



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 72 • Sayı-Issue: 1 • Nisan-April 2019

Davetli Derlemeler / Invited Papers

- WHODAS 2.0 Ölçeği ile Toplanan Verilerde Kayıp Verilerin Ele Alınma Yaklaşımlarının İncelenmesi
- Kortiko-hipokampal Devre: Beynin Haritalama ve Deklaratif Bellek Merkezi
- Malign Plevral Mezotelyoma Yönetimi

Özgün Makaleler / Research Articles

- Kısa Süreli Bellek Başarısının Kan Glukoz Değeriyle İlişkisi
- İnsan Lösemi Monosit Hücrelerinin (THP-1) Phorbol-12-Myristate-13-Acetate (PMA) ile Makrofaj Benzeri
- Meme Kanseri ve Hepatosellüler Karsinom Hücre Dizilerinde Serum Starvasyonu ve Hipoksik Ortam Koşullarının Metabolik Yolak Protein Ekspresyonlarına Etkisinin İncelenmesi
- Hemodiyaliz Hastalarında Kronik Hepatit C Virüs Enfeksiyonu: Tedavi Sonuçları ve İlaç-İlaç Etkileşimleri Yönetimi
- Repolarization Parameters in Patients with Premature Coronary Artery Disease
- Psödötümör Serebri Sendromu'nda Klinik Özellikler: 60 Hasta'nın Retrospektif Değerlendirilmesi
- Cezaevinde Annesi ile Birlikte Kalan Çocukların Gelişimlerinin Karşılaştırılması Olarak Değerlendirilmesi
- Malign Biliyer Tıkanıklıklarda Perkütan Metalik Stentleme: Tek Merkez Deneyimi
- Akut Taşlı Kolesistiti Olan Yaşlı Hastalarda Perkütan Kolesistostomi
- Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu Araştırılan Hastalarda Fizik Muayenenin Önemi
- Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniğinde Akut Dispne ile Yatan Hastaların Klinik Özellikleri, Tanı, Tedavi Yaklaşımları
- Primary Cardiac Tumors and Long-Term Results of Surgery: A 38-Year Experience in 81 Patients
- Rotator Kılıf Yırtığına Eşlik Eden Biceps Tendon Patolojilerinde, Biceps Kasının Uzun Başına Yapılan Tenodesis ve Tenotomi Sonuçlarının Karşılaştırılması
- Long Axis to Short Axis Ratio of Breast Masses Pre-Diagnosed as Fibroadenomas on Ultrasonography. Can it Be a Useful Tool in Predicting Malignancy?

Olgu Sunumları / Case Reports

- Geri Dönüşümlü Kolistin Nefrotoksitesisi: Olgu Sunumu
- Yüz Yerleşimli Nodüler Fasiit Olgusu
- Penetran Tracheal Injury: A Rakshe Accident



**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

Erdinç 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

Project Coordinators
Eda Kolukısa
Hatice Balta
Zeynep Altındağ

Project Assistants
Duygu Yıldırım
Esra Semerci
Gamze Aksoy
Nurcan Acarçağ
Pelin Bulut
Saliha Tuğçe Güdücü

Research&Development
Kerim Sancar Ölmez
Mert Can 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: Nisan 2019 / April 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 Yazihan

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, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Kemal Sayar

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

Nüket Kutlay

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

Menekşe Özçelik

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

Gölnur 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 Köksoy

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

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 istatistik 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 bütünüyle 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

- 1** **WHODAS 2.0 Ölçeği ile Toplanan Verilerde Kayıp Verilerin Ele Alınma Yaklaşımlarının İncelemesi**
Systematic Review: A Study of the Approaches to Treating Missing Data in the Data Collected with the WHODAS-2.0 Scale
Duygu Siddikoğlu, Beyza Doğanay Erdoğan, Derya Gökmen, Şehim Kutlay; Ankara, Türkiye
- 13** **Kortiko-hipokampal Devre: Beynin Haritalama ve Deklaratif Bellek Merkezi**
The Cortico-hippocampal Circuit: The Brain's Center for Mapping & Declarative Memory
Güneş Ünal; İstanbul, Türkiye
- 24** **Malign Plevral Mezotelyoma Yönetimi**
Management of Malignant Pleural Mesothelioma
Mustafa Gürbüz, Güngör Utkan; Ankara, Türkiye
- Özgün Makaleler / Research Articles**
- 29** **Kısa Süreli Bellek Başarısının Kan Glukoz Değeriyle İlişkisi**
The Relationship Between Short-term Memory And Fasting Blood Glucose
Sertaç Üstün, Selin Kurt, Dilek Erdinli, Yağmur Ekebil, Erdeniz Eriş, Sena Kesik, Abdullah Arslan, İrem Kar, Metehan Çiçek; Ankara, Türkiye
- 34** **İnsan Lösemi Monosit Hücrelerinin Forbol-12-Miristat-13-Asetat ile Makrofaj Benzeri Hücrelere Farklılaşması**
Differentiation of Human Leukemia Monocyte Cells to Macrophage-Like Cells with Phorbol-12-Myristate-13-Acetate
Derya Biriken; Ankara, Türkiye
- 39** **Meme Kanseri ve Hepatosellüler Karsinom Hücre Dizilerinde Serum Starvasyonu ve Hipoksik Ortam Koşullarının Metabolik Yolak Protein Ekspresyonlarına Etkisinin İncelenmesi**
Evaluation of the Effects of Serum Starvation and Hypoxic Conditions on Metabolic Pathway Protein Expressions in Breast and Hepatocellular Cancers
Gürcan Günaydın, Mustafa Emre Gedik; Ankara, Türkiye
- 49** **Hemodiyaliz Hastalarında Kronik Hepatit C Virüs Enfeksiyonu: Tedavi Sonuçları ve İlaç-İlaç Etkileşimleri Yönetimi**
Chronic Hepatitis C Virus Infection in Hemodialysis Patients: Treatment Outcomes and Drug-drug Interactions Management
Şiyar Erdoğan; Van, Türkiye
- 54** **Repolarization Parameters in Patients with Premature Coronary Artery Disease**
Prematür Koroner Arter Hastalığında Repolarizasyon Parametreleri
Firdevs Ayşenur Ekizler, Bahar Tekin Tak, Serkan Çay, Habibe Kafes, Özcan Özeke, Fırat Özcan, Dursun Aras, Serkan Topaloğlu; Ankara, Türkiye
- 61** **Psödötümör Serebri Sendromu'nda Klinik Özellikler: 60 Hasta'nın Retrospektif Değerlendirilmesi**
Prematür Koroner Arter Hastalığında Repolarizasyon Parametreleri
Firdevs Ayşenur Ekizler, Bahar Tekin Tak, Serkan Çay, Habibe Kafes, Özcan Özeke, Fırat Özcan, Dursun Aras, Serkan Topaloğlu; Ankara, Türkiye
- 66** **Cezaevinde Annesi ile Birlikte Kalan Çocukların Gelişimlerinin Karşılaştırılmalı Olarak Değerlendirilmesi**
Comparative Evaluation of the Development of the Children Living with Their Mother in the Prison
Ender Durualp, Alev Şahinöz, Nesil Sağın Küçük, Bahar Çuhacı Çakır, Aysun Kara Uzun; Ankara, Türkiye
- 76** **Malign Biliyer Tıkanıklıklarda Perkütan Metalik Stentleme: Tek Merkez Deneyimi**
Percutaneous Metallic Stenting in Malignant Biliary Obstructions: Single Center Experience
Hasanali Durmaz, Kürşat Güreşçi, Onur Ergun, Erdem Birgi, Baki Hekimoğlu; Ankara, Türkiye
- 82** **Akut Taşlı Kolesistiti Olan Yaşlı Hastalarda Perkütan Kolesistostomi**
Percutaneous Cholecystostomy for Acute Calculous Cholecystitis in Elderly Patients
Ömür Ballı, Volkan Çakır; İzmir, Türkiye
- 87** **Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu Araştırılan Hastalarda Fizik Muayenenin Önemi**
The Role of Physical Examination in Patients with Obstructive Sleep Apne Syndrome
Selçuk Mülazimoğlu, Hazan Başak, Nurlan İsayev, Süha Beton, Yücel Anadolu; Ankara, Türkiye



