişiklikleri gibi diğerleri kaymaya cevap olarak gelişmiş özelliklerdir. Düşük displazili grup; yüksek displazililerden L4-5 cisimleri dikdörtgen biçiminde kalması ve sakral/L5 üst ucunun korunması ile ayrılır. Düşük displazili grupta, kompenzatuvar hiperlordoz ve sakral vertikalizasyon yoktur. Sonuç olarak, progresyon oranı ve riski daha azdır (8,9,15,20).

Sonradan kazanılmış spondilolistezis; gelişimsel kategoride olmayan diğer etiyojileri içerir. Kazanılmış spondilolistezis sıklıkla parsı etkiler. Çünkü pars kemik kancanın en zayıf yeridir. Ayrıca tekrarlayan strese en fazla maruz kalan bölgedir. Stres fraktürleri pars lezyonlarının en sık nedenidir. Spesifik aktivitelerle ilişkili tekrarlayıcı spinal yüklenmeye sekonder pars yetmezliği olarak tanımlanır (8,9,15,20).

Spinal Deformite Çalışma Grubu Sınıflandırması

Spinal Deformite Çalışma Grubu (The Spinal Deformity Study Group); kayma derecesi, pelvik insidans ve spinopelvik dengeyi göz önüne alarak L5-S1 spondilolistezis radyografik özelliklerine dayanan bir sınıflama tasarlamıştır (21,22). Bu sınıflandırma sisteminde, ilk tanımlanan kayma derecesidir. Düşük dereceli (%50'den az kayma) ve yüksek dereceli (%50'den fazla kayma) spondilolistezis olarak sınıflandırılmıştır. Spino-pelvik ve sakro-pelvik dizilim pelvik insidans, sakral slop, pelvik tilt ve C7 vertikal çizgi ölçümlerini kullanarak değerlendirilir. Düşük dereceli spondilolistezis hastaları pelvik insidans kullanılarak 3 tipe ayrılır: Düşük pelvik insidans (<45 derece), normal pelvik insidans (45-60 derece) ve yüksek pelvik insidans (>60 derece). Yüksek dereceli spondilolistezis hastaları sakral slop (SS), pelvik tilt (PT) ve C7 vertikal çizgi ölçümlerine dayanarak 3 gruba ayrılır. İlâveten her hasta sakral pelvik dengeye bağlı olarak 2 gruba ayrılır: Dengeli pelvis (yüksek SS/düşük PT) ve dengesiz pelvis (düşük SS/yüksek PT). Pelvisin denge durumuna hazırlanmış olan nomogram üzerinden karar verilir. Dengesiz pelvis C7'den indirilen vertikal çizginin femur başıyla ilişkisine dayanarak dengeli omurga ve dengesiz omurga olarak iki gruba ayrılır (1,21,22).

Radyolojik Evrelendirmesi

Spondilolistezis radyografik evrelendirmesinde en yaygın kullanılan yöntem 1932'de Meyerding tarafından önerilmiştir (4). L5-S1 düzeyi için L5'in posterior korteksinden, S1'in posterior korteksine olan mesafe ölçülüp bunun S1'in ön arka mesafesine oranı yüzde olarak alınır. Meyerding sınıflandırması kaymayı 1'den 4'e kadar derecelendirir. Korpustaki %25'e kadar kayma grade 1, %25-50 kayma grade 2, %50-75 kayma grade 3, %75-100 arası kayma ise grade 4 spondilolistezis olarak adlandırılır. 100'den fazla kaymalar grade 5 ve spondiloptoz olarak adlandırılır. Kayma olmaksızın spondilolizis grade 0 olarak adlandırılır (4).

Klinik Özellikler

Klinik bulgular spondilolistezis hastalarının yaşına ve etiyojisine bağlı olarak değişir. Düşük dereceli spondilolistezislerin çoğu ilerlemez ve sıklıkla asemptomatiktir. Kayma bölgesindeki nöral foramen stenozu ve bazı olgulardaki daralmış foramendeki dejeneratif değişiklikler kök basısının önemli nedenidir. Spondilolistezis tesadüfen veya adolesan yaşlarda sırt ağrısı ile prezente olur. Olguların yaklaşık yarısında sırt ağrısı başlangıcı travma öyküsü veya tetikleyici bir faktör ile ilişkilidir. Genellikle fokal sırt ağrısından şikayet ederler. Nadiren kalça ve bacaklara yayılan ağrı mevcuttur. Hiperekstansiyon ve aktivite ile ağrıda artış görülür (9). Birçok anamnestik ve klinik bulgu instabiliteyi düşündürür; sık rekürren bel ağrısı atakları, manipulasyondan kısa dönemli fayda görmek, travma öyküsü, korse yada eksternal fiksasyonla semptomların azalması, komşu spinal prosesler arasında palpasyonla basamak arazının bulunması bunlar arasındadır. Ancak bu bulguların geçerliliği henüz raporlanmamıştır. Çocuk ve genç erişkinlerde istmik ve displastik kaymalar sık bel ağrısı nedenlerindedir. Ancak spondilolistezisli adolesanların çoğu asemptomatiktir. Dejeneratif tip 50'li yaşlardan sonra sık görülür ve sıklıkla pozisyon ve postürle ilgili sabit ağrı tipik olup, ağrı etiyojisinde mekanik komponenti destekler (15,20).

Fizik Muayene

Akut ve orta şiddetli kronik vakalarda lomber omurga muayenesi sırasında fokal hassasiyet ortaya çıkar. Yüksek gradeli spondilolisteziste etkilenen düzeyde görülebilen veya palpe edilen "basamak" saptanabilir (1). Paravertebral spazm ve hassasiyet saptanabilir. Hastalar (hamstring kısıklığı olmadıkça) genellikle lomber fleksiyon eklem hareket açıklığını ağrısız olarak tamamlar. Fakat hiperekstansiyon lateral fleksiyon ve rotasyon yaparken semptomları artırabilir (9).

Diğer ilişkili bulgular antalgik yürüyüş, lomber lordozda artış ve hamstring kısıklığıdır. Ciddi kaymalarda oluşan lumbosakral kifozla beraber vücudun ağırlık merkezinin öne doğru yer değiştirmesini kompanze etmek için değişik mekanizmalar gerçekleştirilir. Hamstring kasılmasıyla pelvis daha vertikal bir

konuma getirilir. Üst lomber bölge lordozu artırılır. Hastalar sıklıkla kalça ve diz fleksiyonda durur ve yürürler ve bu duruma 'Phalen-Dickson işareti' denir. Bu nedenlere bağlı olarak kalça ve diz fleksiyonda, kısa adım mesafeli ve geniş bir destek yüzey elde etmek için bacaklar hafif açık bir yürüyüş vardır. Tek bacak hiperekstansiyon testi tanıda ve unilateral spondilolizisi bilateralizisten ayırt etmede kullanılan provokatif bir manevradır. Hasta tek bacağı üzerinde durur ve lomber omurgasını ekstansiyona getirir. Asimetrik bel ağrısı unilateral spondilolizisi gösterirken, bilateral lezyonda simetrik veya asimetrik ağrı olabilir (9). Hasta ayakta dururken skolyoz açısından değerlendirilmelidir. Spondilolistezisle ilişkili skolyoz olabilir. Skolyoz hamstring ve paravertebral kaslarda spazm, rotasyonel deformite, trunkal asimetrinin kombinasyonu sonucu oluşabilir (23).

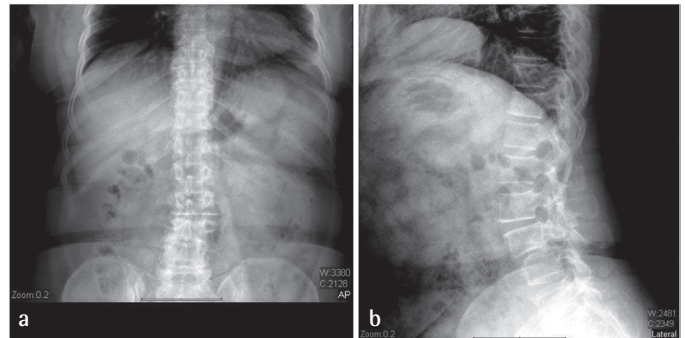
Nörolojik muayene ile motor defisit, duyu defisiti ve refleks değişikliği olup olmadığı araştırılmalıdır. Spondilolistezis hastaları nadiren fokal nörolojik defisit ve radikülopatiyle prezente olabilir. Bilateral radiküler semptomlar daha yaygındır. Tipik olarak L5 kökü kalça ve bacağı yayılan radiküler ağrı ve ekstansör hallucis longus kas güçsüzlüğüne yol açabilir. Yüksek gradeli subluksasyonda sakrum üstünde kauda equina traksiyonuna sebep olur. Bu traksiyon sonucunda perineal parestezi, azalmış sfinkter tonusu ve üriner retansiyon gibi kauda equina bası semptomlarının oluşmasına yol açabilir. Ek olarak, kauda traksiyonunun hamstringlerde refleks spazma neden olduğu düşünülmektedir (2,9).

Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

Spondilolistezisin ilk tanısı neredeyse hemen her zaman direkt grafiler ile konur. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), SPECT, kemik sintigrafi tanı veya izlem aşamasında kullanılan diğer radyolojik tanı yöntemleridir (9).

Direkt Grafiler

Radyolojik değerlendirme torakolumbosakral omurganın ayakta lateral, anteroposterior ve oblik çekilen direkt grafilerle başlar (Şekil 4a ve 4b'de görülmektedir). Anteroposterior görüntüleme Ferguson pozisyonunda en iyidir. Bu görüntü sakral



Şekil 4a, 4b: Anteroposterior direkt grafide lumbosakral bölgede açıklığı sola bakan minimal derecede skolyoz ile birlikte lateral grafide L4-5 grade 1 anterolistezis

spina bifida varlığını, lomber transvers prosesin büyüklüğünü ve diskin yüksekliğini gösterir (9).

İstmik spondilolisteziste defekt pars interartikularis'te parlaklık olarak görülür. Lateral oblik grafide görülen bu parlaklık "yaka görüntüsü" veya "İskoç köpeği kırık boynu" olarak adlandırılır. Lateral grafilerde pars defektinin %19'u tanımlanabilir, oblik lateral grafilerde ise olguların %84'ü ortaya çıkarılabilir (4). Sağ ve sol oblik görüntüleri almak önemlidir. Çünkü bazı olgularda pars defekti unilateral olabilir ve "yaka" görüntüsü sadece bir çekimde görülebilir (9).

Oblik görüntüleme spondilolistezisin görüntülenmesinde en sensitif yöntem olmasına rağmen kaymanın derecesini belirlemede en iyi yöntem lateral grafidir. Lateral grafi hasta ayakta almalıdır. Fleksiyon-ekstansiyon görüntüleri instabiliteyle ilişkinin varlığını göstermede değerlidir. Bu hareket ağrıyı başlatıcı bir faktör olabilir ve tedavi planının geleceği için önemlidir. Lateral grafilerde kayma derecesi, kayma açısı, sakral inklinasyon ve kaymanın kronikliği değerlendirilebilir. Ek olarak bu görüntüler lumbosakral açının postural redüksiyon boyutunu gösterirler (9).

Kemik Sintigrafisi

Direk grafinin sensitivitesinin kısıtlı olması nedeniyle normal direk grafisi olan şüpheli spondilolistezis vakalarında iyi bir seçenek olabilir. Kemik sintigrafisi oblik grafilerde görülmeyen pars interartikularis stres fraktürünü gösterir. Çünkü, stres reaksiyonu kemik defekti olmadan ortaya çıkabilir. Travma veya şiddetli aktivite öyküsü olan semptomatik hastalarda kemik sintigrafisinde spondilolitik alanda artmış tutulum görülebilir. Kronik düşük dereceli bel ağrısı olan hastalarda defekt kronik, sklerotik ve kanlanması azaldıysa kemik sintigrafisi normaldir (2).

Bilgisayarlı Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT)

Lumbosakral omurga SPECT; direkt grafi normal ve hastanın öykü, fizik muayenesi tanıyı düşündürdüğünde en etkili tetkiktir. SPECT, direkt grafi ve kemik sintigrafisine göre daha fazla detay gösteren, daha sensitif bir görüntüleme yöntemidir. Çünkü pars interartikulariste radyoaktif madde alımını daha iyi lokalize edilebilir (23,24). Fakat SPECT spesifik anatomik detay sağlamaz. Pars interartikulariste artmış tutulumu neden olan diğer nedenleri dışlamak ve pars interartikularis defektini doğrulamak için MRG veya BT'ye ihtiyaç olabilir. SPECT'te "sıcak" olarak görülmesi artmış metabolik aktiviteyi ifade eder. Bu hastalar ortotik immobilizasyondan fayda görürler. "Soğuk" olarak görülmesi ise metabolik olarak aktif olmayan kronik lezyonu gösterir ve bu hastalar tek başına immobilizasyondan fayda görmezler (9).

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi osseöz anatomiyi göstermede son derece hassas ve displastik faset ve pars defektlerini göstermede

direkt grafiye üstündür. Ayrıca BT direkt grafi veya kemik taramasından sonra tanımlanmış pars defektinin iyileşme potansiyelini belirlemek için de kullanılabilir. Spondilolistezis ve pseudobulging varlığıyla birlikte minimal derecedeki spondilolistezisi gösterir (9,15).

Kemik sintigrafisi ve direk grafiyle kıyaslayan bir çalışmaya direk grafisi normal, kemik sintigrafisi ve SPECT'ye göre spondilolistezisi olan bel ağrılı 40 genç atlet dahil edilmiştir. Bu hastaların 34'ünde BT'de pars defekti, 18'inde kronik bulgular, 16'sında akut bulgular veya iyileşmeyen fraktür tespit edilmiştir. Pozitif kemik sintigrafisi olan 6 hastada BT'de fraktür saptanmamıştır. Bu hastaların 52'si çeşitli stres fraktürlerine sahipken, 1'inde apofizer ekleme avülsiyon fraktürü izlenmiştir. Bu çalışmaya göre BT açıkça direkt grafiye göre daha sensitif ve ayrıca kemik sintigrafisinden daha spesifik bulunmuştur (25). BT kemik defektinin kökeni hakkında SPECT'ye göre daha detaylı bilgi sunar. BT'nin bir diğer avantajı da disk herniasyonu gibi kemik sintigrafisinde görülmeyen spinal patolojileri de ortaya çıkarmasıdır (25,26).

Bilgisayarlı tomografiyone radyasyon maruziyetine neden olduğundan ilk görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmez. MRG ile tanı konulamayan ve MRG çekilemeyen hastalarda tercih edilebilir. MRG gibi BT de santral nöral spinal kanal ve nöral forameni de içerecek şekilde spinal anatomiyi görüntüler. Pars interartikularisteki anormallikler (spondilolistezis, atenuasyon, sklerozis), santral spinal kanal stenozu, nöral foraminal stenoz, dejeneratif disk hastalığı, faset artropatisi gösterilebilir (9).

Magnetik Rezonans Görüntüleme

MRG yumuşak doku ve nöral yapıların da görüldüğü yüksek sensitivitesi olan bir görüntüleme yöntemidir. Nörolojik bulguları da olan tüm olgularda tavsiye edilir. MRG'nin bir avantajı da spinal bölgeye iyonize radyasyon vermeden görüntüleme imkanı sunmasıdır. Sagittal ince kesitlerde (T1' de 3 mm lik incelikte, T2'de 4 mm lik incelikte) pars defektleri %95 gösterilebilir. Hastalığın erken evresinde, kemik defekti olmadan stres reaksiyonu görülebilir. Spondilolitik defektteki fibröz skar dokusunun nöral yapılardaki etkisinin derecesini gösterebilir (4,9).

Tedavi Yöntemleri

Konservatif Tedavi

Spondilolistezis tedavisi üzerinde çeşitli tanısal standartlar ve terapötik müdahaleler kullanılmaya çalışılmış, fakat bu konuda herhangi bir fikir birliği sağlanamamıştır. Spondilolistezis tedavisi ve yönetimi ile ilgili yeterli büyüklükte kontrollü klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Bu durum optimal tedavi algoritmasının oluşturulmasını zorlaştırır (1,12).

Spondilolistezis tedavisi konservatif tedavi yöntemleri ile başlar. Bu yöntemler spor aktivitelerini kısıtlama, non-steroid anti-enflamatuvar, hiperlordotik rijid korseleme ve fizyoterapiyi

İçermektedir. Terapotik egzersizler ile abdominal ve sırt kaslarında güçlendirme, hamstring ve kalça fleksörlerinde fleksibilitede artış amaçlanmaktadır. MRG veya SPECT ile tespit edilebilen iyileşme potansiyeli yüksek akut lezyonlar spor aktivitelerinde kısıtlama ve torakolomber ortezler ile tedavi edilebilir (1). Ortez kullanımı lomber lordozda azalma ve dolayısıyla akut pars defektinde osseöz iyileşmeye yardımcı olmak için ekstansör streste azalmaya neden olur. Tedavide ana hedef ağrıyı azaltmak, lomber hareket açıklığını tamamlamasının sağlamak ve kor kaslarını güçlendirmektir (1,2).

Hastaya ağrı ve ani yüklenmelerden kaçınması, omurganın aşırı ekstansiyon ve fleksiyondan korunması gerektiğini, tablonun hangi hareketlerle (hiperekstansiyon ve yüksek seviyeli fiziksel aktivite gibi) kötüleşebileceği ve ana problemin sinir kökü ağrısı, nörolojik kladikasyon şeklinde ortaya çıkabileceği net bir şekilde anlatılmalıdır. Aerobik kondisyon kazandırıcı, spinal fleksiyonu koruyan egzersizler (yüzme, yürüme, egzersiz bisikleti gibi) önerilmeli, koşma gibi yük bindirici hareketlerden uzak tutulmalıdır (26).

Birçok otorite, göğüs altından büyük trokanterin 2,5 cm üzerine kadar uzanan, vücudu tamamen saran, anti-lordotik pozisyon sağlayan korse önermektedir. Destekleyici korseleme (modifiye Boston korsesi gibi) abdominal konkaviteyi 30 derece ve lomber fleksiyonu 15 derecede tutacak şekilde destek sağlar. Bu korsenin minimum 3-6 ay, günde 23 saat kullanılması önerilmektedir. Aktivite kısıtlanması ve korseleme lomber omurganın hiperekstansiyonunu engeller. Spondilolizis ve düşük dereceli spondilolistezis olan 67 olgu dahil edildiği bir çalışmada hastalar 6 ay boyunca günde 23 saat anti-lordotik modifiye Boston korsesi kullanmışlardır (27). Hastaların 12'sinde kemik iyileşmesine ait erken bulgular saptanmıştır. Bu oran sadece spondilolizis olan hastalar değerlendirildiğinde %25 olarak bulunmuştur. Hastaların %78'inde iyi klinik sonuçlar saptanmıştır. Üç-altı aylık konservatif tedavi unilateral defektlerin büyük bir kısmını ve bilateral defektlerin %50'sini iyileştirebilir. İlk olarak ağrıda rahatlama gerçekleşir, hasta yavaşça spor aktivitelerine yeniden başlanabilir (27).

Yetişkinlerde spondilolizis ve spondilolistezis konservatif tedavide bel ağrısı non-operatif tedavi rehberlerinden yararlanılabilir. Bu tedavi yöntemleri non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, sıcak veya soğuk fizik tedavi modaliteleri, masaj ile terapi yöntemleri ve yaşam tarzı değişikliklerini içermektedir. Abdominal kasları güçlendirme intraabdominal basınç artışına yol açar, böylelikle normal postural dizilimin sürekliliği korunur. Egzersiz sırasında fleksiyon ve ekstansiyona odaklanılarak multifidus gibi derin sırt kasları hedeflenir. Dinamik spinal stabilite ve mobilite artırılır. Bu tedavi modaliteleri ile birlikte kilo verme, sigarayı bırakma, kardiyovasküler kondisyon ve dayanıklılığı artırıcı genel egzersiz programları önerilir (12,14).

Birçok çalışma spondilolizis ve spondilolistezis ile ilişkili bel ağrısında rehabilitasyonun kullanımı desteklenirken pratikte daha çok çeşitli egzersiz programları kullanılmaktadır (12,15,22,28). Fleksiyon kökenli egzersizler lomber omurganın fleksiyonu ve posterior pelvik tilti destekleyen egzersizlerdir. Fleksiyon egzersizleri, artmış lordozu azaltmakta böylece ağırlık merkezi öne kayarak posterior yüklenmenin de azalmasını sağlamaktadır (29).

Fleksiyon Egzersizleri

Fleksiyon kökenli egzersizler lomber omurganın fleksiyonu ve posterior pelvik tilti destekleyen egzersizlerdir. Fleksiyon egzersizleri ile lordozdaki artışın azaltılması sağlanır. Buna bağlı olarak ağırlık merkezinin öne doğru kaymasıyla posterior yüklenmenin de azaltılması amaçlanır (27).

Ekstansiyon Egzersizleri

Ekstansiyon kökenli egzersizler ise lomber omurganın ekstansiyonu ve anterior pelvik tilti destekleyen egzersizlerdir. Pron pozisyonundayken bel ekstansiyonu ve pron pozisyonundayken kalça ekstansiyonu egzersizlerini içerir (27).

Lomber Stabilizasyon Egzersizleri

Kronik safhada tedavi derin bilişsel davranışsal girişim ile beraber yürütülen devamlı stabilizasyon programından ibarettir. Lomber stabilizasyon egzersizleri, omurga spinal stabilizatör kasların sensörimotor yeniden programlanmasını hedeflemektedir ve bu kasların motor kontrol yeteneklerini artırıp geciken yanıtlarını düzeltmeye ve böylece pasif stabilizatör sistemin kompensasyonuna odaklanmaktadır. Bu egzersizler "anterior köprü (anterior bridge)", "side plank", "plank", "kedi-deve (cat-camel)", "kuş-köpek (bird-dog)" egzersizlerini içermektedir (29,30).

Spesifik Stabilizasyon Egzersizleri

Omurga biyomekaniği hakkında bilinenler artarken, Panjabi kronik bel ağrısında lomber bölge kaslarına yönelik egzersiz düşüncesini ortaya atmıştır. Onun görüşüne göre, lomber omurga etrafındaki kasların spesifik egzersizi dinamik stabiliteyi kuvvetlendirir, segmental spinal hareketi kontrol eder. Lomber omurgayı kontrol eden bu lokal kas sistemi multifidus, internal oblik ve transversus abdominis kaslarından oluşur (2). Kırk dört hasta dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada, hastalara iki farklı tedavi protokülü uygulanmıştır (31). Spesifik kaslara yönelik güçlendirme programı, genel sırt güçlendirmeden daha üstün bulunmuştur. Normal şartlarda segmental stabilite için minimal bir kontraksiyon (maksimum yaklaşık %10'u kadar) yeterli olmaktadır. Egzersiz programının ilk fazında omurgayı statik nötral pozisyonda tutarak spesifik izometrik transversus abdominis-multifidus kontraksiyonları yaptırılır (31,32).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi genellikle konservatif tedaviye cevap vermeyen hastalara uygulanır. Spondilolistezis ve düşük dereceli spondilolistezis olgularının %9-15'inin cerrahi tedavi gerektirdiği bildirilmiştir. Cerrahi tedavi endikasyonları; inatçı ağrı, progresif spondilolistezis, nörolojik defisit gelişmesi ve ağrıyla ilişkili segmental instabilitedir. Cerrahi yaklaşımı spinal matüritenin derecesi, kaymanın derecesi, semptomlar, hastanın aktivite seviyesi ve progresyondan etkilenir. Asemptomatik bir adolesan aynı özellikteki yetişkine göre cerrahi tedavi için daha uygun olabilir. Çünkü mekanik ve nörolojik disfonksiyona neden olan yüksek dereceli spondilolisteziste deformitenin progresyonu beklenebilir. İskelet olarak immatür hastada kayma oranı %50'den fazla olduğunda ve matür adolesanda kayma oranı %75'ten fazla olduğunda cerrahi kompresyon önerilebilir (9). Cerrahi dekompresyon bağırsak veya mesane disfonksiyonu, radikülopatisi olan hastalarda endikedir. Cerrahi tedavi seçenekleri iki kategoriye ayrılabilir:

-Pars defektinin direkt onarılması,

-Dekompresyon veya dekompresyon olmaksızın nöral yapıların etkilendiği kaymanın progresyonun önlenmesi için ilişkili segmentte artrodez,

Pars defektinin direkt fiksasyonu "Buch tekniği", "Scott wiring" ve ipsilateral pedinkülün vida veya kanca ile tamirini içerir (9).

Spondilolistezis tablosunda ise cerrahi tedavideki amaç dekompresyondur ve bu tabloda füzyon ya da enstrümantasyonun endikasyonları ile ilgili genel bir fikir birliği mevcut değildir. Dekompresyonun amaçları radiküler semptomların ve nörolojik kladikasyonun rahatlatılması iken, füzyonun amaçları instabiliteyi yok ederek bel ağrısının rahatlatılmasıdır. Enstrümantasyonun amacı ise füzyonu kolaylaştırmak, listezisi ya da kifotik deformiteyi düzeltmektir (9,33).

Füzyon spondilolisteziste yaygın olarak savunulan bir yöntemdir. Komşu segmentlerde dejenerasyona neden olabileceğinden dolayı genç insanlarda füzyonun uzun dönem etkilerine dikkat edilmelidir. Kadavrular üzerinde yapılan lomber füzyon çalışmasında füzyon seviyesindeki artmış intradiskal basıncın komşu disklerdeki dejenerasyon sürecini hızlandırabileceği bildirilmiştir (34). Kinematik çalışmalarda füzyon sonrasında komşu vertebralarda disk dejenerasyonu, faset eklemlerde artmış stres, faset hipertrofisi, hipermobilité gösterilmiştir. Dekompresyon nörolojik bulguları olan hastalarda garanti yöntemdir. Düşük dereceli spondilolisteziste genellikle önemli nörolojik defisit yoktur. Dekompresyon, radikülopatisi olan yetişkinlerde tek kabul edilebilir yöntemdir (9).

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.S.T., Dizayn: E.M., Veri Toplama veya İşleme: E.M., Analiz veya Yorumlama: E.M., B.S.T., Literatür Arama: E.M., B.S.T., Yazan: E.M., B.S.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Metkar U, Shepard N. Conservative management of spondylolysis and spondylolisthesis. *Semin Spine Surg.* 2014;26:225-229.
2. Haun DW, Kettner NW. Spondylolysis and spondylolisthesis: a narrative review of etiology, diagnosis, and conservative management. *J Chiropr Med.* 2005;4:206-217.
3. Lonstein JE. Spondylolisthesis in Children Cause, Natural History and Management. *Spine.* 1999;24:2640-2648.
4. Panjabi MM. The stabilizing system of the spine, Part I Function, dysfunction, adaptation and enhancement. *J Spinal Disord.* 1992;5:383-389; discussion 397.
5. Özer AF. Lomber Dejeneratif Disk Hastalığı ve Dinamik Stabilizasyon. 1.bs. Pelikan Kitapevi. 2011.
6. Suzer T. Lumbar Segmental Instability and Deformity. *Turk Neurosurg.* 2014;24(Supplement:1):20-2820.
7. Duvorak J, Panjabi MM, Novotny JE, et al. Clinical validation of functional flexion-extension roentgenograms of the lumbar spine. *Spine.* 1991;16:943-950.
8. Wollowick AL, Sarwahi V. Spondylolisthesis Diagnosis, Non-Surgical Management and Surgical Techniques. 1th Ed. Springer. 2015.
9. Herkowitz HN, Garfin SR, Eismont FJ, et al. Rothman-Simeone: The Spine. Elsevier. 6th Ed. 2011.
10. Kalichman L, Kim DH, Li L, et al. Spondylolysis and spondylolisthesis: prevalence and association with low back pain in the adult community-based population. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34:199-205.
11. Standaert CJ, Herring SA. Spondylolysis: a critical review. *Br J Sports Med.* 2000;34:415-422.
12. Garet M, Reiman MP, Mathers J, et al. Nonoperative Treatment in Lumbar Spondylolysis and Spondylolisthesis: A Systematic Review. *Sports Health.* 2013;5:225-232.
13. Wynne-Davies R, Scott JH. Inheritance and spondylolisthesis: a radiographic family survey. *J Bone Joint Surg Br.* 1979;61-B:301-305.
14. McNeely ML, Torrance G, Magee DJ. A systematic review of physiotherapy for spondylolysis and spondylolisthesis. *Man Ther.* 2003;8:80-91.
15. Bridwell KH. The Textbook of Spinal Surgery. 3th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
16. Kalichman L, Hunter DJ. Diagnosis and conservative management of Degenerative spondylolisthesis. *Eur Spine J.* 2008;17:327-335.
17. Schuller S, Charles YP, Steib JP. Sagittal spinopelvic alignment and body mass index in patients with degenerative spondylolisthesis. *Eur Spine J.* 2011;20:713-719.
18. Grannum S, Torrie PAG, Miller A, et al. Risk Factors For the Development of a Mobile Degenerative Spondylolisthesis at L4-L5. *Spine Deform.* 2015;3:98-104.
19. Koreckij TD, Fischgrund JS. Degenerative Spondylolisthesis. *J Spinal Disord Tech.* 2015;28:236-241.
20. Cavalier R, Herman MJ. Spondylolysis and Spondylolisthesis in Children and Adolescents: I. Diagnosis, Natural History, and Nonsurgical Management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2006;14:417-424.
21. Tebet MA. Current concepts on the sagittal balance and classification of spondylolysis and spondylolisthesis. *Rev Bras Ortop.* 2014;49:3-12.

22. Labelle H, Mac-Thiong JM, Roussoul P. Spino-pelvic sagittal balance of spondylolisthesis: a review and classification. *Eur Spine J.* 2011;20 Suppl 5:641-646.
23. Omid-Kashani F, Ebrahimzadeh MH. Lumbar Spondylolysis and Spondylolytic Spondylolisthesis: Who Should Be Have Surgery? An Algorithmic Approach. *Asian Spine J.* 2014;8:856-863.
24. Standaert CJ, Herring SA. Expert opinion and controversies in sports and musculoskeletal medicine: the diagnosis and treatment of spondylolysis in adolescent athletes. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88:537-40.
25. Miller SF, Congeni J, Swanson K. Long-term functional and anatomical follow-up of early detected spondylolysis in young athletes. *Am J Sports Med.* 2004;32:928-933.
26. Frontera WF. *Delisa Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.5. Bs.Güneş Tıp Kitapevleri.* 2014.
27. Steiner ME, Micheli LJ. Treatment of symptomatic spondylolysis and spondylolisthesis with the modified Boston brace. *Spine (Phila Pa 1976).* 1985;10:937-943.
28. Sinaki M, Lutness MP, Ilstrup DM, et al. Lumbar Spondylolisthesis: Retrospective Comparison and Three-Year Follow-Up of Two Conservative Treatment Programs. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989;70:594-598.
29. Nava-Bringasa TI, Hernández-López M, Ramírez-Morab I. Effects of a stabilization exercise program in functionality and pain in patients with degenerative spondylolisthesis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2014;27:41-46.
30. Gündüz OH, Erçalık T. Kronik Bel Ağrısında Egzersiz Reçeteleme. *Turk J Phys Med Rehab.* 2014;60 (Suppl.2):25-30.
31. O'Sullivan PB. Evaluation of Specific Stabilizing Exercise in the Treatment of Chronic Low Back Pain With Radiologic Diagnosis of Spondylolysis or Spondylolisthesis. *Spine.* 1997;22:2959-2967.
32. Hardwick D, Tierney D, Fein C, et al. Outcomes of strengthening approaches in the treatment of low-grade spondylolisthesis. *Physical Therapy Reviews.* 2012;17:284-291.
33. Hu SS, Tribus CB, Diab M, et al. Spondylolisthesis and Spondylolysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90:656-671.
34. Weinhoffer SL, Guyer RD, Herbert M, et al. Intradiscal pressure measurements above an instrumented fusion: A cadaveric study. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20:526-531.

DOI: 10.4274/atfm.92400

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018; 71(3):127-130

Medical Management of Cesarean Scar Pregnancy

Sezaryen Skar Gebeliklerinde Medikal Tedavi

© Kazibe Koyuncu, © Batuhan Turgay, © Emre Şükür, © Salih Taşkın, © Cem Atabekoğlu, © Ruşen Aytaç, © Esra Çetinkaya

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

Abstract

Caesarean scar pregnancy (CSP) is an uncommon type of ectopic pregnancy. Here, we aim to present management of our four CSP cases. These cases were enrolled between January 2012 and January 2016. All the patients treated with 50 mg/m intramuscular methotrexate (MTX) injection. After treatment, patients were followed until their serum beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels reached <5 mIU/mL. All the patients were diagnosed at the first trimester, with the average gestational age of 7 weeks. All patients were cured without surgery. The mean time passed until β -hCG reached <5 mIU/mL was 28 (range, 22-35) days. Only one patient needed second dose MTX. Based on this limited number of case-series experience, it seems that systemic MTX should be the first line treatment for CSP instead of surgery.

Key Words: Ectopic Pregnancy, Cesarean Scar, Methotrexate

Öz

Sezaryen skar gebelikleri çok nadir görülen ektopik gebelik tiplerinden biridir. Biz bu çalışmada sezaryen skar gebeliği olan 4 olguyu sunmak istedik. Bu çalışma Ocak 2012-2016 yılları arasında yapılmıştır. Tüm hastalar intramüsküler olarak 50 mg/m² metotreksat (MTX) ile tedavi edilmişlerdir. Tedavi sonrasında hastalar serum insan koryonik gonadotropin (β -hCG) düzeyleri <5 mIU/mL olana kadar izlenmişlerdir. Tüm hastalara ilk trimesterde, ortalama olarak 7. gebelik haftasında tanı konulmuştur. Tüm hastalar cerrahi gereksinimi olmadan iyileşmişlerdir. β -hCG değeri <5 mIU/mL olana kadar geçen ortalama süre 28 (22-35) gündü. Sadece bir hastanın ikinci doz tedaviye gereksinimi oldu. Bu sınırlı olgu serisinden çıkan tecrübemize göre sistemik metotreksat tedavisi cerrahi tedaviden önce ilk basamak tedavi olarak uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Ektopik, Sezaryen, Metotreksat

Introduction

Cesarean scar pregnancy (CSP) is defined as an ectopic pregnancy which is located in the previous cesarean scar, within myometrium and connective tissue (1,2).

In respect to high cesarean rate around the world, the frequency of CSP rate is increasing worldwide (3).

CSP rate is 1 in 2.000 pregnancy and 6% of the ectopic pregnancies are CSP located in previous cesarean scar (4). It is hypothesized that the mechanism for fault implantation may be due to the migration of the embryo through either a wedge defect in the lower uterine segment or a microscopic fistula within the scar (5,6).

Reported risk factors for CSP are adenomyosis, *in vitro* fertilization, previous dilation and curettage, and manual removal of the placenta (7).

In this report we aim to describe 4 women with CSP and discuss their clinical presentations, diagnoses and especially medical management of CSP, along with the published literature.

Case Report

Patient 1 was admitted to hospital with 7 weeks 4 days gestation and vaginal bleeding. The ultrasound exam revealed CSP, she was treated with single dose systemic MTX and it took 35 days to drop the beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels under 5 mIU/mL.

*This study was presented as oral presentation in the 15. Turkish Gynecology and Obstetrics Congress

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Kazibe Koyuncu MD,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey
E-mail: kazibekkoyuncu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9070-3962

Received/Geliş Tarihi: 13.05.2018 Accepted/Kabul Tarihi: 05.12.2018

©Copyright 2018 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



Patient 2 was admitted to hospital for routine examination, and ultrasound examination revealed CSP, β -hCG level was 23054. Single dose systemic Mtx was given to the patient and it took 22 days to β -hCG levels become undetectable.

Patient 3 applied to the hospital for the first visit. During her examination, CSP was diagnosed on the ultrasound exam. Single dose systemic MTX therapy was administered to the patient and 27 days later β -hCG become levels undetectable.

Patient 4 was admitted hospital with 7 weeks and 1 day gestation and vaginal bleeding. β -hCG levels was 1570 and ultrasound examination revealed CSP. She was given 50 mg/m² systemic MTX therapy, β -hCG levels were followed on day 1st, 4th, 7th, as β -hCG levels did not decrease, a second dose MTX was given on day 8. After second dose of MTX, the β -hCG levels became undetectable on the 20. Day of second dose, 28 days after the first dose.

Four women with ectopic CSP were admitted to our hospital between January 2012 and January 2016. Two of them had vaginal bleeding and the others had no symptom other than amenorrhea. All the patients had ultrasonographic (USG) assessment and measurement of serial serum β -hCG levels. The USG assessment of the 4 patients revealed common findings: A closed internal cervical ostium, a normal cervical length, and an empty uterus. In all the pregnancies, the intramural location of the gestational sac was consistent with the previous Cesarean scar. None of the patient had fetal cardiac activity. Primarily, medical management was chosen instead of surgery for all patients. Before the MTX administration, liver and kidney functions were evaluated. The age, symptom, parity, USG assessment, serum β -hCG level, management, need for additional therapy and follow-up period of the 4 patients are

summarized (Table 1). Systemic MTX 50 mg/m² was given to all of the patients. The size of the gestational sac and the treatment β -hCG levels were followed until the gestational sac shrank and the β -hCG level reached <5 mIU/mL.

Serum β -hCG levels were checked before treatment and then on the 4th and 7th days of treatment. Progression of β -hCG levels was showed in Figure 1. Only one patient was given second dose MTX because of the plateau of β -hCG levels. The second dose was given same as the primary injection. The β -hCG level was undetectable for a maximum of 28 days (Figure 1). After MTX treatment ultrasonography was repeated. USG assessment showed reduction in mass. No further intervention was made.

One of the patients experienced vaginal bleeding during the follow-up. Patients were hospitalised in order to follow hemoglobin levels. Vajinal bleeding stopped after the second dose of MTX. Complication did not occur due to treatment or CSP in patients.

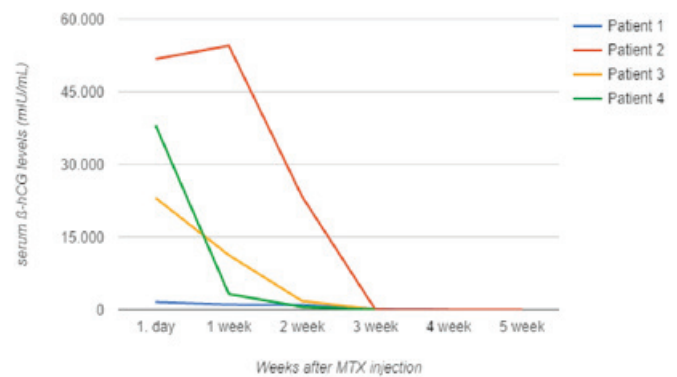


Figure 1: Changes in serum beta human chorionic gonadotropin levels (β -hCG) of the four patients cesarean scar pregnancy before and after systemic methotrexate treatment

Table 1: Clinical characteristics of the patients during diagnosis and management period. Summary of the characteristics of the 4 patients treated with systemic MTX

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age	38	41	38	39
Parity/Previous CS (n)	4/2	2/1	2/2	3/3
Presentation	Bleeding (spotting)	Pelvic discomfort	Asymptomatic	Moderate bleeding, pelvic pain, uterine tenderness
Ultrasonography findings	GS: 30x34x55 mm, YS (+), CRL: 5.7 mm, HB (-)	GS: 27x23x17 mm, YS (+), CRL: 5.1 mm, HB (-)	GS: 32x25x18 mm, YS (+), CRL: 5.8 mm, HB (-)	GS: 21x18x15 mm, YS (+)
Estimated GA (weeks)	8	7	7	7
β -hCG level on admission (mIU/mL)	51.740	23.054	38.057	1.170
Systemic methotrexate	Single dose	Single dose	Single dose	Second dose
Duration of β -hCG to become negative (days)	35	22	27	28

β -hCG: beta human chorionic gonadotropin



Figure 2: Ectopic cesarean scar pregnancy visualized by transvaginal ultrasonography

Discussion

The increase of caesarean section prevalence, gives a rise to an increase of caesarean section complications. Regarding cesarean scar pregnancy is an uncommon type of ectopic pregnancy, data about caesarean scar comes from retrospective or observational studies. Optimal approach for treatment has not been established and thus it is essential to recognise localisation of CSP early.

CSP treatment options consist of systemic or local MTX injection, local potassium chloride administration, surgical removal of CSP, dilatation and curettage, hysteroscopy, uterine artery embolisation and hysterectomy. Also, there are some novel treatment options like uterine artery chemo-embolisation with dilatation and curettage or epidermal growth factor receptor inhibitor use (8).

Most women who diagnosed as CSP are in their reproductive ages and preserving fertility is another issue about treatment. Medical treatment appears to be most appropriate first line treatment and has been adopted in our clinic as the primary treatment for CSP. At first, the success rate of systemic MTX was reported to range between 71% and 80%, with a hysterectomy rate of only 6% (9). A systematic review also showed that hysterectomy was needed in 4% of patients after first-line systemic MTX treatment (9). In our study systemic MTX treatment was successful in all cases, despite the wide range of β -hCG levels. Even though the β -hCG levels get higher as the diagnosis usually delayed compared to tubal ectopic pregnancies, MTX treatment was successful on these values either. There were not any complications occurred due to the treatment. Only one patient needed second dose systemic MTX and interestingly whose β -hCG level was the lowest. And the time needed for

β -hCG levels to become undetectable were 5 weeks at most. Since surgical treatments for CSP carries risk of hysterectomy, bleeding and uterine rupture, medical treatments should be the first treatment option. Besides low complication rates, rapid resolution time is another advantage of systemic MTX therapy. On the other hand surgery is the first treatment of choice when the woman is hemodynamically unstable patient or histological confirmation is necessary.

The majority of patients get pregnant spontaneously following uterine-conservative treatment of CSPs. The conception rate is 87.5% (10). It is advised that the conception date after CSP should be at least 1 year in as much as the uterine scar may be healed and there is no prevention method (10).

Limitation of this report is low number of patients and retrospective nature of the study.

In conclusion, our study showed that CSP can be successfully managed with systemic MTX therapy even in patients with high hcg levels. Although there is no consensus on treatment method for CSP, from this reported series, we suggest that systemic MTX treatment should be first line approach in clinically stable women. Managing with CSP, women need to be assessed based on their own medical conditions and findings.

Ethics

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: S.T., E.Ç., R.A., C.A., **Concept:** E.Ş., E.Ç., **Design:** E.Ş., C.A., **Data Collection or Processing:** K.K., B.T., **Analysis or Interpretation:** R.A., E.Ş., E.Ç., **Literature Search:** B.T., S.T., **Writing:** K.K., B.T.,

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Roberts H, Kohlenber C, Lanzarone V, et al. Ectopic pregnancy in lower segment uterine scar. *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 1998;38:114-116.
2. Gao L, Huang Z, Zhang X, et al. Reproductive outcomes following cesarean scar pregnancy - a case series and review of the literature, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;200:102-107.
3. Ngu SF, Cheung VY. Non-tubal ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;115:295.
4. Rotas MA, Haberman S, Levgrur M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1373-1381.
5. Marchiolé P, Gorlero F, de Caro G, et al. Intramural pregnancy embedded in a previous Cesarean section scar treated conservatively. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:307-309.

6. Ash A, Smith A, Maxwell D. Cesarean scar pregnancy. BJOG. 2007;114:253-263.
7. Vial Y, Petignat P, Hohlfield P. Pregnancy in a cesarean scar, Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16:592-593.
8. Lan W, Hu D, Li Z, et al. Bilateral uterine artery chemoembolization combined with dilation and curettage for treatment of cesarean scar pregnancy: a method for preserving the uterus. J Obstet Gynaecol Res. 2013;1153-1158.
9. Kanat-Pektas M1, Bodur S2, Dundar O, et al. Systematic review: What is the best first-line approach for cesarean section ectopic pregnancy? Taiwan J Obstet Gynecol. 2016;55:263-269.
10. Wang Q, Peng HL, He L, et al. Reproductive outcomes after previous cesarean scar pregnancy: follow up of 189 women. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015;54:5513.

DOI: 10.4274/atfm.02996

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):131-138

SGLT2 İnhibitörü Dapagliflozinin Hiperglisemi-Aracılı Kalp Fonksiyon Bozukluğu Üzerindeki Etkisinin Moleküler Temellerinin İncelenmesi*

An Investigation on Molecular Basis of the Effects of SGLT2 İnhibitor Dapagliflozin on Hyperglycemia-Associated Heart Dysfunction*

İD Ayşegül Durak¹, İD Yusuf Olğar¹, İD Sinan Değirmenci¹, İD Naci Ertürk², İD Muhammet Talha Akbaş², İD Ahmet Aygün², İD Mehmet Cihangir Deniz², İD Muhammed Furkan Erciyas², İD Burak Tahir Yazar², İD Mustafa Salih Yılmaz², İD Erkan Tuncay¹, İD Belma Turan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Türkiye

Öz

Amaç: Sodyum glukoz ko-transporter (SGLT) inhibitörlerinin diyabetli bireylerde glukoz re-absorpsiyonunu inhibe ederek kan şekerini düşürdüğü ileri sürülmektedir. Bu inhibitörlerin kalp fonksiyonu üzerindeki etkileri henüz tam olarak bilinmemesine karşın, Na⁺/H⁺-değiştirici (NHE) inhibitörü gibi etkiler gösterebildiği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, SGLT2-inhibitörü Dapagliflozin (DAPA), *in vitro* olarak sıçan embriyonik hiperglisemik ventriküler hücrelerine (H9c2-hücre hattı) uygulanarak hücre seviyesindeki etki mekanizmasının elektrofizyolojik yöntemler kullanılarak incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: H9c2 hücreleri deney koşullarına hazır hale getirildikten sonra, H9c2'ler bir grubu 25 mM glukoz ile 24-saat veya 48-saat 37 °C'de inkübe edilerek hiperglisemik kardiyomyositler (HG) elde edilmiş, bir diğer grubun inkübasyonu ise 25 mM glukoz ve DAPA (D185360, TORONTO Research Chemicals; 100 nM veya 1 µM) ile aynı sürelerde gerçekleştirilmiştir. Hücre içi iyon derişimleri ([X]_{in}, [ROS]_{in} ve mitokondri membran potansiyeli, (MMP, X= Na⁺, Ca²⁺, H⁺, Zn²⁺) ölçümleri hücreler özel floresans boya ile yüklenerek (DCFDA, FluoZin-3AM, JC-1, SNARF-1AM, FURA-2AM ve SBFI) konfokal mikroskopu ve mikrospektrofluorometre kullanılarak ölçülmüştür. Gruplar arası karşılaştırmalar student t-testi ile gerçekleştirilmiş ve anlamlılık (p) değeri 0,05'den küçük değerler kabul edilmiştir.

Bulgular: Normal ve hiperglisemik hücrelerde 1 µM DAPA uygulamasında toksik etkiler gözlemlendiğinden, tüm incelemeler 100 nM DAPA uygulaması ile yapılmıştır. [Na⁺]_{in} değeri bu uygulamalarda değişmezken, HG inkübasyonunda (48-saat) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olan [H⁺]_{in} değeri, DAPA uygulaması ile (24-saat ve 48-saat) çok belirgin olarak artmıştır. Buna karşın, HG'li hücrelerde (24-saat ve 48-saat) artmış olan [Zn²⁺]_{in} değerlerini DAPA uygulaması etkilememiştir. Buna karşın, HG'li hücrelerde (24-saat ve 48-saat) artmış olan [Ca²⁺]_{in} değerlerinin DAPA uygulaması ile normal değerlere yakın olduğu gözlemlenmiştir. Bunlara ek olarak, HG koşullarında önemli derecelerde artmış olan [ROS]_{in} değerinin DAPA ile normal değerler civarında gözlemlendiği, fakat HG sonucu depolarize durumdaki MMP'lerini etkilemediği sonuçları elde edilmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak elde edilen verilerimiz, SGLT2 inhibitörlerinin HG hücrelerde, artan [H⁺]_{in} ve [ROS]_{in} baskılayarak, artmış olan bazal [Ca²⁺]_{in}'nin düzelmesine ve böylece kalbin kasılma-gevşeme aktivitesinin HG koşullarında normal fonksiyon göstermesine yol açabileceğini işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperglisemi, Sodyum-Glukoz Ko-Taşıyıcı İnhibitörleri, Oksidatif Stres, Kalp Fonksiyonu, Hücre İçi İyon-Homeostazları

Abstract

Objectives: It has been reported that sodium glucose co-transporter (SGLT) inhibitors lowering blood glucose in diabetic patients via inhibiting glucose re-absorption. Although it has not been clearly identified the effects of these inhibitors on heart function, these inhibitors may act like Na⁺/

*Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem III Öğrencilerinin Kanıtı Dayalı Tıp dersleri çerçevesinde gerçekleştirilmiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Belma Turan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 81 86 E-posta: belma.turan@medicine.ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2583-9294

Geliş Tarihi/Received: 05.07.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 05.11.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



H⁺-exchanger (NHE) inhibitors. In this study, we were aimed to clarify the underlying cellular mechanism of a SGLT2-inhibitor, Dapagliflozin (DAPA), on hyperglycemic embryonic rat ventricular cells (H9c2 cell line) via electrophysiological measurements.

Materials and Methods: One group of H9c2 cells were incubated with high glucose (25 mM) medium for 24-hours and 48-hours at 37 °C to obtain hyperglycemic (HG) cardiomyocytes. Another group of H9c2 cells were incubated together with high glucose medium and DAPA (D185360, TORONTO Research Chemicals; 100 nM or 1 µM). Intracellular ion concentrations, ([X]_{in}), reactive oxygen species, ([ROS]_{in}) and mitochondrial membrane potential, (MMP) were monitored via specific fluorescent dyes (DCFDA, FluoZin-3AM, JC-1, SNARF, FURA-2AM and SBF1) with confocal microscope and microspectrofluorometer. All data are presented as mean (± SEM) and statistical analysis performed by student t-test. Significance level considered at p<0.05 for all comparisons.

Results: Due to the toxic effects of 1 µM DAPA incubation, all experiments were conducted with 100 nM DAPA incubated cells. [Na⁺]_{in} levels were not significantly changed in any group. Moreover, increased [H⁺]_{in} level in HG incubation (48-hours) significantly augmented following DAPA treatment (24-hours and 48-hours). However [Zn²⁺]_{in} levels in HG incubated (24-hours and 48-hours) cells were significantly increased, DAPA treatment had no further effect. In addition, increased [Ca²⁺]_{in} in HG reduced with DAPA treatment to control values. Importantly, DAPA treatment significantly reduced elevated [ROS]_{in} but did not improve depolarized MMP in HG cardiomyocytes.

Conclusion: In conclusion these results indicate that DAPA treatment restores [H⁺]_{in} and [ROS]_{in} homeostasis and improve contraction-relaxation activity of the heart in HG conditions.

Key Words: Hyperglycemia, Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors, Oxidative Stress, Heart Function, Intracellular Ionic-Homeostasis

Giriş

Bireylerde, açlık kan şekeri düzeyi 70-110 mg/dL ve tokluk kan şekeri ise 140 mg/dL aralığında olup, bu değerlerin üzeri hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır (<http://centralhospital.com/saglikrehberi/diyabet-ve-hiperglisemi/>). Hiperglisemi diyabetin komplikasyonlarından biridir ve oldukça sık karşılaşılan bir sorundur. Ayrıca, genel olarak vücuda alınan enerjinin harcanan enerjiye oranının artması sonucu bireylerde gelişen metabolik sendromda da obezite ile birlikte hiperglisemi ve hiperinsülinemi gözlenmektedir. Bu değişimler ise hipertansiyon ile karakterize çeşitli kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet için ciddi risk faktörü oluşturmaktadır (1,2).

Tip 2 diyabet genellikle yetişkinlerde ve nadiren gençlerde görülen, diyabetin daha ılımlı bir şeklidir. Dolaşımdaki insülin düzeyi çoğunlukla normal olmasına karşın, hedef dokuların duyarlılığından dolayı göreceli olarak yetersizdir. Obezite, insülin etkilerinin hasarına yol açtığı için tip 2 diyabette genel bir risk faktörüdür (3). Önceki yıllarda yapılan istatistiksel analizler, tip 2 diyabetin genellikle obezite ve kalıtımla ilgili olduğunu ortaya koymaktadır (4). Dünyada, 2015 yılı istatistiklerine dayalı olarak, 2017 yılı değerlendirmesine (<http://www.diabetes.org/assets/pdfs/basics/cdc-statistics-report-2017>) göre tip 2 diyabetli sayısının 30,3 milyon kişi olduğunu, bu sayının ülkemizde (2016 yılı SGK değerlendirmesi) ise 6,3 milyon olduğunu ve nüfusun yaklaşık %7,9'unu oluşturduğunu işaret etmektedir (<https://www.iqvia.com/diabetes/turkiye-de-tip-2-diyabet>). Toplumlardaki görülme sıklığı gün geçtikçe artan metabolik sendromun ülkemizdeki prevalansı, erkeklerde %24-32, kadınlarda %39-45 oranındadır. Toplumlardaki görülme sıklığı gün geçtikçe artan metabolik sendromun ülkemizdeki prevalansı, erkeklerde %24-32, kadınlarda %39-45 oranındadır (5-7).

Diyabetli bireylerde çeşitli organ fonksiyon bozukluğu gözlenmekte olup, kardiyomiyopati koroner hastalığında

bağımsız olarak gelişen genel bir diyabet komplikasyonudur (8-10). Diyabetik kardiyomiyopatinin gelişiminde çeşitli etkenler rol oynamasına karşın, diyabetik kalpte hücre içi serbest Ca²⁺ seviyesindeki ([Ca²⁺]_i) ve [Ca²⁺]_i-homeostazındaki değişimlere bağlı gelişen kasılma yetersizliği gözlenmektedir (11-13).

Yapılan deneysel ve klinik incelemelerinde, hiperglisemiye dayalı kalp fonksiyon bozukluğunun altında yatan mekanizmalar arasında, temel olarak mitokondri fonksiyon bozukluğu ile artan oksidatif stres (reaktif oksijen ve nitrojen türleri; ROS ve RNS) ve/veya azalan antioksidan savunma mekanizması gibi faktörlerin bulunduğu ileri sürülmektedir (14-19). Han ve ark. (20) yaptıkları deneysel diyabet çalışmasında, renal sodyum-glukoz ko- taşıyıcılarının (SGLT) inhibisyonunun diyabet tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceğini hipotezlemişler ve seçici SGLT2 inhibitörü olan dapagliflozini (DAPA) *in vitro* ve *in vivo* olarak kullanarak, diyabetli sıçanlarda glukoz intoleransının düzeldiğini, kan şekerinin düştüğünü göstermişlerdir. Bir başka çalışmada SGLT2 inhibitörü olarak empagliflozin (EMPA) benzer diyabetik sıçanlarda kullanıldığında, insülin bağımsız yolakların etkilenecek antidiyabetik etkinliğin arttığı ve β-hücrelerini koruduğu gösterilmiştir (21). Böylece bu ve buna benzer çalışma sonuçları, SGLT2 inhibitörlerinin böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu arttırarak diyabetlilerde yeni bir sınıf anti-diyabetik medikasyon için kullanılabilirliği, özellikle kalp yetmezliği için kullanılabilirliği ileri sürülmüştür (22).

Son yıllarda SGLT2 inhibitörleri ile yapılan çalışmaların, bu inhibitörlerin etkisinin sodyum/hidrojen değiş-tokuşcusu (NHE) üzerinden olduğu üzerinde yoğunlaştığı gözlenmektedir. Bu değiş-tokuşcunun aktivitesi kalp yetmezliğinde önemli derecede arttığı ve EMPA uygulamasının glukoz reabsorpsiyonunu değil ama bu değiş-tokuşcuyu inhibe ettiği gösterilmiştir (23-25). Bu verileri destekleyen çalışmalarda, SGLT2 inhibitörlerinin kalp yetmezliği gelişimindeki veya ilerlemesindeki risk faktörleri azalttığını göstermişlerdir. Örneğin, yapılan bir hayvan çalışmasında DAPA uygulamasının enfarktüsli sıçan kalbinde

STAT3-sinyal yolağı aracılığı ile makrofaj polarizasyonunu regüle ederek hafiflettiğini göstermiştir (26). Bununla beraber, SGLT2 inhibitörlerinin kalp fonksiyonu üzerindeki pozitif etkisinin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir ve hiperglisemik hastalardaki etkilerini arttırmak için daha detaylı incelemelere ihtiyaç vardır. Bu nedenlerle, bu çalışmada, DAPA uygulamasının hücre içi iyonik mekanizmalar ve oksidant ürünleri üzerindeki etkileri hiperglisemik ventriküler hücre kullanılarak (H9c2 hücre hattı) incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Hücrelerin Kültüre Edilmesi ve Çoğaltılması

Çalışmada embriyonik sıçan ventriküllerinden türetilmiş H9c2 hücre hattı kullanılmıştır. Hücreler, %10 fetal dana serumu (FBS), %1 penisilin ve streptomisin, 4 mM L-glutamin ve 1 mM sodyum piruvat içeren DMEM içerisinde, standart filtreli hücre kültürü flasksı kullanılarak, 37 °C sıcaklıkta ve %5 CO₂ seviyesinde olan inkübatör içerisinde tutularak büyütülmüştür. Hücrelerin ortamları 2 günde bir değiştirilmiş ve hücreler %70-80 sıklık düzeyine ulaştıklarında ise kaldırılıp 1:3 oranında flasklara tekrar ekilmiştir. Hücreleri flask tabanından kaldırırken öncelikle fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS) ile 1 kez yıkanmış, daha sonra bir çeşit rekombinant hücre ayrıştırma enzimi olan TyrpLE içerisinde yaklaşık olarak 2 dakika tutularak hücreler kaldırılmıştır. Kaldırılan hücreleri içeren karışıma en az TyrpLE hacmi kadar DMEM eklenerek 250 g'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Daha sonra, pelletlerin üst kısımları atılarak ve pelletlere DMEM eklenerek hücre karışımı elde edilmiştir. Elde edilen bu karışımın bir kısmı 1:3 oranında yeni flasklara eklenerek hücreler büyümeye bırakılmış, diğer bir kısmı ise deneyde kullanılmak üzere 6 kuyulu plakalar içinde otoklavda steril hale getirilmiş ve kırık lameller üzerine ekilmiştir. Kırık lamellere ekilen hücreler daha sonra 5-7 gün beklenerek deneylerde kullanılmıştır. Bu çalışmada pasaj numarası 10-20 arası olan H9c2 hücreleri kullanılmıştır.

Hiperglisemik hücreler ve SGLT2 inhibitör uygulaması

H9c2 hücreleri 25 mM glukoz ile 24-saat 37 °C sıcaklıkta inkübe edilerek hiperglisemik hücreler elde edilmiştir. Normal ve hiperglisemik hücreler 100 nM ve 1 µM DAPA ile 24-saat ve 48-saat 37 °C sıcaklıkta inkübe edilmiş ve MTT hücre canlılık testi uygulanmıştır. Hücrelerin 1 µM DAPA uygulamasında toksik etkiler gözlemlendiğinden, tüm incelemeler 100 nM DAPA uygulanmış hücrelerde yapılmıştır.

Hücre içi Serbest Na⁺ Ölçümü

Bu ölçümler için Na⁺ duyarlı bir floresans boya SBFI (sodium-binding benzofuran isophthlate) kullanılmıştır. Hücreler oda sıcaklığında 3 µM SBFI ile 45 dk inkübe edilmiştir. Hücreler daha sonra Nikon-epifloresans mikroskobuna yerleştirilmiş ve

HEPES çözeltisi ile hücrelerin perfüzyonu sağlanmıştır. Hücreler 340-380 nm'de uyarılmış olup, floresans toplama 510 nm'da ölçülmüştür. Arka-plan (background) floresansı çıkarılarak floresans şiddetleri oranı hesaplanmıştır. Floresans değişiklikler oransal olarak PTI Ratiomaster mikrospektrofluorometre ve FELIX programı ile kaydedilmiştir (27).

Hücre içi Serbest Ca²⁺ Ölçümü

Hücreler Ca²⁺ duyarlı bir floresans olan Fura-2 AM (3 µM) kullanılarak görüntülenmiştir. Hücreler bu boya ile oda sıcaklığında 45 dk inkübe edildikten sonra, mikrospektrofluorometre (PTI RatioMaster) kullanılarak ve 340 ve 380 nm'de uyarılarak 510 nm'de toplanarak floresans oranların ölçülmesi ile hücre içi serbest Ca²⁺ derişimi dinlenim durumunda ölçülmüştür (28). Elde edilen floresans değişimleri Felix (PTI) programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Hücre içi Serbest Zn²⁺ Ölçümü

Hücre içi serbest Zn²⁺ miktarlarının belirlenmesi için hücreler Zn²⁺'na duyarlı (K_d=15 nM) bir boya olan ve 490 nM dalga boyunda uyarılıp, 520 nm dalga boyunda emisyon veren FluoZin-3AM boyası ile (3 µM) 45 dk boyunca inkübe edildikten sonra de-esterifikasyon için 4-5 defa yıkanarak hücre içi serbest Zn²⁺ derişimi ([Zn²⁺]_{in}) ölçümleri için hazır hale getirilmiş ve [Zn²⁺]_{in} konfokal mikroskobu ile ölçülmüştür. Hücrelerden 4 dakika boyunca bazal kayıt aldıktan sonra (F), sırasıyla bir Zn²⁺ iyonoforu olan 1-hydroxypyridine-2-thione zinc-salt (ZnPT; 10 µM) verilerek maksimum sinyal (F_{maks}), daha sonra Zn²⁺ tutucusu olan tetrakis-(2-pyridylmethyl) ethylenediamine (TPEN; 50 µM) verilerek minimum sinyal elde edilmiştir (F_{min}). FluoZin-3'ün bilinen K_d değerinden yararlanılarak bazal Zn²⁺ seviyesi, [Zn²⁺]_{in} = K_d x (F - F_{min}) / (F_{maks} - F) eşitliğinden yararlanılarak hesaplanmıştır (18).

Hücre içi Serbest H⁺ Ölçümü

Hücre içi pH'nın (pH_{in}) görüntülenmesi için SNARF boyasının asetometil esterini (AM) kullanılmıştır. Hücreler oda sıcaklığında 45 dk 3 µM SNARF-1AM ile inkübe edilmiş ve pH_{in} konfokal mikroskobuyla ölçülmüştür. SNARF-1 540 nm'de uyarılırken emisyon sinyalleri 590 ve 640 nm'de toplanmıştır. SNARF boyası 540 nm eksitasyon sonrasında 590 ve 640 nm'de pH bağımlı olarak ters yönde hareket eden 2 emisyon sinyali oluşturur. 590 nm'deki emisyon sinyali pH'nın alkaliye kayması ile azalma gösterirken, 640 nm'deki sinyal ise artış göstermektedir. Elde edilen floresans emisyon şiddetleri (E₅₉₀/E₆₄₀) oranlanarak pH_{in} derişimi hesaplanmıştır.

Mitokondri Membran Potansiyelinin (MMP) Ölçülmesi

MMP'nin ölçülmesi için JC-1 (3 µM - 45 dk) floresans boyası kullanılmıştır. Mitokondri membran potansiyeli ile ilgili floresans görüntülemesi yapmak için lazer taramalı konfokal mikroskop kullanılarak (Leica TCS SP5) ve fotobleaching etkisini azaltmak

ve hızlı tarama yapabilmek için düşük çözünürlükte görüntü alınması ve lazer gücünün minimumda tutulmasına özen gösterilmiştir. Hücrelere carbonyl cyanide4-(trifluoromethoxy) phenylhydrazone; FCCP (1 μ M) verilerek mitokondri membran potansiyeli kalibre edilmiştir. Daha sonra floresans sinyali şiddet değişiminden arka plan sinyali çıkarıldıktan sonra $\Delta\Psi_m = F - F_0/F_0$ (F_0 =ölçülen bazal sinyal, F =maksimum veya minimum floresans değeri) formülü kullanılarak membran potansiyel değişimleri hesaplanmıştır.

Reaktif Serbest Oksijen (ROS) Türlerinin Ölçümü

Hücrelerde ROS oluşumu H_2O_2 varlığında konfokal mikroskobu kullanılarak ölçülmüştür. Bunun için, hücreler ROS duyarlı DCFDA (5 μ M – 45 dk) boyası ile yüklendikten sonra konfokal mikroskobunda xyt modunda 490 nm uyarım dalga boyu ile 520 nm emisyon toplama dalga boyu olarak seçilerek ölçümler yapılmıştır. Bazal ROS miktarını hesaplamak için bazal floresan değeri (F_0) kayıtlandıktan sonra ortama 100 μ M H_2O_2 eklenmiş, maksimum floresan sinyali (F_{maks}) elde edilmiştir. Bazal ROS miktarı $[ROS]_{in} = [(F_{maks} - F_0)/F_0]$ formülüne göre hesaplanmıştır. Floresans şiddet değişimi hiperglisemik ve normal hücreler arasında karşılaştırılarak bazal ROS miktarları gösterilmiştir (19).

İstatistiksel Analiz

Tüm deney sonuçları ortalama (\pm SEM) olarak verilmiştir. Ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık seviyesi ANOVA (tukey-post-hoc) testi kullanılarak belirlenmiştir. Tüm değerlendirmelerde, istatistiksel anlamlılık test değeri ($p < 0,05$) seçilmiştir.

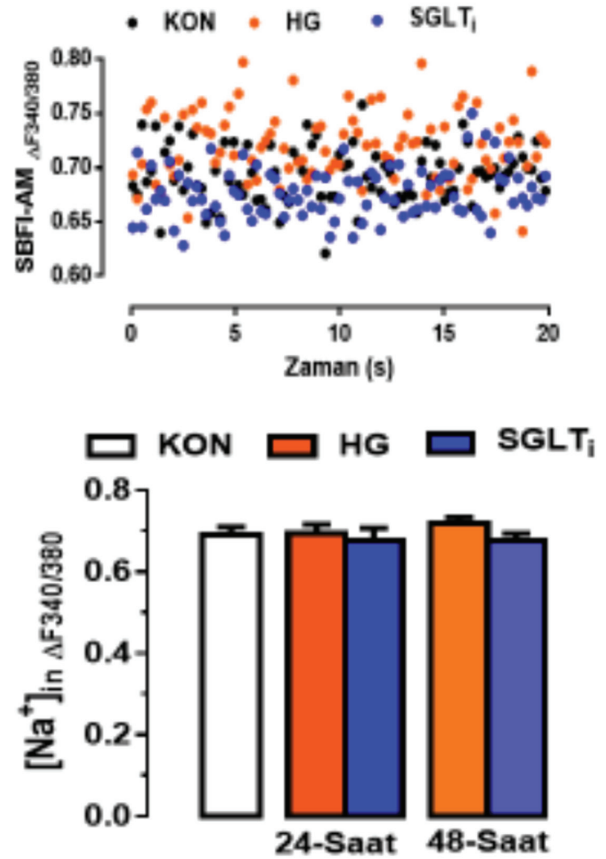
Bulgular

SGLT2 İnhibitörü Dapagliflozin Uygulaması ve $[Na^+]_{in}$

Embriyonik ventriküler hücre hattı (H9c2) dapagliflozin (DAPA) 1 μ M seviyelerde uygulandığında çeşitli sitotoksik etkilere neden olduğu için, tüm deneysel ölçümler 100 nM DAPA ile inkübe edilen hücrelerde yapılmıştır. Normal hücrelerle karşılaştırmalı olarak, hiperglisemik (HG), ve DAPA uygulanmış HG'li H9c2'ler Na^+ nuna duyarlı SBFi ile yüklendikten sonra, oransal olarak bazal $[Na^+]_{in}$ değerleri ölçülerek ortalama değerler bar-grafik olarak sunulmuştur. Şekil 1'de görüldüğü gibi, DAPA uygulaması HG'li hücrelerde zaten değişmemiş olan bazal $[Na^+]_{in}$ değerini (ne 24-saat ne de 48-saat) etkilememiştir. Bu ölçüm sonuçları ne HG'nin ne de SGLT2 inhibisyonunun $[Na^+]_{in}$ değiştiremediğini göstermiştir.

SGLT2 İnhibitörü Dapagliflozin Uygulaması ve $[Ca^{+2}]_{in}$

Normal ve HG hücreleri (24-saat ve 48-saat inkübasyon) ile yine 24-saat ve 48-saat DAPA uygulanan HG hücreleri Ca^{+2} nuna duyarlı Fura-2AM ile yüklendikten sonra, oransal olarak bazal $[Ca^{+2}]_{in}$ değerleri ölçülerek ortalama değerler Şekil 2'de sunulmuştur. Şekilde görüldüğü gibi, HG'li hücrelerde $[Ca^{+2}]_{in}$

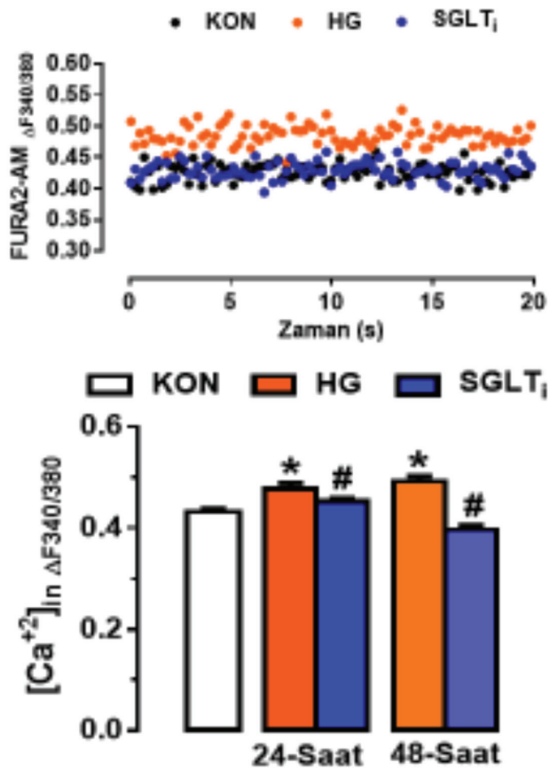


Şekil 1: Hiperglisemik kardiyomiyositlerde SGLT₂ inhibitörünün $[Na^+]_{in}$ 'na etkisi. Hücreler 24- ve 48-saat DAPA uygulamasından sonra 3 μ M SBFI-AM ile 45 dakika oda sıcaklığında inkübe edilip mikrospektrofluorometre ile $[Na^+]_{in}$ ölçümü yapılmıştır. Veriler ortalama (\pm SEM) olarak verilmiştir. Hücre sayısı her grup için n=25-30 hücre

değerleri normal hücrelere göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek gözlenirken, her iki süre DAPA uygulamasının bu artışları istatistiksel olarak anlamlı seviyede engellemiştir ($p < 0,05$). Bu ölçüm sonuçları DAPA uygulamasının, HG'li hücrelerde bazal $[Ca^{+2}]_{in}$ artışını engelleyerek, kalbin kasılma aktivitesine pozitif etkiler yapabileceğini işaret etmektedir.

SGLT2 İnhibitörü Dapagliflozin Uygulaması ve $[H^+]_{in}$

Normal ve 24-saat ve 48-saat yüksek glukoz ile inkübe edilen hücreler (HG) ile yine 24-saat ve 48-saat DAPA uygulanan HG'li hücreler H^+ nuna duyarlı SNARF-1AM ile yüklendikten sonra, oransal olarak bazal $[H^+]_{in}$ değerleri ölçülerek ortalama değerler Şekil 3'de sunulmuştur. Şekilde görüldüğü gibi, HG'li hücrelerde $[H^+]_{in}$ değerleri normal hücrelere göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek gözlenirken, her iki süre DAPA uygulaması bu artışları istatistiksel olarak anlamlı seviyede engellemiştir ($p < 0,05$). Bu ölçüm sonuçları DAPA uygulamasının, HG'li hücrelerde bazal $[H^+]_{in}$ artışını engelleyerek, kalbin kasılma aktivitesine pozitif etkilerle katkıda bulunabileceğini işaret etmektedir.



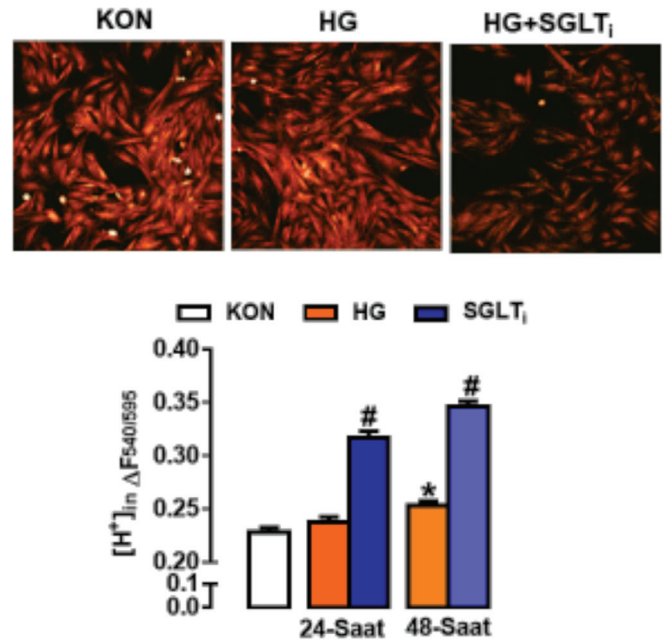
Şekil 2: Hiperglisemik kardiyomiyositlerde SGLT₂ inhibitörünün $[Ca^{2+}]_{in}$ 'na etkisi. Hücreler 24- ve 48-saat DAPA uygulamasından sonra 3 μ M FURA2-AM ile 45 dakika oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra mikrospektrofluorometre ile $[Ca^{2+}]_{in}$ ölçümü yapılmıştır. Veriler ortalama (\pm SEM) olarak verilmiştir. Hücre sayısı her grup için n= 20-30 hücre. * p <0,05 KON grubuna göre; #<0,05 HG grubuna göre

SGLT2 İnhibitörü Dapagliflozin Uygulaması ve $[Zn^{2+}]_{in}$

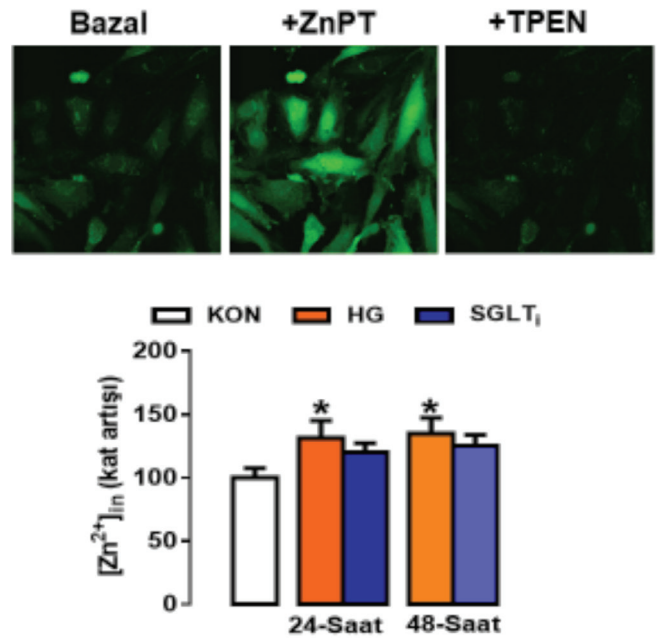
Konfokal mikroskopu kullanılarak, normal ve 24-saat ve 48-saat yüksek glukoz ile inkübe edilen hücreler (HG) ile yine 24-saat ve 48-saat DAPA uygulanan HG'li hücreler Zn^{2+} 'nuna duyarlı Fluo-Zin3 ile yüklendikten sonra, metod bölümünde açıklandığı gibi, floresans şiddetinde kat-değişim olarak, bazal $[Zn^{2+}]_{in}$ değerleri ölçülerek ortalama değerler Şekil 4'de sunulmuştur. Ortalama değişimlerden anlaşılacağı gibi, 24-saat ve 48-saat yüksek glukoz maruz kalmış hücrelerde, bazal $[Zn^{2+}]_{in}$ değerleri benzer artışlarda iken, DAPA uygulamasının da benzer şekilde etkilere neden olduğu gözlenmiştir. DAPA uygulaması HG ile $[Zn^{2+}]_{in}$ artışını istatistiksel olarak anlamlı seviyede engellemiştir (p <0,05).

SGLT2 İnhibitörü Dapagliflozin Uygulamasının $[ROS]_{in}$ ve MMP Üzerindeki Etkileri

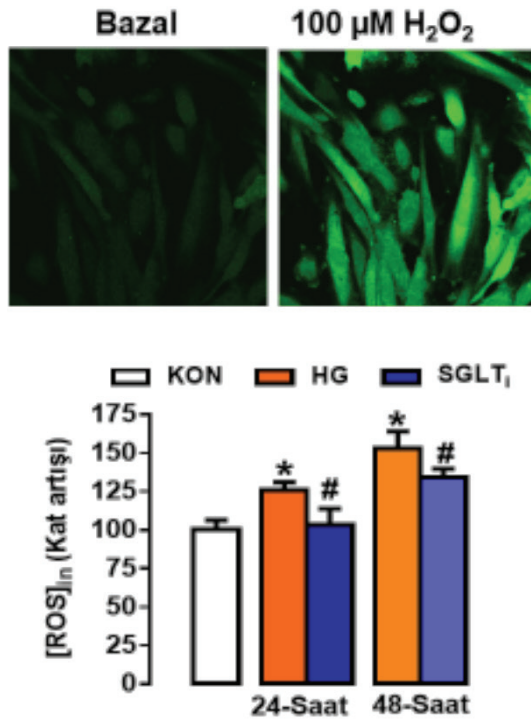
Hücre düzeyinde reaktif oksijen türleri oluşum seviyesi ($[ROS]_{in}$) konfokal mikroskopu kullanılarak, normal ve 24-saat ve 48-saat yüksek glukoz ile inkübe edilen hücreler (HG) ile yine 24-saat ve 48-saat DAPA uygulanan HG'li hücrelerde, ROS duyarlı DCFDA boyası ile yüklenerek, H_2O_2 'ye verilen yanıt olarak ölçülmüştür. Şekil 5'de görüldüğü gibi, HG'li hücrelerin



Şekil 3: Hiperglisemik kardiyomiyositlerde SGLT₂ inhibitörünün $[H^+]_{in}$ 'na etkisi. Hücreler 24- ve 48-saat DAPA uygulamasından sonra 3 μ M SNARF-1AM ile 45 dakika oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra konfokal mikroskobuyla $[H^+]_{in}$ ölçümü yapılmıştır. Veriler ortalama (\pm SEM) olarak verilmiştir. Hücre sayısı her grup için n=15-20 hücre. * p <0,05 KON grubuna göre; #<0,05 HG grubuna göre



Şekil 4: Hiperglisemik kardiyomiyositlerde SGLT₂ inhibitörünün $[Zn^{2+}]_{in}$ 'na etkisi. Hücreler 24- ve 48-saat DAPA uygulamasından sonra 3 μ M FluoZin-3AM ile 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra konfokal mikroskobuyla $[Zn^{2+}]_{in}$ ölçümü yapılmıştır. Maksimum yanıt için 10 μ M ZnPT uygulaması yapılmış, minimum yanıt ise 50 μ M TPEN verilerek sağlanmıştır. Veriler ortalama (\pm SEM) olarak verilmiştir. Hücre sayısı her grup için n=20-30 hücre. * p <0,05 KON grubuna göre



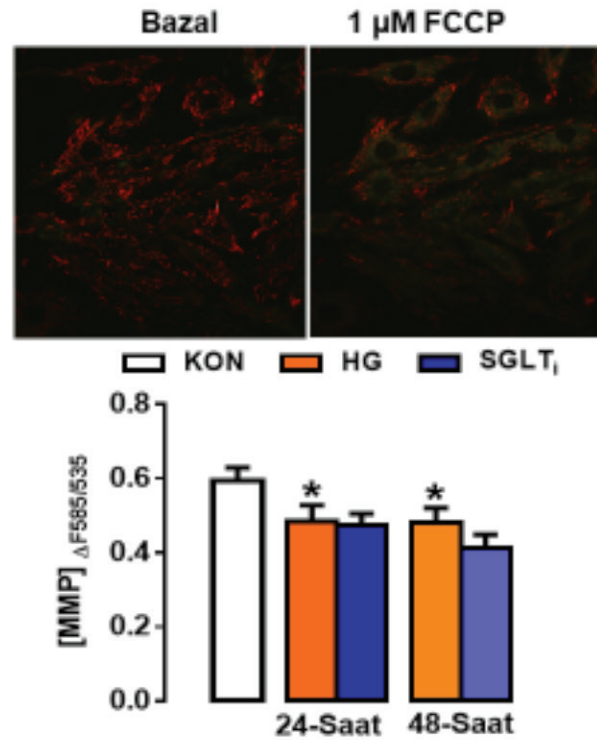
Şekil 5: Hiperglisemik kardiyomiyositlerde SGLT₂ inhibitörünün [ROS]_{in}'a etkisi. Hücreler 24- ve 48-saat DAPA uygulamasından sonra 5 µM Oksidan duyarlı floresan bir boya olan DCFDA ile 45 dakika inkübe edilmiştir. Hücrelerden basal bir yanıt alındıktan sonra 100 µM H₂O₂ verilerek maksimum durum gözlenmiştir. Veriler ortalama (±SEM) olarak verilmiştir. Hücre sayısı her grup için n=15-20 hücre. *p<0,05 KON grubuna göre; #<0,05 HG grubuna göre

H₂O₂'ye verdikleri yanıt çok belirgin olarak yüksek olup (p<0,05), DAPA uygulaması bu artışı istatistiksel olarak anlamlı seviyede engellemiştir (p<0,05).

Bir başka grup incelemelerimizde, mitokondri membran potansiyelinin (MMP) HG'li hücrelerdeki değişimi ile bu değişime DAPA etkisi, hücreler floresans JC-1 ile yüklenerek konfokal mikroskopu ile ölçülmüştür. İncelemelerde yine 24-saat ve 48-saat uygulaması yapılmış hücreler kullanılmıştır. Ortalama değişimler Şekil 6'da bar-grafik olarak sunulmuştur. HG'li hücrelerde istatistiksel olarak anlamlı seviyede (p<0,05) MMP depolarizasyonu gözlenirken, DAPA uygulamasının bu depolarizasyonu değiştiremediği gözlenmiştir.

Tartışma

Metabolik sendrom ve tip 2 diyabet, genel olarak tüm dünyada insanların yaşamını tehdit eden, yaşam kalitesini bozan ve çoğunlukla çeşitli organ fonksiyon bozukluğu ile süregelen bir hastalık grubudur. Bu hastalarda yüksek kan şekeri (hiperglisemi) düzeyi ve insülin direnci (hiperinsülinemi) gözlenmektedir. Deneysel çalışma sonuçları ile klinik bulgular, bu grup bireylerde bazal kalp fonksiyonunun bozulduğu, örneğin sol ventrikül sistolik basıncı azalırken diyastolik basınç değerinin arttığı, ve



Şekil 6: Hiperglisemik kardiyomiyositlerde SGLT₂ inhibitörünün [MMP]'ine etkisi. Hücreler 24- ve 48-saat DAPA uygulamasından sonra 3 µM JC-1 ile 45 dakika oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra konfokal mikroskopuyla [MMP] ölçümü yapılmıştır. MMP yanıtı için hücrelere 1 µM FCCP verilerek mitokondri depolarizasyonu sağlanmıştır. Veriler ortalama (±SEM) olarak verilmiştir. Hücre sayısı her grup için n=20-30 hücre. *p<0,05 KON grubuna göre

bu değişikliklerin kalpte aritmi görülme olasılığını arttırdığını bildirmektedir (29-32). Bu bulgularda genel olarak kalbin elektriksel aktivitesinde başlayan bozulmaların kalbi mekanik aktivite yetersizliğine taşıdığı da bilinmektedir.

İnsanlarda hiperglisemi ve insülin direnci ile ilgili çeşitli oral anti-diyabetik ilaçlar randomize-kontrollü bir şekilde kullanılmakta olup bunların etkileri ile ilgili birbiri ile daima örtüşen sonuçlar elde edilememektedir (33-35). Bu hususta daha detaylı incelemelere ihtiyaç olduğu açıkça görülmektedir. SGLT2 inhibitörleri glukoz ve insülin kontrolü için, hayvan ve insan çalışmalarında kullanılmış olup, farklı pozitif etkiler gözlenmiştir. Bu grup inhibitörler tip1 diyabet yanında tip 2 diyabette de kullanılmış ve oldukça önemli yararlı etkileri gözlenmiştir (36-38). Bunlar arasında kan şekerini düşürmesi ve vücut ağırlığında azalmaya neden olması önemli etkileri arasındadır (39-42). Bu alanda yapılan bir çalışmada, SGLT2 inhibitörü empagliflozin (EMPA) diyabetik sıçanlara uygulanmış ve insülin bağımsız yolların etkilenecek antidiyabetik etkinliğin arttığı ve β-hücrelerinin korunabildiği gösterilmiştir (21). Ayrıca, bir başka çalışma sonuçlarının ışığı altında, SGLT2 inhibitörlerinin böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu

arttırarak diyabetlilerde yeni bir sınıf anti-diyabetik tedavi için kullanılabilecekleri, özellikle kalp yetmezliği için önemli önleyici etkileri olduğu ileri sürülmüştür (22).

Diyabetik kardiyomiyopatinin gelişiminde çeşitli etkenler rol oynamasına karşın, diyabetik kalpte hücre içi serbest Ca^{2+} seviyesindeki ($[Ca^{2+}]_i$) ve $[Ca^{2+}]_i$ -homeostazındaki değişimlere bağlı gelişen kasılma yetersizliği gözlenmektedir (11-13). Bu çalışmada, SGLT2 inhibitörünün HG'li kardiyomiyositlerde kullanılmasının bazal $[Ca^{2+}]_i$ -seviyesini koruyarak $[Ca^{2+}]_i$ -homeostazına önemli katkılarda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu çalışma sonuçları, HG ile artan ROS üretiminin DAPA uygulaması ile önlenmesi, diyabet gibi kronik durumlarda oksidatif stresin bu ajan aracılığı ile kontrol altında tutularak kalbin aktivitesinin korunabileceğini ve/veya kalp fonksiyon bozukluğunun tedavi edilebileceğini işaret etmektedir. Zira, yapılan deneysel ve klinik incelemelerde, hiperglisemiye dayalı kalp fonksiyon bozukluğunun altında yatan mekanizmalar arasında, temel olarak mitokondri fonksiyon bozukluğu ile artan oksidatif stres (ROS ve RNS artışı kaynaklı) ve/veya azalan antioksidan savunma mekanizması gibi faktörlerin bulunduğu ileri sürülmüştür (14-19,43). Bulgularımız önceki çalışma sonuçlarını ve hipotezleri kuvvetlice desteklemektedir.

Diğer yandan, SGLT2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda, etkisinin NHE-aracılı olduğu ileri sürülmektedir. Çünkü, NHE aktivitesi kalp yetmezliğinde önemli derecede artmakta ve EMPA uygulamasının glukoz reabsorpsiyonunu değil ama bu değiş-tokuşu inhiye ederek koruyucu/terapötik edici etkilere sahip olduğuna işaret edilmiştir (23-25). Bu hipotezleri destekleyen başka çalışmalarda, SGLT2 inhibitörlerinin kalp yetmezliği gelişimindeki veya ilerlemesindeki risk faktörlerini azalttığını göstermişlerdir (26). Bu çalışmada, hiperglisemik koşullarda kardiyomiyositlerde artan $[H^+]_i$ ve $[ROS]_i$ değerlerinin DAPA uygulaması ile baskılanabilmesi, bu inhibitörlerin hem hücrelerde ROS yolağını hem de NHE yolağını etkileyerek, artmış olan bazal $[Ca^{2+}]_i$ 'nin düzelmesine ve böylece kalbin kasılma-gevşeme aktivitesinin HG koşullarında normal fonksiyon göstermesine yol açabileceğini işaret etmektedir.

Sattar ve ark. (44) SGLT2 inhibitörleri ve kardiyovasküler süreçlerdeki etkileri ile ilgili geniş kapsamlı yaptıkları EMPA-REG çalışmada sürpriz çıktıları ve olası mekanizmaları sergilemişlerdir. Bu çalışmada, olası pozitif etkiler arasında empagliflozin kullanılmasının, kalp yetmezliğini azaltıcı etkileri arasında diüretik etki ile kalpte ön-yüklemeyi (pre-load) azalttığı, periferik damar direncini düşürerek, ön-yükleme ve sonradan-yüklemeyi azaltarak sistolik basıncı düşürdüğü, kalp metabolizmasını arttırarak sistolik ve diyastolik basıncı düzelttiği ileri sürülmüştür. Daha az olası etkiler arasında ise, hipertrofi ve fibroz oluşumunda azalma, kalp atım hızında düzenlenme, miyokardiyal iskemi ve aritmide azalmalar olabileceği ileri sürülmüştür.

Sonuç

Sonuç olarak *in vitro* koşullarda DAPA ile gerçekleştirilen bu çalışma sonuçları, SGLT2 inhibitörlerinin metabolik sendrom- ve/veya tip 2 diyabet-indüklü kalp fonksiyon bozukluğunda birden fazla hücre içi yolağı etkileyerek, bu bireylerde kalbin mekanik aktivitesi üzerinde koruyucu etkilere neden olabileceğini işaret etmektedir. Bu hususta yapılacak *in vivo* çalışmaların, konunun daha detaylı anlaşılmasını sağlayarak klinik uygulamalara ışık tutacağı görülmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.T., Dizayn: B.T., Veri Toplama veya İşleme: A.D., Y.O., S.D., N.E., M.T.A., A.A., M.C.D., M.F.E., B.T.Y., M.S.Y., Analiz veya Yorumlama: Y.O., E.T., Literatür Arama: A.D., Y.O., S.D., N.E., M.T.A., A.A., M.C.D., M.F.E., B.T.Y., M.S.Y., Yazan: B.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışmanın finansal desteği, TÜBİTAK SBAG-214S254 nolu projeden sağlanmıştır.

Kaynaklar

- Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, et al. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(10): 3120-7.
- Meigs JB, Larson MG, D'Agostino RB, et al. Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: the framingham offspring study. *Diabetes Care* 2002; 25(8): 1313-1319.
- Fleischman A and Rhodes ET. Management of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes in children: consensus and controversy. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2009; 2: 185-202.
- Porte D and Woods SC. Regulation of food intake and body weight in insulin. *Diabetologia* 1981; 20 Suppl: 274-280.
- Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25(9): 1551-1556.
- Gundogan K, Bayram F, Capak M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Mediterranean region of Turkey: evaluation of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7(5): 427-434.
- Onat A, Yuksel M, Koroglu B, et al. [Turkish Adult Risk Factor Study survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome]. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013; 41(5): 373-378.
- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30(6): 595-602.
- Fein FS, Kornstein LB, Strobeck JE, et al. Altered myocardial mechanics in diabetic rats. *Circ Res* 1980; 47(6): 922-933.
- Penpargkul S, Schaible T, Yipintsoi T, et al. The effect of diabetes on performance and metabolism of rat hearts. *Circ Res* 1980; 47(6): 911-921.

11. Pierce GN and Russell JC. Regulation of intracellular Ca²⁺ in the heart during diabetes. *Cardiovasc Res* 1997; 34(1): 41-47.
12. Choi KM, Zhong Y, Hoit BD, et al. Defective intracellular Ca²⁺ signaling contributes to cardiomyopathy in Type 1 diabetic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(4): H1398-1408.
13. Ozdemir S, Ugur M, Gurdal H, et al. Treatment with AT(1) receptor blocker restores diabetes-induced alterations in intracellular Ca²⁺ transients and contractile function of rat myocardium. *Arch Biochem Biophys* 2005; 435(1): 166-174.
14. Aydemir-Koksoy A, Bilginoglu A, Sariahmetoglu M, et al. Antioxidant treatment protects diabetic rats from cardiac dysfunction by preserving contractile protein targets of oxidative stress. *J Nutr Biochem* 2010; 21(9): 827-833.
15. Ren J, Pulakat L, Whaley-Connell A, et al. Mitochondrial biogenesis in the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88(10): 993-1001.
16. Whaley-Connell A and Sowers JR. Oxidative stress in the cardiorenal metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14(4): 360-365.
17. Ilkun O and Boudina S. Cardiac dysfunction and oxidative stress in the metabolic syndrome: an update on antioxidant therapies. *Curr Pharm Des* 2013; 19(27): 4806-4817.
18. Tuncay E, Okatan EN, Vassort G, et al. ss-blocker timolol prevents arrhythmogenic Ca²⁺(+) release and normalizes Ca²⁺(+) and Zn²⁺(+) dyshomeostasis in hyperglycemic rat heart. *PLoS One* 2013; 8(7): e71014.
19. Tuncay E, Okatan EN, Toy A, et al. Enhancement of cellular antioxidant-defence preserves diastolic dysfunction via regulation of both diastolic Zn²⁺ and Ca²⁺ and prevention of RyR2-leak in hyperglycemic cardiomyocytes. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 290381.
20. Han S, Hagan DL, Taylor JR, et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes* 2008; 57(6): 1723-1729.
21. Hansen HH, Jelsing J, Hansen CF, et al. The sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor empagliflozin preserves beta-cell mass and restores glucose homeostasis in the male Zucker diabetic fatty rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 350(3): 657-664.
22. Riggs K, Ali H, Taegtmeier H, et al. The Use of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes and Heart Failure. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13(7): 292-297.
23. Martens P, Mathieu C, and Verbrugge FH. Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Diabetes and Beyond. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19(3):23.
24. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol* 2017;2(9):1025-1029.
25. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017;136(3):249-259.
26. Lee TM, Chang NC, and Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med* 2017; 104: 298-310.
27. Bilginoglu A, Kandilci HB, and Turan B. Intracellular levels of Na⁺ and TTX-sensitive Na⁺ channel current in diabetic rat ventricular cardiomyocytes. *Cardiovasc Toxicol* 2013;13(2):138-47.
28. Yaras N, Ugur M, Ozdemir S, et al. Effects of diabetes on ryanodine receptor Ca release channel (RyR2) and Ca²⁺ homeostasis in rat heart. *Diabetes* 2005;54(11):3082-8.
29. Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, et al. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57(1):51-64.
30. Roberts CK, Barnard RJ, Sindhu RK, et al. Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome. *Metabolism* 2006; 55(7):928-934.
31. Okatan EN, Tuncay E, Hafez G, et al. Profiling of cardiac beta-adrenoceptor subtypes in the cardiac left ventricle of rats with metabolic syndrome: Comparison with streptozotocin-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2015;93(7):517-525.
32. Dutta K, Podolin DA, Davidson MB, et al. Cardiomyocyte dysfunction in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50(5): 1186-92.
33. George P and McCrimmon RJ. Potential role of non-insulin adjunct therapy in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2013;30(2):179-188.
34. Stone ML, Walker JL, Chisholm D, et al. The addition of rosiglitazone to insulin in adolescents with type 1 diabetes and poor glycaemic control: a randomized-controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2008;9(4 Pt 1):326-334.
35. Polsky S and Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(4):277-282.
36. Ahmadieh H, Ghazal N, and Azar ST. Role of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in type I diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:161-167.
37. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2217-2224.
38. Bailey CJ, Iqbal N, T'Joan C, et al. Dapagliflozin monotherapy in drug-naive patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(10): 951-959.
39. Strojek K, Yoon KH, Hruha V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(10): 928-938.
40. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract* 2013; 67(12): 1267-82.
41. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37(6): 1650-1629.
42. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015; 75(1): 33-59.
43. Whaley-Connell A and Sowers JR. Is it time to target prehypertension. *Cardiovasc Ther* 2010; 28(6): 337-338.
44. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016; 59(7): 1333-1339.

DOI: 10.4274/atfm.29863

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):139-144

Hipoksi-Reoksijenasyon ile İndüklenen Kardiyak Mitokondriyal Disfonksiyon

Hypoxia-Reoxygenation Induced Cardiac Mitochondrial Dysfunction

© Gül Şimşek, © Hilmi Burak Kandilci

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Hücrelerin azalan oksijen konsantrasyonuna verdikleri yanıt hipoksinin şiddeti ve süresine göre değişiklik göstermektedir. Bu konuda oldukça fazla çalışma yapılmış olmasına karşın, hipoksi ile indüklenen fonksiyonel yanıtların altında yatan mekanizmalar büyük ölçüde aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada, kardiyak kökenli HL-1 hücrelerinin, uzun süreli (48 saat) kesintisiz hipoksiye verdikleri yanıtta mitokondrinin hücrel enerji ve reaktif oksijen türevleri (ROS) dengesindeki rolü araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada memeli atriyum kökenli hücre serisi HL-1 hücrelerinde uzun süreli hipoksida (48 saat, %1 O₂) ve normoksik (48 saat, %21 O₂) şartlarda kültür edilmiştir. Normoksik kontrol ve hipoksik hücrelerden mitokondri membran potansiyeli ve ROS miktarı floresan boyalar ile konfokal mikroskopta ölçülmüş, GAPDH protein seviyeleri western blot yöntemi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Sonuçlarımıza göre, kardiyak HL-1 hücrelerinde 48 saat hipoksi bazal mitokondri membran potansiyeli ve oksijenli solunum kapasitesini değiştirmemiştir. Bununla birlikte hipoksik hücrelerin reoksijenasyon sırasında ortamdan tekrar oksijen uzaklaştırılmasına olan mitokondriyal depolarizasyon yanıtları normoksik kontrol hücrelere göre yavaştı. Hipoksik hücrelerde bazal ROS miktarında artış gözlenirken, hidrojen peroksit olan yanıtlar normoksik kontrol grubuna göre azaldı. GAPDH protein seviyesinde gruplar arası bir fark saptanmadı.

Sonuç: Bu sonuçlar, uzun süreli hipoksi ile indüklenen mitokondriyal oksidatif fosforilasyon kenetindeki kalıcı disfonksiyonun hücrel ROS artışından sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: HL-1 Hücreleri, Hipoksi, Mitokondri Membran Potansiyeli, Reaktif Oksijen Türevleri

Abstract

Objectives: Cellular response to low oxygen tension is altered by severity and duration of hypoxia. Although the subject has been studied extensively, mechanisms leading to hypoxia-reoxygenation damage remain undefined. Here, we investigated the effect of long term continuous hypoxia (48 hours) on cardiac derived HL-1 cells, mainly the role of mitochondria in cellular energy and reactive oxygen species homeostasis.

Materials and Methods: In this study, mammalian atrium derived HL-1 cells were cultured either in long term hypoxia (48 hours, 1% O₂) or in normoxia (48 hours, 21% O₂) conditions. Mitochondrial membrane potential and reactive oxygen species (ROS) level was measured using fluorescent dyes in a confocal microscope. GAPDH protein levels were detected by western blotting in normoxic control and hypoxic cells.

Results: Present results demonstrate that, 48 hours of hypoxia did not alter baseline mitochondrial membrane potential and its oxidative respiration capacity in cardiac HL-1 cells. The mitochondrial depolarization response to in reoxygenation period of oxygen deprived cells was slower in hypoxic cells. In hypoxic cells, basal ROS levels were higher whereas hydrogen peroxide response was smaller when compared with the normoxic control group. GAPDH protein levels were unaltered between groups.

Conclusion: Present results indicate that, persistent mitochondrial oxidation phosphorylation uncoupling may lead to an over production of ROS.

Key Words: HL-1 Cells, Hypoxia, Mitochondrial Membrane Potential, Reactive Oxygen Species

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hilmi Burak Kandilci
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 595 81 53 E-posta: kandilci@medicine.ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3050-6443

Geliş Tarihi/Received: 17.09.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 27.11.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Mitokondriyal disfonksiyon, kardiyak iskemi-reperfüzyon hasarı ve kanser gibi hipoksi ile ilişkili kompleks hastalıklarda gözlenen ortak bir bulgudur (1,2). Hücrede normoksik (%21 O₂) mitokondriyal solunum sırasında elektron donörleri nikotinamid adenin dinükleotit ve flavin adenin dinükleotit'den gelen elektronlar sırası ile mitokondri iç membranında kompleks 1 ve 2 olarak adlandırılan solunum zinciri proteinlerine transfer edildikten sonra kompleks 3'e taşınıp moleküler oksijen tarafından yakalanır. Son olarak, sitokrom oksidaz enzimi kompleks 4 ile etkileşip oksijen ve suya indirgenir. Mitokondriyal komplekslerin bu işlevi sonucu mitokondri iç membranında oluşan proton gradienti, hücrede adenozin trifosfat (ATP) sentezi için gerekli enerjiyi sağlar. Böylece mitokondri ATP üretimi için ana metabolik yolak olan oksidatif fosforilasyon ile hücredeki oksijenin %85-90'ını tüketir. Kardiyak iskemik bozukluklar gibi hücreye az oksijenin ulaştığı hipoksi durumlarında yetersiz ATP üretimi (glikolitik yoldan ATP üretimi verimsiz olduğundan) hücrenin ölümüne gidebilecek yolları tetikleyebilir. Bu durumu engellemek amacıyla bazı memeli hücre tiplerinin hipoksi sırasında bozulan oksidatif fosforilasyonun sonucu azalan ATP üretimini telafi etmek için genellikle glikolizde ve glukoz transport yolağında görev alan genlerin ekspresyonunun arttığı bilinmektedir (3-6). Normoksida, mitokondriyal elektron transport zincirinde oksijenin yaklaşık %2-3'lük kısmının suya indirgenerek ATP üretimi yerine reaktif oksijen türevleri (ROS) oluşturduğu tahmin edilmektedir (7). Hipoksida ise, oksijen miktarının azalması ve mitokondriyal solunumun durmasından dolayı mitokondriyal ROS üretiminde azalma bildirilmiştir (2,8). Ancak, hipoksinin mitokondriyal ROS üretiminde beklenen aksine artışa yol açtığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (9). Hipoksi sırasında hücre içi ROS artışından mitokondriyal elektron transport zincirindeki disfonksiyonel kompleks 1 ve 3'ün sorumlu olabileceği düşünülmektedir (9,10). Ayrıca, mitokondriyal dinamiklerdeki değişikliklerin de hipoksida ROS artışına yol açabileceği bildirilmiştir (11).

Daha önceki bulgularımıza göre, HL-1 hücrelerinde 48 saat hipoksi sonrası 2 saat reoksijenasyon ile, azalan hücre içi ATP miktarı yerine konmamıştır (12). Bu sonuç, hipoksida gelişen kalıcı mitokondriyal disfonksiyonun reoksijenasyonda mitokondride oksidatif fosforilasyon eşleşmesi yerine ROS üretimine kaydığını düşündürmektedir. Bu hipotezi test etmek amacıyla, çalışmamızda, 48 saat hipoksida mitokondri fonksiyonu ile hücredeki bazal ROS miktarı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hücre Kültürü ve Uzun Süreli Hipoksik Şartların Oluşturulması

Fare atriyal tümör kökenli HL-1 hücreleri uygun şekilde kültür edildi (13). Hücreler, Claycomb (Sigma) besiyeri içeren

yuvarlak camlara ekildi ve %21 O₂, %5 CO₂'de 24-36 saat tutuldu. %70 yoğunluğa ulaşan hücreler, 6 mL Claycomb besiyeri içeren 60 mm petri kaplarına aktarıldı. Hipoksi için, hücreler oksijen konsantrasyonunun paralel ölçüldüğü (Oxymicro, WPI) kapalı kap (Billups-Rothenberg, Inc.) içerisinde 48 saat %1 O₂, %5 CO₂, %94 N₂'de tutuldu. Kapalı kaptaki oksijen gazının dengelendiği 1. ve sonrasında 24. saatlerde kabın gaz içeriği yenilendi. Kontrol normoksik hücreler ise, 48 saat boyunca %21 O₂ ve %5 CO₂'de tutuldu. Bu protokol ile, hipoksi ve kontrol deneylerin sonunda hücre besiyeri pH'si ~7,4 olarak ölçüldü.

Western Blot Analizi

HL-1 hücrelerinde *GAPDH* miktarını ölçmek amacıyla hücreler ilk başta +4 °C'deki fosfat tamponlu salin çözeltisi ile yıkandıktan sonra kazındı ve pellet haline getirildi (+4 °C, 1000 g, 5 dakika). Tüm proteinleri elde etmek için, pellet deterjan içeren çözeltide [50 mM HEPES (pH: 7,6)], 150 mM sodyum klorür, 1 mM etilendiamin tetraasetik asit, 1,5 mM magnezyum klorür, %0,5 NP-40 ve proteaz inhibitör kokteyli (Complete, Roche) düzenli aralıklar ile karıştırılarak 15 dakika boyunca +4 °C'de tutuldu ve süpernatant alındı (13750 g, 10 dakika, +4 °C). Daha sonra, poliakrilamid jel elektroforez ile ayrıştırılan proteinler polivinilidin florür membrana (Santa Cruz) aktarıldı ve fare monoklonal antikoları *GAPDH* (Santa Cruz, 1/1000) ve β-aktin (Santa Cruz, 1/1000) ile işaretlendi. Protein görüntülenmesi için ECL ve yaban turpu peroksidaz -konjuge tavşan anti fare antikoru (Abcam, 1/25000) kullanıldı. Film dansitometrik analizi ImageJ yazılımı ile yapıldı. *GAPDH* protein seviyesi β-aktin miktarına normalize edildi.

Reaktif Oksijen Türevleri Ölçümü

Hücrelerdeki reaktif oksijen türevlerinin (süperoksit, O₂⁻; hidroksil radikali, OH singlet oksijen, ¹O₂; hidrojen peroksit, H₂O₂) ölçümü için floresan özellikteki klorometil-2',7'-diklorodihidrofloresin diasetat (CM-DCFDA) kullanıldı. 30 dakika 37 °C'de CM-DCFDA (10 mM) ile inkübe edilen hücreler 488 nM dalga boyunda uyarıldı ve 535 nM dalga boyundaki floresan emisyon konfokal mikroskop ile 37 °C'de toplandı (TCS SP5, Leica).

Mitokondri Membran Potansiyeli Ölçümü

HL-1 hücrelerinden mitokondriyal membran potansiyeli ölçümü için 1,1',3,3'-tetra etil benzamidazol karbosyanin iyodür (JC-1, Anaspec) floresan boyası kullanıldı. Kırk sekiz saat hipoksida tutulan hücreler hipoksiden alındıktan sonra 20 dakika 37 °C'de JC-1 (5 mM) ile yüklendi. Potansiyometrik JC-1 boyası, mitokondri polarize olduğunda mitokondriyal membranlar arasında toplanarak (j-agregat formu) kırmızı floresan (590 nM) artışı gösterir. Mitokondriyal depolarizasyon ise, boyanın diffüz bir şekilde sitoplazmaya dağılmasını sağlar ve boyanın bu formu yeşil floresan (530 nM) özelliktedir. 488 nm'de uyarılan hücrelerden elde edilen emisyon eş zamanlı (ratiometrik) olarak

530 nM ve 590 nM'de 37 °C'de konfokal mikroskop ile toplandı (TCS SP5, Leica). Bazal emisyon oranları Leica yazılımı ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada kontrol ve 48 saat hipoksi bağımsız deney gruplarında deneysel protokol uygulamaları sonrasında oluşan yanıt ortalamaları student's t-testi ile karşılaştırılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiş ve sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak gösterilmiştir.

Bulgular

HL-1 Hücrelerinde 48 Saat Hipoksi Sonrasında Reoksijenasyon Mitokondriyal Membran Potansiyelini Değiştirmedir

Uzun süreli hipoksi sonrasında 2 saatlik reoksijenasyon süresinde ölçüm alınan hücrelerdeki ψ , normoksik kontrol hücrelerden farklı değildi (Şekil 1a, b). Sodyum ditionit, uzun süreli hipoksik ve kontrol hücre ψ 'ini güçlü bir şekilde depolarize etti ve gruplar arası fark saptanmadı (Şekil 1a, b). Ancak, 48 saatlik hipoksi grubunda sodyum ditionit'in oluşturduğu ψ depolarizasyon cevabı kontrol grubuna göre daha yavaştı (Şekil 1c).

Uzun Süreli Hipoksi Glikoliz Yolağında Rol Alan GAPDH Protein Ekspresyonunu Etkilemedi

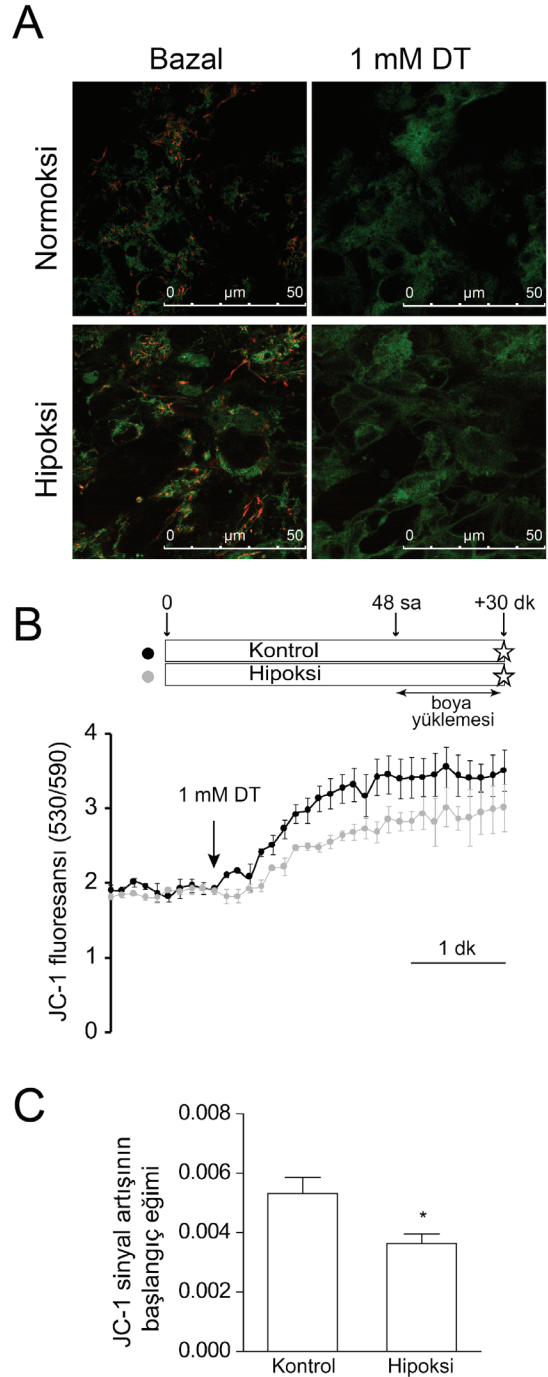
HL-1 hücrelerinde hipoksi sırasında glikolitik yoldan enerji üretiminde rol alan ana enzimlerden GAPDH seviyesi ölçüldü. HL-1 hücrelerinde 48 saatlik uzun süreli hipoksi GAPDH protein miktarını değiştirmedir (Şekil 2a, b).

48 saat Hipoksi ve Reoksijenasyon Hücrel ROS Oluşumunu Artırdı

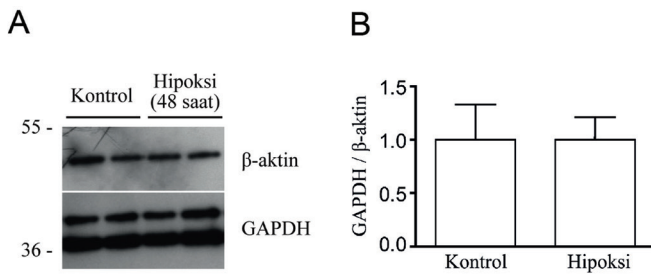
HL-1 hücrelerinde ROS ölçümü için, 48 saatlik hipokside tutulan hücreler hipoksik ortamdan çıkartıldıktan sonra normoksik koşullarda (%21 O_2 , 37 °C) membrandan geçebilen hücre içi ROS boyası (CM-DCFDA) ile 30 dakika inkübe edilerek yüklendi. Normoksik kontrol hücrelerindeki bazal ROS sinyali, hidrojen peroksit (1 mM, H_2O_2) uygulaması ile \sim %50 arttı (Şekil 3a, b). 48 saatlik hipoksi grubunda, bazal ROS miktarında kontrol grubuna göre artış gözlenirken, normoksik kontrol grubundaki H_2O_2 yanıtı ise ortadan kalktı (Şekil 3a, b).

Tartışma

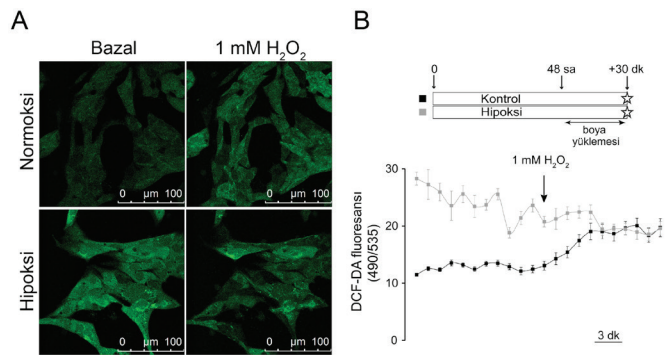
Hücredeki oksijen miktarı hücre metabolizması ve gen ekspresyonunu belirleyen bir faktördür. İzole veya iskeminin eşlik ettiği hipokside hücrelerin Krebs döngüsü hızında azalma ve hipoksi ile indüklenen faktör (hif) aracılı değişiklikler olmaktadır. Hipoksik şartlarda hücreler glikozu daha çok kullanarak ATP'yi az verimli oksijensiz solunum (glikoliz ve laktat oluşumu) ile elde ederler (Pastör etkisi). Bu koşullarda, mitokondri yeterli



Şekil 1: a) Kırk sekiz saat hipoksi grubundan bazal durumda ve oksijen süpürücüsü (1 mM sodyum ditionit) uygulandıktan sonra kaydedilen mitokondri membran potansiyelinin konfokal mikroskopta çekilen görüntüleri (JC-1 floresanı, 37 °C, n=4). HL-1 hücrelerinin mitokondriyi bazal durumda (hiperpolarize, kırmızı) belirgin olarak izlenebilirken ditionit uygulamasından sonra membran potansiyelinin kaybı yüzünden kaybolmaktadır (depolarize, difüz yeşil). b) Hipoksi grubunda bazal ve ditionit uygulamasından (1 mM, OK) sonraki JC-1 sinyalinin grafikleri. Deneysel protokoller ekli olarak şekil üstüne yerleştirilmiştir. c) Elektron transport zinciri akısını gösteren, ditionit uygulaması ile JC-1 sinyalinin zamana bağlı değişimi. "n" sayısı yuvarlak camlarda farklı günlerde çoğaltılan bağımsız HL-1 hücre gruplarını göstermektedir. * $p < 0,05$ kontrole göre. Veriler ortalama \pm standart hata olarak gösterilmiştir



Şekil 2: GAPDH protein western blot analizi (37 kDa). a) 48 saat hipoksi ve normoksi kontrol grubu hücre lizatından elde edilen örnek western blotlar. b) Aktin proteinine normalize edilen GAPDH'nin dansimetrik analizi. 48 saat hipoksi normalize GAPDH protein miktarını değiştirmemektedir (n=3). "N" sayısı yuvarlak camlarda farklı günlerde çoğaltılan bağımsız HL-1 hücre gruplarını göstermektedir. *p<0,05 kontrole göre. Veriler ortalama ± standart hata olarak gösterilmiştir



Şekil 3: a) Kırk sekiz saat hipoksi ve normoksik kontrol hücrelerinden kaydedilen bazal ve 1 mM H₂O₂ uygulaması sonrası kaydedilen ROS sinyalinin konfokal mikroskoptaki görüntüsü. H₂O₂ maksimum boya yanıtı (oksidasyon) gözlemlemek için kullanılmıştır. b) Hipoksi ve normoksik kontrol grubunda bazal ve 1 mM H₂O₂ uygulamasından (1 mM, 0k) sonraki ROS sinyalinin grafikleri. Deneysel protokoller ekli olarak şekil üstüne yerleştirilmiştir. "N" sayısı yuvarlak camlarda farklı günlerde çoğaltılan bağımsız HL-1 hücre gruplarını göstermektedir. Veriler ortalama ± standart hata olarak gösterilmiştir

substratlar ile (asetil-CoA ve oksijen) beslenemediğinden yapısı, fonksiyonu ve dinamiklerinde önemli değişiklikler olduğu bildirilmiştir (14).

Daha önceki çalışmalarda, uzun süreli hipoksinin mitokondri membran geçirgenliğini artırarak mitokondri membran potansiyelini (ψ) depolarize edebileceği öne sürülmüştür (15,16). Bu bulguların aksine sonuçlarımız, ortamdan oksijenin uzaklaştırıldığında uzun süreli hipoksik hücrelerin normoksik kontrol hücrelere benzer miktarda mitokondriyal depolarizasyon cevabı oluşturduğunu göstermektedir (Şekil 1a, b). HL-1 hücrelerinde uzun süreli hipoksiye rağmen hücrelerin akut oksijensizliğe yanıt oluşturabilmesi, uzun süreli hipoksi sonrası reoksijenasyonun ψ 'nin hızlıca (30 dakikadan az) normoksik kontrol bazal değerlerine (polarize olduğunu) geri döndüğünü göstermektedir. Bu bulgular uzun süreli hipokside sonra mitokondrinin oksijenli solunum kapasitesinde kalıcı

bir değişiklik oluşturmadığını desteklemektedir. Ancak, daha önceki sonuçlarımıza göre 48 saatlik hipoksi sonrası 2 saatlik reoksijenasyon ile azalan hücre içi ATP miktarının yerine konmaması (12), oksijenli solunumun tekrar başlamasının boşalan ATP havuzunu yenileyemediğini göstermektedir. Bu sonuç, uzun süreli hipoksi sırasında HL-1 hücrelerinde 48 saat hipoksi ve reoksijenasyon sonrasında, ATP üretim yolağında az verimli glikolizin ön plana çıktığını ya da ATP kullanımında artış olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu çalışmada, glikoliz yolağında görev alan ana enzimlerden biri olan GAPDH miktarında bir değişiklik görülmemesi (Şekil 2a, b), hücrelerin kalıcı şekilde glikolitik yolağı tercih ettikleri yönünde yorum yapılmasını güçleştirmektedir. Benzer şekilde, daha önce yapılmış diğer çalışmalarda 48 saat hipoksi ya da normokside hipoksi ile indüklenen faktör (hif) yıkımını önleyen dimetil oksoglutarat ile inkübasyonunun hücre ATP miktarını, uzun süreli hipoksi gibi, %60 oranında azalttığı bildirilmiştir (17). Bu sonuçlar hif'in ATP döngüsü üzerinde etkili olabileceğini öne sürmektedir. Bu bulgular, fare yetişkin kardiomyositlerinde akut hipoksi (PO₂ <0,2 mmHg) sırasında K_{ATP} kanal aktivitesi ölçülerek saptanan ATP seviyesindeki azalmanın, reoksijenasyon ile yerine konduğu bildiren çalışmalar ile paralellik göstermemektedir (18). Bu farklılık, akut ve uzun süreli hipokside ayrı mekanizmaların ön planda olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmadaki bulgularımız, uzun süreli hipoksi ile mitokondri membran potansiyeli değişikliklerinden bağımsız ve geri dönüşümsüz (ya da çok yavaş geri dönüşümlü) mitokondri disfonksiyonu olduğunu işaret etmektedir. Mitokondri membran potansiyeli oluşturan mitokondriyal H⁺ gradienti ve ATP üretimi arasındaki eşleşmenin belirgin olarak kaybolması, mitokondrinin reoksijenasyon sırasında ROS üretim yolağına kaydığını düşündürmektedir (19,20). Bu hipotez ile uyumlu olarak mitokondri potansiyelinin akut oksijen süpürülmesine yanıtı 48 saat hipoksik hücrelerde %30 oranında daha yavaşta (Şekil 1c). Bu durum, normoksik kontrollerine göre, 48 saatlik hipoksik hücrelerde elektron transport zincirindeki akımın kalıcı olarak yavaşladığını düşündürmektedir. Bu etki daha önceki çalışmalarda bildirilen iskemi reperfüzyon hasarındaki fonksiyonu bozulan mitokondriyal kompleksler ile ilgili olabilir (21,22). 48 saat hipoksik ve normoksik kontrol hücrelerdeki kararlı durum mitokondriyal membran potansiyelindeki benzerlik, azalan mitokondriyal elektron transportuna (membran potansiyelinde az polarizasyon) karşılık azalan ATP üretimi (membran potansiyelinde az depolarizasyon) arasındaki rastgele bir denge yüzünden gerçekleşmiş olabilir. Dolayısı ile, bulgularımız uzun dönem hipokside sonra elektron transport zinciri akımında hif aracılı ve kalıcı bir disfonksiyon olasılığını işaret etmektedir.

Deneylerimizde, normoksik kontrol ve 48 saat hipoksi gruplarının bazal ROS miktarları karşılaştırılmasında ratiometrik

olmayan (non-ratiometrik) ROS boyası kullanılmıştır. Non-ratiometrik boya kullanıldığında gruplar arası farklar, hücrelerden boya kaybı gibi sebeplere bağlı olabileceğinden kıyaslama yapmak oldukça zordur. Ancak, deney grupları arasındaki bazal ROS sinyali ve H_2O_2 'ye olan yanıtlarının birbirine zıt olması (toplu sonuçlar için bkz. Tablo 1), sonuçlar değerlendirilirken ROS boyasının bu dezavantajını büyük ölçüde ortadan kaldırmaktadır. Normoksik grupta gözlenen H_2O_2 yanıtının hipokside olmaması, hipoksi grubuna özgü boya kaybını düşündürürken aynı zamanda hipoksi grubunda bazal ROS sinyalinin normoksi grubuna göre yüksek olması bu olasılığı azaltmaktadır. Dolayısı ile, hipoksi ve/veya reoksijenasyon sırasında üretilen ROS'nin CM-DCFDA boyasında maksimum floresan sinyali (doğunluk) oluşturduğunu ve üzerine daha fazla H_2O_2 yanıtının alınmadığını düşündürmektedir. Tüm bu sonuçlar, 48 saat hipoksi sonrası kontrole göre bazal ROS sinyalindeki artıştan (Şekil 3a, b) mitokondrinin sorumlu olabileceğini işaret eder. Ancak, hücre sitoplazmasında mitokondri dışında da ROS oluşturabilecek bölgeler (plazma membranında NADPH oksidaz veya sitoplazmada bulunan ksantin oksidaz ya da lizozom, endoplazmik retikulum gibi organeller) bulunmaktadır (23). HL-1 hücrelerinde uzun süreli hipoksi ile indüklenen ROS artışında mitokondri dışındaki kaynakların da etkisi olabilir.

Tablo 1: Elde edilen bulguların toplu halde gösterimi

Ölçüm	Bazal		Uygulama	
	48 saat normoksi (Kontrol)	48 saat hipoksi	48 saat normoksi (Kontrol)	48 saat hipoksi
Reaktif oksijen türevleri (ROS)	Kontrol seviye	Kontrolle göre ~3 kat artış	H_2O_2 'ye yanıt var	H_2O_2 'ye yanıt yok
Mitokondri potansiyeli	Kontrol seviye	Kontrolle aynı	Sodyum ditionit'e ψ depolarizasyon yanıtı	Sodyum ditionit ile kontrole yakın ψ depolarizasyon yanıtı

Sonuç

Kardiyak HL-1 hücrelerinde uzun süreli hipoksi, mitokondrinin oksijenli solunum kapasitesini değiştirmemekte ancak oksidatif fosforilasyon eşleşmesini bozduğu için kalıcı disfonksiyona sebep olmaktadır. Hipokside bozulan oksidatif fosforilasyon eşleşmesinin mitokondriyal ROS üretimine kayma olasılığı (akut anoksidedeki depolarizasyon yanıtının normoksik kontrollere göre yavaş olması, Şekil 1c) hücre sitoplazmasındaki bazal ROS miktarında artışın ana kaynağı olabilir. Bu çalışma ile ilk defa, kardiyak hücrelerde uzun süreli hipoksi ile indüklenen hücre içi ROS artışından mitokondrinin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. İzole memeli kardiyomiyosit primer hücre kültürü

uzun sürede hücre canlılığı gibi problemler ortaya çıkartmaktadır. Bu sebeple, kardiyak HL-1 hücreleri kalpte uzun süreli hipoksinin etkisini araştırmak için iyi bir modeldir. Hipoksik ROS oluşumuna yol açan mekanizmaların ve ROS sinyalinin efektör alt yollarının aydınlatılması, kardiyak hücrelerin hipoksiye olan yanıtlarının anlaşılmasında ve dolayısı ile kardiyak iskemi/reperfüzyon veya ateroskleroz gibi patofizyolojilere karşı tedavi stratejilerinin oluşturulmasında kritik önem taşımaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.Ş., H.B.K., **Dizayn:** G.Ş., H.B.K., **Veri Toplama veya İşleme:** G.Ş., H.B.K., **Analiz veya Yorumlama:** G.Ş., H.B.K., **Literatür Arama:** G.Ş., H.B.K., **Yazan:** G.Ş., H.B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu proje Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (H.B. Kandilci, 17B0230001) tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Liu B, Tewari AK, Zhang L, et al. Proteomic analysis of protein tyrosine nitration after ischemic reperfusion injury: mitochondria as the major target. *Biochim Biophys Acta* 2009;1794:476-485.
- Solaini G, Harris DA. Biochemical dysfunction in heart mitochondria exposed to ischemia and reperfusion. *Biochem J*. 2005;390:377-394.
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O2 homeostasis. *Curr Opin Genet Dev*. 1998;8:588-594.
- Semenza GL, Roth PH, Fang HM, et al. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 1994;269:23757-23763.
- Semenza GL, Jiang BH, Leung SW, et al. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 1996;271:32529-32537.
- Ebert BL, Firth JD, Ratcliffe PJ. Hypoxia and mitochondrial inhibitors regulate expression of glucose transporter-1 via distinct cis-acting sequences. *J Biol Chem* 1995;270:29083-29089.
- Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol* 2003;552:335-344.
- Papandreou I, Cairns RA, Fontana L, et al. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab*. 2006;3:187-197.
- Chandel NS, McClintock DS, Feliciano CE, et al. Reactive oxygen species generated at mitochondrial Complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1 α during hypoxia: a mechanism of O2 sensing. *J Biol Chem*. 2000;275:25130-25138.
- Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E, et al. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95:11715-11720.
- Baracca A, Chiaradonna F, Sgarbi G, et al. Mitochondrial Complex I decrease is responsible for bioenergetic dysfunction in K-ras transformed cells. *Biochim Biophys Acta* 2010;1797:314-323.

12. Şimşek G, Vaughan-Jones RD, Swietach P, et al. Recovery from hypoxia-induced internalization of cardiac Na⁺/H⁺ exchanger 1 requires an adequate intracellular store of anti-oxidants. *J Cell Physiol* 2018.
13. Claycomb WC, Lanson NA, Stallworth BS, et al. HL-1 cells: A cardiac muscle cell line that contracts and retains phenotypic characteristics of the adult cardiomyocyte. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:2979-2984.
14. Jezek P, Plecítá-Hlavatá L. Mitochondrial reticulum network dynamics in relation to oxidative stress, redox regulation, and hypoxia. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41:1790-1804.
15. Skarka L, Ostadal B. Mitochondrial membrane potential in cardiac myocytes. *Physiol Res* 2002;51:425-434.
16. Halestrap AP, Pasdois P. The role of the mitochondrial permeability transition pore in heart disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1787:1402-1415.
17. Sridharan V, Guichard J, Li CY, et al. O₂-sensing signal cascade: clamping of O₂ respiration, reduced ATP utilization, and inducible fumarate respiration. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295:C29-37.
18. Ganitkevich V, Reil S, Schwethelm B, et al. Dynamic Responses of Single Cardiomyocytes to Graded Ischemia Studied by Oxygen Clamp in On-Chip Picochambers. *Circ Res*. 2006;99:165-171.
19. Chen Q, Moghaddas S, Hoppel CL, et al. Reversible blockade of electron transport during ischemia protects mitochondria and decreases myocardial injury following reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319:1405-1412.
20. Chen CH, Budas GR, Churchill EN, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart. *Science*. 2008;321:1493-1495.
21. Lesnefsky EJ, Gudzi TI, Migita CT, et al. Ischemic injury to mitochondrial electron transport in the aging heart: damage to the iron-sulfur protein subunit of electron transport complex III. *Arch Biochem Biophys* 2001;385:117-128.
22. Lesnefsky EJ, Slabe TJ, Stoll MS, et al. Myocardial ischemia selectively depletes cardiolipin in rabbit heart subsarcolemmal mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H2770-2778.
23. Görlach A, Dimova EY, Petry A, et al. Reactive oxygen species, nutrition, hypoxia and diseases: Problems solved? *Redox Biology*. 2015;6:372-385.

DOI: 10.4274/atfm.39974

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):145-151

Aile Sağlığı Merkezlerinde Yetişkinlere Yönelik Düzenlenen Sağlık Eğitimleri Üzerine Nitel Bir Çalışma

A Qualitative Study on Organized Health Trainings for Adults at Family Health Centers

Şengül Erden¹, Ahmet Yıldız²¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye²Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi, Hayat Boyu Öğrenme ve Yetişkin Eğitimi Bölümü, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Araştırmada aile sağlığı merkezlerinde yetişkinlere yönelik düzenlenen sağlık eğitimlerinin mevcut durumunun, bu eğitimleri düzenleyen sağlık çalışanlarının görüş ve deneyimlerine dayalı olarak ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın çalışma grubunu, Ankara ili Mamak ve Çankaya ilçelerinde bulunan aile sağlığı merkezlerinde çalışan, altı aile hekimi ve sekiz aile sağlığı elemanı oluşturmaktadır. Araştırmada verilerin toplanması amacıyla yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılmıştır. Formun birinci bölümünde araştırmaya katılanların sosyo-demografik özelliklerini içeren sorular, ikinci bölümünde ise düzenledikleri sağlık eğitimlerine ilişkin sorular bulunmaktadır. Tüm görüşmeler katılımcılarla yüz yüze yapılmıştır. Elde edilen veriler içerik analizi yöntemiyle çözümlenmiştir.

Bulgular: Araştırmaya katılan sağlık çalışanlarının, sağlık eğitimi veya yetişkin eğitimi hakkında düzenli bir eğitim almadıkları ve eğitimleri planlama, düzenleme ve değerlendirme aşamalarında herhangi bir pedagojik-androgojik yöntem kullanmadıkları saptanmıştır. Sağlık çalışanları, eğitim verirken genellikle mesleki deneyimlerinden faydalandıklarını, başvuran kişinin eğitim taleplerini ve gelişimsel dönemlerini dikkate aldıklarını belirtmişlerdir.

Sonuç: Aile sağlığı merkezlerinde düzenlenen eğitimlerin büyük bir kısmı amacına ulaşmamaktadır. Sağlık çalışanlarına, eğitimleri nasıl düzenleyecekleri konusunda, eğitici eğitimleri verildiği takdirde eğitimlerin başarı şansı artacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sağlık Eğitimi, Halk Sağlığı, Yetişkin Eğitimi, Aile Sağlığı Merkezi, Nitel Araştırma

Abstract

Objectives: The aim of this study is to reveal the current situation of health education held for adults in family health centers based on the opinions and experiences of health professionals who have been arranging these trainings.

Materials and Methods: The research group on this study consists of six family practitioners and eight staffs of family health who work in family health care centers which are located in Mamak and Çankaya districts in Ankara. In order to collect data, a semi-structured interview form was used. In the first part of the form, there are questions that reveal the socio-demographic characteristics of the participants of the study; the second part includes questions concerning the health trainings they have arranged. All interviews were made face to face. The data was analyzed by content analysis method.

Results: It was found out that health professionals participating in the survey were not regularly trained about health education or adult education and that they have not used any pedagogical andrographic methods during the planning, organizing and evaluation stages of their training. Health professionals indicated that they usually take the advantage of their occupational experiences and consider the applicants' educational expectations and their developmental phases during the trainings.

Conclusion: A majority of the trainings taking part in family health care centers do not reach its purpose. Trainings will be more likely to succeed if health professionals are trained in how to arrange their trainings.

Key Words: Health Education, Public Health, Adult, Education, Family Health Center, Qualitative Research

*Bu makale, 2016 yılında Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Yaşam Boyu Öğrenme ve Yetişkin Eğitimi Anabilim Dalı'nda tamamlanan "Aile Sağlığı Merkezlerinde Düzenlenen Sağlık Eğitimlerinin Sağlık Çalışanlarının Görüş ve Deneyimlerine Dayalı Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı yüksek lisans tez çalışmasından üretilmiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hem. Şengül Erden,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 725 41 59 E-posta: sengulerden@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7165-8980

Geliş Tarihi/Received: 22.01.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 07.11.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre sağlık, sadece hasta olmama hali değil; aynı zamanda fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan iyi olma halidir (1). Bu "iyi olma halini" kurumsal olarak sağlamak üzere geliştirilen sağlık hizmetleri de genel olarak; koruyucu, tedavi edici ve rehabilite edici sağlık hizmetleri olarak üçe ayrılmaktadır. Sağlık hizmetlerinde birincil amaç sağlığı korumak, ikincil amaç erken tanı ve tedaviyi sağlamak, üçüncül amaç ise rehabilitasyondur (2). Başta koruyucu sağlık hizmetleri olmak üzere her üç sağlık hizmetinin yerine getirilmesinde sağlık eğitiminin kritik önemi söz konusudur. Nitekim DSÖ'nün tanımı sağlık eğitiminin bu önemini net bir biçimde göstermektedir: "Sağlık eğitimi, kişilere sağlıklı yaşam için alınması gereken önlemleri benimsetmeye ve uygulamaya inandırmak; kendilerine sunulan sağlık hizmetlerini doğru olarak kullanmaya alıştırmak; sağlık durumlarını ve çevrelerini iyileştirmek amacıyla, birey olarak ya da topluca karar aldırmaaktır." Bu tanımdan anlaşılacağı üzere, etkili işleyen bir sağlık eğitimi sistemi, toplumun sağlık seviyesini yükseltmenin ön şartıdır. Sağlık eğitimiyle amaçlanan, sağlık eğitimi yoluyla bireylerde sağlık bilinci oluşturmak ve bireylerin sağlığa yönelik olumsuz tutum ve davranışlarının, olumlu tutum ve davranışlarla yer değiştirmesini sağlamaktır (3).

Ülkemizde sağlık eğitimi uzun bir geçmişe sahiptir. Sağlık eğitiminin kurumsallaşması için, 1930 yılında çıkarılan 1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanunu ile Sağlık Bakanlığı, sağlıkla ilgili yayın ve sağlık eğitimi yapmakla yükümlü kılınmış, bu hizmetlerin neleri kapsadığı da aynı kanunun ilgili maddelerince açıklanmıştır (4). Ayrıca 1961 yılında "224 Sayılı Sağlık Hizmetlerinin Sosyalleştirilmesi Kanununun" yürürlüğe girmesiyle birlikte temel sağlık hizmetleri, bulaşıcı hastalıklardan korunma ve tedavi hizmetlerinin yanı sıra ana-çocuk sağlığı, aile planlaması, çevre sağlığı hizmetlerini de veren çok amaçlı sağlık ocakları ülkenin en uzak köşelerine kadar götürülmeye çalışılmıştır (5,6). Aynı kanunla sağlık eğitimi birinci basamakta sunulması gereken sağlık hizmetlerinden biri olarak görülmüş, 154 sayılı yönerge ile tüm sağlık ocağı çalışanları bu konuda görevlendirilmiştir (7). Sağlık eğitimi ile ilgili önemli bir gelişme de Alma Ata Konferansı'dır. 1978 yılında uluslararası katılımı gerçekleştirilen Alma Ata Konferansı'nda ülkelerin sağlık politikalarında sağlık eğitimi hizmetlerine önem vermesi gereği üzerinde durulmuş, birinci basamak sağlık hizmeti veren merkezler sağlık eğitimi alanında sorumlu görülmüştür (8). Halk sağlığı açısından önemli bir konferans olan Alma Ata Konferansı, 2018 yılında çeşitli aktivitelerle de anılmıştır.

Ülkemizde, sağlık eğitimlerinin sunumu konusunda, 1963 yılından itibaren sağlık ocaklarına önemli görevler düşmüştür. 2003 yılına gelindiğinde ise Türkiye'de sağlık hizmetlerinde yaşanan sorunlara çözüm bulmak ve daha etkili sağlık hizmetinin sunulması hedefiyle "Sağlıkta Dönüşüm Projesi" uygulamaya konulmuştur. Projenin uygulanmasıyla birlikte "Sağlık Ocağı

Sistemi" yerine "Aile Hekimliği Sistemi" getirilmiş ve daha önce sağlık ocaklarında halka yönelik verilen sağlık eğitimleri "Aile Sağlığı Merkezlerinde" (ASM) verilmeye başlanmıştır (9). Bu merkezlerin yaygınlığına karşın sağlık eğitimlerinin etkililiği konusunda sorunlar bulunmaktadır. Nitekim Tel ve Akdemir (10) tarafından yapılan bir çalışmada, hastaların önemli bir kısmının daha önceden hastalıkları ile ilgili planlı ve sistematik bir eğitim almadıklarını saptanmıştır Tel ve Akdemir. Bu bağlamda bu çalışmada sağlık çalışanlarının görüş ve deneyimlerine dayalı olarak ASM'lerde yetişkinlere yönelik düzenlenen sağlık eğitimlerinin mevcut durumunun ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Türü

Araştırma, amacı bakımından tarama modelindedir. Araştırmada veri toplamak amacıyla nitel araştırma yaklaşımı kullanılmıştır. Nitel araştırmada veriler genellikle görüşmelerden, alandaki gözlemlerden ve belgelerden elde edilmektedir (11). Çalışmada, derinlemesine açıklama yapmayı sağladığı için görüşme yöntemi kullanılmıştır.

Araştırmanın yapılabilmesi için Ankara Üniversitesi'nden gerekli etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca araştırmaya katılanlardan yazılı olarak bilgilendirilmiş onam alınmış ve çalışma süresince Helsinki Bildirgesine uygun davranılmıştır.

Çalışma Grubu

Çalışma grubunun seçiminde, çalışmanın amacına bağlı olarak, amaçlı örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Çalışma grubu oluşturulurken değişik sosyo-kültürel ve ekonomik gruplarla çalışmaları nedeniyle Ankara ilinin Mamak ve Çankaya ilçelerindeki ASM'lerde görevli olan sağlık personeline yoğunlaşılmıştır. Görüşmeler altı aile hekimi (AH), dört hemşire, üç ebe, bir sağlık memuru olmak üzere 14 kişi ile gerçekleştirilmiştir. AHS içerisinde hekim dışı sağlık çalışanları aile sağlığı elemanı (ASE) olarak tek bir grupta toplanmıştır. Bu nedenle araştırmada hekim dışı sağlık çalışanları ASE olarak nitelendirilmiştir.

Araştırmada yer alan sağlık çalışanlarının dokuzu kadın, beşi erkek olup 34-52 yaş aralığındadırlar. Eğitim düzeyi açısından değerlendirildiğinde; sağlık çalışanlarından biri lise, dördü ön lisans, üçü üniversite ve altısı tıp fakültesi mezunudur. On bir sağlık çalışanı AHS uygulanmaya başladığından bu yana sistemde yer almaktadır (Tablo 1).

Veri Toplama Aracı ve Verilerin Toplanması

Veri toplama aracı olarak yarı yapılandırılmış görüşme formu hazırlanmıştır. Formun ilk bölümünde sağlık çalışanlarının yaş, cinsiyet, eğitim gibi sosyo-demografik özelliklerini içeren sorular, ikinci bölümde, sağlık çalışanlarının düzenledikleri sağlık eğitimlerine yönelik görüş ve deneyimlerini paylaşabilecekleri

Tablo 1: Sağlık çalışanlarının kişisel ve mesleki özellikleri n=14

Özellikler	AH	ASE
Yaş	26-35	- 1
	36-45	- 6
	46-55	6 1
Medeni durum	Evli	4 8
	Bekar	2 -
Cinsiyet	Kadın	2 7
	Erkek	4 1
Eğitim durumu	Lise	- 1
	Ön lisans	- 4
	Lisans	- 3
	Tıp fakültesi	6 -
Meslekte çalışma süresi (yıl)	6-10	- 3
	11-15	- 2
	16-20	- 1
	21-25	4 1
	26 ve üzeri	2 1
	2-3	1 -
ASM'de çalışma süresi (yıl)	4-5	1 1
	6	4 7

AH: Aile hekimi, ASE: Aile sağlığı elemanı, ASM: Aile sağlık merkezi

aşağıdaki gibi sorular bulunmaktadır:

- Daha çok hangi konularda eğitim veriyorsunuz?
- Eğitim ihtiyaçlarını neye göre belirliyorsunuz?
- Eğitimde materyal ve yöntem seçiminiz hakkında bilgi verirmisiniz?
- Sağlık eğitimlerinde yetişkin eğitimi ilkelerini uygulama durumunuz nedir?
- Bu eğitimlerin etkililiği hakkında ne düşünüyorsunuz?
- Eğitim hedeflerinize ulaşamıyorsanız bunun sebepleri neler olabilir? Çözüm olarak ne öneriyorsunuz?

Görüşmeler, hafta içi ilgili merkezlere hasta başvurularının yoğun olduğu göz önünde bulundurularak daha sakin oldukları düşünülen nöbet günlerinde tüm katılımcılarla yüz yüze yapılmıştır. Görüşmeden önce katılımcılara çalışmanın amacı açıklanmış, çalışmaya katılımın gönüllülük esasına dayandığı ve isimlerinin açıklanmayacağına yönelik bilgi verilmiştir. Görüşmeler sırasında ise araştırmaya katılanların fikirlerine müdahale edilmemiş, yanıtların amaçtan sapmamasına ve detaylı olmasına dikkat edilmiştir. Veri kaybına engel olmak amacıyla sağlık çalışanlarının izni alınarak görüşmelerde ses kaydı yapılmıştır. Ancak iki katılımcı ses kaydı yapılmasını kabul etmediği için bu kişilerle yapılan görüşmeler not edilerek kayıt altına alınmıştır. Görüşmeler ortalama 60 dakika sürmüştür.

Verilerin Analizi

Görüşme tekniği ile elde edilen nitel veriler içerik analizine tabi tutulmuştur. Bu amaçla öncelikle sesli olarak kaydedilen veriler ve alınan notlar bilgisayar ortamına aktararak yazılı veri seti haline dönüştürülmüştür. Veri analizinin güvenilirliğini sağlamak için veriler araştırmacılar tarafından yazılı hale getirilmiştir. Görüşmeler yazılı hale getirilirken çalışma grubundaki kişilerin bilgilerinin gizli kalması amacıyla her bir görüşmeciye bir kod (AH'ler için AH 1, AH 2, AH 6 ve ASE' ler için ASE 1, ASE 2, ASE 8) verilmiştir.

Görüşmelerden sağlanan saha verileri "sağlık eğitimlerinde ihtiyaç saptama", "eğitimlerde kullanılan öğretim yöntemleri ve eğitsel ortam" ile "eğitsel değerlendirme süreci ve eğitimleri olumsuz etkileyen faktörler" başlıkları altında betimsel olarak analiz edilmiştir. Bu doğrultuda görüşme kayıtları ve saha notları içerik analizine tabi tutulmuş ve araştırma soruları çerçevesinde veriler kodlanmıştır. Uygulamada karşılaşılan sorunlar sağlık çalışanlarının gözünden değerlendirilmiş, eğitimlerin farklı yönleri (öğretim ve öğrenme ortamları, değerlendirme; deneyim) ele alınmıştır. Bu yolla sağlık eğitimlerini kuşatan koşulların ve sağlık çalışanlarının deneyimlerinin bütünsel bir analizine ulaşmak hedeflenmiştir.

Bulgular

Bu başlık altında sağlık çalışanlarının düzenledikleri sağlık eğitimleriyle ilgili olarak görüş ve deneyimleri ele alınmıştır. Görüşmelerdeki vurgular üç temel başlıkta odaklanmıştır: a) sağlık eğitimlerinde ihtiyaç saptama b) eğitimlerde kullanılan yöntem ve eğitsel ortam, c) eğitsel değerlendirme süreçleri ve eğitimleri olumsuz etkileyen faktörler.

Sağlık Eğitimlerinde İhtiyaç Saptama

Araştırmada yer alan sağlık çalışanları, mezuniyet öncesi ve sonrasında sağlık eğitimi ile ilgili herhangi bir eğitim almadıklarını belirtmişlerdir. Bu nedenle sağlık çalışanları, hastaların ya da yakınlarının eğitim ihtiyaçlarını belirlerken kendi mesleki deneyimlerini önemli bir öğrenme kaynağı olarak kullanmaktadırlar. 'Deneyim bilgisi' olarak adlandırabileceğimiz bu bilgi kaynağı, bir yönüyle "deneme-yanılma", bir yönüyle de "mesleki pratiğin doğal öğretimi" yolu ile gelişmektedir. Bu anlamda çoğunlukla sistemli değildir:

Öyle bilinçli bir yöntem kullanmıyorum. Deneyim kazandıkça, konuşmalardan, şikayetlerinden, yaşam tarzından, ilaç kullanım şekline ve tanıdıkça hastayı neleri öğrenmeye gereksinimi olduğunu hissediyorsunuz (AH 3, kadın-50 yaş).

Görüşme yapılan AH'ler ve ASE'ler, çoğunlukla eğitim ihtiyaçlarını net olarak saptayamadıklarını, bazı önemli konuları atlayabildiklerini ya da hasta gittikten sonra fark edebildiklerini ifade etmişlerdir. Bu duruma sebep olarak; ihtiyaç saptama

konusunda bilgiye sahip olmama, zaman kısıtlılığı, başvuru sayısının fazla olması, gergin ortamda çalışma gibi faktörleri göstermişlerdir.

Eğitimlerde Kullanılan Öğretim Yöntemleri ve Eğitsel Ortam

Araştırma kapsamında görüşülen sağlık çalışanlarının tamamı öğretim yöntemi ve eğitsel ortamı hazırlama konusunda eksiklik hissettiklerini ifade etmişlerdir. Öğretim yöntemleri açısından daha çok anlatım ve soru cevap tekniğini tercih eden sağlık çalışanları, daha az olmakla birlikte demonstrasyon (gösteri yöntemi) yöntemini kullanmaktadırlar. Çalışanlar materyal olarak ise, sadece Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanmış eğitim broşürlerinden yararlandıklarını belirtmişlerdir.

Öte yandan sağlık çalışanları özellikle öğretim yöntemleri açısından, sistematik olmasa da kendi mesleki deneyimlerini önemli bir pedagojik/androgjik bir kaynak olarak kullanarak kimi başarılı taktikler de geliştirebilmişlerdir. Deneyim yoluyla edinilen bu taktikler daha çok etkili iletişimi sağlamaya dönüktür:

Kişiyi ilk etapta kırmamaya dikkat ediyorum. Etkin eğitim olmasına dikkat ediyorum. Yüz yüze karşılıklı, aynı seviyede olmaya, gizlilik, sır saklama, kapının kapalı olmasına dikkat ediyorum (ASE 1, kadın-41 yaş).

Eğitim verirken sakın ve yüz yüze olacak şekilde veriyorum. Mesela aşı odasını kilitliyorum (ASE 2, kadın-39 yaş).

Görüldüğü üzere sağlık çalışanları eğitimlerde hedef grubun özelliklerini dikkate almanın, eğitimlerin karşındaki kişilere ulaşmasını sağlanması açısından önemli olduğunun farkındadır ve buna uygun girişimlerde bulunmaktadır. Nitekim eğitim süreçleri açısından araştırmada en fazla vurgulanan hususların başında dilin anlaşılır ve sade kullanımı gelmiştir:

Eğitim verirken dilin açık olmasına, yalın olmasına, tıbbi terim kullanmamaya, daha yalın ve kısa kelimelerle anlaşılır olmasına dikkat ediyoruz (AH 4, erkek-50 yaş).

Eğitim verirken, hastanın ihtiyacına göre, anlayabileceği bir dilde, genel tıbbi çerçevelerde vermeye dikkat ediyorum. Bilgilerin doğru ve güncel olmasına dikkat ediyorum (AH 5, erkek-49 yaş).

Eğitim verirken onun anlayabileceği şekilde veriyorum (ASE 2, kadın-39 yaş).

Eğitimlerin nasıl verileceği konusunda bir eğitim almadım. Uyguladığımız ilke; karşımızdakinin anlayabileceği seviyede anlatma. Onun dışında bir bilgimiz de ilkemiz de yok... (AH 3, kadın-50 yaş).

Araştırmaya katılan ASE'ler eğitimlerde kişisel mahremiyetin, uygun aydınlatma ve fiziksel şartların sağlandığı eğitim ortamlarının gerektiğini ancak ASM'lerde eğitimler için özel oda bulunmadığını, hatta birkaç ASE'nin aynı odayı kullandığını,

bu durumun da eğitimler sırasında güçlük yaşanmasına neden olduğunu ifade etmişlerdir:

...Eğitim yarıda kesiliyor.... Anne gelmiş bir haftalık, biz daha önce nasıl emzirmesi gerektiğini anlatmışız ama bak soruyoruz, sorguluyoruz, sorun yaşadığını söylüyor. Onu yeniden eğitmek zorunda kalıyoruz. Ona o durumu izah ederken kapıdan hemşire hanım sıra bizde biz bekliyoruz, hemşire hanım iğnem var, hemşire hanım ocakta yemeğim var diyen bile oluyor. Öyle olunca da sıkıntılar oluyor. Bazen kısıtlı zamanlarda, zamansızlık sorun oluyor (ASE 4, kadın-34 yaş).

Yukarıda sayılan nedenlerden dolayı ASE'ler, ASM'lerin fiziksel özellikleri dikkate alındığında daha büyük ASM'lere ihtiyaç duyulduğunu ve ASM'lerde eğitimler için ayrı odaların bulunması gerektiğini belirtmişlerdir.

Eğitsel Değerlendirme Süreci ve Eğitimleri Olumsuz Etkileyen Faktörler

Araştırmaya katılan sağlık çalışanları, kendi verdikleri eğitimleri değerlendirirken sıklıkla serbest gözlem, soru-yanıt, deneyim alma gibi pratik temelli teknikler geliştirip kullandıklarını belirtmişlerdir. Çalışanlar eğitimleri, genellikle eğitim verdikleri kişilerin bir sonraki gelişlerinde, kişilere önerdikleri tedaviyi uygulayıp uygulamadıklarını sorarak ya da eğitim verdikleri kişilerde davranış değişikliğinin oluşup oluşmadığına bakarak değerlendirdiklerini belirtmişlerdir. Düzenledikleri sağlık eğitiminin amacına ulaşıp ulaşmadığı sorusuna, bir AH ve iki ASE olumlu cevap vermiş ve eğitimlerin amacına ulaşmasında hep aynı kişilere hizmet vermelerinin etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Öte yandan sağlık çalışanları, eğitimleri olumsuz etkileyen birtakım faktörler bulunduğunu belirtmişlerdir. Bunlar: 1) hizmet verdikleri kişilerin eğitim seviyesinin düşük olması ve yoksulluk, 2) medyanın halkı sağlık konusunda yanlış yönlendirmesi, 3) çevrenin olumsuz etkisi ve 4) toplumsal cinsiyetle ilişkili faktörlerdir. Araştırmaya katılan sağlık çalışanlarına göre eğitimleri olumsuz olarak etkileyen en önemli faktör, hizmet sundukları kişilerin eğitim seviyesinin düşük olmasıdır: Eğitimsizlik bizi olumsuz etkileyen bir faktör. 20'li 30'lu yaşlarda okuma yazma bilmeyenler var. Bir de ekonomik sıkıntılar eklenince bazı şeyleri istediğiniz kadar söyleyin, çaresiz kalıyorsunuz. Diyorsun ekmeğe yeme hamur işi yeme yok yani meyve, sebze, et alabilecek durumu yok. Mecburen çorbanın içine ekmeğe doğrayacak. Çaresiz kalıyorsunuz o zaman, yapacak bir şey olmuyor (AH 1, kadın-51 yaş).

AH 1 genellikle düşük eğitim seviyesinin beraberinde düşük sosyo-ekonomik düzeyi getirdiğini, bu durumda kişiler eğitilse bile maddi yetersizliklerden dolayı aldıkları sağlık eğitimlerini günlük yaşam aktivitelerine uygulamakta sorun yaşadıklarını vurgulamıştır.

Bunun dışında sağlık çalışanları, sağlık eğitimlerinde medyanın etkili bir faktör olduğunu da ifade etmişlerdir:

Medya etkili bir faktör. Mesela televizyondan duyuyor, aşığı ret etmek istiyorum diyor. Neden diyorsun. Sansasyon olmuş, sadece bu kadar, nedenini bilmiyor. Şimdi başlıyorsun anlatmaya... Bilimsel bazı şeyleri de söylüyorum. Medya üstüne düşen sorumlulukları yerine getirmeli (ASE 6, kadın-40 yaş).

Eğitim hedeflerine ulaşamamada etkili diğer bir faktör olarak medya kanalıyla halkın sağlık konusunda yanlış yönlendirmesini gösteren sağlık çalışanları, medyanın halkı sağlık konusunda doğru yönlendirmesini, devletin de medyaya gerekli müdahalelerde bulunması gerektiğini söylemişlerdir.

Araştırmaya katılan AH'ler, özellikle ilaç kullanma konusunda, çevrenin olumsuz etkisi üzerinde durmuşlardır:

Kadın tansiyon ilacını komşudan alır mı? Bu bana iyi geldi sen kullan diyor. Allah korusun beyin kanaması geçirir (AH 4, erkek-50 yaş).

Gereksiz ilaç kullanımı. Bu konuda biz de eğitim veremiyoruz. Komşularından, arkadaşlarından, internetten duydukları ilaçları kullanıyorlar. O nedenle sıkıntı var. Ben öyle hastalar gördüm ki bir tabakta değişik ağrı kesicileri misafirlerine ikram ediyorlar. Bu örnekleri çoğaltılabiliriz, o kadar çok tehlikeli ilaçları ikram ediyorlar ki diğer tarafta bu ilaçları o kadar güvenle alıyor ki. Komşunun statüsü sertifikası yok (AH 2, erkek-52 yaş).

Yukarıda anlatılarda görüldüğü üzere, reçetesiz ilaç kullanımının yaygın olması, AH'lerin ilaç eğitimleri konusunda kendilerini sorgulamalarına neden olmaktadır.

Sağlık çalışanları, katı toplumsal cinsiyet rollerinin de sağlık eğitimlerini olumsuz etkileyen önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir.

Karşı taraf bazen huzursuz olabiliyor. Özellikle anneler her zaman huzursuz. Aşı yapmışsın bebeği ağlatmışsın ya da evde sıkıntı yaşıyor. Yeni doğum yapmış loğusa için kanaması var, ağrısı var ya da loğusa olduğu için evde başkaları var. Anneydi, kayıvalıydı. Zaten ilk iki ay çok huzursuz oluyorlar. Hem de evde olan kalabalıktan hem de yeni gelen bebekten kaynaklı. Dinlemek istemediği anlar, bir an önce gideyim dedikleri anlar oluyor (ASE 4, kadın-34 yaş).

Bir de özgüven eksikliği olduğunu düşünüyorum. Yani gittikçe özgüven eksikliğinin daha da arttığını düşünüyorum. Yani bu konuda biraz daha onları motive edecek, kendilerini çok geri çekecek değil de adım olarak öne atacak şeylerle birey olarak kendilerini kabul etmeliler. Bir şey söylüyorsunuz kocasına bakıyor. Kayıvalide varsa kayıvalideye bakıyor. Bana direk cevap vermeye korkuyor (ASE 5, kadın-38 yaş).

Yukarıdaki ifadelerden, aile içi sorumluluklarının fazla olması, geleneksel aile kalıplarının devam ediyor olması, aile içinde söz sahibi olmaması, özgüven eksikliği, ekonomik özgürlüklerinin olmaması gibi nedenlerin, kadınlara verilen eğitimlerin özellikle de aile planlaması eğitimlerinin istenilen amaçlara ulaşmasını olumsuz etkilediği anlaşılmaktadır.

Tartışma

Görüşmelerde dikkat çeken ilk şey, "sağlık eğitimi" ifadesine yüklenilen anlamdır. Araştırmada yer alan AH'ler ve ASE'ler, sağlık eğitimiyle; belirli bir gruba, sınıf ortamında verilen sistematik eğitimlerden ziyade hastalara, bireysel olarak verdikleri kısa bilgilendirmeleri kastetmektedirler. Başka bir ifade ile sağlık eğitimleri ayrıntıları önceden planlanmış eğitimler olmayıp, genellikle başka bir nedenle ASM'ye başvuran kişilere, çoğu zaman sağlık çalışanları tarafından tespit edilen sağlık eğitim ihtiyaçlarına göre yapılandırılan ve daha çok bilgilendirmeye yönelik faaliyetlerdir.

Araştırmada sağlık çalışanlarının, sağlık eğitimlerinde ihtiyaç saptama, eğitimleri planlama, eğitimlerde yöntem ve materyal kullanma ve eğitsel değerlendirme süreçlerinde sistematik bir yöntem izlemedikleri ve herhangi bir pedagojik ya da androgojik yöntem kullanmadıkları saptanmıştır. Hem AH'ler hem de ASE'ler, eğitimlerde genellikle mesleki deneyimlerinden yararlandıklarını ve başvuran kişinin gelişimsel dönemlerini ve eğitim taleplerini göz önünde bulundurduklarını ifade etmişlerdir. Oysa işlevsel bir eğitim programı için sırasıyla (1) ihtiyaçlar sistematik belirlenmeli, (2) bu ihtiyaçlara dayalı olarak eğitim programının amaçları geliştirilmeli, (3) öğrenmenin nasıl gerçekleşeceği (zaman, yer, içerik, eğitimde kullanılacak materyal ve yöntem vb.) planlanmalı ve eğitimler, bu doğrultuda şekillendirilmelidir (12).

Bilindiği gibi sağlık eğitimi faaliyetleri genellikle yetişkinlere yönelik olarak düzenlenmesi sebebiyle Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Örgütü'ne göre yetişkin eğitimi programlarının içinde yer almaktadır (13). Yetişkin eğitiminde özellikle de yetişkinlere yönelik sağlık eğitimlerinde ihtiyaç saptama önemli bir aşamayı oluşturur. Çünkü ihtiyaç saptama çalışmaları sonucu elde edilen veriler, eğitim hedeflerinin oluşmasında yol göstericidir (14). Bu anlamda sağlık eğitimlerinin istenilen amaçlara ulaşması için yetişkinlerin gerçek eğitim ihtiyaçlarının belirlenerek program planlama süreçlerine yansıtılması gerekmektedir. Dahası eğitimi alacak kişiye hangi konuda eğitim verileceği ve neden bu eğitimi alması gerektiği de açıkça anlatılmalıdır. Zira yetişkinin eğitim güdüsü onun hissedilmiş ihtiyaçlarına bağlı olmakta, kişi ihtiyaç duymadığı eğitimi almak istememektedir.

İhtiyaç saptamanın eğitim süreçlerindeki belirleyici önemine karşın görüşülen sağlık çalışanlarının tümü hizmet vermekle yükümlü oldukları kişilerin eğitim ihtiyaçlarını saptarken herhangi bir pedagojik/androgojik yöntem kullanmadıklarını ifade etmiştir. Nitekim araştırmada hem AH'ler hem de ASE'ler, eğitim ihtiyaçlarını saptamada sorun yaşadıklarını belirtmişlerdir. Sağlık çalışanları, ihtiyaç saptama konusunda yeterli bilgiye sahip olmama, zaman kıstıllığı gibi nedenlerin bu duruma yol açtığını ifade etmişlerdir. Literatüre bakıldığında da benzer biçimde, sağlık çalışanlarının iş yükünün ve hasta sayısının fazla

olması, zaman kısıtlılığı gibi sebeplerle hasta eğitimine zaman ayıramadıkları, yapılan eğitimlerin de çoğu zaman sistematik olmadığı görülmektedir (15). Sağlık çalışanlarının ASM'lerde pek çok konuda sağlık eğitimi düzenlemekle (aile planlaması, gebe takip, aşı, yenidoğan-bebek bakımı, bebek beslenmesi, kişisel hijyen, obezite, akılcı ilaç kullanımı ve kronik hastalıklar vb.) birlikte, eğitim ihtiyacı saptama konusunda sistemli yöntem kullanmamaları sağlık eğitimlerinin etkililiği konusunda şüphelerin oluşmasına yol açmaktadır.

Sağlık eğitimleri düzenlenirken, hedef grubun öğrenme özelliklerinin, deneyimlerinin dikkate alınması önemlidir (16). Çünkü tek taraflı bilgi aktarımına dayalı, kişinin deneyim ve yaşantılarına dokunmayan eğitimlerin başarı şansı düşüktür. Öğrenenler öğrenme ortamlarına belirli bir deneyim ile birlikte katıldıkları için hedef grubun yaşam deneyimleri ve bu deneyimleri nasıl algıladıkları uygulanacak programa uygun bir başlangıç noktası oluşturabilir ve öğrenenlerin deneyimlerinin göz önünde bulundurulması, zengin bir öğrenme ortamı yaratmayı sağlar (17). Sağlık eğitimlerinde yetişkinlerin deneyimlerinin dikkate alınmasının yanında, eğitime etkin katılımları da desteklenmelidir. Ayrıca, eğitim, yetişkinin yaşam durumunu geliştirmeye izin verecek şekilde, yetişkinin ilgi, yetenek ve ihtiyaçlarına uygun olmalı ve öğrenme için gerekli fiziki ortam sağlanmalıdır (18-21). Araştırmada da sağlık çalışanlarının çoğunluğunun, eğitimlerin verimliliği açısından önemli olan anlaşılır dil kullanımı ve eğitim verdikleri kişilerin bireysel özelliklerini dikkate alma konularında özenli davrandığı görülmüştür. Sağlık alanında pek çok tıbbi terim olduğu düşünüldüğünde, anlaşılır dil kullanımı, verilen eğitimlerin eğitimi alan kişiye daha kolay ulaşması açısından önemlidir. Öte yandan yalnızca birkaç sağlık çalışanı eğitimleri uygulamalı olarak da gösterdiğini belirtmiştir.

Sağlık eğitimlerinde dikkat edilmesi gereken bir konu da eğitim yönteminin seçimidir. Yetişkin eğitiminde eğitim yöntemi ve öğrenim materyali seçerken, yetişkin öğrenen gereksinimleri, cinsiyeti, mesleki ve kültürel eğitsel deneyimleri, yaş, fiziki özellikleri ile öğretilen konu, öğrenim hedefleri, eldeki olanaklar dikkate alınmalıdır (22,23). Eğitimlerin daha etkili olabilmesi için eğitimler sırasında duruma uygun öğretim yöntemlerinden (anlatım, soru-cevap, problem çözme, gösteri vb.) ve görsel, işitsel araçlardan yararlanılmalıdır. Eğitimlerin daha çok tek taraflı bilgi aktarımına dayalı olduğunu belirten AH'ler ve ASE'ler, eğitimi alan kişilerin de bu yöntemi tercih ettiklerini ve verilen broşürleri okumak istemediklerini belirtmişlerdir. Ancak sağlık eğitimlerinin daha etkili olabilmesi için sağlık çalışanlarının, eğitim düzenledikleri kişilerin eğitime aktif katılımını sağlayacak yöntem ve materyalleri seçmeleri gerekmektedir. Ulusoy Gökkoca'da yetişkinlere eğitim verilmesi söz konusu olduğunda, yetişkin eğitimine özel uygulamaların eğitimlerin daha etkili olmasını sağlayacağını belirtmiştir (24).

Literatüre bakıldığında doğru programlanmış ve düzenli verilen sağlık eğitimlerinin, eğitim alan kişilerde istenilen davranış değişikliklerine yol açtığı görülmektedir (25-28). Ancak verilen eğitimler her zaman amacına ulaşmamakta, eğitim alan kişilerde gereken davranış değişikliğine yol açmamaktadır. Bu anlamda düzenlenen eğitimlerin değerlendirilmesi yol gösterici olmaktadır. Çünkü değerlendirmenin, eğitim programının etkili olup olmadığının, amaçlanan hedeflere ulaşıp ulaşılmadığının tespit edilmesinde önemli bir işlevi bulunmaktadır (12,23,29). Araştırmada bir AH ve iki ASE düzenledikleri eğitimlerin amaçlarına ulaştığını belirtirken, diğer sağlık çalışanları eğitimlerin çoğu zaman istedikleri amaçlara ulaşmadığını ifade etmişlerdir. Eğitimlerin amacına ulaştığını belirten sağlık çalışanları, eğitimlerin başarılı olmasında kendilerine kayıtlı kişilere hizmet vermeleri nedeniyle güvene dayalı bir ilişki oluşmasının etkisi olduğunu söylemişlerdir.

Çalışanlar eğitim verdikleri kişilerin eğitim seviyesinin düşük olmasını, medyanın sağlık konusunda halkı yanlış yönlendirmesini, çevrenin olumsuz etkisini ve toplumsal cinsiyet rollerini eğitimlerin amacına ulaşmasını engelleyen faktörler olarak sıralamışlardır. Sezgin'e göre de toplumsal cinsiyetten kaynaklanan ayırım nedeniyle kadınlar sağlık bilgisine erişim, sağlık hizmetlerine ulaşım ve sağlık hizmetlerinden yararlanma gibi konularda dezavantajlı olmakta hatta toplumda kadının tek başına hastaneye veya sağlık hizmeti sunan yerlere gitmesi toplumsal olarak kabul görmediğinden, sınırlamalarla karşılaşabilmektedirler (30).

Sağlık eğitimlerinin hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesinde önemli bir yeri bulunmaktadır. Sağlık eğitimleri düzenlenirken verilen bilgilerin eğitimi alan kişiye ulaşmasında eğiticinin yeterliliği önemlidir. Bununla birlikte araştırmada yer alan AH'ler ve ASE'ler, yetişkinlere yönelik sağlık eğitimi düzenlemelerine karşın yetişkin eğitimi ile ilgili eğitim almadıklarını ve sağlık eğitimi hizmetlerini nasıl düzenleyecekleri konusunda yeterli bilgi sahibi olmadıklarını, bu konuda eğitici eğitimlerine ihtiyaç duyduklarını ifade etmişlerdir. Özvarış da halkın sağlık eğitimini yapmakla görevlendirilen sağlık çalışanlarının öğrenimleri sırasında ve sonrası dönemde, yetişkin öğrenme özellikleri konusunda gerekli bilgiye sahip olamadıklarını, halkı niçin ve nasıl eğitmeleri gerektiği konusunda yeterli bir eğitim alamadıklarını belirtmiştir (7). Sağlık çalışanlarının hem mezuniyet öncesi hem de mezuniyet sonrası eğitimlerinde sağlık eğitimi ve yetişkin eğitimi hakkında bilgilendirilmelerinin eğitimlerin istenilen amaçlara ulaşmasında olumlu etkisi olacağı düşünülmektedir.

Sonuç

Daha önce de ifade edildiği üzere bu çalışma 14 sağlık çalışanı ile gerçekleştirilmiştir. ASM'lerde düzenlenen sağlık

eğitimleri ile ilgili daha çok kişiyle daha fazla nitel ve nicel araştırmaların yapılması, bu eğitimlerin durumunun ortaya konulması açısından yararlı olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Üniversitesi'nden gerekli etik kurul onayı alınmıştır (no: 15/230).

Hasta Onayı: Sağlık çalışanlarından yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.E., A.Y., Dizayn: Ş.E., A.Y., Veri Toplama veya İşleme: Ş.E., Analiz veya Yorumlama: Ş.E., A.Y., Literatür Arama: Ş.E., Yazan: Ş.E., A.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Hamzaoğlu O. Sağlık Nedir? Nasıl Tanımlanmalıdır? *Toplum ve Hekim*. 2010;25:407-410.
- Buğdaycı R, Şaşmaz T, Aydın S. Temel Sağlık Hizmetlerinin Anlamı ve Bütünlüğü. *Yeni Türkiye Dergisi (YTD) Sağlık Özel Sayısı*. 2001;39:174-182.
- Sözen C. Sağlık Eğitimi Ankara: Palme Yayıncılık; 2003. p. 45-80.
- Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı. Türkiye Sağlık Hizmetlerinde 50. Yıl. Ankara: Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı; 1973.
- Kumcuoğlu E. Türkiye'nin Sağlık Sorunları Üzerine. *Yeni Türkiye Dergisi (YTD) Sağlık Özel Sayısı* 2001;39:188-193.
- Yavuz Cl. Sevk Sistemi ve Sosyalleştirme. Sosyalleştirmenin 50 Yılı. Fusun Sayek TTB Raporları/ Kitapları 1. Baskı. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2012. p. 117-125.
- Özvarış ŞB. Halkın Sağlık Eğitimi. *Toplum ve Hekim*. 1997;12:55-64.
- Pala K. Temel Sağlık Hizmetleriyle İlgili Uluslararası Alma Ata Toplantısı. *Toplum ve Hekim Dergisi*. 2002;17:101-106.
- Sönmez F, Sevindik MO. Sağlıkta Dönüşümün Sağlık Personeli Üzerine Etkisi: Aile Sağlığı Elemanı Olmak. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2013;12:43-48.
- Tel H, Akdemir N. KOAH'lı Hastalara Uygulanan Planlı Hasta Öğretiminin ve Hasta İzleminin Hastaların Hastalıkla Başetme Durumlarına Etkisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 1998;2:44-52.
- Merriam BS. Nitel Verilerin Analizi ve Raporlanması. Nitel Araştırma Desen ve Uygulama İçin Bir Rehber. Turan S. Çeviri edit. Ankara: Nobel Akademik; 2013. p.157-228.
- Uysal M. Yetişkin Eğitiminde Program Planlama. Yıldız A, Uysal M. derleyen Yetişkin Eğitimi Kuramdan Uygulamaya. 2. Baskı. İstanbul: Kalkedon; 2013. p. 199-228.
- Bilir M. Nonformal Education Implementations in Turkey: Issues and Latest Challenges. *International Journal of Lifelong Education*. 2007;6:621-633.
- Küçüktepe C. Program Geliştirme Süreci, Program Geliştirmede Çalışma Grupları Ve Çalışma Planı Hazırlama-İhtiyaç Belirleme Yaklaşım Ve Teknikleri. Şeker H edit. Eğitimde Program Geliştirme Kavramlar Yaklaşımlar Ankara: Anı Yayınları; 2014; p. 89-126.
- Şenyuva E. ve Taşocak G. Hemşirelerin Hasta Eğitimi Etkinlikleri ve Hasta Eğitimi Süreci. *İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*. 2007;15:100-106.
- Knowles M. Yetişkin Öğrenmeye İlişkin Bir Kuram: Androgoji. Ayhan S. çeviren Yetişkin Öğrenenler Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 1996. p. 25-64.
- Yıldız A. Sözlü Kültür Bağlamında Yetişkin Okuryazarlığını Yeniden Düşünmek. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2008;41:51-67.
- Güneş F. Yetişkin Eğitimi (Halk Eğitimi). Ankara: Ocak Yayınları; 1996.
- Sayılan F. Küreselleşme ve Yetişkin Eğitimi. Yıldız, A, Uysal, M. derleyen Yetişkin Eğitimi Kuramdan Uygulamaya. 2. Baskı. İstanbul: Kalkedon; 2013. p. 255-271.
- Geray C. Halk Eğitimi. Ankara: İmaj Yayınları; 2002.
- Duman A. Yetişkinler Eğitimi. 2. Baskı. Ankara: Ütopya Yayınevi; 2007. p. 145-188.
- Bilir M. Yetişkin Eğitiminde Yöntem Teknik ve Araçlar. Yıldız A, Uysal M. derleyen Yetişkin Eğitimi Kuramdan Uygulamaya. 2. Baskı. İstanbul: Kalkedon; 2013. p. 229-253.
- Caffarella Rosemary. S. Planning Programs for Adult Learners. A Practical Guide for Eduators, Trainers, and Staff Developers. San Fransisco: Jossey-Bass Publishers; 2002.
- Ulusoy Gökkoca F Z. Sağlık Eğitimi Açısından Temel İlkeler. *STED*. 2001;10:371-374.
- Ege E, Eryılmaz G. Kadınlara Verilen Planlı Eğitimin Genital Hijyen Davranışlarına Etkisi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2006;9:8-16.
- Güçlü S, Uysal M. Yıl: 2011, Sayı: Sayfa: 133-145 Kırsal Bölgelerde Yaşayan Kadınlara Verilen Sağlık Eğitimi Programının Yetişkin Eğitimi Açısından Değerlendirilmesi. *M.Ü. Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi* 2011;34:133-145.
- Mete S, Çiçek Ö, Aluş Tokat M, et al. Doğuma Hazırlık Sınıflarının Doğum Korkusu, Doğum Tercih ve Doğuma Hazır Oluşluğa Etkisi. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*. 2017;9:201-206.
- Doğan N, Yiğit R, Erdoğan S. Annelere Doğum Öncesinde Verilen Yenidoğan Bakımı İle İlgili Eğitimin Doğum Öncesi ve Doğum Sonrasında Değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2013;6:10-18.
- Kaya H. Sağlık Hizmetlerinde Hasta Eğitimi ve Hemşirenin Sorumlulukları. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*. 2009;1:19-23.
- Sezgin D. Toplumsal Cinsiyet Perspektifinde Sağlık Ve Tıbbileştirme. *Sosyoloji Araştırmaları Dergisi*. 2015;18:153-186.

DOI: 10.4274/atfm.40085

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):152-162

Sağlık Bakanlığı ve Üniversite Hastanelerinde Sunulan Sağlık Hizmetlerinin Farklı Bir Bakış Açısı ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Health Services Provided in the Ministry of Health Hospitals and University Hospitals From a Different View

Atilla Aral^{1,2}, Özden Şahbaz², Tuğba Denge²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Faturalama Birimi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Sağlık Bakanlığı hastaneleri ile üniversite hastanelerinin sunulan sağlık hizmeti açısından farklı bir bakış açısıyla, retrospektif olarak çıktı bazlı değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan, 2008-2016 yılları arasındaki sağlık istatistikleri yıllıklarında yer alan 2002-2016 yıllarına ait konuyla ilgili veriler excel programında analiz edilerek hesaplamalar yapılmıştır. Sağlık istatistikleri dışında başka bir veri kaynağından faydalanılmamıştır.

Bulgular: 2002 ile 2016 yılı verileri karşılaştırıldığında, Sağlık Bakanlığı hastanelerine göre üniversite hastanelerine müracaat eden hasta sayısındaki artışın %33, yatan hasta sayısındaki artışın %30, ameliyat sayısındaki artışın %13 daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. 2016 yılı incelendiğinde, 1000 hasta müracaatında, üniversite hastanelerinde Sağlık Bakanlığı hastanelerinin toplamda 3 katı kadar ameliyat ve bunların içerisinde 5 katı kadar A grubu, 4 katı kadar B grubu ve 2 katı kadar C grubu ameliyat yapıldığı sonucuna ulaşılmıştır. 2013-2016 yılları arasında Sağlık Bakanlığı hastanelerinin ameliyathane masası sayısında %19'luk artış varken, yapılan ameliyat sayısında ancak %2,43'lük artış olduğu, üniversite hastanelerinde ise ameliyathane masası sayısındaki %7'lik bir artışa karşın, yapılan ameliyat sayısında %11,62'lik artış olduğu sonucuna ulaşılmıştır. 2016 yılında Türkiye'de bir ameliyathane masasında yılda ortalama 724 adet ameliyat yapılırken, Sağlık Bakanlığında bu sayının Türkiye ortalamasının altında kalarak 704 olduğu ve üniversite hastanelerinde ise 790 olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu karşılaştırma sonucunda, Üniversite hastanelerinde, sunulan sağlık hizmeti açısından Sağlık Bakanlığı hastanelerine göre daha zor olgulara müdahale edildiği, verilen hizmetler çıktı bazlı olarak değerlendirildiğinde, daha etkin ve verimli hizmet sunulduğu ve ameliyathane masalarının Sağlık Bakanlığı hastanelerine göre çok daha verimli kullanıldığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hastane, Sağlık Hizmeti, Finansal Sorun

Abstract

Objectives: Retrospective output-based evaluation of the Ministry of Health hospitals and University hospitals in terms of health services provided from a different view.

Materials and Methods: Calculations are made in Excel program through analyzing related data for the years between 2002-2016 given in yearly health statistics published by "the Ministry of Health of the Republic of Turkey" between the years 2008-2016. No data source other than health statistics has been utilized.

Results: In comparison to the Ministry of Health hospitals the increase in the number of patients who applied at the University hospitals was 33%, the increase in the number of inpatients was 30% and the increase in the number of operations was 13% when the data of years 2016 and 2002 are compared. When the year 2016 was examined, in 1000 patients' application, there were 3 times more operations in general and of which 5 times more group A, 4 times more group B and 2 times more group C in University hospitals in comparison to Ministry of Health hospitals. While there was 19% increase in the number of operating room tables in the Ministry of Health hospitals between 2013 and 2016, there was only 2.43% increase

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tuğba Denge,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Faturalama Birimi, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 399 89 78 E-posta: tugbadenge@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2237-9288

Geliş Tarihi/Received: 30.07.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 07.11.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



in the number of operations performed and the number of operating rooms tables increased by 7% in the university hospitals with an increase of 11.62% in the number of operations performed. In 2016, 724 operations on average were held on an operating table in a year in Turkey and this number was 704 in Ministry of Health hospitals which is below Turkey's average and was 790 in university hospitals.

Conclusion: As a result of this comparison, it was determined that more effective and efficient services were provided and operating room tables were used more efficiently in the university hospitals in comparison to the Ministry of Health hospitals when the provided services are evaluated output-based and that more tough cases were responded in the university hospitals in comparison to the Ministry of Health hospitals in terms of services.

Key Words: Hospital, Health Service, Financial Problem

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü, hastaneleri "tıbbi ve diğer profesyonel kadroları ile yedi gün yirmi dört saat tanı, tedavi ve rehabilitasyon hizmeti sunan yataklı sağlık kurumları" şeklinde tanımlamaktadır (1). Tedavi edici, koruyucu ve geliştirici sağlık hizmeti sunan hastaneler günümüz toplumunda önemli bir yere sahiptir. Nüfus artışı, kentleşme, ilerleyen teknoloji, sanayileşme, sosyal güvenlik kapsamının genişletilmesi, sağlık bilinç düzeyinin yükselmesi gibi nedenlerle sağlık hizmetlerinden yararlanma sıklığı dolayısıyla tıbbi uygulamalara olan ihtiyaç artmaktadır (2). Türkiye'de sayıları ve nitelikleri sürekli artan sağlık hizmetlerinin sunumu ve kalitesi açısından önemli bir yere sahip olan üniversite hastaneleri son yıllarda finansal sürdürülebilirliği sağlamada ciddi mali çıkmazlarla karşı karşıya kalmıştır (3). Sağlık hizmetlerinde finansal sürdürülebilirlik, en az girdi ile uzun süreli ve gelecekte kesintiye uğramadan sağlık hizmeti üretebilme kapasitesi olarak tanımlanabilmektedir (4). Sağlık sisteminin önemli hizmet sunucularından üniversite hastaneleri son yıllarda uygulanan sağlık politikaları, geri ödeme kurumlarının maliyet kısıtlayıcı düzenlemeleri ve hizmet maliyetlerinin artmasıyla finansal sürdürülebilirlik noktasında olumsuz etkilenmiş ve sağlık hizmeti maliyetlerini sınırlı kaynakları ile karşılayamaz hale gelmiştir. Bu durum üniversite hastanelerinde büyük bir dönüşümün başlangıcı olmuştur. Kar amaçsız organizasyonlar olarak ifade edilen üniversite hastaneleri günümüzde artık etkin işletmecilik işlem ve yöntemleriyle faaliyet gösterir olmuş, kullandıkları kaynakların büyüklüğü ve sağlık pazarının rekabetçi olması nedeniyle işletme karlılığı, verimlilik, performans ve maliyet gibi kavramlar üzerinde de durmaya başlamışlardır (5). Üniversite hastanelerine talebin dolayısıyla maliyetin artması, verimliliğin ve etkinliğin artmasını zorunlu kılmıştır. Ancak üniversite hastanelerinin sağlık hizmeti sunumu yanında eğitim ve araştırma gibi önemli misyonları yerine getiren akademik sağlık organizasyonları olduğu da gözden kaçırılmaması gereken önemli bir husustur (6). Üniversite hastanelerinin bu misyonu etkin bir şekilde gerçekleştirebilmek için kaynaklarını etkili ve verimli bir şekilde kullanması gerekmektedir (7).

Günümüz teknolojisi ile çok fazla miktarda veri ve veri kaynağına ulaşabilme imkanı bulunmaktadır, ancak veriler işlenmesi sonucunda bilgiye dönüşebilmektedir (8). Bu

çalışmada Sağlık Bakanlığı tarafından her yıl yayımlanan sağlık istatistikleri yılığında yer alan veriler farklı bir bakış açısıyla işlenerek, üniversite hastaneleri ile Sağlık Bakanlığına bağlı hastaneler çıktı bazlı değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Çalışmada, Sağlık Bakanlığı hastaneleriyle, üniversite hastaneleri yıllara göre müracaat, yatış, ameliyat sayıları, ameliyathane masa sayıları ve ameliyat gruplarına göre karşılaştırılarak, üniversite hastanelerinin içinde bulunduğu finansal sorunların temel nedenleri ortaya çıkarılmaya çalışılmış, etkinlik ve verimlilik yönünden çıktı bazlı olarak mevcut durumun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada veri kaynağı olarak 2008-2016 yılları arasında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan sağlık istatistiklerinde yer alan yıllara ve sektörlere göre müracaat, yatan hasta, ameliyat, ameliyat grupları ve ameliyathane masası verileri analiz kapsamına alınmıştır (9-17). Sağlık istatistiklerinde bulunan özel hastane verileri tablolarda yer almakla birlikte, çalışma konusu dışında olduğundan değerlendirme kapsamına alınmamıştır. Sağlık Bakanlığına bağlı hastaneler rollerine göre A1, A2, B, C, D, E1, E2 ve E3 olmak üzere 8 grupta faaliyet göstermektedir. Bu hastane gruplarından sadece A1 grubu hastanelerin üniversite hastanelerine benzer rolleri yerine getirmekte olduğu bilinmektedir. Bu çalışma planlanırken Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan sağlık istatistiklerinin farklı bir bakış açısıyla yorumlanması hedeflendiğinden herhangi bir başka kaynaktan A1 grubuna ait hastanelerin verilerine ulaşılmaya çalışılmamıştır.

Retrospektif olarak dizayn edilen bu çalışmada elde edilen veriler Excel programında analiz edilmiştir. 2008-2016 yılları arasında yayımlanan sağlık istatistikleri yıllıklarında tablo ve grafiklerde yer alan 2002-2016 yılları arası, yıllara ve sektörlere göre müracaat, yatan hasta ve ameliyat verileri Excel programına alınarak yeni tablolar oluşturulmuştur. Sağlık istatistikleri yıllıkları incelendiğinde ancak 2009-2016 yılları arası yıllara, sektörlere ve ameliyat gruplarına göre ameliyat sayılarına ulaşıldığından bu yıllara ait ameliyat grup verileri, yine ancak 2013-2016 yılları arası yıllara ve sektörlere göre ameliyathane masası verilerine ulaşıldığından bu yıllara ait ameliyathane masası verileri Excel programına alınarak yeni tablolar oluşturulmuştur. Tablolarda yer alan verilerden yatan

hasta sayısı, hastane müracaat sayısına bölünerek, 2002-2016 yılları arasında yıllara ve sektörlere göre yatan hasta oranları hesaplanmıştır. Ameliyat sayısı, yatan hasta sayısına bölünerek, 2002-2016 yılları arasında yıllara ve sektörlere göre yatan hasta ameliyat oranları hesaplanmıştır. Ameliyat grubuna göre ameliyat sayıları, toplam ameliyat sayısına bölünerek, 2009-2016 yılları arası yıllara ve sektörlere göre ameliyat grup oranları hesaplanmıştır. İlgili yıl için yapılan ameliyat sayısı, ameliyathane masası sayısına bölünerek, 2013-2016 yılları arası yıllara ve sektörlere göre bir yılda bir ameliyathane masasında yapılan ameliyat sayıları hesaplanmıştır. Ameliyat grubu sayısı, ameliyathane masası sayısına bölünerek, 2013-2016 yılları arası yıllara ve sektörlere göre bir yılda bir ameliyathane masasında yapılan ameliyatların gruplara göre dağılımı hesaplanmıştır.

Bulgular

Sağlık İstatistikleri yıllıklarında yer alan yıllara ve sektörlere göre hastane müracaat sayıları, çalışma kapsamına alınan 2002-2016 yılları arası birleştirilerek Tablo 1'de gösterilmiştir.

2002 yılında Türkiye'de hastanelere müracaat eden hasta sayısı 124,313,659 iken 2016 yılında bu sayının 447,648,830 olduğu ve %360'lık bir artışa denk geldiği tespit edilmiştir. Aynı yıllar arasında sağlık bakanlığına bağlı hastanelere müracaattaki artış %309 iken, üniversite hastanelerinde bu artışın %412 olduğu tespit edilmiştir. 2002-2016 yılları arasındaki üniversite hastanelerine müracaat eden hasta sayısındaki artışın, Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelere müracaat eden hasta sayısındaki artışın yaklaşık %33 üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 1: Yıllara ve sektörlere göre hastane müracaat sayıları

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	-
Sağlık Bakanlığı	109,793,128	113,849,426	135,169,229	164,758,149	189,422,137	209,630,370	216,723,712	-
Üniversite	8,823,361	9,637,593	10,685,275	11,493,879	12,588,872	15,025,079	18,290,800	-
Özel	5,697,170	6,157,609	6,993,905	10,978,090	15,529,416	24,485,650	38,688,313	-
Toplam	124,313,659	129,644,628	152,848,409	187,230,118	217,540,425	249,141,099	273,702,825	-
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Sağlık Bakanlığı	228,279,139	235,172,924	254,342,943	260,974,401	277,485,135	292,100,331	306,825,524	340,080,539
Üniversite	19,364,865	20,098,754	24,437,107	27,080,436	29,985,697	32,143,930	34,539,363	36,420,413
Özel	47,618,186	47,712,540	59,069,486	66,582,098	71,341,411	72,333,383	77,217,044	71,147,878
Toplam	295,262,190	302,984,218	337,849,536	354,636,935	378,812,243	396,577,644	418,581,931	447,648,830

Kaynak: Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2008-2016

Tablo 2: Yıllara ve sektörlere göre yatan hasta sayıları

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	-
Sağlık Bakanlığı	4,169,779	4,277,747	4,860,433	5,042,382	5,303,347	5,674,935	5,959,585	-
Üniversite	781,990	838,486	921,735	1,025,614	1,165,277	1,262,973	1,386,449	-
Özel	556,494	618,855	658,632	908,942	1,220,176	1,782,381	2,338,211	-
Toplam	5,508,263	5,735,088	6,440,800	6,976,938	7,688,800	8,720,289	9,684,245	-
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Sağlık Bakanlığı	5,934,978	6,361,116	6,775,154	6,891,857	7,023,313	7,396,239	7,404,570	7,561,989
Üniversite	1,462,690	1,509,484	1,607,462	1,601,878	1,630,464	1,737,627	1,891,094	1,842,001
Özel	2,503,992	2,657,573	3,054,165	3,485,092	3,719,780	3,900,407	4,237,453	4,048,696
Toplam	9,901,660	10,528,173	11,436,781	11,978,827	12,373,557	13,034,273	13,533,117	13,452,686

Kaynak: Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2008-2016

Tablo 3: Yıllara ve sektörlere göre hastane yatış oranları, (%)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Sağlık Bakanlığı	3,80	3,76	3,60	3,06	2,80	2,71	2,75	2,60	2,70	2,66	2,64	2,53	2,53	2,41	2,22
Üniversite	8,86	8,70	8,63	8,92	9,26	8,41	7,58	7,55	7,51	6,58	5,92	5,44	5,41	5,48	5,06
Özel	9,77	10,05	9,42	8,28	7,86	7,28	6,04	5,26	5,57	5,17	5,23	5,21	5,39	5,49	5,69
Genel Ortalama	4,43	4,42	4,21	3,73	3,53	3,50	3,54	3,35	3,47	3,39	3,38	3,27	3,29	3,23	3,01

Sağlık İstatistikleri yıllıklarında yer alan yıllara ve sektörlere göre yatan hasta sayıları, çalışma kapsamına alınan 2002-2016 yılları arası birleştirilerek Tablo 2'de gösterilmiştir.

2002 yılında Türkiye' de hastanelere yatan hasta sayısı 5,508,263 iken, 2016 yılında bu sayının 13,452,686 olduğu ve %244'lük bir artışa denk geldiği tespit edilmiştir. Aynı yıllar arasında Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelere yatan hasta sayısındaki artış %181 iken, üniversite hastanelerinde bu artışın %235 olduğu tespit edilmiştir. 2002-2016 yılları arasında üniversite hastanelerine yatan hasta sayısındaki artışın, sağlık bakanlığına bağlı hastanelere yatan hasta sayısındaki artışın yaklaşık %30 üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

Yukarıdaki tablolarda bulunan verilerden yatan hasta sayısı, hastane müracaat sayısına bölünerek yatan hasta oranı bulunmuştur. 2002-2016 yıllarına ait tüm sektörlere göre hastane yatış oranları Tablo 3'de gösterilmektedir.

Müracaat eden hastaların hastaneye yatış oranı incelendiğinde; 2016 yılında Türkiye'de tüm hastanelere müracaatın %3,01'lik kısmının yatarak tedavi edildiği tespit edilmiştir. 2016 yılında sağlık bakanlığına bağlı hastanelerde müracaatın %2,22'lik kısmı yatarak tedavi edilirken, üniversite hastanelerinde müracaatın %5,06'lık kısmının yatarak tedavi edildiği, özel hastanelerde ise müracaatın %5,69'luk kısmının yatarak tedavi edildiği tespit edilmiştir.

Sağlık İstatistikleri Yıllıklarında yer alan yıllara ve sektörlere göre yapılan ameliyat sayıları, çalışma kapsamına alınan 2002-20016 yılları arası birleştirilerek Tablo 4'de gösterilmiştir.

2002 yılında hastanelerde yapılan ameliyat sayısı 1,598,362 iken, 2016 yılında bu sayının 4,772,229 olduğu ve %298'lik bir artışa denk geldiği tespit edilmiştir. Aynı yıllar arasında Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastanelerde yapılan ameliyat sayısındaki artış %230 iken, üniversite hastanelerinde bu artışın %260 olduğu tespit edilmiştir. 2002-2016 yılları arasındaki üniversite hastanelerinde yapılan ameliyat sayısındaki artışın, Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde yapılan ameliyat sayısındaki artışın yaklaşık %13 üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

Yukarıdaki tablolarda bulunan verilerden yapılan ameliyat sayısı, yatan hasta sayısına bölünerek yatan hasta ameliyat oranı bulunmuştur. 2002-2016 yıllarına ait tüm sektörlere göre yatan hasta ameliyat oranları Tablo 5'de gösterilmektedir.

Yatan hastaların ameliyat oranları incelendiğinde; 2016 yılında Türkiye'de yatarak tedavi gören hastaların %35,47'lik kısmının ameliyat edildiği tespit edilmiştir. 2016 yılında Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde yatarak tedavi gören hastaların %32,71'lik kısmı ameliyat edilirken, üniversite hastanelerinde yatarak tedavi gören hastaların %43,38'lik kısmının ameliyat edildiği, özel hastanelerde ise yatarak tedavi gören hastaların %37,04'lük kısmının ameliyat edildiği görülmektedir.

2002-2016 yılları arasındaki Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri Yıllıkları incelendiğinde ancak 2009-2016 yılları arasında ameliyat gruplarına göre ameliyat sayılarına ulaşılabilmektedir. Bu nedenle ameliyat gruplarına göre ameliyat sayıları ile ilgili tabloda 2009-2016 yılları verileri çalışma kapsamına alınmıştır. Sağlık İstatistikleri Yıllıklarında yer alan

Tablo 4: Yıllara ve sektörlere göre ameliyat sayıları

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	-
Sağlık Bakanlığı	1,072,417	1,130,023	1,442,076	1,689,797	1,985,405	2,217,413	2,464,291	-
Üniversite	307,108	326,441	375,473	452,326	508,129	560,275	638,028	-
Özel	218,837	236,906	260,114	392,671	579,771	787,297	1,086,975	-
Toplam	1,598,362	1,693,370	2,077,663	2,534,794	3,073,305	3,564,985	4,189,294	-
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Sağlık Bakanlığı	1,829,919	2,039,021	2,209,326	2,298,893	2,414,538	2,445,424	2,364,595	2,473,267
Üniversite	546,903	576,547	617,477	664,695	715,889	765,549	801,424	799,133
Özel	1,131,431	1,215,159	1,373,774	1,446,630	1,553,810	1,587,973	1,604,126	1,499,829
Toplam	3,508,253	3,830,727	4,200,577	4,410,218	4,684,237	4,798,946	4,770,145	4,772,229

Kaynak: Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2008-2016

Tablo 5: Yıllara ve sektörlere göre yatan hasta ameliyat oranları, (%)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Sağlık Bakanlığı	25,72	26,42	29,67	33,51	37,44	39,07	41,35	30,83	32,05	32,61	33,36	34,38	33,06	31,93	32,71
Üniversite	39,27	38,93	40,74	44,10	43,61	44,36	46,02	37,39	38,19	38,41	41,49	43,91	44,06	42,38	43,38
Özel	39,32	38,28	39,49	53,20	47,52	44,17	46,49	45,19	45,72	44,98	41,51	41,77	40,71	37,86	37,04
Genel Ortalama	29,02	29,53	32,26	36,33	39,97	40,88	43,26	35,43	36,39	36,73	36,82	37,86	36,82	32,25	35,47

yıllara, sektörlere ve ameliyat gruplarına göre yapılan ameliyat sayıları, çalışma kapsamına alınan 2009-2016 yılları arası birleştirilerek Tablo 6'da gösterilmiştir.

Yukarıdaki tablolarda bulunan verilerden ameliyat grubuna göre ameliyat sayıları toplam ameliyat sayısına bölünerek yıllara ve sektörlere göre ameliyat grup oranları bulunmuştur. 2009-2016 yılları arası, yıllara ve sektörlere göre ameliyat grup oranları Tablo 7'de gösterilmektedir.

Ameliyat gruplarına göre oranları incelendiğinde; 2016 yılında Türkiye'de ameliyat edilen hastaların %10,78'lik kısmına A grubu ameliyat yapıldığı, %34,05'lik kısmına B grubu ameliyat yapıldığı, %55,17'lik kısmına ise C grubu ameliyat yapıldığı tespit edilmiştir.

2016 yılında Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde ameliyat edilen hastaların %9,59'luk kısmına A grubu ameliyat yapılırken, üniversite hastanelerinde ameliyat edilen hastaların %15,14'lük kısmına A grubu ameliyat yapıldığı, özel hastanelerde ise ameliyat edilen hastaların %10,40'lık kısmına A grubu ameliyat yapıldığı; 2016 yılında Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde ameliyat edilen hastaların %32,97'lik kısmına B grubu ameliyat yapılırken, üniversite hastanelerinde ameliyat edilen hastaların %39,79'luk kısmına B grubu ameliyat yapıldığı, özel hastanelerde ise ameliyat edilen hastaların %32,77'lik kısmına B grubu ameliyat yapıldığı; 2016 yılında Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde ameliyat edilen hastaların %57,44'lük kısmına C grubu ameliyat yapılırken, üniversite hastanelerinde ameliyat edilen hastaların %45,07'lik kısmına C grubu ameliyat yapıldığı, özel hastanelerde ise ameliyat edilen hastaların %56,82'lik kısmına C grubu ameliyat yapıldığı tespit edilmiştir.

Tüm bu veriler ve incelemelerin sonucunda 2016 yılı için durumu özetlemek gerekirse; Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelere müracaat eden 1000 hastadan 22 tanesi yatarak tedavi edilirken, üniversite hastanelerine müracaat eden 1000 hastadan 50 tanesinin yatarak tedavi edildiği tespit edilmiştir.

Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelere müracaat eden 1000 hastanın 22 tanesinin yatırıldığı ve bu 22 hastanın 7,2 tanesinin ameliyat edildiği, üniversite hastanelerine müracaat eden 1000 hastanın 50 tanesinin yatırıldığı ve bu 50 hastanın 21,7 tanesinin ameliyat edildiği tespit edilmektedir. Bu bakış açısı ile yaklaşıldığında; "1000 hasta müracaatında üniversite hastaneleri Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerin yaklaşık 3 katı kadar ameliyat yapmaktadır." sonucuna ulaşılabilmektedir.