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 91 Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniğinde Akut Dispne ile Yatan Hastaların Klinik Özellikleri, Tanı, Tedavi Yaklaşımları**
Clinical Characteristics, Diagnosis, Treatment Approaches of Patients with Acute Dyspnea in ENT Clinic
Hatice Seçil Akyıldız, Zahide Çiler Büyükkatalay, Gürsel Dursun; Ankara, Türkiye
- 97 Primary Cardiac Tumors and Long-Term Results of Surgery: A 38-Year Experience in 81 Patients**
Primer Kardiyak Tümörler ve Cerrahinin Uzun Dönem Sonuçları: 81 Hastaya Ait 38 Yıllık Tecrübe
Ulaş Kumbasar, Ahmet Aydın, Timuçin Sabuncu, Murat Güvener, Mustafa Yılmaz, Rıza Doğan, Metin Demircin; Ankara, İzmir, Turkey
- 102 Rotator Kılıf Yırtığına Eşlik Eden Biceps Tendon Patolojilerinde, Biceps Kasının Uzun Başına Yapılan Tenodesis ve Tenotomi Sonuçlarının Karşılaştırılması**
A Comparison of the Results of Tenodesis and Tenotomy Applied to the Long Head of the Biceps Muscle in Cases of Biceps Tendon Pathology Concomitant to Rotator Cuff Tear
Baver Acar, Yusuf Alper Katı; Antalya, Türkiye
- 106 Long Axis to Short Axis Ratio of Breast Masses Pre-Diagnosed as Fibroadenomas on Ultrasonography. Can it Be A Useful Tool in Predicting Malignancy?**
Görüntüleme Yöntemleri ile Benign Bulgular Gösteren Fibroadenomlarda Uzun Aks/Kısa Aks Oranları Malignite Tahmini Üzerine Kullanışlı Bir Gereç Olabilir Mi?
Ahmet Sürek, Mustafa Gökhan Ünsal, Ahmet Cem Dural, Muhammet Ferhat Çelik, Halil Fırat Baytekin, Enis Öztürk, Selin Kapan, Halil Alış; İstanbul, Aydın, Türkiye
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 111 Geri Dönüşümlü Kolistin Nefrotoksisitesi: Olgu Sunumu**
Reversible Nephrotoxicity of Colistin: A Case Report
Güle Çınar, İrem Akdemir Kalkan, Kemal Osman Memikoğlu
- 114 Yüz Yerleşimli Nodüler Fasiit Olgusu**
Nodular Faciitis of the Face
Necip Sefa Özden, Yasemin Aydın, Melihcan Sezgiç, Gülşah Kaygusuz, Burak Kaya; Ankara, Türkiye
- 117 Penetran Tracheal Injury: A Rakshe Accident**
Penetran Trakeal Yaralanma: Bir Rakşa Kazası
Hüseyin Fatih Sezer, Hakan Dayanır, Mehmet Yavuz Zıraman; Nayala, Sudan

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.30075

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):1-12

WHODAS 2.0 Ölçeği ile Toplanan Verilerde Kayıp Verilerin Ele Alınma Yaklaşımlarının İncelemesi

A Study of the Approaches to Treating Missing Data in the Data Collected with the WHODAS 2.0 Scale

© Duygu Siddikoğlu¹, © Beyza Doğanay Erdoğan¹, © Derya Gökmen¹, © Şehim Kutlay²¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Bu çalışmada literatürde Dünya Sağlık Örgütü Yeti Yitimi Değerlendirme Çizelgesi 2.0 ölçeği (WHODAS 2.0) uygulanan makalelerde kayıp veri oranlarının belirtilip belirtilmediği, kayıp veri analizinin uygulanma durumu ve kayıp veri analizi uygulandı ise ne şekilde uygulandığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Literatürde 4 Kasım 1999'dan 6 Nisan 2018'e kadar WHODAS 2.0 uygulanan makaleler taranarak kayıp verilerin analizi için ele alınan yaklaşımlar üzerine sistematik derleme yapılmıştır. Yayınlarda kayıp veri oranlarının genel, alan ve madde bazında verilme durumu değerlendirilmiştir. WHODAS 2.0 uygulama kılavuzunda önerilen kayıp verilerin ele alınma stratejilerinin ve diğer yaklaşımların nasıl uygulandığı incelenmiştir.

Toplam 91 makale özeti gözden geçirilmiş ve 82 makale tam metin incelemesi için seçilmiştir. Son değerlendirmede n=32 makale çalışmaya dahil olmuştur. Taranan yayınlarda genel kayıp ve alan bazında kayıp veri oranı hesaplama durumu %30'un altında kalmıştır. En yüksek kayıp oranına sahip olan bazı maddeler için kayıp oranı veren makale oranı %9,38'dir. Yayınların sadece %50'sinde uygulama kılavuzunda önerilen yaklaşımlar (tekli değer atama ve çoklu değer atama) yazarlar tarafından farklı şekillerde uygulanmıştır.

Taranan makaleler arasında kayıp veri analizi için yapılan uygulamalar değerlendirildiğinde tutarlı bir yöntemden bahsetmek güçtür. WHODAS 2.0 uygulama kılavuzunda önerilen kayıp veri yaklaşımlarının araştırmacılar tarafından farklı yorum ve uygulamalara açık olduğu gözlenmiştir. Kritik kayıp veri oranı hakkında ortak bir fikir olmadığı gözlenmiştir. Kılavuzda yer verilen iş/okul yaşamı faaliyetleri (D5.8-D5.11) ile ilgili maddelerin yanında D4.5 cinsel faaliyetler maddesinde de sistematik olarak kayıp veri gözlenmiş, bu maddeler için genellikle çift bazında silme yaklaşımına veya çalışma dışında tutma yöntemine gidilmiştir böylelikle de ölçeğin Rasch modele uyumu ve güvenilirliğinin arttığı gözlenmiştir.

Bu çalışmanın WHODAS 2.0 özelinde kayıp veriler üzerinde yapılmış ilk çalışma olmasının yanı sıra WHODAS 2.0 uygulayacak araştırmacılara olası kayıp veri durumlarını yansıtmaları bakımından yol gösterici olacağı ve de ileri zamanlarda kayıp veriler üzerinde metodolojik olarak yapılacak karşılaştırmalı çalışmalara öncül bir çalışma olarak faydalı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: WHODAS 2.0, Kayıp Veri, Sistematik Derleme

Abstract

The aim of this study was to evaluate whether missing data rates are indicated in articles which applied World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 scale (WHODAS 2.0); and to determine if missing data analysis were done and how it was conducted.

We conducted a systematic literature review on articles applying WHODAS 2.0 about strategies used for missing data analysis from November 4, 1999, to April 6, 2018. We evaluated whether the rates of missingness is given by domain and item, how the handling missing data strategies proposed in manual for WHODAS 2.0 taken into consideration and other approaches for missing data analysis.

A total of 91 abstracts were reviewed and 82 articles chosen for full text review. Thirty-two articles were included in the final evaluation. Below 30% of articles gave the rate of overall missingness and rates by domain. Only 9.38% of articles gave missing rate for some items that have the highest

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Duygu Siddikoğlu

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

Tel.: +90 530 252 55 44 E-posta: duygu.sddk@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5093-7948

Geliş Tarihi/Received: 09.01.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 14.01.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



missing rate. In 50% of articles, the approaches proposed in the WHODAS 2.0 manual (single imputation and multiple imputation) were performed in different ways.

When analyzing the approaches for missing data analysis among reviewed articles, it is difficult to get a consistent method. Authors implemented missing data approaches proposed in the WHODAS 2.0 application manual in different ways. There is no common sense for the critical rates of missingness. In addition to not applicable items related to work/school life activities (D5.8-D5.11) which is mentioned in the manual, a systematic missingness was observed in D4.5 "sexual activities" item.

This study is the first study on missing data in WHODAS 2.0 literature and it can be used as guideline for reflecting possible missing data to researchers who will apply WHODAS 2.0 and also will be useful as a preliminary study on methodological studies on missing data.

Key Words: WHODAS 2.0, Missing Data, Systematic Review

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sağlık ve sağlıkla ilgili koşulların sonuçlarını tanımlamak için Uluslararası İşlevsellik, Engellilik ve Sağlık Sınıflandırmasını [(The International Classification of Functioning, Disability and Health, (ICF)] geliştirmiştir. Bu sınıflandırma sisteminde temel yapısal model iki bölümde yer alır: 1. Bölüm-İşlevsellik ve yeti yitimi, 2. Bölüm-Bağlamsal faktörler (Çevresel ve kişisel faktörlerdir). Birinci bölüm iki bileşene ayrılır: (1) Vücut fonksiyonları ve yapıları; Aktivite ve katılım. Bu modele göre, özrürlük hem bozuklukları (vücut fonksiyonunda veya önemli bir sapma veya kayıp gibi yapıda problemler) hem de aktivite sınırlamalarını ve katılım sınırlamasını içeren bir şemsiye terimdir. İşlevselliği ve engelliliği değerlendirmek için DSÖ, kavramsal olarak ICF çerçevesine dayanan Engellilik Değerlendirme Çizelgesi 2.0'yi (WHODAS 2.0) geliştirmiştir (1).

WHODAS 2.0, herhangi bir hastalığa, duruma veya yaşa özgü olmayan, klinik değerlendirme ve araştırmalarda işlevselliğin çok yönlü olarak değerlendirilmesi için geliştirilen çok boyutlu bir ölçektir. WHODAS 2.0; altı yaşam alanında 36 maddeyi içerir: Yanıtlayan kişinin belirli bir işlev sırasında zorluk yaşadığı günlerin (son 30 günde) sayısı ve zorluk düzeyi sorulmaktadır. Alt boyutlar: 1) Anlama ve iletişim kurma, 2) Hareket etme ve bir yerden bir yere gitme, 3) Kendine bakım, 4) İnsan ilişkileri, 5) Yaşam faaliyetleri, ev sorumlulukları, iş ve okul, 6) Toplumsal yaşama katılım olarak tanımlanmıştır.

WHODAS 2.0, 18 yaş ve üstündeki bireylere yönelik hazırlanmıştır. Maddeler kısa sürede yanıtlanabilecek düzeydedir. Ölçeğin uygulanabilmesi için bireyin okuryazar olması şart değildir. Hasta öz bildirimlerinin yanı sıra hasta yakını/vekil veya bir görüşmeci aracılığıyla da uygulanabilir. Bilişsel kısıtlılıklar veya iletişim bozuklukları nedeniyle maddelere cevap vermeyen katılımcılar için WHODAS 2.0 vekil formu uygulanır. Vekiller, yeti kaybını değerlendirmek için uygulanan vekil ölçeğini doldurabilecek kadar birey hakkında bilgi sahibi olan, aynı evde yaşayan yakınlarından seçilmelidir. Ölçeğin bir görüşmeci aracılığıyla uygulanması durumda görüşmecilerin eğitimi gereklidir. Görüşmeci maddeleri sormak ve verileri kaydetmekle yükümlüdür.