Bu veriler ameliyat gruplarına göre incelendiğinde ise; A grubu ameliyatlar için; Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelere 1000 müracaatta 7,2 tane hastanın ameliyat olduğu ve bu 7,2 hastanın 0,69'u A grubu ameliyat olurken, üniversite hastanelerinde 1000 müracaatta 21,7 tane hastanın ameliyat olduğu ve bu 21,7 hastanın 3,28'inin A grubu ameliyat olduğu tespit edilmektedir. Bu bakış açısı ile yaklaşıldığında; "1000 hasta müracaatında üniversite hastaneleri Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerin yaklaşık 5 katı kadar A grubu ameliyat yapmaktadır." sonucuna ulaşılabilmektedir.

B grubu ameliyatlar için; Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelere 1000 müracaatta 7,2 tane hastanın ameliyat olduğu ve bu 7,2 hastanın 2,37'si B grubu ameliyat olurken, üniversite hastanelerinde 1000 müracaatta 21,7 tane hastanın ameliyat olduğu ve bu 21,7 hastanın 8,63'ünün B grubu ameliyat olduğu tespit edilmektedir. Bu bakış açısı ile yaklaşıldığında; "1000 hasta müracaatında üniversite hastaneleri Sağlık Bakanlığına

Tablo 6: Yıllara, sektörlere ve ameliyat gruplarına göre ameliyat sayıları

	2009			2010			2011			2012		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Sağlık Bakanlığı	131,534	588,993	1,109,392	149,214	681,919	1,207,888	167,022	766,793	1,275,511	177,305	800,446	1,321,142
Üniversite	86,197	219,360	241,346	86,476	233,111	256,960	95,063	245,441	276,973	98,801	261,077	304,817
Özel	148,221	391,994	591,216	137,749	421,433	655,977	148,852	477,798	747,124	158,855	508,351	779,424
Toplam	365,952	1,200,347	1,941,954	373,439	1,336,463	2,120,825	410,937	1,490,032	2,299,608	434,961	1,569,874	2,405,383
	2013			2014			2015			2016		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Sağlık Bakanlığı	181,675	848,484	1,384,379	193,783	847,028	1,404,613	215,042	783,703	1,365,850	237,270	815,461	1,420,536
Üniversite	110,599	282,182	323,108	118,532	299,459	347,558	121,067	310,219	370,138	120,973	318,006	360,154
Özel	165,295	553,346	835,169	170,989	543,622	873,362	171,080	538,564	894,482	156,053	491,537	852,239
Toplam	457,569	1,684,012	2,542,656	483,304	1,690,109	2,625,533	507,189	1,632,486	2,630,470	514,296	1,625,004	2,632,929

Kaynak: Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2008-2016

bağlı hastanelerin yaklaşık 4 katı kadar B grubu ameliyat yapmaktadır." sonucuna ulaşılabilmektedir.

C grubu ameliyatlar için; Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelere 1000 müracaatta 7,2 tane hastanın ameliyat olduğu ve bu 7,2 hastanın 4,14'ü C grubu ameliyat olurken, üniversite hastanelerinde 1000 müracaatta 21,7 tane hastanın ameliyat olduğu ve bu 21,7 hastanın 9,78'inin C grubu ameliyat olduğu tespit edilmektedir. Bu bakış açısı ile yaklaşıldığında; "1000 hasta müracaatında üniversite hastaneleri Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerin yaklaşık 2 katı kadar C grubu ameliyat yapmaktadır." sonucuna ulaşılabilmektedir.

2002-2016 yılları arasındaki Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri yıllıkları incelendiğinde ancak 2013-2016 yılları arasında sektörlere göre ameliyathane masası sayılarına ulaşılabilmektedir. Bu nedenle ameliyathane masası ile ilgili tabloda 2013-2016 yılları verileri çalışma kapsamına alınmıştır. Sağlık İstatistikleri yıllıklarında yer alan yıllara ve sektörlere göre ameliyathane masası sayıları, çalışma kapsamına alınan 2013-2016 yılları arası birleştirilerek Tablo 8'de gösterilmiştir.

Sağlık hizmeti verilen kurumların fiziki alt yapılarında önemli bir yer teşkil eden ameliyathane masası sayısı değerlendirildiğinde; 2016 yılında Türkiye' de toplam 6595 adet ameliyathane masası olduğu, toplam ameliyathane masasının 3511 adedinin Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde, 1012 adedinin üniversite hastanelerinde, 2072 adedinin ise özel hastanelerde bulunduğu tespit edilmiştir.

2013-2016 yılları arasında ameliyathane masası sayıları değişimi incelendiğinde; Türkiye toplamında ameliyathane masası sayısında %15'lik bir artış söz konusudur. Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerin ameliyathane masası sayısında %19'luk, üniversite hastaneleri ameliyathane masası sayısında %7'lik, özel hastanelerin ameliyathane masası sayısında ise %13'lük bir artış olduğu görülmektedir.

Yukarıdaki tablolarda bulunan veriler kullanılarak o yıl için yapılan ameliyat sayısı, ameliyathane masası sayısına bölünerek bir yıldaki ameliyathane masası kullanımı bulunmuştur. 2013-2016 yılları arası sektörlere göre bir yılda bir ameliyathane masasında yapılan ameliyat sayıları Tablo 9'da gösterilmektedir.

2013-2016 yılları arasında ameliyathane masası kullanımı değerlendirildiğinde; 2016 yılında Türkiye toplamında bir masada yılda 724 adet ameliyat yapıldığı görülmüştür. 2016 yılı için Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde bir masada yılda 704, üniversite hastanelerinde bir masada yılda 790, özel hastanelerde bir masada yılda 724 adet ameliyat yapıldığı tespit edilmiştir. Üniversite hastaneleri Türkiye ortalamasının üzerinde bir ameliyathane masası kullanımı sağlarken, Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastanelerde ameliyathane masası kullanımı Türkiye ortalamasının altında kalmıştır.

2013-2016 yılları arasındaki ameliyathane masası kullanımı değişimi incelendiğinde ise; 2013 yılında Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastanelerde bir yılda bir masada 817 adet ameliyat yapılırken, 2016 yılında bu sayının 704'e düştüğü, üniversite hastanelerinde 2013 yılında bir yılda bir masada 755 ameliyat yapılırken, 2016 yılında bu sayının 790'a çıktığı, özel hastanelerde ise 2013

Tablo 7: Yıllara ve sektörlere göre ameliyat grup oranları, (%)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
	A	A	A	A	A	A	A	A
Sağlık Bakanlığı	7,19	7,32	7,56	7,71	7,52	7,92	9,09	9,59
Üniversite	15,76	15,00	15,40	14,86	15,45	15,48	15,11	15,14
Özel	13,10	11,34	10,84	10,98	10,64	10,77	10,66	10,40
Genel ortalama	10,43	9,75	9,78	9,86	9,77	10,07	10,63	10,78
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
	B	B	B	B	B	B	B	B
Sağlık Bakanlığı	32,19	33,44	34,71	34,82	35,14	34,64	33,14	32,97
Üniversite	40,11	40,43	39,75	39,28	39,42	39,12	38,71	39,79
Özel	34,65	34,68	34,78	35,14	35,61	34,23	33,57	32,77
Genel ortalama	34,21	34,89	35,47	35,60	35,95	35,22	34,22	34,05
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
	C	C	C	C	C	C	C	C
Sağlık Bakanlığı	60,63	59,24	57,73	57,47	57,34	57,44	57,76	57,44
Üniversite	44,13	44,57	44,86	45,86	45,13	45,40	46,19	45,07
Özel	52,25	53,98	54,38	53,88	53,75	55,00	55,76	56,82
Genel ortalama	55,35	55,36	54,75	54,54	54,28	54,71	55,14	55,17

yılında bir yılda bir masada 844 ameliyat yapılırken 2013 yılında bu sayının 724'e düştüğü görülmektedir.

Yukarıdaki tablolarda bulunan verilerden ameliyat grubu sayısı, ameliyat masası sayısına bölünerek bir yılda bir ameliyat masasında yapılan ameliyatların gruplara göre dağılımı bulunmuştur. 2013-2016 yılları arası sektörlere göre bir yılda bir ameliyathane masasında yapılan ameliyatların gruplara göre dağılımı Tablo 10'da gösterilmektedir.

Bir ameliyathane masasında yapılan ameliyatların ameliyat gruplarına göre incelemesi yapıldığında; 2016 yılında Türkiye'de bir ameliyathane masasında bir yılda 78 adet A grubu ameliyat, 246 adet B grubu ameliyat, 399 adet C grubu ameliyat yapıldığı görülmüştür.

2016 yılında Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde bir yılda bir ameliyathane masasında 68 adet A grubu ameliyat gerçekleştirirken, üniversite hastanelerinde bir yılda bir ameliyathane masasında 120 adet A grubu ameliyat, özel hastanelerde ise bir yılda bir ameliyathane masasında 75 adet A grubu ameliyat gerçekleştirildiği; Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde bir yılda bir ameliyathane masasında 232 adet B grubu ameliyat gerçekleştirirken, üniversite hastanelerinde bir yılda bir ameliyathane masasında 314 adet B grubu ameliyat,

Tablo 8: Yıllara ve sektörlere göre ameliyathane masası sayıları

	2013	2014	2015	2016
Sağlık Bakanlığı	2955	3037	3111	3511
Üniversite	948	975	1001	1012
Özel	1840	1958	2008	2072
Toplam	5743	5970	6120	6595

Kaynak: Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2008-2016

Tablo 9: Yıllara ve sektörlere göre bir yılda bir ameliyathane masasında yapılan ameliyat sayısı

	2013	2014	2015	2016
Sağlık Bakanlığı	817	805	760	704
Üniversite	755	785	801	790
Özel	844	811	799	724
Genel ortalama	816	804	779	724

Tablo 10: Yıllara ve sektörlere göre bir yılda bir ameliyathane masasında yapılan ameliyatların ameliyat gruplarına göre dağılımı

	2013			2014			2015			2016		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Sağlık Bakanlığı	61	287	468	64	279	463	69	252	439	68	232	405
Üniversite	117	298	341	122	307	356	121	310	370	120	314	356
Özel	90	301	454	87	278	446	85	268	445	75	237	411
Genel ortalama	80	293	443	81	283	440	83	267	430	78	246	399

özel hastanelerde ise bir yılda bir ameliyathane masasında 237 adet B grubu ameliyat gerçekleştirildiği; Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde bir yılda bir ameliyathane masasında 405 adet C grubu ameliyat gerçekleştirirken, üniversite hastanelerinde bir yılda bir ameliyathane masasında 356 adet C grubu ameliyat, özel hastanelerde ise bir yılda bir ameliyathane masasında 411 adet C grubu ameliyat gerçekleştirildiği tespit edilmiştir.

A grubu ameliyatlar değerlendirildiğinde; Türkiye'de bir ameliyathane masasında 2013 yılında 80 adet, 2014 yılında 81 adet, 2015 yılında 83 adet, 2016 yılında 78 adet A grubu ameliyat gerçekleştirildiği görülmektedir. Türkiye'de gerçekleştirilen A grubu ameliyatların yıllık olarak sağlık hizmet sunucularına göre dağılımı incelendiğinde; Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde 2013 yılında 61 adet, 2014 yılında 64 adet, 2015 yılında 69 adet, 2016 yılında 68 adet A grubu ameliyat gerçekleştirilirken, üniversite hastanelerinde 2013 yılında 117 adet, 2014 yılında 122 adet, 2015 yılında 121 adet, 2016 yılında 120 adet A grubu ameliyat, özel hastanelerde ise 2013 yılında 90 adet, 2014 yılında 87 adet, 2015 yılında 85 adet, 2016 yılında 75 adet A grubu ameliyat gerçekleştirildiği görülmektedir.

B grubu ameliyatlar değerlendirildiğinde; Türkiye'de bir ameliyathane masasında 2013 yılında 293 adet, 2014 yılında 283 adet, 2015 yılında 267 adet, 2016 yılında 246 adet B grubu ameliyat gerçekleştirildiği görülmektedir. Türkiye'de gerçekleştirilen B grubu ameliyatların yıllık olarak sağlık hizmet sunucularına göre dağılımı incelendiğinde; Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde 2013 yılında 287 adet, 2014 yılında 279 adet, 2015 yılında 252 adet, 2016 yılında 232 adet B grubu ameliyat gerçekleştirilirken, üniversite hastanelerinde 2013 yılında 298 adet, 2014 yılında 307 adet, 2015 yılında 310 adet, 2016 yılında 314 adet B grubu ameliyat, özel hastanelerde ise 2013 yılında 301 adet, 2014 yılında 278 adet, 2015 yılında 268 adet, 2016 yılında 237 adet B grubu ameliyat gerçekleştirildiği görülmektedir.

C grubu ameliyatlar değerlendirildiğinde; Türkiye'de bir ameliyathane masasında 2013 yılında 443 adet, 2014 yılında 440 adet, 2015 yılında 430 adet, 2016 yılında 399 adet C grubu ameliyat gerçekleştirildiği görülmektedir. Türkiye'de gerçekleştirilen C grubu ameliyatların yıllık olarak sağlık hizmet sunucularına göre dağılımı incelendiğinde; Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde 2013 yılında 468 adet, 2014 yılında 463

adet, 2015 yılında 439 adet, 2016 yılında 405 adet C grubu ameliyat gerçekleştirilirken, üniversite hastanelerinde 2013 yılında 341 adet, 2014 yılında 356 adet, 2015 yılında 370 adet, 2016 yılında 356 adet C grubu ameliyat, özel hastanelerde ise 2013 yılında 454 adet 2014 yılında 446 adet, 2015 yılında 445 adet, 2016 yılında 411 adet C grubu ameliyat gerçekleştirildiği görülmektedir.

2013 yılında Türkiye'de gerçekleştirilen ameliyat sayısı 4.684.237 iken, 2016 yılında bu sayının 4,772,229 olduğu ve %1,8'lik artışa denk geldiği tespit edilmiştir. Aynı yıllar arasında Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerinin 2955 olan ameliyathane masası sayısı 3511'e çıkarak, ameliyathane masası sayısında %19'luk bir artış gerçekleşirken, yapılan ameliyat sayısında ise %2,43'lük bir artış olduğu tespit edilmektedir. Aynı yıllar arasında üniversite hastanelerinin 948 olan ameliyathane masası sayısı 1012'ye çıkarak, ameliyathane masası sayısında %7'lik bir artış gerçekleşirken, yapılan ameliyat sayısında %11,62'lik bir artış olduğu tespit edilmiştir.

Tartışma

Bir sağlık sisteminin sahip olması gereken bir takım temel unsurlar bulunmaktadır. Bunlara hizmetin hasta odaklı, güvenli, zamanında, etkili, hakkaniyetli, sürdürülebilir ve verimli olması şeklinde sıralanmaktadır. Sağlık işletmeciliği açısından daha ön planda olan unsur verimlilik (18). Sağlık hizmetlerinde verimlilik, bir örgütün mevcut kaynakları ne derece iyi kullandığını göstermekte ve çıktı-girdi oranı olarak formüle edilmektedir. Yapılan çalışmalarda sağlık kuruluşlarının verimsizlik nedenlerinin girdi fazlalıkları veya çıktı eksiklikleri olduğu tespit edilmiştir (7). Bunun nedeninin ise sağlık hizmetlerine kaynak tahsis edilirken önceliklendirme yapılmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sağlık hizmetlerine kaynak tahsis edilirken önceliklerin belirlenmesi sınırlı kaynakların verimli, etkili dağıtım ve kullanımının temel bir parçasıdır (19).

Verimlilik, bir kurumun amacına uygun olarak yarattığı ürünün, o ürünü ortaya koyabilmek için harcadığı kaynağa oranlaması ile hesaplanmaktadır. Sağlık kurumları öncelikle hizmet üreten kurumlardır. Sağlık kurumlarında üretim ve tüketimin aynı anda gerçekleşmesi, hastaların özelliklerine göre hizmet verilmesini ve hastaların üretim sürecine katılması sonucunu doğurmaktadır. Verilen hizmetler, hastanın tıbbi gereksinimine göre oluşturulduğundan hastalara göre farklılaşmaktadır (20).

Üniversite ve Sağlık Bakanlığı hastanelerinin verimlilik açısından karşılaştırılabilir olabilmesi için girdilerin veya çıktıların benzer olması gerekmektedir. Bu çalışma ile üniversite ve Sağlık Bakanlığı hastanelerinin çıktı bakımından karşılaştırılması farklı

bir bakış açısı ile ortaya konmaya çalışılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda, 1000 hasta müracaatına göre yatış oranının, yatış sayısına göre yapılan ameliyat oranının üniversite hastanelerinde daha yüksek olduğu ve üniversite hastanelerinde yapılan ameliyatların A ve B grubu daha komplike ameliyatlar olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışma sonucunda, çıktıların çok farklı olduğu görüldüğünden üniversite ve Sağlık Bakanlığı hastanelerinin verimlilik açısından karşılaştırılmasında çıktı standardizasyonu oluşturulması amacıyla, veri zarflama analiziyle (VZA) de yapılması için çalışmalarda bulunulmuş ancak aşağıda sıralanan nedenlerle VZA uygulanamamıştır.

VZA sağlık kurumlarının performansının değerlendirilmesi ve birbiri ile kıyaslanmasını içeren araştırmalarda oldukça fazla yer almaktadır. VZA sayesinde hem hastanelerin performansı kıyaslanabilmekte hem de verimliliği artıran uygulamalar tespit edilebilmektedir (21). VZA ya da literatürdeki adıyla Data Envelopment Analysis, doğrusal programlama prensiplerine dayanan ve spesifik olarak "karar verme birimlerinin" göreliliğini tahmin etmek için tasarlanmış olan parametresiz bir yöntem olarak tanımlanmaktadır. Yöntem ampirik klinik uygulamalara olanak tanımakta ve birçok girdi ve çıktının aynı anda yönetilmesine olanak sağlamaktadır (22,23).

Ancak VZA'nın performans analizinde kullanılabilmesi için analizde kullanılacak değişkenlerin homojen olması gerekmektedir (24). Sağlık İstatistikleri yıllıklarında Sağlık Bakanlığı hastanelerinin isimlerinin olmayışı, karar birimleri arasında çıktı ve girdi değişkenlerinin homojenliğin sağlanmasını engellemektedir. Bunun yanı sıra VZA'nın performans değerlemesinde kullanılabilmesi karar birimi sayısı önemli bir unsur olarak tanımlanmaktadır. Seçilen karar birimlerinin etkinliklerinin sağlıklı bir şekilde belirlenebilmesi için, gerekli karar birimi sayısının, girdi ve çıktı sayısının toplamının en az üç katı olması gerektiğini savunanlar bulunmaktadır. Başka bir görüş daha sistematik bir yaklaşım sergilemektedir. Girdi sayısına m, çıktı sayısına s, denildiğinde, karar birimi sayısı en az "m + s + 1" sayıda olması gerektiği şeklinde formüle edilmektedir (25,26). Bu bağlamda Sağlık İstatistikleri yıllığının kurum isimlerinde detaylandırılmaması, performans değerlendirmesinde kullanılan poliklinik hasta sayısı, yatan hasta sayısı, yatış gün sayısı, gruplandırılmış ameliyat sayısı, hastane yatak sayısı, hekim sayısı, sağlık profesyonelleri sayısı gibi değişkenler için yeterli karar birimi sayısını karşılamamaktadır. Bu nedenle üniversite hastaneleri ve Sağlık Bakanlığı hastanelerinin verilen sağlık hizmeti açısından çıktı bazlı değerlendirmesinde VZA kullanılamamıştır.

Sağlık Bakanlığına bağlı hastaneler rollerine göre A1, A2, B, C, D, E1, E2 ve E3 olmak üzere 8 grupta faaliyet göstermektedir. Bu hastane gruplarından sadece A1 grubu hastaneler üniversite hastanelerine benzer rolleri yerine getirmektedir. Sağlık

Bakanlığına bağlı hastaneler ile üniversite hastanelerinin karşılaştırılmasını sadece Sağlık Bakanlığı'na bağlı A1 grubuna ait hastanelerin verileriyle yapılmasının daha uygun olacağı aşikardır. Çalışmanın amacına uygun olarak başlangıcında sağlık istatistikleri dışında herhangi bir kaynak kullanılmamasına karar verilerek değerlendirmelerin genel veriler üzerinde yapılması da çalışmanın sınırlılığı olarak ifade edilebilir.

Sağlık hizmetlerinin sağlanmasında ve idamesinde önemli rol üstlenen üniversite hastaneleri ücretlendirme bakımından Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerle aynı konumda iken, üniversite hastanelerinin hemen hemen tüm ihtiyaçlarını döner sermayeden temin etmek zorunda olması, ekonomik sorunlara, hizmet kalitesinin düşmesine, planlama ve yatırım yapamamaya neden olmaktadır (27).

Sağlık harcamalarının yükselmesi, kalitesinin artması ve sektörün rekabetçi bir yapıda daha etkin hizmet sunabilmesi, sektörün önemli bir kısmını oluşturan hastanelerin kaynaklarını daha da etkin kullanmasını gerektirmektedir (28). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı hastaneleri çok büyük miktarda kaynak kullanarak hizmet vermektedirler. Bir hastanenin diğerlerine göre etkinlik düzeyinin belirlenmesi alınacak önlemler açısından önem arz etmektedir (29). Sınırlı kaynakların ne için, kimin için ve nasıl kullanılacağı konusundaki her türlü karar ise bir tercih konusu olarak değerlendirilmektedir (18).

Türkiye, Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) ülkeleri arasında toplam sağlık harcamalarının Gayri Safi Yurtiçi Hasıla içindeki payı en düşük olan ülke olmasına karşın Türkiye'de hastanelere yapılan harcamalar toplam sağlık harcamalarının %40'ını oluşturmaktadır ve bu oran OECD ülkeleri arasındaki en yüksek orandır. Hastaneler, ciddi maliyetli yatırımlar olduğundan etkin ve verimli bir şekilde kullanılmaları gerekmektedir. OECD verilerine göre Türkiye'de 1000 kişiye düşen yatak sayısı 2,65'dir ve bu oran 4,77 olan OECD ortalamasının altındadır. Yatak doluluk oranları incelendiğinde ise Türkiye'nin yatak doluluk oranı %64,8 iken OECD ortalamasının %77,3 olduğu görülmüştür (30).

Bu veriler ışığında 1000 kişiye düşen yatak sayısının düşük ve hastanelere yapılan harcamaların yüksek olduğu bu durum yatak doluluk oranının düşük olmasıyla tezat teşkil etmektedir. Kaynakların daha etkin ve verimli kullanılmasıyla yatak doluluk oranları bakımından Türkiye'nin OECD ülkeleri arasında belirgin yüksek bir sıralamada olması beklenirken mevcut personelle ağırlıklı olarak poliklinik hizmeti verildiği kanaati doğmuştur. Nitekim yataklı tedavi kurumlarında verilen hizmetler incelendiğinde yatak doluluk oranının düşük olduğu görülmüştür. Üniversite hastanelerinde yatak doluluk oranı %76 ile OECD ülkelerine yakın iken, Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerinde bu oran %68 olarak ifade edilmektedir (17). Bu durum Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde kullanılmayan atıl bir kapasiteye işaret etmektedir.

Buna karşın Sağlık Bakanlığı 2016 yılı sağlık istatistikleri raporu incelendiğinde üniversite hastanelerinin daha düşük yatak kapasitesine sahip olmalarına rağmen yatak doluluk oranlarının Sağlık Bakanlığı hastanelerinden belirgin yüksek olduğu görülmüştür.

Atasever ve ark. (31) yaptığı çalışmada, sağlık sisteminde üniversite hastanelerinin misyonunun netleştirilmesi, araştırma ve eğitim rollerine zarar vermeyecek şekilde ileri derecede sağlık hizmeti üreten referans kurumlar olarak kalmalarının sağlanmasının önemi vurgulanmıştır. Üniversite hastanelerinin kendilerinden beklenen ileri derece sağlık hizmeti rolüne uygun bir konuma geçmeleri bakımından, onların hasta profillerine uygun sürdürülebilir bir geri ödeme politikasının uygulanması gerektiği ifade edilmiştir.

Sağlıkta Dönüşüm Programı sonucunda Türkiye'de sağlık hizmetlerine erişim büyük ölçüde artmıştır. Üniversite hastaneleri, OECD ülkelerinin çoğunda olduğu gibi karmaşık ihtiyaçları olan hastalar için son başvuru merkezidir. OECD 2014 Türkiye raporunda; Sosyal Güvenlik Kurumu'nun üçüncü basamak hastanelere daha yüksek ödeme yapmasına rağmen en karışık ve zorlu olguların yapıldığı üniversite hastaneleri için verilen ücretin yeterli olmadığı ifade edilmektedir. Ek destek kaynağı olmadan paket fiyat üzerinden ödeme alınması üniversite hastanelerini işletme geliri bakımından zorlamaktadır. Diğer OECD ülkelerinde üniversite hastaneleri için ayrı düzenlemeler ve belirli ödemeler bulunmaktadır. Örneğin, Fransa öğretim araştırma, yenilik, acil durumlar, psikiyatri ve rehabilitasyon hizmetleri için ayrıca ödemeler yapmaktadır. Almanya ise bu işlemleri ödüllendirmek için yapıyı geliştirerek ayrı ödemeler yapmaktadır. Aynı raporda politika yapıcıların, üniversite hastanelerine tedavi edilen daha karmaşık hastalar, ayrıca araştırma ve öğretim faaliyetleri için daha uygun bir ödeme şekli sağlayacak ayrı bir finansman düşünceleri gerektiği vurgulanmaktadır (30).

Girişimsel işlem puanlarının işlemin süresi, riski gibi objektif kriterlere göre sürekli güncellendiği, dinamik bir sistem kurulması, Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) fiyatlarının makul ölçüde artırılması ve maliyeti yüksek işlemler için oluşan işletme zararlarını önleyici düzenlemelerin yapılması öneriler arasında yer almaktadır (31).

Sağlık harcamaları ciddi boyutta dış kaynak kullandığından ekonomide büyüme ve verimliliği doğrudan etkileyen harcamalar olarak kabul edilmektedir. Bir hastanede tedavi gören hasta tipleri ile hastanede ihtiyaç duyulan kaynaklar arasında klinik açıdan anlamlı ilişkilendirme sağlayan bir hasta sınıflandırma sistemi olan tanı ilişkili grupların (DRG) ödeme sistemi olarak kullanılmasının kaynakların adil dağıtımında etkili bir yöntem olacağı öngörülmektedir. DRG ödeme yöntemi ile, hastanelerde kalite ve maliyet kontrollerinin daha dikkatli yapılması, tedavi protokollerinin daha verimli kullanılmasıyla hasta bakım kalitesinde düşme olmadan hastanede yatış süreleri ve bağlantılı

olarak maliyetlerin azaltılabilmesi, neticede verimliliğin artması ve hastanelerin finansal krize girmeden yönetilebilmeleri beklenmektedir (8).

Sonuç

Bu çalışmada, 2008-2016 yılları arasında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan sağlık istatistikleri yıllıklarında yer alan, 2002-2016 yıllarına ait konuyla ilgili verilere farklı bir bakış açısı ile yorum getirilmiş ve üniversite hastaneleriyle Sağlık Bakanlığı hastaneleri sunulan sağlık hizmetinin çıktıları bakımından değerlendirilmiştir.

Çalışmada, güncel tartışma konusu olan SUT fiyatları, uygun olmayan faturalama yöntemleri, alınan ödenekler, ödeneklerin dağıtım oranları gibi faktörler dışarıda tutularak, sadece Sağlık Bakanlığı ve üniversite hastanelerine başvuran hasta sayıları, bu başvurulardan yatırılan hasta yüzdesi, yatırılanlar arasından maliyeti çok yüklü olan ameliyat yapılan hasta yüzdesi, ameliyatların A, B, C grubuna göre analiz edilmesi ve ameliyathane masası sayısı ile bir indeksleme yapılmaya çalışılmış ve Sağlık Bakanlığı ile üniversite hastanelerinin hizmet verdiği hasta profilinin ne kadar farklı olduğu vurgulanmaya çalışılmıştır.

Sağlıkta Dönüşüm Programı sırasında üniversite hastanelerinin bu konuda sürece yeterince katılmadığı konusunda birtakım önyargılar bulunmaktadır. Ancak çıktı bazlı olarak sağlık istatistikleri yıllıklarını incelendiğinde; 2002-2016 yılları arasındaki üniversite hastanelerine müracaat eden hasta sayısındaki artışın, Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastanelere müracaat eden hasta sayısındaki artışın yaklaşık %33 üzerinde olduğu, üniversite hastanelerine yatan hasta sayısındaki artışın, Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastanelere yatan hasta sayısındaki artışın yaklaşık %30 üzerinde olduğu ve üniversite hastanelerinde yapılan ameliyat sayısındaki artışın, Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde yapılan ameliyat sayısındaki artışın yaklaşık %13 üzerinde olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

2016 yılı için Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastanelere müracaat eden 1000 hastadan 22 tanesi yatarak tedavi edilirken, yataklı tedavi kurumu olarak yatan hasta tedavisine odaklanan üniversite hastanelerinde 1000 hasta müracaatından 50 tanesinin yatarak tedavi edildiği sonucuna ulaşılmıştır.

2016 yılı için 1000 hasta müracaatında toplamda üniversite hastanelerinin, Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerin yaklaşık 3 katı kadar ameliyat yaptığı sonucuna ulaşılmıştır, yine 1000 hasta müracaatında üniversite hastaneleri Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerin yaklaşık 5 katı kadar A grubu ameliyat, yaklaşık 4 katı kadar B grubu ameliyat ve yaklaşık 2 katı kadar C grubu ameliyat yaptığı sonucuna ulaşılmıştır.

Fiziki alt yapının değerlendirilmesine yönelik olarak ameliyathane masası ve yapılan ameliyat sayıları incelendiğinde; Türkiye'de 2013-2016 yılları arasında, ameliyathane masası sayısında %15'lik bir artış gerçekleşirken, yapılan ameliyat sayısında %1,8'lik bir artış olduğu görülmüştür. Aynı yıllar arasında Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerin ameliyathane masası sayısında %19'luk bir artış gerçekleşirken, yapılan ameliyat sayısında %2,43'lük bir artış, Üniversite hastanelerinin ise ameliyathane masası sayısında %7'lik bir artış gerçekleşirken, yapılan ameliyat sayısında %11,62'lik bir artış olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde oluşan ameliyathane masasındaki artışın, ameliyat sayısında orantılı bir artışa neden olmadığı görülmüştür. Ameliyathane masası açısından, Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde %17,6'lık bir atıl kapasite olduğu, üniversite hastanelerinin ise önceki yıllara göre %4,6 daha verimli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Bir yılda bir ameliyathane masasında yapılan ameliyat sayıları değerlendirildiğinde ise yine aynı yıllar arasında, üniversite hastaneleri Türkiye ortalamasının üzerinde bir ameliyathane masası kullanımı sağlarken, Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastanelerde ameliyathane masası kullanımı Türkiye ortalamasının altında kaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Tüm bu veriler ameliyathane masalarının kullanılmasında Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerin, üniversite hastanelerine göre daha verimsiz olduğu sonucunu göstermektedir.

Çalışma sonucunda, 1000 hasta müracaatına göre yatış oranının, yatış sayısına göre yapılan ameliyat oranının, üniversite hastanelerinde daha yüksek olduğu ve üniversite hastanelerinde yapılan ameliyatların çok yüksek bir oranının daha komplike A ve B grubu ameliyatlar olduğu tespit edilmiştir. Üniversite hastanelerinde, hastanecilik açısından Sağlık Bakanlığı hastanelerine göre daha zor vakaların yapıldığı, verilen hizmetler çıktı bazlı olarak değerlendirildiğinde daha etkin ve verimli hizmet sunulduğu ve ameliyathane masalarının Sağlık Bakanlığı hastanelerine göre çok daha verimli kullanıldığı düşünülmüştür.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.A., Dizayn: Ö.Ş., Veri Toplama veya İşleme: T.D., Ö.Ş., Analiz veya Yorumlama: A.A., Literatür Arama: T.D., Yazan: A.A., Ö.Ş., T.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Hospitals. <http://www.who.int/hospitals/en/> Erişim Tarihi: Nisan 30,2018.
2. Kavuncubaşı Ş, Kısa A. Sağlık Kurumları Yönetimi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayını; 2002.
3. Yiğit V, Yiğit A. Üniversite Hastanelerinin Finansal Sürdürülebilirliği. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2016;8:253-273.
4. Yıldırım H. Sağlık Sigortacılığı. "Sağlık Harcamaları ve Finansmanı" İçinde (Editör: Yıldırım H.H.) Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayını; 2012.
5. Gider Ö. Hastanelerde Ekonomik Katma Değer(EVA) Yöntemine Göre Finansal Performansın Değerlendirilmesi: Bir Özel Hastane Örneği. Finans Politik&Ekonomik Yorumlar Dergisi. 2009;46(537):66-85.
6. Uğurluoğlu Ö. Üniversite Hastanelerinde Uygulanan Organizasyon Yapılarının Değerlendirilmesi. İşletme Bilimi Dergisi. 2015;3(1):52-63.
7. Yiğit V. Bir Üniversite Hastanesinin Tıbbi Bölümlerinin Teknik Verimlilik Analizi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2016;23:199-214.
8. Aral A. Sağlıkta Yeni Dönem DRG (TİG) .Ankara: Bizim Akademi Yayınları; 2014.
9. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2008. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/191> Erişim Tarihi: Mart 26,2018.
10. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2009. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/443> Erişim Tarihi: Mart 26,2018.
11. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/444> Erişim Tarihi: Mart 26,2018.
12. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2011. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/445> Erişim Tarihi: Mart 26,2018.
13. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/459> Erişim Tarihi: Mart 26,2018.
14. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2013. www.saglik.gov.tr/TR,4743/saglik-istatistikleri-yilligi-2013.html Erişim Tarihi: Mart 26,2018.
15. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2014. <https://www.saglik.gov.tr/TR,11655/saglik-istatistikleri-yilligi-2014.html> Erişim Tarihi: Mart 26,2018.
16. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015. <https://ohsad.org/saglik-istatistikleri-yilligi-2015/> Erişim Tarihi: Mart 26,2018.
17. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016. <https://www.saglik.gov.tr/TR,30485/saglik-istatistikleri-yilligi-2016-yayinlanmistir.html> Erişim Tarihi: Mart 26,2018.
18. Aral A. Sağlık Hizmetlerinde Gereksiz İşlemler ve israf. I.Uluslararası Hasta Güvenliği ve Sağlık Finansmanı Kongre Kitabı; 22-26 Kasım, 2017; Antalya, Türkiye.
19. Top M. Sağlık Hizmetlerinde Önceliklerin Belirlenmesi: Türkiye' de Öncelik Belirleme Sürecinde Yer Alan Tarafların Görüşleri ve Sağlık Politikalarına İlişkin Değerlendirmeleri. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi. 2006;9(1):93-123.
20. Çakmak M, Öktem K.M, Ömürgönlüşen U. Türk Kamu Hastanelerinde Teknik Verimlilik Sorunu: Veri Zarflama Analizi ile Sağlık Bakanlığı' na Bağlı Kadın Doğum Hastanelerinin Teknik Verimliliklerinin Ölçülmesi. <http://fs.hacettepe.edu.tr/saglikidaresidergisi/dosyalar/12.1.1.pdf>. Erişim Tarihi: Mart 28,2018.
21. Helmig B, Lapsley I. On the efficiency of public, welfare and private hospitals in Germany over time: a sectoral data envelopment analysis study, Health Services Management Research. 2001;14:263-274.
22. Zere E, Mbeeli T, Shangula K, et al. Technical efficiency of district hospitals: evidence from Namibia using data envelopment analysis, Cost Effectiveness and Resource Allocation. 2006;4:5.
23. Chilingirian J. Evaluating Clinical Performance in Health Care Services With Data Envelopment Analysis (DEA), Managing Money, Measurement and Marketing, Chapter 14.2010. <http://heller.brandeis.edu/executiveeducation/maine2014/january/pdfs/502CEvalClinicalPerformancewithDEA.pdf>. Erişim Tarihi Mart 05,2018
24. Özcan Y.A. Health Care Benchmarking And Performance Evaluation. Stanford: Springer; 2008.
25. Yıldırım İ.E. Veri Zarflama Analizinde Girdi Ve Çıktıların Belirlenmesindeki Kararsızlık Problemi İçin Temel Bileşenler Analizine Dayalı Bir Çözüm Önerisi. İstanbul Üniversitesi İşletme Fakültesi Dergisi. 2010;39(1):141-153.
26. Karahan A, Özgür E. (2011) Hastanelerde Performans Yönetim Sistemi ve Veri Zarflama Analizi. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2011.
27. Güven M. Ülkemizde Sağlık Hizmeti Sunumunda Üniversite Hastanelerinin Yeri. http://www.uhbd.org/PDF/sunumlar/1_sunum.pdf. Erişim Tarihi: Mart 26,2018.
28. Atmaca E, Turan F, Kartal G, Çiğdem E.S. Ankara İli Özel Hastanelerinin Veri Zarflama Analizi ile Etkinlik Ölçümü. Çukurova Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi. 2012;16(2):135-153.
29. Ayanoğlu Y, Atan M, Beylik U. Hastanelerde Veri Zarflama Analizi (VZA) Yöntemiyle Finansal Performans Ölçümü ve Değerlendirilmesi. Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi. 2010;2:40-60.
30. OECD Reviews of Health Care Quality: Turkey 2014. <http://www.oecd.org/publications/oecd-reviews-of-health-care-quality-turkey-2013-9789264202054-en.htm>. Erişim Tarihi: Şubat 20,2018.
31. Atasever M, İlhan M.N, Örnek M. Üniversite Sorunlarının Analizi. http://www.sasam.org.tr/wp-content/uploads/2018/01/BİRLEŞTİRİLMİŞ_ÜNİVERSİTE.pdf. Erişim Tarihi: Mart 20,2018.

DOI: 10.4274/atfm.27136

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):163-171

Sağlık Bakanlığı Global Bütçesinin Teşhis İlişkili Gruplara Göre Dağıtımı

Distribution of Ministry of Health Global Budget according to Diagnosis Related Groups

© Okan Özkan¹, © İsmail Ağırbaş²¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara, Türkiye²Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı; Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastanelerin 2015 yılına ait Teşhis İlişkili Gruplar verileri kapsamında vaka karması indeksi değerlerinin hesaplanması, hastanelerin ayakta hasta verileri ve ürettikleri toplam bağıl değerlere göre global bütçeden almaları gereken tutarların belirlenmesi ve global bütçeden 2015 yılında aldıkları tutarlarla karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tanımlayıcı tipte retrospektif bir çalışmadır. Çalışmada Sağlık Bakanlığı'na bağlı 665 hastanenin 2015 yılına ait Teşhis İlişkili Gruplar verileri, global bütçeden aldıkları tutarlar ve ayakta hasta verileri Excel programında analiz edilerek, hastanelerin vaka karması indeksi değerleri ile hastanelerin ürettikleri bağıl değerler ve muayene sayılarına göre global bütçeden almaları gereken tutarlar hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmada incelenen 665 hastanenin ortalama vaka karması indeksi değeri 0,97 olarak bulunmuştur. Hastanelerin hizmet rollerine göre ortalama vaka karması indeksi değerlerinin 0,72 ile 1,22 arasında değiştiği saptanmıştır. Çalışma kapsamındaki 665 hastaneden 274 (%41,2)'ünün 2015 yılında global bütçeden aldığı tutardan daha fazla ödeme alması gerektiği, 387 (%58,2)'sinin ise daha az ödeme alması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Çalışma kapsamında 4 (%0,6) hastanenin global bütçeden aldıkları tutarlar tespit edilemediği için hesaplama sonucu elde edilen tutarlarla karşılaştırması yapılamamıştır.

Sonuç: Çalışmada A1 ve A1-Dal hastanelerinin ortalama vaka karması indeksi değerlerinin 1'in üzerinde olduğu, E1 hizmet rolündeki hastanelerin tamamının global bütçeden daha az ödeme alması gerektiği saptanmıştır. Sağlık Bakanlığı global bütçesinin Teşhis İlişkili Gruplara dayalı olarak hastanelere dağıtılması ve global bütçenin kamu ve özel tüm sağlık kurumlarını kapsaması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Global Bütçe, Teşhis İlişkili Gruplar, Vaka Karması İndeksi

Abstract

Objectives: The aim of this study is to calculate case mix index values obtained for hospitals affiliated to Ministry of Health in context of the Diagnosis Related Groups data for the year of 2015, to determine the amounts which has to be received from global budget by calculating outpatient and inpatient incomes with respect to outpatient data and relative value produced by these hospitals, and to compare with the amounts received from the global budget in 2015.

Materials and Methods: This study is a retrospective study of descriptive type. In the study, 665 hospitals affiliated with the Ministry of Health data of 2015 diagnosis related groups, global budget amounts, and outpatient data were analyzed in the Excel program to calculate the hospital case mix index values and the amounts received from the global budget according to the relative values they produced and medical examination numbers of the hospitals.

Results: Mean case mix index of these 665 hospitals included in the study was calculated as 0.97. According to the service roles of the hospitals, the mean case mix index values were found to vary between 0.72 and 1.22. It was determined that 274 (41.2%) out of 665 hospitals analyzed in this study actually needed to receive more amounts, while 387 (58.2%) out of 665 hospitals needed to receive less amounts when compared to the amounts they have received from the global budget in 2015. As it was impossible to determine the exact amounts received by 4 (0.6%) hospitals from the global budget in the study, they could not be compared with the amounts obtained at the end of the calculation.

Conclusion: In the study, it was determined that the A1 and A1 branch hospitals' mean case mix index values were above 1, and that all hospitals

*Bu makale "Sağlık Hizmetlerinde Geri Ödeme Yöntemleri ve Teşhis İlişkili Gruplara Dayalı Bir Uygulama" adlı doktora tezinden üretilmiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Okan Özkan,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 304 61 91 E-posta: ozkanokan@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9491-8696

Geliş Tarihi/Received: 26.04.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 09.11.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



in the E1 service role were needed to receive less amount than the global budget. It is proposed that the Ministry of Health's global budget should be distributed to hospitals based on the Diagnosis Related Groups, and the global budget should cover all public and private health institutions.

Key Words: Global Budget, Diagnosis Related Groups, Case Mix Index

Giriş

Birey ve toplum hayatında önemli bir yere sahip olan sağlık hizmetleri için yapılan harcamalar; teknolojinin gelişmesi, hastalık yapısı ve demografik yapının değişmesi ve bireylerin artan beklentileri gibi nedenlerle artmaktadır. Bunun bir sonucu olarak bireyler gelirlerinin, ülkeler de Gayri Safi Yurtiçi Hasıllarının önemli bir bölümünü sağlık hizmetleri için harcamaktadırlar. Sağlık harcamalarındaki bu artış, geri ödeme ile ilgili çalışma ve tartışmaları da beraberinde getirmiştir.

Sağlık hizmetlerinde geri ödeme yöntemleri, sağlık sistemlerinin geliştirilmesini teşvik etmek ve sağlık politikası hedeflerine ulaşmak için güçlü araçlar olabilmektedirler (1). Sağlık hizmetlerinin sunumu sonucunda ortaya çıkan maliyetlerin karşılanmasını ifade etmek için; sağlık sektöründe geri ödeme kavramı kullanılmaktadır. Sağlık hizmetlerinde genellikle hizmetlerin ödeme yapılmadan önce sunumu söz konusudur. Bu nedenle, doktorlar, klinisyenler, hastaneler ve diğer sağlık kuruluşları halihazırda sunmuş oldukları hizmetler ve daha önce yaptıkları malzeme gibi masraflar için geri ödeme talep etmektedir (2). Ödeme yöntemleri, kaynakların verimli ve etkin kullanımını ve uygun olduğu durumlarda maliyeti sınırlamayı teşvik ederek, hastalar için gerekli sağlık hizmetlerine, kaliteli bakıma ve eşitliğin geliştirilmesi gibi sağlık politikası hedeflerine ulaşılmasına yardımcı olmalıdır (1). Geri ödeme yöntemleri, hizmet sunucuların verimliliğini artırmak için bir araç olarak kullanılmaktadır (3).

Sağlık hizmetlerinde geri ödeme uygulamaları, bir veya birden fazla geri ödeme yöntemine dayanmaktadır. En sık kullanılan geri ödeme yöntemleri aşağıdaki gibidir (4):

- Kişi Başına Ödeme Yöntemi
- Harcama Kalemleri Bütçe Yöntemi
- Global Bütçe Yöntemi
- Hizmet Başına Ödeme Yöntemi
- Gün Başına Ödeme Yöntemi
- Vaka Başına Ödeme Yöntemi [Teşhis İlişkili Gruplar vb.]
- Değere Dayalı Ödeme Yöntemi

Teşhis İlişkili Gruplar (TİG)

Sağlık hizmetlerinde vaka başına ödeme yöntemi olan TİG; teşhise, prosedürlere ve hasta tedavisinin rölatif kaynak yoğunluğuna dayalı bir ödeme düzeyi atayan belirli bir gruplama algoritmasına dayalı bir vaka karması aracı biçimidir. Bunlar, yatan hasta vakalarını sınıflandırmak için yaygın olarak

kullanılan ve en bilinen vaka karması aracıdır. TİG, hastanede bulunan yatan hasta tıbbi kayıtlarındaki demografik ve klinik bilgiler kullanılarak geliştirilmiştir. Hastalar klinik olarak karşılaştırılabildiği ve kaynak kullanımının benzer bir örüntüsüne sahip gruplara atanır. TİG'ler, bir hastanenin tedavi ettiği hasta tipini (yani vaka karmasını) hastane için ortaya çıkan maliyetlerle ilişkilendiren bir hasta sınıflandırma sistemidir. Dolayısıyla, TİG aynı zamanda hastanede yatarak tedavi hizmetleri için bir ödeme sistemi yöntemi olarak da kullanılmaktadır (5,6).

Bağlı Değer

Bir TİG işleminin maliyetinin tüm TİG işlemlerinin ortalama maliyetine oranı bağlı değer olarak tanımlanmaktadır (7). Bağlı değerler kendi aralarında görecelidirler. Bakım ve tedavi için daha fazla kaynak gerektiren vakaların bulunduğu grupların bağlı değer ağırlıkları daha yüksektir ve bağlı değeri daha yüksek olan vakalar için daha fazla ödeme yapılmaktadır (2).

Bağlı değer hesaplanırken öncelikle bir TİG grubunun ortalama maliyeti; o TİG grubundaki hastaların toplam maliyeti, toplam hasta sayısına bölünerek hesaplanmaktadır. Bir TİG grubunun ortalama maliyeti hesaplandıktan sonra tüm ülke veya pilot hastaneler için ortalama maliyet; maliyetlerin toplamı, toplam hasta sayısına bölünerek hesaplanmaktadır. Bir TİG grubunun ortalama maliyeti tüm TİG'lerin genel ortalama maliyetine bölünerek bağlı değer hesaplanmaktadır (8).

$$\text{Bağlı Değer} = \frac{\text{Bir TİG için Ortalama Maliyet}}{\text{Tüm Ülke veya Pilot Hastaneler Grubu için Tüm TİG'leri Temsil Eden Genel Ortalama Maliyet}}$$

Vaka Karması İndeksi

Vaka karması indeksi (VKİ), bir hastanenin ne kadar çeşitli ve kompleks vakaya baktığını gösteren, sayısal değerle ifade edilen bir terimdir. Vaka karması indeksinin hesaplanmasında, her hastanenin her TİG'i için ayrı ayrı raporladığı vaka sayılarının o TİG'lerin bağlı değeri ile çarpılarak bunların toplamı alınmakta ve hastanedeki toplam vaka sayısına bölünmektedir (8).

$$\text{VKİ} = \frac{\sum (\text{TİG'in Bağlı Değeri} \times \text{Vaka Sayısı})}{\text{Hastanedeki Toplam Vaka Sayısı}}$$

Bir hastanenin vaka karma indeksi, hastanenin baktığı vakaların klinik ve maliyet açısından özellikleri hakkında bilgi vermektedir. Genel olarak vaka karması indeksi 1'in altında olan hastanelerin daha ucuz ve daha az karmaşık vakalara baktığı, 1'in üstüne olan hastanelerin ise daha pahalı ve daha komplike vakalara baktıkları belirtilmektedir.

TİG Fiyatı

TİG fiyatı, taban fiyat ile her TİG'nin bağıl değeri ayrı ayrı çarpılarak hesaplanmaktadır. Taban fiyat (baz fiyat), ortalama hastanın ortalama maliyetini ifade etmektedir. Taban fiyat, 1,0 bağıl değere sahip olan ortalama vaka için geçerli olan fiyattır. TİG ödeme sisteminde taban fiyatların tüm maliyet unsurlarını içerdiği varsayılarak çalışmalara başlanmış olup, zaman içinde bazı ek ödeme ölçütleri (hastaneye ilişkin yapısal değişkenler, örneğin hastane yeri ve maaş farklılıkları) de oluşturulmuştur. Taban fiyat, ampirik olarak sabit bir bütçenin adil olarak dağıtılmasında da kullanılabilir (9).

$$\text{TİG Fiyatı} = \text{Taban Fiyat} \times \text{Bağıl Değer}$$

TİG Hastane Ödeme Yöntemleri

TİG sistemleri kullanılarak iki farklı yöntemle ödeme yapılabilmektedir. Bu yöntemler aşağıdaki gibidir (9):

- Vaka başına ödeme yönteminin bir parçası olarak TİG kullanılabilir.
- Bütçe ödemesinin bir parçası olarak TİG kullanılabilir.

Vaka başına ödeme sisteminde hastaneye başvuran hastalar için, hastanın kodlamalar sonrasında atandığı TİG'nin bağıl değerine göre vaka başına ödeme yapılmaktadır. İlgili hastane için anlaşılmalı olan taban fiyat ile TİG'nin bağıl değeri çarpılarak hastaneye ileriye dönük olarak ödeme yapılmaktadır (9).

$$\text{TİG1 ödemesi} = \text{Taban fiyat} \times \text{TİG1Bağıl değer}$$

TİG bütçeleme yönteminde ise geçmiş yıllardaki vaka hacmi ve VKİ kullanılarak hastaneler için bütçeler oluşturulmaktadır. Bu sistemin başlangıç noktası olan taban fiyat, toplam ayrılan bütçenin toplam üretilen bağıl değere bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Taban fiyat mevcut bütçeyi vaka karmasına göre ayarlanmış hasta sayısına bölerek ortalama zorluktaki hasta için fiyatı vermektedir ve birim bağıl değer için hastanelere ödenecek fiyatı ifade etmektedir. Hastanelere yapılacak ödemeler ürettikleri toplam bağıl değerlerin taban fiyat ile çarpılmasıyla hesaplanmaktadır (9).

Gereç ve Yöntem

Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini Sağlık Bakanlığı'na bağlı devlet hastaneleri oluşturmaktadır. Çalışmada örnekleme yapılmadan TİG verisi olan 665 devlet hastanesinin 2015 yılına ait TİG verileri, global bütçeden aldıkları tutarlar ve ayakta hasta verileri analiz kapsamına alınmıştır.

Veri Kaynakları ve Veri Toplama Aracı

Bu çalışmada; Klinik Tanı ve Maliyet Yönetimi Daire Başkanlığı'ndan hastanelerin 2015 yılına ait TİG verileri, Döner Sermaye Bütçe ve Muhasebe İşlemleri Daire Başkanlığı'ndan

hastanelerin 2015 yılına ait ayakta ve yatan hasta gelirleri ile global bütçeden aldıkları tutarlar ve Teşhis İlişkili Gruplar ve Sosyal Güvenlik Uygulamaları Daire Başkanlığı'ndan ilgili hastanelerin 2015 yılına ait ayakta hasta verileri alınmıştır.

Yöntem

Bu araştırma tanımlayıcı tipte retrospektif bir çalışmadır. Araştırma kapsamında elde edilen veriler Excel programında analiz edilmiştir.

Araştırma hastane bazında her TİG koduna ait bağıl değerler ilgili TİG'lerin vaka sayısı ile çarpılmak suretiyle elde edilen toplam, hastanedeki toplam vaka sayısına bölünerek hastanelerin VKİ değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada yer alan 665 hastanenin ürettikleri bağıl değerler toplamının toplam vaka sayısına bölünmesi suretiyle hastanelerin ortalama VKİ değeri hesaplanmıştır. Hastanelerin VKİ değerleri hesaplanan ortalama VKİ değerine bölünerek düzeltme işlemi yapılmıştır. Ayrıca hastanelerin hizmet rollerine göre ortalama VKİ değerleri de hesaplanmıştır.

Hastanelerin global bütçeden aldıkları tutarlar ayakta ve yatan hasta olarak tasnif edilmiş olup, 665 hastanenin 2015 yılında global bütçeden aldıkları toplam tutarlar tespit edilmiştir. Çalışmada yatan hasta verilerine göre hastanelerin global bütçeden alması gereken tutarlar ise, 2015 yılı global bütçe yatan hasta toplam tahsilat tutarının hastanelerin ürettikleri toplam bağıl değerine bölünerek taban fiyatın hesaplanması ve hesaplanan taban fiyat ile hastanelerin ürettiği toplam bağıl değer çarpılması ile elde edilmiştir. Ayakta hasta verileri doğrultusunda hastanelerin global bütçeden alması gereken tutarlar, 2015 yılı global bütçe ayakta hasta toplam tahsilat tutarının hastanelerin branş bazında muayene sayılarına Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) Ek-2/A Ayaktan Başvurularda Ödeme Listesi'nde yer alan hastane rollerine göre olan paket fiyatlar esas alınarak yapılan dönüştürme işlemi sonucunda elde edilen dönüştürülmüş muayene sayılarına göre belirlenmiştir.

Hastanelerin ayakta hasta ve yatan hasta verilerine göre global bütçeden almaları gereken ödemeler hesaplanmış olup, 2015 yılında almış oldukları tutarlar ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Çalışma kapsamında, Sağlık Bakanlığı'na bağlı 665 hastanenin VKİ değerleri hesaplanmış, TİG ve ayakta hasta verilerine göre global bütçeden almaları gereken tutarlar belirlenmiş ve global bütçeden 2015 yılında aldıkları tutarlarla karşılaştırılmıştır. Çalışma kapsamında yer alan hastanelerin 2015 yılına ait verilerinin analizi sonucu elde edilen bazı bilgileri aşağıda yer almaktadır:

- Hastane Sayısı: 665,

- Toplam Vaka Sayısı: 8.660.782,
- Toplam Bağıl Değer: 8.420.672,54,
- VKİ Ortalaması: 0,97,
- Dönüştürülmüş Muayene Sayısı: 260.137.043,56,
- Global Bütçeden Aktarılan Tutar (Yatan Hasta):
9.242.582.140,49 TL,
- Global Bütçe Aktarılan Tutar (Ayakta Hasta): 10.095.524.647,28 TL,
- Global Bütçe Aktarılan Toplam Tutar: 19.338.106.787,77 TL.

Tablo 1'de hastanelerin hizmet rollerine en düşük, en yüksek ve ortalama VKİ değerleri ile VKİ değerleri 1'in altında olan hastane sayısı yer almaktadır. Tablo 1'de görüldüğü üzere, en düşük VKİ değeri 0,42 ile A1-Dal hastanelerinde en yüksek VKİ değeri ise 3,73 ile A2-Dal hastanelerinde olduğu saptanmıştır. Hastane hizmet rollerine göre VKİ değerleri incelendiğinde; tüm hastanelerin ortalama VKİ değeri 0,97, VKİ ortalaması en yüksek 1,22 ile A1-Dal hastaneleri iken, en düşük 0,72 ile D hizmet rolündeki hastaneler olmuştur. A1 hizmet rolündeki hastanelerin %24,5'inin, E1 grubundaki hastanelerin ise %80,9'unun VKİ değerlerinin 1'in altında olduğu görülmektedir. Çalışma kapsamındaki hastanelerin %74,3'ünün VKİ değerinin 1'in altında olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışma kapsamında TİG verileri incelenen hastanelerin ürettikleri toplam bağıl değerler ve dönüştürülmüş toplam muayene sayıları hesaplanmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucunda 665 hastanenin toplam bağıl değeri 8.420.672,54 olarak bulunmuştur. Hastanelerin 2015 yılında global bütçeden yatan hastalar için aldıkları toplam tutar 9.242.582.140,49 TL olarak tespit edilmiştir. İlgili tutarın, toplam bağıl değere bölünmesiyle taban fiyat 1.097,606170 TL bulunmuştur:

$$\bullet \text{ Taban Fiyat: } 9.242.582.140,49 / 8.420.672,54 = 1.097,606170 \text{ TL}$$

Bulunan taban fiyat hastanelerin ürettikleri toplam bağıl değerlerle çarpılarak her hastanenin yatan hastalar için global bütçeden almaları gereken toplam ödeme tutarları hesaplanmıştır.

Hastanelerin ayakta hastalar için global bütçeden almaları gereken ödeme tutarının belirlenmesinde dönüştürülmüş toplam muayene sayıları kullanılmıştır. Hastanelerin farklı hizmet rollerine sahip olması, farklı branşlarda ve fiyatlarda muayene hizmeti vermesi nedeniyle hastanelerin ayakta hastalar için almaları gereken tutarların belirlenmesinde muayene sayılarına dönüştürme işlemi yapılmıştır. Yapılan dönüştürme işlemi sonucunda dönüştürülmüş toplam muayene sayısı 260.137.043,56 olarak bulunmuştur. Hastanelerin 2015 yılında global bütçeden ayakta hastalar için aldıkları toplam tutar 10.095.524.647,28 TL olarak tespit edilmiştir. İlgili tutarın, dönüştürülmüş toplam muayene sayısına bölünmesiyle muayene taban fiyatı bulunmuştur:

$$\bullet \text{ Muayene Taban Fiyatı: } 10.095.524.647,28 / 260.137.043,56 = 38,808485 \text{ TL}$$

Bulunan muayene taban fiyatı hastanelerin dönüştürülmüş toplam muayene sayılarıyla çarpılarak her hastanenin ayakta hastalar için global bütçeden almaları gereken toplam ödeme tutarları hesaplanmıştır.

Hastanelerin yatan ve ayakta ödeme tutarları toplanarak her hastanenin global bütçeden alması gereken toplam ödeme tutarı hesaplanmıştır. Hesaplanan tutarlar, hastanelerin 2015 yılında global bütçeden aldıkları ödeme tutarlarından çıkarılarak hastanelerin almaları gereken tutarlar ile aldıkları tutarlar arasındaki farklar tespit edilmiştir.

Tablo 1: Hastanelerin Hizmet Rollerine Göre VKİ Değerleri*

Hastane Hizmet rolü	Sayı	VKİ			VKİ < 1	
		En düşük	En yüksek	Ortalama	Sayı	%
A1	49	0,83	1,88	1,10	12	24,5
A1-Dal	25	0,42	2,66	1,22	6	24
A2	68	0,76	1,43	0,98	34	50
A2-Dal	50	0,62	3,73	0,87	25	50
B	124	0,56	1,64	0,88	95	76,6
C	155	0,49	1,56	0,79	147	94,8
D	126	0,56	1,29	0,72	120	95,2
E1	68	0,54	1,14	0,74	55	80,9
Toplam	665	0,42	3,73	0,97	494	74,3

* Çalışma kapsamında hastanelerin hizmet rollerine göre VKİ değerlerine yönelik tabloların sayfa olarak çok fazla olması nedeniyle hastane hizmet rollerine göre en yüksek, en düşük ve ortalama VKİ değerleri ile VKİ değeri 1'den küçük olan hastane sayıları belirtilmiştir
VKİ: Vaka Karmaşı İndeksi

Tablo 2: A1 hizmet rolündeki hastanelerin teşhis ilişkili gruplar hesaplamasına göre global bütçeden almaları gereken ödeme tutarları ve global bütçe karşılaştırması*

Hastane adı	Hastane hizmet rolü	Dönüştürülmüş toplam muayene sayısı	Toplam bağıl değer	Ayakta hasta ödemesi	Yatan hasta ödemesi	Toplam ödeme	Global bütçe ödemesi	Fark tutarı (toplam ödeme - global bütçe)
H1	A1	1.304.082,14	37.940,39	50.609.452,64	41.643.606,18	92.253.058,82	95.414.891,01	- 3.161.832,19
H2	A1	1.684.350,62	44.997,08	65.367.096,38	49.389.072,67	114.756.169,05	157.806.704,49	- 43.050.535,44
H3	A1	2.143.081,60	34.907,91	83.169.750,90	38.315.137,42	121.484.888,32	120.749.227,40	735.660,92
H4	A1	1.254.269,72	24.550,43	48.676.308,07	26.946.703,46	75.623.011,53	75.400.449,27	222.562,26
H5	A1	3.180.360,75	49.161,45	123.424.983,61	53.959.910,88	177.384.894,49	196.359.166,44	- 18.974.271,95
H6	A1	1.827.622,53	36.261,59	70.927.262,20	39.800.944,94	110.728.207,14	146.992.695,43	- 36.264.488,29
H7	A1	2.102.936,99	52.703,11	81.611.799,39	57.847.258,75	139.459.058,14	145.168.241,35	- 5.709.183,21
H8	A1	2.666.274,22	39.461,64	103.474.064,04	43.313.339,57	146.787.403,61	179.488.872,85	- 32.701.469,24
H9	A1	1.425.884,05	50.326,24	55.336.400,28	55.238.391,57	110.574.791,85	101.121.439,02	9.453.352,83
H10	A1	2.063.558,59	96.050,37	80.083.583,33	105.425.478,80	185.509.062,14	192.649.798,28	- 7.140.736,14
H11	A1	2.219.037,90	66.600,70	86.117.499,86	73.101.339,29	159.218.839,15	151.257.704,72	7.961.134,43
H12	A1	1.523.999,42	29.295,62	59.144.109,18	32.155.053,28	91.299.162,47	94.230.992,95	- 2.931.830,48
H13	A1	1.916.033,51	57.988,99	74.358.358,43	63.649.073,25	138.007.431,68	144.991.539,41	- 6.984.107,73
H14	A1	1.837.231,01	52.783,96	71.300.152,76	57.936.000,20	129.236.152,96	131.460.533,07	- 2.224.380,11
H15	A1	2.711.372,99	76.049,03	105.224.279,00	83.471.884,60	188.696.163,59	224.853.082,68	- 36.156.919,09
H16	A1	3.940.629,98	98.937,94	152.929.880,90	108.594.893,45	261.524.774,35	227.441.243,99	34.083.530,36
H17	A1	1.171.219,53	42.625,65	45.453.255,99	46.786.176,47	92.239.432,45	104.288.219,78	- 12.048.787,33
H18	A1	1.918.124,43	46.053,99	74.439.503,87	50.549.143,60	124.988.647,47	121.039.311,49	3.949.335,98
H19	A1	2.083.139,74	82.575,13	80.843.498,11	90.634.972,23	171.478.470,33	202.638.082,99	- 31.159.612,66
H20	A1	1.574.797,88	48.199,69	61.115.520,48	52.904.277,16	114.019.797,64	109.500.227,00	4.519.570,64
H21	A1	1.696.931,49	51.968,49	65.855.340,89	57.040.935,30	122.896.276,19	89.686.843,77	33.209.432,42
H22	A1	2.003.626,32	80.390,66	77.757.702,71	88.237.284,47	165.994.987,19	190.559.540,22	- 24.564.553,03
H23	A1	1.973.092,06	44.997,72	76.572.714,33	49.389.775,13	125.962.489,46	116.660.789,35	9.301.700,11
H24	A1	2.010.431,39	55.499,60	78.021.797,17	60.916.703,43	138.938.500,60	168.001.265,95	- 29.062.765,35
H25	A1	2.015.621,52	66.158,99	78.223.218,26	72.616.515,66	150.839.733,92	233.046.925,95	- 82.207.192,03
H26	A1	2.082.214,51	39.507,35	80.807.591,33	43.363.511,14	124.171.102,48	121.916.423,93	2.254.678,55
H27	A1	1.627.930,11	28.835,84	63.177.501,85	31.650.395,92	94.827.897,76	81.699.012,54	13.128.885,22
H28	A1	2.436.971,40	66.367,14	94.575.168,91	72.844.982,39	167.420.151,30	180.755.632,07	- 13.335.480,77
H29	A1	1.195.368,05	59.142,21	46.390.423,47	64.914.854,64	111.305.278,11	131.272.393,68	- 19.967.115,57
H30	A1	1.287.362,61	38.906,42	49.960.593,01	42.703.926,67	92.664.519,67	120.058.829,04	- 27.394.309,37
H31	A1	2.215.939,97	91.648,56	85.997.273,89	100.594.024,98	186.591.298,87	191.385.232,25	- 4.793.933,38
H32	A1	1.260.619,13	65.938,91	48.922.719,05	72.374.954,50	121.297.673,55	231.378.681,90	- 110.081.008,35
H33	A1	2.369.907,75	38.908,84	91.972.530,23	42.706.582,87	134.679.113,10	129.617.131,28	5.061.981,82
H34	A1	2.256.514,15	97.905,06	87.571.896,36	107.461.197,99	195.033.094,35	192.767.194,92	2.265.899,43

Tablo 2: Devam. A1 hizmet rolündeki hastanelerin teşhis ilişkili gruplar hesaplamasına göre global bütçeden almaları gereken ödeme tutarları ve global bütçe karşılaştırması

Hastane adı	Hastane hizmet rolü	Dönüştürülmüş toplam muayene sayısı	Toplam bağıl değer	Ayakta hasta ödemesi	Yatan hasta ödemesi	Toplam ödeme	Global bütçe ödemesi	Fark tutarı (toplam ödeme - global bütçe)
H35	A1	2.254.866,70	91.063,52	87.507.961,32	99.951.881,47	187.459.842,79	189.378.234,98	- 1.918.392,19
H36	A1	1.935.935,86	61.238,38	75.130.738,49	67.215.623,77	142.346.362,25	161.337.364,05	- 18.991.001,80
H37	A1	344.415,69	44.798,66	13.366.251,26	49.171.285,65	62.537.536,91	101.280.711,06	- 38.743.174,15
H38	A1	1.504.015,35	38.913,03	58.368.557,70	42.711.181,84	101.079.739,54	116.809.751,04	- 15.730.011,50
H39	A1	1.123.622,97	30.678,64	43.606.105,58	33.673.064,57	77.279.170,15	73.887.732,72	3.391.437,43
H40	A1	2.157.120,80	58.554,42	83.714.590,99	64.269.692,71	147.984.283,70	103.822.954,13	44.161.329,57
H41	A1	1.362.071,21	36.281,29	52.859.920,62	39.822.567,78	92.682.488,40	78.849.653,82	13.832.834,58
H42	A1	1.501.170,09	46.254,73	58.258.137,46	50.769.477,07	109.027.614,53	112.707.345,31	- 3.679.730,78
H43	A1	1.071.028,87	18.007,59	41.565.008,22	19.765.241,90	61.330.250,13	55.980.822,46	5.349.427,67
H44	A1	1.203.257,52	30.056,78	46.696.601,85	32.990.507,20	79.687.109,05	63.394.044,81	16.293.064,24
H45	A1	1.805.877,91	16.176,87	70.083.386,44	17.755.832,33	87.839.218,77	82.323.852,06	5.515.366,71
H46	A1	704.137,62	16.837,65	27.326.514,52	18.481.108,54	45.807.623,06	39.076.648,11	6.730.974,95
H47	A1	1.119.070,89	26.066,82	43.429.446,25	28.611.102,48	72.040.548,73	66.472.407,74	5.568.140,99
H48	A1	1.484.555,08	51.283,79	57.613.334,09	56.289.404,36	113.902.738,45	136.756.391,98	- 22.853.653,53
H49	A1	1.495.741,51	39.044,20	58.047.462,50	42.855.154,85	100.902.617,34	105.288.052,28	- 4.385.434,94
Toplam		88.047.426,13	2.498.903,07	3.416.987.248,18	2.742.811.429,36	6.159.798.677,54	6.589.024.287,02	-429.225.609,48

*Çalışma kapsamında hastanelerin hizmet rollerine göre global bütçeden almaları gereken ödeme tutarları ve global bütçe karşılatırmasına yönelik tabloların sayfa olarak çok fazla olması nedeniyle sadece A1 hizmet rolündeki hastanelere ilişkin tablo örnek olarak verilmiştir.

Tablo 2'de örnek olarak A1 hizmet rolündeki hastanelerin dönüştürülmüş toplam muayene sayıları, toplam bağıl değerleri, yapılan hesaplama sonucu global bütçeden almaları gereken ödemeler ile 2015 yılı global bütçe ödemeleri ve bu ödemeler arasındaki fark tutarları yer almaktadır. Hastaneler, almaları gereken toplam ödeme tutarlarına göre incelendiğinde, en yüksek ödemeyi 261.524.774,35 TL ile H16 hastanesi alırken, en düşük ödemeyi 45.807.623,06 TL ile H46 hastanesi almaktadır. Hesaplama sonucu elde edilen ödeme tutarları ile hastanelerin 2015 yılında global bütçeden aldıkları ödeme tutarları karşılaştırıldığında en büyük fark H32 hastanesinde tespit edilmiş olup, ilgili hastanenin alması gereken ödeme tutarının global bütçeden aldığı tutara göre 110.081.008,35 TL düşük olduğu saptanmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucunda A1 hizmet rolündeki 49 hastanenin 28'inin (%57,1) global bütçeden aldıkları tutarlara göre daha az ödeme almaları gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Tablo 3'te rollerine göre hastanelerin global bütçe değerlendirmesi yer almaktadır. Yapılan hesaplamalar sonucu çalışma kapsamındaki 665 hastaneden 274'ünün (%41,2) 2015 yılında global bütçeden aldığı tutardan daha fazla ödeme

Tablo 3: Rollerine göre hastanelerin global bütçe değerlendirmesi

Rolü	Global bütçeden daha fazla ödeme alması gereken		Global bütçeden daha az ödeme alması gereken		Karşılaştırma yapılamayan*		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
A1	21	42,9	28	57,1	-	-	49	100
A1-Dal	12	48,0	13	52,0	-	-	25	100
A2	54	79,4	14	20,6	-	-	68	100
A2-Dal	29	58,0	21	42,0	-	-	50	100
B	87	70,2	37	29,8	-	-	124	100
C	60	38,7	94	60,6	1	0,7	155	100
D	11	8,7	114	90,5	1	0,8	126	100
E1	-	-	66	97,1	2	2,9	68	100
Toplam	274	41,2	387	58,2	4	0,6	665	100

*Çalışma kapsamında dört hastanenin global bütçeden aldıkları tutarlar tespit edilemediği için karşılaştırma yapılamamıştır.

alması gerektiği, 387'sinin (%58,2) daha az ödeme alması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Çalışma kapsamında 4 (%0,6)

hastanenin global bütçeden aldıkları tutarlar tespit edilemediği için hesaplama sonucu elde edilen tutarlarla karşılaştırması yapılamamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu A2 hizmet rolündeki 68 hastanenin 54'ünün (%79,4) global bütçeden aldıkları tutarlara göre daha fazla ödeme alması gerekirken, E1 hizmet rolünde karşılaştırması yapılan hastanelerin tamamının daha az ödeme alması gerektiği saptanmıştır.

Tartışma

Ulusal ve uluslararası literatürde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; ulusal literatürdeki çalışmaların genellikle belirli alanlarda yoğunlaştığı, sınırlı olduğu ve Türkiye genelinde bir çalışmanın yapılmadığı görülmektedir. Bu durum hem VKİ değerleri için hem de TİG verileri doğrultusunda bütçe tespiti için geçerlidir.

Uluslararası literatürdeki çalışmaların daha geniş kapsamlı olduğu ve yapıldığı ülkelerin TİG sistemleri ile VKİ değerleri hakkında bilgi verdiği görülmektedir. Özellikle ülkelerin yıllar içinde VKİ değerlerindeki değişiklikler TİG sistemlerindeki değişiklikleri göstermesi açısından önemlidir. Bu durum, ülkelerin TİG sistemini dinamik bir süreç olarak gördüklerinin, hastalıklardaki ve sağlık teknolojisindeki değişiklikleri TİG sistemi ile finansman sistemine yansıtıklarının ve maliyetleri kontrol altında tutmaya yönelik çalışmalar yaptıklarının somut göstergesidir.

TİG ile ilgili Türkiye'de yapılan çalışmalar incelendiğinde;

Aydemir ve Ağırbaş (10) tarafından yapılan çalışmada Ankara ve Adana'da faaliyet gösteren iki eğitim ve araştırma hastanesinin Ocak 2016 verilerine göre VKİ hesaplanmış olup, hastanelerin VKİ değerlerinin sırasıyla 1,22 ve 1,34 olduğu tespit edilmiştir.

Beylik ve ark. (11) tarafından yapılan çalışmada, Sağlık Bakanlığı'na ait bir eğitim ve araştırma hastanesinin 2013 yılına ait tüm kolesistektomi vakalarına ait SUT paket puanları ile TİG bağlı değerleri dikkate alınarak, sanal bir global bütçe üzerinden SUT ve TİG'e göre belirlenecek geri ödeme fiyatları karşılaştırılmış, SUT geri ödeme fiyatı bakımından laparoskopik kolesistektomi fiyatı yüksek iken, TİG açısından açık kolesistektomi fiyatının daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Beylik (12) tarafından yapılan çalışmada TİG'e dayalı geri ödeme yöntemi ile 2009 yılına ait veriler kapsamında Türkiye ve Avustralya karşılaştırması yapılmıştır. Avustralya verileri ülke bazında, Türkiye verileri ise 14 hastane bazında olup, ülkeler ve hastaneler arası karşılaştırma ve değerlendirmeler; frekansı en yüksek ilk 20 TİG, TİG bağlı değerleri, hastanelere geri ödeme miktarları, karlılık durumları, hastane VKİ'leri ve TİG maliyet yapıları üzerine yapılmıştır. Çalışma sonucunda Avustralya bağlı değerleri ile Türkiye'deki hastanelere geri ödeme yapıldığında

Türkiye bağlı değerleri ile yapılan geri ödemeye göre %14,53'lük bir fark olduğu belirlenmiştir.

Avcil ve ark. (13) yapılan çalışmada 2011 yılında Sağlık Bakanlığı'na bağlı üç Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve bir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Hastanesinde yatarak tedavi gören tüm kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) vakaları evren olarak belirlenmiş ve bir yıllık TİG verileri içinde KOAH tanısı almış olanlar analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda hastane geri ödemelerinde bağlı değerlerin ve KOAH TİG çeşitliliği frekanslarının doğrudan etkili olduğu ve vaka karma indeksleri ile geri ödeme miktarı arasında pozitif yönlü ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Ayanoğlu ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmada; dört hastanede bir yıllık TİG verileri kapsamında Solunum Sistemi Enfeksiyon (E62) vakalarına giren hastalar demografik, klinik ve finansal açıdan karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında Solunum Sistemi Enfeksiyon vakalarının hastane bazında vaka karması indeksleri Türkiye, Almanya ve Avustralya bağlı değerlerine göre hesaplanmış olup, hem hastaneler arasında hem de ülkeler arasında TİG verileri bakımından önemli oranda farklılıklar olduğu tespit edilmiştir.

Demir ve ark. (15) tarafından yapılan çalışmada Sağlık Bakanlığı'na bağlı 2 devlet ve 2 eğitim ve araştırma hastanesinde yatarak tedavi gören tüm diyabet vakaları evren olarak belirlenmiş ve bir yıllık TİG verileri içinde diyabet tanısı almış olanlar analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda hastane geri ödemelerinde bağlı değerlerin ve diyabet TİG çeşitliliği frekanslarının doğrudan etkili olduğu ve vaka karma indeksleri ile geri ödeme miktarı arasında pozitif yönlü ilişki olduğu tespit edilmiştir.

TİG ve vaka karması indeksi ile ilgili uluslararası çalışmalar incelendiğinde ise;

Mendez ve ark. (16) tarafından yapılan çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde 364 hastanenin VKİ incelenmiş olup, tüm hastanelerin VKİ ortalaması 1996 yılında 1,04 iken 2009 yılında 1,18 olarak bulunmuştur. Devlet hastanelerinde vaka karma indeksi ortalaması 1996 yılında 0,99 iken, 2009 yılında 1,05; özel hastanelerde ise 1996 yılında 1,02 iken, 2009 yılında 1,25 olarak tespit edilmiştir. Hastaneler eğitim-araştırma faaliyetlerine göre incelendiğinde ise; devlet eğitim araştırma hastanelerinde VKİ ortalaması 1996 yılında 1,12 iken, 2009 yılında 1,21; özel hastanelerde ise 1996 yılında 1,15 iken, 2009 yılında 1,34 olarak bulunmuştur. Özellikle ABD'de 2007 yılında uygulanmaya başlayan Medicare Severity Diagnosis Related Groups (MS-DRG) sistemiyle birlikte VKİ değerlerinin daha da arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda 665 devlet hastanesinin 2015 yılında ortalama VKİ değeri 0,97 iken, A1 hizmet rolündeki eğitim ve araştırma hastanelerinin ortalama VKİ değeri 1,10 olarak tespit edilmiştir.

Pirson ve ark. (17) tarafından Belçika'daki 4 hastanenin ve İsviçre'deki 5 hastanenin ortalama maliyetlerinin karşılaştırılması amacıyla yapılan çalışmada, hastanelerin ortalama VKİ hesaplanmış olup, Belçika hastanelerin VKİ ortalaması 1,15, İsviçre hastanelerinin ise 1,04 bulunmuştur. Çalışmamızda tüm hastanelerin ortalama VKİ değeri 0,97 olarak bulunmuştur.

Ammar ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada Lübnan'da 122 hastaneye ait ortalama VKİ değeri 1,13 olarak bulunmuştur. Akreditasyon kategorilerine göre VKİ değerleri incelendiğinde yüksek düzeyde akreditasyon kategorisinde bulunan hastanelerin VKİ değerlerinin düşük düzeyde olanlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ise 665 hastanenin ortalama VKİ değeri 0,97, A1 hizmet rolündeki hastanelerin ortalama VKİ değeri 1,10 ve A1-Dal hizmet rolündeki hastanelerin ortalama VKİ değeri 1,22 olarak bulunmuştur.

Endrei ve ark. (19) tarafından yapılan çalışmada Macaristan'da TİG'ye dayalı ödeme yapılan hastanelere 2004 yılında getirilen performans hacim sınırı sisteminin etkisini incelemiş olup, 2003 yılında 1,13 olan VKİ değerinin 2008 yılında 1,08 olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yapılan araştırma sonucunda hastanelere başvuran kompleks vaka sayısında azalış olduğu saptanmış olup, bu durumun sonucu olarak da VKİ değerlerinin düştüğü belirtilmiştir. Çalışmamızda ise 665 hastanenin ortalama VKİ değeri 0,97 olarak bulunmuştur.

Radu ve ark. (20) tarafından yapılan çalışmada Romanya'da bulunan hastanelerin (2005-2007 yılları arasında 276 hastane, 2009 yılında 291 hastane) VKİ değerleri hesaplanmış olup, hastanelerin 2005 yılında ortalama VKİ değeri 0,7561 iken 2009 yılının ilk yarısında 1,0039 olarak tespit edilmiştir. Bu durumun sebebi olarak 2005-2006 yılında TİG sistemi olarak Amerikan Health Care Financing Administration (HCFA-DRG) sistemi kullanılırken 2007 yılında Avustralya AR-DRG sistemine geçilmesi olarak gösterilmiştir. Ayrıca özellikle dal hastanelerinin VKİ değerlerinin yıllar itibarıyla arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda tüm hastanelerin 2015 yılına ait ortalama VKİ değeri 0,97, A1-Dal hastanelerinin ortalama VKİ değeri 1,22 ve A2-Dal hastanelerinin ortalama VKİ değerinin 0,87 olduğu saptanmıştır.

Sonuç

Bu çalışma; hastanelerin 2015 yılına ait teşhis ilişkili gruplar verilerinin incelenerek VKİ'lerinin hesaplanması ve elde edilen sonuçlar çerçevesinde hastanelerin global bütçeden alması gereken tutarların belirlenmesi ve hastanelerin global bütçeden 2015 yılında almış oldukları tutarlarla karşılaştırılması açısından bu konuda yapılacak ekonomik, idari ve tıbbi çalışmalarda başvurulacak bir kaynak özelliği taşımaktadır. Bu çalışma ile hem literatüre önemli bir katkı sağlanacağı hem de elde edilen sonuçların Sağlık Bakanlığı ve diğer araştırmacılara yararlı bilgiler sunacağı düşünülmektedir.

Çalışmadan elde edilen bulgulara dayalı olarak geliştirilen öneriler aşağıda sıralanmaktadır:

- Çalışma sonucunda TİG'ye göre dağılımın daha dengeli olduğu sonucuna varılmış olup, Sağlık Bakanlığı global bütçesinin TİG'e dayalı olarak hastanelere dağıtılması önerilmektedir.
- Global bütçenin kamu ve özel tüm sağlık kurumlarını kapsamasının ve Sosyal Güvenlik Kurumu'nun Türkiye genelinde TİG ve VKİ sistemine geçmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.
- TİG sisteminin başarıyla uygulanabilmesi için doğru maliyet verilerine gereksinim vardır. Bu nedenle, TİG'nin önemli bir bileşeni olan maliyet muhasebesi sisteminin kamu ve özel hastanelerde oluşturularak TİG ve maliyet analizi birimlerinin kurulması ve TİG maliyetlendirmesi ile ilgili personel yetiştirilmesi önerilmektedir.
- Çalışmada kodlama ile ilgili önemli sorunlar yaşandığı gözlenmiştir. Dolayısıyla TİG'nin bir diğer önemli bileşeni olan klinik kodlamanın; üniversitelerin ilgili lisans programlarında ders olarak yer almasının ve mevcut klinik kodlamacı eğitimine devam edilmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.
- Türkiye genelinde güncel veriler esas alınarak maliyet ve bağımlı değer çalışması yapılması ve mevcut Türkiye TİG Bağımlı Değer Listesi'nin yeniden hazırlanması önerilmektedir.
- Türkiye'de yapılan mevcut çalışmaların devam ettirilmesi ve hukuki, teknik ve beşeri altyapının tamamlanarak Türkiye'ye özgü bir TİG sisteminin oluşturulması önerilmektedir.
- Türkiye'de ayakta hasta yoğunluğu ve global bütçe içindeki parasal büyüklüğü nedeniyle; TİG verilerinin sadece yatan hastalar değil, ayakta hastalar için de oluşturularak ayakta hasta ödemelerinde kullanılmasına yönelik çalışmalar yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.
- Hastanelerin statüleri, hizmet rolleri, coğrafi konumu, personel sayısı, yatak sayısı vb. faktörlerin dikkate alınarak TİG ödemesinde düzeltme katsayısı uygulanmasının özellikle üçüncü basamak hastaneler açısından yararlı olacağı düşünülmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmada Sağlık Bakanlığı'nın kurumsal verileri kullanıldığı için Etik Kurul kararına ve Hasta Onayına gereksinim duyulmamış olup ilgili kurumdan izin alınmıştır.

Hasta Onayı: Hasta Onayına gereksinim duyulmamış olup ilgili kurumdan izin alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: O.Ö., İ.A., Dizayn: O.Ö., İ.A., Veri Toplama veya İşleme: O.Ö., İ.A., Analiz veya Yorumlama: O.Ö., İ.A., Literatür Arama: O.Ö., İ.A., Yazan: O.Ö., İ.A.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Langenbrunner JC, Cashin C, O'dougherty S. What, How, and Who: An Introduction to Provider Payment Systems. In: Langenbrunner JC, Cashin C, O'Dougherty S, editors. Designing and Implementing Health Care Provider Payment Systems: How-To Manuals. Washington DC; The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2009. p. 1-26.
- Casto BA, Layman E. Principles of healthcare reimbursement. Chicago: American Health Information Management Association; 2006.
- Garcia-Lacalle J, Martin E. Efficiency improvements of public hospitals under a capitation payment scheme. Health Economics. Health Econ Policy Law. 2013;8:335-364.
- Cashin C. (Ed.) Assessing health provider payment systems: a practical guide for countries working toward universal health coverage. Washington DC: Joint Learning Network for Universal Health Coverage; 2015.
- World Bank (2015). Final action plan for the implementation of Drgs-based payments. Washington DC: World Bank Group; 2015.
- Abbey DC. Healthcare payment systems: an introduction. United States of America: CRC Press; 2009.
- Ayanoğlu Y, Beylik U. Sağlık işletmelerinde geri ödeme modeli olarak DRG: Kavramlar, metodolojiler, ülke deneyimleri ve karşılaştırmaları. Ankara: Gazi Kitabevi; 2014.
- TİG Bülteni. Maliyetlendirmeye ilişkin sıkça sorulan sorular, TİG E-Bülteni 2009;7:16.
- Aral A. Sağlıkta yeni dönem DRG (TİG). Ankara: Bizim Akademi Yayınları; 2014.
- Aydemir İ, Ağırbaş İ. Sağlık kurumlarına yapılan geri ödeme yöntemleri: Teşhis ilişkili gruplar, Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi 2017;20:49-67.
- Beylik U, Yılmaz A, Akça N. Hastanelere geri ödemede sağlık uygulama tebliği ile tanı ilişkili grupların karşılaştırması: Kolesistektomi vakası örneği. İşletme Bilimi Dergisi. 2015;3:39-53.
- Beylik U. Sağlık kurumlarında tanı ilişkili gruplara dayalı geri ödeme modeli: Türkiye-Avustralya karşılaştırması. Doktora Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2014.
- Avcil M, Beylik U, Doluküp İ. Sağlık hizmetlerinde teşhisle ilişkili gruplar: KOAH vakaları üzerine karşılaştırma. Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi. 2014;7:21-42.
- Ayanoğlu Y, Beylik U, Orhan F. Tanı ilişkili gruplara (DRG) göre hastaneler ve ülkeler arası karşılaştırma: Bir vaka örneği. Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi. 2014;13:273-290.
- Demir M, Beylik U, Öztürk M, et al. Sağlık hizmetlerinde teşhisle ilişkili gruplar (TİG): Diyabet vakaları üzerine karşılaştırma. Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi. 2013;6:1-23.
- Mendez CM, Harrington DW, Christenson P, et al. Impact of hospital variables on case mix index as a marker of disease severity. Population Health Management. 2014;17:28-34.
- Pirson M, Schenker L, Martins D, et al. What can we learn from international comparisons of costs by DRG? European Journal of Health Economics. 2013;14:67-73.
- Ammar W, Khalife J, El-Jardali F, et al. Hospital accreditation, reimbursement and case mix: Links and insights for contractual systems. BMC Health Services Research. 2013;13:505.
- Endrei D, Zempenyi A, Molics B et al. The effect of performance-volume limit on the DRG based acute care hospital financing in Hungary. Health Policy. 2014;115:152-156.
- Radu CP, Chiriac DN, Vladescu C. Changing patient classification system for hospital reimbursement in Romania. Croatian Medical Journal. 2010;51:250-258.

DOI: 10.4274/atfm.40469

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018; 71(3):172-176

Effect of Concentration of Citric Acid on The Rheological Properties of Methylcellulose Hydrogels

Sitrik Asit Derişiminin Hidrojellerin Reolojik Özelliklerine Etkisi

Öznur Demir Oğuz, Duygu Ege

Boğaziçi University, Institute of Biomedical Engineering, İstanbul, Turkey

Abstract

Objectives: In this study, the influence of sodium citrate dehydrates (SC) salts on the rheological properties of a thermoresponsive hydrogel was investigated.

Materials and Methods: The hydrogel was prepared by combining 8 w/v % methylcellulose (MC) and 2.5 w/v % gelatin with various SC concentrations. Synthesized hydrogels were characterized by using Fourier Transform Infrared Spectroscopy and Scanning Electron Microscopy. Subsequently, the effect of 1, 2 and 3 w/v % of SC on the gelation temperature was investigated by test tube tilting method. Time and temperature dependent variations of loss (G'') and storage (G') modulus and complex viscosity (Pa.s) of hydrogels were investigated by using oscillation rheometer. The sharp increase of G' and Pa.s indicates the gelation temperature and gelation time.

Results: The results show that the addition of SC to the MC/gelatin blend decreased the gelation temperature from 32 °C to ~27 °C. There are no significant differences between gelation time of hydrogel samples for the prepared concentrations. However, the complex viscosity and gel strength clearly increased by incorporation of SC salts.

Conclusion: Overall, the results suggest that incorporation of citric acid to methylcellulose based hydrogels significantly affects their rheological properties.

Key Words: Citric Acid, Methyl Cellulose, Hydrogels, Rheological Properties

Öz

Amaç: Bu çalışmada, sodyum sitrat tuzunun (SC) ısıya duyarlı hidrojellerin reolojik özelliklerine etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Hidrojeller 8 ağırlık oranında metilselüloz ve 2,5 ağırlık oranında jelatine farklı oranlarda SC ilave ederek hazırlanmıştır. Daha sonra 1, 2 ve 3 ağırlık oranında SC eklenen örnekler üretilmiştir. Gelişme: SC oranının jelleşme sıcaklığına etkisi test tüpü çevirme yöntemiyle analiz edilmiştir. Sentezlenen hidrojeller Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopi ve Taramalı Elektron Mikroskobu ile analiz edilmiştir. Hidrojellerin zamana ve sıcaklığa dayalı, viskoz modülü (G''), depo modülü (G') ve kompleks viskozite değerleri salınımlı reometre cihazı ile ölçülmüştür. G' ve viskozite değerlerindeki ani artış jelleşme sıcaklığı ve süresini göstermektedir.

Bulgular: Çalışmada elde edilen bulgular SC ekleyerek jelleşme sıcaklığının 32 °C'den 27 °C'ye düştüğünü göstermektedir. Jelleşme süresinde ise örnek grupları arasında farklılık görülmemektedir. Kompleks viskozitenin ve jel kuvvetinin ise SC ilave edildiğinde arttığı gözlemlenmiştir.

Sonuç: Metilselüloz bazlı hidrojellere sitrik asit ilave edilmesi, hidrojellerin reolojik özelliklerini belirgin olarak etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Sitrik Asit, Metilselüloz, Hidrojeller, Reolojik Özellikler

Introduction

Hydrogels are the crosslinked polymeric network structures which absorb water (1). They are widely used in the medical field, such as drug delivery systems, dental materials, implants,

injectable polymeric systems, ophthalmic applications, wound dressing and tissue engineering (2,3). Although hydrogels are commonly practiced for medical applications, their potential for drug delivery and tissue engineering applications still needs to be further developed. Some of the hydrogels can be formed by temperature-responsive phase transitions, therefore they

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Duygu Ege MD,
Boğaziçi University, Institute of Biomedical Engineering, İstanbul, Turkey
Phone: +90 216 516 34 38 E-mail: duygu.ege@boun.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9922-6995
Received/Geliş Tarihi: 13.12.2018 Accepted/Kabul Tarihi: 13.12.2018

©Copyright 2018 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



absorb considerable amount of water while preserving their shape (4). This feature enables injectability of some of the polymers. Methylcellulose (MC) is an example of an injectable thermoresponsive hydrogel which undergoes phase transition because of hydrophobic interactions during heating (5). Studies showed that salts are helping to reduce the gelation temperature of MC to around physiological temperature by their salts-out effect (5,6). Sodium citrate dehydrate (SC) is one of the salts which leads to salts-out effect (6). 2.5 w/v % gelatin solution was also incorporated with MC solution to increase the cellular activity by its RGD groups. The objective of the study is to examine rheological behavior of MC solution after addition of 1, 2 and 3 w/v % of SC salts.

Materials and Methods

12% of methylcellulose (MC) solution was prepared by dissolving it in distilled water at 90 °C until MC powder was completely dispersed. Then the dispersed MC solution was stored in refrigerator overnight to obtain clear MC solution which was used as a stock solution throughout the experiment (7). Desired amount of gelatin was also dissolved in distilled water at 50 °C and allowed to cool down at room temperature before use (8). After preparation of MC and gelatin solution, MC/gelatin blend solution was prepared with the final MC and gelatin concentration of 8 w/v % and 2.5 w/v %, respectively. In situ gelling system was developed by incorporation of 0.5 to 3 w/v % sodium citrate dehydrate (SC) solution with MC/gelatin blend.

Functional groups of the synthesized hydrogels were detected by using FTIR spectrometer from 4000 to 400 cm^{-1} with Thermo Scientific Smart Orbit model (9). The morphology and microstructure of the lyophilized hydrogels were examined by using scanning electron microscopy (SEM) (Zeiss, Evo LS10) with 10kV accelerating voltage at Yıldız Technical University, Istanbul, Turkey (30). Samples were coated with gold-palladium before the study (6). The sol-gel transition temperature of the hydrogels were measured by the test tube tilting method (TTM) (10). The solution was poured in a 5 mL glass tube and placed in a controlled temperature water-bath to measure the gelation temperature. The temperature of the bath was slowly increased. With the rise of temperature, the solution was completely converted into hydrogels. The gel became thick and did not flow with the tilting of the test tube. The temperature at which the solution stopped flowing was recorded as the gelation temperature. Rheological measurements of hydrogels were performed by using stress-controlled rheometer with a parallel plate geometry (diameter: 15mm) at Boğaziçi University, Istanbul, Turkey. The rheological properties of the samples were analyzed within the linear viscoelastic region of the hydrogels at a stress of 5Pa and a frequency of 10rad/s. To measure the gelation and setting temperature of the hydrogels, temperature

sweep was performed from 5 to 60 °C at a heating rate of 1 °C/min. Time sweep was conducted at 37 °C to analyze the gelation kinetics (7,11).

Results

FTIR Analysis

Figure 1 shows the FTIR spectra of gelatin, MC, SC and MC8SC3 hydrogel.

FTIR spectra of MC8SC3 hydrogel sample was showed that the characteristic peaks at 1395 and 1576 cm^{-1} correspond to the symmetric and anti-symmetric stretching of COO^- (9). The broad peak at 1055 cm^{-1} is related to the C-O stretching for MC8SC3. The values of the peak shifted from 1055 to 1061 cm^{-1} with the addition of SC. Both Amide I at 1633 cm^{-1} and

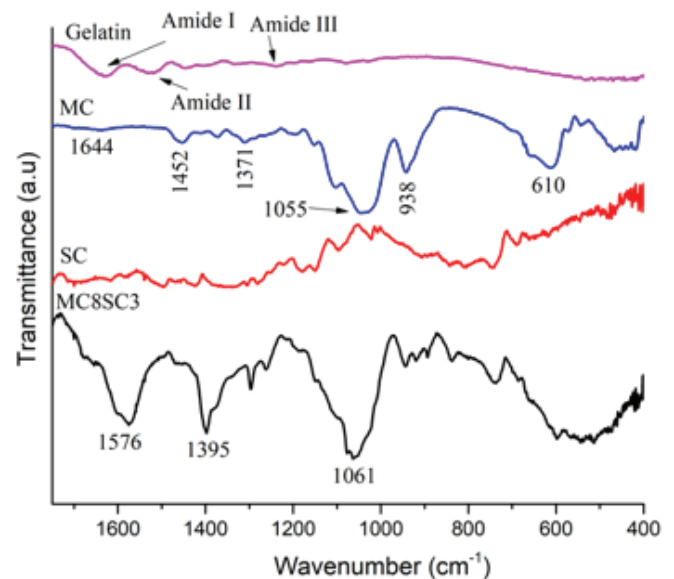


Figure 1: FTIR spectra of gelatin, MC, SC and MC8SC3 hydrogel

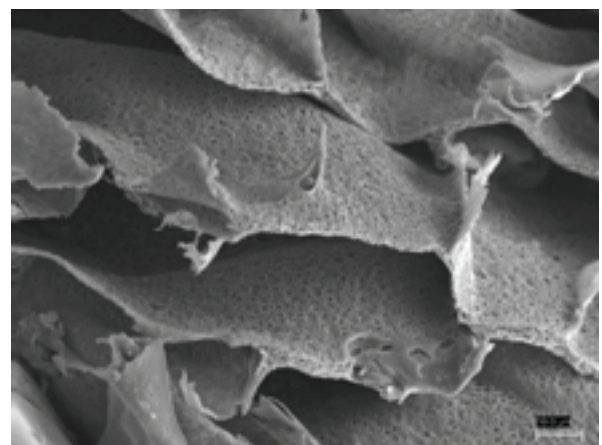


Figure 2: Cross-sectional area morphology with 2000x magnification of lyophilized MC8SC3 hydrogel sample

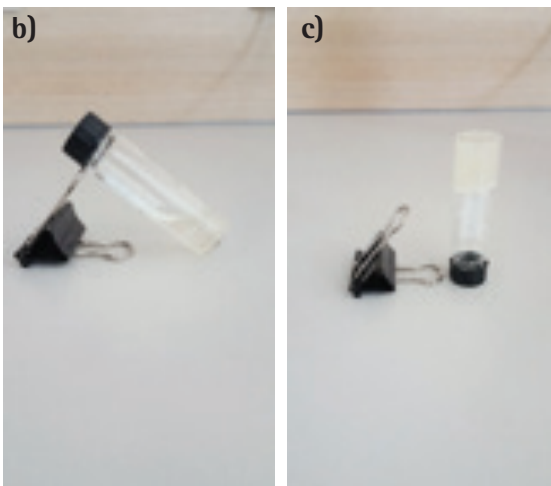
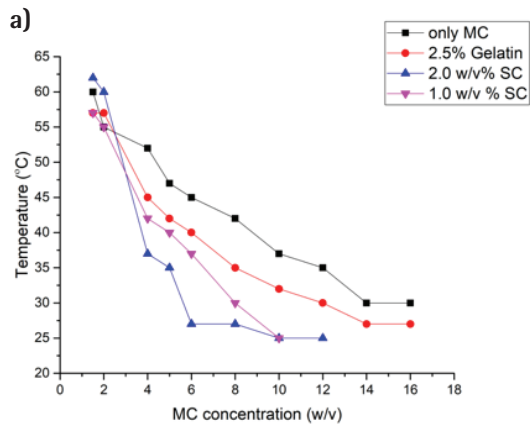


Figure 3: a) Effect of MC solution and SC concentrations on the gelation temperature of hydrogel blends. b) sol form of MC8SC0 hydrogel sample at 25 °C c) gel form of MC8SC0 hydrogel sample at 35 °C

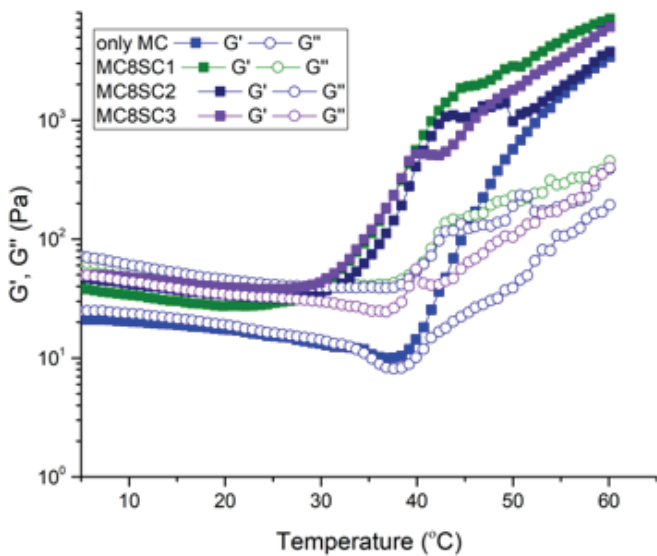


Figure 4: Temperature-dependent variation of storage and loss modulus of hydrogels at 5Pa stress and 10 rad/s angular frequency

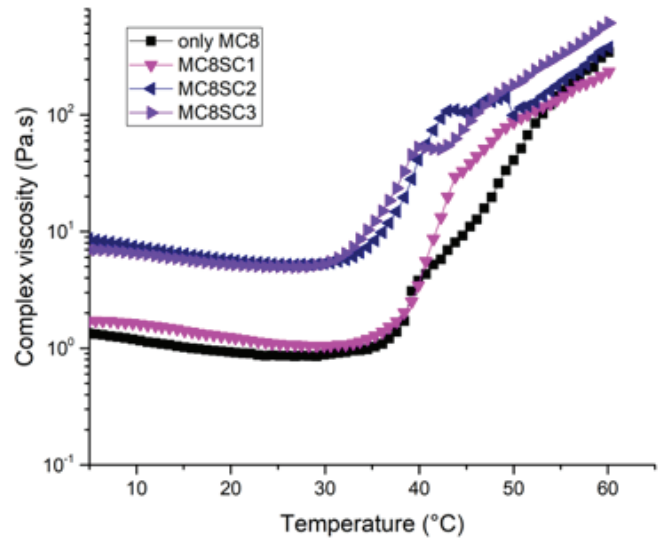


Figure 5: Temperature-dependent variation of complex viscosity of hydrogels at 5Pa stress and 10rad/s angular frequency

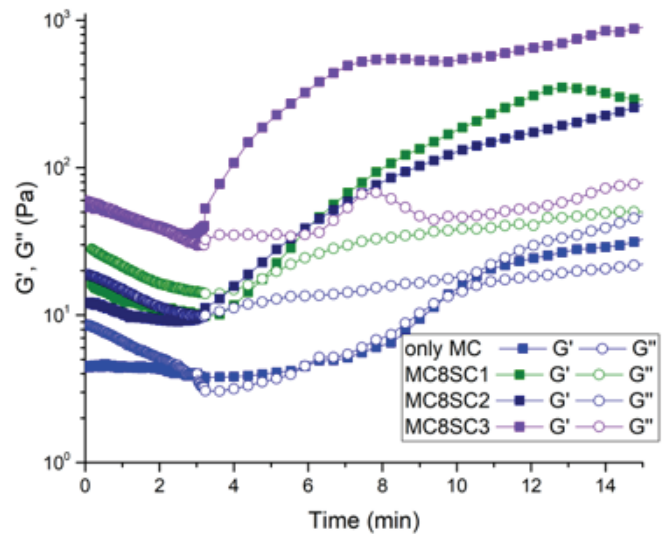


Figure 6: Time-dependent storage and loss modulus of hydrogels measured at 37 °C, 5Pa stress, and 10 rad/s frequency

β -glycosides bonds among saccharide units at 900-1230 cm^{-1} are clearly seen.

SEM Analysis

Figure 2 shows the morphology of the cross-sectional area of MC8SC3 hydrogel sample.

Measurement of Gelation Temperature

Figure 3 shows the gelation temperature of all hydrogel blends measured by TTM.

Results show that the increase of SC concentration decreases the gelation temperature of MC solution from 60 °C to ~30 °C.

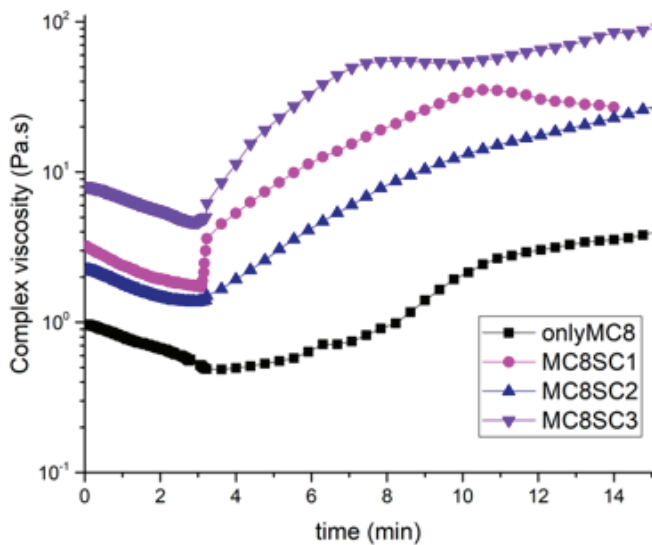


Figure 7: Time-dependent complex viscosity of hydrogels measured at 37 °C, 5Pa stress, and 10rad/s frequency

Rheological Measurements

Rheological measurements of hydrogels were performed within linear viscoelastic region therefore, 5Pa stress and 10rad/s frequency were applied for both time and temperature sweep measurements. Figure 4 and Figure 5 show the temperature dependent variations of G' and G'' and complex viscosity of hydrogels, respectively.

Temperature dependent measurement of G' and G'' reveals not only the gel strength, but also gelation temperature as reported in the literature (7). The sharp increase in G' implies the gelation of hydrogels therefore the gelation temperature is detected. In Figure 4, it is clear that the addition of SC salts to MC-gelatin blend decreases the gelation temperature from 32 °C to ~27 °C.

Figure 6 and 7 show the time dependent variations of G' and G'' and complex viscosity of hydrogels, respectively.

In the same manner, gelation time is also strongly dependent on the tendency to form hydrophobic aggregates as in the temperature sweep measurements. For time sweep measurement, it kept constant at 37 °C and the measurements were conducted for 14 min. The sharp increase of G' and Pa.s indicates the gelation time for hydrogel samples (4-6). As it is seen from Figure 6, there are no significant differences of gelation time for each sample. On the other hand, the hydrogels sample labeled MC₈SC₃ had much higher gel strength.

Discussion

In this study, the effect of citric acid on the gelation of methyl cellulose was investigated. Accordingly, FTIR, SEM and rheological analysis were conducted. FTIR data confirms the

interaction between citrate ions and MC (12). The peak values corresponding to the C-O stretching shifted from 1055 to 1061 cm^{-1} due to presented citrate salts. The symmetric and anti-symmetric stretching of COO^- at 1395 and 1576 cm^{-1} at FTIR spectra of MC8SC3 hydrogel sample was also support the interaction of citrate ions and MC (9). SEM micrographs reveal the interconnected porous microstructure. In the Figure 2, pores are homogenous which means that the SC salts were distributed evenly in the hydrogel (13).

Bain et al. (6) indicated that heating destroys the cage-like structure between MC chains and water molecules therefore, aggregates form due to hydrophobic interactions. This is called salt-out effect and it leads to gelation of hydrogel at around 30°C. Incorporation of SC helps to destroy the cage-like structure between MC and water molecules and therefore forms the hydrophobic aggregates at a lower temperature (1,6). When SC salts are added to the MC solution, the water molecules are attracted to the citrate ions which suppresses intermolecular hydrogen bond formation between water and hydroxyl group of MC. This depletion of water layer around hydroxyl groups of MC causes enhancement of hydrophobic-hydrophobic interaction between MC ions which leads to gelation at a lower temperature (5,6).

It can be concluded from here that, the addition of SC salts decreased the gelation temperature effectively but did not affect significantly the gelation time. At each temperature, the addition of SC salts also increased the gel strength which is evident from the increase of G' and Pa.s values. Overall, addition of SC salt to MC has a positive effect on formation of hydrogels.

Conclusion

In this study, the effect of SC concentration on rheological properties of MC/gelatin blend were investigated. It was observed that the gelation temperature depended on SC concentration when the MC and gelatin concentrations were kept constant. The gelation temperature decreased effectively by incorporation of SC salts, however there is no significant effect of SC concentration on gelation time. Moreover, the addition of SC salts increase the gel strength which is evident from the increase of G' and Pa.s values at the physiological temperature. The results indicate that the studied thermoresponsive hydrogels have potential to be used as a drug delivery platform for biomedical applications.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

References

1. Kim MH, Park H, Park WH. Effect of pH and precursor salts on in situ formation of calcium phosphate nanoparticles in methylcellulose hydrogel. *Carbohydr Polym.* 2018;191:176-182.

2. Rosiak JM, Yoshii F. Hydrogels and their medical applications. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*. 1999;151:56–64.
3. Caló E, Khutoryanskiy VV. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*. 2015;65:252–267.
4. Ying L, Jiali S, Guoqiang J, Jia Z, et al. In vitro Evaluation of Lysozyme-loaded Microspheres in Thermosensitive Methylcellulose-based Hydrogel. *Chinese Journal of Chemical Engineering*. 2007;15:566–572.
5. Shimokawa K, Saegusa K, Ishii F. Rheological properties of reversible thermo-setting in situ gelling solutions with the methylcellulose-polyethylene glycol-citric acid ternary system (2): Effects of various water-soluble polymers and salts on the gelling temperature. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2009;74:56–58.
6. Bain MK, Maity D, Bhowmick B, et al. Effect of PEG-salt mixture on the gelation temperature and morphology of MC gel for sustained delivery of drug. *Carbohydr Polym*. 2013;91:529–536.
7. Liu Z, Yao P. Injectable thermo-responsive hydrogel composed of xanthan gum and methylcellulose double networks with shear-thinning property. *Carbohydr Polym*. 2015;132:490–498.
8. Fang J, Yang Z, Tan S, et al. Injectable gel graft for bone defect repair. *Regen Med*. 2014;9:41–51.
9. Mohan JC, Praveen G, Chennazhi KP, et al. Functionalised gold nanoparticles for selective induction of in vitro apoptosis among human cancer cell lines. *J Exp Nanosci*. 2013;8:32–45.
10. Zhang Y, Gao C, Li X, et al. Thermosensitive methyl cellulose-based injectable hydrogels for post-operation anti-adhesion. *Carbohydr Polym*. 2014;101:171–178.
11. Fan R, Deng X, Zhou L, et al. Injectable thermosensitive hydrogel composite with surface-functionalized calcium phosphate as raw materials. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:615–626.
12. Kozłowska J, Stachowiak N, Sionkowska A. Collagen / gelatin / hydroxyethyl cellulose composites containing microspheres based on collagen and gelatin : design and evaluation. *Polymers*. 2017;10:456.
13. Wang T, Chen L, Shen T, et al. International Journal of Biological Macromolecules Preparation and properties of a novel thermo-sensitive hydrogel based on chitosan / hydroxypropyl methylcellulose / glycerol. *Int J Biol Macromol*. 2016;93:775–782.

DOI: 10.4274/atfm.99609

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018; 71(3):177-180

Production of Graphene Oxide/Poly (Lactic Acid)-Based Nanofibers for Neural Regeneration

Grafen Oksit/Poli (Laktik) Asit Bazlı Nanofiberlerin Sinir Rejenerasyonu İçin Geliştirilmesi

Hayriye Öztatlı, Duygu Ege

Boğaziçi University, Institute of Biomedical Engineering, İstanbul, Turkey

Abstract

Objectives: Peripheral nerve injury is a serious health problem and it significantly affects the patients' quality of life. Short gap of the peripheral nerve damage recover very slowly and if the gap between transected nerve ends is large, self-recovery becomes impossible. Hence, repair and regeneration strategies of peripheral nerve injuries have taken a great deal of consideration.

Materials and Methods: In this study, a novel neural scaffold was produced by combining graphene oxide (GO) with polylactic acid (PLLA) to produce electrospun nanofibers to enhance physical, chemical and biological properties of currently used scaffolds.

Results: The produced GO/PLLA nanofibers had a tensile modulus of 381 MPa and 10 MPa tensile strength. These values were found to be similar to the mechanical properties of peripheral nerve tissue. Biocompatibility studies also demonstrated that the produced biomaterials contributed to nerve tissue growth.

Conclusion: This study shows that GO/PLLA based nanofibers show potential for the regeneration of nerve tissue.

Key Words: Peripheral Nerve, Tissue Engineering, Electrospinning, Graphene Oxide, Poly (Lactic Acid)

Öz

Amaç: Periferik sinir hasarı ciddi bir sağlık sorunu olup hastanın hayat kalitesini ciddi olarak etkilemektedir. Periferik sinir hasarı çok yavaş iyileşir ve iki sinir ucu arasında mesafe çoksa, hiç iyileşemez. Bu sebeple, sinir hasarının tedavisi için farklı stratejiler geliştirilmektedir. Bu çalışmalar grafen oksit (GO)/polilaktik asit (PLLA) bazlı sinir iskelelerinin gelişmesini sağlamıştır. Bu iskeleler ile biyomalzemenin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, GO PLLA içerisine ilave edilmiştir ve elektroçigirme yöntemiyle matlar üretilmiştir. Daha sonra üretilen malzemelerin mekanik özellikleri ve biyouyumlulukları test edilmiştir.

Bulgular: Üretilen GO/PLLA nanofiberler 381 MPa çekme modülüne ve 10 MPa çekme kuvvetine sahiptir. Bu değerler sinir dokusunun mekanik özelliklerine çok yakındır. Biyouyumluluk çalışmaları da üretilen biyomalzemelerin sinir hücresi gelişimine katkı sağladığını göstermiştir.

Sonuç: Yapılan çalışmalar GO/PLLA bazlı nanofiberlerin sinir dokusu rejenerasyonu için ümit vaad ettiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Periferik Sinir, Doku Mühendisliği, Elektroçigirme, Grafen Oksit, Poli (Laktik Asit)

Introduction

Biomaterial selection is considered to be a crucial parameter for the fabrication of neural scaffolds. When biomaterials are chosen for application of neural scaffolds, they must fulfill numerous physicochemical, biochemical and biological requirements. (1-3) Therefore, a wide variety of natural

polymers, synthetic biodegradable polymers and electric conducting materials have been examined as potential neural scaffold materials (4,5). In this study, graphene oxide/polylactic acid (GO/PLLA) based nanofibers were produced for production of scaffolds for neural regeneration via electrospinning. Then, GO/PLLA electrospun nanofibers are characterized for their mechanical properties and biocompatibility.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Duygu Ege MD,
Boğaziçi University, Institute of Biomedical Engineering, İstanbul, Turkey
Phone: +90 216 516 3438 E-mail: duygu.ege@boun.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9922-6995

Received/Geliş Tarihi: 03.05.2015 Accepted/Kabul Tarihi: 03.05.2016

©Copyright 2018 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



Materials and Methods

Fabrication of PLLA and GO/PLLA Nanofibers

PLLA solution was prepared by dissolving PLLA into N, N-Dimethyl Formamide (DMF) at 120 °C. Chloroform was added and stirred continuously at room temperature until a homogeneous solution was obtained. The weight fraction of PLLA was chosen as 7% to total weight of the prepared samples.

In order to prepare GO/PLLA nanofibers, GO solution was diluted with DMF and ultrasonically treated with an ultrasonic homogenization instrument (Bandelin Sonopuls). Then PLLA (7 weight %) was added into the GO/DMF solution and stirred at 120 °C. After complete dissolution of PLLA particles, the solution was diluted with chloroform and magnetically stirred at room temperature to obtain a homogeneous GO/PLLA solution.

Then, the samples were electrospun using electrospinning system (NE 300, Inovenso, Turkey). The solution was fed into 10 mL syringe with 20 gauge stainless steel blunt needle. The needle tip was placed 15 cm below a rotating mandrel collector and the collector was covered with an aluminum foil. The rotation speed of the mandrel was adjusted to 2064 rpm. The solution was fed into the electrospinning process by a syringe pump at 1 mL/h flow rate. The needle and collector was connected to a high voltage supply and 25kV voltage was utilized to obtain beads free smooth fibers.

Mechanical Analysis

The mechanical properties of the nanofibers were analyzed by using a Universal Test Machine (LR 5K Lloyd Instruments, UK) at Boğaziçi University Institute of Biomedical Engineering. The nanofiber specimens were cut into 60 mm x 10 mm in length and width. Each sample was placed vertically on mechanical gripping part of the tensile tester. Tensile tests were performed at a crosshead speed of 5 mm/min. The measurement was carried out for each nanofiber five times and the mean values were detected.

Cell Culture Studies

3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay was performed to explore the cell viability quantitatively for GO/PLLA samples. MTT test was conducted for the cell culture after incubation on day 1, 3, 6 and 9. The sample number was five for each study group and medium without cells was used as a negative control group. On the test day, the old medium was aspirated and 200 µm fresh medium was added in to every single well and supplemented with 10% of culture medium and subsequently MTT assay was added. Finally, the 48 well tissue culture plates were incubated further 3.5 hours at 37 °C environment. After incubation, the culture of 100 µm solution was taken and transported into 96 well tissue culture

plates to measure the intensity via a microplate reader (BIO-RAD Mark, Microplate Reader).

Scanning Electron Microscopy (SEM)

The cell morphologies on PLLA and PLLA/GO nanofibers were analyzed by using SEM (Philips XL30 ESEM-FEG/ EDAX) at Boğaziçi University Research and Development Center Electron Microscopy and Microanalysis Unit. Specimens were first coated with a thin layer of 50 nm gold using a sputter coater and then the morphology of the SCs around the nanofibers were examined with an accelerating voltage of 5 kV.

Results

Figure 1 shows the stress-strain curves of PLLA and GO/PLLA nanofibers. The graph showed that increasing GO concentration in GO/PLLA composite nanofibers increased the strength and significant improvement in strength was observed with the addition of 0.75% GO. The ultimate tensile strength of PLLA and GO/PLLA were measured and it was seen that average tensile strength of the nanofibers increased gradually from 3.19 MPa to 10.44 MPa with the addition of 0.75% GO in pure PLLA.

The Young's Modulus and elongation at break results are tabulated in Table 1. Although there was no significant difference in elongation at break values of GO/PLLA nanofibers, average Young's Modulus values increased from 66.47 MPa to 318.22 MPa with the addition of GO.

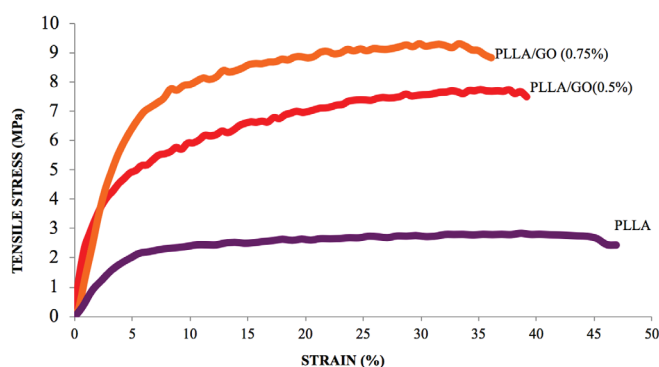


Figure 1: Tensile stress and strain curves of graphene oxide/poly(lactic acid) nanofibers

PLLA/GO: Graphene oxide/poly(lactic acid)

Table 1: Young's modulus and elongation at break values of graphene oxide/poly(lactic acid) nanofibers

Polymer	GO concentration (%)	Young's modulus	Elongation at break (%)
PLLA	0	81.15±5.29	0.27±0.02
	0.5	309.33±18.08	0.33±0.02
	0.75	381.03±24.24	0.32±0.01

GO: Graphene oxide, PLLA: Poly(lactic acid)

The proliferation of SCs on PLLA/GO nanofibers after 1, 3, 6 and 9 days was investigated using MTT assay and all data were presented in Figure 2. The proliferation of SCs on GO/PLLA nanofiber with 0.75 % GO concentration was higher than on the pure PLLA and GO/PLLA (with 0.5 or 1 % GO). Also, SCs proliferate on GO/PLLA with 1% GO better than on PLLA and GO/PLLA with 0.5% GO. The concentration of GO higher than 0.75 % contributed little on proliferation.

The attachment and morphology of SCs on GO/PLLA nanofiber scaffolds with different GO concentrations was investigated after 24 h *in vitro* cell culture studies by using SEM. Figure 3 shows SEM micrograph of SCs that depicted the interaction of SCs with GO/PLLA nanofiber. It was observed that SCs exhibited good interaction and integration with fibrous scaffolds but they have differential morphology as a function of composition of the nanofibers on which they grow.

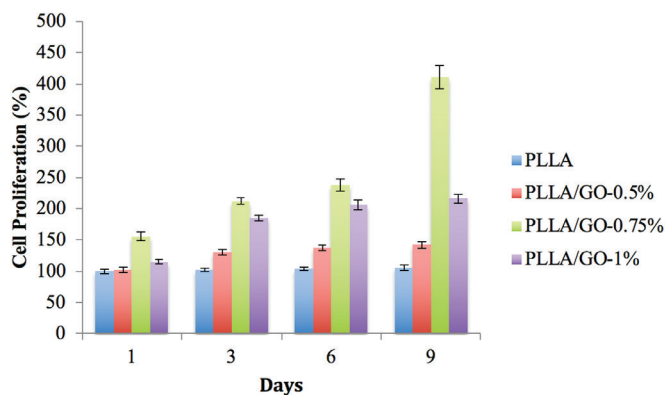


Figure 2: Cell proliferation on graphene oxide/poly(lactic acid) nanofibers

PLLA: Poly(lactic acid) GO: Graphene oxide

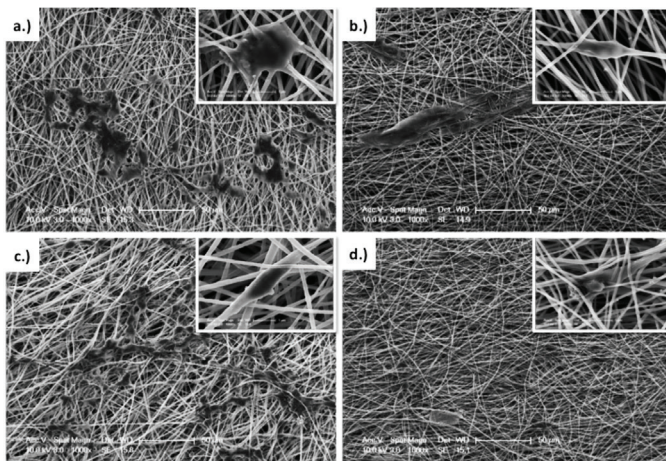


Figure 3: Scanning electron microscopy images of Schwann cells on graphene oxide/poly(lactic acid) nanofibers containing a.) 0%, b.) 0.5% c.) 0.75 % d.) 1% graphene oxide (with x500 magnification for large images and x5000 magnification for small images)

Discussion

Tissue engineered scaffolds for nerve regeneration should mimic the biomechanical properties of peripheral nerve to support a three dimensional structure and cellular interactions. The peripheral nerves *in situ* are mainly exposed to tensile, shear and compressive stress (6). Therefore, in this study the tensile strength, the elongation at break and Young's Modulus of the fabricated nanofiber scaffolds were investigated to design appropriate scaffold for potential peripheral nerve regeneration applications.

The mechanical properties of PLLA and GO/PLLA nanofibers were investigated by tensile testing. The obtained results were close with the biomechanical values of peripheral nerve which has an average tensile strength of 11.7 MPa (4). Enhancement in the mechanical properties of the nanofibers with the addition of GO was provided by well dispersion of GO in the PLLA matrix leading to efficient transfer stress from PLLA matrix to GO sheets (7,8).

Schwann cells (SC) are responsible of supporting and myelinating the nerve fibers as well as playing a unique and essential role in inducing nerve regeneration after nerve injury (9). In this study, the main approach was development of implantable nerve scaffolds that could support injured nerve fiber and guide SCs to repair and regenerate injured nerve (11). Therefore, the feasibility of GO/PLLA nanofibers for nerve regeneration was evaluated by conducting *in vitro* cell studies. The attachment and neurite outgrowth of cells on the scaffolds and proliferation of cells were critical parameters for assessment of the performance of the scaffolds that could be used as an implant.

As the absorbance values strictly depend on the cell proliferation, the absorbance values were correlated to the proliferation of cells. MTT results demonstrated significant differences in proliferation of SCs on different GO/PLLA as a function of GO concentration.

A higher proliferation of SCs on GO/PLLA nanofibers could be ascribed to increased biocompatibility of the scaffolds because of enhancement in chemical properties of the surfaces of the scaffolds with the addition of GO. Possibly, the presence of oxygen containing groups on GO increased the surface wettability of GO/PLLA nanofibers, and in turn improved cellular affinity (9). In addition to surface chemistry, surface topographical parameters also have influential effects on the cellular activity. As indicated in our previous study, the addition of GO decreased the nanofiber diameter and correspondingly decreased nanofiber diameter induced cell proliferation considerably (5). Christopherson et al. (10), also observed that the decrease of fiber diameter promoted the proliferation of

neural cells. It could be hypothesized that a higher degree of proliferation could be attributed to the improvement of wettability and higher surface roughness of the fibrous scaffolds owing to the presence of GO in the nanofibers.

Bipolar or tripolar morphology is typical for SCs, whereas flattened cell is indication of immaturation (8). On the nanofibers containing 1% and 0.75% GO, cells elongated and mostly attached along the fiber and SCs demonstrated typical spindle-like shape with bipolar extensions, whereas on pure PLLA and PLLA with 0.5% GO nanofibers, SCs appeared flat morphology. These cells not only adhered on the surface of nanofibrous scaffolds but also migrate inside the mesh structure. SCs appeared to have a typical bipolar, tripolar or flattened morphology. These results could be attributed to incorporation of the oxygen containing functional groups on PLLA/GO nanofibrous scaffolds with the addition of GO into the composite and possibly these functional groups favored the adhesion and maturation of SCs. Gupta et al. (12) observed similar morphologies of SCs on PCL and PCL/Gelatin nanofibrous scaffolds. SCs appeared bipolar on PCL/ gelatin nanofibrous while round and flat on PCL nanofibers (9). It could be deduced that all PLLA and GO/PLLA nanofibrous scaffolds supported the adhesion and typical phenotype of SCs.

Conclusion

In this study, GO/PLLA nanofibers were prepared by electrospinning then their mechanical properties and biocompatibility were analyzed. The results confirmed that the addition of GO enhanced chemical, physical and mechanical properties of the nanofibers. The addition of 0.75% GO led to highest mechanical properties among the study groups. SCs also had higher proliferation on 0.75% GO/PLLA nanofibers. SCs on 0.75% GO/PLLA had an elongated bipolar morphology which indicated morphology of SCs. Therefore, the prepared scaffolds show promise for biomedical applications.

Ethics

Ethics Committee Approval: Since human or animal experiment have not been done in this study; ethical institution name, approval number and patient approval have not been received.

Informed Consent: Since human or animal experiment have not been done in this study; ethical institution name, approval number and patient approval have not been received.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: H.Ö., D.E., Concept: H.Ö., D.E., Design: H.Ö., D.E., Data Collection or Processing: H.Ö., D.E., Analysis or Interpretation: H.Ö., D.E., Literature Search: H.Ö., D.E., Writing: H.Ö., D.E.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: We thank to BAP (no:9940) for financial support to this study.

References

1. Topp KS, Boyd BS. Structure and biomechanics of peripheral nerves: nerve responses to physical stresses and implications for physical therapist practice. *Phys Ther.* 2006;86:92-109.
2. Cras P. Glial neurobiology. 2008.
3. Özatlı H, Ege D. Physical and Chemical Properties of Poly (l-lactic acid)/ Graphene Oxide Nanofibers for Nerve Regeneration. *MRS Adv.* 2016:1291-1296.
4. Jing X, Mi HY, Salick MR, et al. Turnng, Preparation of thermoplastic polyurethane/graphene oxide composite scaffolds by thermally induced phase separation. *Polym. Compos.* 2014;35:1408-1417.
5. Xu Y, Hong W, Bai H, et al. Strong and ductile poly(vinyl alcohol)/graphene oxide composite films with a layered structure, *Carbon.* 2009;47:3538-3543.
6. Madura T. Pathophysiology of Peripheral Nerve Injury. (2004) 1-10.
7. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery.* 1998;18:397-405.
8. Subramanian A, Krishnan UM, Sethuraman S. Development of biomaterial scaffold for nerve tissue engineering: Biomaterial mediated neural regeneration. *J Biomed Sci.* 2009;16:108.
9. Ma H, Su W, Tai Z, et al. Preparation and cytocompatibility of polylactic acid/hydroxyapatite/graphene oxide nanocomposite fibrous membrane. *Chinese Sci Bull.* 2012;57:3051-3058.
10. Christopherson GT, Song H, Mao HQ. The influence of fiber diameter of electrospun substrates on neural stem cell differentiation and proliferation. *Biomaterials.* 2009;30:556-564.
11. Brook GA, Lawrence JM, Raisman G. Morphology and migration of cultured schwann cells transplanted into the fimbria and hippocampus in adult rats. *Glia.* 1993;9:292-304.
12. Gupta D, Venugopal J, Prabhakaran MP, et al. Aligned and random nanofibrous substrate for the in vitro culture of Schwann cells for neural tissue engineering. *Acta Biomater.* 2009;5:2560-2569.

DOI: 10.4274/atfm.33043

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):181-186

Bosniak Tip 3 ve Tip 4 Kistlerin Multifazik Bilgisayarlı Tomografi ile Kantitatif Değerlendirilmesi

The Quantitative Evaluation of Bosniak Category 3 and 4 Cysts on Multiphasic Computer Tomography

© Ayşegül Gürsoy Çoruh, © Orhan Avcı, © Elif Peker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada multifazik bilgisayarlı tomografide (BT) ortalama dansite-net kontrastlanma değerlerinin ve net kontrastlanma yüzdelerinin Bosniak tip 3 ve 4 kistlerin ayırımındaki tanısal değerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizin Görüntü Arşivleme ve İletişim Sisteminde (PACS) "Bosniak kist" anahtar kelimesi kullanılarak hasta popülasyonunu belirlemek için arama yapıldı. Çalışmaya multifazik BT incelemesi bulunan Bosniak tip 3 ve 4 renal kiste sahip yirmi dokuz hasta dahil edildi. Kontrastsız, kortikomedüller ve nefrogram fazlarında ortalama dansite değerleri ölçüldü. Bu lezyonların net kontrastlanma değerleri ve net kontrastlanma yüzdeleri hesaplandı. Kist duvarı/septada kalsifikasyon varlığı, renal ven trombozu veya lenfadenopati varlığı ve bu kompleks kistik lezyonların ortalama çapı değerlendirildi.

Bulgular: Bosniak tip 4 kistler, kortikomedüller ve nefrogram fazlarında Bosniak tip 3 kistlere göre anlamlı derecede daha yüksek ortalama kontrastlanma değerine sahipti (sırasıyla; 167,2±53,6 HU, 99,8±43 HU; p=0,001, p=0,023). Bosniak tip 3-4 lezyonları ayırmada net kontrastlanma değerleri ve yüzdesi açısından anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla; p=0,003, p=0,015). ROC eğri analizinde Bosniak tip 4 kistlerin ayırımında kortikomedüller fazda >131 HU kontrastlanma değeri için %82 duyarlılık %83 özgüllük oranları hesaplandı. Bu eşik değeri için eğri altında kalan alan 0,848±0,081 (%95 güven aralığı: 0,68-1) olarak bulundu.

Sonuç: Bosniak tip 4 kistler, tip 3 kistlere göre daha fazla net kontrastlanma değeri ve net kontrastlanma yüzdesine sahiptiler. Kortikomedüller fazda >131 HU değeri, Bosniak tip 4 kistlerinin tanımlanmasında belirleyici değer olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bosniak Tip 3 Kist, Bosniak Tip 4 Kist, Multifazik Bilgisayarlı Tomografi, Kontrastlanma Değeri

Abstract

Objectives: The aim of this study is to evaluate the diagnostic value of mean and net enhancement attenuation values, net enhancement percentage in discrimination of Bosniak category 3 and 4 lesions on multiphasic computed tomography (CT).

Materials and Methods: A search was performed through the PACS system using the key word "Bosniak cyst" to identify candidates for the study population. Twenty nine patients with Bosniak category 3 and 4 were enrolled in the study. Enhancement values were measured on precontrast, corticomedullary and nephrogram phases. Net enhancement attenuation value and net enhancement percentage were calculated. The presence of calcification on cyst wall/septa, renal vein thrombosis or lymphadenopathy and mean diameter of these complex cystic lesions were utilized.

Results: Bosniak category 4 cysts had a significantly higher mean attenuation value compared with that of Bosniak category 3 cysts on corticomedullary and nephrogram phases (167.2±53.6 HU, 99.8±43 HU; p=0.001, p=0.023; respectively). Significant differences were observed between two pathologies with regard to net enhancement value and net enhancement percentage (p=0.003, p=0.015; respectively). By the use of ROC curve analysis, the cut off value of 131 HU for the mean attenuation value of Bosniak category 4 cyst on corticomedullary phase had the appropriate combination of sensitivity of 82% and specificity of 83% with the area under the curve being 0.848±0.081 (95% confidence interval: 0.68-1).

Conclusion: Bosniak category 4 cysts had larger net enhancement value and enhancement percentage. A value of >131 HU on corticomedullary phase can be a predictor value for Bosniak category 4 cysts.

Key Words: Bosniak Category 3 Cyst, Bosniak Category 4 Cyst, Multiphasic Computed Tomography, Enhancement Value

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşegül Gürsoy Çoruh

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 400 77 16 E-posta: draysegulgursoy@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3941-1064

Geliş Tarihi/Received: 27.03.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 18.12.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Böbreğin kistik lezyonları sık izlenmekte olup elli yaşın üzerinde olan bireylerin yaklaşık %50'sinde saptanmaktadır (1). Kistik lezyonların büyük çoğunluğu benign'dir. Bu lezyonlara yönelik cerrahi işlem veya radyolojik takibe gerek duyulmaz (2). Genellikle görüntüleme yöntemleri ile insidental olarak saptanırlar (1,2). Böbrek kistleri basitten komplekse doğru dağılım göstermekte olup komplekslik arttıkça lezyonun malign olma ihtimali de artmaktadır (2).

Bosniak sınıflandırması 1986 yılında Morton Bosniak tarafından kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularına dayalı geliştirilmiştir. 2005 yılında yapılmış revizyonu ile halen günümüzde kullanılmaktadır (3-5). Bosniak sınıflandırması Bosniak 2F kistlerin sonradan tanımlanması ile birlikte beş grupta kategorize edilmektedir. Bosniak tip 1 ve tip 2 kistler benign natürdedir; bu lezyonlara ek müdahaleye gerek duyulmaz. Bosniak ve ark. (6) tarafından Bosniak sınıflandırmasından kısa bir süre sonra tanımlanan Bosniak tip 2F kistleri ise; multifazik BT incelemede ölçülemeyecek düzeyde kontrastlanmaya sahip ve daha kompleks natürde olan takip gerektiren lezyonlardır. Bosniak tip 2F kistler düşük de olsa malign olma ihtimali olan (malignite riski %5-10) ancak çoğunluğu benign olan lezyonlardır (7). Malign olma ihtimali daha yüksek olan Tip 3 kistler ise BT'de ölçülebilen kontrastlanmaya sahip kalın septum/duvar yapısı içeren lezyonlardır. Bu kistler kaba ve nodüler vasıfta kalsifikasyon içerebilirler. Bosniak tip 4 kistler kontrastlanan solid komponente sahip, yüksek malign potansiyele sahip kistik lezyonlardır. Bosniak tip 4 kistlerin çoğunluğu renal hücreli karsinom (RHK) olup konvansiyonel RHK'ya göre daha az agresiflerdir (8). Yapılan çalışmalarda; Bosniak tip 3 kistlerin yaklaşık yarısının, Bosniak tip 4 kistlerin ise %75-90'ının malign olduğu görülmüştür (2). Benzer şekilde Smith ve ark. (9) larının yaptığı ayrı bir çalışmada Bosniak tip 3 ile uyumlu olan lezyonların %40'ının ve Bosniak tip 4 ile uyumlu olan lezyonların %90'ının malign olduğu izlenmiştir. Tablo 1 Bosniak sınıflandırmasını göstermektedir.

Bosniak tip 3 ve tip 4 kistlerin malignite oranları ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalar ise malign Bosniak tip 3 ve tip 4 lezyonların histopatolojik evrelerini araştırmıştır (8,10). Ancak bilgilerimize göre önceki çalışmalarda Bosniak tip 3 ve 4 kistlerin dinamik BT incelemede kontrastlanma yüzdeleri ve kontrastlanma değerleri arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Bu çalışmada, Bosniak tip 3 ve tip 4 kistlerin dinamik kontrastlı fazlarda dansitesi, net kontrastlanma (wash-in) değeri ve net kontrastlanma yüzdesi arasındaki ilişki ve bu değerler ile Bosniak tip 3-4 ayrımının yapılabilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Hastanemizin Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemi (PACS; Radiology Information System/Picture Archiving and Communication System; RIS/PACS; Centricity 5.0 RIS-i, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) üzerinden 'Bosniak kist' anahtar kelimesi kullanılarak, kliniğimizde Kasım 2011-Ocak 2018 tarihleri arasında dinamik renal BT incelemesi gerçekleştirilmiş 189 hasta Bosniak tip 3 ve Bosniak tip 4 kist varlığı açısından abdominal görüntülemeye 10 yıl ve 2 yıl tecrübesi bulunan iki radyolog tarafından retrospektif olarak değerlendirildi. Bosniak tip 3 ve 4 kriterine sahip olan 35 hasta bulundu. Ölçümleri olumsuz etkileyeceğinden dolayı görüntülerinde hareket artefaktı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Böylece dinamik renal BT incelemesine sahip görüntülerinde hareket artefaktı olmayan 29 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların Bosniak tip 3 ve tip 4 ayrımı iki radyolog tarafından ortak görüş birliği ile belirlendi. Dinamik renal BT incelemelerinde 64- dedektörlü BT cihazı kullanılmıştır. Prekontrast, kortikomedüller ve nefrogram olmak üzere üç fazlı inceleme gerçekleştirildi. İntravenöz kontrast madde verilmesini

Tablo 1: Bosniak sınıflandırılması

Kategori 1: Malign olma ihtimali %1'den az; takip gerekmez

Komplike olmayan basit kistler

Oval/nodüler şekilli, ince düzgün duvar yapısına sahip

Homojen sıvı içeriğine sahip kistler

Kalsifikasyon yok, duvarda kontrastlanma yok, duvarda kalınlaşma yok

Kategori 2: Malign olma ihtimali %3'den az; takip gerekmez

<1 mm kalınlıkta az sayıda septa içeren (saç teli inceliğinde) kistler

Duvarında veya septasında ince düzgün kalsifikasyon içeren

<3 cm hiperdens kistler

Duvarında veya septasında kontrastlanma yok

Kategori 2F: Malign olma ihtimali %5-10; takip önerilir

Multipl ince septalar (saç telinden daha kalın), hafif kalın duvar

Kalın kalsifikasyon

Septumunda veya duvarında ölçülemeyecek düzeyde minimal kontrastlanma

>3 cm hiperdens kistler

Kategori 3: Malignite riski %40-60, cerrahi eksizyon önerilir

Duvarında veya septasında nodüler vasıfta kalınlaşma

Duvarında veya septasında ölçülebilen kontrastlanma

Kalın/kaba kalsifikasyon

Kategori 4: %80'den fazla malignite riski, cerrahi eksizyon önerilir

Kalın nodüler vasıfta solid kontrastlanan komponenti olan kistler

Düzensiz duvar yapısı

takiben 40. sn ve 100. snde sırasıyla kortikomedüller faz ve nefrogram fazına ait görüntüler elde edildi. 100 ml noniyonik iyotlu kontrast madde (350/100 Omnipaque, GE healthcare, Oslo, Norway) 3 mL/sn hız ile antekubital yoldan 18-20 G kateter aracılığı ile hastalara enjekte edildi. Çalışmada kullanılan BT parametreleri tablo 2'de yer almaktadır.

Bosniak tip 3 ve tip 4 kistlerin, kalın septum/duvar veya solid komponentinin prekontrast, kortikomedüller ve nefrogram fazında ortalama dansiteleri (Hounsfield Unit-HU) ölçüldü (Şekil 1, 2). Net kontrastlanma değerleri, kontrastlanma yüzdeleri hesaplandı. Net kontrastlanma değerleri maksimum kontrastlanma değerinden kontrastsız fazdaki dansite değerinin çıkarılması ile hesaplandı. Net kontrastlanma yüzdesi ise tanımlanan formül ile hesaplandı: maksimum kontrastlanma değeri (HU)-kontrastsız faz dansite değeri (HU)/kontrastsız faz dansite değeri (HU)x100. Her bir lezyondan ölçümler en büyük solid komponentten olacak şekilde beş zoom oranında magnifikasyon yapılarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca kist duvarında veya septumunda kalsifikasyon mevcut ise kalsifikasyondan uzak olan komponentlerden ölçümler yapılmıştır.

Kistlerin transaksiyal düzlemde en geniş tranvers çapı ve ona dik olan anterior posterior çapı ölçülmüş olup ortalama çapları hesaplanmıştır.

Kistlerin duvarında veya septasında kalsifikasyon varlığı kaydedilmiştir. Tanı anında mevcut olabilecek lenf nodu metastazı, renal vena trombus varlığı veya uzak organ metastazı açısından BT incelemeleri değerlendirilmiştir.

Parsiyel veya total nefrektomi spesimenleri 10 yıldan fazla tecrübesi olan ürolojik patolojide deneyimli patologlar tarafından değerlendirilip tümörlerin histopatolojik tiplendirilmesi gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler için frekans (yüzde), metrik değişkenler için ortalama \pm standart sapma [medyan (minimum-

Tablo 2: Dinamik renal bilgisayarlı tomografi çekim protokolü

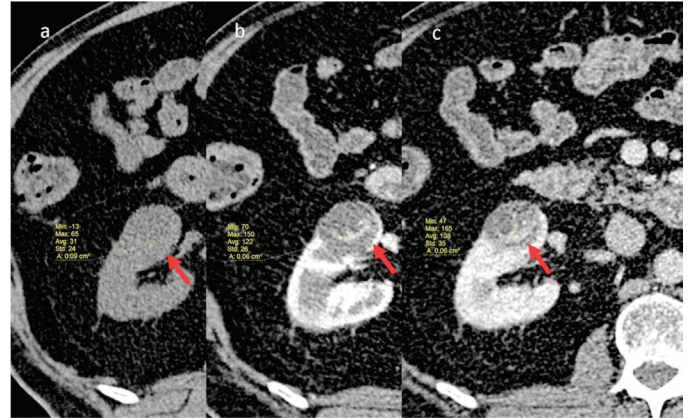
KV/mAs	120/200
Dedektör kolimasyon (mm)	0,5
Pitch	0,828
Rekonstrüksiyon intervalı	1 mm (ince) 5 mm (kalın)
Oral kontrast	Su
İV kontrast	350/100 mL
Enjeksiyon hızı (mL/sn)	3 mL/sn
Gecikme zamanı (sn)	Kortikomedüller: 40 sn Nefrogram: 100 sn

İV: İntravenöz

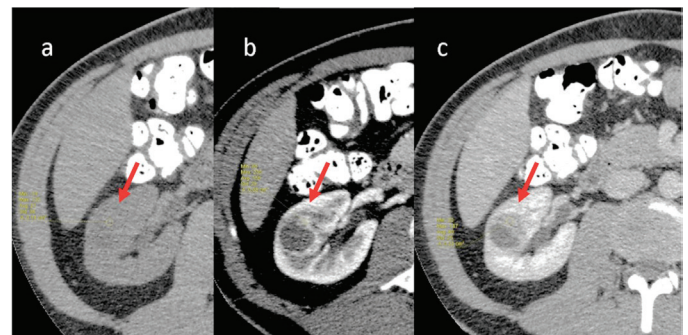
maksimum)] tanımlayıcı istatistik olarak verilmiştir. İki bağımsız grubu metrik değişkenler açısından karşılaştırmak için Student t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılırken, kategorik değişkenler açısından iki bağımsız grubu karşılaştırmak için ki-kare testi yapılmıştır. Alıcı işlem karakteristiği (ROC) eğrisi ile kontrastlanma yüzdeleri ve net kontrastlanma değerlerinin tanı performansları incelenmiştir. %95 güven aralığı, Hanley ve McNeil tarafından tarif edilen şekilde hesaplanmıştır. P değeri 0,05'ten küçük olanlar anlamlı kabul edilmiştir. Seçicilik, duyarlılık, negatif tahmini değer, pozitif tahmini değer gibi istatistiklerle tanı testlerinin tanı performansı incelenmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 25'i erkek (%86,2), 4'ü kadın (%13,8) 29 olgunun 29 adet lezyonu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların renal tümörler ile ilişkili herediter sendromları bulunmamaktadır. Hastaların yaş ortalaması 57,4 \pm 14,7 (ortalama \pm standart deviasyon) olarak hesaplandı. Bosniak tip 3 hastaların yaş ortalaması 57,8 \pm 14,8 (minimum-maksimum: 17-79), Bosniak tip 4 hastaların yaş ortalaması ise 56,7 \pm 15,2 (minimum-maksimum: 32-82) olarak bulundu. Hasta yaşları açısından iki grup arasında



Şekil 1: Bosniak tip 3 kiste (kırmızı oklar) ait kontrastsız (a), kortikomedüller faz (b) ve nefrogram fazındaki (c) kontrastlanma değerleri izleniyor. Kortikomedüller faz ortalama dansitesi 122 HU olarak ölçülmüştür



Şekil 2: Patoloji sonucu berrak hücreli renal hücreli karsinom olarak saptanan Bosniak tip 4 kiste (kırmızı oklar) ait dansite ölçümleri izleniyor a: Prekontrast, B: kortikomedüller, C: Nefrogram faz

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,849$). Yirmi dokuz kompleks kistik lezyonun 18'i (%62,1) Bosniak tip 3 ve 11'i Bosniak tip 4 (%37,9) olarak değerlendirildi.

Yirmi dokuz hastanın 16'sının rezeksiyon sonucunda patoloji tanıları elde edilmiştir. Bu hastaların yarısında (%50, $n=8$) radikal nefrektomi diğer yarısında ise parsiyel nefrektomi (%50, $n=8$) gerçekleştirilmiştir. Dört lezyonun ise iki yıl boyunca yıllık takipleri olup bu dört lezyondan ikisinde takipler sonucunda boyut artışı saptanmıştır. Bosniak tip 3 olan iki lezyonun patoloji sonucu ksantogranülomatöz nefrit ve kistik nefroma olarak sonuçlandı. Bosniak tip 4 kategorisinde olan bir lezyon ise onkositom olarak sonuçlandı. Bosniak tip 3 kategorisindeki lezyonların ikisi berrak hücreli RHC, biri berrak hücreli papiller varyant RHC, ikisi kistik multiloküle RHC, ikisi papiller RHC olarak gözlendi. Bosniak tip 4 olan lezyonların ise dördü berrak hücreli RHC, biri berrak hücreli papiller varyant RHC olarak sonuçlandı. Bu çalışmada toplamda 8 hastanın patolojik evresine ulaşılabilmiştir. Üç hasta Fuhrman evre 2, iki hasta WHO/IPUS evre 1, iki hasta WHO/IPUS evre 2 ve bir hasta Fuhrman evre 3 olarak raporlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen kompleks kistlerin ortalama çapı $48,9\pm 34,5$ mm (minimum-maksimum: 12-182 mm) olarak bulundu. Bosniak tip 3 lezyonların ortalama çapı $47,3\pm 26,1$ mm (minimum-maksimum: 11-95 mm); Bosniak tip 4 lezyonların ortalama çapı $51,5\pm 46,6$ mm (minimum-maksimum: 12-182 HU) olarak hesaplandı. İki grup arasında boyut açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,736$). Prekontrast serilerde lezyon dansiteleri karşılaştırıldığında Bosniak tip 3-4 kist ayırımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,685$, sırasıyla; $42,1\pm 16,7$ HU, $44,4\pm 9,9$ HU). Kortikomedüller fazda Bosniak tip 3 kistlerin ortalama dansitesi $99,8\pm 43$ HU (minimum-maksimum: 41-194 HU), Bosniak tip 4 kistlerin ortalama dansitesi $167,2\pm 53,6$ HU minimum-maksimum:60-233 HU ölçülmüş olup iki kategoriye ayırmada kortikomedüller faz dansiteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ($p=0,001$). Nefrogram fazında da Bosniak tip 3 ve 4 lezyonlar arasında dansiteleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,023$). Nefrogram fazında Bosniak tip 3 kistlerin ortalama dansitesi $90,1\pm 25,2$ HU (minimum-maksimum: 38-127 HU), Bosniak tip 4 kistlerin ortalama dansitesi ise $120,3\pm 44,1$ HU (minimum-maksimum: 80-226 UH) olarak hesaplandı.

Bosniak tip 4 kistlerin tip 3 kistlere oranla dinamik incelemede daha fazla boyandıkları gözlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). Bosniak tip 3 kistlerin net kontrastlanma değeri $107,9\pm 37,5$ HU (minimum-maksimum: 62-194 HU), Bosniak tip 4 kistlerin net kontrastlanma değeri olarak $171,7\pm 52,1$ HU (minimum-maksimum: 80-233 HU) hesaplandı. Net kontrastlanma yüzdesi de Bosniak tip 4 kistlerde için daha fazla olup iki kategori arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,015$). Net kontrastlanma yüzdeleri

Bosniak tip 3 kistler için $173,5\pm 100,9$ (minimum-maksimum: 33,3-353,5) ve Bosniak tip 4 kistler için $313,6\pm 189,3$ (minimum-maksimum: 90,4-737) bulundu.

Ölçümler sırasında kullanılan ROI (region of interest) alanları Bosniak tip 3 için $0,04\pm 0,02$ mm², Bosniak tip 4 kistler için $0,15\pm 0,18$ mm² olarak ölçüldü ($p=0,051$).

Bosniak tip 3 kistlerin 12'sinde, Bosniak tip 4 kistlerin 10'unda duvar veya septumda kalsifikasyon izlenmiş olup kalsifikasyon varlığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,202$). Çalışmaya dahil edilen kistik lezyonların hiçbirinde tanı sırasında veya takip incelemelerinde renal ven trombozu, lenfadenopati veya uzak organ metastazı saptanmadı.

ROC eğri analizinde Bosniak tip 3-4 kistlerin ayırımında kortikomedüller fazda dansite değeri 131 HU eşik değer olarak kabul edilmiş olup bu değer için %82 duyarlılık [%95 güven aralığı (GA): 0,482-0,977], %83 özgüllük (%95 GA: 0,585-0,964), %75 (%95 GA: 0,507-0,897) pozitif öngörü değeri ve %88,2 (%95 GA: 0,678-0,963) negatif öngörü değerleri hesaplandı. Bu eşik değeri için eğri altında kalan alan $0,848\pm 0,081$ (%95 GA: 0,68-1) olarak bulundu.

Tartışma

Kistik böbrek lezyonlarının tanımlanmasında en yaygın kullanılan yöntem Bosniak sınıflandırmasıdır. BT bulguları temel alınarak yapılan bu sınıflandırma zaman içinde çeşitli modifikasyonlarla günümüzdeki yerini almıştır (9). Manyetik rezonans (MR), ultrasonografi (US) renal kistik lezyonların tanımlanmasında kullanılabilecek diğer görüntüleme yöntemleri olmakla beraber dinamik BT hala günümüzde başat görüntüleme yöntemidir (11).

Bosniak derecesi arttıkça malignite insidansının arttığı çalışmalarda bildirilmiştir (12). Bosniak sınıflandırması kalsifikasyon varlığı ve tipi, kistik lezyonun septa veya duvarında kontrastlanma varlığı, kontrastlanan solid lezyon varlığı baz alınarak yapılmaktadır. Bosniak tip 2, 2F ve 3 lezyonların ayırımında kalsifikasyon varlığı ve tipi önemli yer tutmakta ancak Bosniak tip 3 ve tip 4 ayırımında sınıflandırmada önemi bulunmamaktadır (6,11). Bu çalışmada da literatür ile benzer şekilde kalsifikasyon varlığı ile Bosniak tip 3 ve tip 4 lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca hiperdens kistler dışında boyutun Bosniak sınıflandırmasında yeri bulunmamaktadır (3,4,6). Üç cm'den büyük hiperdens kistler (>20 HU) Bosniak tip 2F sınıfında yer almakta olup bu tanımdan başka boyut açısından sınıflandırmada vurgu yapılmamaktadır. Bu çalışmada tanımlanan görüş ile benzer şekilde Bosniak tip 3 ve tip 4 kistler arasında boyut açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup boyutun Bosniak tip 3-tip 4 ayırımı yapmada öneminin olmadığı düşünülmektedir (3,4,6).

Moussessian ve ark.'nın (1) yaptığı çalışmada da bu çalışma sonuçları ile benzer şekilde Bosniak tip 3 ve tip 4 kistler arasında boyut açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Malign Bosniak tip 3 ve tip 4 kistlerin Fuhrman ve uluslararası ürolojik patoloji derneği (WHO/International Society of Urological Pathology-ISUP) evrelemesine göre büyük oranda düşük evreye sahip oldukları izlenmiştir. Literatürde yapılan bir çalışmada 46 malign patolojik tanısına sahip Bosniak tip 3 ve tip 4 kategorisindeki kistlerin 42'sinin evre 1- 2 olduğu gözlenmiştir (1). Tanı anında ve takipte bu hastalarda metastaz, lokal rekürrens veya metastatik lenf nodu saptanmamıştır. Bu çalışma ile benzer şekilde, çalışmamızda da malign olan tip 3 ve tip 4 kategorisine sahip hastalarda tanı anında uzak organ metastazı, lenf nodu metastazı veya renal vende tromboz saptanmadı.

Bosniak tip 3-tip 4 kist ayrımında en önemli faktör kontrastlanan solid komponent varlığıdır. Bu çalışmada, kortikomedüller faz ortalama dansite değerinin Bosniak tip 3 ve tip 4 ayrımını yapmada önemli bir faktör olduğu bulunmuştur ($p=0,001$). Ancak kontrastsız fazda ortalama dansite değerlerinin Bosniak tip 3-4 ayrımını yapmada değeri olmadığı düşünülmektedir ($p=0,764$). Ayrıca net kontrastlanma değerleri ve net kontrastlanma yüzdeleri açısından Bosniak tip 3 ve tip 4 kistler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bosniak tip 4 kistlerin daha fazla kontrast madde tuttuğu izlenmiştir. Kontrast maddelerin dokuda dağılımı vasküler perfüzyona ve kapiller geçirgenliğe bağlıdır (13). Kistik lezyonlar kompleksleştikçe malign olma olasılıkları artmaktadır. Lezyonların sellülaritesi ve malign olma ihtimali arttıkça dokuların anjiogenezi artmakta ve daha heterojen kaotik vaskülarizasyon göstermektedirler. Artmış vasküler perfüzyon ve genişlemiş ekstrasellüler mesafe BT'de erken dönemde daha yoğun kontrastlanmanın nedeni olabilir (13). Yapılan çalışmalarda Bosniak tip 4 kistlerin tip 3 kistlere göre malign potansiyellerinin daha fazla olduğu belirtilmektedir (1,9). Artmış vasküler perfüzyonun ve tümöral anjiogeneze bağlı oluşan kaotik damarlanmanın malign olma potansiyeli daha yüksek olan Bosniak tip 4 kistlerde tip 3 kistlere göre erken dönemde daha fazla kontrastlanmanın, daha yüksek net kontrastlanma değerlerinin ve net kontrastlanma yüzdelerinin nedeni olduğu düşünülmektedir. Ayrıca erken dönemde daha yoğun kontrastlanmaya sahip olan Bosniak tip 4 kistleri için kortikomedüller fazda eşik değer olarak 131 HU kullanılmasının Bosniak tip 3-4 kistlerin ayrımında önemli bir bulgu olduğu düşünülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması çalışmanın en önemli sınırlamasıdır. ROC eğri analizinde bulunan eşik değerlerinin özgüllük ve duyarlılık oranlarının yüksek olmasına rağmen güven

aralıklarının düşük olması hasta sayısının az olmasına ikincil olabilir. Hasta sayısı artırılarak sonuçlar daha güçlendirilebilir. Ayrıca çalışmanın retrospektif dizaynı diğer bir sınırlamadır.

Sonuç

Sonuç olarak Bosniak tip 4 kistleri kortikomedüller fazda Bosniak tip 3 kistlere göre daha yoğun kontrastlanmaktadır. Bosniak tip 4 kistlerin net kontrastlanma oranları ve net kontrastlanma değerleri tip 3 kistlere göre daha fazladır. Kortikomedüller fazda ortalama dansite değeri için eşik değer olarak 131 HU'nun kullanılması Bosniak tip 3 ve tip 4 kistlerin ayrımı yapmada yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları ile kıymetli bir bulgu olup Bosniak sınıflandırmasında Bosniak tip 4 kistlerin tanımında yer alabilecek yeni bir ölçüt olarak kullanılabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Etik Kurul'undan alındı. (Karar No: 09-573-18)

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.G.Ç., Dizayn: A.G.Ç., Veri Toplama veya İşleme: A.G.Ç., O.A., Analiz veya Yorumlama: A.G.Ç., E.P., Literatür Arama: A.G.Ç., Yazan: A.G.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Moussessian PN, Yamauchi FI, Mussi TC, et al. Malignancy Rate, Histologic Grade, and Progression of Bosniak Category III and IV Complex Renal Cystic Lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209:1285-1290.
2. Harisinghani MG, Maher MM, Gervais DA, et al. Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should imaging-guided biopsy precede surgery? *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:755-758.
3. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology.* 1986;158:1-10.
4. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology.* 2005;66:484-488.
5. Sevcenco S, Spick C, Helbich TH, et al. Malignancy rates and diagnostic performance of the Bosniak classification for the diagnosis of cystic renal lesions in computed tomography - a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27:2239-2247.
6. Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol.* 1997;157:1852-1853.
7. Kim DY, Kim JK, Min GE, et al. Malignant renal cysts: diagnostic performance and strong predictors at MDCT. *Acta Radiol.* 2010;51:590-598.
8. Webster WS, Thompson RH, Cheville JC, et al. Surgical resection provides excellent outcomes for patients with cystic clear cell renal cell carcinoma. *Urology.* 2007;70:900-904.

9. Smith AD, Allen BC, Sanyal R, et al. Outcomes and complications related to the management of Bosniak cystic renal lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204:550-556.
10. Park HS, Lee K, Moon KC. Determination of the cutoff value of the proportion of cystic change for prognostic stratification of clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2011;186:423-429.
11. Whelan TF. Guidelines on the management of renal cyst disease. *Can Urol Assoc J.* 2010;4:98-99.
12. Song C, Min GE, Song K, et al. Differential diagnosis of complex cystic renal mass using multiphase computerized tomography. *J Urol.* 2009;181:2446-2450.
13. Xie P, Yang Z, Yuan Z. Lipid-poor renal angiomyolipoma: Differentiation from clear cell renal cell carcinoma using wash-in and washout characteristics on contrast-enhanced computed tomography. *Oncol Lett.* 2016;11:2327-2331.

DOI: 10.4274/atfm.58066

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018;71(3):187-193

How Competent is Computed Tomography in Characterization and Grading of Renal Malignancies: Our Experience

Böbrek Malignitelerini Karakterizasyon ve Derecelemede Bilgisayarlı Tomografi Ne Kadar Yetkin: Bizim Deneyimimiz

© Zehra Akkaya¹, © Ayşegül Gürsoy Çoruh¹, © Elif Peker¹, © Kayhan Çetin Atasoy², © Derya Gökmen³, © Cemil Yağcı¹

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Turkey

²Güven Hospital, Clinic of Radiology, Ankara, Turkey

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Accurate diagnosis of renal tumors is critical for obtaining the best treatment and longest possible survival. The purpose of this study is to evaluate computed tomography (CT) parameters of renal masses in order to assess benign and malignant nature as well as accurate grading.

Materials and Methods: Fifty three cases with multiphasic abdominal CTs between 2006 and 2011 were included. Precontrast, corticomedullary, nephrographic postcontrast phase images were retrospectively examined for lesion characteristics, enhancement degrees with regard to the normal renal parenchyma and abdominal aorta, blinded to the surgical results.

To compare independent groups for categorical variables chi-square, for metric variables Mann-Whitney U tests were used. Receiver operating characteristics curve analysis was performed to group renal tumor subtypes and when applicable the cut-off values were determined, "Youden" index was calculated. $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results: Forty six of 53 lesions were malignant, 32 (57.1%) of them clear cell renal cell carcinomas (CCRCC), 5 (9.4%) papillary and 1 (1.9%) chromophobe cell RCC. Cystic changes, calcifications and larger size were more pronounced in CCRCC ($p < 0.05$). The mean sizes of Fuhrman grade I and grade 4 tumors were 31.2 ± 10.9 mm and 63.8 ± 29.8 mm respectively. Fuhrman grades were significantly correlated with the lesion size at diagnosis ($p < 0.05$).

To discriminate CCRCC from other masses and CCRCC from other RCC subtypes, 44.5 HU cut-off as the early wash-in showed 81.3%-76.2 % and 81.3%-87.5% sensitivity and specificity, respectively.

To discriminate CCRCC among other subtypes the threshold levels calculated from early wash-in, tumor/aorta, tumor/renal parenchyma densities at corticomedullary and nephrographic phases showed equal sensitivity and specificity (83.5% and 75% respectively).

Conclusion: Large size at diagnosis, cystic changes and calcifications were useful parameters to discriminate CCRCC from other tumors and other RCC subtypes. A cut-off value of 44.5 HU for early wash-in could discriminate CCRCC with high sensitivity and specificity. Size and cystic changes showed significant correlation with RCC subtypes and Fuhrman grades.

Key Words: Kidney, Renal Cell Carcinoma, Multiphasic Computed Tomography, Clear Cell Variant

Öz

Giriş: Uygun tedavi ve mümkün olan en uzun sağkalım için böbrek tümörlerinde doğru tanı kritik önem taşır. Bu çalışmanın amacı böbrek kitlelerinde benign-malign ayrımı ve doğru dereceleme için bilgisayarlı tomografi (BT) parametrelerinin ayrıntılı incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2006-2011 yılları arasında ünitemizde multifazik BT incelemesi gerçekleştirilmiş 53 hasta dahil edilmiştir. Prekontrast, kortikomedüller ve nefrografik faz görüntülerinde kitle, normal parankim ve abdominal aorta kontrastlanma dereceleri ile lezyonların görüntüleme bulguları, retrospektif ve cerrahi sonuçlara kör olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde bağımsız gruplarda kategorik değişkenler için ki-kare, ölçülebilir değişkenler için Mann-Whitney U testi, kullanılmış, renal tümör tiplerini ayırmada alıcı işletim karakteristiği eğrisi analizleri gerçekleştirilmiştir, uygun parametrelerde eşik değer belirlemede "Youden" indeksi hesaplanmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Elli üç lezyondan 46 tanesi malign olup bunların 32'si (%57,1) berrak hücreli renal karsinom (BHRK), 5'i (%9,4) papiller ve 1 tanesi

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Zehra Akkaya MD,

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Turkey

Phone: +90 505 648 16 47 E-mail: zehraakkaya@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6483-3381

Received/Geliş Tarihi: 29.08.2018 Accepted/Kabul Tarihi: 18.12.2018

©Copyright 2018 Ankara University Faculty of Medicine

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.

All content are under CC BY-NC-ND license.



(%1,9) kromofob hücreli renal karsinomdu. İntralezyoner kistik değişiklikler, kalsifikasyonlar ve büyük boyut BHRK'de daha fazlaydı ($p<0,05$). Fuhrman derece 1 tümörlerde ortama boyut $31,2\pm 10,9$ mm iken, derece 4 tümörlerde $63,8\pm 29,8$ mm olarak saptandı. Tanı anındaki kitle boyutları ile Fuhrman dereceleri arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ($p<0,05$). Erken wash-in eşik değeri olarak $44,5$ HÜ alındığında BHRK'leri diğer renal kitlelerden ve diğer renal karsinom alt tiplerinden ayırmada duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %81,3-%76,2 ile %81,3-%87,5 olarak bulundu. Tüm renal karsinomlar arasında BHRK'lerin ayırımı için bakılan parametrelerden elde edilen eşik değerlerine göre erken wash-in, kortikomedüller ve nefrografik fazlarda tümör/ aorta ve tümör/ normal renal parankim dansite oranları eş duyarlılık ve özgüllükte bulundu (sırasıyla: %83,5 ve %75).

Sonuç: Tanıda büyük boyut, kistik değişiklikler ve kalsifikasyon BHRK'leri diğer renal kitelerden ve diğer renal karsinom alt tiplerinden ayırmada kullanışlı parametreler olarak bulundu. Ayrıca erken wash-in eşik değeri olarak $44,5$ HÜ alındığında BHRK'ların yüksek duyarlılık ve özgüllükte doğru tespit edilebileceği saptandı. Büyük boyut ve intralezyoner kistik değişiklikler, BHRK alt tipi ve yüksek Fuhrman derecesi ile korele bulundu.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, Renal Hücreli Karsinom, Mulifazik Bilgisayarlı Tomografi, Berrak Hücreli Variant

Introduction

Correct diagnosis of renal masses is crucial for determining the best course of treatment and longest possible survival of the patient. With the recent innovations in computerized tomography (CT) technologies, CT is a widely used diagnostic modality which yields high quality preoperative information about renal masses such as size, anatomic relationship to crucial structures, as well as their nature and prognosis. The purpose of this study was to evaluate multiple parameters of renal lesions in order to characterize any given renal mass initially as benign or malignant and derive a correct subtype diagnosis depending on CT findings. The evaluated parameters include lesion size, CT findings of local invasiveness and degree of enhancement. A thorough study on lesion enhancement has been conducted. Fuhrman grades of renal cell carcinomas (RCC) were correlated with CT findings.

Materials and Methods

Patients

Between years 2006 and 2011, 62 patients with solid renal lesion were examined of whom 53 were included in the study and 9 were excluded due to lack of surgical correlation.

The study design is in accordance with ethical standards of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Image Acquisition

All patients were examined by multi-detector row computed tomography. Two patients were examined with an eight-detector row scanner (light Speed Ultra; General Electric Healthcare, Milwaukee, USA) and 51 patients were examined by a 64-detector row scanner (Aquilion, Toshiba Medical Systems, Japan)

100 mL nonionic contrast medium was injected through an antecubital vein catheter at a rate of 2-3 mL/s by an automatic injector. The CT protocol included a precontrast scan of upper abdomen (from the dome of diaphragm to the level of iliac crests), followed by postcontrast images for corticomedullary

phase (CMP) with a delay of 40 seconds and nephrographic phase (NGP) with a delay of 100 seconds of the same region.

Scan parameters were tube voltage 120 kV, tube current 300 mA, collimation 8×1.25 mm, and a pitch of 0.75 for the eight-detector row CT, and collimation 64×0.5 mm, rotation time 0.5 seconds, a pitch of 0.83 for the 64-detector row CT.

Reconstructed slice thickness and reconstruction interval were 1.25 mm/0.5 mm and 0.5/0.5 mm for the eight and 64-detector row scanners, matrix was 512×512 .

Image Analysis

Two radiologists, blinded to the tissue diagnoses retrospectively reviewed the images at dedicated workstations (Advantage Windows 4.0, GE Healthcare and Vitrea 4.0). Precontrast, corticomedullary and nephrographic phase attenuation measurements of the lesions were performed with a region of interest. From these measurements CT densities at each phase, early and late wash-in (enhancement) values were calculated as follows:

The mean values of at least three separate regions of interest (ROI) were recorded. For substantially heterogenous solid masses the ROI cursors were carefully placed at the most enhancing part of the mass and for cystic lesions, measurements were taken from the thick septa or solid components. The same location of the lesion with the same size of ROI cursor was used at all three phases of the examination. Areas of calcification and cystic spaces were avoided during the measurements.

Early wash-in: CMP lesion attenuation-precontrast lesion attenuation

Late wash-in: NGP lesion attenuation-precontrast lesion attenuation.

Normal renal parenchymal attenuation was measured from a clearly non-tumoral region of the ipsilateral kidney. Aortic attenuation was measured at the level of renal artery orifices. For both CMP and NGP, the ratio of tumor attenuation to normal parenchymal attenuation (tumor/parancyhme attenuation ratio), and the ratio of tumor attenuation to aortic attenuation (tumor/aorta attenuation ratio) were calculated.

Additionally, general lesion morphology (cystic and calcific changes) were noted when present. The data on postoperative pathology results of tumor type, and for renal cell carcinoma cases, the Fuhrman grade, tumor subtype and information about renal capsule and perirenal fat invasion were collected retrospectively from the hospital's information system.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed by SPSS 11.5 and MedCalc. Mean \pm standard deviation [median (minimum-maximum)] for metric variables, frequency (percent) for categorical variables was used as descriptive statistics. For the comparison of two independent groups, chi-square test was used for categorical variables, Mann-Whitney U test was used for metric variables. In order to determine the sign and magnitude of relationships between metric variables, Spearman correlation coefficient was calculated.

For the evaluation of metric values to discriminate renal cell carcinomas from other renal masses and clear cell subtype receiver operating characteristics (ROC) curve analysis was conducted. When the area under the ROC-curve was statistically significant, this parameter could be used to discriminate the analyzed groups from each other. In order to determine the cut-off values for appropriate parameters, "Youden" index (Sensitivity + Specificity -1) was calculated. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy of CT findings for the stage of renal tumors were calculated.

Results

Among the 53 patients, 28 were males and 25 were females. Mean [\pm standard deviation (SD)] age of the patients was 58.1 (± 15.7) years (ranging from 3-86 years) and the male to female ratio was 1.2:1.

Mean (\pm SD) tumor diameter in the axial plane was 45.6 (± 25.3) mm (ranging from 10 to 116 mm). The pathologic diagnosis of the smallest (10 mm) and the largest (116 mm) tumors in this study were both clear cell type RCC. For clear cell RCC and non-clear cell RCC groups the mean (\pm SD) sizes were 47.4 (± 24) mm and 50.5 (± 28.1) mm respectively and there was no statistical significance between these groups with respect to tumor size ($p > 0.05$).

Seven of the 53 lesions were benign and 46 were malignant. The two non-epithelial malignant tumors in this study were 1 case of (1.9%) malignant mesenchymal tumor and 1 case of (1.9%) mixed epithelial stromal tumor. There was 1 case of (1.9%) non-tumoral renal infarct extending into the perinephric fat (Table 1).

The presence of cystic changes was not statistically significant to discriminate lesions as benign and malignant (Figure 1) ($p > 0.05$). However, cystic changes were significantly more frequent in clear cell RCCs (23 cases) ($p < 0.05$).

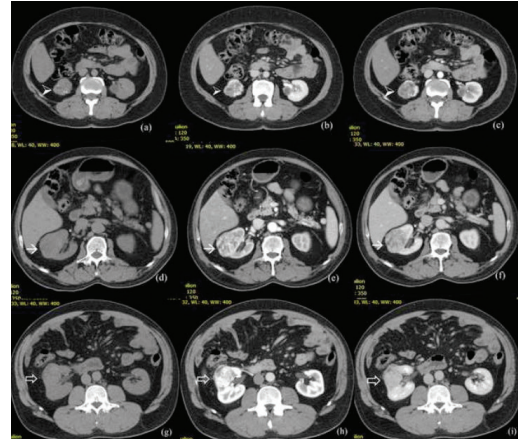


Figure 1: Note the three different right renal masses with similar CT appearances in precontrast, corticomedullary and nephrographic phases respectively

(a), (b) and (c) represent a mass (arrow-head) in a 45-year-old female patient. Note the punctate calcifications and small cystic areas in this lesion. Radiologically mistaken as a renal cell carcinoma (RCC), this lesion was diagnosed as mixed epithelial stromal tumor after surgery. Note the similarity of CT images of this lesion with the right renal mass (arrow) in (d), (e) and (f), depicting a grade 1 clear cell RCC in an 80-year-old male. The lesion in (g), (h), (i) also contains punctate calcifications and small cystic spaces, representing a grade 3 clear cell RCC in a 50 year old male.

Table 1: Distribution of cases with regard to histopathological diagnosis, and presence of cystic changes and calcification

Histopathological diagnosis	Number of lesions (%)	Cystic changes present (%)	Calcifications present (%)
Clear cell RCC	32 (60.4%)	23 (43.4%)	1 (1.9%)
Papillary RCC	5 (9.4%)	0	0
Transitional cell carcinoma	4 (7.5%)	2 (3.8%)	0
Collecting duct type RCC	2 (3.8%)	1 (1.9%)	0
Lipid poor angiomyolipoma	2 (3.8%)	1 (1.9%)	0
Oncocytoma	2 (3.8%)	1 (1.9%)	0
Chromophobe cell RCC	1 (1.9%)	0	0
Wilms tumor	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)
Metanephric adenoma	1 (1.9%)	0	0
Non-epithelial tumors	2 (3.8%)	2 (3.8%)	2 (3.8%)
Non-neoplastic lesions	1 (1.9%)	0	0
Total	53 (100%)	30 (56.6%)	4 (7.5%)

RCC: Renal cell carcinoma

Intralesional calcification was encountered in only 7.5% of the lesions (Table 1). Presence of calcification was not predictive of the tumor type, or the malignancy or benignity of the mass ($p>0.05$).

CT Attenuations, Wash-in Values, Tumor/Aorta Attenuation Ratios and Tumor/Parenchyma Attenuation Ratios

Table 2 shows the attenuation characteristics of clear cell RCCs versus all other renal lesions. The precontrast attenuation of clear cell RCCs were not significantly different from all other renal lesions, however clear cell RCCs showed significantly higher corticomedullary and nephrographic phase attenuation, early wash-in and late wash-in than all other lesions ($p<0.05$).

They also had higher tumor/aorta and tumor/parenchyma attenuation ratio in both corticomedullary and nephrographic phases ($p<0.05$).

Table 3 shows the attenuation characteristics of clear cell RCCs versus non-clear cell RCCs. The precontrast attenuation of clear cell RCCs was significantly lower than that of non-clear cell RCCs. Clear cell RCCs displayed significantly higher corticomedullary and nephrographic phase attenuation, early and late wash-in than non-clear cell RCCs. They also showed higher tumor/aorta and tumor/parenchyma attenuation ratios in both corticomedullary and nephrographic phases than non-clear cell RCCs.

Table 2: Attenuation characteristics of clear cell carcinomas versus other renal lesions

		Precon (HU*)	CMP (HU)	NGP (HU)	EW (HU)	LW (HU)	Tm/aorta CMP	Tm/aorta NGP	Tm/paren CMP	Tm/paren NGP
Total (n=53)	Mean	30.8	108.7	84.5	77.9	53.3	0.34	0.55	0.54	0.39
	SD	6.7	61.9	29.5	63	30.4	0.29	0.31	0.42	0.24
CC-RCC (n=32)	Mean	29.7	130	93.9	100.2	63.4	0.45	0.66	0.70	0.47
	SD	5.9	63.6	29.5	64.5	30.5	0.30	0.30	0.43	0.24
Other lesions (n=21)	Mean	32.4	76.3	70.2	43.9	37.9	0.18	0.37	0.29	0.25
	SD	7.6	43.2	23.7	43.1	23.3	0.16	0.22	0.28	0.17
	p	0.089	0.001	0.006	0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

(*HU: Hounsfield units)

Precon: Precontrast, CMP: Corticomedullary phase, NGP: Nephrographic phase, EW: Early wash-in, LW: Late wash-in, Tm/aorta: Tumor/aorta attenuation, Tm/paren: Tumor/parenchyma attenuation, CC-RCC: Clear cell renal cell carcinoma, SD: Standard deviation

Table 3: Attenuation characteristics of clear cell carcinomas versus non-clear cell (papillary, collecting duct and chromophobe cell) carcinomas

		Precon (HU*)	CMP (HU)	NGP (HU)	EW (HU)	LW (HU)	Tm/aorta CMP	Tm/aorta NGP	Tm/paren CMP	Tm/paren NGP
Total (n=40)	Mean	30.6	117.3	88	86.6	56.8	0.39	0.59	0.61	0.42
	SD	6.2	63.8	29.7	65	30.9	0.30	0.31	0.43	0.24
CC- RCC (n=32)	Mean	29.7	130	93.9	100.2	63.4	0.44	0.66	0.70	0.47
	SD	5.9	63.6	29.5	64.5	30.5	0.30	0.30	0.43	0.24
Non-clear cell RCC (n=8)	Mean	34	66.3	64.5	32.3	30.5	0.15	0.32	0.23	0.21
	SD	6.2	32.1	16.7	29.1	15.1	0.12	0.18	0.18	0.10
	p	0.036	0.005	0.013	0.003	0.005	0.003	0.002	0.001	0.002

(*HU: Hounsfield units)

Precon: Precontrast, CMP: Corticomedullary phase, NGP: Nephrographic phase, EW: Early wash-in, LW: Late wash-in, Tm/aorta: Tumor/aorta attenuation, Tm/paren: Tumor/parenchyma attenuation, CC-RCC: Clear cell renal cell carcinoma, SD: Standard deviation

Table 4. The distribution of RCC lesions with respect to the Fuhrman grades

Fuhrman grades	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total number
Clear cell RCC	5 (12.5%)	15 (37.5%)	8 (25%)	4 (12.5%)	32 (80%)
Papillary RCC	1 (2.5%)	2 (5%)	2 (5%)	0	5(12.5%)
Chromophobe RCC	0	1(2.5%)	0	0	1(2.5%)
Collecting duct RCC	0	0	0	2 (2.5%)	2 (5%)
All	6 (15%)	18 (45%)	10 (25%)	6 (15%)	40 (100%)

RCC: Renal cell carcinoma

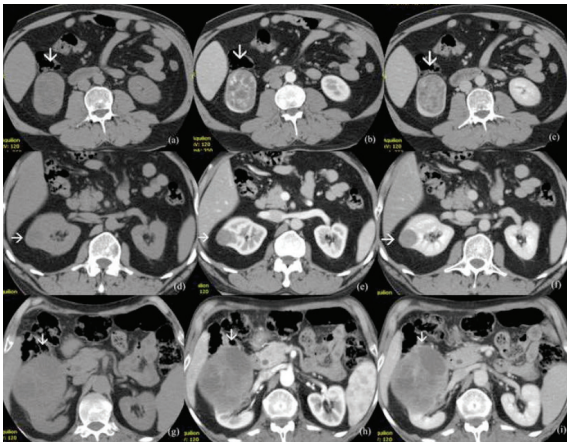


Figure 2: Precontrast, corticomedullary and nephrographic phase images of clear cell (arrows) (a-c), papillary cell (arrows) (d-f) and chromophobe cell (arrows) (g-i) renal carcinoma. The clear cell and papillary RCCs were Fuhrman grade 1 and chromophobe RCC was a Fuhrman grade 2 lesion. Note the relatively less enhancement of papillary RCC and heterogeneity and larger size of the high grade chromophobe RCC.

Table 5: Lesion size with respect to Fuhrman grade

Fuhrman grade	Mean diameter (mm) ± SD	Median (mm) (minimum–maximum)
Grade 1	31.2±10.9	34.5 (10–40)
Grade 2	45.9±22	40 (20–110)
Grade 3	52.5±27.3	47.5 (26–116)
Grade 4	63.8±29.8	59 (30–115)
All grades	48±24.5	40 (10–116)

SD: Standard deviation

Table 6: Sensitivity and specificity of various attenuation parameters in discriminating clear cell RCCs from all other lesions

Clear cell RCC vs all lesions	Precon.	CMP	NGP	EW	LW	Tm/aorta d-CMP	Tm/aorta d-NGP	Tm/paren. d-CMP	Tm/paren. d-NGP
Area under ROC curve	0.639	0.760	0.726	0.769	0.745	0.787	0.788	0.793	0.783
p- value	0.089	0.001	0.006	0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Cut-off (HU)	-	82.5	83	44.5	43.5	0.26	0.415	0.315	0.315
Sensitivity (%)	-	78.1	71.9	81.3	71.9	78	81.3	81.3	72
Specificity (%)	-	76.2	71.4	76.2	71.4	76.2	71.4	71.4	71

Precon: Precontrast, CMP: Corticomedullary phase, NGP: Nephrographic phase, EW: Early wash-in, LW: Late wash-in, Tm/aorta: Tumor/aorta attenuation, Tm/paren: Tumor/parenchyma attenuation, ROC: Receiver operating characteristics, HU: Hounsfield units

Table 7: Sensitivity and specificity of various attenuation parameters in discriminating clear cell renal cell carcinomas from non-clear cell renal cell carcinomas

Clear cell RCC vs non-clear cell RCC	Precon.	CMP	NGP	EW	LW	Tm/aorta d-CMP	Tm/aorta d-NGP	Tm/paren. d-CMP	Tm/paren. d-NGP
Area under ROC curve	0.740	0.816	0.781	0.832	0.816	0.830	0.846	0.850	0.846
P	0.038	0.006	0.015	0.004	0.006	0.004	0.003	0.002	0.003
Cut-off (HU)	33.5*	82.5	83	44.5	43.5	0.185	0.415	0.315	0.245
Sensitivity (%)	81	78	71.9	81.3	71.9	81.3	81.3	81.3	81.3
Specificity (%)	63	88	87.5	87.5	87.5	75	87.5	87.5	75

Precon: Precontrast, CMP: Corticomedullary phase, NGP: Nephrographic phase, EW: Early wash-in, LW: Late wash-in, Tm/aorta: Tumor/aorta attenuation, Tm/paren: Tumor/parenchyma attenuation, ROC: Receiver operating characteristics

Fuhrman Grades of RCC Lesions

The Fuhrman grades of all RCC cases according to subtypes are summarized in Table 4.

Table 5 shows the relationship between the lesion size and Fuhrman grade. The larger carcinomas had significantly higher Fuhrman grade than the smaller ones (Figure 2) (p<0.05).

Results of ROC-Curve Analyses

Table 6 shows the sensitivity and specificity of different attenuation parameters for differentiating the clear cell RCCs from all other lesions. Area under ROC curve was not statistically significant for any of the attenuation parameters so that a reliable threshold could not be obtained for discriminating malignant from benign masses. Table 7 shows the sensitivity and specificity

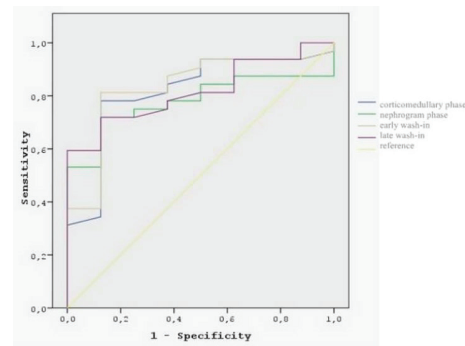


Figure 3: This ROC curve compares corticomedullary, nephrographic phase attenuations, early and late wash-in values for discrimination of clear cell RCCs from non-clear cell RCCs.

of different attenuation parameters for differentiating the clear cell RCCs from non-clear cell RCCs. Clear cell and non-clear cell RCCs have an inverse relationship with respect to precontrast densities.

Figure 3 exemplifies the comparison of ROC curves obtained for CMP, NGP densities early and late wash-in values for discrimination of clear cell RCCs versus non-clear cell RCCs.

Statistically significant correlations could not be achieved between attenuation parameters and Fuhrman grades of the all RCC lesions (n=40), the clear cell subtypes (n=32) or papillary subtypes (n=5).

Discussion

Renal cell carcinoma is by far the most common malignant renal tumor. The incidence tends to increase after the age of 40, making up almost 2% of all adult cancers worldwide, 3.7% of all new cancer cases, mainly in the developed countries with 2-3 times higher prevalence in males (1-3). Between 1974 and 1990, a 38% increase in the incidence of renal cell carcinoma has been detected, whereas only a 5% increase in the five year survival could be accomplished. Both of these rises in incidence are due to the increased success rates at the diagnosis of this tumor (4).

In the recent years, with the development of targeted therapies, survival rates are expected to increase. As a result the role of radiologic evaluation is gaining more importance in the follow up of the patients in addition to its main role of accurate diagnosis (5).

For diagnosis, in CT studies, an increase in a renal lesion density by 10- 20 HU after contrast administration is considered as a sign of solid nature (6-8). In our study, we considered a 20 HU increment as a cut- off.

A renal mass smaller than 4 cm in diameter at initial diagnosis is more likely to be benign (9,10). Birnbaum et al. (10) reported that tumor grade correlates better with CT findings in small renal carcinomas. Our study has supported this finding and we found that larger tumors at the initial diagnosis tend to have higher grades.

There were no correlations between the enhancement parameters of the clear cell and papillary RCCs and their Fuhrman grades, so tumor size was found to be the most helpful parameter at predicting differentiation level.

It is also known that tumor subtype is at least as important as the tumor grade for prognosis. According to the Heidelberg classification in 1997, clear cell RCC accounts for the 65% of all renal cortical masses, 70-80% of all renal cell carcinomas and 90% of all metastatic cases (8,11,12). Papillary and chromophobe subtypes, on the other hand, account for only 25% of all renal tumors and 10% of renal tumor metastases.

Consequently, the five year survival rate with these tumors is much higher (80-90%), compared to the clear cell variant (50-60%) (13). Additionally it is found that histologic subtype of RCC also determined the metastatic pattern and the sites of involvement. Being able to correctly identify clear cell type RCCs by preoperative CT is therefore critical (14,15). In the present study, it has been shown that discrimination of clear cell RCC among other solid renal tumors could be accomplished with both morphological and attenuation parameter analyses, which can help predict the patient prognosis. Cystic changes were significantly more common in clear cell variant (43.4%) and not present in any of the papillary or chromophobe subtypes.

We found that CMP and NGP attenuation, early and late wash- in values, tumor/aorta and tumor/parenchyma attenuation ratios were all statistically significant parameters in differentiating clear cell carcinomas from other renal tumors and among different renal carcinoma subtypes. Previous studies have mentioned the importance of CMP of the multiphasic CT examinations (16-18). In the present study a CMP attenuation cut-off of 82.5 HU could reliably differentiate clear cell renal carcinomas from other RCC subtypes with 78.1% sensitivity and 76.2% specificity. This is very close to 83.5 HU found by Sheir et al. (16). However we found that an early wash-in cut off value of 44.5 HU, which was derived from the CMP density, had the highest sensitivity and specificity to differentiate clear cell RCCs from all other solid renal lesions (81.3/ 76.2% respectively) as well as to differentiate clear cell RCCs from other RCC subtypes (83.1%, 87.5% respectively).

For subgrouping RCC types, although all the parameters were useful, paradoxically a lower precontrast lesion density indicated clear cell subtype. We think this finding is due to the more compact cellular structure of papillary and chromophobe types. Also the presence of more cystic changes within the tumor in clear cell variant may be another factor.

Other researchers have reported varying degrees of enhancements at post-contrast series (10,16). We calculated the tumor/aorta and tumor/parenchyma density ratios in order to avoid such conflicts due to differences in contrast injection parameters or factors like renal vein thrombosis which could result in compromised ipsilateral renal enhancement. These ratios were slightly more sensitive (81%) compared to CMP densities (78%). Diagnostic sensitivity could be increased from 71.9% to 81% to discriminate clear cell RCCs among all RCCs, when the ratio threshold of 0.245 is used instead of NGP threshold of 83HU.

Young et al. (19) found that both the peak enhancement and enhancement at CMP of clear cell RCCs were significantly greater than oncocytomas, however in our study, none of the attenuation parameters proved to be a reliable cut-off to distinguish malignant from benign renal masses. This is probably due to the limited number of benign lesions particularly oncocytomas (only 2 cases) in our study.

Although calcific or cystic change was not predictive of malignancy or benignity, cystic change strongly indicated the clear cell type in malignant masses, which was in accordance with the findings of Sheir et al. (16). Contrary to our results, calcification has been shown to have a role in estimating the subtype of RCCs by Kim et al. (20).

Study Limitations

Our study has several limitations. The retrospective design of the study and small sample size are the major limitations. For the renal carcinoma subtypes of collecting duct and chromophobe cell RCCs, there were not adequate number of cases for statistical comparison. Also the numbers of other benign and some malignant renal tumors were low so they could not be individually assessed. Because of the relatively small number of less frequent RCC subtypes and benign solid renal lesions, further studies with larger sample sizes are required to compare each type and subtype of renal tumor.

Conclusion

Discriminating benign enhancing renal lesions from malignant ones by the help of CT is still problematic so patients with benign renal lesions continue to undergo unnecessary surgeries. However, we found that once a renal lesion is considered to belong to the malignant category, certain CT findings and measurements can aid in the recognition of clear cell variant of RCCs from the others. An early wash-in index of 44.5 HU was determined to guide the radiologist towards clear cell type with high sensitivity and specificity. A large tumor size at initial diagnosis and presence of cystic changes within the lesion imply both a high Fuhrman grade and clear cell subtype.

Ethics

Ethics Committee Approval: Retrospective study.

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: Z.A., C.Y., Design: Z.A., C.Y., Data Collection or Processing: Z.A., C.Y., Analysis or Interpretation: Z.A., D.G., Literature Search: Z.A., E.P., A.G.Ç., Writing: Z.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1996;335:865-875.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:5-29.
- Gore ME, Larkin JM. Challenges and opportunities for converting renal cell carcinoma into a chronic disease with targeted therapies. *Br J Cancer.* 2011;104:399-406.
- Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA.* 1999;281:1628-1631.
- Shinagare AB, Krajewski KM, Braschi-Amirfarzan M, et al. Advanced Renal Cell Carcinoma: Role of the Radiologist in the Era of Precision Medicine. *Radiology.* 2017;284:333-351.
- Siegel CL, McFarland EG, Brink JA, et al. CT of cystic renal masses: analysis of diagnostic performance and interobserver variation. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169:813-818.
- Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology.* 2005;236:441-450.
- Bird VG, Kanagarajah P, Morillo G, et al. Differentiation of oncocytoma and renal cell carcinoma in small renal masses (<4 cm): the role of 4-phase computerized tomography. *World J Urol.* 2011;29:787-792.
- Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *J Urol.* 2009;182:1287-1293.
- Birnbaum BA, Jacobs JE, Ramchandani P. Multiphasic renal CT: comparison of renal mass enhancement during the corticomedullary and nephrographic phases. *Radiology.* 1996;200:753-758.
- Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol.* 1997;183:131-133.
- Truong LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:92-109.
- Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (IARC WHO Classification of Tumours) Lyon: IARC Press; 2004.
- Tirumani SH, Souza D, Krajewski KM, et al. Impact of histologic subtype and sarcomatoid transformation on metastasis in renal cell carcinoma: a single institute experience in 149 patients. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41:295-302.
- Zhang J, Lefkowitz RA, Ishill NM, et al. Solid renal cortical tumors: differentiation with CT. *Radiology.* 2007;244:494-504.
- Sheir KZ, El-Azab M, Mosbah A, et al. Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multislice computerized tomography. *J Urol.* 2005;174:451-455.
- Garant M, Bonaldi VM, Taourel P, et al. Enhancement patterns of renal masses during multiphase helical CT acquisitions. *Abdom Imaging.* 1998;23:431-436.
- Ruppert-Kohlmayr AJ, Uggowitz M, et al. Differentiation of renal clear cell carcinoma and renal papillary carcinoma using quantitative CT enhancement parameters. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1387-1391.
- Young JR, Margolis D, Sauk S, et al. Clear cell renal cell carcinoma: discrimination from other renal cell carcinoma subtypes and oncocytoma at multiphasic multidetector CT. *Radiology.* 2013;267:444-453.
- Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, et al. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:1499-506.

DOI: 10.4274/atfm.88598

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):194-199

Kalp Hastalıkları Olan Gebelerin Değerlendirilmesi: Bir Üniversite Hastanesinin Üç Yıllık Deneyimi

The Evaluation of the Pregnants with Cardiac Disorders: Three-Year Experience of an University Hospital

© Sertaç Ayçiçek^{1*}, © Süleyman Akkaya², © Hüseyin Ede³, © Cegerğün Polat², © Talip Gül¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

²Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

³Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

*Makalemiz, Dr. Sertaç Ayçiçek'in Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Bitirme Tezi olup 2016 yılında Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir

Öz

Amaç: Bu çalışmanın esas amacı üçüncü basamak referans hastanesindeki kalp hastalığı olan gebeleri incelemek ve bunların fetal ve maternal özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak 2013 ile 2015 yılları arasında daha önce kardiyak hastalığı olan 20 hafta veya daha üstü gebeliği olan gebeler incelendi. Fetal ve maternal klinik veriler uygun biçimde elde edildi.

Bulgular: Hastanemizde toplam 6599 doğum gerçekleştirildi. Kardiyak hastalığı olan 120 gebe vardı. Gebeler arasında en sık görüleni romatizmal kalp hastalığı (n=66, %55) idi; ikinci en sık olan kalp ritim bozuklukları idi (n=15, %12,5). On iki hastada konjestif kalp yetmezliği, 12 hastada konjenital kalp hastalığı, 8 hastada aort kapak veya aort patolojisi, dört hastada pulmoner hipertansiyon, iki hastada koroner arter hastalığı ve bir hastada perikardiyal efüzyon vardı. Üç gebenin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %35'in altında iken 6 gebenin LVEF değeri %35 ile %50 arası, diğer gebelerin LVEF'si ise >%50 idi. Maternal ölüm görülmedi ancak 22 hasta (%18,3) postoperatif dönemde kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde takip edildi. İki olguda (%1,66) neonatal mortalite gelişirken 6 olguda (%5) neonatal morbidite oluştu. En sık doğum yöntemi sezeryan yoluyla doğumdu (n=97, %81). Prematür doğum oranı %37,5 idi (n=45).

Sonuç: Kalp hastalığı olan gebeler, bu alanda deneyimli kardiyoloji, anestezi ve doğum uzmanından oluşan bir takımın yakın takibi olduğu sürece maternal veya neonatal riskin azaltılmasıyla sağlıklı doğum yapma şansına sahiptirler.

Anahtar Kelimeler: Kalp Hastalığı, Gebelik, Maternal Morbidite

Abstract

Objectives: The main purpose of our study is to examine cases of pregnant patients with heart diseases in our tertiary referral hospital and to evaluate fetal and maternal outcomes.

Materials and Methods: Pregnants with gestational age of 20 weeks or more and with any previous cardiac diseases were examined between 2013 and 2015 retrospectively. Fetal and maternal clinical data were collected accordingly.

Results: In total, 6599 live births were carried out in our hospital. Of them, there were 120 pregnant with cardiac disease. Rheumatic valvular heart disease was the most common (n=66, 55%) disorder among the pregnant, followed by the heart rhythm disorders respectively (n=15; 12.5%). Twelve patients had congestive heart failure; twelve patients with congenital heart disease, eight patients with aort valve or aorta pathology; four with pulmonary hypertension, two with coronary artery disease and one with pericardial effusion. Three pregnant had left ventricular ejection fraction (LVEF) of less than 35%, six pregnant had LVEF between 35 to 50% and the rest of the pregnant had LVEF of >50%. Maternal death was not encountered, 22 patients (18.3%) were followed in cardiology intensive care unit postoperatively. Neonatal mortality was developed in 2

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hüseyin Ede

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

Tel.: +90 505 671 11 04 E-posta: huseyinede@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1218-257X

Geliş Tarihi/Received: 15.10.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 18.12.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



cases (1.66%) and the neonatal morbidity was developed in 6 cases (5%). The most common form of delivery was caesarean section (n=97, 81%). Premature birth ratio was 37.5% (n=45).

Conclusion: Pregnants with heart disease have chance to give healthy births with low risk for maternal or neonatal complications provided close follow-up by a team of cardiologist, anesthetist, and obstetrician experienced in this field.

Key Words: Heart Disease, Pregnancy, Maternal Morbidity

Giriş

Konjenital kalp hastalıklarının tedavisinde görülen gelişmeler ve ortalama gebe kalma yaşının artması gebelik döneminde görülen kardiyovasküler hastalık sıklığı giderek artmaktadır. Günümüzde bilimsel temellere dayalı gebelik takibi ile kardiyovasküler hastalığı olup sağlıklı bir gebelik süreci geçiren hasta sıklığı artmaktadır. Benzer şekilde tedavideki gelişmelere paralel olarak gebelik için kontrendike olan kardiyovasküler hastalık spektrumu da giderek daralmaktadır (1-3).

Tüm bu olumlu gelişmelere karşın, gebeliğe bağlı fizyolojik değişikliklerin kalp hastaları için önemli bir kardiyak yük oluşturduğu unutulmamalıdır. Kalp hastalıkları günümüzde de önemli bir maternal mortalite ve morbidite nedenidir (4).

Kardiyovasküler hastalık tanısı olan gebelerin takibi multidisipliner biçimde (kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, kardiyolog, anestezi uzmanı) gebelik öncesi başlayıp doğum sonrası dönemi de içerecek şekilde hem anne hem de fetüs sağlığı gözetilerek gerçekleştirilmelidir. Takip sıklığı, kardiyovasküler hastalık tedavisi için girişim ve/veya ilaç tedavisi gerekliliği, doğum şekli, anestezi tipi, postpartum analjezi gibi konular her gebe için bireyselleştirilmelidir.

Gebelik süresince ortaya çıkabilen çarpıntı, dispne, pretibial ödem gibi belirti ve bulguların fizyolojik olabileceği gibi altta yatan kardiyovasküler hastalığın semptomatik hale gelmesinden dolayı ortaya çıkmış olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle gebelik öncesi kardiyovasküler hastalık tanısı olan hastalarda bu tür şikayetlerin ortaya çıkması önemsenmeli ve araştırılmalıdır. Gelişmiş ülkelerde düzeltilmiş veya düzeltilmemiş konjenital kalp hastalığı daha sık görülürken gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kalp kapak hastalıkları daha sık görülmektedir (5). Her ne kadar gebelik ve kardiyovasküler hastalık birlikteliği ile ilgili literatür bilgisi gün geçtikçe artsa da bu konuda yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Bu açıdan tersiyer merkezlerden gelen veriler önem kazanmaktadır (6). Bu çalışmada Ocak 2013 ile Aralık 2015 dönemleri arasında hastanemizde doğum yapan ve kalp hastalığı tanısı alan gebelere ait klinik veriler değerlendirilecek, kendi klinik uygulamalarımızla literatür verileri karşılaştırılacaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için kuruma ait ilgili Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (23.10.2015/45).