WHODAS 2.0 puanlanmasında belirli bir işlevi yerine getirirken bireyin yaşadığı zorluk düzeyini yansıtmaları için sıralı yanıtlar kullanılır. Zorluk seviyesi "hiç" den başlar ve düzenli bir şekilde "biraz", "orta derecede", "çok fazla" veya "aşırı/hiç yapamıyorum" zorluğa doğru artar. Her seviye daha yüksek bir zorluk derecesi gösterirken puanlama da 1'den 5'e kadar sıralı Likert ölçeğindedir. WHODAS 2.0 uygulama kılavuzunda altıncı bölüm "WHODAS 2.0'nin puanlaması" başlığı altında belirtilen basit ve madde yanıt teorisi tabanlı puanlama yöntemi verilmiştir. Basit yaklaşımla 36 maddenin puanlamasından bir özet skor ve altı farklı işlev alanı için alt boyut bazında puanlar elde edilir. Boyut puanları ile özet puanından daha ayrıntılı bilgi sağlanabilir.

Tüm ölçeklerde olduğu gibi bilgi, bireylerin yanıtlarından oluştuğu için WHODAS 2.0 uygulanan çalışmalarda da kayıp veri sık görülen bir sorundur. Veri kaybı, istatistiksel güç kaybı ve parametre kestirimlerinde yanlılığa; dolayısıyla da yorumlarda yanlılığa neden olabilir. Ölçeğin geçerliği ve güvenilirliği bilgi kaybından etkilenir. Kayıp veri oluşması durumunda araştırmacılara yol göstermesi açısından kullanım kılavuzunda "bölüm 2 WHODAS 2.0 uygulamak ve puanlamak için pratik yaklaşımlar" "WHODAS 2.0'nin puanlaması" başlığı altında kayıp veri problemi ile başa çıkmak için basit ve karmaşık değer atama yöntemlerine yer verilmiştir (1).

Buna göre WHODAS 2.0'nin 36 maddelik tam versiyonu için basit olan kayıp veri yaklaşımı;

1. Birey çalışmıyorsa ve ölçeğin çalışmaya ilişkin maddelerini atlayarak 32 tanesine yanıt verdiyse, 32 maddeden elde edilen toplam puan olduğu haliyle kullanılabilir ve 36 maddelik tam versiyonun puanı ile karşılaştırılabilir.

2. Ortalama Atama: Ölçekte yalnızca bir veya iki maddede kayıp veri varsa ölçeğin kayıp veri içeren maddeye ilişkin boyutu içindeki mevcut yanıtların ortalamasının kayıp veri yerine atanmasıdır. Bu yöntem, ikiden fazla maddede kayıp veri varsa kullanılmamalıdır. Buna ek olarak, boyutlar içinde puanlar hesaplanıyorsa, kayıp olan iki veri aynı ölçek boyutundan gelmemelidir.

Kılavuzda önerilen karmaşık yaklaşım ise;

1. Hot Deck Atama Prosedürü: Birçok başka değişkeninin de bulunduğu geniş veri kümeleri ile çalışan araştırmacılar için

önerilmiştir. Bu prosedürde, aynı veri setinden yanıtları eksiksiz olan benzer yaş ve cinsiyet gibi ortak özelliklere sahip bireylerden gözlemlenen değerleri kullanarak kayıp veri ataması yapılır.

2. Çoklu Atama Prosedürü: Her bir kayıp değer için tek bir değer atayan hot deck atamasının aksine, çoklu atama prosedüründe her kayıp veriyi atanacak doğru değerle ilgili belirsizliği temsil eden makul değerler setiyle değiştirir. Daha sonra sayısı genellikle 2 ile 10 arasında olan çoklu atama yapılmış tam veri setleri, tam veriler için uygulanan standart prosedürler ile analiz edilir ve sonuçlar bu analizlerden birleştirilir.

Bu çalışma kapsamında literatürde WHODAS 2.0 uygulanan makalelerde kayıp veri oranlarının belirtilip belirtilmediği, kayıp veri analizinin uygulanma durumu ve kayıp veri analizi uygulandı ise nasıl uygulandığı araştırılmıştır. Bu amaçla WHODAS 2.0 uygulanan makaleler incelenmiş kayıp verinin ele alınma yaklaşımları hakkında bir sistematik derleme yapılmıştır.

Araştırma sorusu:

1. WHODAS 2.0 ölçeğinin uygulandığı makalelerde kayıp veri var ise belirtilmiş mi?
 2. Kayıp veriler tanımlanmış mı? (Hangi alt boyutlarda ve/veya maddelerde ne oranda bulunduğu belirtilmiş mi?)
 3. Kayıp veri analizi uygulanmış mı? Kayıp veri analizi hangi yaklaşımla ele alınmış?
- şeklinde belirlenmiştir.

Araştırma stratejisi: SCOPUS veri tabanında 4 Kasım 1999 ile 6 Nisan 2018 tarihleri arasında İngilizce dilinde yayınlanmış makalelerden içeriğinde "WHODAS" veya "WHO-DAS" veya "WHODAS II" veya "WHO-DAS II" veya "WHODAS 2.0" veya "WHO-DAS 2.0" veya "World Health Organization Disability Assessment Schedule" veya "WHO Disability Assessment Schedule" ve "missing" geçen tam metin makaleler taranmıştır. Taranan tüm makalelerin referansları da potansiyel ilgili yayın olarak incelenmiştir.

Yayınların seçimi: Tam metin makale dışında kitap, derleme, konferans metni ya da klinik deneme protokolleri gibi yayın türleri, WHODAS 2.0'nin 12 maddeden oluşan kısa versiyonunun kullanıldığı yayınlar, WHODAS 2.0'nin birtakım maddeleri/alt boyutları seçilerek yapılan öngörülse (prediktif) analiz çalışmaları ve WHODAS 2.0'nin bireylere uygulanmadığı yayınlar çalışmanın dışında bırakılmıştır.

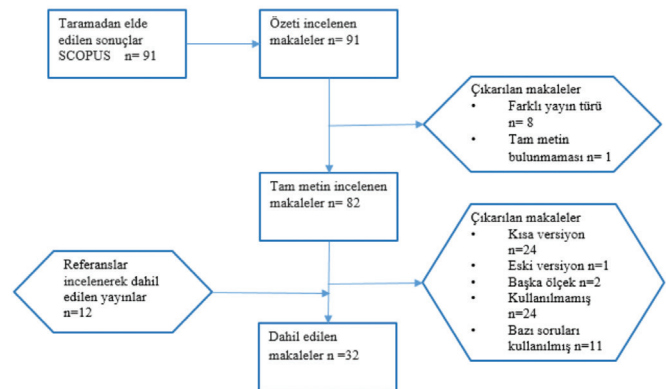
Veri toplama: Veriler yazarlardan DSÖ tarafından standart bir kontrol listesi kullanılarak toplanmıştır. Yayında WHODAS 2.0'nin uygulandığı katılımcı grubu, uygulanış şekli (bireyin kendi yanıtı/gözlemci/yakını ile uygulanması), genel, alt başlık ve madde bazında kayıp veri oranının veriliş verilişmediği, uygulanan kayıp veri yaklaşımı, kayıp veri analizi için kullanılan yazılım/paket program, değer atama yaklaşımı kullanıldı ise hangi yaklaşım olduğu, geçerlilik ve güvenilirlik analizlerinin

hangilerinin değerlendirildiğine ilişkin bilgiler kontrol listesi ile toplanmıştır.

Literatür taramasında 91 makale özeti belirlenmiştir. Farklı yayın türleri ve tam metne ulaşamaması nedeniyle 9 makale çalışma dışında tutularak 82 makale için tam metin incelemesi yapılmıştır (Şekil 1). Tam metin incelemelerinde, WHODAS 2.0 veya WHODAS II'nin uygulanmış olması kontrol edilmiştir. WHODAS 2.0, WHODAS II'nin daha yeni bir formu olup, aynı 36 maddeden oluşmaktadır. Tam metin incelemelerinde WHODAS 2.0 veya WHODAS II uygulanmamış olması, farklı versiyonlarının uygulanması, sadece belirli birtakım maddelerin/alt boyutların uygulanması, sonuç değişkeninin WHODAS 2.0 değil başka ölçütlerin olması gibi nedenlerle 62 makale hariç tutulmuştur. İncelenen makalelerin referansları da potansiyel olarak tarandığında 12 yayın daha çalışmaya dahil edilmiştir. Son değerlendirmede 32 yayın dahil olma kriterleri kapsamında incelenmiştir.

Yayınlarda WHODAS 2.0 uygulanması benzer birkaç gerekçe ile belirtilmiştir. Birincisi, WHODAS 2.0 farklı klinik ortamlarda da yararlı olduğunu kanıtlayan ICF tabanlı bir ölçektir. İkinci olarak, hem uzmanlar hem de sağlık bakımı veren görevliler tarafından yönetilebilir ve kullanılabilir olması açısından elverişlidir. Üçüncüsü, WHODAS 2.0 ölçümleri genel sağlık koşullarını yeti kaybına etki eden bilişsel, fiziksel ve sosyal çevresel faktörlerin ICF kapsamında tanımlayabilir. Dördüncüsü, ölçekler, evde bakıma bağlı olanlar gibi günlük yaşam faaliyetlerindeki kısıtlılıkların yanı sıra kişinin kendini değerlendirdiği sağlık ve hizmet ihtiyacı, başkalarıyla iletişim kurma ve aktif bir sosyal yaşam sürdürme becerisini de dikkate almaktadır. WHODAS 2.0 yayınlarda sıklıkla çeşitli katılımcı gruplarında duygusal, bilişsel veya kişilerarası yeti kaybını ya da bir tedavinin birey üzerindeki etkisi hakkında bilgi sağlama amacıyla uygulanmıştır.