Çalışma süresince Helsinki İnsan Hakları Bildirgesi'ne uyulmuştur. Retrospektif olan bu çalışmaya Ocak 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne kardiyovasküler hastalık varlığı nedeniyle başvuran ve/veya sevk edilen 20 hafta ve üzeri gebeliği olan hastalardan doğumu kliniğimizde gerçekleştirilen 120 gebe dahil edildi. Gebeliğin hipertansif hastalığı veya gebelikte meydana gelen tromboembolik olayları olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Gebelerin doğum, yenidoğan perinatal ile postnatal verileri incelendi. Gebelerin maternal ekokardiyografi bulguları değerlendirildi. Hastaların egzersiz fonksiyonel kapasiteleri New York Kalp Cemiyeti'nin (NHYA) fonksiyonel sınıflamasına göre I, II, III ve IV olarak sınıflandırıldı (7). Gebelerin doğum haftaları, maternal yaşları, doğum şekilleri, parite, sezeryan sayıları, kardiyak operasyonu varsa tipi, kardiyak hastalık tanısı, mortalite ve morbidite (gebelik süresince ve peripartum dönemde miyokard infarktüsü, akut kalp yetmezliği, şok, infektif endokardit, inme, emboli) durumları tespit edildi. Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri tespit edildi. Yenidoğanların doğum ağırlığı, cinsiyetleri, yenidoğan mortalite ve morbiditeleri değerlendirildi.

Gebelerin kardiyovasküler hastalık tipine göre ve NHYA evresine göre perinatal ve maternal sonuçları değerlendirildi. Kardiyovasküler hastalığın türünün doğum şekli, maternal ve perinatal sonuçlar üzerindeki etkisi araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma değerleri ile gösterildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile analiz edildi. Verilerin normal dağılımı varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Değişkenlere ait ortalama değerler eşleştirilmiş Student's t-testi ile analiz edildi. P değeri <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı sonuç olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza esas olan ve verilerimizi topladığımız yıllarda hastanemizde toplam 6599 doğum gerçekleştirilmiştir. Üçüncü basamak referans hastanesi olan hastanemizin Obstetrik ve Riskli Gebelik Ünitesinde çalışma süresince kardiyovasküler hastalık tanısı olan 212 gebe takip edilmiş ancak çalışma kriterlerine sahip 120 (%1,82) hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş ortalaması 32,8±5,9 yıl olup ortalama çocuk sayısı 2,47 (minimum: 0, maksimum:

7 çocuk) idi. Hastaların hiçbirinde yardımcı üreme tekniği veya ovülasyon indüksiyon ajanı kullanılmamıştı. Hastaların 87'si (%72,5) multipar iken 15'i (%12,5) primipar, 18'i (%15,0) ise nullipardı.

Hastaların gebelik yaşları birinci trimester ultrasonografi incelemesine göre yapıldı ve bu incelemeye göre 5 sınıfa ayrıldı: erken preterm (<34 hafta); geç preterm (34 hafta 0/7 gün ile 36 hafta 6/7 gün arası); erken term (37 hafta 0/7 gün ile 38 hafta 6/7 gün arası); term (39 hafta 0/7 gün ile 41 hafta 6/7 gün arası); post term (>42 hafta). Hastaların çoğu erken term dönemde doğum yapmıştı (n=45, %37,5). Hastaların %12,5'i (n=15) term dönemde doğum yapmıştı.

Tüm doğumlar içinde toplam sezeryan doğum sayısı 4886 (%74) olup, bunların 97'si (çalışma grubunda sezeryan oranı %81) kalp hastalığı tanısı olanlardı. Tüm doğumlar içinde ise normal vajinal doğum sayısı 1713 (%26) olup, doğum yapan kalp hastalarının normal vajinal doğumlar içindeki sayısı 23 (çalışma grubunda vajinal doğum oranı %19) idi.

Hastaların 74'ünün (%61,7) daha önce sezeryan öyküsü yoktu buna karşın hastaların %38,3'ünde (n=46) daha önce sezeryan öyküsü mevcuttu. Toplam 97 gebenin (%81) doğumu sezeryan yoluyla gerçekleştirildi. Sezeryan endikasyonları olarak sıklıklar aşağıdaki gibiydi: Reküren sezeryan 46 gebe (%38,3); kardiyoloji konsültasyonu gereği 23 (%19,2); ilerlemeyen traway 19 (%15,8); prezentasyon anomalisi 6 (%5); diğer nedenler 3 (%2,5). Hastaların tümü tekil gebelik olup çoğul gebelik tespit edilmedi. Yenidoğanların cinsiyet dağılımlarında erkek bebek 67 (%56), kız bebek ise 53 (%44) idi.

Hastaların 38'sinde (%31,7) daha önce kardiyak işlem öyküsü vardı. İşlem nedenleri sırasıyla mitral kapak replasmanı (MVR) (n=15, %39,4); elektrofizyolojik çalışma (n=4, %10,5); koroner anjiyografi (n=2, %5,3); atriyal septal defekt kapatma (ASD) (n=7, %18,4); ASD ile birlikte ventriküler septal defekt (VSD) kapatma ve aort kapak replasmanı (AVR) (n=1, %2,6); pulmoner balon valvüloplasti (n=1, %2,6); hem AVR hem MVR (n=1; %2,6); mitral balon valvüloplasti (n=3, %7,8), Fallot tetralojisi operasyonu (n=1, %2,6); aort anevrizması operasyonu (n=1 %2,6); ASD ile beraber VSD kapatma operasyonu (n=2, %5,3) idi. Kalp kapağı replasmanı yapılan hastaların (n=17) 13'ünde mekanik protez kapak kullanılmışken üçünde biyoprotez kullanıldı (n=4).

Kardiyovasküler hastalık nedenlerine göre hastalıkları gruplandırdığımızda klinik tablo şöyleydi: Romatizmal kalp kapak hastalığı (n=66, %55); kalp ritim bozuklukları (n=15, %12,5); kalp yetmezliği/kardiyomiyopati/perikardiyal veya plevral efüzyon (n=13, %10,8); konjenital kalp hastalığı (n=12, %10); pulmoner kapak hastalığı ve pulmoner hipertansiyon (n=6, %5); koroner arter hastalığı (n=2, %1,7); aorta damar

hastalığı/non-romatizmal aort kapak hastalığı (n=6, %5). En sık görülen ritim bozukluğu supraventriküler taşikardi idi (n=13).

Üç hastanın (%2,5) LVEF değeri %35'den az iken 10 hastanın (%8,3) değeri %35 ile %50 arasındaydı. Yüz yedi hastanın (%89,2) LVEF değeri ise %50'den fazlaydı.

Hastaların NYHA sınıflamasına göre gebelik süresince edindikleri fonksiyonel kapasiteleri sırasıyla şöyleydi: NYHA sınıf I 79 gebe (%65,8); NYHA sınıf II 21 gebe (%17,5); NYHA sınıf III 18 gebe (%15); NYHA sınıf IV 2 gebe (%1,7). Hastaların NYHA sınıflamasına göre evreleri ile doğum şekilleri (sezeryan doğum vs. normal vajinal doğum) arasında herhangi anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,113). Çalışmamıza dahil ettiğimiz 120 hastanın 13'ü (%10,8) gebelikleri öncesinde warfarin kullanmaktaydı. Warfarinin teratojenik etkisinden dolayı bu 13 hastada gebelik boyunca warfarin yerine düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmış olduğu saptandı. Sadece bir hastada gebelik süresince tromboemboliye bağlı sol hemiparezi gelişti. MVR hastası olan bu hasta düşük molekül ağırlıklı heparin kullanmaktaydı. Hastanın antenatal anti-Xa değerleri saptanmadı.

Sezeryan ile doğum için anestezi tipi olarak en fazla genel anestezi uygulandı (n=50) bunu sırasıyla spinal anestezi (n=46) ve epidural anestezi (n=1) izledi. Sezeryan ile doğum yapanlarda 81 hasta (%83,5) acil olarak operasyona alınırken 16 hastaya (%16,5) elektif koşullarda sezeryan uygulanmıştır.

Çalışma grubunda maternal mortalite izlenmezken, yenidoğan mortalite sayısı iki (%1,66) idi. Ancak 22 gebede sezeryan operasyonu sonrası çeşitli nedenlerden ötürü yoğun bakım ihtiyacı (maternal morbidite olarak kabul edilmiştir) olduğu saptandı. Hastaların 1 ile 6 gün (ortalama 2,7±1,2 gün) yoğun bakımda kaldıktan sonra hastaneden çıktığı saptandı. Altı bebekte (%5) ise doğum sonrası, başta respiratuvar komplikasyonlar olmak üzere, yenidoğan yoğun bakımda kalmalarını gerektiren problemler ortaya çıkmıştır.

Tartışma

Kalp hastalıkları tüm gebeliklerin %1'inden fazlasını komplike etmektedir ve dolaylı maternal ölümlerin yaklaşık %20'sinden sorumludur (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir maternal mortalite analizine göre 1987 ile 2005 yılları arasında kanama ve hipertansif hastalıklara bağlı maternal mortalite giderek azalırken, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin artmaktadır (9). Kardiyovasküler hastalıklar aynı zamanda önemli maternal morbidite nedenidir ve obstetrik yoğun bakım ünitesine yatışların önde gelen nedenlerindedir (10,11). Çalışmamıza esas olan 3 yıllık zaman diliminde kardiyovasküler hastalık tanısı olan hiçbir gebede peripartum veya postpartum mortalite görülmemiştir. Yüz yirmi hastadan sadece biri gebeliği sırasında SVO geçirmiş olup, sol hemiparezi gelişmiştir.

Ciddi kalp hastalığı olan kadınların gebe kalmadan önce danışmanlık almaları ve bunun için genellikle obstetrik ve/veya kardiyoloji bölümlerine danışılması tavsiye edilir (6,12). Çalışmaya dahil edilen hastalar tersiyer merkeze sevk hastası olduğundan hiçbirinin antenatal takibi veya gebelik öncesi danışmanlık hikayesi yoktur. Bunun multifaktöryel nedenleri olup hem medikolegal hem de anne/fetüs sağlığı açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bunu çözmek için hem hekimleri hem de hastaları hedef alan eğitim politikalarının geliştirilmesi önemlidir.

Maternal mortalite oranları genellikle doğrudan gebeliğin başlangıcındaki fonksiyonel sınıflandırma ile birlikte değişkenlik gösterir, ancak bu ilişki gebelik ilerledikçe değişebilir. Siu ve ark. (13) yaptıkları çalışmada başlangıçta sınıf I ve II özelliklerini taşıyan 579 gebenin 26'sında (%4,4) NYHA'ya göre fonksiyonel kapasitenin kötüleştiğini gözlemlemişlerdir. Başka bir çalışmada Mc Faul ve ark. (14), sınıf I ve II özelliklerini taşıyan 1041 gebede maternal ölüm saptamamıştı. Çalışmamıza esas aldığımız hastaların gebelik öncesi, gebelik sırasındaki NYHA'ya göre fonksiyonel kapasiteleri ve gebelik süresince kapasitelerindeki değişim bilinmediği için sağlıklı bir veri elde edilememiştir. Bunun nedeni hastaların antenatal takiplerinin olmamasıydı. Çalışmamızda da McFaul ve ark.'nın(14) çalışması ile benzer olarak hiç maternal mortalite olmamıştır.

Madazli ve ark. (15) nın yaptığı bir çalışmada 86 hastadan 4'ünde (%4,7) postoperatif dönemde Kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde takip gerekmiştir. Bizim çalışmamızda ise %18,3'ünde (n=22) postoperatif kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde takip gerekmiştir. Bunun nedeni her iki çalışmadaki hasta kompozisyonun ve medikal yaklaşım farklılığı olabilir.

Genel olarak NYHA'ya göre fonksiyonel kapasiteleri sınıf I ve II olan gebelerin çoğunda morbidite görülmez. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kalp hastalığı tanısı olan 86 gebenin 75'inde (%87,2) NYHA sınıf I-II ve 11'inde (%12,8) ise NYHA sınıf III-IV fonksiyonel kapasite olduğu saptanmıştır. Mc Faul ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada ise gebelerin %3'ünde NYHA sınıf III fonksiyonel kapasite varken hiçbirinde ilk tıbbi temastaki fonksiyonel kapasite sınıf IV değildi. Bizim çalışmamızda sınıf I olan gebe oranı %65,8 (n=79) iken sadece 2 hastada Sınıf IV fonksiyonel kapasite vardı. Gebelerin %16,7'sinde (n=20) sınıf III veya IV kapasite vardı. Bu oran hem Madazli ve ark.'nın (15) hem de Mc Faul ve ark.'nın (14) saptadıkları oranların çok üzerindedir. Çalışmayı tersiyer merkeze sevk ile gelen hastaların oluşturması, antenatal takibin olmaması, hastaların gebeliğe bağlı olarak bozulmuş fonksiyonel kapasite ile başvurmuş olması çalışmamızdaki yüksek oranın nedeni olabilir.

Kardiyovasküler hastalık tanısı olan olguların çoğunda vajinal doğum tercih edilir ve doğum indüksiyonu, genellikle güvenli bir şekilde uygulanabilir (16). Sezeryan ile doğum kararı çoğunlukla obstetrik endikasyonlar ile sınırlıdır. Bu

karar alınırken kardiyak lezyonun türü, annenin genel durumu ve anestezi ekibinin tecrübesi ile genel destek olanakları göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak genişlemiş aort kökü veya aort anevrizması (>5 cm), akut ağır konjestif kalp yetmezliği, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, semptomatik ağır aort stenozu, doğum öncesi 2 haftalık dönemde warfarin kullanımı, doğumdan sonra acil kapak replasmanı gereksinimi durumlarında sezeryan ile doğum önerilmektedir (2,8). Yapılan bir çalışmada 145 gebeden 73'üne (%50,3) sezaryan ile doğum gerçekleştirilmişti (15). Bizim çalışmamızda sezeryan ile doğum oranı %80,8 idi. Bunun nedeni tersiyer merkez olunması ve obstetrik endikasyonun yüksekliği (reküren sezeryan oranının yüksekliği gibi) olabilir.

Protez kapağı olan gebelerdeki en önemli kaygılar tromboemboli ve antikoagülan tedaviye bağlı kanamadır. Bu komplikasyonlara bağlı olarak kardiyak fonksiyon da bozulabilir. Genel olarak mekanik kapağı olan gebelerde mortalite oranı %3-4'tür (17). Bizim çalışmamızda sadece bir gebede tromboemboliye bağlı inme gelişmiş ve hastada buna sol hemiparezi gelişmiştir. Bu hastada MVR öyküsü vardı. Çalışmamızda mortalite mevcut değildi. Bunun nedeninin hasta sayısının az olması olduğunu düşünüyoruz.

Protez kapağı olan maternal tromboembolik komplikasyonları önlemede warfarin en etkili antikoagülan olmakla birlikte fakat embropati riski vardır. Warfarin yerine heparin kullanımının fetüse zararı az olsa da maternal komplikasyonları daha yüksektir (18). Gebeliği boyunca warfarin kullanan 71 gebeyle yapılan bir çalışmada düşük oranı %32, ölü doğum oranı %7 ve embriyopati %6'ydı (19). Bizim çalışmamızda warfarin kullanan hasta oranı %10,8 (n=14) idi. Gebelerin antenatal takibi olmadığı için embriyopati veya düşük ile ilgili sağlıklı veri elde edilemedi. Annesi warfarin kullanan sadece 1 fetüste VSD ile beraber ek kardiyak anomaliler saptandı ve bu oran warfarin kullanan hastalar içinde %7,69 idi.

Mitral stenozlu kadınların dörtte birinde akut pulmoner ödem ilk kez gebelik sırasında gelişir (20). Bizim çalışmamızda ise 3 hastada (%2,5) mitral stenoz vardı ve bu hastaların hiçbirinde akut pulmoner ödem gelişmedi. Hasta sayısının az olması karşılaştırmayı olanaklı kılmamaktadır.

ABD'de aort stenozuna neden olan en sık lezyon, biküspit aortadadır (21). Bizim çalışmamızda ise 8 aort stenozlu kapak hastasından 2'sinde (%25) biküspit aorta tespit edildi. Aort stenozlu nadir olgularda gebelik sırasında kapak replasmanı tercih edilebilir (22). Bizim çalışmamızda 2 hastanın aort kapak replasman öyküsü olup, ikisinde de gebelik öncesi operasyon yapılmıştır. Hameed ve ark. (23) tarafından yayınlanan çalışmada maternal mortalite oranı %8 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tüm hastalarda olduğu gibi aort stenozlu hastalar içinde de mortalite tespit edilmedi. Bunun nedeninin hasta sayısının azlığından olduğunu düşünmekteyiz.

ASD, biküspit aort kapağından sonra erişkinlerde en sık karşılaşılan konjenital kalp lezyonudur. Aslında erişkinlerin dörtte birinde patent bir foramen ovale vardır (24). Bizim çalışmamızda da 12 gebe konjenital kalp hastası içinde 7 hastada (%58,3) izole ASD mevcuttu ve hepsinde ASD kapatma operasyonu hikayesi vardı. Bir hastada ASD kapatma öyküsünün yanısıra eş zamanlı VSD kapatma ve AVR operasyonu öyküsü varken bir hastada ise ASD ile birlikte eş zamanlı VSD kapatma öyküsü vardı.

Yapılan çalışmalarda pulmoner hipertansiyonu olan gebelerde mortalite oranı %30 olarak saptanmıştır (25,26). Bizim çalışmamızda ise 6 hastada (%5) pulmoner hipertansiyon ve pulmoner arter stenozu tespit edildi. Bu hastalardan hiçbirinde peripartum mortalite izlenmedi ancak dört hastada yoğun bakım ünitesi takibi gerekti.

Peripartum kardiyomiyoatinin etiyolojisi ile ilgili birçok mekanizma öne sürülmüş olsa da nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak peripartum kardiyomiyoati ile gebeliğin hipertansif hastalıklarını ilişkilendiren çalışmalarda mevcuttur (27-29). Yapılan bir derlemede 1990-2002 yılları arasında taburu edilen 3,6 milyon hasta taranmış ve peripartum kardiyomiyoati ile uyumlu tanı kodu olanların insidansının 1/3,200 olduğu bildirilmiştir (30). Bizim çalışmamızda ise 5 hastada (%4,2) dilate kardiyomiyoati tanısı vardı. Bu hastalardan hiçbirinde eş zamanlı hipertansif hastalık tanısı yoktu.

Hem yeni hem de daha önce var olan kardiyak aritmilerle, gebelik, doğum eylemi ve puerperyum sırasında sık karşılaşılar (31). Üreme çağındaki kadınlarda görülen en sık aritmi paroksizmal supraventriküler taşikardidir (SVT) (32). Gebe değilken tanısı koyulan kadınların neredeyse üçte birinde gebelik sırasında paroksizmal SVT tekrarlar (33). Bizim çalışmamızda toplam 15 aritmi tanılı gebe kalp hastasından 13'ünde SVT, 1'inde ise ablasyon uygulanmış SVT mevcuttu. Bir hastada ise elektrokardiyografide Wolff Parkinson White paterni mevcuttu.

Koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü gebeliğin nadir komplikasyonlarıdır. 1991-2000 yılları arasını kapsayan bir çalışmada 100,000 doğumda 2,7 miyokard enfarktüsü meydana geldiği bildirilmiştir (34). Bizim çalışmamızda iki hastada koroner arter hastalığı tanısı vardı ve gebelik öncesi akut koroner sendrom nedeniyle koroner anjiyografi yapılmış, non-obstrüktif koroner arter hastalığı saptanmıştı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayısının az olması, buna bağlı olarak bulgular arasında korelasyon analizlerinin yeterince yapılamamış olması, çalışmanın retrospektif olması ve doğum takiplerinin aynı ekip tarafından yapılmamış olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç

Sonuç olarak kardiyovasküler hastalık hikayesi olan gebelerin doğum hekimi, kardiyolog ve anesteziyolojistden oluşan bir ekip tarafından multidisipliner yaklaşımla takip edilmesinde büyük

yarar vardır. Kardiyovasküler hastalık hikayesi olan kadınlara gebelik öncesi danışmanlık verilmesi maternal ve neonatal mortalite/morbiditenin önlenmesi için önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Dicle Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (23.10.2015/45).

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.A., T.G., Konsept: S.A., T.G., Dizayn: S.A., T.G., Veri Toplama ve İşleme: S.A., S.A.K., C.P., H.E., T.G., Analiz veya Yorumlama: S.A., S.A.K., C.P., H.E., T.G., Literatür Arama: S.A., S.A.K., C.P., H.E., T.G., Yazan: : S.A., S.A.K., C.P., H.E., T.G.,

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, et al. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy; a systematic review of the period 1984-1996. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1643-1653.
2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39:3165-3241.
3. Cheitlin MD. Cardiac problems in pregnancy. Maternal aspects to the pregnant patient with heart disease. *JAMA.* 1984;251:2838-2839.
4. Phillips S, Pirics M. Congenital Heart Disease and Reproductive Risk: An Overview for Obstetricians, Cardiologists, and Primary Care Providers. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2017;13:238-242.
5. Mc Faul PB, Dorman JC, Lamki H. Pregnancy complicated by maternal heart disease. A review of 519 women. *Br J Obstet Gynecol.* 1988;95:861-868.
6. Aydin E, Ozyuncu O, Kasapoglu D, et al. Clinical analyses of 383 cases with maternal cardiac diseases. *J Perinat Med.* 2018;46:293-298.
7. Xu L, Liu X, Wu S, et al. The clinical application value of the plasma copeptin level in the assessment of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e12610.
8. Simpson LL. Maternal cardiac disease: update for the clinician. *Obstet Gynecol.* 2012;119:345-359.
9. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al. Pregnancy-related mortality in the US, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol.* 2010;116:1302-1309.
10. Small MJ, James AH, Kershaw T, et al. Near-miss maternal mortality: cardiac dysfunction as the principal cause of obstetric intensive care unit admissions. *Obstet Gynecol.* 2012;119:250-255.
11. Fryar CD, Chen T, Li X. Prevalence of uncontrolled risk factors for cardiovascular disease: US, 1999-2010. *NCHS Data Brief.* 2012;103:1-8.
12. Seshadri S, Oakeshott P, Nelson-Piercy C, et al. Pregnancy care. *BMJ* 2012;344:e3467.
13. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation.* 2001;104:515-521.

14. Mc Faul PB, Dornan JC, Lamki H, et al. Pregnancy complicated by maternal heart disease: a review of 519 woman. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95:861-867.
15. Madazli R, Şal V, Çift T, et al. Pregnancy outcomes in women with heart disease. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281:29-34.
16. Oron G, Hirsch R, Ben-Haroush A, et al. Pregnancy outcome in women with heart disease undergoing induction of labour. *BJOG.* 2004;111:669-675.
17. Nassar AH, Hobeika EM, Abd Essamed HM, et al. Pregnancy outcome in women with prosthetic heart valves. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1009-1013.
18. McLintock C. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves: no easy option. *Thromb Res.* 2011;127:S56-60.
19. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol.* 2002;99:35-40.
20. Al-Talib TK, Liu SS, Srivastava M. Cardiovascular Emergencies in Pregnancy. *Cardiol Clin.* 2018;36:171-181.
21. Freidman T, Mani A, Elefteriades JA. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6:235-248.
22. Datt V, Tempe DK, Virmani S, et al. Anesthetic management for emergency cesarean section and aortic valve replacement in a parturient with severe bicuspid aortic valve stenosis and congestive heart failure. *Ann Card Anaesth.* 2010;13:64-68.
23. Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:893-899.
24. Kizer JR, Devereux RB, Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med.* 2005;353:2361-2372.
25. Curry RA, Fletcher C, Gelson E, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy- a review of 12 pregnancies in nine women. *BJOG.* 2012;119:752-761.
26. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1650-1657.
27. Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012;485:333-338.
28. Cunningham FG. Peripartum cardiomyopathy: we've come a long way, but... *Obstet Gynecol* 2012;120:992-994.
29. Gunderson EP, Croen LA, Chiang V, et al. Epidemiology of peripartum cardiomyopathy: incidence, predictors, and outcomes. *Obstet and Gynecol.* 2011;118:583-591.
30. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al. Peripartum cardiomyopathy: frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006;97:1765-1768.
31. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, et al. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol.* 2003;88:129-133.
32. Robins K, Lyons G. Supraventricular tachycardia in pregnancy. *Br J Anaesth* 2004;92:140-143.
33. Maxwell C, Poppas A, Sermer M. Heart disease in pregnancy. In Powrie R, Greene MF, Camann W (eds): *de Swiet's Medical Disorders*, 5th ed. Wiley-Blackwell, Oxford, 2010, p 118.
34. Ladner HE, Danielser B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2005;105:480-484.

DOI: 10.4274/atfm.70299

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):200-206

Tip 2 Diyabetik Hastalarda 24 Saatlik Ritim Monitörizasyonunda Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon Sıklığını Belirlemede CHA₂DS₂VASC Skorunun ve Diabetes Mellitusla İlgili Demografik ve Klinik Faktörlerin Rolü

The Role of CHA₂DS₂VASC Score and Diabetes-Related Demographic and Clinical Factors for Determining the Incidence of Paroxysmal Atrial Fibrillation in 24 Hour Rhythm Monitoring in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Orçun Çiftçi¹, Suzan Keskin¹, Lala Ramazanova², Özlem Turhan İyidir², Yusuf Bozkuş², Kerem Can Yılmaz¹, Emir Karaçağlar¹, Mustafa Yılmaz¹, Neslihan Başçıl Tütüncü², Mehmet Bülent Özın¹, İbrahim Haldun Müderrisoğlu¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Diabetes mellitus atriyal fibrilasyon ve tromboembolizm için risk faktörüdür. CHA₂DS₂VASC skoru atriyal fibrilasyonda tromboemboli riskini gösteren bir skorum sistemidir. Atriyal fibrilasyon risk faktörlerini de içeren bir sınıflama sistemi olduğundan atriyal fibrilasyon riskinde artışı da gösteriyor olabilir. Bu çalışmada, tip 2 diyabetiklerde CHA₂DS₂VASC skorunun ve diyabetle ilgili faktörlerin 24 saatlik ritim monitörizasyonunda atriyal fibrilasyon sıklığını tespit etmedeki rolünü araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2012 ve Ocak 2017 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda 24 saat ritim monitörizasyonu yapılan >18 yaş tip 2 diyabeti olan erişkin hastalar geriye dönük dahil edildiler. CHA₂DS₂VASC skoru ve demografik veriler, klinik parametreler, transtorasik ekokardiyografiler kaydedildi. Paroksizmal atriyal fibrilasyon ve çalışma parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizleri ile araştırıldı. Atriyal fibrilasyon ile bağımsız ilişkili parametreler çok değişkenli analiz ile test edildi. Anlamlı parametreler için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrileri çizdirilerek en uygun kesim değerleri bulundu.

Bulgular: Toplam 378 hastanın 65'inde (%17,2) paroksizmal atriyal fibrilasyon vardı. Atriyal fibrilasyon olan grupta CHA₂DS₂VASC skoru anlamlı şekilde yüksekti. Paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalar anlamlı şekilde daha yaşlı, daha uzun süredir diyabetli, daha geniş sol atriyal çapa sahiptiler. Tek değişkenli analizlerde atriyal fibrilasyon ile ilişkili parametreler yaş, diyabet süresi, CHA₂DS₂VASC skoru ve sol atriyal çaptı. CHA₂DS₂VASC skoru çok değişkenli analizde 24 saatlik ritim monitörizasyonunda paroksizmal atriyal fibrilasyonun bağımsız prediktörüydü. CHA₂DS₂VASC skoru ≥3 olan hastalarda daha düşük skora sahip hastalara göre atriyal fibrilasyon hızı anlamlı şekilde daha fazlaydı.

Sonuç: Tip 2 diyabetik hastalarda CHA₂DS₂VASC skoru 24 saatlik ritim monitörizasyonunda atriyal fibrilasyonun anlamlı prediktörüdür. Yüksek CHA₂DS₂VASC skoru olan tip 2 diyabetiklerde atriyal fibrilasyon varlığı akla getirilmelidir. Bu konuda randomize kontrollü araştırmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Atriyal Fibrilasyon, Diabetes Mellitus, 24 Saat Ritim Monitörizasyonu, CHA₂DS₂VASC Skoru

Abstract

Objectives: Diabetes mellitus is a risk factor for atrial fibrillation and thromboembolism. CHA₂DS₂VASC score is a scoring system indicating risk of thromboembolism in atrial fibrillation. As it also includes risk factors for atrial fibrillation, it may also indicate a heightened atrial fibrillation risk. Herein, we investigated the role of CHA₂DS₂VASC score and diabetes-related factors for determining paroxysmal atrial fibrillation incidence in 24-hour rhythm monitorization among type 2 diabetic patients.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Orçun Çiftçi

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 203 68 68-5141 E-posta: ociftci@baskent.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8926-9142

Geliş Tarihi/Received: 05.11.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 05.11.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Materials and Methods: We retrospectively analyzed type 2 diabetic patients older than 18 years of age who underwent 24-hour rhythm monitoring at Başkent University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology between January 2012 and January 2017. The patients' CHA₂DS₂VASC scores, clinical and demographic parameters, and transthoracic echocardiography findings were recorded. The correlations between paroxysmal atrial fibrillation and study parameters was analyzed. Multivariate analysis was used to determine significant independent predictors of atrial fibrillation. ROC analysis were done to determine the best cut-off points for significant predictors of atrial fibrillation.

Results: A total of 65 (17.2%) of 378 patients had atrial fibrillation in 24-hour rhythm monitoring. The patients with atrial fibrillation had a significantly greater CHA₂DS₂VASC score. The patients with atrial fibrillation were significantly older, had a longer diabetes duration, and a larger left atrium. Age, diabetes duration, CHA₂DS₂VASC score, and left atrial diameter were significantly correlated with atrial fibrillation while CHA₂DS₂VASC score was a significant independent predictor of paroxysmal atrial fibrillation in 24-hour rhythm monitoring. The patients with a CHA₂DS₂VASC score of equal to or greater than 3 had a significantly greater incidence of paroxysmal atrial fibrillation.

Conclusion: Among type 2 diabetics, CHA₂DS₂VASC score is a significant predictor of atrial fibrillation in 24-hour rhythm monitoring. Atrial fibrillation should be suspected in type 2 diabetics with a high CHA₂DS₂VASC score. Randomized controlled studies are needed in this field.

Key Words: Atrial Fibrillation, Diabetes Mellitus, 24 Hour Rhythm Monitorization, CHA₂DS₂VASC Score

Giriş

Diabetes mellitus, atriyal fibrilasyon için bir risk faktörü olup (1,2), aynı zamanda atriyal fibrilasyonda tromboembolik riski de artırmaktadır (3). Bu nedenle, diyabetik hastalarda semptomatik ve asemptomatik atriyal fibrilasyon ataklarını saptamak hasta sağaltımı açısından çok önemlidir. Diabetes mellitusta atriyal fibrilasyona yol açan faktörler açık değildir ve yeterince çalışılmamıştır. CHA₂DS₂VASC skoru [(konjestif kalp yetersizliği ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 (1 puan), hipertansiyon (1 puan), yaş ≥75 yıl (2 puan), diabetes mellitus (1 puan), inme hikayesi (2 puan)], vasküler hastalık (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, karotit darlığı vb.) (1 puan), yaş 65-74 (1 puan) ve kadın cinsiyet (1 puan) yakın zamanda tanımlanmış ve atriyal fibrilasyonda tromboemboli riskini gösteren yaygın olarak kullanılan bir skorlama sistemidir (3). CHA₂DS₂VASC aynı zamanda atriyal fibrilasyon için risk faktörlerini de içeren bir sınıflama sistemi olduğundan atriyal fibrilasyon riskinde artışı da gösteriyor olabilir. Biz bu çalışmada, aritmik yönden semptomatik tip 2 diyabetik hastalarda CHA₂DS₂VASC skorunun ve bunun yanında diyabetle ilgili demografik ve klinik faktörlerin 24 saatlik ritim monitörizasyonunda paroksizmal atriyal fibrilasyon sıklığını tespit etmedeki rolünü ve ön gördürücü değerini araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (proje no: KA17/11) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Bu çalışmaya Ocak 2012 ve Ocak 2017 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda semptomatik hastalarda yirmi dört saat ritim monitörizasyonu yapılan, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda takipli >18 yaş tip 2 diyabeti olan erişkin hastalar

geriye dönük olarak dahil edildiler. Çalışmamız retrospektif olduğundan bilgilendirilmiş hasta onamı alınmadı. 24 saat ritim monitörizasyonu yapılmasına yol açan semptomlar çarpıntı, persistan ya da episodik bradikardi atakları, presenkop ve senkop, efor intoleransı ve kronotropik inkompetans düşündüren düşük efor kapasitesi idi. Başlangıçta toplam 410 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan, 12 derivasyonlu elektrokardiyografi'de (EKG) ya da 24 saatlik ritim monitörizasyonunda kalıcı ya da persistan atriyal fibrilasyon olduğu saptanan 32 hasta ile 24 saat ritim monitörizasyonu kayıtları eksik, artefaktlı, kalitesiz olanlar ile aşağıda belirtilen dışlama kriterlerine sahip hastalar çıkarıldı. Dışlanma kriterleri olarak antiaritmik ilaç (sınıf 1 ve 3 antiaritmikler) kullanmak, daha önceden atriyal fibrilasyon için girişimsel tedavi (pulmoner ven izolasyonu için kriyoblasyon ya da pulmoner ven antrumlarına ya da sol atriyuma yönelik radyofrekans ablasyon) yapılmış olması, bilinen hasta sinüs sendromu için kalıcı kalp pili takılmış olması ve 24 saat ritim monitörizasyonunda dal bloklu, geniş QRS'li ya da aberan iletili, ventrikül taşikardilerinden ayırt edilemeyen taşiaritmiler olması olarak kabul edildi. Dışlama kriterlerine sahip olmayan 378 hasta çalışmaya dahil edildi. Yirmi dört saatlik ritim monitörizasyonunda paroksizmal atriyal fibrilasyon, süresi 30 saniyeyi geçen, ventrikül hızının >100 olduğu, düzensiz R-R aralıklı ve p dalgaları seçilemeyen süpraventriküler taşikardi olarak tanımlandı. Atriyal fibrilasyon atağı olan hastalarda, hastaya verilen günde (varsa) belirtilen aritmik semptomlar ile aritmi zamanlaması, süresi ve karakteri uyuyorsa semptomatik atriyal fibrilasyon olduğu, aksi durumda asemptomatik atriyal fibrilasyon olduğu kabul edildi. Atriyal fibrilasyonun var olduğunu kabul etmek için semptomatik olma şartı aranmadı.

Tüm hastaların CHA₂DS₂VASC skoru hesaplandı. CHA₂DS₂VASC skoru atriyal fibrilasyonda tromboembolik riski belirlemede kullanılan bir risk skorlama sistemi olup (3) sırasıyla konjestif kalp yetersizliği ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 (1 puan), hipertansiyon (1 puan), yaş ≥75 yıl (2 puan), diabetes mellitus (1 puan), inme hikayesi (2 puan), vasküler hastalık (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, karotit darlığı

vb.) (1 puan), yaş 65-74 (1 puan) ve kadın cinsiyetten (1 puan) oluşur. Alınabilecek toplam skor 0-9 aralığındadır. Hastalarımızın diyabeti olduğundan hepsinin en az CHA₂DS₂VASC skoru 1 idi.

Tüm hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, kendisinde kalp hastalığı, ailede kalp hastalığı, hiperlipidemi, boy, kilo ve vücut kitle indeksi) tip 2 diabetes mellitus ile ilişkili parametreler (kullanılan oral antidiyabetik, insülin kullanma durumu, tedavi ili ilişkili veya ilişkisiz hipoglisemi, diyabet komplikasyonları (nefropati, retinopati, vaskülopati, diyabetik ayak, koroner kalp hastalığı, stroke varlığı) ve biyokimyasal parametreler (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı) kaydedildi. Tüm hastaların transtorasik ekokardiyografi sonuçları sol atriyal çap ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu yönünden hastane otomasyon sisteminden kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS 21.0 yazılım paketi ile analiz edildi. Çalışma verilerine ait tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), sayısı (yüzde) kapsamaktaydı. Çalışma verilerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılıma uyan sürekli parametreler atriyal fibrilasyon saptanan ve saptanmayan gruplar arasında bağımsız örneklemelerde t testi ile karşılaştırılırken normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik parametreler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. 24 saatlik ritim monitörizasyonunda atriyal fibrilasyon varlığı ve demografik veriler, tip 2 diabetes mellitus ile ilişkili parametreler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile test edildi. Yirmi dört saatlik ritim monitörizasyonunda atriyal fibrilasyon varlığı ile bağımsız ilişkili parametreler binary logistic analiz ile yapılan çok değişkenli analiz ile test edildi. Anlamli parametreler için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrileri çizdirilerek en uygun kesim değerlerine ulaşılmaya çalışıldı.

Bulgular

Bu çalışmaya Ocak 2012 ve Ocak 2017 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda semptomatik ya da asemptomatik dönemde aritmi monitörizasyonu amacıyla 24 saat ritim monitörizasyonu yapılan >18 yaş, 414 adet erişkin hasta alındı. Bunlardan, persistan ve sürekli atriyal fibrilasyon (AF) olan ve/veya dışlama kriterlerine takılan hastalar ayrıldı. Çalışma grubunun demografik, biyokimyasal ve klinik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların ortalama hemoglobin A1c değerleri $8,2 \pm 1,6$ (%), kreatinin değerleri $1,12 \pm 0,69$ mg/dL, Tiroit uyarıcı hormon değerleri $1,41 \pm 0,49$ μ U/mL ve hemoglobin değerleri $13,6 \pm 7,4$ g/dL idi. Final analize sokulan toplam 378 hastanın 65 (%17,2'sinde) paroksizmal atriyal fibrilasyon tespit edildi. Hastaların paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan ve olmayan hasta

grupları olarak iki ayrı gruba ayrılarak yapılan karşılaştırmalarında atriyal fibrilasyon olan grupta CHA₂DS₂VASC skorunun olmayan gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı [4 (1-7) vs. 3(1-6); p<0,01] (Tablo 2). Bunun dışında, atriyal fibrilasyonu olan hastaların daha yaşlı oldukları, daha uzun süreli diyabet tanısına sahip oldukları, daha az retinopatilerinin olduğu ve daha geniş sol atriyal çapa sahip oldukları tespit edildi (Tablo 2). İlginç olarak, inme veya periferik emboli oranı trombosit aktive edici faktör (PAF) olmayan grupta daha fazla idi ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tek değişkenli korelasyon analizlerinde 24 saatlik ritim monitörizasyonunda PAF atağı ile ilişkili parametreler yaş (r=0,164; p<0,05), diyabet süresi (r=0,108; p<0,05), CHA₂DS₂VASC skoru (r=0,298; p<0,01) ve ekokardiyografide sol atriyal çap (r=0,197; p<0,05) olarak tespit edildi. CHA₂DS₂VASC skoru çok değişkenli analizde 24 saatlik ritim monitörizasyonunda paroksizmal atriyal fibrilasyon ataklarının anlamlı bağımsız prediktörü olarak tespit edildi [OR: 1,934 (1,544-2,422); p<0,01]. 24 saatlik ritim takibinde paroksizmal atriyal fibrilasyon tespitinde CHA₂DS₂VASC skoru için yapılan ROC analizinde CHA₂DS₂VASC skorunun atriyal fibrilasyon anlamlı şekilde öngördüğü gösterildi (eğri altında kalan alan 0,72 (%95 güven aralığı 0,65-0,78); p<0,01). CHA₂DS₂VASC skorunun ≥ 3 olmasının PAF olmasını %83,1 duyarlılık ve %47,6 özgüllük ile, ≥ 4 olmasının ise %55,4 duyarlılık ve %76,4 özgüllük ile predikte ettiği tespit edildi. Buna göre CHA₂DS₂VASC skoru ≥ 3 olması duyarlılık ve ≥ 4 olması özgüllük yönünden daha üstündü (Şekil 1). CHA₂DS₂VASC skoru <3 olan hastalar ve ≥ 3 olan hastaların karşılaştırılmasında, CHA₂DS₂VASC skoru ≥ 3 olan grubun anlamlı şekilde 24 saat ritim monitörizasyonunda daha fazla PAF atağı yaşadığı tespit edildi (%6,9 vs. %24,8; p<0,01).

Tartışma

Çalışma sonuçlarımız, tip 2 diyabetli bireylerde yüksek CHA₂DS₂VASC skorunun 24 saat ritim monitörizasyonunda atriyal fibrilasyon sıklığını öngördüğünü ve diyabetiklerde atriyal fibrilasyonda tromboembolik riski artıran risk faktörlerinin aslında atriyal fibrilasyon riskini de artırmakta olduğunu göstermektedir. Bu açıdan, CHA₂DS₂VASC skoru test öncesi olasılığın belirlenip, yüksek olan hastalarda holter monitörizasyonu yapılmasını destekleyebilir. Atriyal fibrilasyonda hastalar gerek serebral gerekse diğer arteriyel sistemlere artan tromboemboli riski altındadırlar. İskemik serebral enfarktlerin %10'undan atriyal fibrilasyonun sorumlu olduğu bildirilmiştir (4,5). Bu nedenle gerek atriyal fibrilasyonun tanınması gerekse etkin antikoagülasyon bu hastalıkta son derece önemlidir. Atriyal fibrilasyonda CHA₂DS₂VASC skoru tromboembolik riski belirlemede kullanılan bir risk skorlama sistemidir (3). Sırasıyla konjestif kalp yetersizliği ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 (1 puan), hipertansiyon (1 puan), yaş ≥ 75 yıl (2 puan), diabetes mellitus (1 puan), inme

hikayesi (2 puan), vasküler hastalık (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, karotit darlığı vb.) (1 puan), yaş 65-74 (1 puan) ve kadın cinsiyetten (1 puan) oluşur. Alınabilecek toplam skor 0-9 aralığında olup, skor 0 olanlarda antikoagulan

tedavi verilmemesi, skor 1 olanlarda aspirin/antikoagülasyon, ≥ 2 skorlarda antikoagülasyon önerilmektedir (6). Yakın zamanda CHA₂DS₂VASC skorunun yalnızca tromboembolik olay riskini göstermediği, atriyal fibrilasyon gelişme riskini de gösterdiğini

Tablo 1: Tüm çalışma popülasyonu ve 24 saat ritim monitörizasyonunda trombosit aktive edici faktör olan ve olmayan grupların demografik, klinik, ekokardiyografik ve biokimyasal yönden karşılaştırılması

Özellik	Tüm hastalar (n=378)	PAF-pozitif hastalar (n=65)	PAF-negatif hastalar (n=313)	p*
Yaş	66,5±11,1	70,4±8,3	65,7±11,5	<0,05
Cinsiyet (kadın)	193 (%51,1)	33 (%50,8)	160 (%51,1)	0,505
Hipertansiyon	306 (%81,2)	50 (%76,9)	256 (%81,8)	0,134
Hiperlipidemi	235 (%62,3)	42 (%64,6)	193 (%61,7)	0,545
Koroner arter hastalığı	146 (%38,7)	26 (%40,0)	120 (%38,3)	0,354
Kalp yetersizliği/düşük ejeksiyon fraksiyonu	56 (%14,8)	11 (%16,9)	45 (%14,4)	NS
Embolik serebrovasküler olay/periferik emboli hikayesi	51 (%13,5)	5 (%7,7)	46 (%14,7)	0,09
CHA ₂ DS ₂ VASC skoru	3 (7)	4 (7)	3 (1)	<0,05
Guatr	62 (%16,4)	14 (%21,5)	48 (%15,3)	0,167
Alkol	38 (%10,1)	7 (%10,8)	31 (%9,9)	0,078
Sigara	197 (%52,3)	31 (%47,7)	166 (%53,0)	0,056
Diyabet süresi	12,5±7,2	13,9±7,0	12,2±7,2	<0,05
Diyabet medikasyonu				
Kısa etkili insülin	26 (%6,9)	5 (%7,7)	21 (%6,7)	0,067
Uzun etkili insülin	53 (%14,0)	10 (%15,4)	43 (%13,7)	0,134
Karışım insülin	61 (%16,1)	9 (%13,8)	52 (%16,6)	0,543
Akarboz	7 (%1,9)	1 (1,5)	6 (%1,9)	0,613
Sülfonil üre	70 (%18,5)	11 (%16,9)	59 (%18,8)	0,102
Gliptin	54 (%14,3)	13 (%20,0)	41 (%13,1)	0,09
Glinid	20 (%5,3)	4 (%6,2)	16 (%5,1)	0,120
Metformin	187 (%49,5)	36 (%55,4)	151 (%48,2)	0,08
Glitazon	43 (%11,4)	10 (%15,4)	33 (%10,5)	0,545
Antihipertansif medikasyon				
Beta bloker	92 (%24,3)	17 (%26,2)	75 (%24,0)	0,345
Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokleri	48 (%12,7)	12 (%18,5)	36 (%11,5)	0,058
Anjiyotensinojen dönüştürücüenzim inhibitörü/anjyotensin reseptör blokleri	145 (%38,4)	21 (%32,3)	124 (%39,6)	0,521
Hipoglisemi	40 (%10,6)	6 (%9,2)	3 (%10,9)	0,085
Retinopati	105 (%28,1)	12 (%18,5)	93 (%29,7)	<0,05
Nöropati	67 (%17,8)	11 (%16,9)	56 (%17,9)	0,234
Nefropati	84 (%22,2)	13 (%20,0)	71 (%22,7)	0,344
Proteinüri	101 (%26,7)	18 (%27,7)	83 (%26,5)	0,386
Diyabetik ayak	7 (%1,9)	0 (%0)	7 (%2,2)	0,067
Vaskülopati	125 (%33,2)	20 (%30,8)	105 (%33,5)	NS
Ekokardiyografide sol atrium (mm)	42±7,3	43±8,6	40±7,8	<0,05
Ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	55±10,1	54±11,6	56±9,9	0,084
Vücut kitle indeksi	28,7±4,0	28,2±4,0	28,9±4,0	0,456
HbA1c (%)	8,2±1,6	8,1±1,2	8,4±1,0	0,091
Kreatinin (mg/dL)	1,12±0,69	1,14±0,74	1,09±0,68	0,123
TSH (µU/mL)	1,41±0,49	1,39±0,53	1,45±0,44	0,158
Hemoglobin (g/dL)	13,6±7,4	13,9±7,9	13,4±6,3	0,134

Bağımsız örnekler için t-testi, Mann-Whitney U testi, ki-kare testi

PAF: Trombosit aktive edici faktör, TSH: Tiroid stimulan hormon, HbA1c: Hemoglobin A1c

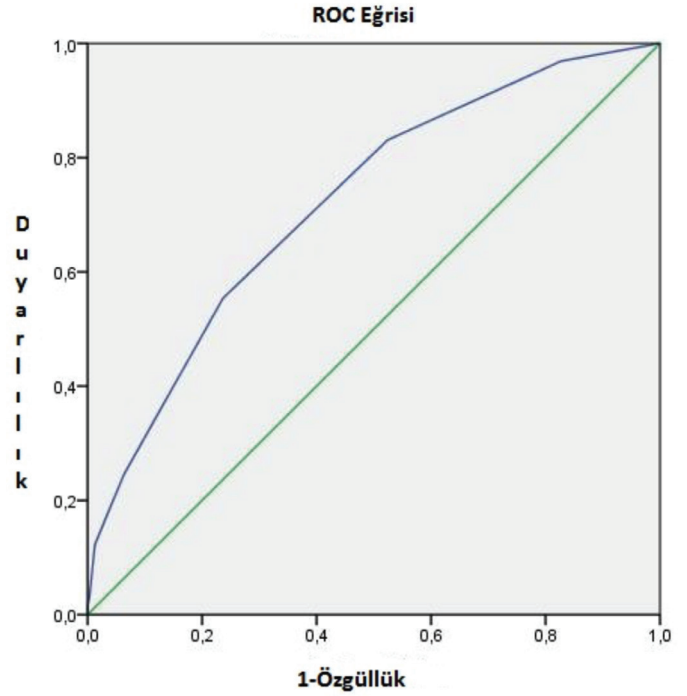
Tablo 2: Tek değişkenli korelasyon analizinde 24 saatlik ritim takibinde trombosit aktive edici faktör mevcudiyeti ile çalışma parametrelerinin korelasyonu

Parametre	r;p*
Yaş	(0,164; <0,05)
Cinsiyet (kadın)	(0,114; >0,05)
Hipertansiyon	(-0,050; >0,05)
Hiperlipidemi	(0,021; >0,05)
Koroner arter hastalığı	(0,012; >0,05)
Kalp yetersizliği/düşük ejeksiyon fraksiyonu	(0,112; >0,05)
Embolik serebrovasküler olay/periferik emboli hikayesi	(-0,078; >0,05)
CHA ₂ DS ₂ VASC skoru	(0,298; <0,01)
Guatr	(0,128; >0,05)
Alkol	(0,081; >0,05)
Sigara	(-0,042; >0,05)
Diyabet süresi	(0,108; <0,05)
Diyabet medikasyonu	
Kısa etkili insülin	(0,015; >0,05)
Uzun etkili insülin	(0,018; >0,05)
Karışım insülin	(-0,028; >0,05)
Akarboz	(-0,011; >0,05)
Sülfonil üre	(-0,019; >0,05)
Gliptin	(0,074; >0,05)
Glinid	(0,018; >0,05)
Metformin	(0,053; >0,05)
Glitazon	(0,032; >0,05)
Antihipertansif medikasyon	
Beta bloker	(0,066; >0,05)
Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokleri	(0,033; >0,05)
Hipoglisemi	(-0,020; >0,05)
Retinopati	(-0,098; >0,05)
Nöropati	(-0,010; >0,05)
Nefropati	(0,056; >0,05)
Proteinüri	(0,089; >0,05)
Diyabetik ayak	(-0,063; >0,05)
Vaskülopati	(-0,023; >0,05)
EKO'da sol atrium	(0,197; <0,05)
EKO'da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	(0,099; >0,05)
Vücut kitle indeksi	(0,064; >0,05)

*Spearman veya Pearson korelasyon analizi

EKO: Ekokardiyografi

belirten yayınlar ortaya çıkmıştır (7-10). Bunun altında atriyal fibrilasyonun altta yatan kardiyovasküler ve diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların varlığında ve artan yaşla beraber insidans ve prevalansının artması yatmaktadır (1,2, 11-19). Gerçekten de Virchow triadının hemen tüm bileşenleri (staz, endotel hasarı ve koagülopati) skrolama sistemindeki diyabet, vasküler hastalık ve hipertansiyon gibi CHA₂DS₂VASC skrolama sisteminin hemen tüm bileşenlerinde mevcuttur. Bu nedenle, bir hastada atriyal fibrilasyon ve tromboembolizm riskinin

**Şekil 1:** Yirmi dört saatlik ritim takibinde trombosit aktive edici faktör mevcudiyetini tahmin etmede CHA₂DS₂VASC skoruna ait alıcı işletim karakteristiği eğrisi

ROC: Alıcı işletim karakteristiği

örtüşmesi sürpriz sayılmayabilir ve atriyal fibrilasyon taraması teorik olarak tromboembolik risk taraması yerine de geçebilir. Böylece, AF'nin CHA₂DS₂VASC risk skor puanı, diğer bir deyişle yüksek tromboemboli riski olan bireylerde yüksek olasılıkla meydana geleceğini varsaymak yanlış olmayabilir. Çalışmamızda CHA₂DS₂VASC skoru ≥ 3 olanlar < 3 olanlara göre anlamlı şekilde daha fazla PAF sıklığına sahipti ve bu da yukarıdaki hipotezi doğrular nitelikteydi. Buna ek olarak, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da ilginç şekilde, 24 saat ritim monitörizasyonunda atriyal fibrilasyon saptanan hastalarda embolik inme/periferik emboli sıklığı, atriyal fibrilasyon saptanmayan hastalardan daha az idi. Bu, istatistiksel gücün potansiyel olarak yetersiz olmasına bağlı olabileceği gibi, yukarıda da belirttiğimiz gibi, atriyal fibrilasyonun artan tromboembolik riskin bir sonucu olabileceği ve atriyal fibrilasyonda artan tromboembolik riskin yalnızca atriyal fibrilasyonun kendisi ile açıklanamayabileceğini düşündürmektedir.

Diabetes mellitus, atriyal fibrilasyon için bir risk faktörüdür ve aynı zamanda skorunun bir komponentidir (1,2). Bu nedenle TE için yüksek risk teşkil eden durumlar arasındadır. Bu açıdan, bu hastalıkta subklinik ve klinik AF'nin saptanması hastaların yüksek TE riskinden korunması için şarttır. Bizim hastalarımızda diyabet zaten bir CHA₂DS₂VASC bileşeni olduğundan en az CHA₂DS₂VASC skorları 1 ve medyan CHA₂DS₂VASC skoru 3 idi. Çalışmamızda, 24 saat ritim monitörizasyonunda PAF saptanan hastalarda da CHA₂DS₂VASC skoru anlamlı şekilde daha yüksek idi.

Bu sonuçlar, gerçekten de risk faktörlerinin artmasının diyabette atriyal fibrilasyon riskini artırabildiğini göstermektedir. Ayrıca, sonuçlarımız, yüksek CHA₂DS₂VASC skoru olan semptomatik tip 2 diyabetik hastaların 24 saat ritim monitörizasyonu ile atriyal fibrilasyon açısından taranması gerektiğinin de gösteriyor olabilir. Çalışmamızda ROC analizinde diyabetiklerde CHA₂DS₂VASC skorunun ≥ 3 olması AF için duyarlı, ≥ 4 olması ise özgül bulunmuştur. Bu açıdan, CHA₂DS₂VASC skorunun ≥ 3 olduğu hastalarda PAF taraması yapmak mantıklı olabilir. Bunun için randomize kontrollü ileri çalışmalara ve maliyet etkinliğinin değerlendirilmesine gereksinim vardır. Bu hipotezin doğru olduğu düşünüldüğünde, diyabetin CHA₂DS₂VASC skoru içinde olduğu ve 1 puanla puanlandığı göz önüne alınırsa, diyabete ilave olarak 1 puanlı risk faktörlerinden (hipertansiyon, yaş ≥ 65 , konjestif kalp yetersizliği ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun $< 40\%$ olması, kadın cinsiyet ve koroner arter hastalığını içine alacak şekilde vasküler hastalık) iki adet ya da 2 puanlı risk faktörlerinden (geçirilmiş embolik inme ya da yaş ≥ 75) 1 adet olması 24 saatlik ritim monitörizasyonu ile atriyal fibrilasyon taraması yapmak için geçerli bir endikasyon olabilir. CHA₂DS₂VASC skorunun atriyal fibrilasyon taraması için daha özgün olması istendiğinde 4 ya da üstü puanı olan diyabetik hastalarda kullanılması daha uygun olabilir. Diyabetes mellituslu hastalarda yüksek CHA₂DS₂VASC skorunun aynı anda hem yüksek tromboemboli hem de AF insidansını göstermekte olması klinik açıdan önemli sonuçlar ve yeni sorular doğurabilir. Bunlardan birincisi, yüksek CHA₂DS₂VASC skoru ($\geq 3-4$) olup henüz AF'si belgelenmemiş hastalarda antikoagülan başlama kararının verilip verilmeyeceğidir. Bu konuda henüz yeterli veri yoktur ve ileri çalışmalarda ele alınmalıdır. İkincisi, yüksek CHA₂DS₂VASC skoru olanların ne sıklıkla AF atakları için izleneceğidir. Bu sorular ve potansiyel sonuçları için randomize, kontrollü geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda atriyal fibrilasyonu olan hastalarda bir mirovasküler komplikasyon olan retinopatiye daha az rastlanmıştır. Bunun nedeni diyabetin mirovasküler komplikasyonlarının değil makrovasküler komplikasyonlarının (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı gibi) atriyal fibrilasyonda risk faktörü olması ve tip 2 diyabetiklerde daha çok makrovasküler komplikasyonların görülmesi olabilir. Nitekim, bir başka mirovasküler komplikasyon olan nefropati ve nöropati de AF olan hastalarda, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da sayısal olarak daha az çıkmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi, çalışmamızın retrospektif karakterde olmasıdır. İkincisi, 24 saat ritim monitörizasyonunun bu hastalarda tarama amaçlı değil semptom tabanlı yapılmasıdır. Bu nedenle, atriyal fibrilasyon insidansı gereğinden fazla bulunmuş olabilir. Ancak, 24 saat

ritim monitörizasyonunun yalnızca semptomatik çarpıntı episotlar için olmayıp bradikardik semptomalarda, presenkop ve senkopta da yapılmış olması bu kısıtlılığı kısmen ortadan kaldırmış olabilir. Diğer taraftan, asemptomatik hastalara holter takılmaması nedeniyle çalışmamız diyabette PAF sıklığını gereğinden az saptamış da olabilir. Bir başka kısıtlılık persistan ve kalıcı AF olan hastaların çalışmadan çıkarılmış olmasıdır. Bu durum, tip 2 diyabetli hasta popülasyonunda gerçek AF prevalansını olduğundan düşük göstermiş olabilir. Ancak, çalışmanın amacı klinik atriyal fibrilasyonu olmayan hastaların saptanmasıdır ve persistan ve kalıcı AF'si olan hastalarda 24 saatlik ritim monitörizasyonu tanısal amaçlı zaten gerekli değildir. Bir başka kısıtlılık, çalışma popülasyonunda kontrol grubu olmaması nedeniyle sağlıklı kontrollerle karşılaştırma yapılamamış ve diyabetin PAF gelişim sıklığına etkisi araştırılmamış olmasıdır. Son olarak, 24 saat yerine 48 saatlik ritim takibi yapılması PAF sıklığını daha iyi yansıtabilir, bu açıdan PAF sıklığı gerçek sıklığından daha az bulunmuş olabilir. Ne var ki, klinikte uygulanan en sık aritmi takip metodu 24 saatlik ritim takip metodu olduğundan çalışmamız gerçek yaşam verilerini yansıtmaktadır.

Sonuç

Tip 2 diyabetik hastalarda yüksek CHA₂DS₂VASC skoru 24 saatlik ritim monitörizasyonunda PAF gelişiminin anlamlı prediktörü ve risk faktörüdür. Bu nedenle, yüksek CHA₂DS₂VASC skoru olan tip 2 diyabetiklerde atriyal fibrilasyon varlığı akla getirilmeli ve hastalar bu açıdan iyi bir öykü ve fizik incelemeye tabi tutulmalı, periyodik aralıklarla EKG'leri çekilmelidir; CHA₂DS₂VASC skoru ≥ 3 olanlarda PAF'ı tarama amaçlı 24 saatlik ritim monitörizasyonu yapılması mantıklı olabilir. Bu konuda randomize kontrollü ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır (proje no: KA17/11).

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif olduğundan hasta onamı aranmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.Ç., S.K., L.R., Ö.T.İ., Y.B., K.C.Y., E.K., M.Y., N.B.T., M.B.Ö., İ.H.M., Konsept: O.Ç., Ö.T.İ., Dizayn: O.Ç., Ö.T.İ., Veri Toplama veya İşleme: O.Ç., L.R., S.K., Ö.T.İ., Analiz veya Yorumlama: O.Ç., Literatür Arama: O.Ç., Yazan: O.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedirler.

Finansal Destek: Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840.
2. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diyabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation*. 2000;101:2271.
3. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atriyal fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atriyal fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-272.
4. Lodder J, Bamford JM, Sandercock PA, et al. Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke*. 1990;21:375-381.
5. Enis J. Stroke prevention in patients with non-valvular atriyal fibrillation: a current community perspective. *Journal of Clinical Neuroscience Volume 4, Issue 3, July 1997, Pages 320-325*.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atriyalfibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609-1678.
7. Barkas F, Elisaf M, Korantzopoulos P, et al. The CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASC scores predict atriyal fibrillation in dyslipidemic individuals: Role of incorporating low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Int J Cardiol*. 2017;241:194-199.
8. Saliba W, Gronich N, Barnett-Griness O, et al. Usefulness of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASC Scores in the Prediction of New-Onset AtriyalFibrillation: A Population-Based Study. *Am J Med*. 2016;129:843-849.
9. Zuo ML, Liu S, Chan KH, et al. The CHADS₂ and CHA₂DS₂VASC scores predict new occurrence of atriyalfibrillation and ischemic stroke. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;37:47-54.
10. Baturova MA, Lindgren A, Carlson J, et al. Predictors of new onset atriyal fibrillation during 10-year follow-up after first-ever ischemic stroke. *Int J Cardiol*. 2015;199:248-252.
11. Lévy S. Factors predisposing to the development of atriyal fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:2670-2674.
12. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atriyal fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98:476-484.
13. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, et al. Epidemiology and natural history of atriyal fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371.
14. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atriyal fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155:469.
15. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atriyal fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949.
16. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atriyal Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2016;133:484.
17. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, et al. Atriyal fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries*. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:406.
18. Wong CK, White HD, Wilcox RG, et al. New atriyal fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J*. 2000;140:878.
19. Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, et al. Significance of paroxysmal atriyal fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *SPRINT and Thrombolytic Survey Groups*. *Circulation*. 1998;97:965.

DOI: 10.4274/atfm.69885

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):207-211

Yetişkin Hastalarda Deri Biyopsilerinin Klinikopatolojik Uyumluluğunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Clinicopathological Consistency of Skin Biopsies in Adult Patients

© Gül Aslıhan Çakır Akay¹, © Fatma Gülrü Erdoğan¹, © Haldun Umudum²¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye²Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Deri biyopsisi dermatologların ayırıcı tanıda sıklıkla kullandıkları bir tanı aracıdır. Bununla birlikte pek çok faktöre bağımlı olmak üzere bazen kesin tanı koymada yetersiz kalabilmektedir. Bu çalışmada dermatoloji polikliniğimize başvuran yetişkin hastalardan alınan deri biyopsilerinde klinikopatolojik uyumluluğunun retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza deri biyopsisi alınmış ve patolojik inceleme yapılmış 18 yaş üstü 233 hasta dahil edildi. Patoloji sonucu ile her bir ön tanı arasındaki uyumluluk değerlendirildi. Klinikopatolojik uyumu olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, biyopsi yeri, biyopsi türü açısından istatistiksel karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Klinikopatolojik uyumluluk oranı %89,7 olarak saptandı. Dermatozlar sınıflandırıldığında; 154 hastada birinci ön tanı ile, 77 hastada ikinci ön tanı ile, 41 hastada üçüncü ön tanı ile, 11 hastada dördüncü ön tanı ile uyumluluk saptandı. Birinci, ikinci ve dördüncü ön tanı ile patolojik tanı arasında uyumluluk en fazla papüloskuamöz hastalıklar grubunda ve üçüncü ön tanı ile patolojik tanı arasındaki uyumluluk en fazla dermatitler grubunda saptandı. Birinci ön tanı ile klinikopatolojik uyumluluğu olan, ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet ve biyopsi türü açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışma bulgularımız ışığında özellikle papüloskuamöz hastalıklarda klinikopatolojik uyumluluk yüksek gözükmektedir. Tüm dermatozlarda bu uyumluluğun artırılabilmesi klinisyen patolog iş birliği ile deri biyopsi yöntemini daha etkin kullanarak sağlanabilecektir diye düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Klinikopatolojik, Biyopsi, Dermatopatoloji

Abstract

Objectives: Skin biopsy is a diagnostic tool that dermatologist often use in the differential diagnose. However depending on many factors sometimes it may be insufficient for definitive diagnosis. In this study it is aimed to evaluate retrospectively the clinicopathological compliance of skin biopsies from adult patients who applied to our dermatology outpatient clinic.

Materials and Methods: Two hundred thirty three patients who have been performed skin biopsy and pathological examination over 18 years were included. The compliance between the pathology result and the each preliminary diagnose were evaluated. Statistical comparison was done in terms of age, gender, biopsy site between groups with and without clinicopathological compliance.

Results: Clinicopathological consistency ratio was determined as 89.7%. When dermatoses were classified clinicopathological consistency was detected with first prediagnose in 154 patient, with second prediagnose in 77 patients, with third prediagnose in 41 patients and with fourth prediagnosis in 11 patients. Consistency between pathological diagnosis and first, second, fourth prediagnose was revealed mostly in papülosquamous disease group and consistency between pathological diagnose and third prediagnose was revealed mostly in dermatitis group. No statistically meaningful difference was detected between groups with and without clinicopathological consistency in terms of age, gender and biopsy type.

Conclusion: In the light of our study findings, clinicopathological consistency seems to be high especially in papulosquamous diseases. We think that this compatibility can be improved in all dermatoses by using the skin biopsy method more effective with cooperation of clinician and pathologist.

Key Words: Clinicopathological, Biopsy, Dermatopathology

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gül Aslıhan Çakır Akay,

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 783 2590 E-posta: aslihancakir@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2310-1763

Geliş Tarihi/Received: 08.11.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 25.12.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Çoğu dermatolojik hastalığın birbirini taklit edebilmesi, erken evrede karakteristik bulgularının gözlenemeyebilmesi ve atipik bir klinik ile karşımıza çıkabilmesi zaman zaman klinik olarak tanı konulmasını güçleştirmektedir. Bu açıdan klinik bulguların histopatolojik olarak doğrulanması dermatologlar açısından önem taşımaktadır. Bununla birlikte doğru ve hızlı tanı için patolojik ve klinisyen iş birliği ve iletişimi önemlidir (1,2). Pek çok dermatolojik hastalığın çakışan histopatolojik bulgularının olması nedeni ile dermatoloğun uygun klinik bilgiyi patoloğa vermesi gereklidir. Uygun lezyondan ve lokalizasyondan biyopsi alınması da doğru patolojik tanıya ulaşmada faydalı olabilecek diğer faktörlerdir (3,4). Bu çalışmada dermatoloji polikliniğimize başvuran yetişkin hastalardan alınan deri biyopsilerinde klinikopatolojik uyumluluğunun retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için üniversitemiz Etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışmamıza 2015-2018 yılları arasında üniversitemiz dermatoloji polikliniğine başvuran deri biyopsisi alınmış ve patolojik inceleme yapılmış 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Bu hastaların deri biyopsi sonuçları dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Klinik bilgilerine tam olarak ulaşamayan, biyopsi sonucu mikroskopik bulgular içeren ancak hiç tanı belirtilmemiş hastalar, patolojik inceleme için yetersiz preparat olarak raporlanmış sonucu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalıklar istatistiksel değerlendirme öncesi papüloskuamöz hastalıklar (psoriasis, parapsoriasis, liken planus, pitriyazis likenoides kronika ve akuta, pitriyazis rozea, pitriyazis rubra pilaris), enfeksiyöz hastalıklar (derinin mantar enfeksiyonları, follikülit, skabiyez, verruca ve genital kondilom), benign deri ve deri eki tümörleri (seboreik keratoz, akrokordon, dermatofibrom, piyojenik granülom, siringom, ektrin akantom, epidermal kist), malign/premalign deri tümörleri (bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, malign melanom, aktinik keratoz, aktinik keylitis, keratoakantoma, nevüs sebaceus) pigmentasyon bozuklukları (postenflamatuvar hiperpigmentasyon, vitiligo, eritema diskromikum perstans, nevüs depigmentosus), kollajen doku hastalıkları (morfea, dermatomiyozit, diskoid lupus eritematosus), kutanöz lenfomalar [mikozis fungoides (MF), lenfomatoid papülosis, B hücreli lenfoma, follikülotropik MF], dermatitler (allerjik kontakt dermatit nummuler dermatit, staz dermatiti, seboreik dermatit, nörodermatit, atopik dermatit), nevüsler (dermal nevüs, junctional nevüs, birleşik nevüs, konjenital nevüs, displastik nevüs, epidermal nevüs), vaskülitler (lökositoklastik vaskülit, vaskülitik ürtiker), ilaç erüpsiyonları (fiks ilaç erüpsiyonu, makülopapüler ilaç erüpsiyonu, likenoid

ilaç erüpsiyonu), pannikülitler (eritema nodosum, eritema induratum bazin), büllöz deri hastalıkları (pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, dermatitis herpetiformis, epidermolizis büllöza, geçici akantolitik dermatoz), anüler eritemler (granuloma anulare, eritema anulare sentrifigum) ve ürtiker, alopesi yapan hastalıklar (alopeci areata, liken pilanopilaris), diğer (rozase, sarkoidoz, liken skleroatrofikus, reaktif perforan kollajenöz, eozinofilik follikülit, maküler amiloidoz, pseudoksantoma elastikum, pigmente purpurik dermatoz) olarak sınıflandırıldı.

Patoloji sonucu ile her bir ön tanı (ön tanı bir, ön tanı iki, ön tanı üç, ön tanı dört) arasındaki uyumluluk değerlendirildi. Ayrıca dört ön tanıdan biri ile biyopsi sonucu uyumlu saptandığı durumda; bu klinikopatolojik uyumluluk olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Klinikopatolojik uyumu olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet biyopsi yeri, biyopsi türü açısından istatistiksel karşılaştırma yapıldı. Verilerin analizi SPSS 24.0 ile yapıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uyan 233 hastanın % 53,6'sı kadın, % 46,4'ü erkekti. Hastaların yaş ortalaması 48,61±19,52 idi. En sık şikayet kaşıntılı döküntüler (% 46,8), ikinci en sık şikayet ben (%15) olarak saptandı. Hastaların %25,3'ünde şikayet süresi 1-5 yıl arasında, % 22,3'ünde 1 ay- 6 ay arasında, %18,5'inde 6 ay-1 yıl arasında, %17,2'sinde 1 aydan kısa, %16,7'sinde 5 yıldan uzundu. En sık lezyon lokalizasyonu ve en sık biyopsi alınan lokalizasyon ekstremiteler olarak saptandı

Tablo 1: Patolojik tanıların dağılımı

Patolojik tanı	n	%
Papüloskuamöz hastalıklar	44	19,3
Benign deri/deri eki tümörleri	24	11,6
Malign, premalign deri/deri eki tümörleri	15	6,4
Pigmentasyon bozuklukları	12	5,2
Enfeksiyöz hastalıklar	14	6,0
Dermatitler	41	17,6
İlaç erüpsiyonları	7	3,9
Nevüsler	15	4,7
Vaskülitler	7	3,0
Kollajen doku hastalıkları	10	4,3
Anüler eritemler ve ürtiker	9	3,9
Saçlı deride alopesi yapan hastalıklar	4	1,7
Kutanöz lenfomalar	9	3,9
Diğer	20	8,2
Pannikülitler	2	0,4
Toplam	233	100,0

(%29,2, %36,6). Hastaların %69,8'inde herhangi bir sistemik hastalık mevcut değildi ve hastaların %61,6'sı mevcut şikayetleri nedeni ile daha önceden tedavi almamışlardı. En sık biyopsi alma yöntemi punch biyopsi idi.

En sık patolojik tanı papüloskuamöz hastalık grubu olarak saptandı (Tablo 1). Klinik ön tanıları arasında en fazla dört ön tanı mevcuttu. Otuz hastada sadece bir ön tanı mevcuttu. Birinci, ikinci ve dördüncü klinik ön tanıların her birinde en sık papüloskuamöz hastalıklar, üçüncü klinik ön tanıları arasında en sık dermatitler mevcuttu (Tablo 2). Dermatolojik sınıflandırılmadan değerlendirme yapıldığında en sık birinci ön tanı psoriasis olarak saptandı (n=33). Diğerleri sırasıyla MF (n=25), liken planus (n=16) ve kontakt dermatit (n=16) olarak

dağılmakta idi. Dermatolojik sınıflandırılmadan değerlendirme yapıldığında; 125 hastada birinci ön tanı ile 54 hastada ikinci ön tanı ile, 25 hastada üçüncü ön tanı ile, 6 hastada dördüncü ön tanı ile uyumluluk saptandı. Dermatolojik sınıflandırılmadan değerlendirme yapıldığında, 23 hastanın biyopsi sonucu hiçbir ön tanı ile uyumlu bulunmadı (bu hastaların patolojik tanıları tinea manuum, sebace hiperplazi, subkorneal püstüller dermatoz, fibroepitelyoma, piyojenik granuloma, postenlamatuvar hiperpigmentasyon, papüler ürtiker, kontakt dermatit, MF, dört hastada dermal nevüs, diskoid lupus eritematozus, kavernoöz hemanjiom, parapsoriasis, eritem annulare sentrifigum, aktinik keratoz, 3 ve birleşik nevüs ile uyumlu idi). Genel olarak klinikopatolojik uyumluluk oranı %89,7 olarak saptandı.

Tablo 2: Klinik ön tanıları ile patolojik ön tanıların dağılımı ve uyumluluğu

	Ön tanı 1 n (%)	Patolojik tanı		Ön tanı 2 n (%)	Patolojik tanı		Ön tanı 3 n (%)	Patolojik tanı		Ön tanı 4 n (%)	Patolojik tanı	
		Uyumlu n (%)	Uyumsuz n (%)		Uyumlu n (%)	Uyumsuz n (%)		Uyumlu n (%)	Uyumsuz n (%)		Uyumlu n (%)	Uyumsuz n (%)
Papüloskuamöz hastalıklar	58 (24,9)	38 (65,6)	20 (34,5)	37 (15,9)	13 (35,1)	24 (65,9)	19 (8,2)	7 (36,8)	12 (63,2)	12 (5,2)	4 (33,3)	8 (66,6)
Benign deri/deri eki tümörleri	26 (11,2)	20 (76,9)	6 (23,1)	8 (3,4)	3 (37,5)	5 (62,5)	3 (1,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	-	-	-
Dermatitler	24 (10,3)	18 (75,0)	6 (25,0)	34 (14,6)	16 (47,1)	18 (52,9)	22 (9,5)	10 (45,5)	12 (54,5)	6 (2,6)	2 (33,3)	4 (66,6)
Malign/premalign deri eki tümörleri	18 (7,7)	12 (66,7)	6 (33,3)	24 (10,3)	7 (29,2)	17 (70,8)	11 (4,8)	2 (18,2)	9 (81,8)	1 (0,4)	-	1 (100)
Enfeksiyöz hastalıklar	17 (7,3)	5 (29,4)	12 (70,6)	8 (3,4)	3 (37,5)	5 (62,5)	12 (5,2)	4 (33,3)	8 (66,7)	2 (0,9)	-	2 (100)
Kutanöz lenfomalar	14 (6,0)	7 (50,0)	7 (50,0)	15 (6,4)	2 (13,3)	13 (86,7)	6 (2,6)	1 (16,7)	5 (83,3)	4 (1,7)	-	4 (100)
Diğer	12 (5,2)	9 (75,0)	3 (25,0)	20 (8,6)	8 (40,0)	12 (60,0)	7 (3,0)	5 (71,4)	2 (28,6)	5 (2,2)	3 (60,0)	2 (40,0)
Annuler eritemler ve ürtiker	11 (4,7)	8 (72,7)	3 (27,3)	9 (3,9)	5 (55,6)	4 (44,4)	5 (2,2)	-	5 (100)	-	-	-
Vaskülitler	10 (4,3)	5 (50,0)	5 (50,0)	11 (4,7)	4 (36,4)	7 (63,6)	3 (1,3)	-	3 (100)	-	-	-
Kollajen doku hastalıkları	10 (4,3)	8 (80,0)	2 (20,0)	3 (1,3)	1 (33,3)	2 (66,7)	2 (0,9)	-	2 (100)	1 (0,4)	-	1 (100)
Pigmentasyon bozuklukları	9 (3,9)	8 (88,9)	1 (11,1)	5 (2,1)	3 (60,0)	2 (40,0)	7 (3,0)	7 (100)	-	2 (0,9)	1 (50,0)	1 (50,0)
Nevüsler	9 (3,9)	8 (88,9)	1 (11,1)	13 (5,6)	7 (53,8)	6 (46,2)	-	-	-	-	-	-
İlaç erüpsiyonları	6 (2,6)	5 (83,3)	1 (16,7)	7 (3,0)	2 (28,6)	5 (71,4)	3 (1,3)	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (0,4)	-	1 (100)
Saçlı deride alopesi yapan hastalıklar	4 (1,7)	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (1,7)	2 (50,0)	2 (50,0)	3 (1,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (0,4)	1 (100)	-
Büllöz deri hastalıkları	3 (1,3)	-	-	2 (0,9)	-	2 (100)	2 (0,9)	-	2 (100)	1 (0,4)	-	1 (100)
Pannikülitler	2 (0,9)	-	-	3 (1,3)	2 (35,1)	1 (33,3)	1 (0,4)	-	1 (100)	-	-	-
Yok	-	--	-	30 (12,9)	-	30 (100)	125 (54,1)	-	125 (100)	197 (84,4)	-	197 (100)
Toplam	233 (100)	154 (66,0)	79 (34,0)	233 (100)	77 (33,0)	156 (67,0)	233 (100)	41 (17,6)	192 (82,4)	233 (100)	11 (4,7)	222 (95,3)

Tablo 3: Klinikopatolojik uyumluluğu olan ve olmayan grupların yaş, cinsiyet, biyopsi türü ve ön tanı sayısı değişkenleri açısından karşılaştırılması

	Birinci ön tanı ile patoloji sonucu uyumlu olanlar (n=153)	Birinci ön tanı ile patoloji sonucu uyumlu olmayanlar (n=80)	Toplam	p
Yaş (ort ± ss) ^a	47,17±18,62	49,35±20,00	233	0,35
Cinsiyet ^b				
Kadın	78 (62,4)	47 (37,6)	125	0,25
Erkek	75 (69,4)	53 (30,6)	108	
Biyopsi türü ^b	-	-	170	
Punch	108 (63,5)	62 (36,5)	119	0,39
İnsizyonel	15 (78,9)	4 (21,1)	41	
Eksizyonel	28 (68,3)	13 (31,7)	2	
Shave	2 (100,0)	-	-	
Ön tanı sayısı ^b	-	-	-	
<2	95	29	124	<0,001
>2	60	49	109	

^aMann-Whitney U, ^bki-kare, ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Dermatozlar sınıflandırıldığında; 154 hastada birinci ön tanı ile, 77 hastada ikinci ön tanı ile, 41 hastada üçüncü ön tanı ile, 11 hastada dördüncü ön tanı ile uyumluluk saptandı (Tablo 2). Birinci, ikinci ve dördüncü ön tanı ile patolojik tanı arasında uyumluluk en fazla papüloskuamöz hastalıklar grubunda ve üçüncü ön tanı ile patolojik tanı arasındaki uyumluluk en fazla dermatitler grubunda saptandı. Birinci ön tanı ile klinikopatolojik uyum; papüloskuamöz hastalıklar, benign deri tümörleri ve dermatitler gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (χ^2 , $p<0,001$). Diğer hastalık grupları için örnek sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Birinci ön tanı ile klinikopatolojik uyumluluğu olan ve olmayan hastalar; yaş, cinsiyet ve biyopsi türü açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3). Örnek sayısındaki yetersizlik nedeni ile biyopsi lokalizasyonu açısından istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. İki den az ön tanısı olan hastalarda klinikopatolojik uyumluluk istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 3).

Tartışma

Deri biyopsisi, dermatologların şüphe duydukları lezyonlara tanı koymasını kolaylaştıran ucuz ve pratik bir tanı metodudur (5,6). Bununla birlikte patolojik her zaman kesin bir tanı rapor edemeyebilmektedir. Bununla ilişkili olabilecek bazı faktörler literatürde tartışılmaktadır. Örneğin; patoloğa yetersiz klinik bilgi verilmesi bu faktörler arasındadır. Rajaratnam ve ark. (7) çalışmasında; klinik bilgidен yoksun patoloji raporlarında doğru tanı yüzdesi %55 iken uygun klinik bilgi eşliğinde doğru tanı oranının %78'e ulaştığı saptanmıştır. Detaylı klinik bilgi yanında doğru lokalizasyondan biyopsi almak da önemlidir. Ekstremiteler çalışmamızda en sık biyopsi alınan lokalizasyondur. Literatürde

iki farklı çalışmada da çalışma bulgumuzdan farklı olarak en sık biyopsi lokalizasyonu baş, boyun ve gövde olarak bildirilmiştir (1,8). Sadece papüloskuamöz hastalıklardaki klinik uyumu değerlendiren bir çalışmada ise bizim çalışmamız ile uyumlu olmak üzere en sık biyopsi lokalizasyonu ekstremiteler olarak bildirilmektedir (3).

Çalışmamızda dermatozlar sınıflandırılarak değerlendirme yapıldığında; birinci ön tanı ile % 66, ikinci ön tanı ile % 33, üçüncü ön tanı ile % 23,5 dördüncü ön tanı ile %4,7 uyumluluk saptanırken, dermatozlar tek tek sınıflandırılmadığında; birinci ön tanı ile % 53,6, ikinci ön tanı ile % 26,6, üçüncü ön tanı ile % 10,7, dördüncü ön tanı ile % 16,6 oranında uyumluluk saptanmıştır. Literatürde deri biyopsisi alınan hastalarda klinikopatolojik uyumluluk % 44 ile % 96,5 arasında değişik oranlarda bildirilmektedir (8-12). Aslan ve ark. (1) % 76,8 oranında klinikopatolojik korelasyon bildirmişler. Ayrıca birinci ön tanı ile uyumluluk oranları bizim çalışmamızla paralel olarak %68,8 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte çalışma bulgularımızdan farklı olarak sınıflandırma yapılarak klinikopatolojik uyumu değerlendirdiklerinde en çok klinik uyum enflamatuvar dermatozlar grubunda bildirmişlerdir (1). Çalka ve ark. (13) çalışmasında birinci ön tanı ile % 49,5, ikinci ön tanı ile %13,8, üçüncü ön tanı ile % 8,2 uyumluluk bildirilmiştir. Dilek ve ark. (14) çalışmasında ise birinci ön tanı ile % 50,5, ikinci ön tanı ile %14,9, üçüncü ön tanı ile %8,2 uyumluluk bildirilmiştir. Uçak ve ark.'nın (15) çocuk yaş grubunda yaptıkları çalışmada ise birinci ön tanı ile % 61,7 korelasyon saptanmıştır.

Biyopsi tipi ve histopatolojik uyum Aslan ve ark. (1) çalışmasında bizim çalışmamızla benzer olarak ilişkisiz olarak bildirilmiştir. Bunun yanında aynı çalışmada biyopsi lokalizasyonu ile klinikopatolojik uyum arasında da ilişkinin olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda örnek yetersizliği nedeni ile

biyopsi lokalizasyonu ile klinikopatolojik uyum ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Kortifis ve ark. (5) hem bizim hem Aslan ve ark. (1) çalışmasının aksine biyopsi lokalizasyonu ve klinikopatolojik uyum arasında ilişki bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda Aslan ve ark. (1) çalışmasındakine benzer şekilde; papüloskuamöz hastalıklarda klinikopatolojik uyum yüksek olarak saptanmıştır. Aksine Balasubramanian ve ark. (9) çalışmasında, psoriasiform hastalıkların klinikopatolojik uyumu düşük olarak bildirilmiştir ve bu düşüklük bu olgulardan alınan patolojik örneklerin bariz klinik olgular yerine şüpheli olgulardan alınması ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda tek ön tanının olduğu dermatozlarda klinikopatolojik korelasyonun anlamlı oranda yüksek saptanması; klinisyenin klinik tanısından büyük oranda emin olduğu ve başka ön tanı düşünmediği bir dermatozun histopatolojik olarak doğrulanmasından kaynaklı olabilir diye düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda klinikopatolojik korelasyon az da olsa literatüre oranla yüksek gibi gözükmektedir. Bu durum çalışmamızdaki tüm ön tanı raporlarının detaylı klinik bilgi içermesi ve mikroskopik bulguların mevcut olduğu ancak kesin tanı konmamış patolojik raporları çalışma dışı bırakmamızdan da kaynaklı olabilir diye düşünmekteyiz. Bununla birlikte bazı dermatolojik hastalık gruplarının olmaması ve bazı dermatozların sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç

Geniş ölçekli prospektif çalışmalar klinikopatolojik uyumu etkileyebilecek faktörleri aydınlatmada faydalı olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar kurulu'ndan alınmıştır.

Hasta Onayı: Hastalardan onay formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.A.Ç.A., F.G.E., Konsept: G.A.Ç.A., H.U., Dizayn: G.A.Ç.A., F.G.E., Veri Toplama veya İşleme:

G.A.Ç.A., H.U., Analiz veya Yorumlama: G.A.Ç.A., Literatür Arama: G.A.Ç.A., F.G.E. Yazan: G.A.Ç.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Aslan C, Göktay F, Mansur AT, et al. Clinicopathological consistency in skin disorders. A retrospective study of 3949 pathological reports. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:393-400.
2. Mehregan DR, Dooley VN. How to get the most out of your skin biopsies. *Int J Dermatol.* 2007;46:727-733.
3. Pandit GA, Narayankar SL. Significance of clinicopathological correlation in psoriasis. *Med J DY Patil Univ.* 2015;8:481-485.
4. Hosamane S, Pai M, Philipose TR, et al. Clinicopathological study of non-infectious erthaematous papulosquamous skin diseases. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:19-22.
5. Korfitis C, Gregoriou S, Antoniou C, et al. Skin Biopsy in the Context of Dermatological Diagnosis: A Retrospective Cohort Study. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:734-906
6. , Stratman EJ, Miller SJ, Elston DM. Skin biopsy: Biopsy issues in specific diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:1-16.
7. Rajaratnam R, Smith AG, Biswak A, et al. The value of skin biopsy in inflammatory dermatoses. *Am J Dermatopathol.* 2009;31:350-353.
8. Kortifis C, Gregoriou S, Antoniou C, et al. Skin biopsy in the context of dermatological diagnosis: A retrospective cohort study. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:2014:734906.
9. Balasubramanian P, Chandrashekar L, Thappa DM, et al. A retrospective audit of skin biopsies done in a tertiary care center in India. *Int J Dermatol.* 2015;54:939-43.
10. Sellheyer K, Bergfeld WF. A retrospective biopsy study of the clinical diagnostic accuracy of common skin diseases by different specialties compared with dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:823-830.
11. Parslew RAG, Rhodes LE. Accuracy of diagnosis of benign skin lesions in hospital practice: a comparison of clinical and histological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1997;9:137-141.
12. Curley RK, Cook MG, Fallowfield ME, et al. Accuracy in clinically evaluating pigmented lesions. *BMJ.* 1989;299:16-18.
13. Çalka Ö, Akdeniz N, Kösem M, ve ark. Deri hastalıklarının tanısında histopatolojinin rolü. *Tıp Araştırmaları Dergisi.* 2005;3:27-30.
14. Dilek N, Saral Y, Çobanoğlu B. Dermatozlarda klinik ve histopatolojik korelasyon. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg.* 2009;23:81-84.
15. Uçak H, Uçmak D, Akkurt ZM, ve ark. Bir üniversite hastanesi dermatoloji polikliniğine başvuran çocuk hastaların deri biyopsilerinin klinikopatolojik korelasyonu. *Dicle Tıp Derg.* 2014;41:526-528.

DOI: 10.4274/atfm.43043

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):212-216

Hipoparatiroidizm ve Psödohipoparatiroidi Nedeni ile Çocuk Endokronoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Değerlendirmesi

Evaluation of the Children with Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism Presenting to an Endocrinology Outpatient Clinic

© Pınar Kocaay, © Eda Mengen

Ankara Çocuk Hematolojisi Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Hipoparatiroidi (HP) çocukluk çağında da görülmekle birlikte epidemiyolojisi tam olarak net değildir. Biz mevcut çalışma ile hipoparatiroidizm etiyolojisini, klinik profilini, prevalansını ve laboratuvar bulgularını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Elektronik hastane kayıtlarından retrospektif olarak HP ve psödohipoparatiroidi tanısı ile takip edilmiş toplam 26 olguya ulaşıldı. Hastaların laboratuvar ve klinik bulguları, etiyolojisi, böbrek ultrasonografi verileri ve tedavi sonuçları not edildi.

Bulgular: Hastaların 16'sı kadın, 10'u erkekti. Ortalama yaş 8,06 iken, ortalama takip süresi 3,9 yıl olarak bulundu. Etiyolojik incelemede sıklık sırası primer HP (%39), PHP (%35), DiGeorge sendromu (%9), cerrahi sonrası (%9), otoimmün poliglandüler sendrom (%4) ve talasemi majör (%4) şeklindeydi.

Sonuç: Hipoparatiroidinin etiyolojisi, tanısı ve semptomlarını anlamak, yaşam kalitesini ve uzun süreli hastalık sonuçlarını iyileştirmeye yardımcı olabilir. Bununla birlikte, idiopatik HP'nin nedenlerini açığa çıkarmak için daha fazla araştırma gereklidir ve genetik çalışmalar daha kolay olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Epidemiyoloji, Hipoparatiroidizm, Psödohipoparatiroidizm

Abstract

Objectives: The epidemiology of hypoparathyroidism (HP) is largely unknown. We aimed to identify a clinical profile, prevalence, laboratory findings, etiologies of hypoparathyroidism, and pseudohypoparathyroidism.

Materials and Methods: Patients with HP and PHP were identified in electronic hospital registries. We noted patient's laboratory and clinical findings, etiology, renal ultrasonography, and treatment results.

Results: Twenty-six patients were identified, of which 16 were female and 10 were male. Mean age was 8.06 years and average time of the disease was 3.9 years. The most frequent etiologies were primary hypoparathyroidism (39%), the other etiologies were PHP (35%), DiGeorge syndrome (9%), postsurgical (9%), autoimmune polyglandular syndrome (4%), and thalassemia major (4%). All patients were treated with active vitamin D.

Conclusion: Understanding the etiology, diagnosis, and symptoms of hypoparathyroidism may help to improve quality of life and long-term disease outcomes. However, further research is necessary to unravel the causes of idiopathic HP and genetic studies should be easier.

Key Words: Epidemiology, Hypoparathyroidism, Pseudohypoparathyroidism

Giriş

Hipoparatiroidizm, paratiroid hormonu (PTH) yetersizliği ile oluşan klinik durumdur; paratiroid bezlerinin yeterli hormon sentez edememesi ya da daha nadir olarak PTH reseptör direnci

nedeniyle PTH'nin hedef dokularda uygun şekilde işlev göremediği durumlarda ortaya çıkar (1,2). Hipoparatiroidizm nadir görülen bir hastalıktır ve Amerika'da görülme sıklığı yaklaşık olarak 100 binde 37 olarak bildirilmiştir (3). Türkiye'de yapılmış böyle bir çalışma ise yoktur. Bu durum en sık paratiroid bezlerinin agenezi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Pınar Kocaay,

Ankara Çocuk Hematolojisi Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 720 25 69 E-posta: pınarbozdemir@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0850-0360

Geliş Tarihi/Received: 04.10.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 05.11.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



veya disgenezisi, otoimmün kökenli kazanılmış hipoparatiroidi, geçirilmiş tiroid cerrahisi veya ağır metallerin depolanmasına bağlı paratiroid hücrelerinin hasarlanması gibi sebeplerle ortaya çıkar (2). Ayrıca PTH sentezlenmesinde kofaktör olarak rol alan magnezyumun şiddetli eksikliği durumlarında da hipoparatiroidizm görülebilir. Magnezyum, PTH'nin salınımı için gerekli bir elementtir ve PTH'nin hücre düzeyinde etkin olabilmesi için de magnezyuma gereksinim gösterir. Uzun süreli ağır magnezyum eksikliklerinde PTH salınımı yetersizliği ve reseptör direnci benzeri durumlar görülebilir. Bu durum fonksiyonel hipoparatiroidizm olarak adlandırılır.

PTH eksikliğinde kemikten kalsiyum (Ca) mobilizasyonu yavaşlar, böbrekte kemik reabsorpsiyonu azalır ve D vitaminin aktif formu azalacağı için barsaklardan kalsiyum absorpsiyonunda azalır (1,3,4). Dolayısı ile hipoparatiroidizmde ortaya çıkan belirti ve semptomlar hipokalsemi ile ilgilidir.

Hipokalsemi saptanmış bir hastada serum PTH seviyesinin yüksek bulunmaması durumunda hipoparatiroidizm tanısı konulmuş olur. Hipoparatiroidizmde serum fosfor (P) seviyesi genellikle yüksek olarak saptanır. Serum PTH seviyesinin ise çok düşük olması kural değildir. psödohipoparatiroid (PHP)'de ise dokularda PTH direnci olduğu için hipokalsemi ve hiperfosfatemiyeye birlikte serum PTH seviyesi de yüksektir. Hipomagnezemiye bağlı hipoparatiroidizmde PTH düşüklüğü ile birlikte genellikle hafif bir hipokalsemi görülür. Serum magnezyum seviyesi çok düşük bulunmayabilir. Hipokalsemili bir hastada serum vitamin D seviyesi de mutlaka ölçülmelidir. D vitamini yetersizliğine bağlı hipokalsemide serum fosfor seviyesi düşük, PTH seviyesi ise yüksektir. Hipoparatiroidizm ile kombine D vitamini eksiklikleri nadir olmayan durumlardandır (1,2,5).

Akut hipokalsemili hastalar sıklıkla tetaninin çoğu klinik belirtilerini gösterebilirken, kronik hipokalsemili hastalarda bazen belirgin düşük Ca seviyesine rağmen çok az nöromusküler semptom olabilir. Hipokalsemik hastada öncelikle nöromusküler eksitabilitedeki artma nedeniyle el ve ayaklarda uyuşma hissi, kas krampları olmak üzere hayatı tehdit edecek düzeyde tetaniler, laringeal spazm, bronkospazm, karpopedal spazm, konfüzyon, deliryum veya konvülsiyonlar görülebilir. Latent tetaninin klinik tanısında Chvostek, Trousseau ve Erb işaretleri faydalı olabilir (2,5). Bu işaretlerin hepsinin kesin hipokalsemili hastalarda da olmayabileceği unutulmamalıdır. Kronik hipokalsemili hastalarda mental retardasyon ve okul performansında bozulma olabilir. Yorgunluk, hiperirritabilite, anksiyete ve depresyon belirtileride yine sık görülür.

Bu çalışmanın amacı son iki yıl içerisinde HP ve PHP nedeni ile Ankara Dışkapı Çocuk Hematoloji Onkoloji Hastanesinde yeni başvuru yapan ve izlemde olan hastaların klinik profilini ve laboratuvar sonuçlarını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma retrospektif ve gözlemsel bir çalışmadır. 2016-2018 yılları arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne yeni başvuru yapan ve izlemde olan PH ile PHP'li hastalar arasında yapılmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır. Hastaların bilgileri hastane arşivinden toplanmıştır. Bu aşamada, Ca metabolizmasını etkileyen ilaç kullanılan ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Veri Toplama

2016-2018 yılları arasında yeni başvuru yapan ve izlemde olan HP ve PHP hastalarının tanı yaşları, cinsiyetleri, başvuru şikayetleri, tedavileri, saptanabilmişse etiyolojileri toplandı. Her hastaya eşlik eden renal anomali, nefrolitiazis veya olası nefrokalsinozisi belirleyebilmek için tanı anında ve kontrollerde renal ultrasonografi (US) yapıldı. Serum Ca, P, kreatinin, alkalen fosfataz (ALP) ve PTH düzeyleri, idrar Ca/kreatinin oranları not edildi. Serum Ca, P, ALP, kreatinin ölçümleri için standart kitler kullanıldı ve analizler otomatik spektrofotometrik cihazlarla yapıldı. PTH düzeyi kemoluminasansla belirlendi. Hastaların tedavi dozları Ca karbonat ve kalsitriol hesaplanarak not alındı. Renal US ile değerlendirilen hastalar renal kalsifikasyonu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı ve bu grupların aldığı Ca ve vitamin D dozları karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak; sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlendi.

Bulgular

Hastaların klinik bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmada iki yıl içerisinde tedavi olan toplam 26 olguya ulaşıldı. Bu olguların 10'u erkek (%38,5), 16'sı ise kız hastaydı (%61,5). En küçük olgumuzun tanı yaşı altı ay iken en büyük olgumuz 16 yaşında idi (8,06±4,64). Hastaların en kısa izlem süresinin 1 ay, en uzun izlem süresinin ise 11,4 yıl olduğu belirlendi. Ortalama izlem süresi 3,9±3,52 yıl idi.

Başvuru yakınması yedi olguda nöbet, dokuz olguda ellerde kasılma, iki olguda boy kısalığı, iki olguda kol ve bacak ağrısı, üç olguda nefes darlığı iken, bir olgu talasemi major takibi sırasında, iki olgu ise tiroid cerrahisi sonrası bakılan rutin kanlarda hipokalsemi saptanmıştı.

Etiyolojik incelemede, bir olgunun talasemi major, iki olgunun tiroid cerrahisi sonrası operasyona ikincil olarak, iki olgunun DiGeorge sendromu (tipik yüz görünümü ve kesintili aortik arkus), bir olgunun otoimmün poliglanduler sendrom (OPS) (eşlik eden otoimmün tiroid ve fizik muayenede tırnak distrofisi) ve sekiz

olgunun psödohipoparatiroidi olduğu görüldü. PHP düşünülen bu olguların üçünde AHO fenotipi (tipik yuvarlak yüz görünümü, kısa boy, obezite ve brokidoktili) mevcuttu. AHO fenotipli olguların ikisinde hafif tiroid hormon direnci tesbit edildi. Geri kalan 12 olgunun ise genetik değerlendirme sonuçlarına ulaşılamadı ancak bu hastaların izole hipoparatiroidi olduğu düşünüldü. Başvuru yakınması açısından değerlendirildiğinde PHP ve HP hastaların benzer şikayetlerle başvurduğu görüldü.

İlk tanı anında semptomatik hastalarda (nöbet, nefes darlığı) iv %10'luk kalsiyum glukonat verildi, gerekli olgularda iv Ca dozu tekrarlandı, semptomatik olmayan ya da semptomları düzelen hastalarda ise hipokalsemi düzelen kadar oral kalsiyum karbonat tedavisi verildi, kalsiyum tedavisine ek olarak, hastalara kalsitriol dozu 25-50 ng/gün olacak şekilde başlandı. Tanı anında hiçbir olguda nefrokalsinozis ve renal anomali saptanmadı. İlaçlarını düzensiz kullanan ve kontrollerini aksatan

bir olguda tanıdan yaklaşık 3,5 yıl sonra nefrokalsinozis ve hiperkalsiüri geliştiği görüldü. Tüm hastalara işitme testi yapıldı, işitme probleminde hiçbir olguda rastlanmadı.