Ölçeğin uygulanış şekline göre görüşmeci tarafından yöneltilen 10, bireyin kendisi tarafından yanıtlanan 17, gerek görüşmeci aracılığıyla gerek birey gerekse de bir vekil tarafından yanıtlanan 4, uygulayış şeklini belirtmeyen 1 yayın vardır. Maddelerin görüşmeci tarafından yöneltildiği



Şekil 1: Yayınların seçimi

yayınlarında katılımcı grupları yaşlılardan ve mental bozukluğu olan bireylerden oluşmaktadır. Bu gibi bireylere maddeleri bir görüşmeci aracılığıyla yöneltmek veri kaybını önlemek amacıyla tercih edilmiştir. Bireylerin WHODAS 2.0'yi kendilerinin yanıtladığı yayınlarında katılımcılar kronik ve somatik hastalıklar, duyma kaybı, lepra, Parkinson, kaygı bozukluğu ve depresyon gibi uzun süreli psikotik bozukluklara sahip katılımcı gruplarıdır.

Genel kayıp veri oranı hesaplayan yayın sayısı 9, alt boyutlar

bazında kayıp veri oranı hesaplayan yayın sayısı 8, sadece bazı maddeler için madde bazında kayıp veri oranı hesaplayan 3 yayın belirlenmiştir.

Yaşam faaliyetleri alt boyutu (beşinci alan) iki bölümden oluşur (Tablo 1). İlk bölüm ev işleri ve sorumluluklarıyla ilgili 4 maddeden, ikinci bölümde ise katılımcının aktif bir iş veya okul yaşamı varsa yanıtlanan 4 maddeden oluşmaktadır. Bireyin aktif bir iş/okul yaşamı yoksa ölçeğin bu alana ilişkin 4 maddesi

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü Yeti Yitimi Değerlendirme Çizelgesi 2.0

1. ALAN: Anlama ve iletişim kurma

Son 30 gün içinde aşağıdaki durumlarda ne kadar güçlük çektiniz?

	Hiç	Biraz	Orta derecede	Çok fazla	Aşırı/Hiç yapamıyorum
D1.1 On dakika süreyle bir işe dikkatini verebilme	1	2	3	4	5
D1.2 Yapılması gereken önemli şeyleri akılda tutma	1	2	3	4	5
D1.3 Günlük yaşamda ortaya çıkan sorunların nedenlerini anlama ve çözümler bulma	1	2	3	4	5
D1.4 Yeni işler öğrenme (yeni bir yol vb.)	1	2	3	4	5
D1.5 İnsanların söylediklerini genel olarak anlama	1	2	3	4	5
D1.6 Bir sohbeti başlatabilme veya sürdürebilme	1	2	3	4	5

2. ALAN: Hareket etme, bir yerden bir yere gitme

Son 30 gün içinde aşağıda belirtilen durumlarda ne kadar güçlük çektiniz?

	Hiç	Biraz	Orta derecede	Çok fazla	Aşırı/Hiç yapamıyorum
D2.1 30 dakika gibi uzun süre ayakta durma	1	2	3	4	5
D2.2 Otururken ayağa kalkma	1	2	3	4	5
D2.3 Evin içinde dolaşma	1	2	3	4	5
D2.4 Evden dışarı çıkma	1	2	3	4	5
D2.5 Bir kilometre dolayında uzun mesafe yürüme	1	2	3	4	5

3. ALAN: Kendine bakım

Son 30 gün içinde aşağıda belirtilen durumlarda ne kadar güçlük çektiniz?

	Hiç	Biraz	Orta derecede	Çok fazla	Aşırı/Hiç yapamıyorum
D3.1 Banyo yapma	1	2	3	4	5
D3.2 Giyinme	1	2	3	4	5
D3.3 Beslenme	1	2	3	4	5
D3.4 Bir kaç gün yalnız kalma	1	2	3	4	5

4. ALAN: İnsan ilişkileri

Son 30 gün içinde aşağıda belirtilen durumlarda ne kadar güçlük çektiniz?

	Hiç	Biraz	Orta derecede	Çok fazla	Aşırı/Hiç yapamıyorum
D4.1 Tanımadığınız insanlarla ilişki kurma	1	2	3	4	5
D4.2 Bir arkadaşlığı sürdürme	1	2	3	4	5
D4.3 Yakın olduğunuz insanlarla ilişki kurma	1	2	3	4	5
D4.4 Yeni arkadaşlar edinme	1	2	3	4	5
D4.5 Cinsel yaşam	1	2	3	4	5

5. ALAN: Yaşam faaliyetleri**• Ev işleri****Sağlık durumunuz nedeniyle son 30 gün içinde aşağıda belirtilen durumlarda ne kadar güçlük çektiniz?**

	Hiç	Biraz	Orta derecede	Çok fazla	Aşırı/Hiç yapamıyorum
D5.2 Evle ilgili sorumlulukları yerine getirme	1	2	3	4	5
D5.3 Evdeki önemli görevlerinizi iyi bir şekilde yapma	1	2	3	4	5
D5.4 Yapılması gereken tüm ev işlerini bitirme	1	2	3	4	5
D5.5 Ev işlerini yeterince hızlı yapma	1	2	3	4	5

Eğer kutu işaretlenmişse (Denek Çalışıyorsa veya Öğrenciyse) devam edin, yoksa bir sonraki sayfadaki 6. Bölüme geçin.**Sağlık durumunuz nedeniyle son 30 gün içinde aşağıda belirtilen durumlarda ne kadar güçlük çektiniz?**

	Hiç	Biraz	Orta derecede	Çok fazla	Aşırı/Hiç yapamıyorum
D5.8 Her gün yapmak zorunda olduğunuz işleri yürütme	1	2	3	4	5
D5.9 İşteki önemli görevlerinizi iyi bir şekilde yerine getirme	1	2	3	4	5
D5.10 Yapılması gereken tüm işleri bitirme	1	2	3	4	5
D5.11 İşleri zamanında bitirme	1	2	3	4	5

6. ALAN: Toplumsal yaşama katılım**Son 30 gün içinde**

	Hiç	Biraz	Orta derecede	Çok fazla	Aşırı/Hiç yapamıyorum
D6.1 Sosyal faaliyetlere herkes kadar katılabilmekte (şenlikler, eğlenceler, dini faaliyetler vb.) ne kadar sorunla karşılaştınız?	1	2	3	4	5
D6.2 Çevrenizden kaynaklanan engeller yüzünden ne kadar sorunla karşılaştınız?	1	2	3	4	5
D6.4 Sağlık durumunuza ve yol açtığı sonuçlara ne kadar zaman harcadınız?	1	2	3	4	5
D6.5 Sağlık durumunuz yüzünden duygusal olarak ne kadar etkilendiniz?	1	2	3	4	5
D6.6 Sağlığınız için yaptığınız harcamalar sizin ve ailenizin ekonomik durumunu ne kadar etkiledi?	1	2	3	4	5

Son 30 gün içinde

	Hiç	Biraz	Orta derecede	Çok fazla	Aşırı/Hiç yapamıyorum
D6.7 Sağlık durumunuz yüzünden aileniz ne kadar sorunla karşılaştı?	1	2	3	4	5
D6.8 Dinlenmek veya eğlenmek amacıyla kendi başınıza birşeyler yapmakta ne kadar güçlük çekiyorsunuz?	1	2	3	4	5

(D5.8-D5.11) yanıtlanmadan altıncı alana geçilir. Uygulama kılavuzunda "WHODAS 2.0'nin puanlaması" başlığı altında bireyin aktif bir iş/okul yaşamı yoksa 32 madde ile elde edilen skorlar olduğu şekliyle kullanılabilir ve 36 maddeden elde edilen skorlarla karşılaştırılabilir ifadesi geçer. Taranan 12 makalede kılavuza atıfta bulunarak aktif iş/okul yaşamı olan bireyler için 36 maddeden toplam skor hesaplanırken; aktif iş/okul yaşamı olmayan bireylerde 32 madde ile elde edilen skorlar kullanılmış ve 4 madde analiz dışında bırakılmıştır (2-13). Otuz iki veya 36 maddeye dayanan standartlaştırılmış toplam puan, kayıp veri analizi için düzenlenir (1), (Tablo 1: a). İş/okul yaşamı ile ilgili 4 maddenin yanıtlanma durumuna bakılmaksızın yaşam faaliyetleri alt boyut puanının ve toplam puanın hesaplanması bir algoritmayla sağlanmıştır. Ayrıca İspanya'da yapılan bir

çalışmada bir evle ilgili sorumlulukları olmayan bireyler (toplam katılımcı sayısının %15'i) için yaşam faaliyetleri alanının ev yaşamı ile ilgili (D5.2-D5.5) 4 maddesi göz ardı edilmiştir (14).

Kayıp veri yaklaşımına ilişkin bilgi vermeyen 3 yayın vardır (15-17). Mevcut verilerin analizi yaklaşımı 7 yayında uygulanmıştır (4,11,18-22). En çok olabilirlik yöntemi kullanılan bu yayınların birinde Rasch analizi yapılmıştır (11). Dört yayında tam verilerin analizi uygulanmıştır, verisi kayıp bireyler çalışma dışında tutulmuştur (23-26). Altı yayında tekli değer atama yaklaşımı uygulanmış, bunların birinde örneklemin medyan skor değerinin ataması (27), beşinde alt boyut bazında ortalama değer ataması yapılmıştır (7-9,14,27). 9 yayında çoklu değer atama yaklaşımı uygulanmıştır (28-31,2,3,32,5,6). Bunlardan birinde

ID	Çalışmadaki birey sayısı N	Çalışma yeri	Birey grubu/hastalık konusu	Kayıp veri analizi için yazılım/fonksiyon/prosedür	Genel veri analizi için yazılım/fonksiyon/prosedür	WHODAS 12/32/36	Ölçeğin uygulanış şekli	Genel kayıp veri oranı verilmiş mi?	Alt boyut kayıp veri oranı verilmiş mi?	Madde bazında kayıp veri oranı verilmiş mi?
2	385	Hollanda	Depresyon	x	SPSS	36-32a	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	x	x	x
3	350	Hollanda	Anksiyete bozukluğu ve depresyon	Stata "ice imputation"	SPSS	36-32a	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	x	x	x
4	36	Hindistan	Lenfatik filariasis hastaları	SPSS komut dizisi	SPSS	36-32a	Görüşmeci tarafından yöneltilen	✓	✓	Çalışılmış ancak yazılmamış
5	380	ABD	Gaziler/işitme cihazı	SPSS kayıp veri modülü	SPSS	36-32a	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	x	x	x
6	970	Norveç	Somatik rehabilitasyon hizmetleri	SPSS	R programlama dili doğrulayıcı faktör analizi için lavaan paketi	36-32a	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	✓	✓	Cinsel aktivite maddesi dışında verilmemiş
7	1020	Farklı Çin toplulukları	Engelli insanlar ve kronik hastalıklar	SPSS	SPSS Mplus	36-32a	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	✓	✓	x
8	1119	Avrupa	13 kronik hastalık	x	Mplus	36-32a	Gerek görüşmeci aracılığıyla gerekse birey veya bir vekil tarafından yanıtlanan	✓	✓	x
9	307	Tayvan	Yaşlı ve engellilere özel kuruluşları	x	SPSS& AMOS	36-32a	Görüşmeci tarafından yöneltilen	✓ (birey bazında)	✓	x
10	904	Almanya	Rehabilitasyon alan farklı kronik hasta örneklemeleri	SPSS	SPSS	36-32a	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	x	x	✓ bazı maddeler için
11	63	Avustralya	Spinal kord yaralanmaları	SPSS komut dizisi	SPSS WINSTEP	36-32a	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	x	x	x
12	1000	Polonya	Yaşlı popülasyonu	SPSS komut dizisi	SPSS Statistica	36-32a	Gerek görüşmeci aracılığıyla gerekse birey tarafından yanıtlanan	x	x	x
13	1053	İspanya	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik kalp yetmezliği veya inme	x	x	36-32a	Gerek görüşmeci aracılığıyla gerekse birey veya bir vekil tarafından yanıtlanan	x	x	x
14	1216	İspanya	Orta yaşlı ve yaşlı bireyler	x	Stata	36	Gerek birey gerekse bir vekil tarafından yanıtlanan	x	x	x
15	4	Yeni Zelanda	Anksiyete bozukluğu	x	R programlama dili-IRT	36	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	x	x	x

Kayıp veri yaklaşımı (Gözardı edilmiş/atama yapılmış/tam veri kullanılmış mı?)	Atama yöntem	Atama yapılan veriseti sayısı (m)	Diğer yöntem/kritik kayıp veri oranı	Güvenirlilik	Geçerlik	Hipotez testi
Çoklu değer atama	Çoklu değer atama	x	x	x	x	x
Çoklu değer atama	Çoklu değer atama/ice imputation	20	Kritik kayıp veri oranı %10 olarak belirlenmiştir	x	x	x
Mevcut verilerin analizi	x	x	x	Cronbach alfa güvenirlik katsayısı	İçerik geçerliği/yapı geçerliği-klasik test teorisi	Uyuşum geçerliği/ayırıcı geçerlik
Tedavi amacına yönelik (Intention to treat) & çoklu değer atama	Çoklu değer atama & Beklenti Maksimizasyonu	x	x	x	x	x
Kılavuza uyulmuş: Çoklu değer atama	Hastalarla bazında kayıp veri oranı %10'u geçmiyor	5	Kritik limit %10 olarak belirlendi. WHODAS 2.0 alt boyutlarında veya toplam puanda kayıp maddelerin oranı \geq %50 ise, veriler hariç tutulmuştur	Cronbach alfa güvenirlik katsayısı/test-tekrar test/sınıf içi korelasyon katsayısı	İçerik geçerliği/yapı geçerliği-klasik test teorisi	x
Tekli değer atama	Alt boyut bazında ortalama atama	x	WHODAS 2.0 alt boyutlarında veya toplam puanda kayıp maddelerin oranı \geq %30 ise, veriler hariç tutulmuştur	Cronbach alfa güvenirlik katsayısı/sınıf içi korelasyon katsayısı	İçerik geçerliği/yapı geçerliği-klasik test teorisi	Uyuşum geçerliği
Tekli değer atama	Alt boyut bazında ortalama atama	x	x	Cronbach alfa güvenirlik katsayısı/test-tekrar test/sınıf içi korelasyon katsayısı	İçerik geçerliği/yapı geçerliği-klasik test teorisi	x
Tekli değer atama	Alt boyut bazında ortalama atama	x	WHODAS 2.0 alt boyutlarında kayıp maddelerin oranı \geq %50 ise, veriler hariç tutulmuştur	Cronbach alfa güvenirlik katsayısı/test-tekrar test/sınıf içi korelasyon katsayısı	İçerik geçerliği/yapı geçerliği-klasik test teorisi	x
Göz ardı etme	x	x	Tanımlayıcı veri analizi	Cronbach alfa güvenirlik katsayısı/test-tekrar test/sınıf içi korelasyon katsayısı	İçerik geçerliği/yapı geçerliği-klasik test teorisi	Uyuşum geçerliği/ayırıcı geçerlik
Mevcut verilerin analizi/Rasch analizi	x	x	İş/okul yaşamı faaliyetleri (D5.8-D5.11) çalışma dışında tutulmuştur	Cronbach alfa güvenirlik katsayısı/sınıf içi korelasyon katsayısı/kişi ayrıştırma indeksi	İçerik geçerliği/yapı geçerliği-klasik test teorisi/yapı geçerliği-madde yanıt teorisi	Uyuşum geçerliği/ayırıcı geçerlik
Kılavuza uyulmuş	<2 ortalama atama & \geq 2 iken liste bazında silme	x	x	Cronbach alfa güvenirlik katsayısı/test-tekrar test	İçerik geçerliği/yapı geçerliği-klasik test teorisi	Uyuşum geçerliği/eş-zamanlı geçerliği
Tekli değer atama	Alt grup bazında ortalama atama	x	Kritik kayıp veri oranı %30 olarak belirlenmiştir. Aynı alanda birden fazla kayıp verisi olan bireyler analiz dışı bırakılmıştır. D5.8-D5.11 ve D4.5 Maddesi çalışma dışında tutulmuştur	x	x	x
Tekli değer atama	Alt boyut bazında ortalama atama	x	Kritik kayıp veri oranı %30 olarak belirlenmiştir. Aynı alanda birden fazla kayıp verisi olan bireyler analiz dışı bırakıldı. (D5.2-D5.5) ve D4.5 Maddesi çalışma dışında tutulmuştur	x	İçerik geçerliği	x
Bilgi yok	x	x	x	x	x	x

ID	Çalışmadaki birey sayısı N	Çalışma yeri	Birey grubu/hastalık konusu	Kayıp veri analizi için yazılım/fonksiyon/prosedür	Genel veri analizi için yazılım/fonksiyon/prosedür	WHODAS 12/32/36	Ölçeğin uygulanış şekli	Genel kayıp veri oranı verilmiş mi?	Alt boyut kayıp veri oranı verilmiş mi?	Madde bazında kayıp veri oranı verilmiş mi?
16	378	Hollanda	Depresyon	x	SPSS	36	Bilgi yok	x	x	x
17	86	İtalya	Parkinson hastalığı	x	x	36	Görüşmeci tarafından yöneltilen	x	x	x
18	41	Almanya	Panik bozukluğu olan hastalar	x	SPSS	36	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	x	x	x
19	291	İspanya	Bipolar bozukluk	x	Prelisv. 2.50 ve LISREL v.8.8 programları ve PASW vs 17.9	36	Görüşmeci tarafından yöneltilen	✓	✓	x
20	352	İspanya	Şizofreni	x	PASW , Prelis and LISREL	36	Görüşmeci tarafından yöneltilen	✓	✓	x
21	48	ABD	Konuşma algısı	SAS Proc Mixed	SAS	36	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	x	x	x
22	200	Yunanistan	Yaşlı popülasyonu	SPSS	SPSS	36	Görüşmeci tarafından yöneltilen	✓	✓	x
23	1	Kore	Majör depresif bozukluk	x	SPSS	x	Görüşmeci tarafından yöneltilen	x	x	x
24	96	İtalya	Parkinson hastalığı	x	SPSS	36	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	x	x	x
25	19	Hollanda	Lepra	x	SPSS	36	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	x	x	x
26	631	Brezilya	Kadınlar/maternal morbidite	x	SPSS	36-12	Görüşmeci tarafından yöneltilen	x	x	x
27	346	ABD	Mesleki rehabilitasyon programı	SPSS	x	36	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	x	x	x
28	2942	Brezilya, Sao Paulo	Kişilik bozuklukları	Stata "mi estimate: svy:"	Stata	36	Görüşmeci tarafından yöneltilen	x	x	x
29	90	ABD, Kentucky	Mental sağlık	x	x	36	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	x	x	x
30	332	ABD	Gazilerde travma sonrası & bilişsel işlem terapisi	SPSS "MI Bayesian"	SPSS	36	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	✓	x	x
31	423	ABD	Yeme bozukluğu	Amelia	SPSS	36	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	x	x	x
32	257	ABD	Latin topluluklarda zihinsel sağlık	STATA "mi estimate"	STATA	x	Görüşmeci tarafından yöneltilen	x	x	x
33	314	Çin	Adölesanlar (aile fonksiyonu ve engellilik)	x	SPSS&AMOS	36	Birey tarafından yanıtlanan (yüz yüze-posta)	x	x	x