Tartışma

Bu çalışma, Türkiye'de HP ve PHP hastaların klinik bulgularını ortaya koyan ilk çalışmadır. Etiyolojik değerlendirmede sekiz olgu PHP, bir olgu talasemi majora sekonder, iki olgu DiGeorge sendromu, iki olgu tiroid papiller Ca nedeniyle operasyon sonrası ve geri kalan olgular ise izole hipoparatiroidi olarak belirlendi.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda HP'nin en sık sebebinin tiroid cerrahisi sonrası hastalarda gelişen komplikasyon sonucu olduğu görülmüştür (6). Yapılan çalışmalar tiroid cerrahisi sonrası kalıcı HP'nin %6,6 kadar yüksek olabileceğini öngörmektedir (7). Bizim olgularımızda sadece bir hastada bu durumu gözledik. Bu

Tablo1: Hipoparatiroidizm ve psödohipoparatiroidizm tanılı hastaların demografik verileri laboratuvar ve klinik özellikleri

Tanı	Hasta Yaşı	Takvim Yaşı	Cinsiyet	Semptom	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Ca/cre	ALP (U/L)	PTH (pg/mL)	Etiyoloji	İzlem süresi	Rocartrol (son kontrol/Mcg)	Renal USG
1	3	11,1	E	E Kasılma	4,3	8	0,03	118	1,3	HP	8,1	2*0,5	N
2	12	17,3	K	Nefes darlığı	6,2	7,6	0,007	134	2	HP	5,3	2*0,5	N
3	8	16,5	K	E Kasılma	6,2	9,1	0	781	3	HP	8,5	2*0,5	N
4	5,4	16,4	E	Nöbet	5,3	7,6	0,019	749	0	HP	11	2*0,5	N
5	6,2	12	E	Nöbet	6,9	7,8	0,019	447	8	HP	5,8	2*0,5	N
6	1,2	5	K	Nöbet	6,8	7,2	0,4	356	3	HP	3,8	2*0,25	Nefrokalsinozis
7	3	6,2	K	Nöbet	6,8	7,8	0,01	337	11	HP	3,2	2*0,5	N
8	0,6	0,7	E	Nefes darlığı	7,1	7,9	0	257	18	HP	0,1	2*0,25	N
9	8,4	9,7	K	E Kasılma	7,6	8,7	0,12	346	2	HP	1,3	2*0,5	N
10	9,9	12,9	E	Nöbet	6,8	8	0,018	236	7	HP	3	2*0,5	N
11	12	13,4	K	E Kasılma	7,6	8	0,017	279	31	HP	1,4	2*0,5	N
12	6,9	7,9	K	Nöbet	6,1	8,8	0,003	328	2,9	HP	2	2*0,25	N
13	6,4	17,8	K	E Kasılma	7,1	8	0,001	226	284	Psödo	11,4	2*0,5	N
14	10,9	12,6	K	Boy kısalığı	6,7	7	0	254	473	Psödo	1,7	2*0,5	N
15	11,6	14,9	K	E Kasılma	6,8	8,1	0,004	140	347	Psödo	3,3	3*0,5	N
16	1,5	11,6	K	Nöbet	6,1	5	0,004	415	285	Psödo	11	2*0,5	N
17	12	13,2	K	Nefes darlığı	5,5	9,5	0,001	357	442	Psödo	1,2	2*0,5	N
18	12,6	13	E	Kol ağrısı	7	11	0	340	373	Psödo	0,6	2*0,5	N
19	6,9	7,1	K	E Kasılma	7,7	9,3	0	234	573	Psödo	0,2	2*0,5	N
20	14,8	15,7	E	Nöbet	4,7	10,4	0,005	498	331	Psödo	0,9	2*0,5	N
21	13,2	18	K	Tiroidektomi	6,7	8,9	0,014	326	2	Cerrahi s	4,8	2*0,5	N
22	4,9	5,6	K	Tiroidektomi	6,7	4,7	0,05	177	2,1	Cerrahi s	0,7	2*0,25	N
23	1,9	6	K	Nöbet	6,7	7,3	0,005	276	11	DiGeorge	4,1	3*0,5	N
24	14,9	16	E	Bacak ağrısı	6,9	9	0,013	241	21	DiGeorge	1,1	2*0,5	N
25	5,5	11,4	E	Boy kısalığı	7,9	6	0,007	645	7	OPS	5,9	3*0,5	N
26	16	17	E	Talasemi m	7,1	8,1	0,008	220	8	Talasemi m	1	2*1	N

USG: Ultrasonografi, ALP: Alkalen fosfataz, PTH: Psödohipoparatiroid, Ca: Kalsiyum

durum küçük yaşta tiroid cerrahi endikasyonlarının ve tiroid kanserinin erişkine göre daha nadir olması ve cerrahi girişimin erişkin yaşa göre daha nadir yapılmasından kaynaklı olabilir. Ayrıca tiroid cerrahisinde uzmanlık ve deneyimin postoperatif gelişecek komplikasyonlarda belirleyici olduğu unutulmamalıdır.

Erişkinlerde postoperatif gelişen HP'den sonra, en sık otoimmün HP görülür. Otoimmün hipoparatiroidizm, izole veya OPS'nin bir parçası şeklinde olabilir (8). Blizzard ve ark.'nın (9) erişkinlerde yaptığı bir çalışmada idiopatik hipoparatiroidili 75 olgunun %38'inde, idiopatik Addison hastalığı olan 92 hastanın ise %26'sında paratiroid bezine karşı antikolar tespit etmişlerdir. OPS'de hastaların %80'inden fazlasında hipoparatiroidizm görülmekle birlikte, bazen bu onlarda görülen tek endokrinopati olabilir; ancak bazen de yıllar sonra insülin bağımlı diyabet, primer hipogonadizm, otoimmün tiroid hastalığı, pernisiyöz anemi, kronik aktif hepatit gibi ek hastalıklar ortaya çıkabilir. Bu nedenle HP tanısı alan hastalarda fizik muayenede; kandida, alopesi, vitiligo, tırnak distrofisi veya dental enamel varlığı dikkatli aranmalıdır. Bu olgularda AIRE geninde mutasyon saptanır, sıklıkla otozomal resesif (OR) geçiş gösteren bu hastalığın özellikle bizim ülkemiz gibi akraba evliliklerinin sık görüldüğü toplumlarda mutlaka akılda tutulması gerekir. Genetik çalışmanın yapılamadığı ancak klinik olarak şüphelenilen olgularda adrenal yetmezlik her zaman akılda tutulmalıdır. Bu çalışmada ise boy kısalığı ile başvuran eşlik eden otoimmün tiroidi ve fizik muayenesinde tırnak distrofisi olan ve OPS düşünülen olgunun genetik çalışma ile tanısının doğrulandığı ve ilgili mutasyonun saptandığı görüldü (AIRE geninde mutasyon) (hasta 4). Ancak takip ettiğimiz ve idiopatik hipoparatiroidizm düşündüğümüz ve genetik analiz yaptıramadığımız (geriye dönük tüm olgulardan mutasyon analizi gönderildi) olguları klinik bulgular ve adrenal yetmezlik açısından dikkatli denetlemekteyiz.

DiGeorge sendromu, 4000-5000 canlı doğumda bir görülür (10). Başlıca klinik özellikleri kardiyovasküler malformasyonlar, hipokalsemi, timik hipoplazi ve karakteristik yüz görünümüdür (hipertelorizm veya telekantus, kısa veya hipoplastik filtrum, mikrognați, düşük yerleşimli arkaya dönük kulaklar). Bu olgularda hipokalsemi sıklığı %17-60 arasında değişir (11). Klinik olarak DiGeorge sendromu düşünülen hastalarda genetik çalışma yapılmalı ve bu mutasyon tespit edilen hastalarda o dönemde olmasa bile zamanla paratiroid işlev bozukluğu gelişebileceği unutulmamalıdır. Bizimde iki olgumuza hipokalsemik nöbetle başvurup tipik yüz bulgusu ve klinik ve laboratuvar bulgularıyla DiGeorge düşünülüp genetik analizle 22q 11 de delesyon saptanarak tanı konuldu (hasta 6 ve 11). DiGeorge sendromu tespit edilen bir olgumuzda beraberinde kesintili aortik arkus tespit edildi

Hipoparatiroidizm- retardasyon- dismorfizm (HRD) sendromu; hipoparatiroidizmin OR geçişli nadir bir formudur,

2 sendromu kapsar: Sanjad-Sakati ve Kenny-Caffey sendromu (12,13). Sanjad-Sakati sendromu, paratiroid disgenezisi, kısa boy, mental retardasyon, mikrooftalmi, mikrosefali, küçük eller ve ayaklar ve anormal diş yapısı ile karakterize iken; Kenny-Caffey sendromu hipoparatiroidizm, dwarfizm, uzun kemiklerde meduller stenoz ve göz anomalileriyle karakterizedir. HDR sendromu hipoparatiroidizm, sensorinöral sağırılık ve böbrek displazisi ile giden bir sendromdur (14). Biz de kendi kliniğimizde hipoparatiroidizm tespit ettiğimiz tüm olgulara bu nedenle tanı anında renal ultrasonografi ve işitme testi, görme muayenesi yaptırdık, ancak nadir görülen bu sendromun bulgularına rastlamadık.

Hipoparatiroidizm tek bir endokrinopati olarak gelişebilir ve bu duruma izole HP denilir. Birçok hastada genetik temel bilinmemektedir. İzole HP'de ailesel geçiş OR otomazol dominant (OD) veya X'e bağlı olabilir.

HP'nin otozomal formu, PTH, GCMB (glial cells missing homologue B) veya CaSR kodlayan genlerde mutasyon sonucu görülür (15) fakat birçoğu idiopatik ve genetik mekanizmalar bilinmemektedir. Solunum sıkıntısı ile gelen yeni tanı bir olgumuzda aile taramasında babasında da HP tespit ettik. Bu olguda X'e bağlı resesif geçiş gösteren izole hipoparatiroidizm düşünüldü (hasta 24). Ancak henüz genetik çalışması sonuçlanmadı. Bu durum HP olgularında gerekli hallerde aile taramasının önemini bize tekrar hatırlattı.

Ayrıca sık kan transfüzyonu nedeniyle demir yüklenmesi gösteren özellikle demir şelator tedavisine uyumsuz hastalarda hipoparatiroidizm gelişebileceği unutulmamalıdır. Bizimde talasemi hastası olan ancak tedaviye uyumsuz bir olgumuzda hipoparatiroidizm tespit edildi (hasta 14). Bu yüzden talasemi hastalarının kronik izleminde diğer endokrin organlar gibi hipoparatiroidizm gelişme olasılığı sık kontrollerle denetlenmelidir (16).

PHP, renal yetmezlik, magnezyum eksikliği ve vitamin D eksikliği dışlandıktan sonra düşük Ca, yüksek HP ve PTH düzeyleri ile karakterize bir durumdur. Bu hastalarda PTH'ye son organ cevabı yetersizdir. Sekiz olgumuzda PHP tespit edildi, bu olguların klinik bulgulara göre üçünün Albright olduğu düşünüldü (mental retardasyon, yuvarlak yüz, kısa boy, brakidaktili, hormon direnci), ancak genetik analiz sonuçları hala beklenmektedir. Eşlik edebilecek diğer hormon direnci nedeniyle izlenen hastalarda ikisinde hafif tiroid hormon direnci (hasta 9 ve 23) tespit edildi. Bu nedenle psödohipoparatiroidizm düşünülen olgularda dikkatli fizik muayene yapılmalı ve eşlik eden hormon dirençleri araştırılmalıdır.

Yetişkinlerde bildirilen çalışmaların aksine renal komplikasyon sadece bir olgumuzda saptadık (hasta 13). Mitchell ve ark.'nın (17) yaptığı bir çalışmada hastalık süresi ile renal kalsifikasyon oranın paralel gittiği belirtilmiştir. Bizim hastalarımızın izlem

süresinin kısa olması (ortalama 3 ,9 yıl) sebebi ile belki de renal komplikasyon çok nadir olarak görüldü. Levy ve ark.'nın (18) yaptığı bir çalışmada ise hipoparatiroidili çocuklarda %38 oranında nefrokalsinozis saptanmış ve bu çalışmada rölatif hiperkalsemi ve hiperfosfateminin derecesinin en önemli prediktör olduğu belirtilmiştir. Bizim hastalarımızın biri hariç (hasta 13) hiçbirinde idrar Ca atılımı yüksek değildi ve Ca değerleri takiplerinde hep normal aralıktaydı. Renal komplikasyonların gelişmesinde üriner Ca atılımı önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle sık aralıklarla idrar Ca atılımı denetlenmelidir. Ayrıca, hipoparatiroidili hastalarda renal komplikasyonların gelişmemesi için serum Ca düzeyi alt sınırdaki, fosfor düzeyi ise üst sınırdaki tutulmalıdır. Psödohipoparatiroidili hastalarda ise PTH'ye direnç başlıca proksimal tübüllerde olduğu için serum Ca düzeyi normal sınırların üst sınırına yakın tutulmasını sağlayacak şekilde PTH düzeyini normal sınırlara suprese etmelidir.

Sonuç

HP ve PHP hayat boyu süren bir hastalıktır, olgular klinikte çok farklı şikayetlerle karşımıza çıkabilirler. Eşlik eden diğer anomaliler dikkatli araştırılmalı, ayırıcı tanı dikkatli yapılmalıdır. Tanı alan hastalarda hastalık süresinde renal fonksiyonların sağlam olması çok önemlidir; bu nedenle üriner kalsiyum atılım düzeylerinin düşük miktarda olmasının sağlanması ileride gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi için gereklidir. Uzun dönem başarılı tedavi için ise hasta ve ailesinin hastalığı iyi anlaması, tedavi amacını öğrenmesi, kötü kontrolün neye yol açabileceğini anlaması çok önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji-Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (no: 2018-072).

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta onayı yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: P.K., E.M., Konsept: P.K., Dizayn: P.K., Veri Toplama veya İşleme: P.K., E.M., Analiz veya Yorumlama: P.K., Literatür Arama: P.K., E.M., Yazan: P.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. De Sanctis V, Soliman A, Fiscina B. Hypoparathyroidism: from diagnosis totreatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19:435-442.
2. Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:664-673.
3. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;Suppl 1:23-30.
4. Menon MC, Ix JH. Dietary phosphorus, serum phosphorus, and cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1301:21-26.
5. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2317-2337.
6. Astor MC, Løvås K, Debowska A, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3045-3053.
7. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008;359:391-403.
8. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:2068-2079.
9. Blizzard RM, Chee D, Davis W. The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Exp Immunol.* 1966;1:119-128.
10. Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics.* 2003;112:101-107.
11. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet.* 2007;370:1443-1452.
12. Parvari R, Diaz GA, Hershkovitz E. Parathyroid development and the role of tubulin chaperone E. *Horm Res.* 2007;67:12-21.
13. Sanjad SA, Sakati NA, Abu-Osba YK, et al. A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, severe growth failure, and dysmorphic features. *Arch Dis Child.* 1991;66:193-196.
14. Yeşiltepe Mutlu G, Kırmızıbekmez H, Nakamura A, et al. A Novel De Novo GATA Binding Protein 3 Mutation in a Turkish Boy with Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7:344-348.
15. Thakker RV, Juppner H. *Endocrinology.* In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. Genetic disorders of calcium homeostasis caused by abnormal regulation of parathyroid hormone secretion or responsiveness. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001. p. 1062-1074.
16. Angelopoulos NG, Goula A, Rombopoulos G, et al. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Bone Miner Metab.* 2006;24:138-145.
17. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4507-4514.
18. Levy I, Licht C, Daneman A, et al. The Impact of Hypoparathyroidism Treatment on the Kidney in Children: Long-Term Retrospective Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4106-4113.

DOI: 10.4274/atfm.41736

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):217-223

Annelerin Bebeklerini Anne Sütünden Ayırırken Kullandıkları Geleneksel Yöntemlerin Belirlenmesi*

Determination of Traditional Methods Used by Mothers to Wean Their Infants from Breast-Feeding

© Hacer Gök Uğur, © Ayşe Şahin, © Dilek Aydın, © Esra Kabadaş

Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ordu, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışma annelerin bebeklerini anne sütünden ayırırken kullandıkları geleneksel yöntemleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tanımlayıcı olarak 25 Temmuz-25 Ağustos 2017 tarihleri arasında Ordu ilinde bir eğitim ve araştırma hastanesinin çocuk polikliniğine başvuran anneler üzerinde yürütülmüştür. Araştırmanın evrenini belirtilen tarihlerde çocuk polikliniğine başvuran ve 2-5 yaş arasında çocuğu olan anneler (n=362), örnekleme ise araştırma kriterlerine uyan anneler (n=271) oluşturmuştur. Veri toplama aracı olarak araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan "Anket Formu" kullanılmıştır. Etik açıdan Ordu İli Kamu Hastaneler Birliği'nden yazılı izin ve araştırmaya katılan annelerden sözel onam alınmıştır. Veriler SPSS 20.0 paket programında tanımlayıcı istatistikler, ki-kare testi ve t-testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırma kapsamındaki annelerin bebeğini anne sütünden ayırma ay ortalaması 15,96±9,34 olup, %25,1'i bebeği anne sütünden ayırırken zorlandığını ve %25,5 geleneksel yöntem kullandığını ifade etmiştir. Geleneksel yöntem kullanan annelerin %48'i memeye salça sürdüğünü, %28,4'ü biber sürdüğünü, %25,1'i bebeğe biberonla ek besin verdiğini, %20,7'si yalancı meme verdiğini, %14'ü bebeği başka yere gönderdiğini, %11,1'i memeyi siyah bant ile bantladığını ve %10'u memeye kara sürdüğünü belirtmiştir. Geleneksel yöntem kullanan annelerin %55,1'i yöntemi aile üyelerinden öğrendiğini, %85,5'i kullanılan yöntemin işe yaradığını düşündüğünü, %69,6'sı kullanılan yöntemle çocuğun ağlayarak tepki verdiğini ve %63,8'i yöntemi uygularken zorlandığını ifade etmiştir.

Sonuç: Araştırmada annelerin bir kısmının bebeğini anne sütünden ayırırken geleneksel yöntem kullandığı ve geleneksel yöntem kullanan annelerin çoğu kullanılan yöntemle bebeğin ağlayarak tepki verdiğini ifade etmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda; hemşireler tarafından emziren annelere bebeğin anne sütünden ayrılma süreciyle ilgili eğitim ve danışmanlık yapılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Anne Sütü, Sütten Kesme, Geleneksel Yöntem, Hemşirelik

Abstract

Objectives: This research was carried out to determine the traditional methods used by mothers to wean infants from breastfeeding.

Materials and Methods: Descriptive type of planned study was conducted on mothers who referred to the pediatric polyclinic of a training and research hospital in the province of Ordu between 25 July and 25 August 2017. The universe of research mothers with children between 2-5 years of age (n=362) who applied to the pediatric outpatient clinic, the sample consisted of the mothers who met the research criteria (n=271). "Questionnaire Form" was used as data collection tool. Before starting the study, written permission from Ordu province Public Hospitals Union and verbal consent from mothers who participated in the study were taken. The data were assessed by using descriptive statistics, chi-square test and t-test.

Results: It was found that the average time it took the mothers in the study to wean their infants was 15.96±9.34 month, 25.1% had difficulties while weaning their infants and 25.5% used traditional methods. Of the mothers who used traditional methods, it was found that 48% put tomato paste on their nipples, 28.4% put pepper, 25.4% gave nutritional supplement with feeding bottle, 20.7% gave pacifier, 14% sent the infant to

*Bu çalışma 1. Uluslararası 4. Ulusal Kültürlerarası Hemşirelik Kongresi'nde 21-24 Ekim 2017'de Şanlıurfa'da sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hacer Gök Uğur,
Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ordu, Türkiye
Tel.: +90 452 226 52 00/6432 E-posta: hacerc32@gmail.com ORCID ID: orcid.org/orcid.org/0000-0002-0371-0556

Geliş Tarihi/Received: 18.07.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 13.12.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



another place, 11.1% taped the nipple with a black tape and 10% applied black on the nipple. Of the mothers who used traditional method, 55.1% stated that they learned the method from family members, 85.5% stated that the method used worked, 69.6% stated that the infant reacted to the method by crying and 68.3% stated that they had difficulty in applying the method.

Conclusion: Within the context of the study, some of the mothers stated that they used traditional methods to wean the infant and most of the mothers stated that their infants reacted to the method used by crying. According to these results, it is recommended that breast-feeding mothers are given training and counseling about weaning by nurses.

Key Words: Breast Milk, Weaning, Traditional Method, Nursing

Giriş

Annelerin bebeklerini emzirmeleri, bebeklerin gelişimi ve sağlığın devamı açısından son derece önemlidir (1). Dünya Sağlık Örgütü ve UNİCEF tarafından yenidoğanlara ilk 6 ay sadece anne sütü verilmesi, yedinci ay itibari ile ek besinlere başlanması ve 2 yaşına kadar ek besinlerle birlikte bebeğin emzirilmesi önerilmektedir (2). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları 2013 yılı verilerine göre, ülkemizdeki bebeklerin ilk ay %57,9'unun anne sütü ile beslendiği, iki ve üç ay arasında bu oranın %35,4'e düştüğü ve %33,1'inin 2 yaşına kadar emzirildiği ve ortalama emzirme süresinin 16,7 ay olduğu belirtilmektedir (3). Emzirme dönemi, anne ile bebek arasındaki sevgi bağının kurulduğu ve gelişip güçlendiği özel bir bölümdür (4). Dolayısıyla bu dönemin sonlandırılması hem anne hem de bebek için oldukça zordur (5). Dünya Sağlık Örgütü sütün kesmeyi, emzirmenin kademeli olarak bırakılması ve anne sütü dışındaki katı ve sıvı gıdaları içeren tamamlayıcı beslenmeye geçilmesi olarak tanımlamaktadır (6). Günümüzde bebekleri sütün kesmede azaltarak sütün kesme ve bir anda sütün kesme yöntemleri kullanılmaktadır. Bir anda sütün kesme anne memesinin tadını ya da görüntüsünü değiştirmek amacıyla yapılan uygulamaları ve bebeği anneden ayırarak başka bir yere göndermeyi içermektedir (5,7-9). Çocuğun sütün kesilmesi yavaş yavaş yapılmalı ve çocuk birden anneden ayrılmamalıdır (9). Sütün kesmede; önce gündüz emzirmelerinin, arkasından da gece beslenmelerinin kaldırılarak emzirmenin sonlandırılması önerilmektedir. Anne bu süreçte çocuğundan ilgiyi eksik etmemeli ve çocuğun meme ayrılığı ile anne ayrılığını aynı anda yaşamaması için çocuktan ayrı kalmamalıdır (10). Bebeğin zevk alarak emdiği memenin tadının değişmesi için uygulanan yöntemler ve bebeğin aniden anneden ayrılması, anne ile bebek arasındaki güven bağını sarsarak çocukta olumsuz psikolojik etkiler oluşturabilmektedir (5,9,11-13).

Sütün kesmede bazı annelerin sorun yaşadığı, özellikle bebeğini 2 yaşına kadar emziren annelerin daha çok zorlandığı ve geleneksel yöntemlere başvurduğu belirtilmektedir (11). Toplumlar arasında sütün kesmede uygulanan geleneksel yöntemler farklılık gösterse de genellikle sütün kesme kararını anneler almakta ve bu kararı annenin çocuğunun sağlığını algılaması ve kültürel inançları etkilemektedir (11,14,15). Bu inanç ve uygulamaların bir kısmı mantıklı ya da mantık dışı,

amaç ve sonuçları yönünden sağlığa yararlı ya da zedeleyici tutumlar olabilmektedir. Çocuk sağlığını etkileyen geleneksel uygulamaların bilinmesi, bunlardan zararlı olanların ortaya çıkarılması ve yok edilmeye çalışılması, sürdürülmesinde sakınca olmayanların ise kültürel özellikler ile geleneklere sahip çıkılarak korunması önemlidir (16). Sütün kesmede kullanılan geleneksel yöntemlerin bilinmesi, hemşireler tarafından annelere ve ailelere verilecek eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin planlanması, etkinliğinin sağlanması, anne ve bebek sağlığına yönelik olumsuz etkilerinin değerlendirilmesi açısından yol göstericidir (1,17). Annelerin emzirmeye karar vermelerinde ve sürdürmelerinde anahtar kişi olan hemşirelerin emzirmeyi destekleme konusundaki görev ve sorumlulukları doğum öncesi dönemden başlayarak bebeğin emzirmeden kesileceği döneme kadar devam etmelidir (1). Hemşireler anne sütünün başlatılması, sürdürülmesi ve sonlandırılmasında ebeveynlerin tutum ve uygulamalarını etkilemede önemli bir role sahiptirler. Özellikle hemşireler tarafından sağlanan danışmanlık hizmetleri annelerin sütün kesme için uygun yaklaşıma yönlendirmeleri açısından önemlidir (18). Yapılan bu eğitimler annelerin emzirme süresi, zamanı ve sütün kesme yöntemleri konusunda uygun kararlar alabilmesini sağlamaktadır (11). Hemşirelerin annelerin bebeklerini anne sütünden ayırırken kullandıkları geleneksel yöntemleri belirlemesi, çocuk ruh sağlığı açısından önemlidir. Bu çalışma annelerin bebeklerini anne sütünden ayırırken kullandıkları geleneksel yöntemleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Araştırma Soruları

1. Anneler bebeklerini anne sütünden ayırırken geleneksel yöntem kullanıyorlar mı?
2. Annelerin sosyo-demografik özellikleri geleneksel yöntem kullanmalarını etkiler mi?

Gereç ve Yöntem

Çalışma tanımlayıcı olarak 25 Temmuz-25 Ağustos 2017 tarihleri arasında Ordu ilinde bir eğitim ve araştırma hastanesinin çocuk polikliniğine başvuran anneler üzerinde yürütülmüştür. Araştırmanın evrenini belirtilen tarihlerde çocuk polikliniğine başvuran ve 2-5 yaş arasında çocuğu olan anneler (n=362), örnekleme ise araştırma kriterlerine uyan anneler (n=271) oluşturmuştur. Örneklemin evreni temsil etme oranı %74,86'dır.

Araştırmaya alınma kriterleri;

- 2-5 yaş arasında çocuğu olan,
- İletişim ve iş birliğine açık olan ve
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olan anneler çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmada dışlama kriterleri;

- 2-5 yaş arasında çocuğu olan ve halen emziren anneler örnekleme alınmamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından çocukların en az 2 yaşına kadar emzirilmesi önerildiği için çocuklarda 2 yaş sınır olarak alınmıştır (2). Araştırma etik açıdan Helsinki Bildirgesine uygun olarak planlanmış gerekli yazılı izinler ve annelerden sözel onamlar alınmıştır.

Veri Toplama Araçları

Veri toplama aracı olarak araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda (1,7,11) hazırlanan "Anket Formu" kullanılmıştır. Bu form 19 sorudan oluşmakta ve annelerin sosyo-demografik özelliklerini, emzirmeyle ilgili özelliklerini ve kullanılan geleneksel yöntemlerle ilgili özellikleri içermektedir. Formun birinci bölümünde annelerin sosyo-demografik özelliklerini belirleyen; yaş, eğitim durumu, aile yapısı, gelir düzeyi, en uzun yaşanan yer, çalışma durumu, çocuk sayısı ve doğum şekli olmak üzere 8 soru yer almıştır. İkinci bölümde emzirmeyle ilgili özellikleri içeren; ilk emzirme zamanı, bebeğin iki yaşına kadar emzirme durumu ve bebeği iki yaşına kadar emzirenlerin anne sütünden ayırırken zorlanma durumlarını belirleyen 3 soru yer almıştır. Üçüncü bölümde; annelerin bebeklerini anne sütünden ayırırken kullandıkları geleneksel yöntemler, yöntemi kullanırken zorlanma durumu, yöntemin kimden öğrendiği, yöntemin işe yarama durumu, kullanılan yöntemle bebeğin tepkisi, kullanılan yöntemin başkalarına önerilme durumu ve annelerin çevresinde geleneksel yöntem kullanılma durumlarını içeren 7 soru yer almaktadır. Dördüncü bölümde ise; annelerin ve çevresindekilerin bebeğini anne sütünden ayırırken kullandıkları geleneksel yöntemler yer almıştır.

Verilerin Toplanması

Veriler araştırmacılar tarafından haftada 3 gün (Pazartesi, Çarşamba ve Cuma), çocuk polikliniklerine başvuran annelerden yüz yüze görüşme tekniği ile toplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS 20.0 paket programında tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, aritmetik ortalama ve standart sapma), ki-kare ve t-testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Araştırmada anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Bulgular

Araştırma kapsamındaki annelerin yaş ortalaması $30,27 \pm 5,57$ (minimum: 19; maksimum: 45) olup, %49,4'ünün ilköğretim mezunu, %72,3'ünün çekirdek aile yapısında, %81,2'sinin gelir düzeyinin orta seviyede, %43,2'sinin en uzun süre il merkezinde yaşadığı ve %82,7'sinin herhangi bir işte çalışmadığı bulunmuştur. Annelerin ortalama $1,99 \pm 0,94$ (minimum: 1,00; maksimum: 6) çocuğa sahip olduğu ve %59'unun doğum şeklinin sezaryen olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Araştırmada annelerin %55'inin bebeğini doğumdan sonra ilk yarım saat içinde emzirdiği, %41,3'ünün iki yaşına kadar emzirdiği ve iki yaşına kadar bebeğini emziren annelerin %60,7'sinin bebeğini anne sütünden ayırırken zorlandığı belirlenmiştir (Tablo 2).

Araştırma kapsamındaki annelerin %25,5'inin bebeğini anne sütünden ayırırken geleneksel yöntem kullandığı, %80,1'inin çevresinde geleneksel yöntem kullanıldığı ve geleneksel yöntem kullananların %65,2'sinin bu yöntemi başkalarına önerdiği belirlenmiştir. Geleneksel yöntem kullanan annelerin %63,8'inin yöntemi uygularken zorlandığı, %55,1'inin yöntemi aile üyelerinden öğrendiği ve %85,5'inin kullandığı yöntemin

Tablo 1: Annelerin tanıtıcı özelliklerinin dağılımı

Tanıtıcı özellikler	n	%
Yaş ortalaması	30,27±5,57 (minimum: 19; maksimum: 45)	
Eğitim durumu	Okur-yazar değil	5, 1,8
	Okur-yazar	6, 2,2
	İlköğretim	134, 49,4
	Lise	81, 29,9
	Ön lisans	24, 8,9
	Lisans ve üstü	21, 7,7
Aile yapısı	Çekirdek aile	196, 72,3
	Geniş aile	74, 27,3
Gelir düzeyi	Parçalanmış aile	1, 0,4
	Gelir giderden az	34, 12,5
	Gelir gidere denk	220, 81,2
En uzun süre yaşanan yer	Gelir giderden fazla	17, 6,3
	Köy	103, 38,0
	İlçe	51, 18,8
Çalışma durumu	İl merkezi	117, 43,2
	Evet	47, 17,3
Çocuk sayısı	Hayır	224, 82,7
	1,99±0,94 (minimum: 1,00; maksimum: 6)	
Doğum şekli	Normal	111, 41,0
	Sezaryen	160, 59,0

işe yaradığını düşündüğü tespit edilmiştir. Geleneksel yöntem kullanan annelerin %69,6'sı kullanılan yöntemlere bebeğin ağlayarak tepki verdiğini belirtmiştir (Tablo 3).

Araştırmada annelerin %48'i memeye salça sürme, %28,4'ü memeye biber sürme, %25,1'i bebeğe biberonla ek besin verme, %20,7'si bebeğe yalancı meme verme, %14'ü bebeği başka bir yere gönderme, %11,1'i memeyi siyah bant ile bantlama ve %10'u memeye kara sürme gibi yöntemlerin kullanıldığını belirtmiştir (Tablo 4).

Tablo 2: Annelerin emzirme ile ilgili özelliklerinin dağılımı

Emzirme özellikleri	n	%	
İlk emzirme zamanı	İlk yarım saat	149	55,0
	İlk bir saat	83	30,6
	İlk bir gün	22	8,1
	İlk bir günden sonra	17	6,3
Bebeğin iki yaşına kadar emzirilme durumu	Evet	112	41,3
	Hayır	159	58,7
Bebeği iki yaşına kadar emzirenlerin anne sütünden ayırırken zorlanma durumu (n=112)	Evet	68	60,7
	Hayır	44	39,3

Tablo 3: Annelerin bebeklerini anne sütünden ayırırken kullandıkları geleneksel yöntemlerle ilgili özelliklerin dağılımı

	n	%	
Geleneksel yöntem kullanma	Evet	69	25,5
	Hayır	202	74,5
Kullanırken zorlanma	Evet	44	63,8
	Hayır	25	36,2
Yöntemin kimden öğrenildiği	Aile üyelerinden	38	55,1
	Akrabalardan	15	21,7
	Arkadaşımdan	6	8,7
	İnternette	2	2,9
	Kitap-dergi-gazete	2	2,9
	Diğer	6	8,7
Yöntemin işe yarama durumu	Evet	59	85,5
	Hayır	6	8,7
	Kısmen	4	5,8
Yönteme bebeğin tepkisi	Korktu	9	13,0
	Ağladı	48	69,6
	İçine kapandı	3	4,3
	Diğer	9	13,0
Yöntemin başkalarına önerilme durumu	Evet	45	65,2
	Hayır	24	34,8
Annelerin çevresinde geleneksel yöntem kullanılma durumu	Evet	217	80,1
	Hayır	54	19,9

Araştırmada annelerin yaşı, çocuk sayısı, eğitim durumu, aile yapısı, yaşadığı yer ve gelir düzeyi ile bebeği anne sütünden ayırırken geleneksel yöntem kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Annelerin çalışma durumu ile bebeği anne sütünden ayırırken geleneksel yöntem kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 5).

Tartışma

Annelerin bebeklerini anne sütünden ayırırken kullandıkları geleneksel yöntemleri belirlemek amacıyla yapılan çalışmanın bulguları bu bölümde tartışılmıştır. Araştırmada annelerin %25,5'inin bebeğini anne sütünden ayırırken geleneksel yöntem kullandığı ve %80,1'inin çevresinde geleneksel yöntem kullanıldığı belirlenmiştir. Abu Hamad ve Sammour (11) tarafından Gazze'de yapılan çalışmada annelerin %65,3'ünün bebeğini anne sütünden ayırırken geleneksel yöntem kullandığı bulunmuştur. Radwan (19) tarafından Birleşik Arap Emirlikleri'nde yapılan çalışmada annelerin %25'inin bebeğini anne sütünden ayırırken geleneksel yöntem kullandığı belirlenmiştir. Gürarslan Baş ve ark. (12) tarafından Doğu Anadolu Bölgesinde yapılan çalışmada annelerin %56,5'inin bebeğini anne sütünden ayırırken geleneksel yöntem kullandığı tespit edilmiştir. Dinç ve ark. (1) tarafından Çanakkale'nin Ezine ilçesinde yapılan çalışmada annelerin

Tablo 4: Annelerin ve çevresindekilerin kullandıkları geleneksel yöntemlerin dağılımı

Kullanılan geleneksel yöntemler*	n	%
Memeye salça sürmek	130	48,0
Memeye biber sürmek	77	28,4
Biberonla ek besin vermek	68	25,1
Yalancı meme vermek	56	20,7
Bebeği başka yere göndermek	38	14,0
Memeyi siyah bant ile bantlamak	30	11,1
Memeye kara sürmek	27	10,0
Memeye bal/tuz sürmek	19	7,0
Memeye saç koymak	18	6,6
Memeye ruj sürmek	12	4,4
Memeye diş macunu sürmek	9	3,3
Memeye limon sürmek	7	2,6
Memeye vazelin sürmek	6	2,2
Memeye sabır taşı sürmek	6	2,2
Memeye çamur sürmek	5	1,8
Memeye sirke sürmek	4	1,5
Memeyi nane ile sarmak	2	0,7
Diğer	13	4,8

*Anneler birden fazla şık işaretlemiştir

%71,2'si bebeğini anne sütünden ayırırken farklı geleneksel yöntemlere başvurduğu belirtilmiştir. Dünya'daki ve ülkemizdeki çalışmalar incelendiğinde; annelerin bebeklerini anne sütünden ayırırken farklı oranlarda geleneksel uygulamalara başvurduğu

Tablo 5: Annelerin tanıtıcı özellikleri ile geleneksel yöntem kullanma durumlarının karşılaştırılması

Tanıtıcı özellikler	Geleneksel yöntem kullanma		Test/p			
	Evet	Hayır				
Yaş ortalaması	30,68±5,02	30,13±5,75	t=0,704 p=0,482			
Çocuk sayısı	1,97±0,98	1,9901±0,93	t=-0,145 p=0,885			
Eğitim durumu	Okur-yazar değil	n 3 % 60,0	2 40,0	X ² =10,968 p=0,052		
	Okur-yazar	n 3 % 50,0	3 50,0			
	İlköğretim	n 28 % 20,9	106 79,1			
	Lise	n 22 % 27,2	59 72,8			
	Ön lisans	n 4 % 16,7	20 83,3			
	Lisans ve üstü	n 9 % 42,9	12 57,1			
	Aile yapısı	Çekirdek aile	n 51 % 26,0		145 74,0	X ² =0,424 p=0,809
		Geniş aile	n 18 % 24,3		56 75,7	
Parçalanmış aile		n - % -	1 100,0			
Gelir düzeyi	Gelir giderden az	n 4 % 11,8	30 88,2	X ² =4,440 p=0,109		
	Gelir gidere denk	n 59 % 26,8	161 73,2			
	Gelir giderden fazla	n 6 % 35,3	11 64,7			
Yaşadıkları yer	Köy	n 12 % 23,1	40 76,9	X ² =3,528 p=0,317		
	İlçe	n 9 % 17,6	42 82,4			
	İl merkezi	n 17 % 33,3	34 66,7			
Çalışma durumu	Evet	n 19 % 40,4	28 59,6	X ² =6,709 p=0,010		
	Hayır	n 50 % 22,3	174 77,7			

görülmüştür. Ülkemizdeki yapılan çalışma sonuçları ile kıyaslandığında bizim çalışmamızda annelerin bebeklerini anne sütünden ayırırken geleneksel yöntem kullanma oranlarının düşük olduğu fakat annelerin çevresindeki bireylerin geleneksel yöntem kullanma durumlarının ise yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda annelerin geleneksel yöntem kullanma oranının düşük olmasında; araştırmamızın il merkezinde yapılmış olması ve yeni neslin farkındalıklarının yüksek olması nedeniyle geleneksel yöntem yerine tıbbi yöntemlere başvurmuş olmaları ile yöresel farklılıkların etkili olduğu düşünülmektedir.

Araştırmada annelerin bebeklerini anne sütünden ayırırken kullandıkları geleneksel yöntemler incelendiğinde; bebeğe yalancı meme vermek, bebeğe biberonla ek besin vermek, memeye çamur sürmek, memeye saç koymak, memeye salça sürmek, memeye biber sürmek, memeye bal/ tuz sürmek, memeye kara sürmek, memeyi nane ile sarmak, memeye vazelin sürmek, memeye ruj sürmek, memeyi siyah bant ile bantlamak, memeye sabır taşı sürmek, memeye sirke sürmek, memeye limon sürmek, bebeği başka yere göndermek ve memeye diş macunu sürmek gibi geleneksel yöntemlerin uygulandığı belirlenmiştir. Dünya'da uygulanan geleneksel yöntemler incelendiğinde; Meksika'da çoğu kadının göğsüne kıvamlı kakao sürüp çocuğa bunun 'kaka' olduğunu söylediği ve doğal olarak "kaka" yemek istemeyen çocuğun kolaylıkla memeden uzaklaştığı, Yeni Gine'deki geleneksel toplumlarda ise memeye çamur sürerek çocuğu süttten kesmenin yaygın olduğu belirtilmektedir. Dünyadaki çoğu toplumda memeye aloe vera, acı biber, hardal, ketçap gibi çocuğa itici gelebilecek malzemeler sürerek süttten kesme yöntemi uygulanmaktadır. İngiltere ve Amerika Kolonilerinde annenin bebeğini birkaç günlüğüne babayla/bakıcıyla evde bırakması ya da büyükanne ya da başka bir akrabaya gönderilmesi uygulanan yöntemler arasındadır (5). Piwoz ve ark. (20) tarafından Afrika'da yapılan çalışmada annelerin memelerine aloe vera yaprağı, kül, acı otlar, biber, kaktüs, sarımsak, çamur, is, tütün, zerdeçal ve bazı yöresel bitkilerin suyunu sürdükleri belirlenmiştir. Radwan (19) tarafından Birleşik Arap Emirlikleri'nde yapılan çalışmada annelerin memeye ruj, aloe vera veya acı maddeler sürerek bebeklerini anne sütünden ayırdıkları bulunmuştur. Khan ve Radha (21) tarafından Bellur'da yapılan çalışmada annelerin bebeklerini anne sütünden ayırırken inek sütü kullandığı belirlenmiştir. Abu Hamad ve Sammour (11) tarafından Gazze'de yapılan çalışmada annelerin bebeğini süttten keserken memeye kötü tatlı bir madde (aloe vera) sürmek, çocuğu annenin yanından uzaklaştırmak, memenin üzerine kırmızı madde (makyaj malzemesi) sürmek, memeye kahve sürmek, yalancı emzik kullanmak ve gece boyunca çocuğun uyuması için antihistaminik ilaç vermek gibi uygulamalar yaptıkları ifade edilmiştir (11). Ülkemizdeki uygulamaları incelediğimizde; bazı annelerin çocuk memeyi unutsun diye büyük annenin yanına gönderdiği ya da memenin tadını ve görüntüsünü değiştirerek tiksindirmeye çocuğu memeden ayırmak için uygulamalar

yaptığı görülmektedir (7,9). Niğde ilinde yapılan bir çalışmada annelerin bebeklerini süttten ayırmak için memesine yün, tavuk tüyü veya saç yaptırdıkları, kara sürdüğü, memenin başını tuzla acı bibere bulaştırdıkları ve çocuğa memenin kaka olduğunu söyledikleri belirlenmiştir (22). Dinç ve ark. (1) tarafından Çanakkale'de yapılan bir çalışmada annelerin bebeklerini anne sütünden ayırırken; çocuklara biberonla ek besin vermek, su ve meyve suyuyla oyalamak, meme ucuna saç koymak, memeye salça sürmek, kara sürmek, memeye biber sürmek, memeyi koli bandı ile bantlamak, memeye ruj sürmek, vazelin sürmek, süpürge sapı koymak, bal/tuz sürmek, kahve telvesi sürmek, memeyi nane ile sarmak ve bebeği ayrı eve göndermek gibi geleneksel yöntemler uyguladıkları tespit edilmiştir (1). Gürarslan Baş ve ark. (12) tarafından Doğu Anadolu Bölgesi'nde yapılan çalışmada annelerin acı tat versin diye memeye domates salçası, acı biber, aloe vera veya tuz sürdükleri, bebeği memeden uzaklaştırmak için memeye saç, pamuk ve bandaj uyguladıkları, memenin görünümünü değiştirmek için meme üzerine ruj, oje, kil, is sürdükleri ve bebeği oyalamak için de emzik veya biberon kullandıkları belirlenmiştir (12). Dünya'da ve ülkemizde uygulanan geleneksel yöntemlerin araştırma bulgularımızla benzer olduğu, annelerin bebeklerini anne sütünden ayırırken geleneksel yöntemler kullandıkları görülmüştür. Uygulanan geleneksel yöntemlerin hem Dünya'da hem de ülkemizde yöresel farklılıklar nedeniyle değiştiği göze çarpmaktadır. Araştırmamızda kullanılan yöntemlerden özellikle çocuğu anneden ayırıp başka yere gönderme, zevk alarak emdiği memenin tadının değiştirilmesi ve memenin görüntüsünün korkunç hale getirilmesi için yapılan uygulamaların çocukların ruh sağlığında olumsuz etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir.

Araştırmada annelerin yaşı, çocuk sayısı, eğitim durumu, aile yapısı, yaşadığı yer ve gelir düzeyinin geleneksel yöntem kullanmalarını etkilemediği ve annelerin çalışma durumunun ise geleneksel yöntem kullanmalarını etkilediği belirlenmiştir. Çalışan annelerin daha çok geleneksel yöntem kullandığı bulunmuştur. Agboado ve ark. (23) annelerin sosyo-demografik özelliklerinin bebeklerini süttten kesme uygulamalarını etkilemediğini, Abu Hamad ve Sammour (11) yaşanan yerin, süttten kesmede kullanılan geleneksel yöntemleri etkilediğini (11), Ong ve ark. (24) çalışan kadınlar için bebek bakımı ve emzirme sürecinin önemli bir sorun oluşturduğunu ve Daniel (25), annenin ev dışında çalışması ile emzirme süresi arasında ilişki olduğunu ifade etmiştir. Yorgancı Sökücü ve Aslan (26) ise, çalışan annelerin bebeklerini çalışmayan annelere göre daha az sıklıkla emzirdiğini ve çalışan annelerin çoğunun bebeklerini daha çok akşam saatlerinde emzirdiğini belirtmiştir. Araştırmamızda çalışan annelerin gün boyunca işte olmaları, akşam saatlerinde bebeklerin emme isteklerinin artması ve annelerin yeterince bebelere ayıracak zamanlarının olmaması nedeniyle annelerin süttten ayırmada zorlandıkları ve daha çok geleneksel yöntemlere başvurdukları düşünülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırma sonuçlarının genellenebilirliği açısından çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Birincisi; araştırmanın verileri haftada üç gün (Pazartesi, Çarşamba, Cuma) toplandığı için veri kaybı olabileceği dikkate alınmalıdır. İkincisi; çalışmanın 2-5 yaş arası çocuğa sahip olan anneler üzerinde yapılmış olması ve geçmişe yönelik sorgulama yapıldığı için hafıza faktörü nedeniyle uygulanan geleneksel yöntemler unutulmuş olabilir. Üçüncüsü ise; araştırmanın Karadeniz Bölgesi'nde bir il merkezinde yapılmış olması ve kültürel uygulamaların yöreden yöreye değişiklik göstermesi nedeniyle sonuçların bu il/bölge için geçerli olduğu söylenebilir.

Sonuç

Araştırmada iki yaşına kadar çocuğunu emziren annelerin çoğunun bebeğini anne sütünden ayırırken zorlandığı ve annelerin bir kısmının bebeğini anne sütünden ayırırken geleneksel yöntem (bebeğe yalancı meme ve biberonla ek besin verme, memeye çamur, salça, biber, bal/tuz, sabır taşı, sirke, limon, vazelin, ruj, diş macunu ve kara sürme, memeye saç koyma, memeyi nane ile sarma, memeyi siyah bant ile bantlama, bebeği başka yere gönderme) kullandığı belirlenmiştir. Geleneksel yöntem kullanan annelerin çoğunun yöntemi uygularken zorlandığı ve bununla birlikte kullanılan yöntemin işe yaradığını düşündüğü tespit edilmiştir. Geleneksel yöntem kullanan anneler, bebeklerinin kullanılan yöntemle ağlama, korkma ve içine kapanma şeklinde tepkiler verdiğini ifade etmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda; hemşireler tarafından annelere anne sütü ile ilgili verilen eğitim ve danışmanlık hizmetlerinde, eğitimin bir parçası olarak bebekleri süttten kesme konusunun ele alınması, emziren annelerin bebeklerini süttten kesme süreci konusunda farkındalıklarının artırılması ve annelerin özellikle bebeğin ruh sağlığını olumsuz etkileyebilecek yöntemler konusunda bilgilendirilmesi önerilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Ordu İli Kamu Hastaneler Birliğinden yazılı izin alınarak uygulanmıştır. Etik Kurul Onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Annelerden sözel onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.G.U., A.Ş., D.A., E.K., Dizayn: H.G.U., A.Ş., Veri Toplama veya İşleme: A.Ş., D.A., E.K., Analiz veya Yorumlama: H.G.U., Literatür Arama: H.G.U., D.A., E.K., Yazan: H.G.U., E.K.,

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Dinç A, Dombaz İ, Dinç D. 6-18 ay arası bebeği olan annelerin emzirme ve anne sütüne ilişkin geleneksel uygulamaları. *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2015;4:125-130.
2. World Health Organization. Global data bank on infant and young child feeding, p.3-37, Geneva. 2009.
3. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Ankara, Türkiye. 2013.
4. Unicef. Breastfeeding. https://www.unicef.org/nutrition/index_24824.html. Erişim:10.07.2018.
5. Olcay Kademoğlu, S. Bebek gelişimi: Bebeğimi ne zaman ve nasıl süttten kesmeliyim? <http://www.istanbulparentingclass.com/makaleler/bebegimi-ne-zaman-ve-nasil-suttten-kesmeliyim.html>. Erişim:11.07.2018
6. World Health Organization. Gaza Strip Initial Health Needs Assessment. World Health Organization, Geneva. 2009.
7. Sinem O. Bebek Gelişimi: Bebeğimi ne zaman ve nasıl süttten kesmeliyim? <http://www.istanbulparentingclass.com/makaleler.php?id=29>. Erişim: 16.07.2018.
8. Canadian Paediatric Society. Weaning your child from breastfeeding. *Paediatr Child Health*. 2004;9:254-255.
9. Tanrıkulu PÇ. 6-24 Ay Arası Bebeği Olan Annelerin Emzirmeye İlişkin Bilgi Düzeylerinin, Emzirme Sürelerinin ve Bunları Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2011.
10. Aykut M. Bebek beslenmesi ve anne sütü, içinde: *Halk Sağlığı Genel Bilgiler*, Öztürk Y, Günay O (ed.), Erciyes Üniversitesi Yayınları, Kayseri, 2011:1319-1348.
11. Abu Hamad BA, Sammour HK. Weaning practices of mothers attending United Nations Relief and Works Agency health centres in the Gaza Governorates. *JAN* 2013;69:773-781.
12. Gürarslan Baş N, Karatay G, Arıkan D. Weaning practices of mothers in eastern Turkey. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94:498-503.
13. Al-Sagarat AY, Al-Kharabsheh A. Traditional practices adopted by Jordanian mothers when caring for their infants in rural areas. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2017;14:1-9.
14. Bohler E, Ingstad B. The struggle of weaning: factors determining breastfeeding duration in East Bhutan. *Soc Sci Med*. 1996;43:1805-1815.
15. Khan ME. Breastfeeding and weaning practices in India. *Asia Pac Popul J*. 1990;5:71-88.
16. Özyazıcıoğlu N, Öncel S. Kültürlerarası Hemşirelik. İçinde: Seviğ Ü, Tanrıverdi G, editörler. *Çocuk Bakımında Kültürel (Geleneksel) Yaklaşımlar*. 1.Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 2012:207-211.
17. Dandekar RH, Shafee M, Kumar R. Breastfeeding and weaning practices among literate mothers A community based study in rural area of Perambalur taluk, Tamil Nadu. *The Health Agenda*. 2014;2:15-21.
18. American Academy of Pediatrics. *Pediatric Nutrition Handbook*. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL. 2009.
19. Radwan H. Patterns and determinants of breastfeeding and complementary feeding practices of Emirati mothers in the United Arab Emirates. *BMC Public Health*. 2013;13:171.
20. Piwoz EG, Huffman SL, Lusk D, et al. Issues, risks, and challenges of early breast feeding cessation to reduce postnatal transmission of HIV in Africa 2001. Washington, DC: Academy for Educational Development, 2001.
21. Khan A, Radha R. Breast feeding and weaning practices of mothers in a rural area - A cross-sectional study. *Int J Med Sci Public Health*. 2013;2:857-861.
22. Beyhan Aİ. Kemerhisar-Bahçeli'de inançlar, yerel adlar, takma adlar ve sağıltmacılık, Türk halk kültüründen derlemeler. Ankara, Kültür Bakanlığı:1625, Halk Kültürü Araştırma ve Geliştirme Genel Müdürlüğü Yayınları:209, Süreli Yayınlar Dizisi. 1995;29:41-74.
23. Agboado G, Michel E, Jackson E, et al. Factors associated with breastfeeding cessation in nursing mothers in a peer support programme in Eastern Lancashire. *BMC Pediatrics* 2010;10:2-10.
24. Ong G, Yap M, Li FL, et al. Impact of working status on breastfeeding in Singapore. Evidence from the National Breastfeeding Survey 2001. *Eur J Public Health*. 2005;15:424-430.
25. Daniel W. Weaning, complementary feeding and maternal decision making in a rural east African pastoral population. *J Hum Lact*. 2001;17:233-244.
26. Yorgancı Sökücü F, Aslan E. Kadının çalışma durumunun emzirmeye etkisi. *İ.Ü.F.N. Hem. Derg*. 2012;20:62-68.

DOI: 10.4274/atfm.92485

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):224-227

Hepatobiliyer Cerrahi Sonrası Biliyer Kaçakta Endoskopik Tedavi Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Retrospective Evaluation of Endoscopic Treatment Outcomes in Biliary Leak After Hepatobiliary Surgery: Single Center Experience

© Fatih Karaahmet, © Murat Kekilli

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Safra yolu yaralanmaları sonrası oluşan biliyer kaçak, hepatobiliyer cerrahinin ciddi bir komplikasyonu olup morbidite ve uzamış yatışa yol açabilir. Endoskopik tedavi biliyer kaçak için etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır. Ancak en uygun endoskopik müdahale hala tartışmalı olup hastaların uzun süreli takibi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı, hepatobiliyer cerrahi sonrası oluşan postoperatif biliyer kaçakta endoskopik tedavi yöntemlerini, kullanılan biliyer drenaj araçlarını ve sürelerini belirlemek ve tedavi sonuçlarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografinin (ERKP) Ünitesi'nde, Ocak 2016 ile Ocak 2017 tarihleri arasında yapılan ERKP işlemleri geriye yönelik tarandı. Hastaların demografik verileri, endoskopik tedavi yöntemi (sadece sfinkterotomi, sadece stent takılması, sfinkterotomi+stent takılması gibi), biliyer stent implantasyonları, kaç kez ERKP yapıldığı, kaçığın düzelleme süresi ve ERKP işlemi ile ilişkili komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: ERKP uygulanan toplam 1037 hasta retrospektif olarak tarandı. Çalışmanın kriterlerini karşılayan 22 safra kaçağı hastası saptandı. Kolesistektomi ile ilişkili safra kaçağı olan 20 hastada kaçığın ERCP prosedürü+biliyer stent sonrası 6. hafta kapandığı saptandı. Kist hidatik operasyonuna sekonder safra kaçağı gelişen her 2 hastadan birinde, 6 hafta sonra hala kaçak devam etti. Bu nedenle, 3 ay aralar ile iki ERCP prosedürü ile hastaların biliyer sistemine plastik stentler yerleştirildi ve safra sızıntısı 30 hafta devam etti. Diğer hastada biliyer kaçak ERKP işleminin 6. haftasında devam etmesi üzerine ise 3 ay aralar ile 3 ERKP+ plastik stentleme sonrası (42. haftada) kapandığı saptandı.

Sonuç: Çalışmamız hepatobiliyer cerrahi sonrası biliyer kaçak olan hastaların tedavisinde endoskopik tedavinin etkinliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Biliyer Kaçak, Tedavi, ERKP

Abstract

Introduction: Biliary leak, after the hepatobiliary tract injuries, is a serious complication and can lead to morbidity and prolonged hospitalization. Endoscopic management has proved to be an effective treatment for the biliary leak. However, the most appropriate endoscopic intervention is still controversial and the long-term follow-up data of patients are limited. The aim of this study is to identify the efficacy of endoscopic treatment methods, to determine the biliary drainage devices and their duration period and to investigate the outcome of treatment in patients with biliary leak after hepatobiliary surgery.

Materials and Methods: The Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) procedures were held in Gastroenterology Endoscopy Unit between January 2016 and January 2017 and retrospectively evaluated. Patients were compared with the demographic characteristics, endoscopic treatment method (only sphincterotomy, stent insertion only, sphincterotomy+ stent insertion), biliary stent implantations, how many times ERCP was done, the time of healing bile leak and ERCP related complication.

Results: A total of 1037 consecutive patients who underwent ERCP were scanned retrospective. 22 patients with bile leak fulfilled the criteria of study. In 20 patients with bile leakage associated with cholecystectomy, the leak was closed at the 6th week after ERCP procedure + biliary stent. In one of every 2 patients who developed biliary leakage secondary to cyst hydatid operation, the leakage was still persisted 6 weeks later. Therefore, plastic stents were inserted into the biliary system of those patients with two ERCP procedures by the three month intervals and bile leak continued

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fatih Karaahmet

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 545 288 1066 E-posta: fatih_ars@yahoo.com.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9846-5804

Geliş Tarihi/Received: 06.09.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 19.12.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



for 30 weeks. In the other patient, since the biliary leakage was still persisted in the 6th week, after to ERCP procedure, 3 more plastic stent insertions + ERCPs with 3 months intervals were done (42 weeks) and the leak was closed.

Conclusion: Our study demonstrates the efficacy of endoscopic treatment in bile leak patients after hepatobiliary surgery.

Key Words: Bile Leak, Treatment, ERCP

Giriş

Safra yolu yaralanmaları sonrası oluşan biliyer kaçak, hepatobiliyer cerrahinin ciddi bir komplikasyonu olup morbidite ve uzamış yatışa yol açabilir (1). Safra kanalı yaralanması için risk faktörlerini belirleyen kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. En sık nedenleri laparoskopik ve açık kolesistektomi olup, bunların yanında karaciğer kist hidatiği ve operasyonları, hepatic lobektomi, koledok eksplorasyonu, karaciğer transplantasyonu, biliyer malignite cerrahisi ile ilişkili operasyonlar, abdominal travma ve kolelityazis bulunmaktadır (2,3). Açık kolesistektomi sırasında biliyer kaçak oranı kesin olarak bilinmemekle birlikte, büyük serilerde %0,3 daha az oranda saptanmıştır. Laparoskopik kolesistektomide, özellikle acil alınan olgularında, safra yolu anatomisinin sınırlı vizüalizasyonu nedeniyle yaralanmalara ve biliyer kaçak oranının daha yüksek olmasına neden olabilmektedir (4). Laparoskopik kolesistektomiyi takiben dört kat artmış biliyer kaçak insidansı gösterilmiş, safra kaçağı görülme oranı %0,4-0,6 olarak saptandığı belirtilmiştir (5,6).

Safra kaçağı yönetiminde endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografinin (ERKP) rolü kesin olarak bilinmektedir. Safra kaçağı endoskopik tedavisinde, biliyer sfinkterotomi ile birlikte biliyer stent yerleştirilmesi ve nazobiliyer tüp uygulamasını içermektedir. Tüm bu yöntemlerin, daha ileri cerrahi müdahale ihtiyacı kalmadan biliyer kaçak için etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır (7,8). Ancak, endoskopik sfinkterotomi yanında nazobiliyer tüp drenajı veya endoskopik biliyer stentleme ile tercih edilen stent tipi (kısa veya uzun stent; daha büyük veya daha küçük çap) arasındaki seçim hala tartışma konusudur. Bu nedenle, en uygun endoskopik müdahale hala tartışmalı olup hastaların uzun süreli takibi ile ilgili veriler kısıtlıdır.

Bu çalışmanın amacı, hepatobiliyer cerrahi sonrası oluşan postoperatif biliyer kaçakta endoskopik tedavi yöntemlerini, kullanılan biliyer drenaj araçlarını ve sürelerini belirlemek ve tedavi sonuçlarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ERKP Ünitesi'nde, Ocak 2016 ile Ocak 2017 tarihleri arasında yapılan ERKP işlemleri geriye yönelik tarandı. Hastanemiz, ileri ERKP merkezi olup yılda yaklaşık 1000 ERKP işlemi gerçekleştirmektedir. ERKP işlemleri, uzman anestezi uzman tarafından uygulanan sedasyon (propofol infüzyonu) altında gerçekleştirilmekte olup ERKP işlemi iki uzman gastroenterolog tarafından yapılmaktadır.

Yaş sınırı gözetmeksizin hepatobiliyer cerrahi sonrası biliyer kaçak oluşan ve bu nedenle ERKP yapılan hastalar belirlendi. Hastaların demografik verileri, endoskopik tedavi yöntemi (sadece sfinkterotomi, sadece stent takılması, sfinkterotomi + stent takılması gibi), biliyer stent implantasyonları, kaç kez ERKP yapıldığı, kaçağın düzelme süresi ve ERKP işlemi ile ilişkili komplikasyonlar kaydedildi. Ayrıca, hastaların alanin amino transferaz, aspartat aminotransferaz, total bilirubin, direkt bilirubin, alkalen fosfataz ve gama glutamil transferaz değerleri kaydedildi. Çalışmada lokal etik komiteden etik kurul onayı alındı.

ERKP'de biliyer kaçaklar anatomik lokalizasyonlara göre sınıflandırıldı. Sistik kanal sızıntıları tip 1 olarak tanımlandı. Aksesuar safra kanalı (Luschka) sızıntıları tip 2 olarak sınıflandırıldı. Bu tip sızıntılar küçük (basit) sızıntılar olarak kabul edildi. Ortak safra kanalı sızıntıları ve ortak hepatic kanaldan sızıntılar majör (kompleks) kaçaklar olarak kabul edildi ve tip 3 olarak tanımlandı. Aberran safra kanallarından kaçaklar tip 4 olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, Windows için SPSS 18.0 paket program ile gerçekleştirildi. Normal dağılıma uygunluk testleri Kolmogorow-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan olarak, nominal değişkenler sayı ve % şeklinde gösterildi. Ayrıca, sürekli değişkenler yönünden farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile, nominal değişkenler ki-kare testi ile araştırıldı, $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bir yıl süre içinde ERKP uygulanan toplam 1037 hasta çalışma için araştırıldı. Bu hastalar içinde toplam 22 hepatobiliyer cerrahi sonrası oluşan biliyer kaçak hastası saptandı. Tüm ERKP yapılan hastalar olarak ele alındığında, biliyer kaçak hastaları tüm hastaların %2,12'sini oluşturmaktaydı.

Biliyer kaçak hastalarının yaş ortalaması $51,23 \pm 16,4$ yaş saptandı. Hastaların 10'u (%45,5) erkek idi. Biliyer kaçak etiyojisi olarak değerlendirildiğinde 20 (%90,91) hastanında kolesistektomi, 2 (%9,09) hastanın da kist hidatik cerrahisi geçirdiği saptandı. Hastaların ortalama direkt bilirubin değerleri $3,9 \pm 2,8$ mg/dL olup biliyer kaçak hastalarının demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Biliyer kaçak yeri olarak 19 (%86,3) hastada cerrahi dren yerinden sızdırma, 2 (%9,09) hastada T-tüp etrafı ve 1 (%4,61) hastada intra abdominal sızıntı olarak saptandı. Kolanjiyografik bulgular olarak 18 (%81,81) hastada basit safra kaçağı, 4 (%18,19) hastada kompleks safra sızıntısı belirlendi. Kompleks safra kaçağının büyük bölümünü (%75) kolelitiazise sekonder sızıntı oluşturuyordu. Biliyer kaçak hastalarının cerrahi kaçak yeri ve ERKP bulguları Tablo 2'de sunulmuştur.

Hastaların ERKP'de ortalama koledok çapı 9,61 mm olarak bulunmuştur. Tüm hastalara sfinkterotomi ve biliyer stent uygulanmış olup, ERKP işlemi sonrası sadece 1 (%4,54) hastada post-ERKP pankreatit gözlemlendi. Post-ERKP kanama, kolanjit ve perforasyon komplikasyonu hiçbir hastada görülmedi. Takip süresince hiçbir hasta kaybedilmedi.

Tablo 1: Biliyer kaçak hastalarının demografisi ve laboratuvar değerleri

ERKP yapılan hastaların parametreleri	(Toplam=22 hasta)
Yaş [†]	51,23±16,4
Cinsiyet [‡]	
Kadın	12 (54,5)
Erkek	10 (45,5)
Biliyer kaçak nedeni [‡]	
Kolesistektomi	20 (90,91)
Laparoskopi	14 (70)
Açık	6 (30)
Kist hidatik cerrahisi	2 (9,09)
Laboratuvar	
ALT (U/L)	96±139
AST (U/L)	47±19
Total bilirubin (mg/dL)	6,1±4,8
Direkt bilirubin (mg/dL)	3,9±2,8
ALP (U/L)	425±184
GGT (U/L)	121±117

[†]Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir, [‡]Değerler yüzde olarak verilmiştir, ERKP: Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi
ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALP: Alkalın Fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz

Tablo 2: Biliyer kaçak hastalarının cerrahi kaçak yeri ve endoskopik retrograd kolanjiyo pankreato grafi bulguları

ERKP yapılan hastaların parametreleri	(Toplam=22 hasta)
Biliyer kaçak yeri	
Cerrahi Dren	19 (86,3)
T-tube etrafı	2 (9,09)
İntraabdominal sızıntı	1 (4,61)
Kolanjiyografik bulgular	
Basit safra kaçağı	18 (81,81)
Kompleks safra sızıntı	4 (18,19)
Taşlı taş sızıntısı	3 (75)
Striktür ile safra kaçağı	1 (25)

ERKP: Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi

Hastaların 20'sinde (kolesistektomili hastalar) ERKP ile konulan plastik stent 6 hafta sonra ERKP ile tekrar çekilerek biliyer sistem kaçak açısından kontrol edildi ve hastalardaki kaçağın kapandığı izlendi. Kist hidatik operasyonuna sekonder biliyer kaçak gelişen 2 hastanın birinde, ERKP işleminin 6. haftasında biliyer kaçak devam etmesi üzerine hastaya ERKP ile tekrar biliyer plastik stentleme yapıldı ve toplam 30. haftada biliyer kaçak kapandığı gözlemlendi. Diğer kist hidatik operasyonuna sekonder biliyer kaçak gelişen hastada ise biliyer kaçak ERKP işleminin 42. haftasında kapandığı gözlemlendi. Biliyer kaçak için hiçbir hastaya ERKP ile nazobiliyer dren takılmadı.

Tartışma

Safra yolu yaralanmaları, günümüzde erken tanı ve tedavisinde güçlüklerle karşılaşılan, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilen klinik bir durumdur. İyatrojenik safra yolu yaralanmalarının en önemli sebebi laparoskopik kolesistektomilerdir (9). Çalışmamızda biliyer kaçak gelişen hastaların %70'ini laparoskopik kolesistektomi olan hastalar oluşturmaktadır olup saptanan veriler literatür ile uyumlu bulunmuştur. Safra kesesi lokalizasyon anomalisi, obezite, teknolojik yetersizliğe bağlı kötü görüntüleme, operasyon alanındaki kanama gibi lokal faktörler yanında kolesistit, kolanjit, koledokolitiazis ve bilier pankreatit gibi durumların varlığı cerrahi işlem sırasında safra yolu yaralanma oranlarını arttırmaktadır (6).

Çalışmamızda bir yıl süre ile tüm ERKP yapılan hastalar olarak ele alındığında, biliyer kaçak hastaları tüm hastaların %2,12'sini oluşturmaktadır. Büyük serilerde cerrahi sonrası biliyer kaçak oranı %0,3 daha az oranda saptandığı göz önüne alındığında biliyer kaçak nedeniyle ERKP yapılan hasta oranlarımız literatürdeki verileri desteklemektedir.

Safra kaçağı en sık sistik kanalda ve takiben intrahepatik kanalda görülmektedir. Basit safra kaçağı çalışmamızdaki hastaların %81,8'ini oluşturmaktadır. Buna ek olarak biliyer kaçak hastalarında karaciğer fonksiyon testleri yüksek bulunmuştur. Özellikle direkt bilirubin yüksekliğinin erken dönemde biliyer boşalmada yetersizlik olduğu ve basınç artışı ile cerrahi alandan kaçak geliştirebileceği konusunda yön gösterici değeri olduğu kanısındayız.

Biliyer cerrahi sonrası biliyer kanal yaralanmalarının birinci basamak tedavisini endoskopik tedavi prosedürleri oluşturmaktadır. Bu tedavilerdeki ana amaç endoskopik sfinkterotomi sonrası transpapiller basıncı azaltmaya yönelik olup, safranin azalmış direnç yolundan geçmesine izin verilerek intestinal lümenine doğru kolay bir akım yönü oluşturmaktır. Bunun sonucunda biliyer kaçak kendiliğinden kapanmasını sağlamaktır (10,11).

Çalışmamızda endoskopik tedavide sfinkterotomi ve plastik stent, biliyer cerrahi sonrası safra kaçağı oluşmuş hastaların tamamına uygulandı. Hasta grubumuzda safra kaçaklarının kapatılması, hastaların tamamında endoskopik tedavi ile sağlanmış olup elde ettiğimiz veriler biliyer sızıntısı olan hastaların tedavisinde endoskopik tedavinin etkinliğini açıkça göstermiştir.

Endoskopik tedavi, postoperatif safra kaçağı tanısı ve kesin tedavisi için standart yöntem olmasına rağmen optimal endoskopik müdahale konusundaki fikir birliği yoktur. Ayrıca literatürde tedavide kullanılacak stentin sayı, çap, şekil, tip ve uzunluğu konusunda kanıt düzeyinde veri yoktur. Literatürde ayrıca endoskopik tedavi başarısı %78 ile %94 arasında değişmekte olup hasta sayımızın sınırlı olması göz önüne alındığında tedavideki başarımız literatür ile uyumludur (12-14).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi tek merkezli, retrospektif bir çalışma olup hasta sayısı az idi. İkincisi ise çalışmanın tek merkezli, Ankara ilinde, yapılmış olmasıdır. Ayrıca hastaların yatış süreleri, komorbid durumları, kilo gibi verileri ve radyolojik görüntüleme bulguları değerlendirilmemiştir. Fakat bu kısıtlamalar homojenik eksikliğe neden olmuş olup sonuçları etkilememiştir.

Biliyer kaçakta ERKP işlemi güvenli ve doğrudan tedavi edici üstünlüğü çalışmamızda gösterilmiştir. Özellikle kolesistektomi sonrası gelişen biliyer kaçakta, ERKP ile biliyer sisteme konulan plastik stentin 6 hafta sonunda kaçağı kapattığı saptanmıştır. Ancak kist hidatik cerrahisi sonrası oluşan biliyer kaçağın kapanma süresi ise bir yıla kadar uzayabileceği çalışmamızda gözlenmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamız hepatobiliyer cerrahi sonrası biliyer kaçak olan hastaların tedavisinde endoskopik tedavinin etkinliğini göstermektedir. Biliyer kaçak durumunda ERCP ilk tedavi seçeneği olmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Lokal Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (0673/karar no: 5653).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.K., M.K., Konsept: F.K., M.K., Dizayn: F.K., M.K., Veri Toplama veya İşleme: F.K., M.K., Analiz veya Yorumlama: F.K., M.K., Literatür Arama: F.K., M.K., Yazan: F.K., M.K.,

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Ahmad F, Saunders RN, Lloyd GM, et al. An algorithm for the management of bile leak following laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89:51-56.
- Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg.* 1995;180:101-125.
- Brugge WR, Rosenberg DJ, Alavi A. Diagnosis of postoperative bile leaks. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:2178-2183.
- Karvonen J, Gullichsen R, Laine S, et al. Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: primary and long-term results from a single institution. *Surg Endosc.* 2007;21:1069-1073.
- Kiviluoto T, Sirén J, Luukkonen P, et al. Randomised trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. *Lancet.* 1998;351:321-325.
- Brody A, Matter I, Sabo E, et al. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: can the need for conversion and the probability of complications be predicted? A prospective study. *Surg Endosc.* 2000;14:755-760.
- Mehta SN, Pavone E, Barkun JS, et al. A review of the management of post-cholecystectomy biliary leaks during the laparoscopic era. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1262-1267.
- Carr-Locke AD. 'Biliary stenting alone versus biliary stenting plus sphincterotomy for the treatment of post-laparoscopic cholecystectomy bile leaks' *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:1053-1055.
- Chinnery GE, Krige JE, Bornman PC, et al. Endoscopic management of bile leaks after laparoscopic cholecystectomy. *S Afr J Surg.* 2013;51:116-121.
- Mavrogiannis C, Liatsos C, Papanikolaou IS, et al. Biliary stenting alone versus biliary stenting plus sphincterotomy for the treatment of post-laparoscopic cholecystectomy biliary leaks: a prospective randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:405-409.
- Pioche M, Ponchon T. Management of bile duct leaks. *J Visc Surg.* 2013;150:33-38.
- Cuschieri A, Croce E, Fag-Gioni A. EAES ductal stone study: preliminary finding of multicenter prospective randomized trial comparing two-stage versus single stage management. *Surg Endosc.* 1996;10:1130-1135.
- Walden D, Raijman I, Fuchs S. Long term follow-up of endoscopic stenting (ES) for benign post-operative bile duct strictures (BPBDS). *Gastrointest Endosc.* 1993;39:335.
- Davids PH, Tanka AK, Rauws EA, et al. Benign biliary strictures. Surgery or endoscopy? *Ann Surg.* 1993;217:237-243.

DOI: 10.4274/atfm.20982

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):228-233

Geriatric Hastalarda Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisinin Etkinlik ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi

Assessment of Effectiveness and Safety of Upper Gastrointestinal System Endoscopy in Geriatric Patients

© Evrim Kahramanoğlu Aksoy¹, © Muhammet Yener Akpınar¹, © Ferdane Pirinççi Sapmaz¹, © Zeynep Göktaş², © Metin Uzman¹, © Yaşar Nazlıgöl¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi diğer hastalarda olduğu gibi geriatric hastalarda da önemli bir tanıl ve terapötik araçtır. Biz bu çalışmada geriatric hastalarımızda yapılan üst GİS endoskopi işlemlerinin endikasyonlarını, endoskopide tanı alan lezyonların sıklığını ve bu yaş grubunun mide patolojilerinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi'nde 1 Ocak 2017-1 Ocak 2018 tarihleri arasında üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 65 yaş ve üzeri hastalar retrospektif olarak dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar yaşlarına göre iki gruba ayrıldı: 65-80 yaş arası grup 1 ve 80 yaş üzeri grup 2.

Bulgular: Çalışmaya toplam 1154 hasta (yaş ortalaması: 74,2±6,38, erkek/kadın: 44,7/55,3) alındı. Bu hastaların 1018 tanesinden endoskopi esnasında biyopsi ve/veya doku örnekleme yapıldı. En sık endoskopi endikasyonu dispepsi (%86,3) idi. Gastrit (%81,5) ve alt özofagus sfinkter (AÖS) gevşekliği (%34) en sık izlenen endoskopik bulgularken mide kanseri %1,4, peptik ülser %1,1 sıklıkta izlendi. Hastalarımızda *H. pylori* sıklığı %41,7'di. Endoskopi endikasyonları, endoskopik bulgular ve *H. pylori* varlığı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Hastalarımızın hiçbirinde tanıl ve terapötik üst GİS endoskopisine bağlı olarak komplikasyon ve mortalite izlenmedi.

Sonuç: Geriatric hastalarda üst GİS endoskopisi, hastalar çok ileri yaş olsalar dahi tanıl ve terapötik amaçla güvenli bir şekilde kullanılabilir. Yaş tek başına endoskopi işlemine karar vermede yönlendirici olmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Endoskopi, Geriatric Hasta, Peptik Ülser

Abstract

Objectives: Upper gastrointestinal system (GIS) endoscopy is an important diagnostic and therapeutic tool in geriatric patients, similarly to other age groups. Here we aimed to present the indications, endoscopic and pathologic findings and also endoscopy related complications of upper endoscopic procedures in our geriatric population.

Materials and Methods: This study was designed as a retrospective study. Patients over 65 years old who had either diagnostic and/or therapeutic upper gastrointestinal system endoscopy between 1 January 2017-1 January 2018 in Keçiören Training and Research Hospital were enrolled into the study. Based on their age, patients were divided into two subgroups: group 1: patients aged between 65-80 years old and group 2: patients aged over 80 years old.

Results: Overall 1154 patients (median age 74.2±6.38, male/female: 44.7/55.3) were enrolled into the study. Tissue biopsy was performed in 1018 patients. The most frequent upper GIS endoscopy indication was dyspepsia (86.3%). Gastritis (81.5%) and lower esophageal sphincter (LES) relaxation (34%) were the most frequent endoscopic findings. Nevertheless the frequency of gastric cancer and peptic ulcer were 1.4% and 1.1%, respectively. The frequency of *H. pylori* in our patients was 41.7%. Between two groups, endoscopy indications, endoscopic findings and frequency of *H. pylori* were not significantly different. We did not observe any complication and upper GIS endoscopy associated mortality in our patients.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Muhammet Yener Akpınar,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 356 90 00 E-posta: muhammet.yener@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0903-4664

Geliş Tarihi/Received: 16.07.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 19.12.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: Upper GIS endoscopy can be perform in terms of diagnostic or therapeutic with safely in geriatric patients even if patient is extremely elder. Age, alone must not a router to decide upper GIS endoscopy in geriatric patient.

Key Words: Endoscopy, Geriatric Patient, Peptic Ulcer

Giriş

Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de kanser tarama programlarının yaygınlaşması, erken tanı imkanlarının artması ve tedavilerdeki ilerlemelere bağlı olarak yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranı gittikçe artmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre yaşlı nüfus (65 ve daha yukarı yaş) 2013 yılında 5 milyon 891 bin 694 kişi iken son beş yılda %17 artarak 2017 yılında 6 milyon 895 bin 385 kişi oldu. Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı ise 2013 yılında %7,7 iken, 2017 yılında %8,5'e yükseldi. Yaşlı nüfusun %44'ünü erkek nüfus, %56'sını kadın nüfus oluşturdu. Yaşlı nüfusun artmasıyla beraber kronik hastalıkların görülme sıklığı da ülkemizde artmıştır. Peptik ülser ve mide kanseri gibi farklı gastroduodenal hastalıkların görülme sıklığı da yaşla beraber artış gösterir (1,2). Ayrıca yaşla beraber kullanımı artan non-steroid anti-enflamatuvar ilaçların (NSAİ) ve antikoagülan tedavilerin de mide-duodenum üzerindeki olumsuz etkileri iyi bilinir ve yaşlı popülasyonun önemli bir kısmı bu ilaçlara bağlı oluşan yan etkilerden dolayı hastanelere başvurur (3). Tüm bu nedenler geriatrik popülasyonda üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisini daha yaygın düşünülür ve kullanılabilir hale getirmiştir. Bunlara ilave olarak ileri yaşın dispeptik şikayetlerle başvuran hastalarda alarm semptomu olarak kabul edilmesi de üst GİS endoskopi işleminin geriatrik hastalarda daha sık uygulanmasına yol açmıştır.

Literatürde, geriatrik hastalarda üst GİS endoskopisinin güvenilirliği ve etkinliğini araştıran çalışmaların sıklıkla yurt dışında yapıldığı görülür; ülkemizde bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar ise sınırlıdır (4,5). Biz bu çalışmada üçüncü basamak bir hastanenin gastroenteroloji ünitesinde yapılan üst GİS endoskopi işlemlerinin endikasyonlarını, endoskopide tanı alan lezyonların sıklığını ve bu yaş grubunun mide patolojilerinin değerlendirilmesini amaçladık. Ayrıca yaşlı popülasyonda üst GİS endoskopisinin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesini de hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Dizayını ve Hasta Popülasyonu

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesinde 1 Ocak 2017-1 Ocak 2018 tarihleri arasında 65 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi ve hastaların bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya daha önceden üst GİS endoskopisi yapılmış olan hastalar alınmadı. Çalışmaya alınan hastalar yaşlarına göre iki gruba ayrıldı: Grup 1'deki hastalar

65-80 yaşları arasındayken grup 2'de yer alan hastalar 80 yaş üzeriydi. Çalışmaya alınan hastaların verilerine hasta dosyaları ve hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı.

Endoskopik İşlem

Hastalara üst GİS endoskopisi endikasyonu, dört farklı gastroenterolog tarafından hastaların semptomları ve laboratuvar bulgularının beraber değerlendirilmesiyle konuldu. İşlem öncesinde hastaların çoğuna topikal farenks anestezisi yapılırken bazı hastalara ise intravenöz propofol ve midazolam ile yapılan genel anestezi altında işlem yapıldı. Endoskopide her hastadan; biri antrum ve bir tanesi korpus olmak üzere iki adet biyopsi alındı. Bu biyopsilere ilave olarak endoskopi esnasında görülen lezyonlardan da ayrıca biyopsiler alındı. Hastalarda görülen mide polipleri boyutlarına göre iki temel gruba ayrıldı; 1 cm'den küçük olan polipler ve 1 cm'den daha büyük olan polipler. Hastaların gastrik polipleri boyutlarına göre iki temel polipektomi yöntemi ile alındı. Bir cm'den küçük olan mide poliplerinde biyopsi forsepsi ile polipektomi yapılırken özellikle 1 cm ve üzeri poliplerde snare polipektomi uygulandı. Gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran hastalara kanama ülser kanaması ise, ilk önce kanayan lezyon etrafına 1/10,000 dilüe adrenalin yapılmış olup daha sonra da endoskopik klips uygulaması yapılmıştır. Varis kanaması tespit edilen hastalarda ise endoskopik bant ligasyonu yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılacaktır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ölçülen niceliksel verilerden normal dağılım gösterenler student t-testi ile, normal dağılım göstermeyenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılacaktır. Parametreler arası ilişkinin belirlenmesinde parametrik olanlarda Pearson, nonparametrik olanlarda Spearman korelasyon analizi kullanılacaktır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilecektir.

Bulgular

Çalışmaya toplam 1154 hasta alındı. Bu hastaların 1018 tanesinden endoskopi esnasında biyopsi ve/veya doku örnekleme yapıldı. Hastaların yaş ortalaması $74,2 \pm 6,38$ olup, çalışma popülasyonunun %44,7'sini erkekler, %55,3 kadarını da kadınlar oluşturmaktaydı (Tablo 1). Hastaların endoskopi endikasyonlarına bakıldığı zaman en sık görülen endikasyon 1002 hasta (%86,3) ile dispepsi oluşturmaktaydı. İkinci sıklıkta

görülen endikasyon GİS kanama olup 56 hastaya (%4,9) bu şikayetten dolayı endoskopi yapılmıştı. Gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran hastaların hepsine medikal ve endoskopik tedavi beraber yapılmış olup hasta ülser kanaması ise proton pompa inhibitörü intravenöz infüzyonuyla beraber endoskopik kombine tedavi (adrenalin enjeksiyonu ve klips uygulaması) yapılmışken varis kanaması ise somatostatin infüzyonu ve endoskopik band ligasyonu uygulanmıştır. Bu endikasyonları sıklık sırasına göre 48 hastada anemi (%4,2), 25 hastada reflü ilişkili şikayetler (%2,2), 15 hastada disfaji (%1,3) ve 8 hastada pozitron emiston bilgisayarlı tomografide (PET-BT) üst GİS tutulumu izledi (Tablo 2). Üst GİS endoskopi endikasyonları yaş ile istatistiksel anlamlı bir farklılık göstermedi.

Tablo 1: Hastaların yaş ve cinsiyet ortalamaları

	Grup 1 (65-80 yaş) n=953	Grup 2 (>80 yaş) n=201	p	Toplam n=1154
Yaş (yıl) (Ort ± SS)	71,9±4,21	84,9±3,24	<0,05	74,2±6,38
Cinsiyet % (Erkek/ Kadın)	45,1/54,9	42,8/57,2	>0,05	44,7/55,3

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Hastaların endoskopik bulguları değişkenlik gösteriyordu ve bir hastada birden fazla bulgu izlenebildi. Antral gastrit ve pangastrit 940 hasta ile en sık izlenen endoskopik bulguydu. Alt özofagus sfinkter gevşekliği 2. en sık izlenen endoskopik bulguydu. Öncesinden farklı nedenlerle mide operasyonu geçirmiş hastaların sayısı 49 olup tüm hasta grubu içinde %4,2 sıklığa sahipti. Mide-duodenal ülser sıklığı %1,1 olarak izlendi. Ülserler çoğunlukla gastrik olup (9 hasta) duodenal ülser sadece 4 hastada izlenmiştir. Üst GİS kanserleri içinde hasta popülasyonumuzda sadece mide kanseri 17 hastada (%1,4) izlendi. Mide polipleri 56 hastada, %5,5 sıklıkta izlendi. Gruplar arasında endoskopi bulguları arasında bir farklılık izlenmedi (Tablo 3). Patolojik bulgulardan en sık rastlanan 607 hasta (%59,7) ile kronik gastritti. Kronik gastritli hastaların 25 tanesinde patolojik olarak atrofi izlendi. Patolojileri normal veya minimal inflamasyon olarak gelen hastalar grup-1'de, grup-2'ye göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla p=0,006 ve p=0,014). Diğer patolojik bulgular gruplar arasında farklılık göstermedi (Tablo 4).

Mide kanseri toplam 17 hastada görüldü. Mide kanserleri sayısal olarak grup 1'de daha fazlayken grup 2'de sadece 2 hastada izlendi. Patolojik olarak 17 hastanın 3 tanesi taşlı yüzük hücreli kanser olup bu hastaların hepsi grup 1'deydi (Tablo 4).

Tablo 2: Hastaların üst gastrointestinal sistem endoskopisi öncesinde konulan endikasyonları

Endoskopi endikasyonu	Grup 1 (65-80 yaş) n=953	Grup 2 (>80 yaş) n=201	Toplam (n=1154)	OR (GA %95)	p
Dispeptik yakınmalar	836 (%87,7)	166 (%82,6)	1002 (%86,8)	1,51 (0,99-2,28)	0,050
Disfaji	12 (%1,3)	3 (%1,5)	15 (%1,3)	0,84 (0,24-3,01)	>0,05
Anemi	40 (%4,2)	8 (%4,0)	48 (%4,2)	1,06 (0,49-2,29)	>0,05
Reflü yakınması	22 (%2,3)	3 (%1,5)	25 (%2,2)	1,56 (0,46-5,26)	>0,05
Gastrointestinal sistem kanaması	37 (%3,9)	19 (%9,5)	56 (%4,9)	0,39 (0,22-0,69)	0,001
Pozitron emisyon tomografisi	6 (%0,6)	2 (%1,0)	8 (%0,7)	0,63 (0,12-3,15)	>0,05

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

Tablo 3: Hastaların üst gastrointestinal sistem endoskopilerinde saptanan endoskopik bulgular

Endoskopi bulguları	Grup 1 (65-80 yaş)	Grup 2 (>80 yaş)	Toplam	OR (GA %95)	p
Antral gastrit	60 (%6,3)	16 (%8,0)	76 (%6,6)	0,78 (0,44-1,38)	>0,05
Pangastrit	727 (%76,3)	137 (%68,2)	864 (%74,9)	1,50 (1,08-2,09)	0,016
Ülser	9 (%0,9)	4 (%2,0)	13 (%1,1)	0,47 (0,14-1,54)	>0,05
Alt özofagus sfinkter gevşekliği	317 (%33,3)	75 (%37,3)	392 (%34,0)	0,84 (0,61-1,15)	>0,05
Opere mide	40 (%4,2)	9 (%4,5)	49 (%4,2)	0,94 (0,45-1,96)	>0,05
Reflü özofajit	2 (%0,2)	0 (0,0)	2 (%0,2)	N/A	>0,05
Candida özofajiti	9 (%0,9)	0 (0,0)	9 (%0,8)	N/A	>0,05
Polip	48 (%5,5)	8 (%5,4)	56 (%5,5)	1,28 (0,59-2,75)	>0,05
Alkalen reflü gastrit	17 (%1,8)	3 (%1,5)	20 (%1,7)	1,19 (0,35-4,13)	>0,05
Mide Ca	15 (%1,6)	2 (%1,0)	17 (%1,4)	0,42 (0,12-1,39)	>0,05
Özofagus varisleri	9 (%0,9)	2 (%1,0)	11 (%1,0)	0,95 (0,20-4,42)	>0,05
Hiatal herni	30 (%3,1)	9 (%4,5)	39 (%3,4)	0,69 (0,32-1,48)	>0,05

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

Midede polip izlenen hastaların sayısı 56 olup bu hastalar da sıklıkla 65-80 yaş grubu arasındaydı. Çalışma popülasyonunda hiperplastik polip, fundik gland polibi ve adenomatöz polip olmak üzere üç farklı polip tipi izlenmiş olup hiperplastik polip %57,1 sıklıkla en sık izlenen polip türüydü; bunu fundik gland polibi (%21) ve adenomatöz polip (%5,4) takip etti (Tablo 5).

Helikobakter pylori, enflamasyon, aktivasyon, intestinal metaplazi biyopsi alınan 1018 hastada incelendi. *H. pylori* hastaların 525 tanesinde (%41,7) pozitif izlenirken %58,3 hastada *H. pylori* negatifti. İntestinal metaplazi 164 hastada pozitifken (%17,1), atrofi 76 hastada (%7,5) pozitif olarak izlendi. Atrofi ve intestinal metaplazi varlığı ve şiddeti 65-80 yaş arası grupta, 80 yaş ve üzeri gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı (Tablo 6).

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde endoskopi ilişkili bir komplikasyon izlenmedi. Genel anestezi altında işlem yapılan hastaların da işlem sonrası takiplerinde anestezi ilişkili bir komplikasyona rastlanmadı. GİS kanama ile başvuran 56 hastanın tümünde medikal ve endoskopik tedavi kombinasyonu ile kanama durduruldu ve bu hastaların hiçbirinde cerrahi gereksinim olmadı. Polipektomi yapılan hastaların da takiplerinde polipektomi ilişkili kanama veya perforasyon gibi komplikasyonlar görülmedi.

Tartışma

Artan yaşlı nüfus beraberinde bu popülasyonda yapılan invaziv işlemlerin etkinlik ve güvenilirliklerinin sorgulanması da beraberinde getirmiştir. Clarke ve ark. (6), üst GİS endoskopisinin 85 yaş ve üzeri grupta güvenli olduğunu ortaya koymuşlardır. Bununla uyumlu olarak Seinelä ve ark. (7) da yaptıkları çalışmada üst GİS endoskopinin 85 yaş ve üzeri hastalarda güvenli bir yöntem olduğunu göstermişler ve yaşın tek başına üst GİS endoskopisi için kısıtlayıcı bir etken olmadığını vurgulamışlardır. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak endoskopi ilişkili bir komplikasyona rastlamadık. Çalışmamızda üst GİS endoskopisi 56 hastada GİS kanama nedeniyle yapılmıştı. Bu hastaların hepsinde medikal ve endoskopik tedavi kombinasyonu hemostazı sağlamada başarılı olmuştu. Lee ve ark. (8) GİS kanama ile gelen hastalarda yaşın terapötik işlemlerin başarısına bir etkisinin olmadığını ortaya koymuşlardır. Her ne kadar yaş tek başına tanısız ve terapötik endoskopinin etkinliği ve güvenilirliğini azaltmıyor gibi görünse de bu yaş grubunda artan sıklıkta kullanılan NSAİ'ler ve antikoagülan ilaçlar endoskopinin yan etkilerinde artışın veya GİS kanama ile gelen hastalarda terapötik başarısızlığın bir nedeni olabilirler (9).

Tablo 4: Hastaların patolojik bulguları

Patoloji bulguları	Grup 1 (65-80 yaş) n=870	Grup 2 (>80 yaş) n=148	Toplam (n=1018)	OR (GA %95)	p
Kronik gastrit	505 (%58)	77 (%52,0)	582 (%57,2)	1,28 (0,89-1,81)	>0,05
Atrofik gastrit	18 (%2,1)	7 (%4,7)	25 (%2,5)	0,43 (0,18-1,04)	>0,05
Adeno ca	12 (%1,4)	2 (%1,4)	14 (%1,4)	1,02 (0,23-4,61)	>0,05
Taşlı yüzük hücreli ca	3 (%0,3)	0 (0,0)	3 (%0,3)	N/A	>0,05
Duodenit	3 (%0,3)	1 (%0,7)	4 (%0,4)	0,51 (0,05-4,92)	>0,05
Reaktif gastropati	90 (%10,3)	21 (%14,2)	111 (%10,9)	0,69 (0,42-1,16)	>0,05
Minimal enflamasyon	86 (%9,9)	26 (%17,6)	112 (%11,0)	0,52 (0,32-0,83)	0,006
Polip	48 (%5,5)	8 (%5,4)	56 (%5,5)	1,28 (0,59-2,75)	>0,05
Normal	138 (%15,9)	12 (%8,1)	150 (%14,7)	2,14 (1,15-3,96)	0,014
Eroziv gastrit	6 (%0,7)	2 (%1,4)	8 (%0,8)	0,51 (0,10-2,54)	>0,05

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

Tablo 5: Üst gastrointestinal sistem endoskopide saptanan poliplerin sıklığı, patolojik özellikleri ve yaş grupları arasında değerlendirilmesi

Polip bulguları	Grup 1 (65-80 yaş) n=870	Grup 2 (>80 yaş) n=148	Toplam (n=1018)	OR (GA%95)	p
Polip var	48 (%5,5)	8 (%5,4)	56 (%5,5)	1,28 (0,59-2,75)	>0,05
Polip tipi					
Hiperplastik	28 (%58,3)	4 (%50,0)	32 (%57,1)	1,40 (0,31-6,27)	>0,05
Fundik gland	18 (%37,5)	3 (%37,5)	21 (%37,5)	1,00 (0,21-4,69)	>0,05
Adenomatiz polip	2 (%4,2)	1 (%12,5)	3 (%5,4)	0,30 (0,02-3,82)	>0,05

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

Tablo 6: Hastalarda *H. pylori* ve eşlik eden enflamasyon, aktivasyon, intestinal metaplazi ve atrofi gibi patolojik bulguların gruplar arasında değerlendirilmesi

	Grup 1 (65-80 yaş) n=870	Grup 2 (>80 yaş) n=148	Toplam (n=1018)
Hp şiddeti			
(-)	498 (%57,2)	95 (%64,2)	593 (%58,3)
(+)	131 (%15,1)	22 (%14,9)	153 (%15,0)
(++)	125 (%14,4)	19 (%12,8)	144 (%14,1)
(+++)	116 (%13,3)	12 (%8,1)	128 (%12,6)
p	>0,05		-
İntestinal metaplazi			
(-)	724 (%83,2)	120 (%80,0)	844 (%82,9)
(+)	56 (%6,5)	12 (%8,0)	68 (%6,7)
(++)	71 (%8,1)	12 (%8,0)	83 (%8,2)
(+++)	18 (%2,1)	4 (%2,7)	22 (%2,1)
(++++)	1 (%0,1)	0 (0,0)	1 (%0,1)
p	>0,05		-
Enflamasyon			
(-)	327 (%37,6)	55 (%37,2)	382 (%37,5)
(+)	146 (%16,8)	31 (%20,9)	177 (%17,4)
(++)	227 (%26,1)	40 (%27,0)	267 (%26,2)
(+++)	169 (%19,4)	22 (%14,9)	191 (%18,8)
(++++)	1 (%0,1)	0 (0,0)	1 (%0,1)
p	>0,05		-
Aktivasyon			
(-)	566 (%65,1)	101 (%68,2)	667 (%65,5)
(+)	106 (%12,2)	30 (%20,3)	136 (%13,4)
(++)	130 (%15,0)	15 (%10,1)	145 (%14,2)
(+++)	58 (%6,6)	2 (%1,4)	60 (%5,9)
(++++)	1 (%0,1)	0 (0,0)	1 (%0,1)
(+++++)	9 (%1,0)	0 (0,0)	9 (%0,9)
p	0,004		-
Atrofi			
(-)	815 (%93,7)	127 (%85,8)	942 (%92,5)
(+)	32 (%3,7)	16 (%10,8)	48 (%4,7)
(++)	16 (%1,8)	1 (%0,7)	17 (%1,7)
(+++)	7 (%0,8)	4 (%2,7)	11 (%1,1)
p	<0,001		-

Geriatrik hastalarda kanser sıklığı genel olarak artar. Bu artış mide kanserleri içinde geçerlidir. Çalışmamızda mide kanseri sıklığı %1,7 olarak bulundu. Van Kouwen ve ark. (10) 85 yaş ve üzeri hastalarda mide kanseri sıklığını %3,8 olarak bulmuşlardır. Elbette mide kanseri dünya üzerinde farklılık gösterdiği gibi aynı ülkede bölgeler arasında da farklılık göstermektedir. Bu

ifade mide polipleri için de geçerlidir. Ülkemizde olduğu gibi *H. pylori*'nin endemik olduğu bölgelerde en sık görülen mide polipi hiperplastik polip iken, gelişmiş ülkelerde en sık görülen mide polipi tipi fundik gland polipleridir (11,12). Bizim çalışmamızda bu bilgileri destekler nitelikteydi ve en sık görülen polip tipi hiperplastik polipti. Geriatrik hastalarda sık görülen bir diğer endoskopik bulgu da anjiyodisplaziler olup bu lezyonlar GİS'nin iyi bilinen vasküler malformasyonlarından. Üst GİS kanamasıyla başvuran hastalarda görülme sıklığı %1,2-8 olan bu lezyonlar sıklıkla asemptomatik kalırlar. Anjiyodisplaziler üst GİS'de midede daha sık izlenir ve eşlik eden aort kapak hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda görülme sıklıkları artar. Çalışmamızda hastalarımızın hiçbirinde bu lezyonlar izlenilmiştir. Çoğu hastamıza üst GİS endoskopisi orofaringeal analjezi sonrası yapıldığından ve bu hastaların pek çoğunda işlem esnasında istemsiz hava çıkarma ve öğürtü olduğundan dolayı bu küçük vasküler malformasyonların gözden kaçmış olması muhtemeldir. Bununla beraber ülkemizde anjiyodisplazilerin gerçek sıklığı bilinmemektedir ve bunu netleştirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Geriatrik hastalarda *H. pylori* prevalansı, *H. pylori* eradikasyonunun yaygınlaşmasına rağmen %60-70 gibi yüksek seviyelerdedir (13,14). Genel olarak *H. pylori* ile enfekte hastaların çoğu asemptomatik olup bu hastaların %10-20 kadarında peptik ülser ve daha az oranlarda MALT lenfoma izlenebilir. *H. pylori* komplikasyonları arasında sayılan bu durumlar özellikle yaşlı hastalarda daha fazla hospitalizasyon, morbidite ve mortalitede artışa yol açmaktadır (15,16). Yaşlı hastalarda semptomların siliik olması da *H. pylori* enfeksiyonunun ve komplikasyonlarının tanınmasını zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda hastalarımızda *H. pylori* oranı %41,7 olup literatür bilgisine göre daha düşüktü. Aynı zamanda çalışmamız yaşın geriatrik hastalarda *H. pylori* varlığı ve yoğunluğuna etkili olmadığını da göstermiştir. Bizim çalışmamız *H. pylori* enfeksiyonunun sıklıkla kronik gastrit aşamasında kaldığını göstermiş olup peptik ülser sıklığı %1,1 olarak bulunmuştur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı özellikleri vardır. Bunlardan ilki ve en önemlisi retrospektif dizayndır. Çalışmamızın retrospektif olmasına bağlı olarak hastaların endoskopi sonrasında aldıkları tedaviler, *H. pylori* enfeksiyonu için uygulanan tedaviler ve eradikasyon oranı konusunda data sahibi olmadık. Yine bu hastaların kullandıkları ilaçlar ve eşlik eden komorbid hastalıklar konusunda da yeterli verimiz yoktu. Geritarik hastalarda eşlik eden komorbid hastalıkların sık olduğunu ve buna bağlı çoklu ilaç kullanımının da sık olduğunu düşünürsek bu konuyla ilgili yapılacak prospektif, adı geçen bu değişkenlerin bu grup hastalarda endoskopik bulgulara ve *H. pylori* enfeksiyonuna olan muhtemel etkilerinin incelenmesine de olanak sağlayacaktır.