Kayıp veri yaklaşımı (Gözardı edilmiş/atama yapılmış/tam veriyi kullanılmış mı?)	Atama yöntemi	Atama yapılan veriseti sayısı (m)	Diğer yöntem/kritik kayıp veri oranı	Güvenirlilik	Geçerlik	Hipotez testi
Bilgi yok	x	x	x	x	x	x
Bilgi yok	x	x	x	x	x	x
Mevcut verilerin analizi	x	x	x	x	x	x
Mevcut verilerin analizi	x	x	x	Cronbach alfa güvenirlilik katsayısı	İçerik geçerliği/yapı geçerliği-klasik test teorisi	x
Mevcut verilerin analizi	x	x	x	Cronbach alfa güvenirlilik katsayısı/test-tekrar test/sınıf içi korelasyon katsayısı	İçerik geçerliği/yapı geçerliği-klasik test teorisi	Uyuşum geçerliği/eş-zamanlı geçerliği /ayırıcı geçerlik
Mevcut verilerin analizi/tam bilgi en çok olabilirlik	x	x	x	x	x	x
Mevcut verilerin analizi/4 birey çalışmadan çıkarılması	x	x	x	Cronbach alfa güvenirlilik katsayısı/test-tekrar test/sınıf içi korelasyon katsayısı	İçerik geçerliği/yapı geçerliği-klasik test teorisi	Eş-zamanlı geçerliği
Tam verilerin analizi	x	x	x	x	x	x
Tam verilerin analizi	x	x	x	x	x	x
Tam verilerin analizi	x	x	x	x	x	x
Tam verilerin analizi / liste bazında silme	x	x	x	Cronbach alfa güvenirlilik katsayısı	İçerik geçerliği	x
Tekli değer atama	Alt boyut bazında örneklemin medyan skorunu atama	x	Düşük (<0,4) madde yükü nedeniyle beş madde analizden çıkarılmıştır/ Düşük kaliteli yanıtlar veren bireylerin formları (ör; anketin tamamı için aynı cevap) analizden çıkarılmıştır.	Sınıf içi korelasyon katsayısı	Yapı geçerliği-klasik test teorisi	x
Çoklu değer atama	Çoklu değer atama	10	Kompleks örneklem tasarımı: tabakalaşma, kümeleme ve ağırlıklandırma analizleri	x	x	x
Çoklu değer atama	Çoklu değer atama & Beklenti maksimizasyonu	1	Yüksek kayıp veri oranına sahip bireyler çalışma dışında tutulmuş	x	Yapı geçerliği-klasik test teorisi	Uyuşum geçerliği
Çoklu değer atama	Bayesyen yaklaşımla çoklu değer ataması	10	x	x	x	x
Çoklu değer atama	x	x	x	Cronbach alfa güvenirlilik katsayısı	x	x
Çoklu değer atama	10	x	x	x	x	x
Eksik yanıtları 1: hiç zorluk yaşamıyorum kodlama	x	x	x	Cronbach alfa güvenirlilik katsayısı	Yapı geçerliği-klasik test teorisi	x

Bayesci yaklaşımla çoklu değer ataması uygulanmıştır (30). Çoklu değer atamasıyla elde edilen tamamlanmış veri seti sayısı 3 makalede 10 (28,30,32) bir makalede 20 (3), birinde 5 (6) ve birinde de 1 (5) olarak belirtilmiştir. Çoklu değer atama yaklaşımı uygulanan Moen ve ark. çalışmasında, uygulama kılavuzuna atıfta bulunarak kayıp veri oranı WHODAS 2.0'in genelinde veya alt boyutlarda belirlenen kritik limitin (bu yayın için %50) üstünde ise form çalışma dışında tutulmuş olup kayıp veri oranı belirlenen kritik limitin altında iken çoklu değer atama yaklaşımı uygulanmıştır. İş/okul yaşamı faaliyetleri (D5.8-D5.11) ile ilgili maddelerin yüksek kayıp oranı WHODAS 2.0 uygulanan bireylerin sosyo-demografik özellikleri, yaş grupları veya hastalıkları göz önünde bulundurulduğunda bu bireylerin genellikle aktif bir iş/okul yaşamı olmaması gerçeğinden kaynaklanmaktadır. İş/okul yaşamı faaliyetleri ile ilgili maddeler için objektif verinin olmayışı özellikle bazı hastaların yönergelere dikkat etmeksizin, bu soruları yanlışlıkla yanıtlaması veya tüm bu maddelere düşük puan vermesi, ilgili dört maddede yüksek tavan puanı etkisine katkıda bulunmuştur (6).

Çoklu değer atama yaklaşımı uygulayan ancak tamamlanmış veri seti sayısı hakkında bilgi verilmeyen 3 yayın vardır (31,2,5). Bir çalışmada kayıp veri problemine yönelik alt boyutta bir kayıp veri varsa kılavuza uygun olarak çalışma yapıldığı belirtilmiştir, birey 32 tanesine yanıt verdiyse, 32 maddeden elde edilen toplam puan olduğu haliyle kullanılmıştır, bir alt boyutta ikiden fazla kayıp veri varsa liste bazında silme & ikiden az kayıp veri varsa ortalama atama yapılmıştır (12). Bir çalışmada kritik kayıp veri limiti %10 olarak belirlenmiş olup kayıp veri oranı kritik limitin üstünde ise zemin ve tavan etkileri ve tanımlayıcı veri analizleri hesaplanmıştır (10). Çin'de WHODAS 2.0'nin adölesanlar (10-19 yaş arası) üzerinde uygulanabilirliğini incelemeyi amaçlayan bir çalışmada D4.5 maddesi kendi yaş gruplarına uygun cinsel davranışlarla (örn. öpüşme) ilgili örnekler sunulmasına rağmen yüksek kayıp veri oranı gözlenmiştir (33). Makalede hemen hemen tüm adölesanların normal cinsel gelişim statüsünde olduğu varsayımına dayanarak, (toplam katılımcı sayısının %20'si için) cinselliğe ilişkin D4.5 maddesindeki eksik yanıtı "1: Hiç zorluk yaşamıyorum" şeklinde kodlanması yöntemine başvurulmuştur. Yayınlarda kayıp verilerin ele alınma yaklaşımları Tablo 1'de verilmiştir.

Taranan makaleler arasında insan ilişkileri alt boyutu (dördüncü alan) D4.5 maddesi (cinsel faaliyetler), 9 yayında kayıp veri oranının en yüksek olduğu maddelerin başında gelmektedir (6-10,13,14,20,27,33). Beş yayında kılavuza göre ilgili boyutta bir yanıt kayıpken alanın ortalama değeri ataması yapıldığı, kayıp kritik limitin üstünde ise formun çalışma dışına bırakıldığı belirtilmiştir (6,7,9,13,14). Kritik limit yayınlarında %10 (3), %30 (7,13,14) ve %50 (6,9) gibi farklı değerlerde kullanılmıştır. D4.5 maddesi 6 yayında göz ardı edilmiş, hesaplama dışında tutulmuştur (9,10,13,14,19,27). D4.5 (cinsel

faaliyetler) maddesinin analizden çıkarıldığı bir çalışmada D6,2, "Çevrenizden kaynaklanan engeller yüzünden ne kadar zorlukla karşılaştınız?" maddesi de farklı faktörlere yüklendiği için analizden çıkarılmıştır (27). Literatürde de birçok çalışmada en yüksek kayıp oranına sahip maddenin D4.5 maddesi (cinsel faaliyetler) olduğu belirtilmiştir (34-36). Genel kayıp veri oranının düşük olması WHODAS 2.0'nin uygulanabilirliğini gösterirken, bu durumun aksine D4.5 cinsel faaliyetler maddesinde gözlenen yüksek kayıp veri oranı için muhtemel sebepler, bazı bireyler için maddenin alakasız olması veya cinsel aktivitenin özel bir konu olarak kabul edilmesi olabilir (6). Katılımcıların yaşam şekli nedeniyle cinsel aktiviteden yoksun veya muhafazakar kültürün etkisinde konuya tabu yaklaşımıyla bakmak da bir neden olarak gösterilmiştir (9,22).

Çoklu değer atama yaklaşımı uygulanan 3 yayında SPSS istatistiksel paket programı kullanılmıştır (5,6,30). SPSS 2 yayında tekli değer ataması için kullanılmış olup (7,27), 4 yayında DSÖ'nün 32 maddelik WHODAS 2.0 puanının hesaplanması için sağladığı SPSS komut dizini kullanılmıştır (4,11,12,22). Çoklu değer atama yaklaşımı uygulanan 1 yayında R programlama dilinde Amelia paketi kullanılmıştır (31,37,38). Çoklu değer atama yaklaşımı uygulanan 2 yayında "mi estimate" (28,32); 1 yayında "ice imputation" komutları (3) Stata üzerinde kullanılmıştır (39,40). Kayıp verinin analizi için kullanılan yazılım/program hakkında bilgi vermeyen 19 yayın vardır. Yayınlarda kayıp veri analizi ve genel veri analizi için kullanılan yazılım/fonksiyon/prosedürler Tablo 2'de verilmiştir.

Ölçeğin psikometrik özellikleri incelemesi için iç tutarlılık güvenilirliğine ilişkin Cronbach'ın alfa güvenilirlik katsayısı hesaplayan 14 yayın vardır bunlardan birinde Rasch analizi kullanılarak kişi ayrıştırma indeksi değerlendirilmiştir (11). Güvenilirliğe ilişkin testler 7 yayında test-tekrar test, 9 yayında sınıf içi korelasyon katsayısı kullanılarak test edilmiştir. İçerik geçerliğini inceleyen 13, yapı geçerliğini faktör analizi ile değerlendiren 14, madde yanıt teorisi ile değerlendiren 1 yayın vardır. Uyuşum geçerliğini test eden 8, eş-zamanlı (kriter) geçerliğini test eden 3, ayırıcı geçerliği test eden 4 yayın bulunmaktadır. Ölçeğin psikometrik özelliklerinin incelenmesi durumuna göre değerlendirme Tablo 2'de verilmiştir.

Kılavuzda da atlanmasına ve puanlanmasına yer verilen iş/okul yaşamı faaliyetleri (D5.8-D5.11) ile ilgili maddelerin yanı sıra cinsel faaliyetler (D4.5) maddesinde de sistematik kayıp veri sıklıkla gözlenmiştir. Taranan yayınların %50'sinde bu maddeler için genellikle çift bazında silme yaklaşımına veya çalışma dışında tutma yöntemine gidilmiştir. SCOPUS veri tabanında yapılan arama kriterlerine bağlı olarak metinde "missing" geçmeyen bu nedenle de bu sistematik derleme çalışmasına dahil edilmeyen, ancak yine aynı maddelerde (D5.8-D5.11 ve D4.5) kayıp veri oranı yüksek olduğu için ilgili maddeleri çalışma dışında tutan

yayınların varlığına rastlanmıştır (41-43).

Literatürde WHODAS 2.0 uygulanan yayınlar içinde bu maddeler için kayıp veri oranının yüksek olduğu da göz önünde bulundurulduğunda, araştırmacıların çalışmalarındaki kayıp veri yaklaşımından söz etmelerinin önemi ortaya çıkmıştır. Araştırmacıların kayıp veriler için bir atama prosedürü uygulamaya dahi çalışma dışında tuttıkları bu maddelerdeki kayıp veri oranlarına ve kayıp veri analizi için uyguladıkları yaklaşımlara yer vermeleri gerektiği akıld tutulmalıdır. Taranan yayınlarda yaşam faaliyetleri ve insan ilişkileri boyutlarında nispeten düşük güvenilirlik değerleri bu maddelerde gözlenen kayıp veri ile ilişkilendirilmiştir.

Katılımcı grubuna bağlı olarak ev yaşamı ve sorumlulukları olmayan bireyler için bir yayında ev faaliyetleri ile ilgili maddeler (D5.2- D5.5) de çalışma dışında tutulmuştur. Geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarında farklı faktörlere yüklendiği için analizden çıkarılan kendine bakım ve toplumsal yaşama katılım (3. ve 6.) alanlardan da farklı maddeler olduğu da gözlenmiştir.

Taranan makaleler incelendiğinde genel ve alt boyut bazında kayıp veri oranı tanımlayıcı istatistiklerle raporlayan yayın oranı %30'un altında kalmaktadır. Madde bazında kayıp veri oranı sadece yüksek kayıp veriye sahip bazı maddeler için verilmiş olup, yayınların %9.38'unda gözlenmiştir.

Kayıp veri analizi için yaklaşımlar değerlendirildiğinde WHODAS 2.0 ölçeği ile toplanan verilerde kayıp verilerin ele alınma şekilleri için tutarlı bir yöntemden bahsetmek güçtür. WHODAS 2.0 uygulama kılavuzunda önerilen kayıp veri yaklaşımları araştırmacılar tarafından farklı yorum ve uygulamalara açık olduğu gözlenmiştir. Taranan yayınların %50'sinde uygulama kılavuzunda önerilen yaklaşımlar (tekli değer atama ve/veya çoklu değer atama) yazarlar tarafından farklı şekillerde uygulanmıştır. Kayıp veri için belirlenen kritik limit %10, %30 ve %50 gibi farklı değerler olabilmektedir. Atama yaklaşımlarının model uyumunda beklenen değişime etkisi ve ölçeğin psikometrik tahminlerine getirilebilecek yanlılığın boyutuna ilişkin bilgiler verilmemektedir. Bu durumda da ölçeklere dayalı istatistiksel çıkarımlar tehlike altına girmektedir.

Bu çalışmada sadece İngilizce dilinde yayınlanan makalelerin çalışmaya dahil edilmesi, WHODAS 2.0 ölçeği uygulayan farklı dillerdeki çalışmaların değerlendirilmemesi çalışmanın bir kısıtıdır. Çalışmanın başka bir kısıtı da taranan makaleler bir araştırmacı tarafından incelenmiş olup akran değerlendirmesi yapılmamıştır.

Sonuç

Bu çalışmanın WHODAS 2.0 ölçeği ile toplanan veriler özelinde, kayıp veriler üzerinde yapılmış ilk çalışma olmasının yanı sıra WHODAS 2.0 uygulayacak araştırmacılara olası kayıp veri durumlarını yansıtması bakımından yol gösterici olacaktır.

de ileri zamanlarda kayıp veriler üzerinde metodolojik olarak yapılacak karşılaştırmalı çalışmalara öncül bir çalışma olarak faydalı olacağı düşünülmektedir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.K., D.G., B.D.E., D.S., Dizayn: Ş.K., D.G., B.D.E., D.S., Veri Toplama veya İşleme: D.S., Analiz veya Yorumlama: D.S., Literatür Arama: D.S., Yazan: D.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ustun, TB, Kostanjsek, N, Chatterji, S, Rehm, J & World Health Organization (2010). Measuring health and disability: manual for WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) / edited by T.B. Üstün, N. Kostanjsek, S. Chatterji, J.Rehm. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/43974>
2. Holvast F, Burger H, de Waal MM, et al. Loneliness is associated with poor prognosis in late-life depression: Longitudinal analysis of the Netherlands study of depression in older persons. *J Affect Disord*. 2015;185:1-7.
3. Sinnema H, Majo MC, Volker D, et al. Effectiveness of a tailored implementation programme to improve recognition, diagnosis and treatment of anxiety and depression in general practice: a cluster randomised controlled trial. *Implement Sci*. 2015;10:33.
4. Thomas C, Narahari SR, Bose KS, et al. Comparison of three quality of life instruments in lymphatic filariasis: DLQI, WHODAS 2.0, and LFSQQ. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2716.
5. Mcardle R, Chisolm TH, Abrams HB, et al. The WHO-DAS II: measuring outcomes of hearing aid intervention for adults. *Trends Amplif*. 2005;9:127-143.
6. Moen, VP, Drageset J, Eide GE, et al. Validation of World Health Organization Assessment Schedule 2.0 in specialized somatic rehabilitation services in Norway. *Qual Life Res*. 2017;26:505-514.
7. Cheung MK, Hung AT, Poon PK, et al. Validation of the World Health Organization Assessment Schedule II Chinese Traditional Version (WHODAS II CT) in persons with disabilities and chronic illnesses for Chinese population. *Disabil Rehabil*. 2015;37:1902-1907.
8. Garin O, Ayuso-Mateos JL, Almansa J, et al. Validation of the "World Health Organization Disability Assessment Schedule, WHODAS-2" in patients with chronic diseases. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:51.
9. Chiu T, Yen C, Chou C, et al. Development of traditional Chinese version of World Health Organization disability assessment schedule 2.0 36--item (WHODAS 2.0) in Taiwan: validity and reliability analyses. *Res Dev Disabil*. 2014;35:2812-2820.
10. Pösl M, Cieza A, Stucki G. Psychometric properties of the WHODASII in rehabilitation patients. *Qual Life Res*. 2007;16:1521-1531.
11. Wolf A, Tate R, Lannin N, et al. The World Health Organization Disability Assessment Scale, WHODAS II: reliability and validity in the measurement of activity and participation in a spinal cord injury population. *J Rehabil Med*. 2012;44:747-755.
12. Ćwirlej-Sozańska A, Wilmowska-Pietruszyńska A, Sozański B, et al. Validation of the Polish version of the World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) in an elderly population (60-70 years old). *Int J Occup Saf Ergon*. 2018;24:386-394.
13. de Pedro-Cuesta J, Alberquilla Á, Virués-Ortega J, et al. ICF disability measured by WHO-DAS II in three community diagnostic groups in Madrid,