Sonuç

Geriatrik hastalarda üst GİS endoskopisi, bu yaş grubu hastaların yaşam sürelerinde uzamaya ve toplum genelindeki oranlarının artmasına bağlı olarak daha sık yapılır hale gelmiştir. Bizim çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi hem tanısal, hem de terapötik endoskopi bu grup hastalarda, diğer yaş grubundaki hastalara benzer şekilde etkili ve güvenli bir yöntemdir. Yaş, geriatrik hastalarda tek başına üst GİS endoskopisine karar vermede yönlendirici olmamalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma retrospektif olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif olduğu için hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.Y.A., E.K.A., F.P.S., M.U., Y.N.,
Konsept: M.Y.A., E.K.A., Dizayn: E.K.A., M.Y.A., Veri Toplama veya İşleme: M.U., Y.N., F.P.S., Analiz veya Yorumlama: Z.G. Literatür Arama: M.Y.A., F.P.S., Yazan: M.Y.A.,

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Franceschi M, Di Mario F, Leandro G, et al. Acid-related disorders in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23:839-848.
2. Jim MA, Pinheiro PS, Carreira H, et al. Stomach cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer.* 2017;24:4994-5013.
3. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, et al. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* 2018;9:143-150.
4. Kandemir A, Arabul M, Çelik M, ve ark. Yaşlı Hastalarda Gastrointestinal Endoskopik İncelemlerin Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Geriatrics* 2013;16:43-47.
5. Durazzo M, Campion D, Fagoonee S, Pellicano R. Gastrointestinal tract disorders in the elderly. *Minerva Med.* 2017;108:575-591.
6. Clarke GA, Jacobson BC, Hammett RJ, et al. The indications, utilization and safety of gastrointestinal endoscopy in an extremely elderly patients cohort. *Endoscopy.* 2001;33:580-584
7. Seinelä L, Ahvenainen J, Rönneikkö J, et al. Reasons for and outcome of upper gastrointestinal endoscopy in patients aged 85 years or more: retrospective study. *BMJ.* 1998;317:575-580.
8. Lee TC, Huang SP, Yang JY, et al. Age is not a discriminating factor for outcomes of therapeutic upper gastrointestinal endoscopy. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:1319-1322.
9. Kawaguchi K, Kurumi H, Takeda Y, et al. Management for non-variceal bleeding in elderly patients: the gastrointestinal bleeding in elderly patients: the experience of a tertiary university hospital. *Ann Transl Med.* 2017;5:181.
10. Van Kouwen MC, Drenth JP, Verhoeven HM, et al. Upper gastrointestinal endoscopy in patients aged 85 years or more. Results of a feasibility study in a district general hospital. *Arch Gerontol Geriatr.* 2003;37:45-50.
11. Archimandritis A, Spiliadis C, Tzivras M, et al. Gastric epithelial polyps: a retrospective endoscopic study of 12974 symptomatic patients. *Ital J Gastroenterol.* 1996;28:387-390
12. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1341-1348.
13. Pilotto A. Aging and the gastrointestinal tract. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:137-153.
14. Pilotto A, Franceschi M, Valerio G, et al. Helicobacter pylori infection in elderly patients with peptic ulcer. *Age Ageing.* 1999;28:412-414.
15. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol* 2012;4:156-169.
16. Daniel VT, Wiseman JT, Flahive J, et al. Predictors of mortality in the elderly after open repair for perforated peptic ulcer disease. *J Surg Res.* 2017;215:108-113.

DOI: 10.4274/atfm.96967

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):234-237

Lineer Skalp İnsizyonlarının İntraoperatif ve Postoperatif Morbiditeye Etkisi: Retrospektif Klinik Çalışma

Effects of Linear Scalp Incisions on Intraoperative and Postoperative Morbidity: Retrospective Clinical Study

© Onur Özgür¹, © Orkhan Mammadkhanli¹, © İhsan Doğan¹, © Ümit Eroğlu¹, © Fatih Yakar², © Emre Yağız Sayacı¹, © Hasan Çağlar Uğur¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni-Sina Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

²Kars Harakani Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Kars, Türkiye

Öz

Amaç: Skalp insizyonunun şekli ve lokalizasyonu cerrahi başarıyı etkileyen faktörlerden birisidir. Gelişen teknolojinin de yardımıyla insizyonların küçülmesi ve morbiditenin azaltılması hedeflenmektedir. İdeal insizyon şekli ve uzunluğu skalp'in beslenmesini en az bozacak ve yara iyileşmesini en iyi biçimde sağlamalıdır, aynı zamanda ameliyat sahasına yeterli hakimiyeti sağlaması gerekir. Çalışmamızda lineer skalp insizyonu yapılan hastalarda; bu insizyon şeklinin cerrahi konfor ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini gözlemlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2017-2018 yıllarında supratentoryal kortikal-subkortikal yerleşimli tümörü olan 34 hastada yapılan lineer skalp insizyonlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Tüm hastalarda ameliyat öncesinde nöronavigasyon yardımıyla tümör yerleşimi tespit edilip bu lokalizasyona uygun lineer insizyon hatları planlandı.

Bulgular: Yüzeysel yerleşimli tümörlerin boyutu 5 cm veya daha küçüktü. İnsizyon ortalama 9,2 cm uzunluğunda ve koronal suture paralel gelecek biçimde yapıldı. İnsizyon uzunluğu veya yerleşimi açısından lezyona ulaşmada problem yaşanmadı. Tüm hastalarda tümör dokusuna ulaşıldı ve total olarak çıkartıldı. Postoperatif dönemde iki hastada geçici parezi dışında ciddi bir morbidite ve/veya mortalite görülmedi. Hastaların hiçbirinde kesi yeri problemi veya enfeksiyonu görülmedi. İpek sütürler ortalama 7,4 günde alındı. Otuz dört hastanın 32'si postoperatif 3. günde taburcu edildi.

Sonuç: Nöronavigasyon sisteminin yardımıyla derin yerleşimli olmayan ve uygun boyutlu (≤ 5 cm) supratentoryal bölge tümörlerinde lineer insizyon diğer insizyon tiplerine alternatif olarak tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Lineer insizyon, Nöronavigasyon, Yara İyileşmesi

Abstract

Objectives: The shape and localization of the scalp incision are the factors that affect surgical outcome. With the help of developing technology, it is aimed to decrease the size of incisions and decrease the morbidity. The ideal shape and length of the incision should not disrupt the scalp feeding and provide the best possible wound healing, but also have to provide adequate control of the surgical field. In our study, we aimed to observe the effects of linear scalp incision on patients' surgical comfort and wound healing.

Materials and Methods: In our retrospective study, we evaluated linear scalp incision in 26 patients with supratentorial cortical-subcortical tumors between 2017 and 2018. Tumor location was determined by neuronavigation and linear incision lines were planned pre-operatively in all patients.

Results: The size of superficially located tumors was equal or less than 5 cm. The average length of incision was 9.2 cm and was parallel to the coronal suture. No difficulties were seen in reaching the lesion in terms of incision length or location. There was no significant morbidity and mortality in the postoperative period, except of patients which were temporary paresis. No complications were seen in wound healing. Silk sutures were taken on average for 7.4 days. Thirty four of the thirty four patients were discharged on the 3rd postoperative day.

Conclusion: A linear incision can be applied as an alternative to other incisions in superficially localized and to adequate size (≤ 5 cm) supratentorial region tumors which were determined with neuronavigation.

Key Words: Linear Incision, Neuronavigation, Wound Healing

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Orkhan Mammadkhanli

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni-Sina Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 538 943 88 13 E-posta: dr.mammadkhanli@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3299-4196

Geliş Tarihi/Received: 14.11.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 24.11.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Skalp insizyonlarını planlarken en önemli noktalardan birisi insizyon uzunluğunu kısaltırken altta yatan patolojiye yeterli bir alan sağlamaktır. Farklı kraniotomiler için bikoronal, ters soru işareti gibi çeşitli insizyonlar tanımlanmıştır (1). Skalp fizyolojisini ve vasküler anatomisini bilmek güvenli bir skalp flebi için cerrahi oryante eder (2). Bununla birlikte gelişen teknoloji sayesinde cerrahlar insizyon planlamasını yaparken lezyonu değerlendirebilmektedir (3). Son zamanlarda minimal invaziv girişimler daha küçük insizyon, daha az cerrahi travma, kısa cerrahi süresi, hızlı yara iyileşmesi ve daha iyi kozmetik sonuçlar sağlamaktadır (4). Lineer skalp insizyonlarıyla ilgili literatürde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu amaçla, retrospektif çalışmamızda nöronavigasyon yardımıyla lineer insizyon yapılan hastalarda bu insizyon şeklinin cerrahi konfor ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdık.

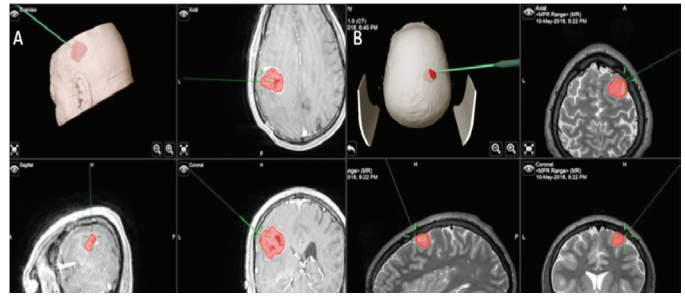
Gereç ve Yöntem

2017-2018 yılları arasında supratentoryal bölge yerleşimli kitlesi olan ve lineer insizyon yapılmış 34 hasta retrospektif olarak incelendi. Bütün tümörler kortikal veya subkortikal yerleşimli ve <5 cm idi. Hastaların yaş ortalaması 50,5, kadın/erkek (19/15) 1,26 idi. Diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, radyoterapi öyküsü ve sigara kullanımı gibi yara iyileştirmesini geciktiren durumlar çalışma dışında tutuldu. Her hastaya ameliyat günü başlamak ve postoperatif 3. gün dahil intravenöz antibiyotik tedavisi verildi. Bütün cerrahi girişimler aynı ekip tarafından yapıldı.

Deri-altı için 2/0 vikril ve deri için 2/0 ipek kullanıldı. Preoperatif ince kesit manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hazırlığı yapıldıktan sonra bütün hastalara tümör ve insizyon yerini belirlemek için nöronavigasyon sistemi (brain lab) kullanıldı (Şekil 1). Böylece, lezyonun yerleşim yerine bağlı olarak koronal sütün önüne veya arkasına ve sütün paralel olacak şekilde insizyonlar planlandı (Şekil 2, 3). Anatomik yapıların kapanması esnasında aynı marka 2/0 sütürler kullanıldı. Hastalar cerrahi konfor, sütün alınma zamanı, yara iyileşmesi, insizyon uzunluğu ve hastanede kalış süresi açısından değerlendirildi.

Bulgular

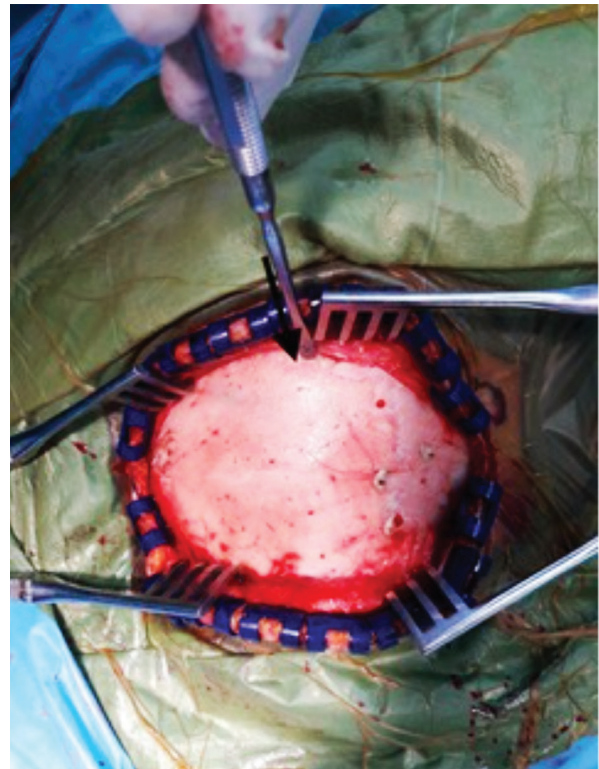
Toplam 34 hastada koronal sütün önüne veya arkasına ve sütün paralel olacak şekilde skalp insizyonu yapıldı. Tümörler; 12 tanesi frontal, 16 tanesi parietal, 4 tanesi frontoparietal ve 2 tanesi parietotemporal yerleşimliydi. Ortalama insizyon uzunluğu tümör büyüklüğüne bağlı değişmekle birlikte 9,2 cm idi. Bütün cerrahi işlemlerde insizyonun yeri ve uzunluğu cerrahi alana ulaşabilecek özellikteydi. Otuz dört hastada da



Şekil 1: Nöronavigasyon sistemiyle tümör lokalizasyonunun belirlenmesi



Şekil 2: Koronal sütün paralel hazırlanmış lineer insizyon şekli



Şekil 3: Deri ve deri altı dokular geçildikten sonra siyah ok ile koronal sütün gösterilmesi

tümörler total olarak çıkarıldı. Skalp insizyonun uzun olmaması, cerrahi alana rahatça ulaşım ve tümörün total olarak eksize edilmesi nedeniyle cerrahi konforu tatmin edici düzeydeydi. Herhangi bir hastada ameliyat sonrası deri altı dren ihtiyacı olmadı. Motor korteks komşuluğu bulunan iki hastada postoperatif dönemde geçici hemiparezi gelişti. Takiplerinde 1 ay içerisinde tamamen düzeldi. Otuz dört hastanın hiçbirinde kesi yeri enfeksiyonu veya akıntısı görülmedi. Sadece 1 hastada deri altında müdahale ihtiyacı olmayan hafif koleksiyon gelişti. İpek sütürler ortalama 7,4 günde alındı (Şekil 4). Sütür reaksiyonu veya sütürler alındıktan sonra keside problem olan hasta görülmedi. Otuz dört hastanın 32'si postoperatif 3. günde taburcu edildiler. Geçici hemiparezi olan 2 hasta ise rehabilitasyon süreci başladıktan sonra 7. ve 9. günde taburcu

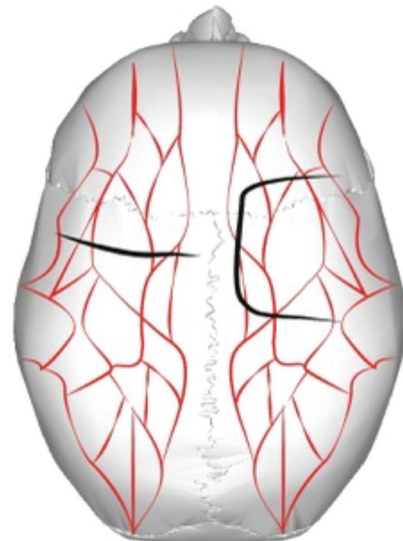


Şekil 4: Postoperatif 7. günde kesi yeri problemi olmayan hasta oldular.

Tartışma

Günlük nöroşirurji pratiğinde skalp insizyonları olabildiğince standardize edilmiştir. Bununla birlikte postoperatif dönemde yara iyileşme problemleri farklı insizyon seçeneklerini gündeme getirmiştir. Anatomist ve cerrahlar tarafından skalp bölgesinin

beslenmesi ayrıntılı bir şekilde ortaya konulmuştur (5,6). Her iki tarafta da skalp 5 ana arter tarafından beslenmektedir; supratroklear, supraorbital, superfisiyal temporal, posterior auriküler ve oksipital arter. Superfisiyal temporal arterin anterior ve parietal olmak üzere iki dalı vardır (2). Skalp insizyonları planlanırken bu anatomik beslenme sahası da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bilinen vasküler anatomiye rağmen yara iyileşme problemleri görülebilmektedir. Bu gözlemsel çalışmada lineer insizyonlar lezyonun yerleşimine göre koronal sütün önünde veya arkasında ve ona paralel olarak yapıldı. Böylece mevcut skalp vasküler anatomisi göz önüne getirildiğinde flep beslenmesinin lineer bir hat boyunca tek yönlü kesilmesi amaçlandı. Aydın ve ark. (3) boyutlu MRG ve hacim hesaplama tekniğinin lineer insizyonla yapılan kraniotomilerde uygulanmasını önermişlerdir. Biz de çalışmamızda benzer olarak preoperatif dönemde ince kesit MRG planlaması sonrası nöronavigasyon yardımıyla tümör yerleşimini belirleyerek lineer insizyonları yaptık. Böylece direkt olarak insizyonun cerrahi saha üzerine düşmesi planlandı ve hata payı minimuma düşürülmeye çalışıldı. Tüm hastalarda insizyon şekli ve uzunluğu tümörün total olarak çıkarılmasına elverişliydi. Cerrahi alana hakimiyet ve ameliyat süresinin nispeten kısa olması cerrahi konforu artırıcı bir özellik olarak değerlendirildi. Connolly ve ark. (7) 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada lineer skalp insizyonlarının daha iyi yara iyileşmesi, daha yüksek estetik tatmin sağladığına dikkat çekmiştir. Bizim çalışmamızda ise estetik tatmin bakımından bir sorgulama yapılmamakla birlikte özellikle yara iyileşmesi açısından sonuçlarımız benzer özellikler göstermektedir. Lineer skalp insizyonlarında yukarıda da bahsedildiği üzere cildin beslenmesi tek yöne doğru bozulmaktadır. Dolayısıyla diğer insizyonlarda olduğu gibi çok yönlü kesilmemektedir (Şekil 5). Böylece bu insizyon şeklinin yara iyileşmesini kolaylaştırıcı



Şekil 5: Lineer insizyon ve U şeklinde insizyonda skalp beslenmesinin kesildiği noktaların şematik görüntüsü

yönde etki edeceğini düşünmekteyiz. Ayrıca nöronavigasyonun lokalizasyonu belirlemedeki etkisi yadsınamayacak ölçüdedir. Bu sayede insizyon tam tümörün altında ve uzunluğu ortalama 9,2 cm olan minimal invazif girişime izin vermektedir. Aksi halde kesinin uzatılabileceği veya şeklinin değişebileceği ve bu durumun da hastada ek morbiditeye yol açabileceği unutulmamalıdır. Bu çalışmada dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta tümör büyüklüklerinin ≤ 5 cm'den küçük olmasıdır. Daha büyük lezyonlarda daha geniş kraniotomi alanı gerekeceğinden lineer insizyon ihtiyacı karşılayamayabilmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, supratentoryal kortikal-subkortikal yerleşimli lezyonlarda koronal sütüre paralel yapılan lineer skalp insizyonları diğer insizyon tiplerine alternatif olarak yara iyileşmesine katkı sağlayacağı düşünülerek uygun hastalarda kullanılabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma olması nedeniyle etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Hasta onamları her hastadan tek tek alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.Ö., H.Ç.U., Konsept: İ.D., Ü.E., Dizayn: O.M., Veri Toplama veya İşleme: E.Y.S., Analiz veya Yorumlama: O.Ö., H.Ç.U., Literatür arama: F.Y., Yazan: O.Ö., O.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. 7th edition. New York: Thieme Medical Publishers. 2010:155-169.
2. Camarata JC, Wang PT. Hair sparing techniques and scalp flap design. Neurosurg Clin N Am. 2002;13:411-419.
3. Aydın K, Cokluk C, Kuruoglu E, et al. Using the magnetic resonance three-dimensional volume rendering for tissues technique in the planning of craniotomy flaps with linear scalp incision. Minim Invasive Neurosurg. 2006;49:189-193.
4. Reisch R, Perneczky A. Ten-year experience with the supraorbital subfrontal approach through an eyebrow skin incision. Neurosurgery. 2005;57:242-253.
5. Houseman ND, Taylor GI, Pan WR. The angiosomes of the head and neck: anatomic study and clinical applications. Plast Reconstr Surg. 2000;105:2287-2313.
6. Larrabee WF Jr, Makielski KH, Henderson JL. Vascular patterns of the face. In: Larrabee WF Jr, Makielski KH, Henderson JL, eds. Surgical anatomy of the face. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:95-104.
7. Connolly ES, McKhann GM, Komotar RJ, et al. Fundamentals of operative techniques in neurosurgery. 2nd Ed. New York: Thieme Medical Publishers. 2010:183-185.

DOI: 10.4274/atfm.96168

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):238-243

Psychological Impact of Non-therapeutic Circumcision on School Boys

Okul Çağında Erkek Çocuklarda Sünnetin Psikolojik Etkisi

© Mete Özkıdık¹, © Zeliha Ersoy Sayın², © Alper Coşkun¹, © Mehmet Kazım Asutay¹, © Tuncer Bahçeci¹, © Ali Cansu Bozacı³

¹Şanlıurfa Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Şanlıurfa, Turkey

²Şanlıurfa Training and Research Hospital, Clinic of Psychiatry, Şanlıurfa, Turkey

³Şanlıurfa Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Urology, Şanlıurfa, Turkey

Abstract

Objectives: Numerous studies have confirmed high stress levels associated with undergoing an operation in children. In this study we aimed to evaluate perceived stress levels of non-therapeutic circumcision in school boys.

Materials and Methods: One thousand hundred patients aged between 9 and 12 years have been invited to the study. The participants are divided into two groups as circumcised and non-circumcised. Socio-economical level and place of residence are also evaluated. Self administered Turkish Validation of Perceived Stress Scale for Children (PSS-C) was used to assess the perceived stress levels due to undergoing circumcision.

Results: One hundred and twenty-eight patients filled in the questionnaire completely. Results confirmed a significantly higher score of perceived stress in circumcised population ($p<0.001$). There was no correlation with place of residence or socio-economical level but the younger the patient, the higher the sum score of PSS-C ($p<0.05$).

Conclusion: Circumcision should be considered as a traumatic experience such as any surgical intervention for pediatric population. Despite religious and social beliefs, patients and parents should be informed about and be conscious of psychological effects of male circumcision.

Key Words: Boys, Circumcision, Perceived Stress, Psychological Trauma

Öz

Amaç: Çocuklarda ameliyat olmanın ciddi strese yol açtığına dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmada okul çağındaki erkek çocuklarda sünnetin yarattığı algılanan stres düzeyini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 9 ve 12 yaş arası toplam 1500 hasta çağrıldı. Katılımcılar sünnet olan ve olmayan olarak iki gruba bölündü. Sosyo-ekonomik düzey ve ikamet yeri de ayrıca değerlendirildi. Çocuklarda Algılanan Stres Düzeyi Ölçeği'nin (PSS-C) Türkçe validasyonu kullanılıp, kendilerinin doldurması şartıyla sünnet olmaya bağlı stres düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Sünnet, çocukluk çağındaki her ameliyat için olduğu gibi travmatik bir tecrübe olarak görülmelidir. Dinsel ve kültürel değerlere rağmen, hastalar ve ebeveynleri sünnetin psikolojik etkilerinin farkında olmalı ve konu hakkında bilgilendirilmelidir.

Sonuç: Bin yüz yirmi sekiz hasta anketi tamamen doldurdu. Algılanan stres düzeyi sünnetli çocuklarda anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). İkamet yeri veya sosyo-ekonomik düzey ile bir ilişki bulunmadı ama çocuklarda yaş azaldıkça PSS-C skorunun arttığı görüldü ($p<0,05$).

Anahtar Kelimeler: Erkek Çocuklar, Sünnet, Algılanan Stres, Psikolojik Travma

Introduction

Circumcision is not performed routinely in most of the countries (1). Most circumcised children are Muslim or Jewish.

Countries that circumcise for non-religious reasons are USA (2,3), Canada, Australia and some countries in the European Union.

Discussion about circumcision has focused on supposed

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mete Özkıdık MD,
Şanlıurfa Training and Research Hospital, Department of Urology, Şanlıurfa, Turkey
Phone: +90 532 166 12 56 E-mail: meteoekd@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7304-9396

Received/Geliş Tarihi: 02.04.2018 Accepted/Kabul Tarihi: 03.05.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



health factors (3). Authors mostly agree about circumcision in certain cases including antenatal hydronephrosis, recurrent urinary tract infections and vesicoureteral reflux (4). However non-therapeutic circumcision is under debate all over the world.

The main idea to motivate circumcision is prevention from sexually transmitted diseases (STDs) (5). There are several organizations promoting circumcision in Sub-Saharan Africa (6) where AIDS is endemic (7). The typical characteristic of these STD-prevention studies is that almost all of them is designed and performed in endemic areas for several STDs particularly HIV. Generalization of these results to the rest of the world is not a reasonable approach in the era of evidence based medicine.

On the other hand there are also articles in opposition (8-10) that highlight the adverse effects due to circumcision. Conflicting conclusions on male circumcision particularly focus on psychological trauma (11). Researches on circumcision reveal a remarkable degree of pain, possible changes in child-mother interaction and castration anxiety (12). The place where circumcision has been performed is also considerable. The typical hospital circumcision, out of view of parents, is a more acceptable approach. However most of the circumcisions are still performed in homes in Şanlıurfa.

Cultural values affect circumcision perspective of populations. As an example, Jewry believe in circumcision because it is mentioned in the Torah. For Muslims, circumcision is a transmitted tradition from their prophet. Therefore it is not possible to determine that Jewry and Muslims practice circumcision substantially for medical reasons. However circumcision trend is motivated by preventive health services in westernized countries (13). USA is the leading country in this approach with increasing incidence of neonatal circumcision (14).

The neglected and less studied part of circumcision is that of its psychological impact on children. Any elective surgery with conflicting benefits (15,16) such as circumcision should also be assessed of its psychological consequences. But also it is not easy because of the subjectivity of the issue. Thanks to Perceived Stress Scale for Children (PSS-C) which is a valuable and objective test for assessing perceived stress due to surgery, trauma or any other stressors occurring in the last one year; here in this article, we aimed to evaluate the perceived stress due to non-therapeutic circumcision in school boys living in Şanlıurfa (17).

Materials and Methods

Ethical Statement

Ethical approval was obtained from the local ethical committee in Şanlıurfa. In addition, all participants and their parents provided their written informed consent.

Study Design

The study was conducted at Şanlıurfa Research and Training Hospital using a cross-sectional design. A total of 1500 patients aged between 9 and 12 years are invited to participate in the study. Patients who applied to the urology or pediatric urology outpatient clinics between 1 January 2017 and 1 January 2018 were enrolled. Three hundred forty seven patients are excluded owing to having other stressors, being circumcised more than 6 months ago, being a Syrian refugee or undergoing the intervention on non-hygienic conditions. A thousand one hundred and fifty-three participants are divided into two groups as circumcised and non-circumcised. Power analysis showed us that the sample size is sufficient to compare the two groups. (Alpha level: 0.95, p:0.05) Participants in both groups filled in the questionnaire on their own to rule out parental effects.

Measurements

Turkish validation of PSS-C which is used to determine patient stress level (18). PSS-C is a questionnaire designed for children to measure perceived stress due to subjective experiences independent of a specific context. There are two versions of PSS-C determined in the literature. Short version with 9 questions (19) and long version with 14 questions (17) are both reliable enough to evaluate perceived stress in children. Items on PSS-C are rated on a 4-point Likert scale (18) (0=Never, 1=A little, 2=Sometimes, 3=A lot). PSS-C sum scores range from 0 to 27 (18). Cronbach Alfa internal consistency reliability coefficient for The Turkish version of PSS-C is 0.76 (18). The test-retest reliability coefficient is 0.71 (18).

Statistical Analysis

Means (M) and measures of standard deviations (SD) were calculated for PSS-C sum scores. Sample characteristics were analyzed with independent samples t-test (20). The participants were divided into three groups as $9 \leq 10$, $10 \leq 11$, $11 \leq 12$ respectively according to age, two groups as high and low according to socio-economic level, two groups as urban and rural according to residency to determine if the perceived stress levels of circumcision vary in different groups. In accordance with current literature, level of significance was set at $p=0.05$ to indicate statistically relevant differences (21). Statistical analyses were performed using the "Statistical Package for the Social Sciences Version 22" (22).

Results

Sample Characteristics

Table 1 provides an overview of the characteristics of the study population. Six hundred seventeen (53%) patients were circumcised and 536 (47%) non-circumcised. A total of 1128 patients (97%) answered the questionnaire completely. Response rate was slightly higher in non-circumcised group (96%-99%

respectively). Mean age was 10.48 ± 0.75 and mean (PSS-C Sum Score) PSSCSS was 7.50 ± 3.46 .

Determination of Perceived Stress in Study Groups

Mean age was significantly higher in circumcised group (10.57 ± 0.79 vs 10.39 ± 0.68 $p < 0.001$). Mean PSSCSS was 7.91 ± 3.64 (Table 1) in circumcised group whereas 7.03 ± 3.20 in non-circumcised group ($p < 0.001$). The association between PSSCSS and age is analyzed by linear regression analysis (23). In both groups as the patients gets older, PSSCSS tend to decrease (Figure 1). Seperate analysis of PSSCSS for three age intervals (Table 1) revealed that mean PSSCSS were higher in circumcised groups for all age intervals and the differences between mean PSSCSS were significant in all age intervals ($p = 0.004$, $p = 0.008$, $p = 0.011$ respectively). Figure 2 summarizes the association between PSSCSS and age intervals.

Study population was classified into two groups for place of residence. Table 2 summarizes the characteristics of urban-living and rural-living groups. 463 (40%) patients were living in urban areas and 665 (60%) in rural areas. Response rate was slightly higher in urban-living group (99%, 96% respectively). There was no significant difference between mean ages (10.48 vs 10.49 , $p = 0.90$). Mean PSSCSS was 7.48 ± 3.43 in urban group and 7.51 ± 3.49 in rural group. The difference was not significant ($p = 0.91$).

Another classification was done due to socio-economic level. Table 3 presents low and high socio-economical groups. Nine hundred and fifty nine (83%) patients were in the low socio-economical group and 194 (17) in the high socio-economical group. Response rates were same as 97% in both groups. There was no significant difference between mean ages (10.48 ± 0.75

Table 1: Characteristics of the study population

	C (+)	C (-)	Total	p value
n	617	536	1153	-
%	53%	47%	100%	-
RR	597/617	531/536	1128/1153	-
%	96	99	97	-
Mean age (years)	10.57 ± 0.79	10.39 ± 0.68	10.48 ± 0.75	$p < 0.001$
(min-max)	9.2-12.0	9.1-12.0	9.1-12.0	-
Mean PSSCSS	7.91 ± 3.64	7.03 ± 3.20	7.50 ± 3.46	$p < 0.001$
(min-max)	1-24	2-23	1-24	-
9≤10 age interval				
n	196	156	352	-
%	55%	45%	100%	-
Mean age (years)	9.68 ± 0.19	9.58 ± 0.23	9.63 ± 0.21	$p < 0.001$
(min-max)	9.2-10.0	9.1-9.9	9.1-10.0	-
Mean PSSCSS	8.43 ± 3.93	7.35 ± 2.69	7.95 ± 3.47	$p = 0.004$
(min-max)	3-24	3-20	3-24	-
10≤11 age interval				
n	190	271	461	-
%	41%	59%	100%	-
Mean age (years)	10.45 ± 0.21	10.44 ± 0.22	10.44 ± 0.22	$p = 0.68$
(min-max)	10.2-10.9	10.1-10.9	10.1-10.9	-
Mean PSSCSS	7.96 ± 3.30	7.13 ± 3.26	7.47 ± 3.30	$p = 0.008$
(min-max)	4-24	3-23	3-24	-
11≤12 age interval				
n	211	104	315	-
%	66%	34%	100%	-
Mean age (years)	11.51 ± 0.27	11.48 ± 0.16	11.50 ± 0.24	$p = 0.22$
(min-max)	11.2-12.0	11.2-11.8	11.2-12.0	-
Mean PSSCSS	7.36 ± 3.58	6.26 ± 3.61	7.0 ± 3.62	$p = 0.011$
(min-max)	1-19	2-16	1-19	-

RR: Response rates, C (+): Circumcised group, C (-): Non-circumcised group, PSSCSS: Perceived Stress Scale for Children Sum Score, min: Minimum, max: Maximum

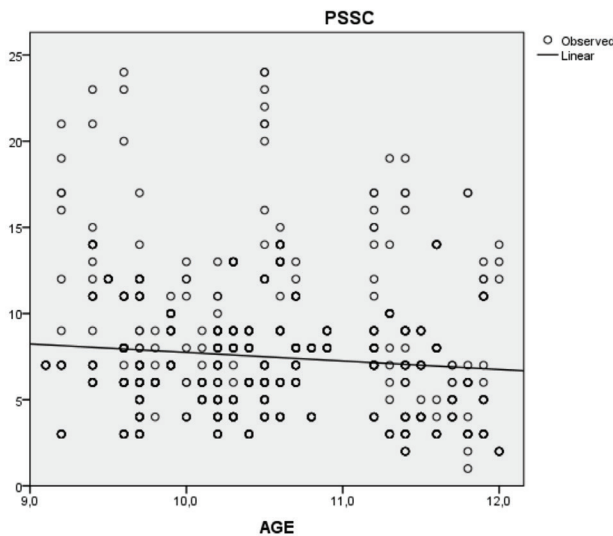


Figure 1: Linear regression analysis of age vs Perceived Stress Scale for Children Sum Score correlation

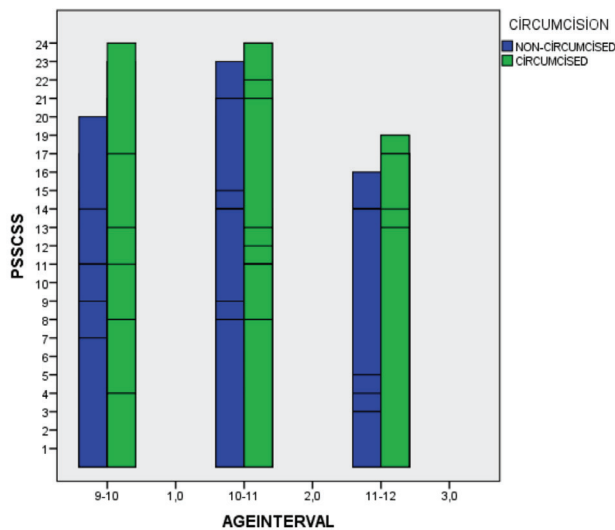


Figure 2: Distribution of Perceived Stress Scale for Children Sum Score according to age intervals

PSSCSS: Perceived Stress Scale for Children Sum Score

Table 2: Residency characteristics of the study population				
	Urban	Rural	Total	p value
n	466	687	1153	-
RR	463/466	665/687	1128/1153	-
%	99	96	97	-
Mean age (years)	10.48±0.74	10.49±0.75	10.48±0.75	p=0.90
(min-max)	9.1-12.0	9,1-12.0	9.1-12.0	-
Mean PSSCSS	7.48±3.43	7.51±3.49	7.50±3.46	p=0.91
(min-max)	1-24	2-24	1-24	-

RR: Response rates, PSSCSS: Perceived Stress Scale for Children Sum Score, min: Minimum, max: Maximum

Table 3: Socio-economic characteristics of the study population

	Low SE Level	High SE Level	Total	p-value
n	959	194	1153	-
RR	938/959	190/194	1128/1153	-
%	97	97	97	-
Mean age (years)	10.48±0.75	10.49±0.75	10.48±0.75	p=0.97
(min-max)	9.1-12.0	9.2-12.0	9.1-12.0	-
Mean PSSCSS	7.48±3.33	7.59±3.49	7.50±3.46	p=0.68
(min-max)	1-24	2-22	1-24	-

RR: Response Rates, SE: Socio-economic level, PSSCSS: Perceived Stress Scale for Children Sum Score, min: Minimum, max: Maximum

vs 10.49±0.75, p=0.97). Mean PSSCSS was 7.48±3.33 for patients with low socio-economical level and 7.59±3.49 for patients with high socio-economical level. The difference was not significant (p=0.68).

On the upshot, mean PSSCSS did not vary significantly in diverse socio-economical levels or residency. Younger age and being circumcised were the risk factors for increased perceived stress levels (p<0.05).

Discussion

The current study focused on whether circumcision causes a significant stress for children. Studies with PSS-C reveal that PSS-C is easy to be understood by children and also applicable in different samples from several countries. This feature of PSS-C makes it eligible for research. By administrating a valid and objective scale PSS-C, we aimed to contribute to pediatric surgery literature about the issue as well.

The results of the study confirmed a significantly higher perceived stress level for circumcised boys. And also younger boys revealed a higher stress level than others in accordance with the literature (24).

Şanlıurfa is a non-industrial and low-income city of Turkey so rural-prominent and saliently higher low socio-economical patient ratios were expected. Though various contraceptive methods are performed, the birth rate in Şanlıurfa is the highest one of Turkey with an approximated value of 2.5%. These factors cause children to be circumcised relatively late (generally after age of 12) to the general child population in Turkey. Migration of Syrian refugees gave a rise to the pre-existing economic problems despite government subsidies. According to official records, Syrian refugees make up 25% of Şanlıurfa's total population. However Syrian refugee children were not included in the study because of having high incidence of psychological disorders caused by the war.

The traumatic impact of surgery on children is well established in the literature (25,26). As an example there are studies reporting long-term psychological effects of tonsillectomy on children (27,28). Also age is an important factor for children to overcome stress of surgery. The younger the child, the higher the risk of psychological trauma due to surgery. The risk-benefit ratio may be in favor of surgery in certain cases, (29) however non-therapeutic circumcision is charged with meatal (30,31) and urethral stenosis (32) in recent studies (33). Therefore, when an elective surgery that have conflicting benefits on children such as circumcision is at issue, we should take attention into psychological impacts of it on children adequately (34,35).

Studies in the current literature are mostly based on subjective fundamentals. According to our point of view, assuming non-therapeutic circumcision as a prophylactic intervention to fight against STDs or religious beliefs of several societies ignore possible psychological impacts of circumcision on children. As physicians, science should be our lodestar and scientific method should guide us to avoid flawed reasoning (36). Certainly science is also influenced by cultural values. But if it is a surgical intervention at issue, we should not regard cultural values as scientific facts in the era of evidence based medicine (37).

Parents should be adequately informed before the procedure. Communication between parents and physicians is mostly insufficient (38). Possible emotional distress about the issue causes a lack of real informed consent. On the other hand in any other surgical intervention, parents almost always query if intervention is essential, what kind of risks or complications are possible. We consider that habitual actions prevail science in these circumstances. Possible psychological impacts of the procedure should be approved before decision. Fail to appreciate circumcision is a surgical procedure also makes it hard to explain when it comes to apprise any complications due to surgery.

Physician's role in this ritual is also indispensable. Approving parent's decision without any informative comment may lead to adverse psychological consequences. Physician should avoid lack of elaboration and insist on to give sufficient information about the procedure (39). It should be kept in mind that this is also a medicolegal issue. Psychological impact (40) of circumcision on children might be included in informed consent as a complication.

A single centered study with a cross-sectional design can not present us sufficient evidence to consider certainly that circumcision causes a significant perceived stress. On the other hand, parental perspective is not included in our study but it may be helpful for children to overcome the stress of circumcision in some cases. Also lack of different ethnicities is an obstacle to generalize our results. Randomized controlled studies with larger sample sizes are needed to make a decisive comment.

We aim to point out that circumcision may have psychological impacts on children so this should be taken into account before intervention.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the local ethical committee in Şanlıurfa (no: 2016-079).

Informed Consent: All participants and parents provided a written informed consent.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: Z.E.S., Design: A.C.B., Data Collection or Processing: A.C., M.K.A., Analysis or Interpretation: M.Ö., Literature Search: T.B., Writer: M.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Goldman R. The psychological impact of circumcision: BJU International. 1999;83:93-102.
2. American Academy of Pediatrics Task force on circumcision. Technical report: male circumcision. Pediatrics. 2012;130:756-785.
3. World Health Organization and Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Male circumcision: global trends and determinants of prevalence, safety and acceptability 2007.
4. Kose E, Yavascan O, Turan O, et al. The effect of circumcision on the frequency of urinary tract infection, growth and nutrition status in infants with antenatal hydronephrosis. Ren Fail. 2013;35:1365-1369.
5. Castro JG, Jones DL, Lopez M, et al. Making the case for circumcision as a public health strategy: opening the dialogue. AIDS Patient Care STDS. 2010;24:367-372.
6. Semo BW, Wirth KE, Ntsuape C, et al. Modifying the health system to maximize voluntary medical male circumcision uptake: a qualitative study in Botswana. HIV AIDS (Auckl). 2017;10:1-8.
7. Jones A, Cremin I, Abdullah F, et al. Transformation of HIV from pandemic to low-endemic levels: a public health approach to combination prevention. Lancet. 2014;384:272-279.
8. Sorokan ST, Finlay JC, Jefferies AL. Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee, Infectious Diseases and Immunization Committee. Newborn male circumcision. Paediatr Child Health. 2015;20:311-320.
9. Best K. Male circumcision and HIV risk. Netw Res Triangle Park N C. 1998;18:9.
10. Bowers R. Circumcision does not affect women's STD risk. AIDS Alert 2007;22:124-125
11. Katz J. The question of circumcision. Int Surg. 1977;62:490-492.
12. Ozturk O. Ritual circumcision and castration anxiety. Psychiatry. 1973;36:55.
13. Nelson CB, Dunn R, Wan J, et al. The increasing incidence of newborn circumcision: data from the Nationwide Inpatient Sample. J Urol 2005;173:978-981.
14. Laumann EO, Masi CM, Zuckerman EW. Circumcision in the United States. JAMA 1997;277:1052-1057.
15. Australian College of Paediatrics. Position statement: routine circumcision of normal male infants and boys. 1996.

16. Poland RL. The question of routine neonatal circumcision. *N Engl J Med.* 1990;322:1312.
17. White BP. The Perceived Stress Scale for Children: A Pilot Study in a Sample of 153 Children. *Inter J of Pediatr and Child Health* 2014;2:1-8.
18. Oral T, Ersan C. Adaptation of the Perceived Stress Scale in Children (8-11 Years) Into Turkish. *Selçuk Üniv Edebiyat Fakültesi Dergisi (SEFAD).* 2017;37:419-428.
19. Snoeren F, Hoefnagels C. Measuring Perceived Social Support and Perceived Stress Among Primary School Children in the Netherlands. *Child Ind Res* 2014;7:473-486.
20. Kesici T, Kocabas Z. Ankara Üniv Eczacılık Fakültesi Bioistatistik Yayınları 2007;94:209-213.
21. Kim TK. T test as a parametric statistic. *Korean J of Anesthes.* 2015;68:540-546.
22. ICR. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.2013
23. Kılıç S. Linear regression analysis. *Journal of Mood Disorders.* 2013;3:90-92.
24. Cansever G. Psychological effects of circumcision. *Br J Med Psychol.* 1965;38:328.
25. Eth S, Pynoos R. Developmental perspective on psychic trauma in childhood. In Figley C, ed. *Trauma and its Wake.* New York: Brunner/Mazel, 1985:36-52.
26. Levy D. Psychic trauma of operations in children. *Am J Dis Child.* 1945;69:22.
27. Lipton S. On psychology of childhood tonsillectomy. *Psychoanalytic Study Child.* 1962;17:363-417.
28. Jessner L, Blom G, Waldfogel S. Emotional implications of tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Psychoanalytic Study Child.* 1952;7:126-169.
29. Burgu B, Aydogdu O, Tangal S, et al. Circumcision: pros and cons. *Indian J Urol.* 2010;26:12-15.
30. Berry Jr CD, Cross Jr RR. Urethral meatal caliber in circumcised and uncircumcised males. *AMA J Dis Child.* 1956;92:152-156.
31. Homer L, Buchanan KJ, Nasr B, et al. Meatal stenosis in boys following circumcision for lichen sclerosus et atrophicus (balanitis xerotica obliterans). *J Urol.* 2014;192:1784-1788.
32. Santucci RA, Joyce GF, Wise M. Male urethral stricture disease. *J Urol.* 2007;177:1667-1674.
33. Frisch M, Simonsen J. Cultural background, non-therapeutic circumcision and the risk of meatal stenosis and other urethral stricture disease: Two nationwide register-based cohort studies in Denmark 1977-2013. *The Surgeon.* 2016;1479:30179-30192.
34. İzgi MC. Ethical Evaluation of Non-Therapeutic Male Circumcision. *Turk Psikiyatri Derg.* 2015;26:204-212.
35. Yavuz M, Demir T, Doğançün B. The effect of circumcision on mental health of children: a review. *Turk Psikiyatri Derg.* 2012;23:63-70.
36. Kuhn D, Phelps E, Walters J. Correlational reasoning in an everyday context. *J Appl Dev Psychol.* 1985;6:85-97.
37. Timmermans S, Angell A. Evidence-based medicine, clinical uncertainty, and learning to doctor. *J Health Soc Behav* 2001;42:342-359.
38. Patel H. The problem of routine circumcision. *Can Med Assoc J* 1966;95:578-81
39. Briggs A. *Circumcision: What Every Parent Should Know.* Earlysville, VA: Birth and Parenting Publications. 1985:141.
40. Brown M, Brown C. Circumcision decision: prominence of social concerns. *Pediatrics.* 1987;80:219.

DOI: 10.4274/atfm.03511

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2018; 71(3):244-250

An Undesirable Post-Thyroidectomy Surprise for the Surgeon: Inadvertent Parathyroidectomy

Tiroidektomi Sonrasında Cerrah Açısından Hoş Olmayan Bir Sürpriz: İstemedен Yapılan Paratiroidektomi

✉ Ahmet Cem Dural¹, ✉ Cevher Akarsu¹, ✉ Muhammet Ferhat Çelik², ✉ Süleyman Büyükaşık³, ✉ Mustafa Gökhan Ünsal⁴, ✉ Hürriyet Turgut⁵, ✉ Yıldız Okuturlar⁶, ✉ Halil Alış³

¹*İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Research and Training Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey*

²*Yedikule Surp Pirgiç Armenian Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey*

³*Aydın University Faculty of Medicine, VM Medical Park Florya Hospital, Clinic of Surgery, İstanbul, Turkey*

⁴*Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Aydın, Turkey*

⁵*İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Research and Training Hospital, Clinic of Pathology, İstanbul, Turkey*

⁶*İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Research and Training Hospital, Clinic of Internal Medicine, İstanbul, Turkey*

Abstract

Objectives: This study aims to report the incidence of inadvertent parathyroid gland removal during thyroidectomies, as documented by pathology reports, and investigate its association with hypocalcemia.

Materials and Methods: The patients who underwent thyroidectomy at our department between 2009 and 2013 were retrospectively reviewed. The patients who had standard total thyroidectomy were included in the study. Data on patient demographics, surgical reports, experience of surgeons, anatomical localization of excised parathyroid glands (PG) and laboratory results were evaluated. Patients were divided into two groups according to the presence or absence of an excised PG in the histopathology report (group P: presence of PG, and group T: absence of PG).

Results: A total of 343 patients were included to study. Of these, 26 patients were in group P, and 317 in group T. Post-operative hypocalcemia was encountered in 37 patients. Hypocalcemia rates were similar between two groups ($p=0.45$). Surgical experience was found to decrease the rate of Inadvertent parathyroidectomy (IP) ($p=0.04$), however, it wasn't associated with post-operative hypocalcemia ($p=0.72$).

Conclusion: IP is an undesirable finding that can be encountered by surgeons. Our findings showed that IP was found to be associated with surgical experience. However, these results were not associated with post-operative hypocalcemia.

Key Words: Inadvertent Parathyroidectomy, Thyroidectomy, Hypocalcemia, Intraoperative Complication

Öz

Amaç: Bu çalışmada tiroidektomi sırasında istenmeden çıkartılan ve patoloji raporlarında saptanan paratiroid bezlerinin insidansının saptanması ve hipokalsemi gelişimi ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2009 ile 2013 yılları arasında tiroidektomi uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Standart total tiroidektomi yapılan olgular çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait demografik veriler, ameliyat raporları, cerrahların deneyimi, eksise edilen paratiroid bezinin (PB) anatomik lokalizasyonu ve laboratuvar sonuçları değerlendirildi. Hastalar histopatoloji raporunda paratiroid bezi saptanan ve saptanmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. (grup P: PB saptananlar, and group T: PB saptanmayanlar).

Bulgular: Çalışmaya toplam 343 hasta dahil edildi. Bunlar içerisinde, 26 hasta grup P'de, 317'si ise grup T'de yer aldı. Otuz yedi hastada postoperatif dönemde hipokalsemi saptandı. Hipokalsemi oranları her iki grupta benzerdi ($p=0,45$). Cerrahi deneyimin istemeden yapılan paratiroidektomi (İP) oranını düşürdüğü görüldü ($p=0,04$), ancak postoperatif hipokalsemi ile ilişkisi saptanmadı ($p=0,72$).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ahmet Cem Dural MD,
İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Research and Training Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey
Phone: +90 212 414 7171 E-mail: cemdural@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3479-725X

Received/Geliş Tarihi: 07.10.2018 Accepted/Kabul Tarihi: 18.12.2018

©Copyright 2018 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



Sonuç: İstmeden yapılan paratiroidektomi cerrahlar açısından hoş sonuçlanmayan bir durumdur. Çalışmamıza ait sonuçlar cerrahi tecrübe arttıkça İP oranının azaldığı yönündedir. Ancak bu durum postoperatif hipokalsemi ile ilişkisiz bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: İstmeden Yapılan Paratiroidektomi, Tiroidektomi, Hipokalsemi, İntraoperatif Komplikasyon

Introduction

Accidental removal of the parathyroid gland (PG) is a frequently encountered complication after thyroidectomies and may result in iatrogenic hypocalcemia, which is a well-known major complication following thyroidectomy (1). The mechanism of transient hypocalcemia is multifactorial and still unclear in most of the cases. Direct trauma to the PGs or their devascularization, hypothermia of the glands, extent of surgery or lack of surgical experience are potential risks for hypocalcemia (2-4). Despite recent surgical advances in thyroid surgery, surgeons are still faced with unexpected pathological results indicating parathyroidectomy even after a meticulous resection of the thyroid gland (5). The common vascular supply shared by both parathyroid and thyroid glands together with their close anatomical association or the intrathyroidal location of the gland may be the cause of inadvertent excision of PGs during thyroidectomy (6).

In spite of the low mortality and morbidity rates recorded by modern thyroid surgeries, the effects of iatrogenic hypocalcemia on patients' quality of life still remain a major medical concern (7,8). Rates of iatrogenic hypocalcemia after thyroidectomies as reported in the literature range between 0.5% and 40% (9-12). A greater percentage of these cases are reported as transient, however, 1.5-4% of the cases are known to cause permanent hypocalcemia (3,13-16). While transient hypocalcemia usually resolves on its own via compensatory mechanisms by the parathyroid gland, permanent hypocalcemia may require lifetime medical treatment.

Increased rates of inadvertent parathyroidectomy (IP) after thyroid surgery have been reported by several studies, however, hypocalcemia or hypocalcemic symptoms weren't described in all patients (17-19). Risk factors for inadvertent parathyroid resection and iatrogenic injuries caused to the PG during neck surgeries include, neck dissections, re-operative thyroid surgeries, total thyroidectomy, hyperthyroidism and lack of surgical experience (3,4,17-19).

This study aims to report the incidence of inadvertent PG removal during standard total thyroidectomy, as documented by pathology reports from our center, and investigate its association with hypocalcemia.

Materials and Methods

All thyroidectomies (lobectomy, subtotal and total) performed at our department between January 2009 and

May 2013, were retrospectively reviewed. All procedures were performed in a similar fashion with careful dissection along the thyroid capsule attempting to identify and preserve the PGs with their vascular supply, as well as the recurrent laryngeal nerves as described by Bliss et al. (20). Cases that were performed between 2009 and 2012, were done by surgeons who were board certified in general surgery only, however those procedures performed after 2012, were done by two surgeons with specialized training in the field of endocrine surgery (21). A written informed consent for total thyroidectomy was received from all patients. In all pathology specimens, right lobe was sutured for pathologic orientation routinely. Also, the right and left lobes were sent separately if en-bloc resection could not be performed. The lateralization of removed PG was recorded based on this standardized orientation suture on histopathology examination.

Pathology reports of all the patients were evaluated to identify patients who had accidental removal of their PGs during thyroid surgery (Figure 1). The patients who have at least 6 months follow-up period were included into the study. Patients were divided into two groups according to findings from pathological examination of the excised thyroid gland. (group P: presence of PG, group T: absence of PG).

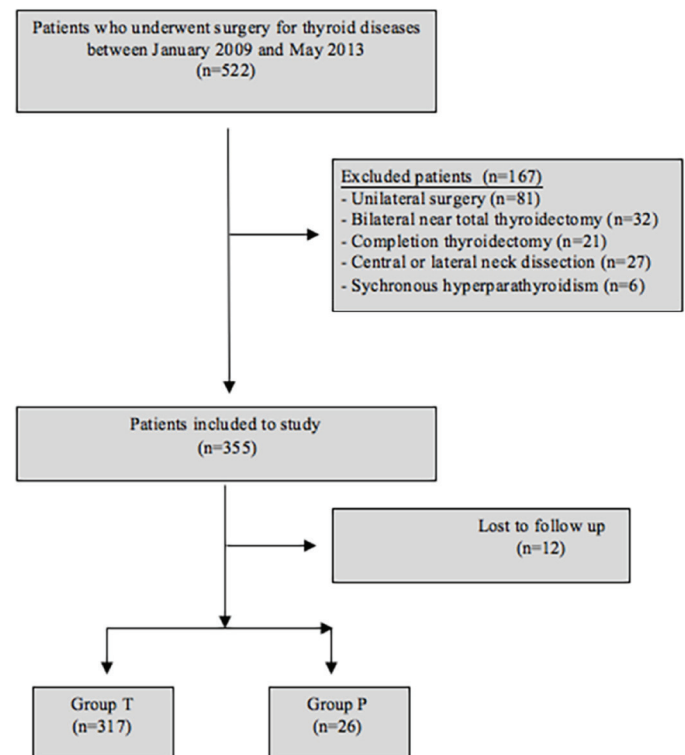


Figure 1: Flow chart of patients included to study

The inclusion criteria for Group P was the presence of PG on the pathological examination of the excised thyroid gland. Therefore, group T includes the cases with absence of PG in the specimen and the cases with parathyroid auto-transplantation. Despite the unclarity on PG's proper function after autotransplantation; the patients with PG autotransplantation were included to group T based on recent studies and the design of the groups in the study (22).

Extent of surgery is one of the described risk factors for IP and/or hypocalcemia in the literature. For the purpose of standardization, patients who (a) underwent other procedures (lobectomy, subtotal thyroidectomy) beside standard total thyroidectomy, (b) had a pre-operative diagnosis of malignancy, (c) were admitted for completion thyroidectomy, (d) were planned for additional procedures (prophylactic or therapeutic neck dissection) and (e) hyperparathyroid patients in whom additional interventions were planned were excluded from study (Figure 1). Post-operative calcium status were seen at the morning of post operative day (POD) 1 before discharge home, at first week, first month, 3rd month and 6th month of surgery at outpatient clinic visits. Asymptomatic (biochemical) hypocalcemia was defined when serum total calcium level was measured below 8 mg/dL, symptomatic hypocalcemia was defined when there was any clinical signs of hypocalcemia such as tingling and numbness, nerve hyperexcitability (Chvostek's sign) and/or latent tetany (Trousseau's sign) seen during the hospital stay. Permanent hypocalcemia was defined as persistence of hypocalcemia after 6th month of surgery.

Data on patient demographics, pre and post-operative laboratory results, surgical and medical history were obtained. Also, the information from pathology reports, anatomic localization of excised glands, postoperative hypocalcemia symptoms, total serum calcium, parathormone, 25-OH Vit D and albumin levels, postoperative treatment and duration of hospital stay were included in the data collection. These findings were compared between the two groups. Patients in whom postoperative hypocalcemia developed were hospitalized and observed closely until hypocalcemic symptoms resolved and later on discharged with appropriate calcium and vitamin D prescriptions. All other postoperative complications were noted.

Data was anonymously entered into a computerized database program (Excel 2007, Microsoft Inc., Redmond, WA) for individual privacy protection. In terms of anonymized data usage and retrospective manner of the study, no local ethics committee approval was obtained. Therefore, the study has been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. This manuscript was prepared in accordance with STROBE guidelines for case control studies.

Statistical Analysis

Data was analyzed using a statistical package software (JMP® version 10.0.0, SAS®, Cary, NC). Continuous variables were expressed as mean \pm SD and categorical variables as frequencies and percentages. Comparison of continuous variables was performed using the student's t-test. The chi-square tests were used in the comparison of categorical variables and Mann-Whitney U test was used for comparison on non-parametric variables. Univariate and multivariate analysis with nominal regression model were performed to identify factors that predicted postoperative transient and permanent hypocalcemia. P values of 0.05 or less was considered as statistically significant.

Results

Between January 2009 and May 2013, a total of 522 adult patients underwent thyroidectomies (lobectomy, subtotal and total) at our department. Of these, data on 355 patients who met the study criteria was evaluated and 167 patients were excluded from the study. Twelve of these 355 patients have been lost to follow up and the data of remaining 343 patients was completely recorded (Figure 1). The median age was 48 years (20-81) and female/male ratio was 4.8/1. Two hundred thirty two of surgeries were performed by all surgeons in the department between 2009 and 2012. One hundred eleven out of 343 patients were provided by two surgeons who have been involved in the field of endocrine surgery after 2012. Mean follow up period was 6.4 ± 0.6 months.

In group P there were 26 patients while group T consisted of 317 patients. Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of the patients in both groups. Demographic variables and patients characteristics including age, sex and history of hyperthyroidism were similar in both groups (Table 1). Pre-operative total serum calcium levels of patients in groups T and P did not differ significantly ($p=0.32$). Asymptomatic or symptomatic hypocalcemia (the presence of clinical symptoms of hypocalcemia such as tingling and numbness, Chvostek's sign, Trousseau's sign and/or total serum calcium laboratory levels < 8 mg/dL) was seen in 37 (10.7%) patients. This included 33 patients (10.4%) from group T and 4 patients (15.3%) from group P ($p=0.45$). Nodule size was comparable in both groups ($p=0.08$) (Table 1).

The mean age of patients with hypocalcemia was 44.2 ± 11.3 years, the mean age of patients who did not developed hypocalcemia was 48.6 ± 12.4 years ($p=0.04$). In univariate analysis of age for hypocalcemia p value was also 0.04 (Table 2). Within the described periods, the rate of IPs after total thyroidectomy (TT) (3.7%, $n=4$) was lower after 2012, compared to previous (10.4%, $n=22$) period ($p=0.04$). Although, the IP rate was lower for surgeons who were specialized in endocrine surgery compared to other surgeons, surgeon factor did not show any

statistical correlation with the development of hypocalcemia on univariate analysis ($p=0.72$). In addition, univariate analysis showed that sex, hyperthyroidism parameters, IP and nodule size were not predictive for postoperative transient and permanent hypocalcemia (Table 2 and 3, respectively). On multivariate analysis, all factors including IP, did not reveal any statistically significant correlation with postoperative transient hypocalcemia (Table 2). A multivariate analysis was not performed for permanent hypocalcemia as p value was higher than 0.3 for all parameters (Table 3).

The total number of patients with PG autotransplantation was 11. Seven of these were performed in 2009-2012 period and 4 of these were performed in 2012-2013 period ($p=0.77$). One patient in each period experienced temporary hypocalcemia ($p=45$). No any permanent hypocalcemia was seen on these eleven patients with autotransplantation.

The incidence of post-operative hypocalcemia was investigated among patients in whom IP occurred ($n=26$).

Pre-operative total serum calcium levels were <8.4 mg/dL in four of these patients, however postoperative symptomatic hypocalcemia developed in only one of them. On the contrary, 3

Table 3: Univariate analysis of factors affecting post-operative permanent hypocalcemia in patients with standardized surgery

Parameter	p value univariate	OR* univariate
Age	0.95	0.99
Gender**	0.28	N/A***
Dominant nodule size	0.37	0.95
Inadvertent parathyroidectomy	0.49	N/A***
Hyperthyroidism	0.33	1.04
Surgeon factor	0.97	N/A***

* OR: Odds Ratio

**As only one parameter was <0.3 multivariate analysis was not performed

***N/A: Not Applicable

Table 1: Demographics of the groups

Parameter	Group T (n=317)	Group P (n=26)	p value
Age (years, median)	48 (20-81)	43 (28-74)	0.63
Gender			
Female (n/%)	260/82	24/92.3	0.14
Male (n/%)	57/18	2/7.7	
Hyperthyroidism (n/%)	84/26.4%	5/19.2%	0.65
Dominant nodule size (cm, mean \pm SD)	3.3 \pm 1.8	2.7 \pm 1	0.08
Presence of subcentimetric nodules (n/%)	20/6.3%	2/7.6%	0.83
Pre-operative total serum calcium (mg/dL, mean \pm SD)	8.9 \pm 0.8	8.8 \pm 0.6	0.32
Post-operative total serum calcium (mg/dL, mean \pm SD)	8.3 \pm 0.7	8.1 \pm 0.8	0.27
Total serum calcium at 6 th month (mg/dL, mean \pm SD)	8.8 \pm 0.4	8.7 \pm 0.3	0.28
Post-operative transient hypocalcemia* (n/%)	33/10.4%	4/15.3%	0.45
Post-operative permanent hypocalcemia (n/%)	3/0.9%	0/0%	0.49
Mean follow-up period (months, mean \pm SD)	6.4 \pm 0.6	6.5 \pm 0.6	0.81

*The patients with asymptomatic and symptomatic hypocalcemia, SD: Standard deviation

Table 2: Univariate and multivariate analysis of factors affecting post-operative transient hypocalcemia in patients with standardized surgery

Parameter	p value univariate	OR* univariate	p value multivariate**	OR multivariate**
Age	0.04	0.97	0.13	0.56
Gender	0.28	0.55	0.34	0.97
Dominant nodule size	0.19	0.98	0.22	0.98
Inadvertent parathyroidectomy	0.45	0.63	N/A***	
Hyperthyroidism	0.38	0.61	N/A***	
Surgeon factor	0.72	0.87	N/A***	

*OR: Odds Ratio, **Multivariate analysis was performed for the parameters whose $p<0.3$, ***N/A: Not Applicable

out of 22 patients, in whom pre-operative total serum calcium levels were within the normal laboratory range developed post-operative transient hypocalcemia ($p=0.73$).

The number of PGs totally excised was 31 in 26 patients. The number of excised PGs was one in 21 of these patients and two in remaining 5 patients. Anatomical localization of excised PG were: right side in 17 of patients (54.8%), left side in 8 patients (25.8%), intrathyroidal in 3 cases (9.7%), and bilateral in 2 patients (6.5%). In one patient (3.2%), the PG was in an ectopic location (isthmus). The location of IP was not associated with hypocalcemia ($p=0.14$). Twenty one of accidentally removed PGs (67.7%) were at the adjacent side of the dominant thyroid nodule. The incidence of dominant nodule and excised PG did not correlate significantly with hypocalcemia ($p=0.17$). Postoperative transient hypocalcemia occurred in 3 (14%) patients who had one gland removed and in 1 (20%) patient in whom two glands were removed ($p=0.73$). Permanent hypocalcemia developed in 3 patients in group T (0.9%), and in none of the patients in group P (Table 1).

Discussion

The indisputable role of thyroid surgery in the treatment of thyroid disorders in goiter- endemic regions such as Turkey has been defined (1). Recent surgical advances in thyroid surgery have led to an emphatic decrease in thyroid surgery related mortality and morbidity. While reported rates on mortality are around nil, the rates of major complications are below 5% (3). The major decrease in mortality and morbidity has been attributed to the increase in surgical experience over years (4,15,23-25).

In the current literature, the relationship between accidental parathyroidectomy and hypocalcemia is doubtful (26-28). Also, surgical experience, extent of surgery, previous surgical history, hyperthyroidism, young age, malignancy are potential risk factors for post-operative hypocalcemia and all these risk factors have been broadly discussed in the last 2 decades (3,4). In a recently published study by Lorenta-Poch et al. (22), the authors recommended the Parathyroid Glands Remaining *In Situ* (PGRIS) classification system which is based on the number of 'in-situ preserved' parathyroid glands. PGRIS scores were found to be inversely related with the development of post-operative hypocalcemia ($p<0.001$). In our study, inadvertent parathyroidectomies reported in final histopathology report were included to group P, Therefore, group T includes the cases with IP and parathyroid auto-transplantation which were considered as "four parathyroid gland preserved" during thyroidectomy. Eleven of the patients had PG autotransplantation in our serie and two of them had temporary hypocalcemia. On their follow-up, any of these autotransplanted patients had permanent hypocalcemia.

Postoperative hypocalcemia may last for less than six months (transient) or more (permanent). Its reported incidence varies from center to center and range between 1.6% and 50%, with most of the reported cases being transient in nature (17-19,29). In our study, mean follow up time was 6.4 ± 0.6 months and was similar in both group ($p=0.81$). Transient hypocalcemia rate in all patients was 10.8% and permanent hypocalcemia rate in all patients was 0.8%. In group P, there was no permanent hypocalcemia. However; in group T, the rate of permanent hypocalcemia rate was 0.9%. This may also be related with ischemia of the PG or related factors rather than the number of remaining PGs.

The prevention and management of iatrogenic hypocalcemia should include the correct selection of patients who are at a higher risk for postoperative hypocalcemia, identification of the PGs during thyroidectomies, and a careful application of the surgical technique. Intraoperative pathologic verification of inadvertent PG removal during thyroid surgeries may be necessary. Previously published reports suggest intra-muscular auto transplantation of accidentally removed PGs that are encountered peri-operatively (22,30-32). An appropriate and timely fashioned management of postoperative hypocalcemia that may occur as a result of accidental removal of PGs is warranted to ensure better patients outcomes and protection of the surgeon against medico-legal issues.

Risk factors for IP, as described in the literature include young age, hyperthyroidism, malignant diseases, previous surgical history and lymph node dissection (14-17). Other factors include bilateral surgical procedures and extent of surgery (33). Four-gland exploration of parathyroid glands may predispose the PGs to surgical trauma thus leading to vascular compromise of the PGs (6,22). Our study therefore focused on patients who underwent standard bilateral thyroidectomies and investigated the incidence of accidental parathyroidectomies. Thyroid surgeries are usually performed for the treatment of benign thyroid disorders which are prevalently seen in young patients. Most of the patients enrolled into the study consisted of young adults, specifically young female adults in their reproductive age. Demographic characteristics of both groups including age and sex, showed a homogenous distribution ($p=0.14$ and $p=0.63$, respectively). However, younger age was relevant with post-operative hypocalcemia in univariate analysis ($p=0.04$).

The incidence of bleeding has been reported to be high in thyroid surgeries for hyperthyroidism (13). This condition has been associated with difficult visualization of the PGs during thyroid surgeries (3,13). Also, attempt to control bleeding during thyroid surgeries may predispose the PGs to ischemia. In our study, hyperthyroidism was not a predictive factor of post-operative hypocalcemia in both groups.

Thyroid surgery for malignancy, may increase the risk of inadvertent PTs. Specifically, the risk of accidental

parathyroidectomies has been reported to be high in patients who undergo central neck dissection for thyroid cancers (17-19,24,25). Resection of malignant tumors that invade the capsule and surrounding tissues may also predispose patients to IPs during thyroid surgeries. This can also result in the destruction of the vascular supply of the PGs thus leading to postoperative hypocalcemia. The risk of IP is also pronounced in recurrent cases that undergo re-operative surgery. Our study excluded all patients who underwent thyroid surgeries for the treatment of known thyroid malignancies and those who were operated on for recurrent disease.

Surgical experience is known to play an important role in reducing mortality and morbidity rates after thyroid surgeries (4). Within the study period, the incidence of IPs after BTT, was 3.7% (4 of 111 patients) in surgeons specialized in endocrine surgery, compared to 10.4% (22 of 232 patients) in surgeons practising general surgery only ($p=0.04$). Although, a higher rate of IP was seen among surgeons practising in general surgery only, on multivariate analysis, surgeon factor did not show any statistically significant correlation with the development of hypocalcemia ($p=0.72$).

The relationship between the dominant nodule and IP has been recently investigated by Yazici et al. (6). In this study, IP mostly occurred on the same side as the dominant nodule. This finding was associated with the changed location of the PG due to the adjacent enlarged nodule or its close anatomical relation with the fibrous capsule surrounding the thyroid gland. In our study, the correlation between dominant nodule side and IP side was also investigated. Similarly, in group P, 67.7% of IPs ($n=21$) occurred on the dominant nodule side. However, this result did not correlate with hypocalcemia ($p=0.17$). The side of IP itself did not correlate with hypocalcemia ($p=0.14$) either.

Adaptive mechanisms that occur in the body after subtotal parathyroidectomy have not been well investigated. In healthy individuals undergoing thyroid surgeries, the accidental removal of one or two PGs has been associated with permanent hypocalcemia as a complication (17,25). Nevertheless, studies investigating the actual effect of total or subtotal parathyroidectomy on calcium hemostasis are lacking in the medical literature. Hence, the awareness of the attending surgeon should be drawn to a patients who are at an increased risk for post-operative hypocalcemia. According to our study results, number of excised PGs did not correlate significantly with postoperative hypocalcemia ($p=0.73$).

Study Limitations

In this retrospective chart review, we sought to investigate the incidence of IPs at a tertiary hospital serving an endemic population with thyroid disorders. Additionally, factors predictive of IPs and their association with postoperative

hypocalcemia were evaluated. The major limitation of our study was the retrospective design. A prospective study for IP based on the similar base criteria and similar case standardization might reveal a better and more accurate results for its effects on hypocalcemia. Also a larger number of case in each group with a longer follow up period may lead more detailed statistical analysis in terms of univariate and multivariate regression models. As a result, the incidence of hypocalcemia was found to be higher in group P, however, this was not statistically significant when compared to that of group T ($p=0.45$). The similar rates of incidence of hypocalcemia between groups could be attributed to the fact that, although most of the parathyroid glands were intact in group T, their vascularization may have been compromised as a result of surgery.

Our study shows that, when the extent of surgery and hyperparathyroidism are excluded, surgical experience also plays a major role in the reduction of incidence of IPs which occurs during standardized bilateral total thyroidectomies. In our study, younger age was relevant with post-operative hypocalcemia and it was significant in univariate analysis but not an independent risk factor yet.

Conclusion

In contrary to previous reports, factors such preoperative hyperthyroidism, dominant nodule size, and number of excised glands did not have a significant correlation with the development of postoperative hypocalcemia.

Ethics

Ethics Committee Approval: In terms of anonymized data usage for the study, no local ethics committee approval was obtained.

Informed Consent: A written informed consent for total thyroidectomy was received from all patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.C.D., C.A., M.F.Ç., M.G.Ü., Concept: A.C.D., S.B., Design: A.C.D., C.A., Data Collection or Processing: S.B., H.T., Analysis or Interpretation: Y.O., H.A., Literature Search: M.F.Ç., M.G.Ü., Writing: A.C.D., C.A.,

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Altaca G, Onat D. Tiroidektomi ve komplikasyonlari. In: Sayek I (ed) Temel Cerrahi, 4th Edn. Ankara: Gunes Kitabevi; 2013. p. 1924 - 35

2. Ozogul B, Akcay MN, Akcay G, et al. Factors affecting hypocalcaemia following total thyroidectomy: A prospective study. *Eurasian J Med.* 2014;46:15-21.
3. Sippel RS, Ozgul O, Hartig GK, et al. Risks and consequences of incidental parathyroidectomy during thyroid resection. *ANZ J Surg.* 2007;77:33-36.
4. Erbil Y, Barbaros U, Issever H, et al. Predictive factors for recurrent laryngeal nerve palsy and hypoparathyroidism after thyroid surgery. *Clin Otolaryngol.* 2007;32:32-37.
5. Shaha A, Jaffe BM. Complications of thyroid surgery performed by residents. *Surgery.* 1988;104:1109-1114.
6. Yazici P, Bozkurt E, Citgez B, et al. Incidental parathyroidectomy as a cause of postoperative hypocalcemia after thyroid surgery: Reality or illusion? *Minerva Chir.* 2014;69:315-320.
7. Bender O, Yoney E, Capar H, et al. Our experience on total thyroidectomy. *Endokrinolojide Diyalog.* 2004;1:15-18.
8. Lal G, Clark OH. Thyroid, Parathyroid and Adrenal. In: Brunnicardi CF (ed), *Schwartz's Principles of Surgery*, 10th Edn. New York: Mc Graw Hill; 2015. p.1521-97.
9. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: Incidence and prediction of outcome. *World J Surg.* 1998;22:718-724.
10. Shaha AR, Jaffe BM. Parathyroid preservation during thyroid surgery. *Am J Otolaryngol.* 1998;19:113-117.
11. Harness JK, Fung L, Thompson NW, et al. Total thyroidectomy: Complications and technique. *World J Surg.* 1986;10:781-786.
12. Edis AJ. Prevention and management of complications associated with thyroid and parathyroid surgery. *Surg Clin North Am.* 1979;59:83-92.
13. Abboud B, Sargi Z, Akkam M, et al. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg.* 2002;195:456-461.
14. Kupferman ME, Mandel SJ, DiDonato L, et al. Safety of completion thyroidectomy following unilateral lobectomy for well-differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope.* 2002;112:1209-1212.
15. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, et al. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg.* 1998;176:71-75.
16. Zhou HY, He JC, McHenry CR. Inadvertent parathyroidectomy: incidence, risk factors, and outcomes. *J Surg Res.* 2016;205:70-75.
17. Sasson AR, Pingpank JF, Wetherington RW, et al. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause transient symptomatic hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:304-308.
18. Hone RW, Tikka T, Kaleva AI, et al. Analysis of the incidence and factors predictive of inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery. *J Laryngol Otol.* 2016;130:669-673.
19. McGoldrick DM, Majeed M, Achakzai AA, Redmond HP. Inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery. *Ir J Med Sci.* 2017;186:1019-1022.
20. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg.* 2000;24:891-897.
21. Dural AC, Akarsu C, Unsal MG, et al. Multidisciplinary management of surgery for thyroid diseases: Analysis of five years with the experience of Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital, *Endokrinolojide Diyalog.* 2015;12:1-8.
22. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2015;102:359-367.
23. Prim MP, de Diego JI, Hardisson D, et al. Factors related to nerve injury and hypocalcemia in thyroid gland surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124:111-114.
24. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: Prospective multicenter study in Germany. *World J Surg.* 2000;24:1335-341.
25. Lin DT, Patel SG, Shaha AR, et al. Incidence of inadvertent parathyroid removal during thyroidectomy. *Laryngoscope.* 2002;112:608-611.
26. Herranz-Gonzalez J, Gavilán J, Martínez-Vidal J, et al. Complications following thyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:516-518.
27. Van Heerden JA, Groh MA, Grant CS. Early postoperative morbidity after surgical treatment of thyroid carcinoma. *Surgery.* 1987;101:224-227.
28. Shemen LJ, Strong EW. Complications after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;101:472-475.
29. Konan A, Usman A, Sayek I. Paratiroid hastalıkları. In: Sayek I (ed) *Temel Cerrahi*, 4th Edn. Ankara: Gunes Kitabevi; 2013. p. 1935-55
30. Edefe O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Br J Surg.* 2014;101:307-320.
31. Ahmed N, Aurangzeb M, Muslim M, et al. Routine parathyroid auto transplantation during total thyroidectomy: A procedure with predictable outcome. *J Pak Med Assoc.* 2013;63:190-193.
32. Oran E, Yetkin G, Mihmanli M, et al. The risk of hypocalcemia in patients with parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *Ulus Cer Derg.* 2015;32:6-10.
33. Kalyoncu D, Gonullu D, Gedik ML, et al. Analysis of the factors that have an effect on hypocalcemia following thyroidectomy. *Ulus Cer Derg.* 2013;29:171-176.

DOI: 10.4274/atfm.47955

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):251-255

Kronik Subdural Hematomlu Hastalarda Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız: Yetmiş Altı Hastanın Analizi

Surgical Treatment Outcomes of Our Patients with Chronic Subdural Hematoma: A Review of Seventy Six Cases

© Vural Hamzaoğlu, © Hakan Özalp, © Emel Avcı, © Celal Bağdatoğlu, © Ahmet Dağtekin

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Mersin Türkiye

Öz

Amaç: Kronik subdural hematomlar (KSH) genellikle orta ve ileri yaşta görülen intrakraniyal kanamalardır. Serebral atrofi nedeniyle gerilen parasagittal köprü venlerin kanaması sonucu görülmektedirler. Kliniğimizde KSH nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilen hastaların sonuçları araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2008-2016 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda KSH tanısı alarak cerrahi yöntemle tedavi edilen 76 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar burr hole ile hematom drenaj ve kraniyotomi ile hematom drenajı olmak üzere iki gruba ayrılarak klinik sonuçlar açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların 52'si erkek, 24'ü ise kadın ve ortalama yaş 64,8 olarak tespit edildi. Hastalarda görülen en sık başvuru şikayeti baş ağrısı olarak saptandı (%52,6). Yirmi sekiz hastada (%36,8) geçirilmiş bir kafa travması olduğu belirlendi. Antikoagülan ilaç kullanımı 18 hastada (%23,6) tespit edilirken, 38 hastada (%50) komorbiditeye neden olabilecek en az bir hastalık belirlendi. Hematomun en sık görüldüğü lokalizasyon ise 26 hastada (%34,2) sol frontoparietooksipital bölge olarak saptandı. Altmış beş olguda (%85,5) burr hole ile 11 olguda ise (%14,5) kraniyotomi ile hematom boşaltıldığı tespit edildi. Tüm hastalardaki ortalama hematom kalınlıkları 22,0 mm iken, ortalama orta hat şiftleri 6,8 mm olarak tespit edildi. Burr hole ile hematom drenajı yapılan hastalarda komplikasyon oranı %26,6 iken kraniyotomi ile opere edilen hastalarda bu oran %0,9 olarak belirlendi. Mortalite burr hole grubunda 3 olguda (%4,6) ve kraniyotomi grubunda ise 2 olguda (%18,1) saptandı.

Sonuç: İleri yaş grubunda oldukça sık görülen ve cerrahi tedavi yöntemleri geniş oranda morbidite ve mortaliteye yol açabilen KSH'de tedavisinde seçilecek cerrahi yöntem hala tartışmalıdır. Burr hole ile hematom drenajı daha yüksek komplikasyon oranları ile sonuçlanırken kraniyotomi uygulanan olgularda ise mortalite oldukça yüksek oranda tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Subdural Hematom, Burr Hole, Kraniyotomi

Abstract

Objectives: Chronic subdural hematomas (CSH) are generally the intracranial hematomas seen in the middle and elder aged group. The hemorrhage is formed as a result of stretched parasagittal bridge veins due to cerebral atrophy. The patients' outcome that underwent surgery because of CSH was investigated in our clinic.

Materials and Methods: Seventy-six operated CSH patients were included to the study in the University of Mersin, Faculty of Medicine between 2008 and 2016. The patients were divided into two groups with the drainage of burr-hole and craniotomy and evaluated in terms of clinical outcome retrospectively.

Results: There are 52 male, 24 female patients with the mean age of 64.8 detected in the group. The most common initial symptom at admission is headache (52.6%). The head trauma was reported in 28 (36.8%) patients. The use of anticoagulant drug in 18 patients (23.6%) and also at least one comorbid disease in 38 patients (50%) were detected among CSH. The most common localization for the hematoma was left fronto-parieto-occipital in 26 patients (34.2%). Burr-hole in 65 (85.5%) patients, craniotomy in 11 (14.5%) patients were performed for the evacuation of the CSH. The mean thickness of all the hematomas was detected as 22.0 mm and the mean midline shift was measured as 6.8 mm. The complication rate

Bu Çalışma Türk Nöroşirürji Derneği 31. Bilimsel Kongresi'nde Sözlü Bildiri Olarak Sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Vural Hamzaoğlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Mersin Türkiye

Tel.: +90 324 241 00 00/21560 E-posta: vuralhamzaoglu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0249-7711

Geliş Tarihi/Received: 16.08.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 05.11.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



was 26.6% in the group with burr-hole whereas it was 0.9% in the group with craniotomy. The mortality was 4.6% (3 cases) in the burr-hole group, 18.1% (2 cases) in the craniotomy group.

Conclusion: The choice of surgical treatment modality was still controversy in the management of CSH that leads to morbidity and mortality which is most commonly seen in elder patient group. While the complication rate was being resulted as high in the group evacuated with burr-hole, the mortality was particularly high in the group with craniotomy.

Key Words: Chronic Subdural Hematoma, Burr-Hole, Craniotomy

Giriş

Kronik subdural hematoma (KSH) genellikle orta ve ileri yaşta görülen ve minör kafa travması sonucu gelişen intrakraniyal kanamalardır. Görülme sıklığı 65 yaşından önce 3,4/100000 iken, 65 yaşından sonra bu oran 8-58/100000 arasındadır (1,2). Genellikle yaş ile ortaya çıkan serebral atrofi nedeniyle gerilen parasagittal köprü venlerin travma sonucu kanaması en önemli etiyolojik neden olarak ortaya çıkmaktadır. Bu olguların büyük bir bölümü travmayı hatırlamamakla birlikte %60-80'inde öyküde travma yer almaktadır (1,2). KSH spontan olarak görülebileceği gibi dural metastazlar, anevrizmalar, dural arteriyovenöz malformasyonlar, kanama pıhtılaşma faktörlerindeki bozukluklarda etiyolojik faktörler arasında bildirilmektedir (3). Semptomlar ve bulgular genellikle intrakraniyal basınç artışına bağlı olarak ortaya çıkar ve en sık görülen semptom baş ağrısıdır. Ayrıca bayılma hissi, bellek bozukluğu, apati, uykuya eğilim, fokal nörolojik defisit ve nöbet KSH'da görülebilen klinik bulgular arasında yer almaktadır (4). İntrakraniyal alanda çok büyük miktarda yer kaplamalarına rağmen hiçbir zaman akut subdural hematomlarda (SDH) görülen şekilde yüksek intrakraniyal basınç oluşturmazlar. Çoğunlukla tek taraflı olarak görülmesine rağmen hastaların %8-35'de bilateral görülebilmektedir (5-8).

KSH'da genellikle seçilecek tedavi cerrahidir ve burr hole ya da kraniyotomi ile hematoma boşaltılması en sık tercih edilen cerrahi yöntemlerdir. KSH'de cerrahi olarak boşaltılmayan kanamanın gerilemesi ya da yok olması nadir görülen bir durumdur ve kan kalsifiye olarak intrakraniyal alanda kalabilmektedir (9). Burr hole ile hematoma drenajı daha az invaziv bir yöntem olup, yaşlı ve yüksek riskli hastalarda tercih edilmektedir. Ancak bu cerrahi yöntemin dezavantajı ise hematoma nüks etme oranlarının yüksek olmasıdır (4). Hangi cerrahi yöntemin seçileceğine hastanın klinik durumu, hematoma tomografik bulgusu, yaş ve komorbidite durumlarının varlığına göre karar verilmelidir. Bu çalışmada kliniğimizde KSH tanısı alarak cerrahi yolla tedavi edilen hastaların klinik sonuçları sunulmuştur.

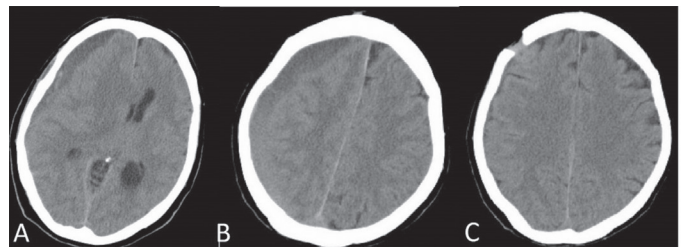
Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2008-2016 yılları arasında opere edilen toplam 76 olgu dahil edilmiştir. Hastalar cerrahi seçenek olarak burr hole ya da kraniyotomi ile hematoma drenajı olmak

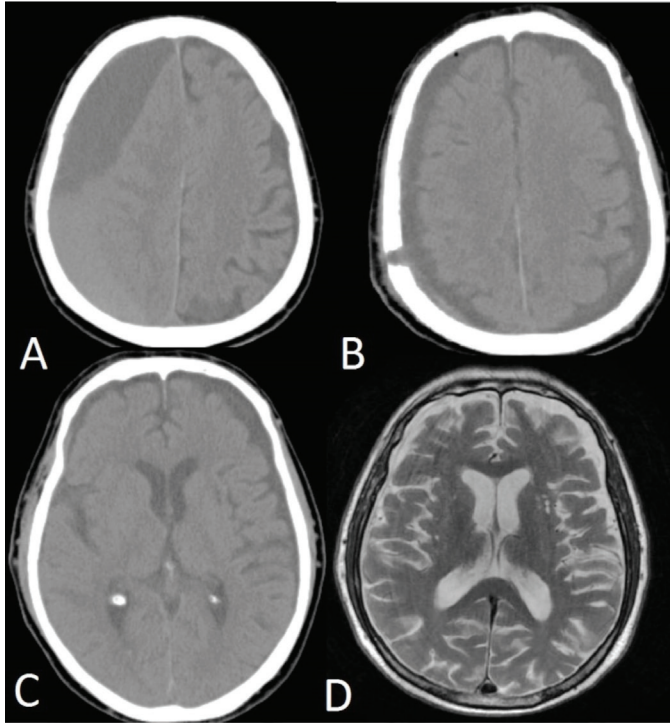
üzere iki gruba ayrılarak retrospektif olarak incelenmiştir. Bu her 2 grupta hastaların başvuru şikayeti, Glaskow koma skorları, etiyolojileri, komorbidite durumları, antikoagülan kullanımları, kanama yerleri, komplikasyonlar, hastanede kalış süreleri ve mortalite oranları incelenmiştir.

Bulgular

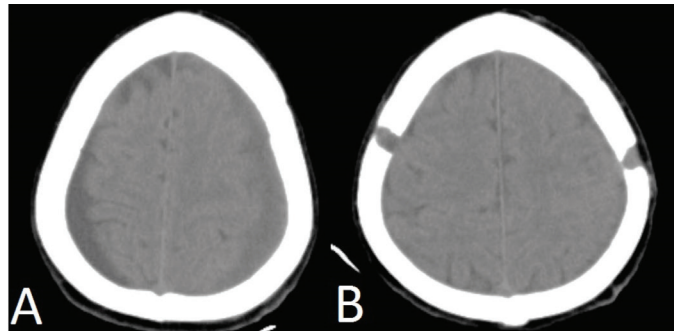
Hastaların 52'si erkek, 24'ü ise kadın ve ortalama yaş 64,8 olarak tespit edildi. Hastalarda görülen en sık başvuru şikayeti 40 olguda (%52,6) baş ağrısı olarak saptandı. Daha sonra ise 18 olguda (%23,6) ekstremita güçsüzlüğü ve 18 olguda (%23,6) şuur değişiklikleri tespit edildi. Hastaların başvuru sırasında yapılan değerlendirmelerinde Glaskow koma skorları ortalama 13 olarak belirlendi. Yirmi sekiz hastada (%36,8) öyküde geçirilmiş bir kafa travması olduğu belirlendi. Antikoagülan ilaç kullanımı 18 hastada (%23,6) tespit edilirken, 38 hastada (%50) komorbiditeye neden olabilecek en az bir hastalık, 12 hastada ise birden fazla hastalık saptandı. En sık eşlik eden hastalıklar incelendiğinde hipertansiyon (%17,1), koroner arter hastalığı (%10,5) ve diabetes mellitus (%10,5) ilk üç sırada yer aldığı gözlemlendi. Hematomun en sık görüldüğü lokalizasyon ise 26 hastada (%34,2) sol fronto parieto oksipital bölge olarak saptandı. Altmış beş olguda (%85,5) burr hole Şekil 1-2 ile 11 olguda ise (%14,5) kraniyotomi ile hematoma boşaltıldığı tespit edildi. Burr hole grubunda 22 hastada (%33,8) ve kraniyotomi grubunda ise 2 hastada (%18,1) bilateral yaklaşım uygulandığı belirlendi (Şekil 3). Hastalar hastanede kalış sürelerine göre incelendiğinde burr hole grubunda bu süre ortalama 10 gün iken kraniyotomi grubunda ise 12,3 gün olarak tespit edildi. Burr hole ile hematoma drenaj sonrası subdural kateter konulan



Şekil 1: a-b) Yetmiş sekiz yaşında kadın hasta, düşme sonrası baş ağrısı ve yürüme bozukluğu şikayeti ile acil servisi başvurdu. BBT'de Sağ frontoparietal bölgede, en kalın yerinde 16 mm ölçülen, orta hat yapılarında yaklaşık 1cm sola şift yapan kronik süreçte subdural hematoma izlenmekte. c) Burr-hole ile hematoma boşaltıldıktan sonra kontrol BBT'de şifftin düzeldiği ve beynin ekspanse olduğu görülmekte



Şekil 2: a) Seksen üç yaşında erkek hasta, baş ağrısı ve yürüme bozukluğu şikayeti ile acil servise başvurdu. Hastanın yapılan BBT'nde sağ frontoparietal bölgede en kalın yerinde 27,5 mm ölçülen subakut-kronik süreçte subdural hematoma izlenmekte. b) Burr-hole ile hematoma boşaltıldıktan sonra karşı tarafta subdural efüzyon gelişen hastanın kontrol BBT'si izlenmekte. c-d) Herhangi bir cerrahi girişim uygulanmadan takip edilen hastanın kontrol BBT ve MRG görüntülerinde subdural efüzyonun gerilediği görülmekte



Şekil 3: a) Yetmiş üç yaşında kadın hasta, baş ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran hastanın çekilen BBT'de sağ geri parietal ve sol frontoparietal kronik subdural hematoma görülmekte. b) Bilateral burr-hole ile hematoma boşaltıldıktan sonra kontrol BT izlenmekte

tüm hastalarda komplikasyon oranı %26,6 iken kraniyotomi ile opere edilen hastalarda bu oran %0,9 olarak belirlendi. Burr hole grubunda en sık görülen komplikasyonlar incelendiğinde 5 olguda nüks (%7,6), 4 olguda akut SDH (%6,1) ve 3 olguda ise tansiyon pnömosefali (%4,6) gözlemlendi. Mortalite burr hole grubunda 3 olguda (%4,6) ve kraniyotomi grubunda ise 2 olguda (%18,1) saptandı.

Tartışma

KSH, spontan bir şekilde ya da kafa travması sonucu ve genellikle sistemik bir hastalığı olan yaşlı hastalarda sık olarak görülen bir intrakraniyal kanama tipidir (5,6). KSH'de etiolojisinde geçirilmiş kafa travması olan olgularda genellikle klinik bulguların ortaya çıkışı 20 gün ve sonrasında olmaktadır (5). Literatürde ortalama görülme yaşının 56-63 yaş arasında olduğu ve olguların %80'inin ise 50 yaş üzerinde olduğu bildirilmektedir (10,11).

Özellikle olguların büyük bir çoğunluğunun yaşlı olması nedeniyle atrofik bir beyin zemininde gelişmesi klinik bulguların daha sessiz bir şekilde ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Liliang ve ark. (12) KSH'li hastalarda 40 yaş altında en sık görülen başvuru semptomunun baş ağrısı ve kusma olduğunu ancak 75 yaş üstünde ise en sık görülen şikayetin fokal nörolojik bulgular olduğunu bildirmişlerdir. Gelabert-González ve ark. (13) ise KSH'li 1000 olguyu içeren serilerinde en sık görülen başvuru şikayetinin nörolojik bulgular ve baş ağrısı olduğunu bildirmişlerdir. Bizim klinik serimizde yer alan 76 hastanın yaş ortalaması 64,8 iken en sık başvuru şikayeti 40 olguda (%52,6) baş ağrısı olarak saptandı. Daha sonra ise 18 olguda (%23,6) ekstremitte güçsüzlüğü ve 18 olguda (%23,6) şuur değişiklikleri tespit edildi.

KSH etiolojisinde geçirilmiş minör bir kafa travması olması önemli bir yer tutmaktadır. Ancak literatür incelendiğinde hastaların %50'sinden daha azında öyküde kafa travması varlığı tariflenmektedir (14-16). Bu durumun muhtemel nedeni ya geçirilmiş olan travmanın hatırlanamayacak kadar küçük travma olabileceği ya da bu yaş grubunda demansif hastalıkların sık görülmesidir. Bizim serimizde 28 hastada (%36,8) öyküde geçirilmiş bir kafa travması olduğu belirlendi. Ayrıca KSH'li olgularda genellikle hipertansiyon, kalp ve damar hastalıkları, diabetes mellitus, hematolojik hastalıklar ve antikoagülan ilaçların kullanımı oldukça sık görülmektedir. Bu sistemik hastalıklar ve antikoagülan kullanımı hem etiolojide suçlanmakta hem de morbidite ve mortalitenin yüksek seyretmesine yol açmaktadır (6,17-19). Bu durumlarda hayatı tehdit eden ve acil cerrahi gerektiren olgular dışında cerrahi girişimi kötü etkileyecek ilaçlar önceden kesilmeli ve iyi bir hazırlık yapıldıktan sonra cerrahi planlanmalıdır. Bizim serimizde antikoagülan ilaç kullanımı 18 hastada (%23,6) tespit edilirken, 38 hastada (%50) komorbiditeye neden olabilecek en az bir hastalık, 12 (%15,7) hastada ise birden fazla hastalık saptandı. En sık eşlik eden hastalıklar incelendiğinde hipertansiyon (%17,1), koroner arter hastalığı (%10,5) ve diabetes mellitus (%10,5) olduğu tespit edildi.

KSH'li olgularda tanıda ilk tercih edilmesi gereken radyolojik inceleme kanamayı, kanamanın yarattığı şifti, kanamanın

muhtemel süresini gösterebilmesi, hızlı ulaşılabilir olması nedeniyle bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) olmalıdır. BBT'de kanama geçirilmiş süreye göre hipodens, isodens veya hiperdens görülebilir (3). Ayrıca BBT ile gerek kanamanın lokalizasyonun kolay bir şekilde belirlenmesi gerekse buna bağlı olarak cerrahi planlamanın yapılması oldukça kolay bir şekilde yapılmaktadır. KSH'li olgularda tanı için genellikle BBT ilk tercih edilen tetkik olsa da tekrarlayan farklı evrede kanaması olan hastalarda, altta yatan tümöral oluşumu olan olgularda ve kanama süresinin ayırt edilemediği durumlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımının faydalı olduğu bildirilmektedir (7,20,21). Kanamanın olduğu taraf ve yer hem preoperatif nörolojik durumu hem de cerrahi planlamayı etkilemektedir. Literatür incelendiğinde Gelabert-González ve ark. (13) KSDH lokalizasyonun %47,1 sağ taraf, %43,2 sol taraf olduğunu, Mori ve Maeda (22) ise %52 sağ taraf, %30,4 sol taraf yerleşimli kanamanın varlığını bildirmişlerdir. Ayrıca KSH'nin %8-35'in ise bilateral olabileceği de bildirilmektedir (6,7). Bizim serimizdeki tüm olgularda gerek tanı gerekse cerrahi sonrasında takip amacıyla radyolojik inceleme olarak BBT kullanılmıştır. Kanama hastalarımızın %36,8'inde sağ taraf, %35,5'inde sol taraf ve %27,6 bilateral olarak tespit edildi. Burr hole ve kraniyotomi uygulanan tüm olgularda subdural kateter uygulaması yapılmıştır. Kanamanın en sık görüldüğü lokalizasyon ise 26 hastada (%34,2) sol frontoparietal bölge olduğunu saptandı.

KSH'de genellikle tedavi şekli cerrahi olarak hematoma boşaltılması olmalıdır. Cerrahi tedavi seçenekleri arasında twist drill kraniyotomi, kraniyotomi ve burr hole ile hematoma drenajı yer almaktadır. Özellikle görüntüleme yöntemlerinin çok gelişmediği dönemlerde tercih edilen cerrahi yaklaşım şekli kraniyotomi olmuştur. Özellikle bu yaklaşım cerraha geniş müdahale alanı yarattığı için ön planda kullanılmıştır. Ancak cerrahi sürenin uzun sürmesi ve kan kaybının fazla olması nedeniyle KSH'li hastaların cerrahi tedavisinde uygulanması giderek azalmıştır. Yine de özellikle kalın membran içeren olgularda, beyin ekspansiyonunun tam olmadığı ve burr hole drenaj ile nüks eden durumlarda ve hematoma kalsifiye olduğu kanamalarda uygulanmaktadır (23). Burr hole ile hematoma drenajı daha kolay ve düşük oranda komplikasyon içeren bir cerrahi yöntemdir. Genellikle KSH'ye güncel cerrahi yaklaşımlarda özellikle likefiye kan içeren, membran ve kalsifiye hematoma olmadığı olgularda tek veya çift burr hole ile hematoma drenajı yapılması önerilmektedir (24,25). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde tek veya çift burr hole ile hematoma drenajı yapmanın birbirine üstünlüğü kanıtlanamamıştır (26,27). Hangi cerrahi yöntem tercih edilirse edilsin beraberinde kapalı sistem drenaj kullanılmasının nüksü azalttığı bildirilmiştir (28). Mortalite riski oldukça yüksek ileri yaş hastalarda twist-drill kraniyotomi anestezi gerektirmemesi ve yatak başı yapılabilmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Serimiz incelendiğinde 65 olguda (%85,5) burr hole ile 11 olguda ise (%14,5) kraniyotomi ile

hematom boşaltıldığı tespit edildi. Burr hole grubunda 22 hastada (%33,8) ve kraniyotomi grubunda ise 2 hastada (%18,1) bilateral yaklaşım uygulandığı belirlendi.

KSH'li olgularda cerrahi tedavisi sonrası en sık karşılaşılan komplikasyon kanamanın tekrar etmesidir. Bu durumun en önemli nedeninin membran rezeksiyonunun tam olarak yapılamaması ve atrofik olan beynin ekspansiyon olmaması olduğu bildirilmiştir (13). Diğer önemli bir sorunda cerrahi sırasında hematoma hızlı boşaltılmasının intrakraniyal basıncın ani düşmesine yol açarak beyin şift yapmasına ve karşı hemisferde akut kanamalara neden olabileceğidir (5,29). Wiegel ve ark. (30) yapmış oldukları çalışmada nüks oranlarının kraniyotomi, burr hole ile drenaj ve twist-drill kraniyotomi için sırasıyla %11, %12, ve %18 olarak yine morbidite oranlarının ise aynı sırayla %12, %3,8 ve %3 olduğunu bildirmişlerdir. Serimiz incelendiğinde burr hole ile hematoma drenajı yapılan olgularda komplikasyon oranı %26,6 iken kraniyotomi ile opere edilen hastalarda bu oran %0,9 olarak tespit edilmiştir. Burr hole grubunda en sık görülen komplikasyonlar incelendiğinde 5 olguda nüks (%7,6), 4 olguda akut SDH (%6,1) ve 3 olguda ise tansiyon pnömosefali (%4,6) gözlemlendi. Kraniyotomi grubunda ise komplikasyon olarak sadece bir olguda akut kanama tespit edildi. Mortalite ise burr hole grubunda 3 olguda (%4,6) ve kraniyotomi grubunda ise 2 olguda (%18,1) saptandı. Hastalar hastanede kalış sürelerine göre incelendiğinde burr hole grubunda bu süre ortalama 10 gün iken kraniyotomi grubunda ise 12,3 gün olarak tespit edildi.

Sonuç

Sonuç olarak ileri yaş grubunda oldukça sık görülen ve cerrahi tedavi yöntemleri geniş oranda morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen KSH'de seçilecek cerrahi yöntem ve zamanına hastanın eşlik eden sistemik hastalığı, antikoagülan kullanımı, nörolojik durumu ve kanamada membran ya da kalsifikasyon varlığı göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Burr hole ile hematoma drenajı daha kolay ve daha kısa cerrahi süre gibi avantajlar içermesine rağmen daha yüksek tekrarlayan kanama ve komplikasyon oranlarına sahip olduğu ve kraniyotomi uygulanan olgularda ise mortalitenin daha yüksek olabileceği unutulmamalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Onay no: 2018/498)

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: V.H., H.Ö., A.D., Konsept: V.H., H.Ö., E.A., C.B., Dizayn: E.A., C.B., A.D., Veri Toplama ve İşleme:

V.H., H.Ö., Analiz ve Yorumlama: V.H., H.Ö., A.D., Literatür Tarama: V.H., H.Ö., Yazan: V.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Firati A, Salvati M, Mainiero F, et al. Inflammation markers and risk factors for recurrence in 35 patients with a posttraumatic chronic subdural hematoma: A prospective study. *J Neurosurg.* 2004;100:24-32.
2. Okada Y, Akai T, Okamoto K, et al. A comparative study of the treatment of chronic subdural hematoma--burr hole drainage versus burr hole irrigation. *Surg Neurol.* 2002;57:405-9.
3. Markwalder TM. Chronic Subdural Hematomas: a review. *J Neurosurg.* 1981;54:637-45.
4. Çelikoğlu E, İş M, Yılmaz M, et al. Kronik Subdural Hematom Olgularımızın Cerrahi Sonuçları. *Sinir Sistemi ve Cerrahi Derg.* 2014;4:36-41.
5. Su TM, Shih TY, Yen HL, et al. Contralateral acute subdural hematoma occurring after evacuation of subdural hygroma: Case report. *J Trauma.* 2001;50:557-559.
6. Tatlı M, Güzel A, Altınörs N. Spontaneous Acute Subdural Hematoma following Contralateral Calcified Chronic Subdural Hematoma Surgery: An Unusual Case. *Pediatr Neurosurg.* 2006;42:122-124.
7. Lee JY, Ebel H, Ernestus RI, et al. Various Surgical treatments of chronic hematoma and outcome in 172 patients: Is membranectomy necessary?. *Surg Neurol.* 2004;61:523-528.
8. Stanisic M, Lund-Johansen M, Mahesparan R. Treatment of chronic subdural hematoma by burr-hole craniostomy in adults: Influence of some factors on postoperative recurrence. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147:1249-1256.
9. Watts C. The Management of Intracranial calcified subdural hematomas. *Surg Neurol.* 1976;6:247-250.
10. Ernestus RI, Beldzinski P, Lanfermann H, et al. Chronic subdural hematoma: Surgical treatment and outcome in 104 patients. *Surg Neurol.* 1997;48:220-225.
11. Sambasivan M. An overview of chronic subdural hematoma: Experience with 2300 cases. *Surg Neurol* 1997;47:418-422.
12. Liliang PC, Tsai YD, Liang CL, et al. Chronic subdural haematoma in young and extremely aged adults: A comparative study of two age groups. *Injury.* 2002;33:345-348.
13. Gelabert-González M, Iglesias-Pais M, García-Allut, et al. Chronic subdural haematoma: Surgical treatment and outcome in 1000 cases. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107:223-229.
14. Fogelholm R, Heiskanen O, Waltimo O. Chronic subdural haematomas in adults. Influence of patient's age on symptoms, signs and thickness of haematoma. *J Neurosurgery.* 1975;42:43-46.
15. Lind CR, Lind CJ, Mee EW. Reduction in the number of repeated operations for the treatment of subacute and chronic subdural haematomas. *J Neurosurgery.* 2003;99:44-6.
16. Liliang PC, Tsai YD, Liang CL, et al. Chronic subdural haematoma in young and extremely aged adults: A comparative study of two age groups. *Injury.* 2002;33:345-348.
17. Harada K, Ohtsuru K, Nakayama K, et al. Contralateral development of acute subdural hematoma following surgery for chronic subdural hematoma: Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1992;32:969-971.
18. Baechli H, Nordmann A, Bucher HC, et al. Demographics and prevalent risk factors of chronic subdural haematoma: Results of a large single-center cohort study. *Neurosurg Rev.* 2004;27:263-266.
19. Nakaguchi H, Tanishima T, Yoshimasu N. Factors in the natural history of chronic subdural haematomas that influence their postoperative recurrence. *J Neurosurg.* 2001;95:256-262.
20. Turgut M, Akalan N, Saglam S. A fatal acute subdural hematoma occurring after evacuation of "contralateral" chronic subdural hematoma. *J Neurosurg Sci.* 1998;42:61-63.
21. Torihashi K, Sadamasa N, Yoshida K, et al. Independent predictors for recurrence of chronic subdural hematoma: A review of 343 consecutive surgical cases. *Neurosurgery.* 2008;63:1125-1129.
22. Mori K, Maeda M. Surgical treatment of chronic subdural haematoma in 500 consecutive cases: Clinical characteristics, surgical outcome, complications, and recurrence rate. *Neurol Med-Chir (Tokyo).* 2001;41:371-381.
23. Imaizumi S, Onuma T, Kameyama M, Naganuma H. Organized chronic subdural hematoma requiring craniotomy-- five case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2001;41:19-24.
24. Cenic A, Bhandari M, Reddy K. Management of chronic subdural hematoma: A national survey and literature review. *Can J Neurol Sci.* 2005;32:501-506.
25. Rohde V, Graf G, Hassler W. Complications of burr-hole craniostomy and closed-system drainage for chronic subdural hematomas: A retrospective analysis of 376 patients. *Neurosurg Rev.* 2001;25:89-94.
26. HanH, ParkC, KimE, et al. Onevs. two burr hole craniostomy in surgical treatment of chronic subdural hematoma. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009;46:87-92.
27. Kansal R, Nadkarni T, Goel A. Single versus double burr hole drainage of chronic subdural hematomas. A study of 267 cases. *J Clin Neurosci.* 2010;17:428-429.
28. Wakai S, Hashimoto K, Watanabe N, et al. Efficacy of closed-system drainage in treating chronic subdural hematoma: a prospective comparative study. *Neurosurgery.* 1990;26:771-773.
29. Moon KS, Lee JK, Kim TS, et al. Contralateral acute subdural hematoma occurring after removal of calcified chronic subdural hematoma. *J Clin Neurosci.* 2007;14:283-286.
30. Weigel R, Schmiedek P, Krauss JK. Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(7):937-43

DOI: 10.4274/atfm.44154

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):256-259

Proksimal Femur Kırıklarının Tedavisinde, Çimentosuz ve Çimentolu Hemiartroplastinin Mortalite Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of Cemented and Cementless Hemiarthroplasty in the Treatment of Proximal Femoral Fractures

Recep Öztürk¹, Şefik Murat Arıkan², Burak Atalay², Emre Özanağan², Mehmet Akif Şimşek², Galip Beltir², Özgür Irak²

¹Polatlı Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, yaşlı hastalarda görülen proksimal femur kırıklarının tedavisinde, çimentosuz ve çimentolu kalkar replasmanlı hemiarthroplastinin, mortalite üzerine etkisinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 2012-2015 yılları arası, proksimal femur kırığına sahip 167 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 64'üne (38,3%) çimentolu hemiarthroplasti (grup 1), 103'üne (61,7%) çimentosuz artroplastisi (grup 2) uygulandı. Hastalar postoperatif 3. haftada ve sonrasında 3., 6. ve 12. aylarda ve sonrasında yıllık kontrollerde değerlendirildi.

Bulgular: Tüm takipleri boyunca grup 1 de 26, grup 2 de 31 hasta eks oldu. En sık görülen lokal komplikasyon, yüzeysel enfeksiyondu.

Sonuç: Yaşlı hastalarda görülen proksimal femur kırıklarının tedavisinde, çimentosuz ve çimentolu kalkar replasmanlı hemiarthroplasti cerrahisi sonrası takiplerinde iki grup arasında anlamlı derecede mortalite farkı bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çimentosuz Hemiartroplastisi, İleri Yaş, İntertrokanterik Femur Kırığı, Mortalite

Abstract

Objectives: In this study, we aimed to compare effects of cementless and cemented calcar-replacement hemiarthroplasty used in the treatment of proximal femoral fractures in elderly patients, on mortality.

Materials and Methods: A total of 167 patients with proximal femoral fractures between 2012 and 2015 were included in the study. Cemented hemiarthroplasty was performed in 64 (38.3%) (group1) and cementless hemiarthroplasty in 103 (61.7%) (group 2) patients. The patients were evaluated at postoperative week 3, then at 3rd, 5th and 12th months, and subsequently at yearly follow-ups.

Results: During follow-ups, 26 patients in group 1, and 31 patients in group 2 died. The most common local complication was superficial infection.

Conclusion: There was no significant difference in mortality during postoperative follow-up between the patients treated with cementless hemiarthroplasty and those treated with cemented hemiarthroplasty for proximal femoral fractures seen in elderly patients.

Key Words: Cementless hemiarthroplasty, Advanced age, Intertrochanteric femoral fracture, Mortality

Giriş

Yaşlılarda sıklıkla osteoporoz zemininde görülen proksimal femoral kırıklar, yüksek morbidite ve mortalite oranları ile

günümüzde önemini korumaktadır (1). Kalça kırıkları sonrasında tedavi yöntemi çok büyük oranda cerrahidir (2). İleri yaş hastalarda erken harekete izin vermesi nedeni ile parsiyel protez uygulamaları daha çok tercih edilmektedir (3).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Recep Öztürk

Polatlı Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 463 47 94 E-posta: ozturk_recep@windowslive.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6753-9321

Geliş Tarihi/Received: 04.12.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 04.12.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Yaşlı hastalarda hemiarthroplastinin çimentolu mu yoksa çimentosuz mu yapılacağı konusunda bir konsensus yoktur. Çimentolamanın intramedüller basıncı artırarak emboliye yol açtığı ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (4). Kemik çimento uygulamasının morbidite ve mortaliteye etkisini inceleyen birçok çalışma yapılmakta olup birbirinden farklı sonuçlar bildirilmektedir (4,5).

Bu çalışmada, kliniğimizde çimentolu ya da çimentosuz parsiyel kalça protezi uygulanmış ardışık 167 hasta, retrospektif olarak incelendi ve çimentosuz ve çimentolu hemiarthroplastinin, mortalite üzerine etkisinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

2012-2015 yılları arası, proksimal femur kırığına sahip 167 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar çimentolu ya da çimentosuz parsiyel kalça protezi uygulanmış olanlar olarak iki ayrı gruba ayrıldı ve yaş, cinsiyet, mortalite oranları ve komplikasyonlar açısından retrospektif olarak incelendi.

Patolojik kalça kırığı olan, sendromik olan, daha önce karşı taraftan kalça kırığı geçirmiş olan, 60 yaş altı olan, 1 yıldan az takip süresi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 79 hastada femur boyun kırığı, 112 hastada intertrokanterik kırık mevcuttu.

Hastaların 64'üne (%38,3) çimentolu hemiarthroplasti (grup 1), 103'üne (%61,7) çimentosuz hemiarthroplasti (grup 2) uygulandı. Kalkar replasman gerektiren kırıklar ve porotik kemiğe sahip kırıklarda çimentolu protez öncelikli seçimken, komorbiditeleri olan ve Amerikan Anestezistler Birliği (ASA) değeri yüksek olarak değerlendirilen hastalarda çimentosuz protez öncelikli tercihti. Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır ve hasta seçiminde randomizasyon yoktur.

Grup 1'de 26 erkek ve 38 kadın mevcuttu, medyan yaş 83 (minimum-maksimum yaşlar = 61-102) idi. Grup 2 de 22 erkek ve 81 kadın mevcuttu, medyan yaş 83 (minimum-maksimum yaşlar=60-100) idi. İki grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,864$) (Tablo 1).

Çimentolu protez uygulanan grupta, 24 hasta sağ, 40 hastada sol kalça kırığı, çimentosuz grupta 51 hastada sağ, 52 hastada sol kalça kırığı mevcuttu. Gruplar arasında yön bakımından anlamlı fark yoktur ($p=0,129$) (Tablo 1).

Tüm hastalar operasyon öncesi anestezi kliniğine konsülte edilerek, ASA kriterlerine göre komorbidite skorları belirlendi. Her iki grup kendi içinde, daha düşük riskli grup (asa 1 veya 2) ve daha yüksek riskli grup (asa 3 veya 4) olarak analiz edildi (Tablo 1). Tüm ameliyatlar aynı iki cerrahi masasında, aynı ekip tarafından ve aynı cerrahi teknikte yapıldı. Birinci grupta çimentolu kalkar destekli sistemler (Smith & Nephew, Teksas, Amerika Birleşik Devletleri), ikinci grupta çimentosuz sistemler (Smith & Nephew, Teksas, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı.

Tüm hastalarda modifiye gibson posterior yaklaşım ile aynı teknikte operasyon uygulandı. Trokanterik kırıklarda, hastanın kemik kalitesi ve kırığın tipine göre, yalnızca sütürasyon, serklaj teli ile gergi bandı, vida fiksasyonu ya da doll miles kablo tekniği ya da kombinasyonları uygulandı.

Hastalar postoperatif 3. haftada dikiş alınması ve kontrol için değerlendirildi. Sonrasında 3., 6. ve 12. aylarda ve sonrasında yıllık kontrollerde değerlendirildi. Bu kontrollerde fizik muayene ve direk grafiklerle değerlendirmeler yapıldı. Grafikler, stem pozisyonu, stem çevresi kemikte ya da asetabulumda radyolüsent alan varlığı, kemik-implant arayüzü patolojileri açısından dikkatli değerlendirildi. Mortalite oranları, postoperatif 1 gün, 3 gün, 1 ay, 3 ay, 1 yıl ve 2 yıl olarak, çimentolu ve çimentosuz grupta ayrı ayrı analiz edildi (Tablo 1).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago IL, ABD) programı ile yapıldı ve %95 güven düzeyinde çalışıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için pearson ki-kare testi uygulanmıştır. Yapılan Shapiro-Wilk normallik testine göre yaş ve takip süresinin normal dağılım göstermediği için yaş ve takip süresinin gruba göre farklılık gösterme durumu grubun iki grulu bir değişken olmasından dolayı parametrik olmayan test tekniklerin Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. $P<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1: Hastaların klinik ve demografik verileri ve ölüm oranları

	Çimentolu grup	Çimentosuz grup	p değeri
Hasta sayısı	64 (%38,3)	103(%61,7)	
Yaş (yıl)*	83 (61-102)	83(60-100)	0,864
Cinsiyet (kadın/erkek)	38/26	81/22	0,012
ASA 1-2/3-4	7/57	15/88	0,661
Yön (sağ/sol)	24/40	51/52	0,129
Takip süresi (ay)*	23,9	25,7	0,401
Mortalite oranları			
İlk gün eks olan	6	2	-
İlk üç gün içinde eks olan	0	1	-
İlk bir ay içinde eks olan	3	7	-
İlk üç ay içinde eks olan	4	10	-
İlk bir yıldan sonra eks olan	10	9	-
Tüm takiplerinde	26(%40,6)	31(%30,0)	-

Verilen değerler hasta sayılandır, parantez içinde yüzdeler verilmiştir

*Medyan değerler verilmiştir, parantez içinde minimum-maksimum değerler verilmiştir
ASA: Amerikan Anestezistler Birliği

Bulgular

Daha düşük ASA skoruna sahip (ASA 1 veya 2) ve daha yüksek asa skoruna sahip (ASA 3 veya 4) hastalar, grup 1 de sırasıyla 7 ve 57 hasta, grup 2 de sırasıyla 15 ve 88 hasta idi. İki grup arasında ASA komorbidite skorları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,661$) (Tablo 1).

İki grup cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, kadınların çoğunluğu ($n=81$, %68,1) çimentosuz grupta bulunurken, erkeklerin çoğunluğu ($n=26$, %54,2) çimentolu grupta bulunmaktaydı. Grup ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktaydı ($p=0,012$).

Tüm takipleri boyunca grup 1 de 26, grup 2 de 31 hasta ex oldu, tüm takipleri boyunca görülen eks oranları değerlendirildiğinde, iki grup arasında eks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,079$) (Tablo 1).

Medyan takip süreleri incelendiğinde, bir yıldan daha kısa sürede ex olan hastalar dışı tüm hastalar en az 12 ay takip edildi. Medyan takip süresi 25,0 ay (12-44 ay arası) idi. Çimentolu protez yapılan grubun medyan takip süresi 20,0 ay (minimum-maksimum aylar=12-43), çimentosuz protez yapılan grubun medyan takip süresi 23 ay (minimum-maksimum aylar=12-44) idi. Çimentolu ve çimentosuz grupta bulunanlar arasında takip süresi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamakta idi ($p=0,401$) (Tablo 1).

Klinik ve radyolojik olarak yapılan kontrol muayenelerindeki bulgular değerlendirildiğinde; hiçbir hastada femoral stem ilişkili komplikasyon görülmezken, grup 1 ve 2 de sadece birer hastada dislokasyon görüldü. Diğer lokal komplikasyonlar tüm hastalarda incelendiğinde, görülen komplikasyonlar, yüzeysel enfeksiyon, protez ilişkili enfeksiyon, yağ nekrozu ve düşme sonrası torakanter major kırığı idi (Tablo 2).

Tüm hastaları kapsayan sistemik komplikasyonlar incelendiğinde, parsiyel kalça protezi sonrası kısa ve orta dönem takiplerinde en sık görülen komplikasyonlar, idrar yolu enfeksiyonları, ajitasyon ve genel durum bozukluğu idi (Tablo 3).

Tartışma

Femur boyun kırıkları intertrokanterik kırıklardan yaklaşık olarak 4 kat fazla görülürler (6). Belirli zaman aralığındaki kalça kırıklı ardışık tüm hastaları dahil ettiğimiz bizim çalışmamızda sadece 60 yaş üstü kırıklar dahil edildi ve aksine femur intertrokanterik kırıklar daha fazla idi.

Kadınlarda menapoz sonrası hormonal dengelerde değişime bağlı kemik yapım-yıkım dengesi yıkım yönüne kayar, bu nedenle kadınlarda proksimal femur kırıkları 3 kat daha fazla görülür (7). Bizim çalışmamızda da 48 erkek, 119 kadın hasta mevcuttu ve bu değerler literatüre benzer şekilde yaklaşık olarak

Tablo 2: Cerrahi alana ait komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Çimentosuz protez	Çimentolu protez	Tüm hastalar
Protez ilişkili			
Yüzeysel enfeksiyon	5	2	7
Protez enfeksiyonu	1	2	3
Yağ nekrozu	1	-	1
Lüksasyon	1	1	2
Düşme sonrası tr. major kırığı	-	1	1
Toplam	8	6	14

Tablo 3: Sistemik komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Tüm hastalarda
Sistemik	
İye	4
Ajitasyon	4
Pnömoni	3
Pulmoner emboli	3
Akut koroner sendrom	2
Serebrovasküler olay	1
Genel durum bozukluğu	4
Yoğun bakıma devir gereksinimi	3
Kateter enfeksiyonu	2
Böbrek fonksiyon testleri bozukluğu	1
Deliryum	2
Gastrointestinal sistem kanama	1
Konvulsiyon	1
Toplam	31

üç kata yakın idi.

Proksimal femur kırıklarının %90'ı 60 yaş ve üzerinde görülür (8,9). Daha erken yaşlarda uygulanan değişik cerrahi prosedürlerden farklı olarak, bu hastalarda genellikle parsiyel kalça protezleri tercih edilmektedir (10). Biz çalışmamıza 60 yaş ve üzeri olan ve parsiyel kalça protezi ameliyatı uygulanan hastaları dahil ettik. Çalışmamızda medyan yaş 83 olarak bulundu. Khorami ve ark. (11) yaptıkları çalışmada ortalama yaş 81 olarak bulmuşlardır.

Yaşlı hastalardaki proksimal femur kırıkları sonrası en önemli problem yüksek mortalite ile ilişkili olmasıdır (7). Chan ve ark. (12) parsiyel kalça protezi ameliyatı sonrası 1 yıllık mortalite oranlarını %31,5 olarak buldu. Bizim çalışmamızda da on iki ay içerisinde %31 eks oranı bulundu.

Parsiyel protez ameliyatı uygulanan olgularda çıkık önemli bir sorun olarak yerini korumaktadır. Son kırk yılda yayınlanmış 133 makalenin incelenmesi sonucunda parsiyel protez ameliyatı uygulanan hastalarda çıkık riskinin implant tipine, cerrahi yaklaşıma ve çimento kullanımına bağlı olduğu bildirilmiştir (13). Posterior yaklaşımda kapsül tamiri yapılsa da çıkık oranının anterior yaklaşıma göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir

(14). Bizim çalışmamızda tüm hastalar posterior yaklaşımla opere edildi. Çimentolu ve çimentosuz protez grubunda sadece birer hastada çıkık görüldü ve bu nedenle iki grup arasında bir farklılık olmadığı saptandı.

Kalça protezi ameliyatı uygulanan hastalarda en ciddi ameliyat sonrası komplikasyon enfeksiyondur ve görülme sıklığı %1,7 ile %7,2 arasında bildirilmiştir (15). Solak ve ark. (16) posterior yaklaşım uyguladıkları 40 olguluk çalışmalarında üç (%7,5) hastada enfeksiyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, 167 olguluk seride toplam 10 hastada yara yerinde yüzeysel ya da derin enfeksiyon mevcuttu ve tüm hastaların %5,9'u idi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Çalışma prospektif değildi ve randomizasyon yoktu. Hangi özelliğe sahip hastaya çimentolu protez ve hangisine çimentosuz protez ameliyatı yapılacağı konusunda keskin kriterler yoktu. Tüm olgular aynı cerrahi ekip tarafından yapıldı ve her olgu rastgele iki ameliyat masasından birinde yapıldı. Yazarlar, ileride yapılabilecek çalışmalarda, prospektif natürdeki çalışmalarda dahi, yukarıda birkaçı bahsedilmiş birçok etkenler nedeniyle, rastgele hasta gruplarının oluşturulduğu çimentolu-çimentosuz protez kullanılan bir çalışma yapılamayacağı kanaatindeyiz.

Sonuç

Preoperatif ASA skorları, takip süreleri ve kadın-erkek cinsiyet oranları tetrodotoksin açısından aralarında anlamlı fark olmayan, sırasıyla çimentolu ya da çimentosuz parsiyel kalça protezi yapılmış femur proksimal kırığına sahip iki hasta grubu arasında, çimento kullanımının mortaliteye etkisi açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik Kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: R.Ö., Dizayn: R.Ö., Ş.M.A., Veri Toplama veya İşleme: E.Ö., M.A.Ş., Ö.I., Analiz veya Yorumlama: G.B., R.Ö., Literatür Arama: B.A., Yazan: R.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Larson S. Treatment of osteoporotic fractures. *Scan J Surg.* 2002;91:140-146.
- Lee AY, Chua BS, Howe TS. One-year outcome of hip fracture patients admitted to a Singapore hospital: quality of life post-treatment. *Singapore Med J.* 2007;48:996-999.
- Gjertsen JE, Vinje T, Engesaeter LB, et al. Internal screw fixation compared with bipolar hemiarthroplasty for treatment of displaced femoral neck fractures in elderly patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:619-628.
- Orsini EC, Byrick RJ, Mullen JBM, et al. Cardiopulmonary function and pulmonary microemboli during arthroplasty using cemented or non-cemented components the role of intramedullary pressure. *J Bone Joint Surg.* 1987;69:822-832.
- Donaldson AJ, Thomson HE, Harper NJ, et al. Bone cement implantation syndrome. *Br J Anaesth.* 2009;102:12-22.
- Hinton RY, Lennox DW, Ebert FR, et al. Relative rates of fracture of the hip in the United States. Geographic, sex, and age variations. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77:695-702.
- Parker MJ, Gurusamy K. Arthroplasties (with and without bone cement) for proximal femoral fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19:CD001706.
- Lorich DG, Geller DS, Nielson JH. Osteoporotic pertrochanteric hip fractures. Management and current controversies. *J Bone Joint Surg.* 2004;86:398-410.
- Ozturk R, Arıkan SM. Comparison of locking plate and cephalomedullary nailing in unstable proximal femur fractures *J Clin Anal Med.* 2018;9:18-22.
- Gjertsen JE, Vinje T, Engesaeter LB, et al. Internal screw fixation compared with bipolar hemiarthroplasty for treatment of displaced femoral neck fractures in elderly patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:619-628.
- Khorami M, Arti H, Aghdam AA. Cemented versus uncemented hemiarthroplasty in patients with displaced femoral neck fractures. *Pak J Med Sci.* 2016;32:44-48.
- Chan KC, Gill GS. Cemented hemiarthroplasties for elderly patients with intertrochanteric fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;371:206-215.
- Varley J, Parker MJ. Stability of hip hemiarthroplasties. *Int Orthop.* 2004;28:274-277.
- Zehir S, Şahin E, Sipahioğlu S, et al. Femur boyun kırıklarına parsiyel protez uygulamasında anterior ve posterior kapsüler açılımın sonuçları. *Ulus Travma Acil Cerr Derg.* 2013;19:456-462.
- Cordero-Ampuero J, de Dios M. What are the risk factors for infection in hemiarthroplasties and total hip arthroplasties? *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:3268-3277.
- Solak Ş, Oğuz T, Bektaşer B, et al. Comparison of the two types of endoprosthesis in the treatment of intracapsular hip fractures in elderly patients. *Joint Dis Rel Surg.* 2002;13:1-4.

DOI: 10.4274/atfm.08379

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):260-264

Türk Nüfusundaki Anterior Klinoid Proses Ölçümlerinin Bilgisayarlı Tomografik Çalışması

A Computed Tomographic Study of the Anterior Clinoid Process Measurements in Turkish Population

© Çağatay Özdöl¹, © Nalan Çiçek Özdöl², © Tolga Gediz¹¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, Antalya, Türkiye²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Öz

Amaç: Sellar bölge tümörlerinin ya da anevrizmalarının cerrahi olarak tedavisi sırasında genellikle ortadan kaldırılan anterior klinoid proses, cerrahi öneme sahiptir. Etkili klinoidektomi için, bir beyin cerrahı anterior klinoid prosesin anatomik varyasyonları hakkında önceden bilgi sahibi olmalıdır. Bu çalışmanın amacı, Türk nüfusundaki Anterior klinoid proses şekil, boyut, pnömatizasyonu ve varyasyonlarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 19 ile 86 yaşları arasındaki 500 olgunun (270 erkek, 230 kadın) bilgisayarlı tomografi görüntüleri dahil edildi. Anterior klinoid prosesin boyutları, anterior klinoid proses pnömatizasyonu varlığı ve pnömatizasyon tipleri (1, 2 veya 3) değerlendirildi.

Bulgular: Anterior klinoid prosesin bazal uzunluğu ve genişliği sağda $11,97 \pm 1,90$ ve $6,8 \pm 1,58$ mm iken, solda $11,73 \pm 1,71$ ve $7,94 \pm 1,81$ mm bulundu. ACP pnömatizasyonu, sağ %12, sol %12 ve bilateral %4 olarak saptandı. En sık saptanan pnömatizasyon tipleri sağ pnömatizasyon için tip 1 (%50), sol (%59) ve bilateral (%40) pnömatizasyon için tip 2 pnömatizasyon idi.

Sonuç: Kavernöz sinüs ve sellar bölgenin nörovasküler oluşumlarına yaklaşımlar sırasında anterior klinoid prosesin anatomik varyasyonları göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anterior Klinoid Proses, Anterior Klinoidektomi, Bilgisayarlı Tomografi, Ölçüm, Pnömatizasyon

Abstract

Objectives: Anterior clinoid process which is partially or totally takes out in the surgery of sellar region has a great surgical importance. For effective clinoidectomy, a neurosurgeon should have the prior knowledge of anatomical variations of anterior clinoid process. The aim of this study was to investigate the dimensions, pneumatization and variation of anterior clinoid process in Turkish population.

Materials and Methods: A Multidetector Computerized Tomography images of 500 subjects (270 male, 230 female), between 19 and 86 years of age, were included in the study. Dimensions of anterior clinoid process, presence and types of pneumatization of the anterior clinoid process and pneumatization types (1, 2 or 3) were evaluated.

Results: The average basal width and length of anterior clinoid process on right side was 11.97 ± 1.90 and 6.8 ± 1.58 mm, respectively, and on the left side it was 11.73 ± 1.71 and 7.94 ± 1.81 mm, respectively. Right, left and bilateral pneumatization were detected in 12%, 12% and 4% respectively. The most commonly seen types of pneumatization of anterior clinoid process were type 1 (50%) for right pneumatization and type 2 pneumatization for left (59%) and bilateral (40%) pneumatization.

Conclusion: The anatomic variations of the anterior clinoid process should be considered in the approaches to the cavernous sinus and the sellar region.

Key Words: Anterior Clinoid Process, Anterior Clinoidectomy, Computed Tomography, Measurements, Pneumatization

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Çağatay Özdöl

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, Antalya, Türkiye

Tel.: +90 532 462 94 64 E-posta: drcagatayozdol@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9817-6722

Geliş Tarihi/Received: 21.11.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 02.12.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Anterior klinoid proses (AKP), sfenoid kemiğin küçük kanadının medial ve posterior ucudur (1). Sfenoid kemiğin küçük kanadı, sfenoid gövdesine, optik kanal tarafından ayrılan iki kökle birleştirilir (1). Üst kök düzdür, optik kanalın çatısını oluşturur ve planum sfenoidale olarak devam eder (1). Alt kök (optik dikme) optik kanalın lateral ve ventral duvarlarını oluşturur (1). Anterior klinoidektomi, AKP'nin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Bu işlem kavernoöz sinüsün antero-superior yüzünün, internal karotid arterin ve optik sinirin klinoid segmentinin görüntülenebilmesini sağlar (2,3). Suprasellar, parasellar tümörlerin radikal olarak çıkarılmasında, internal karotid arter, oftalmik arter, üst baziler arter anevrizmaları ve kavernoöz sinüs patolojilerinin tedavisinde anterior klinoidektomi en kritik prosedürlerden biridir. Güvenli ve etkin bir klinoidektominin planlanması için detaylı bilgi ve AKP'nin anatomik varyasyonlarını bilmek çok önemlidir (4,5). AKP'nin güvenli bir şekilde çıkarılması için çeşitli yaklaşımları açıklayan birçok çalışma olmasına rağmen, anatomik varyasyonları hakkındaki çalışmalar azdır.

Bu çalışmanın amacı, Türk nüfusunda bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde AKP'nin boyutu ve pnömatizasyonunu araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (05/07/2018 tarihli ve 14/8 sayılı karar). Hastaların yazılı onamları alınmıştır. Ocak 2014 ve Ocak 2015 yılları arasında, hastaneye baş ağrısı şikayetiyle başvuran ve BT çekilen, yaşları 19 ile 86 arasında değişen (ortalama 42,8±15,7) 500 olgunun (270 erkek ve 230 kadın) tomografi görüntüleri hastane radyoloji veri tabanı (Sectra PACS) sistemi kullanılarak gözden geçirildi (Tablo 1). Tüm BT'lerin 64 kesitli Philips BT (MSCT; Brilliance 64, Philips Medikal Sistem, Hollanda) cihazı kullanılarak elde edildi. Maksillofasiyal kırıklar, kemik patolojiler, daha önce travma ya da cerrahi geçiren olgular ve belirgin yüz deformitesi olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ölçümler aksiyal ve koronal eksen düzlemi üzerinde gerçekleştirildi. AKP genişliği (AKPG): Optik kanalın medial kenarındaki AKP'nin bazal genişliği; AKP uzunluğu (AKPU): Anterior klinoid ucundan sfenoid kanadın lateral ucuna kadar olan uzunluğu, AKP pnömatizasyonları ve pnömatizasyon tipleri (AKP pnömatizasyonu %50'nin altında olanlar tip 1, %50'nin üzerinde ancak total pnömatizasyon olmayanlar tip 2 ve total pnömatizasyon tip 3) kaydedildi. Veri doğruluğunu sağlamak için elde edilen bilgiler tek bir kişi tarafından kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 yazılım paketi (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Değerlendirmeler

sürekli değişkenler için student t-testi veya Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için ki-kare yöntemiyle gerçekleştirildi. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

BT taramalarında sağ AKPU ve AKPG; 11,97±1,90 ve 6,8±1,58 mm, sol AKPU ve AKPG; 11,73±1,71 ve 7,94±1,81 mm ölçüldü. Sol AKP sağ AKP'den daha kısa olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Cinsiyetler arasında sağ ve sol AKPU ve AKPG Tablo 2'de gösterilmiştir (Tablo 2). Cinsiyetler arasında AKPU ve AKPG açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05). AKP pnömatizasyonu ve kadın-erkek arasında dağılımları ile yaş ortalamaları Tablo 3'te gösterilmiştir (Tablo 3). AKP pnömatizasyonu sağ tarafta 60 (%12) olguda, sol tarafta 60 (%12) olguda ve bilateral 20 (%4) olguda tespit edildi (Şekil 1, 2, 3). AKP pnömatizasyonu %50'nin altında olanlar tip 1, %50'nin üzerinde ancak total pnömatizasyon olmayanlar tip 2 ve total pnömatizasyon tip 3 olarak sınıflandı (Şekil 4, 5, 6). Sağ AKP tip 1 pnömatizasyonu 30 (%50) olguda, sağ AKP tip 2 pnömatizasyonu 20 (%34) olguda ve sağ AKP tip 3 pnömatizasyonu 10 (%16) olguda izlendi (Şekil 7). Aynı şekilde sol AKP tip 1 pnömatizasyonu 15 (%25) olguda, tip 2 pnömatizasyonu 35 (%59) olguda ve tip 3 pnömatizasyonu 10 (%16) olguda izlendi (Şekil 8). Bilateral tip 1 AKP pnömatizasyonu 7 (%35) olguda, bilateral tip 2 pnömatizasyonu 8 (%40) olguda, Bilateral tip 3 pnömatizasyonu 5 (%25) olguda tespit edildi

Tablo 1: Hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri

	Sonuçlar
Hasta sayısı	500
Erkek	270 (%54)
Kadın	230 (%46)
Yaş (yıl)	19-86 (42,8±15,7)

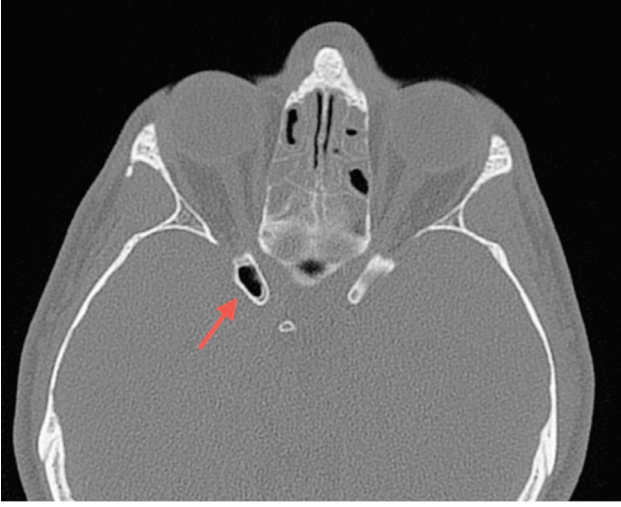
Tablo 2: Cinsiyet ve sağ-sol tarafı göz önüne alınarak anterior klinoid proses boyutları

Parametre	Erkek		Kadın	
	Sol	Sağ	Sol	Sağ
Uzunluk (mm)	11,74 (2,6)	12,07 (2,4)	11,73 (2,6)	11,85 (2,2)
Genişlik (mm)	6,93 (2,1)	7,93 (2,2)	6,66 (1,6)	7,97 (1,86)

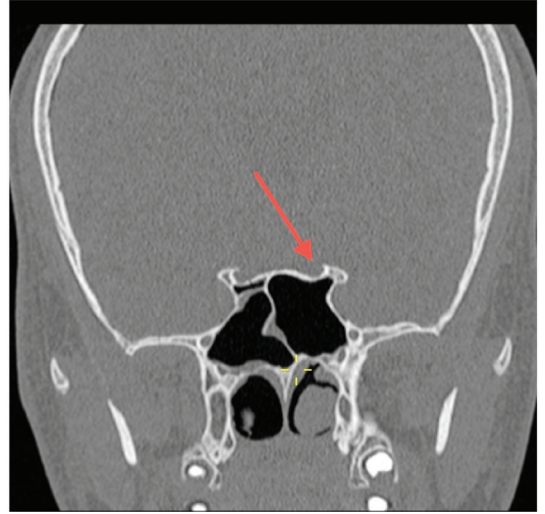
Tablo 3: Anterior klinoid proses pnömatizasyonu ve cinsiyet arasındaki dağılımı

	Bulgular (n)
AKP pnömatizasyonu	132 (%26,4)
Erkek	68 (%51,6)
Kadın	64 (%48,4)
Yaş (yıl)	22-76 (42±13,3)

Akp: Anterior klinoid proses



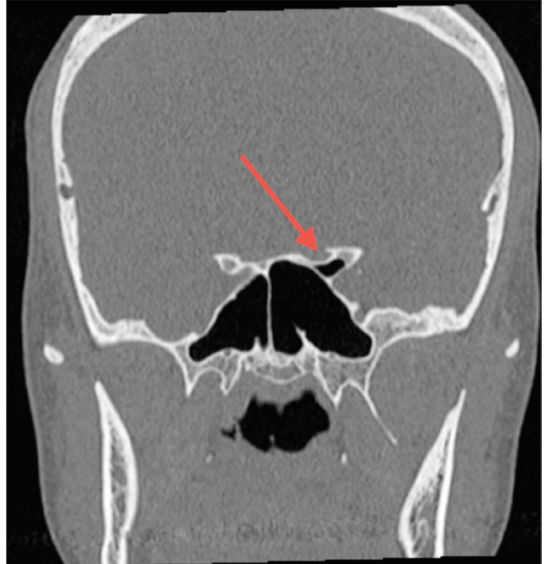
Şekil 1: Sağ Anterior klinoid proses pnömatizasyonu



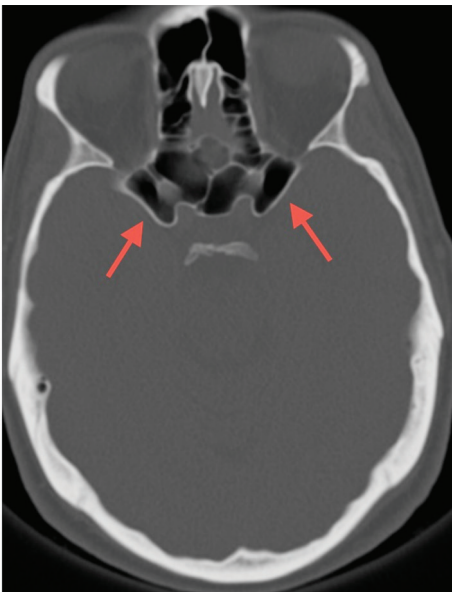
Şekil 4: Tip 1 Anterior klinoid proses pnömatizasyonu



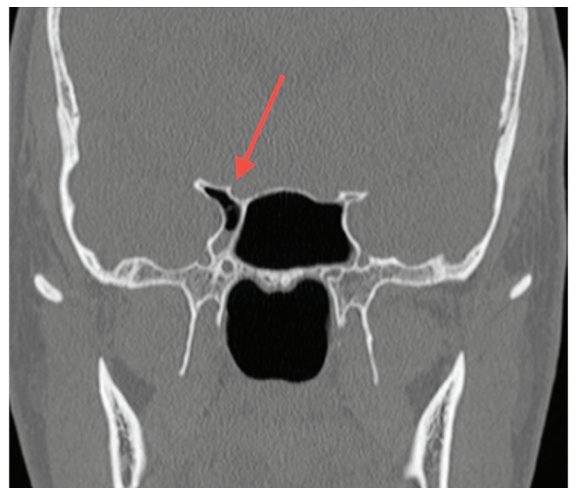
Şekil 2: Sol Anterior klinoid proses pnömatizasyonu



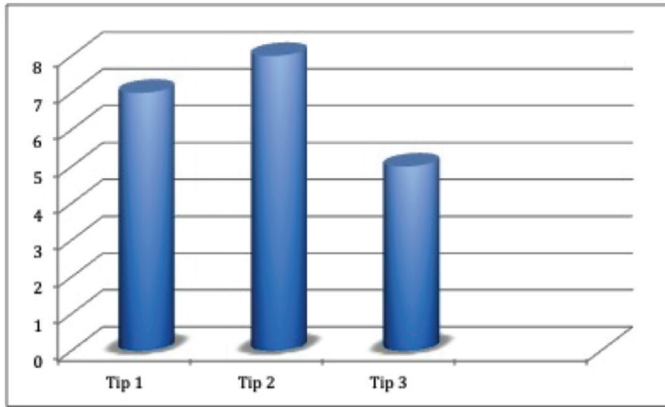
Şekil 5: Tip 2 Anterior klinoid proses pnömatizasyonu



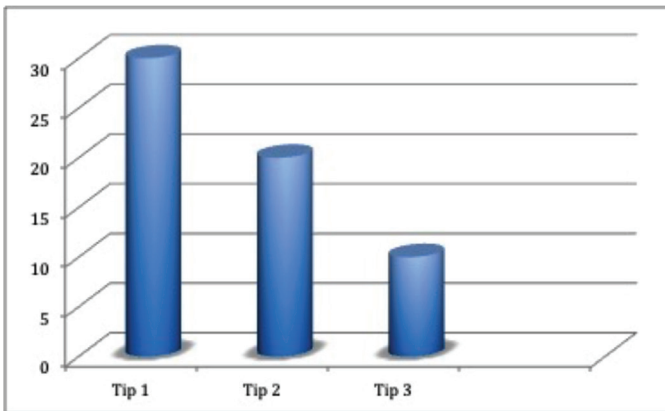
Şekil 3: Bilateral Anterior klinoid proses pnömatizasyonu



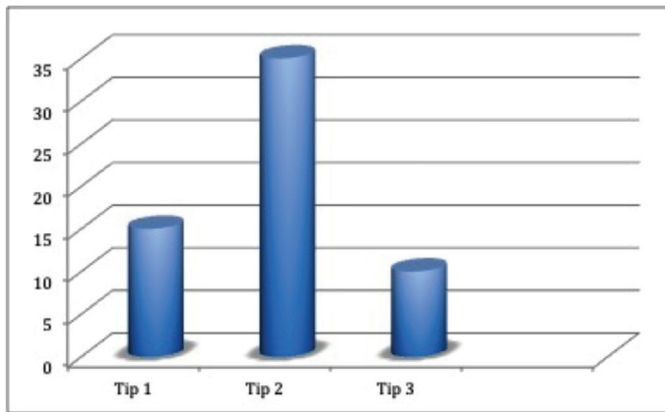
Şekil 6: Tip 3 Anterior klinoid proses pnömatizasyonu



Şekil 7: Sağ anterior klinoid proses pnömatizasyon oranları



Şekil 8: Sol anterior klinoid proses pnömatizasyon oranları

Şekil 9: Bilateral anterior klinoid proses pnömatizasyon oranları (Şekil 9). Cinsiyetler arasında sağ ve sol AKP pnömatizasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tartışma

AKP, optik sinir ve internal karotid arterin bir bölümünü saklayan en önemli kemik yapıdır. Şekli kişiden kişiye belirgin olarak değişiklik gösterebilir. Çok büyük boyutlarda veya aşırı derecede uzun ya da kısa olabilir. Sadece kemik yapıda

olabileceği gibi pnömatize de olabilir. Anterior klinoidektomi, optik sinir, internal karotid arter, kavernoöz sinüs, optik kanal ve orbita apeksi etrafındaki yapıların açığa çıkmasını sağlar. Aynı zamanda internal karotid arterin intrakranial kısmını ve minimal beyin retraksiyonu ile optik sinir mobilizasyonunu mümkün kılar (6-9). Anterior klinoidektomi komplikasyonları arasında paranazal sinüslerin açılması ve sonuçta ortaya çıkan rinore, görme bozukluğu, okülomotor sinir felci, optik sinir hasarı ve/veya internal karotid arter, oftalmik arter hasarı, anevrizma rüptürü ve pnömoşefalus riski yer alır (6,10-13). AKP çıkarılması sırasında, optik sinir, okülomotor sinir, internal karotid arter ve oftalmik arter gibi hayati yapıları korumak için çok dikkatli olunmalıdır.

Kafa anatomisi üzerine yapılan çalışmalar, dünyanın farklı bölgelerinde, yaş, cinsiyet, ırk, coğrafi dağılım, genetik faktörler morfometri üzerinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (14,15). AKP'nin morfometrisi üzerine yapılan birkaç çalışma, AKP'nin uzunluğu ve genişliği üzerinde yoğunlaşmıştır. Dağtekin ve ark.(16) sellar ve parasellar bölgenin mikro cerrahi anatomisinin daha iyi açıklanması ve AKP varyasyonlarının belirlenmesi amacıyla 25 kuru kafa ve 15 kadavra üzerinde yaptıkları bir çalışmada ortalama AKPU 7,3 mm ve AKPG 9,7 mm tespit etmişlerdir (16). Benzer gözlemler, Lee ve ark. (17), Gupta ve ark. (18), Huynh-Le ve ark. (19), Hunnargi ve ark. (20) tarafından sırasıyla Nepal, Hint, Japonya ve Kore kafataslarında rapor edilmiştir (17-20). Bulguların karşılaştırılması sonrasında, ortalama en uzun AKP'nin Hint popülasyonunda olduğunu tespit edilmiştir. Nepal, Hint, Japonya ve Kore kafatasları ile çalışmamız sonuçlarının karşılaştırılması sonrasında, ortalama en kısa bazal genişliğin ise Türk nüfusunda olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda literatüre ile uyumlu olarak ortalama AKPU 11,85 mm ve AKPG 7,37 mm tespit edilmiştir.

AKP'nin pnömatizasyonu, sfenoid veya etmoid sinüs gibi bir paranazal sinüsün optik strut veya anterior kök yoluyla AKP'ye uzanmasını içerir. Bu sinüslerin yırtılması pnömoşefali veya rinoreye neden olabilir. AKP'nin pnömatizasyon derecesini radyolojik olarak tanımak anterior klinoidektomi sırasında cerrahi komplikasyonların görülme sıklığını azaltmada önemlidir. Arslan ve ark. (21), Bolger ve ark. (22), Citardi ve ark. (23), Mikami ve ark. (24), Sirikli ve ark. (25), Avcı ve ark. (26) ortalama AKP pnömatizasyonlarını sırasıyla %12, %9, %29,3, %13,3, %23,4 ve %9,2 oranında saptamışlardır. Çalışmamızda AKP'nin pnömatizasyon insidansı ortalama %12 olup, literatürde yayınlanmış olan çalışmaların sonuçlarıyla benzer bulunmuştur.

Sonuç

Bu çalışmada bildirilen AKP'nin metrik parametreleri, güvenli klinoidektominin planlanmasında beyin cerrahına yardımcı olabilir. AKP'nin morfolojik varyasyonları göz önüne alındığında, ameliyat öncesi planlama ve herhangi bir cerrahi

komplikasyondan kaçınmak için, önceden radyolojik bir araştırma yapılması önerilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar tarafından 05/07/2018 tarihinde Etik kurul onayı alınmıştır (Karar no: 14/8).

Hasta Onayı: Hastaların yazılı onayları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ç.Ö., N.Ç.Ö., T.G., **Dizayn:** N.Ç.Ö., **Veri Toplama veya İşleme:** Ç.Ö., N.Ç.Ö., **Analiz veya Yorumlama:** Ç.Ö., N.Ç.Ö., **Literatür Arama:** Ç.Ö., T.G., **Yazan:** Ç.Ö., N.Ç.Ö., T.G.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Standring S, Borley NR, Collins P. et al. The anatomical basis of clinical practice. Chapter 27 Intracranial region: Greys Anatomy 40th edition Churchill Livingstone Elsevier; 2008. 423-424 p.
2. Andaluz N, Beretta F, Bernucci C, et al. Evidence for the improved exposure of the ophthalmic segment of the internal carotid artery after anterior clinoidectomy: morphometric analysis. Acta Neurochir (Wien). 2006;148:971-975; discussion 975-976.
3. Evans JJ, Hwang YS, Lee JH. Pre- versus post-anterior clinoidectomy measurements of the optic nerve, internal carotid artery, and opticocarotid triangle: a cadaveric morphometric study. Neurosurgery. 2000;46:1018-1021; discussion 1021-103.
4. Hayashi N, Masuoka T, Tomita T, et al. Surgical anatomy and efficient modification of procedures for selective extradural anterior clinoidectomy. Minim Invasive Neurosurg. 2004;47:355-358.
5. Huynh-Le P, Natori Y, Sasaki T. Surgical anatomy of the ophthalmic artery: its origin and proximal course. Neurosurgery. 2005;57(Suppl 4):236-241; discussion 236-241.
6. Dolenc VV. A combined epi- and subdural direct approach to carotid-ophthalmic artery aneurysms. J Neurosurg. 1985;62:667-672.
7. Matsuyama T, Shimomura T, Okumura Y, et al. Mobilization of the internal carotid artery for basilar artery aneurysm surgery. Technical note. J Neurosurg. 1997;86:294-296.
8. Sato S, Sato M, Oizumi T, et al. Removal of anterior clinoid process for basilar tip aneurysm: clinical and cadaveric analysis. Neurol Res. 2001;23:298-303.
9. Seoane E, Rhoton AL Jr, de Oliveira E. Microsurgical anatomy of the dural collar (carotid collar) and rings around the clinoid segment of the internal carotid artery. Neurosurgery. 1998;42:869-884.
10. Abuzayed B, Tanriover N, Biceroglu H, et al. Pneumatization degree of the anterior clinoid process: a new classification. Neurosurg Rev. 2010;33:367-373.
11. Noguchi A, Balasingam V, Shikawa Y, et al. Extradural anterior clinoidectomy. Technical note. J Neurosurg. 2005;102:945-950.
12. Nutik SL. Removal of the anterior clinoid process for exposure of the proximal intracranial carotid artery. J Neurosurg. 1988;69:529-534.
13. Yonekawa Y, Ogata N, Imhof HG, et al. Selective extradural anterior clinoidectomy for supra- and parasellar processes. Technical note. J Neurosurg. 1997;87:636-642.
14. Cheverud JM. Phenotypic, Genetic, and Environmental Morphological Integration in the Cranium. Evolution. 1982;36:499-516.
15. Ng MY, Sham PC, Paterson AD, et al. Effect of environmental factors and gender on the heritability of bone mineral density and bone size. Ann Hum Genet. 2006;70:428-438.
16. Dagtekin A, Avci E, Uzmanlı D, et al. Microsurgical anatomy and variations of the anterior clinoid process. Turk Neurosurg. 2014;24:484-493.
17. Lee HY, Chung IH, Choi BY, et al. Anterior clinoid process and optic strut in Koreans. Yonsei Med J. 1997;38:151-154.
18. Gupta N, Ray B, Ghosh S. A study on anterior clinoid process and optic strut with emphasis on variations of caroticoclinoid foramen. Nepal Med Coll J. 2005;7:141-144.
19. Huynh-Le P, Natori Y, Sasaki T. Surgical anatomy of the anterior clinoid process. J Clin Neurosci. 2004;11:283-287.
20. Hunnargi S, Ray B, Pai SR, et al. Metrical and nonmetrical study of anterior clinoid process in South Indian adult skulls. Surg Radiol Anat 2008;30:423-428.
21. Arslan H, Aydinlioglu A, Bozkurt M, et al. Anatomic variations of the paranasal sinuses: CT examination for endoscopic sinus surgery. Auris Nasus Larynx. 1999;26:39-48.
22. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 1991;101:56-64.
23. Citardi MJ, Gallivan RP, Batra PS, et al. Quantitative computer-aided computed tomography analysis of sphenoid sinus anatomical relationships. Am J Rhinol. 2004;18:173-178.
24. Mikami T, Minamida Y, Koyanagi I, et al. Anatomical variations in pneumatization of the anterior clinoid process. J Neurosurg. 2007;106:170-174.
25. Sirikci A, Bayazit YA, Bayram M, et al. Variations of sphenoid and related structures. Eur Radiol. 2000;10:844-848.
26. Avci E, Bademci G, Ozturk A. Microsurgical landmarks for safe removal of anterior clinoid process. Minim Invasive Neurosurg. 2005;48:268-272.

DOI: 10.4274/atfm.25733

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):265-267

Kaposi Sarkomu ve Myelodisplastik Sendromu Birlikteliği Olan Nadir Bir Olgu

Patient with Kaposi Sarcoma and Myelodysplastic Syndrome

© Mustafa Gürbüz, © Neslihan Özyurt, © Güngör Utkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Kaposi sarkomu (KS), human herpes virüs 8 (HHV-8) ile ilişkili anjiyoproliferatif bir hastalıktır. KS'nin klasik, endemik, posttransplant ve epidemik olmak üzere dört çeşidi vardır. Klasik KS erkekleri kadınlardan daha çok etkiler ve bildirilen erkek-kadın oranı yaklaşık 3: 1'dir. KS'nin patch, plak ve nodüler olmak üzere üç histolojik evresi vardır. Miyelodisplastik sendrom (MDS), displaz, inefektif eritropoez ve akut lösemiye dönüşüm ile karakterize, heterojen malign hematopoyetik kök hücre bozukluğudur. Bildiğimiz kadarıyla literatürde 2 tane KS ve MDS birlikteliği olan olgu bildirilmiştir. Bizde takip ettiğimiz KS ve MDS birlikteliği olan bir hastanın tedavisini güncel literatür eşliğinde tartışmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Kaposi Sarkomu, Myelodisplastik Sendrom, İnterferon Alfa

Abstract

Kaposi sarcoma (KS) is an angioproliferative disorder that requires infection with human herpes virus 8 (HHV-8). KS is classified into four types: classic, endemic, posttransplantation and epidemic. Classic Kaposi sarcoma (CKS) affects men more often than women; the reported male to female ratio is approximately 3:1. KS has three histological stages: patch, plaque and nodular. The myelodysplastic syndromes (MDS) comprise a heterogeneous group of malignant hematopoietic stem cell disorders characterized by dysplastic and ineffective blood cell production and a variable risk of transformation to acute leukemia. In literature data, we could cite only two report that described KS and MDS. We aimed to discuss the treatment of a patient with CS and MDS.

Key Words: Kaposi Sarcoma, Myelodysplastic Syndrome, İnterferon Alpha

Giriş

Kaposi sarkomu (KS), human herpes virüs 8 (HHV-8) ile ilişkili anjiyo proliferatif bir hastalıktır (1). En sık Akdeniz havzası ile Orta ve Doğu Avrupa'daki bireylerde görülür (2,3). KS'nin klasik, endemik, post transplant ve epidemik olmak üzere dört çeşidi vardır (4).

Myelodisplastik sendrom (MDS), periferik kanda farklı derecelerde sitopeni, hematopoetik hücrelerde fonksiyonel ve morfolojik anormalliklerle karakterize, akut lösemiye ilerleyebilme riski yüksek, kemik iliğinin klonal bir hematolojik malignitesidir (5).

Bilgilerimize göre literatürde KS ve MDS birlikteliği olan 2 olgu bildirilmiştir (6,7). Biz de bu sunumda, KS ve MDS birlikteliği olan bir hastanın tedavisini güncel literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Kol ve bacaklarında, kırmızı ve morumsu lekeler (Şekil 1) nedeniyle 2015 yılında başvuran, 47 yaşında kadın hastaya yapılan cilt biyopsisi kaposi sarkomu (KS) olarak raporlandı. Hastaya gastrointestinal tutulum açısından yapılan endoskopi ve kolonoskopi, uzak organ tutulumu açısından yapılan toraks, abdomen ve pelvik Bilgisayarlı tomografide (BT) patolojik bulgu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa Gürbüz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 544 838 69 42 E-posta: mustafagurbuz123@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7680-4142

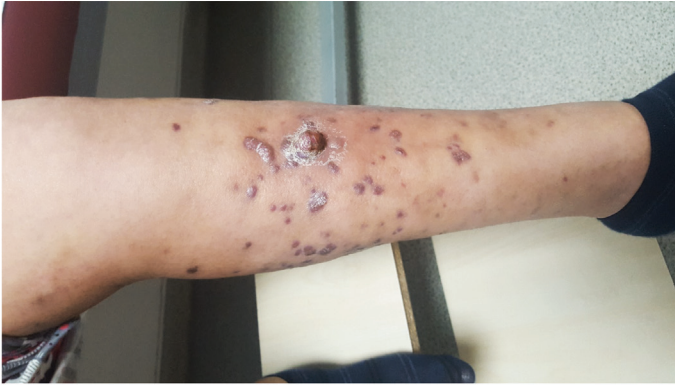
Geliş Tarihi/Received: 03.10.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 21.12.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.





Şekil 1: Kaposi sarkom tanılı hastaya ait deri lezyonları saptanmadı. Bakılan Anti-HIV ELISA testi negatif idi. Hastaya yapılan ultrasound (USG) görüntülemelerde; servikal, aksiller ve inguinal lenfadenopatiler saptandı. Hastaya KS tanısı ile interferon-alfa 2a (IFN- α 2a) haftada 3 gün, 3 mu sc başlandı.

Tedaviden yaklaşık 9 ay sonra bakılan laboratuvar tetkiklerinde lökosit: 2270/microL, nötrofil: 1110/microL, hemogloblin: 11,5 g/dL, trombosit: 115 000 /microL, kan üre azotu: 9 mg/dL, kreatinin: 0,95 mg/dL, alanin aminotransferaz: 23 U/L, aspartat aminotransferaz: 21 U/L, laktat dehidrogenaz: 163 U/L, vitamin B12: 211 pg/mL, folik asit: 5,74 ng/mL, TSH: 0,82 μ U/mL ve ferritin: 23,6 ng/mL olarak bulundu. Pansitopeni nedeni ile IFN- α 2a tedavisine ara verildi. Bakılan ANA, HBsAg, anti-HCV, anti-HIV, anti-CMV IgM, anti-CMV IgG, EBV-VCA IgM, EBV-VCA IgG, Brucella Aglutinasyon testi negatif idi. Periferik yayma incelemesinde eritrositer seride polikromazi ve makrositoz, nötrofillerde hipogranülasyon izlendi. Bunun üzerine yapılan kemik iliği biyopsisinde eritroid seri hakimiyeti ve bu seride displazi, diğer serilerde oran azalması gösteren hiposellüler kemik iliği saptandı. Bu sonuçlar ile Hematoloji bölümüne konsülte edilen hastaya myelodisplastik sendrom (MDS) tanısı konuldu. Hastaya MDS tanısı ile talidomid 200 mg/gün po başlandı. Hasta 5 ay talidomid tedavisi aldı. Talidomid tedavisine yanıt alınamayan hastaya darbepoetin alfa 150 mcg/hafta subkütan ve lenograstim 34 mu haftada 2 kez başlandı.

Hastanın takibinde Ocak 2018 çekilen PET BT'de sol uyluk orta kesimde deri lezyonunda (SUV_{maks} : 10,2), her iki akciğerde (SUV_{maks} : 7,4), mediastinal lenf nodlarında (SUV_{maks} : 5,2) patolojik metabolizma artışları saptandı. Hastada KS alevlenmesi düşünülerek vinblastin tedavisi başlanması planlandı ancak konvansiyonel dozda sitotoksik kemoterapi verilemeyeceğinden hastaya tekrar IFN- α 2a başlandı. Yanıt değerlendirme için Temmuz 2018'de çekilen PET BT'de önceki çalışmada akciğerlerde, lenf nodlarında ve sol uylukta deri lezyonunda tanımlanan aktivite artışlarının yeni çalışmada kaybolduğu, her iki alt ekstremitte medialinde kısmen daha belirgin olmak üzere cilt altı dokuda yaygın multipl alanda hafif bölgesel metabolizma artışları (SUV_{maks} : 2,9) saptandı. Multidisipliner

tümör konseyinde değerlendirilen hastanın sol uyluğundaki lezyona radyoterapi (RT) planlandı. Hasta halen KS için IFN- α 2a, MDS için darbepoetin alfa ve lenograstim tedavisi altında stabil olarak takip edilmektedir.

Tartışma

KS, HHV-8 ile ilişkili anjiyo proliferatif bir hastalıktır (1). KS'nin klasik, endemik, post transplant ve epidemik olmak üzere dört çeşidi vardır (4). Klasik KS erkekleri kadınlardan daha çok etkiler ve bildirilen erkek-kadın oranı yaklaşık 3:1'dir (8). KS'nin patch, plak ve nodüler olmak üzere üç histolojik evresi vardır (9). Klasik KS genellikle alt ekstremitelerde ortaya çıkar (10). Bizim hastamızın da kol ve bacaklarında yaygın kızamık ve morumsu KS lekeleri vardı. KS'nin endemik formu AIDS'li eşcinsel ve biseksüel erkekler arasında yaygındır ve agresiftir (4). Bizim hastamızda anti-HIV negatifti.

KS hastalarında cerrahi, radyoterapi, intralezyonel sitotoksik kemoterapi (KT) gibi lokal tedaviler uygulanabildiği gibi; lipozomal doksorubisin, gempitabin, etoposid, vinorelbin gibi sistemik KT ve immünomodülatör ajanlar da kullanılmaktadır (11-15). Biz de hastamızda tedavi ajanı olarak IFN- α 2a kullandık. Visseral metastazı olan hastaya sistemik sitotoksik KT planlandı ancak sitopeni nedeniyle konvansiyonel dozda uygulanamayacağı için verilemedi.

MDS, periferik kanda farklı derecelerde sitopeni, hematopoetik hücrelerde fonksiyonel ve morfolojik anormalliklerle karakterize hematolojik bir malignitedir (5). Bizim hastamızın laboratuvar tetkiklerinde pansitopeni vardı. İnterferon alfa tedavisine bağlı pansitopeni sık görülen bir yan etkidir. Bizim hastamızda tedavi kesilmesine rağmen pansitopeni toparlamadı ve bakılan periferik yaymada nötrofillerde hipogranülasyon ve kemik iliği biyopsisinde eritroid seride displazi saptanması üzerine MDS tanısı konuldu.

Bilgilerimize göre bugüne kadar literatürde KS ve MDS birlikteliği olan 2 olgu bildirilmiştir (6,7). Pamuk ve ark. (6) bildirdiği olguda 6 kür paklitaksel sonrası KS lezyonlarının neredeyse tamamının gerilediği bildirilmiştir. Tombuloğlu ve arkadaşlarının bildirdiği KS ve HIV negatif juvenil MDS'li olguda akut myeloid lösemi geliştiği ve hastanın septisemi ve gastrointestinal kanama nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir (7). Bizim hastamıza pansitopeni nedeniyle sistemik sitotoksik KT verilemedi. Ancak IFN- α 2a tedavisi sonrası PET-BT'de saptılan visseral tulumlar geriledi. Hastamız halen MDS için darbepoetin alfa ve lenograstim, KS için IFN- α kullanılmaktadır.

Sonuç olarak; bu olguda görüldüğü üzere KS hastalarının izleminde MDS gelişebileceği gözönüne alınmalı ve bu hastalarda sitopeni gelişmesi halinde kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Literatürde hematolojik malignitesi olup, kemoterapi alan ve immünoşüpresif olan hastalarda kaposi sarkomu gelişmesiyle

ilgili çok sayıda olgu mevcuttur (16,17). Bizim hastamızda ise literatürdeki olguların tersine KS tanısıyla takip edilirken MDS gelişmesi nedeniyle önemlidir. Hastamız halen MDS için darbepoetin alfa ve lenograstim, KS için IFN- α 2a kullanmaktadır.

Etik

Hasta Onayı: Hastalardan onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.G., N.Ö., G.U., Konsept: M.G., N.Ö., G.U., Dizayn: M.G., N.Ö., G.U., Veri toplama veya işleme: M.G., N.Ö., G.U., Analiz veya yorumlama: M.G., N.Ö., G.U., Literatür Arama: M.G., N.Ö., G.U., Yazan: M.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med.* 1996;335:233.
- Iscovich J, Boffetta P, Winkelmann R, et al. Classic Kaposi's sarcoma in Jewsliving in Israel, 1961-1989: a population-based incidence study. *AIDS.* 1998;12:2067.
- Cattani P, Cerimele F, Porta D, et al. Age -specific seroprevalence of Human Herpesvirus 8 in Mediterranean regions. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:274.
- MartinRW III, Hood AF, Farmer ER, et al. Kaposi sarcoma. *Medicine (Baltimore).* 1993;72:245-261.
- Gilliland GD, Dunbar EC. Myelodysplastic syndromes. In: *Blood. Principles and Practice of Hematology.* Ed: Handin I R et al, second edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003; pp355-377.
- Pamuk GE, Aydoğdu E, Turgut B, et al. The simultaneous diagnosis of Kaposi sarcoma and MDS RAEB-II in a human immuno deficiency virus-negative patient. *Ann Hematol.* 2009;88:389-391.
- Tombuloglu M, Keskin A, Tobu M, et al. Kaposi's sarcoma in the juvenile myelodysplastic syndrome. *Acta Oncol.* 1995;34:263-264.
- Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH, et al. Classic Kaposi Sarcoma in the United States over the last two decades: a clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi Sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi Sarcoma. *Mod Pathol.* 2008;21:572.
- Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagn Pathol.* 2008;3:31.
- Toschi E, Sgadari C, Monini P, et al. Treatment of Kaposi's sarcoma—an update. *Anticancer Drugs.* 2002;13:977-987.
- Weintraub CM, Skudowitz RB. Excision of 1,674 classic Kaposi's sarcomas. *S Afr J Surg.* 2002;40:80.
- Odom RB, Goette DK. Treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma with intralesional vincristine. *Arch Dermatol.* 1978;114:1693.
- Krown SE. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: is there stil a role for interferon alfa? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007;18:395.
- Brambilla L, Recalcati S, Tournalaki A. Vinorelbine therapy in classic Kaposi's sarcoma: a retrospective study of 20 patients. *Eur J Dermatol.* 2015;25:535.
- Castiñeiras I, Almagro M, Rodríguez-Lozano J, et al. Disseminated classic Kaposi's sarcoma. Two cases with excellent response to pegylated liposomal doxorubicin. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:377.
- Dogu MH, Sari I, Hacıoglu S, et al. Two rare diagnoses during chronic lymphocytic leukaemia follow-up: Kaposi's sarcoma and Merkel cell carcinoma. *Scott Med J.* 2016;61:60-63.
- Menezes N, Moreira N, Mota G, et al. Kaposi's sarcoma arising in a patient with chronic myelomonocytic leukaemia. *Acta Med Port.* 2010;23:259-262.

DOI: 10.4274/atfm.22932

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):268-270

Kavernöz Sinüs Tutulumu Gösteren Multipl Myelom Hastası

Cavernous Involvement in a Patient with Multiple Myeloma

© Buket Tuğan Yıldız¹, © Deniz Tuncel¹, © Nursel Yurttutan², © Şerife Çöklü¹¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Öz

Multipl miyelom plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Multipl miyelomda kavernöz sinüs tutulumu nadirdir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kavernöz sinüs çok iyi değerlendirildiği için tutulumun dışlanmasında MRG ile görüntülemenin rolü büyüktür. Yetmiş yedi yaşında kadın hasta olan olgumuz, sol gözde görme bozukluğu ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan nörolojik muayenesinde; sol göz primer pozisyonunda içe deviyeye idi, bilateral sol gözde belirgin dışa bakış, sol gözde ise aşağı bakış kısıtlılığı mevcuttu. Hastanın çekilen beyin MRG'de bilateral frontoparietal lob sınır saha alanlarında infarkt ile uyumlu olabilecek yamasal ve nodüler sinyaller izlendi ve sol kavernöz sinüste asimetrik kontrastlanmaya neden olan ve genişleyen yumuşak doku lezyonu saptandı. Hasta multipl miyeloma bağlı sol kavernöz sinüs tutulumu olarak değerlendirildi ve hasta onkolojik tedavi aldığı merkeze tedavisinin tekrar değerlendirilmesi için yönlendirildi. Multipl miyelomda kavernöz sinüs tutulumu nadir olduğundan bu hastayı sunmaya değer bulduk.

Anahtar Kelimeler: Multipl Myelom, Kavernöz Sinüs Tutulumu, Oftalmopleji

Abstract

Multiple myeloma is a systemic disease with neoplastic proliferation of plasma cells. Cavernous sinus involvement is rare in multiple myeloma. The role of imaging with MRI to exclusion of involvement is great because the cavernous sinus can be evaluated very well by magnetic resonance imaging (MRI). Our case, a seventy seven-year-old female patient, applied to our polyclinic with visual disturbance in the left eye. In the neurological examination of the patient; left eye was inside in the primer position, bilateral external view limitation was present marked in the left eye and downward view limitation was present in the left eye. Patient's brain MRI showed patchy and nodal signals in the frontoparietal lob borderzone area may be compatible with infarct and causing asymmetric enhancement of the left cavernous sinus and expanding soft tissue lesion was detected. The patient was evaluated as multiple myeloma-associated left cavernous sinus involvement and the patient was directed to oncologic treatment center to re-evaluate her oncologic therapy. Since cavernous sinus involvement is rare in multiple myeloma, we found this patient worthy to present.

Key Words: Multiple Myeloma, Cavernous Sinus Involvement, Ophthalmoplegia

Giriş

Multipl miyelom plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile seyreden sistemik bir hastalıktır (1). Multipl miyelomun ekstremiteler tutulumu nadirdir ve sadece hastaların %3-5'inde görülür. Genellikle deri, nazofarinks,

larinks, üst solunum yolu ve merkezi sinir sistemi (MSS) etkilenir. MSS tutulumu, hastaların tahminen %1'inde görülür (2).

Multipl miyelomlu hastalarda orbital tutulum, santral sinir sistemi tutulumları içinde seyrek (3). İkinci, 3. ve 6. kranial sinir tutulumu sık görülür, 6. kranial sinir tutulumu bunlar içinde en sık olanıdır (2). Kavernöz sinüs tutulumu ise çok nadirdir ve tedaviye dirençli hastalıkla ve kötü sonuçla birlikte (5).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Buket Tuğan Yıldız
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
Tel.: +90 533 489 06 19 E-posta: bukettugan@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6783-2336

Geliş Tarihi/Received: 03.05.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 28.05.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kavernöz sinüs çok iyi değerlendirilebildiği için (6-8) radyolojik olarak tutulumun dışlanmasında MRG'nin yeri büyüktür.

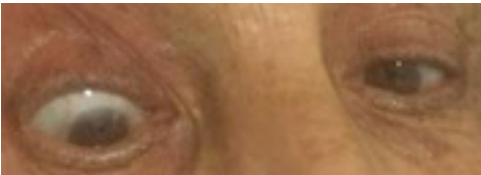
Olgu Sunumu

Yetmiş yedi yaşında kadın hasta sol gözde görme bozukluğu şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Hasta anamnezinde 1 aydır sol gözde çift görme yakınması olduğunu belirtti. Özgeçmişinde 2 yıldır multipl miyelom hastası olduğu, ayda 1 kemoterapi aldığı öğrenildi. Ayrıca hastanın 2 yıl önce litik lezyonlara bağlı gelişen lomber fraktür nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Bize gelmeden önce onkolojide yapılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi tetkikinde iskelet sisteminde tanımlanan çok sayıda orta-yoğun hipermetabolik litik kemik lezyonu saptanmıştı.

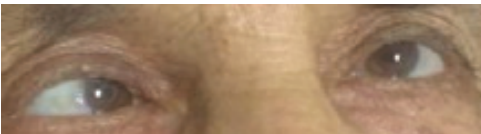
Hastanın yapılan nörolojik muayenesinde; sol göz primer pozisyonda içe deviye idi, bilateral sol gözde belirgin dışa bakış, sol gözde ise aşağı bakış kısıtlılığı mevcuttu (Şekil 1, 2, 3). Bilateral alt ekstremitelerde kas gücü 3/5 idi ve hastanın lomber vertebradaki patolojik kırığı nedeniyle yürüyüşü ağırlıydı. Hasta leptomeningeal tutulum düşünülerek servise yatırıldı. Serviste yapılan tetkiklerinde total protein: 8,8 g/dL (6-8,3), laktat dehidrogenaz: 284 mg/dL (120-246), sedimentasyon hızı: 96 mm/saat (0-30) değerleri yüksekti. Hemogloblin: 10,2 g/dL (11,1- 16,6), hematokrit: %28,9 (36,9-54,5), Eritrosit: 3,26 M/uL (3,91-6) değerleri düşüktü. Diğer tam kan, biyokimyasal parametreler, idrar tetkiki normaldi. Hastanın çekilen beyin MRG tetkikinde bilateral frontoparietal lob sınır saha alanlarında infarkt ile uyumlu olabilecek yamasal ve nodüler sinyaller izlendi, sol kavernöz sinüste asimetrik kontrastlanmaya neden olan ve genişleyen yumuşak doku lezyonu saptandı (Şekil 3, 4). Hastaya lomber ponksiyon (LP) yapılarak leptomeningeal



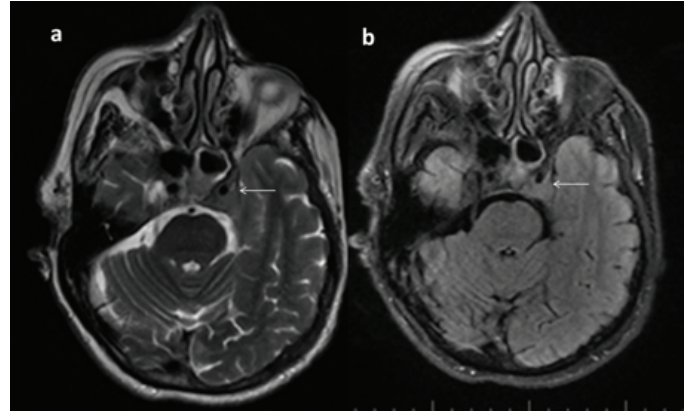
Şekil 1: Gözler primer pozisyonda, sol göz içe deviye



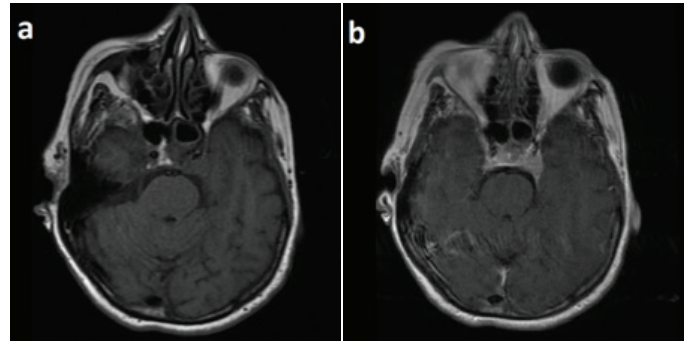
Şekil 2: Sol göz aşağı bakış kısıtlılığı



Şekil 3: Sol göz dışa bakış kısıtlılığı



Şekil 4: Aksiyel planda elde olunmuş T2 ağırlıklı (a) ve FLAIR (b) sekansında sol kavernöz sinüs düzeyinde ekspansiyona neden olmuş yumuşak doku görünümü (oklar) izleniyor



Şekil 5: Aksiyel planda kontrast öncesi (a) ve kontrast sonrası (b) elde olunmuş T1 ağırlıklı kesitlerde sol kavernöz sinüs düzeyinde belirgin kontrast tutulumu gösteren yumuşak doku lezyonu (oklar) izleniyor

tutulum değerlendirilmek istendi. Ancak hasta LP'yi kabul etmedi ve iskelet sisteminde çok sayıda litik kemik lezyonları varlığı nedeniyle ısrar edilmedi. Hasta onkolojik tedavi aldığı merkeze tedavisinin tekrar değerlendirilmesi için yönlendirildi. Yayınlanması açısından hasta onayı alınmıştır.

Tartışma

Multipl miyelom ile santral sinir sistemi tutulumu nadirdir ve yaklaşık %1 civarında bildirilmiştir (9). Metabolik ensefalopati, kranial sinir felçleri, spinal kord kompresyonu, spinal radikülopatiler, monoklonal gamapatiye bağlı periferik nöropatiler şeklinde klinik sunumu olabilir (10). Santral sinir sistemi miyeloması; lokalize parankimal formlarda olabileceği gibi, leptomeninks veya kranial sinir tutulumu şeklinde de karşımıza çıkabilir (9). Kavernöz sinüs tutulumu ise çok nadir bildirilmiştir ve kötü prognozla birlikte (7,11,12). Radyolojik olarak doğrulanması gereklidir (6,7). Kavernöz sinüsün radyolojik olarak en iyi değerlendirilebildiği görüntüleme yöntemi ise MRG'dir (4,7,13).

Literatürde kavernöz sinüs tutulumlu olgu bildirimleri azdır. Alessandro ve ark. kavernöz sinüs tutulumuna bağlı 3 olgu

sunmuşlardır (7). Yine Na ve ark. (4) kavernöz sinüs tutulumuna bağlı fluktuasyon gösteren 6. kraniyal sinir tutulumu olan bir bildirmişlerdir. Klinikteki fluktuasyonu sinirin kavernöz sinüs içindeki hareketine bağlamışlardır.

Chen ve ark. (1) bilinen multipl miyelom tanısı olmayan, 6. kraniyal sinir felci ile gelen bir hastada beyin bilgisayarlı tomografi tetkikinde tespit edilen sağ kavernöz sinüse uzanım gösteren sfenoid sinüs tümörünün patoloji sonucunu multipl miyelom olarak yayınlamışlardır.

Bizim hastamızın multipl miyeloma tanısı vardı. Çift görme şikâyetiyle gelen, 4. ve 6. kraniyal sinir felci olan hastamızda beyin MRG tetkikinde, sol kavernöz sinüste yumuşak doku lezyonu tespit edildi. Kraniyal sinir tutulum bulgularının kavernöz sinüsteki lezyonunun kompresyonuna bağlı olduğunu düşünüldü.

Multipl miyelomda 6. kraniyal sinir felci kompresyona, meningeal tutulumu, sinirin direk invazyonuna bağlı olabilir. Hastanın nörolojik semptomları hiperkalsemi, hiperviskozite, ilaç nörotoksitesisi, spinal kord kompresyonu ile açıklanamıyorsa görüntüleme ve serebrospinal sıvı incelemesi gereklidir (9). Olgumuzda multipl litik kemik lezyonları varlığı ve hastanın işlemi kabul etmemesi nedeniyle LP yapılamadı. Ancak kavernöz sitemin tutulumunu kontrastlı beyin MRG tetkiki ile ayrıntılı olarak gösterebildik. Eğer görüntüleme normal olsaydı leptomeningeal tutulumu desteklemek için LP yapılması gerekirdi.

Santral sinir sistemi tutulumu, multipl miyelom hastasında kötü prognozu gösterir (5). Tedavide de agresif sistemik ve intratekal kemoterapi, otolog kök hücre transplantasyonunu gerektirir. Kan beyin bariyerini geçen talidomit ve lenalidomit gibi ajanlar, yeni bir ilaç olan bortezomib, kraniyal ve spinal radyoterapi yine diğer tedavi seçenekleridir. (9,14,15).

Multipl miyelomda santral sinir sistemi tutulumu nadirdir ve kavernöz sinüs tutulumu daha nadir görülen bir durumdur. Bu nedenle kavernöz sinüs tutulumu olan bu multipl miyelom hastamızı sunmaya değer bulduk.

Etik

Hasta Onayı: Yayınlanması açısından hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve medikal uygulama: B.T.Y., D.T., Ş.Ç., Konsept: B.T.Y., D.T., Dizayn: B.T.Y., D.T., Veri toplama veya İşleme: B.T.Y., D.T., N.Y., Ş.Ç., Literatür arama: B.T.Y., D.T., Yazan: B.T.Y., D.T., N.Y.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek: Herhangi bir finansal destek kullanılmamıştır.

Kaynaklar

1. Chen K-Y, Hsu S, Chen M-T, et al. Multipl myeloma with cavernous sinus involvement. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013;29:517-518.
2. Nieuwenhuizen L, Biesma DH. Central nervous system myelomatosis: review of the literature. *Eur J Haematol.* 2007;80:1-9.
3. Hata N.Y, Katai N, Oshitari T. Ophthalmic manifestations of hematopoietic malignancies. *Case Reports in Ophthalmological medicine* 2016.
4. Na J.H, Park S. H, Shin S.Y. Multipl myeloma manifesting as a fluctuating sixth nerve palsy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2009;23:232-233.
5. Vande B.I, Stadrik T, Meurs A, et al. Extramedullary plasmacytoma of the cavernous sinus. *Leuk Lymphoma.* 2002;43:1691-1693.
6. Morkalban C, Martin- Aresti J, Patier JL, et al. Unusual cases in multipl myeloma and a dramatic response in metastatic lung cancer: case 3. intracranial plasmacytoma with cranial nerve neuropathy in multipl myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:233-234.
7. Gozzetti A, Cerase A, Tarantino A, et al. Multipl myeloma involving the cavernous sinus: a report of 3 cases and response to bortezomib 2007;5:376-378.
8. Peker S, Abacioglu U, Bayrakli F, et al. Gama knife radiosurgery for cavernous sinus plasmacytoma in patient with breast cancer history. *Surg Neurol.* 2005;63:174-176.
9. Shpilberg KA, Esses SJ, Fowkes ME, et al. Imaging of extraosseous intracranial and intraspinal multiple myeloma, including central nervous system involvement. *Clin Imaging.* 2015;39:213-219.
10. Okamoto Y, Minami M, Tohno E, et al. Multifocal peripheral nerve involvement associated with multipl myeloma. *Skeletal Radiol.* 2007;36:1191-1193.
11. Kyoda K, Nakamura S, Takeshima M, et al. Cavernous sinus syndrome associated with nonsecretory myeloma. *Intern Med.* 1999;38:988-990.
12. Vande Broek I, Stadnik T, Meurs A, et al. Extramedullary plasmacytoma of the cavernous sinus. *Leuk Lymphoma.* 2002;43:1691-1693.
13. Fung S, Selva D, Leibovitch I, et al. Ophthalmic manifestations of multiple myeloma. *Ophthalmologica.* 2005;219:43-48.
14. Patriarca F, Zaja F, Silvestri F, et al. Meningeal and serebral involvement in multipl myeloma patients. *Ann Hematol.* 2001;80:758-762.
15. Fassas AB, Ward S, Muwalla F, et al. Myeloma of central nervous system: strong association with unfavorable chromosomal abnormalities and other high- risk diseasefeatures. *Leuk Lymphoma.* 2004;4:291-300.

DOI: 10.4274/atfm.18209

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(3):271-273

Laparoskopik Cerrahide İlk Trokar İçin Basit Açık Giriş Tekniği

A Simple Open Entry Technique for the Initial Trocar in Laparoscopic Surgery

© Zeynep Kablan¹, © Mehmet Akif Türkoğlu²¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Laparoskopik cerrahinin en önemli aşamalarından biri ilk trokarın yerleştirilmesidir. Laparoskopik cerrahide abdomene giriş fazı, özellikle Veress iğnesi veya trokar kör yerleştirildiğinde, birtakım fatal komplikasyonlara neden olabilir. İlk giriş sırasında oluşan komplikasyonlar, operasyonun seyrini belirleyebilir. Ayrıca ilk trokarın geleneksel açık teknikle yerleştirilmesi gaz kaçağı riskini artırır ve zaman kaybına sebep olabilir. Son zamanlarda, laparoskopik cerrahi sırasında kolay ve güvenli bir ilk trokar giriş yöntemi kullanılmaktadır. Bu yazıda bu basit açık tekniğimizi sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: İlk Trokar Giriş, Laparoskopi, Açık Trokar Giriş Tekniği

Abstract

The insertion of the first trocar is one of the most important steps in laparoscopic surgery. Abdominal entry phase in laparoscopic surgery may result in some fatal complications, especially when a Veress needle or a trocar is inserted blindly. Complications during initial entry can determine the course of operation. Furthermore, first trocar entry with traditional open technique is compromised by the leakage of gas and can be time consuming. Recently, we use an easy and safety first trocar insertion technique during laparoscopic surgery. In this paper, we aimed to present this simple open technique.

Key Words: First Trocar Insertion, Laparoscopy, Open Trocar Entry Technique

Giriş

Günümüzde laparoskopik cerrahi pek çok endikasyon için standart hale gelmiştir. İlk trokar girişinde potansiyel olarak, visseral organlar veya major intra-abdominal ve abdominal duvar vasküler yapılarında yaralanmalar gibi fatal komplikasyonlar bildirilmiştir (1,2). Trokar girişiyle ilgili komplikasyonlar hastaların %2'sinde meydana gelmekte fatal komplikasyonların yarısından fazlası bu aşamada ortaya çıkmaktadır. Majör vasküler ve abdominal organ yaralanmaları oranı sırasıyla %0,03-0,1 ve %0,08-0,14 olarak bildirilmiş, bu fatal komplikasyonlara rağmen giriş tekniklerinde çok değişiklik olmamıştır (3,4). Sıklıkla uygulanan teknikler; veress iğnesiyle insüflasyon ve trokarın kör yerleştirilmesi (Vİ), açık teknik, optik trokar ile giriş yöntemi ve direkt trokar yerleştirilmesi (DTY) teknikleridir (5).

Diğer girişim yöntemleriyle karşılaştırıldığında, açık teknik nispeten zaman alıcı olup insizyonun genellikle trokar giriş çapından daha büyük olması gaz sızıntısına neden olmakta ve pnömoperitoneumun korunması zorlaşmaktadır (6,7). İdeal ilk giriş yöntemi güvenli, öğrenmesi kolay, tekrarlanabilir, maliyet etkin, fazla vakit almeyen ve daha önce ameliyat olmuş veya obez olan tüm hastalar için uygulanabilir olmalıdır. Optimal bir yöntem için henüz bir fikir birliği oluşmamıştır (8). Bu yazıda, ilk trokarın abdomene güvenli bir şekilde girişini sağlayan basit bir teknik sunmayı amaçladık.

Operasyon Tekniği

Intratrakeal genel anestezi ve gerekli hazırlıkları takiben umblikusun alt kenarında yaklaşık 10 mm uzunluğunda trokar yerine uyan bir yatay insizyon yapılır. Umblikal deri keskin havlu klipsi kullanılarak yükseltilir. Subkütan yağlı doku fasyaya kadar

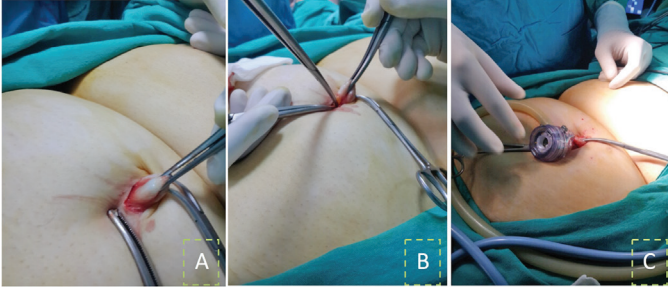
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Akif Türkoğlu
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 506 886 40 03 E-posta: makturko@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7511-8201

Geliş Tarihi/Received: 02.08.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 15.11.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



diseksiyonlarla ayrılır ve inferior umbilikal kıvrım (fold) açığa çıkarılır. İ inferior umbilikal kıvrım açığa çıkarıldıktan sonra eğri uçlu kocher klemple tutularak eleve edilir. Diğer kocher klemple hemen inferiordan fasya deri kesisine dik bir şekilde kavranarak retrakte edilir. İ inferior umbilikal kıvrımın linea alba ile birleştiği noktadan fasya ve altındaki periton, klempelerin arasından deri kesisine paralel bir şekilde makasla kesilir. Karın boşluğu, peritondaki kesiden direkt görülebilir. Periton kesisi de bir klemple hafifçe genişletilir, trokar girişine uygun hale getirilir. Trokar dikkatli bir şekilde karın boşluğuna yerleştirilir (Şekil 1).



Şekil 1: a) İ inferior umbilikal kıvrımın açığa çıkarılarak eleve edilmesi. b) İ inferior umbilikal kıvrım ve fasyanın 2 tane kocher klemple yükseltilerek, fasya ve peritonun makasla kesilmesi c) Trokarın karın boşluğuna yerleştirilmesi

Tartışma

Laparoskopik cerrahinin ilk tehlikeli fazı trokar girişidir. Genellikle, tarif edilmiş birkaç yöntem kullanılmaktadır. Vİ tekniği, veress iğnesinin kör bir şekilde sokulmasının ardından gazın başarılı insüflasyonu sonrası çıkarılıp primer trokar girişinin de kör bir şekilde yapılmasıdır. DTY tekniği, gaz insüflasyonu oluşturulmadan uygulanan bir yöntem olup en az kullanılan giriş tekniğidir. Bu teknik, primer keskin trokarın doğrudan ve kör olarak periton boşluğuna doğru penetrasyon aşamasını içermekte olup her zaman kolay, güvenli ve etkin olmamaktadır (5).

Geniş çok merkezli çalışmalar ve meta-analizlere göre, barsak ve büyük vasküler yaralanmaların %50'den fazlası primer peritoneal giriş sırasında meydana gelmektedir. Bunların da %80'i direkt olarak ilk trokar veya kanül uygulamasıyla ilişkili bulunmuş ve çoğunlukla Vİ veya DTY tekniklerinde görüldüğü saptanmıştır (9,10). Direkt optik girişim, cerrahin trokar sokulması sırasında karın duvarı tabakalarını görmesine olanak vererek intra-abdominal yaralanma riskini azaltmak için tasarlanmıştır (5).

Açık laparoskopik giriş (Hasson) tekniği, karın duvarı tabakalarının görülerek geçilmesi ile vasküler ve visseral hasarın önlenmesi için tasarlanmıştır. Bu giriş aslında bir mini laparotomidir. Umblikusta enine ya da boyuna küçük bir insizyon yapılır. Bu insizyon, fasyaya doğru inebilecek, direk görme altında periton boşluğuna girebilecek kadar uzundur. Kanül,

künt obtüratör ile periton boşluğuna yerleştirilir. Daha sonra laparoskop sokulur ve insüflasyon başlatılır. Prosedürün sonunda fasyal defekt kapatılır ve deri tekrar yaklaştırılır (6). Kör giriş tekniğinin doğasında olan risklerin azaltılması açısından açık teknik daha çok tercih edilen bir yöntemdir. Kapalı giriş tekniğine karşın açık giriş tekniğinin kullanımı ile fatal giriş oranlarında bir azalma olmuştur. Buna rağmen hala en uygun giriş tekniği konusunda bir fikir birliği yoktur. Kırk altı randomize çalışmayı ve bu çalışmalara ait 7389 olguyu içeren, 13 farklı laparoskopik giriş tekniğinin değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmada, majör vasküler veya visseral organların hasarının önlenmesinde tekniklerden birinin diğerine daha üstün olduğuna dair bir kanıt saptanmamıştır (1).

Uyguladığımız yöntemle açık giriş tekniğini, dezavantajlarını azaltıp daha kolay uygulanabilir bir teknik haline getirmeyi amaçladık. Laparoskopik giriş için yaptığımız insizyon, açık (hasson) tekniğe göre daha küçük olup 10'luk trokarın girişine uyan bir insizyon olduğu için gaz kaçışını önleyici tarzıdır. Ek olarak bu insizyon tarzı operasyon sonunda fasya süturlarının kapatılması konusunda da kolaylık sağlar. Bu açıdan tekniğimizin klasik açık tekniğe göre daha avantajlı olduğu kanısındayız.

Geleneksel açık teknikte anatomik bir belirteç aranmadığı için fasya bulunduğu o yerden diseksiyonlarla abdomen girmeye çalışılır ki; bu hem zaman alıcı olabilmekte hem de insizyon gereğinden fazla olabilmekte ve cerrahi boyunca sorun oluşturabilmektedir. Umblikus, obez hastalarda bile subkütan ve preperitoneal kalınlık açısından en uygun giriş yeri olarak kabul edilir. Tüm anterolateral abdominal duvar tabakaları umblikusta kaynaşmaktadır. Bedaiwy ve ark. (11) cildin peritona olan uzaklığının umblikus düzeyinde en kısa olduğunu belirtmişlerdir. Bu sebeple biz de inferior umbilikal kıvrımı, abdomene giriş yerinin anatomik belirteci (landmark) olarak kullandık.

Uranues ve ark. (8) tarifledikleri yöntemde; umblikus üst kenarından vertikal bir insizyonla fasyaya kadar ilerleyip anvil veya yama (mesh) gibi materyallerin girişine olanak sağlayabilecek genişlikte bir açıklık sağladıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca fasya süturlarla tespit edilip trokar yerleştirildikten sonra çevresinden süturlar bağlanarak gaz kaçağı bu şekilde engellenmiştir. Bu yöntemin haliyle geniş insizyona ve zaman alıcı bir prosedüre neden olduğu anlaşılmaktadır. Tekniğimizle, umblikus alt kenarından 1 cm'lik küçük horizontal bir kesi ile gereğinden fazla insizyon yapılmadan ve fasya süturlarına gerek kalmaksızın kolaylıkla ilk trokar girişi sağlanmaktadır. Trokara uyan insizyon ve fasya açıklığıyla giriş sırasındaki olası zaman kaybı ve gaz kaçağı böylece önlenmektedir. Bu yöntem cerrahin trokarla, obez hastalarda bile rahatlıkla ve güvenle batına girebilmesini sağlar.

Genel olarak açık yaklaşımın kapalı kör giriş yöntemlerine üstünlüğü; peritona yapışan yapıların görülebilmesi ve küçük bir yaralanma olması halinde bunun çabuk fark edilebilir olmasıdır

(8). Tekniğimiz de modifiye açık giriş yöntemi olması nedeniyle, oluşabilecek komplikasyonların erken teşhisi açısından ayrıca avantaj sunmaktadır.

Sonuç olarak ameliyat sırasındaki gaz kaçağı, sıklıkla açık yöntemlerle ilişkili bir problem olup, ilk trokar girişi yöntemimizle kolayca ve etkin bir şekilde önlenilmekte ve işlem zaman alıcı olmamaktadır. Bu yöntemin, zaman kaybı olmaksızın materyallerin karın boşluğuna taşınması ve spesmenin çıkarılması, gereksiz insizyon genişletmekten kaçınılarak daha az yara izi oluşumu, ek cihaz kullanımını önleyerek daha az maliyet sunan ve fasya sütürlarının kapatılmasını kolaylaştırabilen güvenli bir teknik olduğunu düşünmekteyiz.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.A.T., Konsept: M.A.T., Dizayn: M.A.T., Z.K., Veri Toplama veya İşleme: Z.K., Analiz veya Yorumlama: M.A.T., Literatür Arama: M.A.T., Z.K., Yazan: Z.K., M.A.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ahmad G, Gent D, Henderson D, et al. Laparoscopic entry techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;31;8:CD006583.
2. Simforoosh N, Basiri A, Ziaee SA, et al. Major vascular injury in laparoscopic urology. *JLS* 2014;18.
3. Pryor KP, Hurd WW. Modified open laparoscopy using a 5- mm laparoscope. *Obstet Gynecol.* 2016;127:535-538.
4. Zaraca F, Catarci M, Gossetti F, et al. Routine use of open laparoscopy: 1,006 consecutive cases. *J Laparoendosc Adv Surg Technol.* 1999;9:75-80.
5. Kassir R, Blanc P, Lointier P, et al. Laparoscopic entry techniques in obese patient: Veress needle, direct trocar insertion or open-entry technique? *Obes Surg.* 2014;24:2193-2194.
6. Vilos GA. The ABCs of a safer laparoscopic entry. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13:249-251.
7. Jiang X, Anderson C, Schnatz PF. The safety of direct trocar versus Veress needle for laparoscopic entry: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012;22:362-70.
8. Uranues S, Ozkan OV, Tomasch G. Safe and easy access technique for the first trocar in laparoscopic surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401:909-912.
9. Carlson WH, Tully G, Rajguru A, Burnett DR, Rendon RA. Cameraless peritoneal entry in abdominal laparoscopy. *J Soc Laparoendosc Surg.* 2012;16:559-563.
10. Angioli R, Terranova C, De Cicco NC, et al. A comparison of three different entry techniques in gynecological laparoscopic surgery: a randomized prospective trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171:339-342.
11. Bedaiwy MA, Zhang A, Henry D, et al. Surgical anatomy of supraumbilical port placement: implications for robotic and advanced laparoscopic surgery. *Fertil Steril.* 2015;103:e33.

ERRATUM

DOI: 10.4274/atfm.36855

Three Rare Localizations of Intracranial Dermoid Tumors

İntrakraniyal Dermoid Tümörlerin Üç Nadir Yerleşim Yeri

Onur Özgür1, Orkhan Mammadkhanlı, İhsan Doğan, Ümit Eroğlu, Aylin Heper Okçu Ağahan Ünlü

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara, Turkey

The corrected version

Three Rare Localizations of Intracranial Dermoid Tumors

İntrakraniyal Dermoid Tümörlerin Üç Nadir Yerleşim Yeri

Onur Özgür¹, Orkhan Mammadkhanlı¹, İhsan Doğan¹, Ümit Eroğlu¹, Aylin Heper Okçu² Ağahan Ünlü¹

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Ankara, Turkey