- Spain. *Gac Sanit.* 2011;25 Suppl 2:21-28.
14. Almazán-Isla J, Comín-Comín M, Damián J, et al. Analysis of disability using WHODAS 2.0 among the middle-aged and elderly in Cinco Villas, Spain. *Disabil Health J.* 2014;7:78-87.
 15. Wallis K, Sutton D, Bassett S. Sensory Modulation for People with Anxiety in a Community Mental Health Setting. *Occupational Therapy in Mental Health.* 34, 122-137.
 16. Koorevaar A, Hegeman J, Lamers F, et al. Big Five personality characteristics are associated with depression subtypes and symptom dimensions of depression in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32:e132-e140.
 17. Raggi A, Leonardi M, Carella, F, et al. Impact of nonmotor symptoms on disability in patients with Parkinson's disease. *Int J Rehabil Res.* 2011;34:316-320.
 18. Wersebe H, Lieb R, Meyer AH, et al. Changes of valued behaviors and functioning during an Acceptance and Commitment Therapy Intervention. *Journal of Contextual Behavioral Science.* 6;63-70.
 19. Guilera G, Gómez-Benito J, Pino Ó, et al. Disability in bipolar I disorder: the 36-item World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *J Affect Disord.* 2015;174:353-360.
 20. Guilera G, Gómez-Benito J, Pino O, et al. Utility of the World Health Organization Disability Assessment Schedule II in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;138:240-247.
 21. Preminger JE, Ziegler CH. Can auditory and visual speech perception be trained within a group setting? *Am J Audiol.* 2008;17:80-97.
 22. Koumpouros Y, Papageorgiou E, Sakellari E, et al. Adaptation and psychometric properties evaluation of the Greek version of WHODAS 2.0. pilot application in Greek elderly population. *Health Services and Outcomes Research Methodology.* 18,63-74.
 23. Sohn JH, Ahn SH, Seong SJ, et al. Prevalence, work-loss days and quality of life of community dwelling subjects with depressive symptoms. *J Korean Med Sci.* 2013;28:280-286.
 24. Raggi A, Leonardi M, Covelli V, et al. Concordance between severity of disease, prevalence of nonmotor symptoms, patient-reported quality of life and disability and use of medication in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2012;33:847-853.
 25. Slim F, van Schie CH, Keukenkamp R, et al. Effects of impairments on activities and participation in people affected by leprosy in The Netherlands. *J Rehabil Med.* 2010;42:536-543.
 26. Silveira C, Souza RT, Costa ML, et al. Validation of the WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) 12-item tool against the 36-item version for measuring functioning and disability associated with pregnancy and history of severe maternal morbidity. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;141.
 27. Fleming AR, Fairweather JS, Leahy MJ. Quality of Life As a Potential Rehabilitation Service Outcome. *Rehabilitation Counseling Bulletin.* 57,9-22.
 28. Santana GL, Coelho BM, Wang Y, et al. The epidemiology of personality disorders in the Sao Paulo Megacity general population. *PLoS One.* 2018;13:e0195581.
 29. Gore WL, Widiger TA. Negative emotionality across diagnostic models: RDoC, DSM-5 Section III, and FFM. *Personal Disord.* 2018;9:155-164.
 30. Schumm JA, Gore WL, Chard KM, et al. Examination of the World Health Organization Disability Assessment System as a Measure of Disability Severity Among Veterans Receiving Cognitive Processing Therapy. *J Trauma Stress.* 2017;30:704-709.
 31. Fewell LK, Levinson CA, Stark L. Depression, worry, and psychosocial functioning predict eating disorder treatment outcomes in a residential and partial hospitalization setting. *Eat Weight Disord.* 2017;22:291-301.
 32. Alegria M, Ludman E, Kafali EN, et al. Effectiveness of the Engagement and Counseling for Latinos (ECLA) intervention in low-income Latinos. *Med Care.* 2014;52:989-997.
 33. Hu L, Zang Y, Li N. The applicability of WHODAS 2.0 in adolescents in China. *J Clin Nurs.* 2012;21:2438-451.
 34. Federici S, Meloni F, Mancini A, et al. World Health Organisation Disability Assessment Schedule II: contribution to the Italian validation. *Disabil Rehabil.* 2009;31:553-564.
 35. Schlote A, Richter M, Wunderlich MT, et al. WHODAS II with people after stroke and their relatives. *Disability and Rehabilitation, Disabil Rehabil.* 2009;31:855-864.
 36. Zhao HP, Liu Y, Li H, et al. Activity limitation and participation restrictions of breast cancer patients receiving chemotherapy: psychometric properties and validation of the Chinese version of the WHODAS 2.0. *Qual Life Res.* 2013 May;22:897-906.
 37. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <http://www.R-project.org>.
 38. Honaker J, King G, Blackwell M. Amelia II: A program for missing data. *Journal of Statistical Software.* 45,1-47.
 39. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC;2017.
 40. Royston P, White I. Multiple Imputation by Chained Equations (MICE): Implementation in Stata. *Journal of Statistical Software.* 45.
 41. Elhan AH, Oztuna D, Kutlay S, et al. An initial application of computerized adaptive testing (CAT) for measuring disability in patients with low back pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:166.
 42. Kutlay S, Küçükdeveci AA, Elhan AH, et al. Validation of the World Health Organization disability assessment schedule II (WHODAS-II) in patients with osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2011;31:339-346.
 43. Küçükdeveci AA, Kutlay S, Yıldızlar D, et al. The reliability and validity of the World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS-II) in stroke. *Disabil Rehabil.* 2013;35:214-220.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.58077

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):13-23

Kortiko-hipokampal Devre: Beynin Haritalama ve Deklaratif Bellek Merkezi

The Cortico-hippocampal Circuit: The Brain's Center for Mapping and Declarative Memory

Güneş Ünal

Boğaziçi Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, Davranışsal Sinirbilim Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Öz

Dış dünyadan duyu sistemleri aracılığıyla algılanan uyaranlar, ilgili birincil kortekse ulaştıktan sonra çeşitli asosiyasyon kortekslerine iletilir. Uzun süreli bellek olarak kodlanacak veya süregelen hipokampal hesaplamalarda kullanılacak bilgiler, buradan sırasıyla perirhinal/parahippokampal (postrhinal) korteks ve entorhinal korteks üzerinden hipokampusun dentat girus bölgesine aktarılır. Asosiyasyon kortekslerini ortalama 3-4 sinaps ile hipokampuse bağlayan bu kortiko-hipokampal devre, deklaratif (eksplisit) belleğin temel nöronal altyapısını oluşturur. Bu nöronal sistemin dış dünyadan en uzak yapısı olan hipokampus, uzun süreli bellek edinimi ve konsolidasyonunu gerçekleştirir. Hipokampus esasen çeşitli kortikal bilgileri birleştirip, ortaya anlamlı bütünler çıkaran bir haritalama merkezidir. Uzun süreli belleğe dönüştürülecek semantik bilgileri bir araya getiren hipokampus, bir bellekse (mnemonic) navigasyon sistemi gibi çalışır. Hipokampusun geniş kapsamlı haritalama ve navigasyon yetisini oluşturan nöronal altyapı, aslında mekansal bellek için evrimleşmiştir. Hipokampusun CA3 ve CA1 alt bölgelerinde bulunan ana tip glutamaterjik hücrelerin, belirli bir alan içinde sabit konumlarını kodlayan yer (belirleme) hücreleri (place cells) oldukları keşfedilmiştir. Görece yakın zamanda, hipokampuse en yoğun sinaptik girdiyi sağlayan entorhinal kortekste de benzer konum hücreleri (grid cells) bulunmuştur. Bu bakımdan, dış dünyadan farklı duyu sistemleri aracılığıyla, beynin sinaptik bakımdan iç kısımlarına aktarılan girdilerin, entorhinal korteksten itibaren anlamlı bir bütün oluşturmaya başladığı düşünülmektedir. Buna karşın, entorhinal bölgeye en yoğun girdiyi sağlayan perirhinal ve parahippokampal korteksin işlevleri yeterince araştırılmamıştır. Bunun önemli bir nedeni bu bölgelerde, yer belirleme hücreleri gibi, dış dünya ile ilişkisi birebir gözlemlenen nöron tiplerinin keşfedilmemiş olmasıdır. Bununla beraber, *in vivo* elektrofizyolojik kayıtlarda oldukça sessiz (inaktif) olan perirhinal korteksin hangi girdilerin uzun süreli belleğe dönüştürülmek üzere hipokampuse aktarılacağını belirleyen kritik bir filtreleme istasyonu olduğu anlaşılmaktadır. Bu derleme, beynin haritalama ve deklaratif bellek merkezi olan kortikal-hipokampal devreyi oluşturan yapıların nöroanatomi ilişkilerini, monosinaptik bağlantılarını, kendilerine özgü elektrofizyolojik özelliklerini ve bellek süreçlerindeki işlevlerini incelemektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipokampus, Parahippokampal, Rhinal, Navigasyon, Deklaratif Bellek

Abstract

Perceived stimuli from the external world are relayed to various association cortices after they reach their respective primary cortices. Information to be encoded as long-term memory is relayed to the dentate gyrus via perirhinal/parahippocampal and entorhinal cortices. This cortico-hippocampal circuit connecting the association cortices to the hippocampus via 3-4 synapses, forms the neuronal basis of declarative memory. Hippocampus, the most distant structure of this neuronal system from the external world, carries out the acquisition and consolidation of long-term memories. In fact, hippocampus is a mapping station that associates various cortical information to produce meaningful wholes. Putting together the semantic information to be encoded as long-term memory, hippocampus works as a mnemonic navigation system. The neuronal mechanism underlying this wide-ranging mapping capacity has evolved for spatial navigation. Principal glutamatergic cells of the CA3 and CA1 regions of hippocampus have been identified to be place cells. Similar location-encoding cells have been found in the entorhinal cortex, which provides the bulk of input to the hippocampus. Accordingly, it is theorized that inputs relayed to the central parts of the brain from the external world through different sensory systems, start forming meaningful gestalts once at the entorhinal cortex. In contrary, the perirhinal/parahippocampal cortex, providing the densest input to the entorhinal region, has not been sufficiently investigated. An important reason is that in these regions, no neuronal types showing a direct relationship with the external world, such as location-encoding cells, have been discovered. However, it is understood that the perirhinal

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Güneş Ünal

Boğaziçi Üniversitesi Psikoloji Bölümü, Davranışsal Sinirbilim Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 359 70 50 E-posta: gunes.unal@boun.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3013-0271

Geliş Tarihi/Received: 11.09.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 27.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



cortex, remaining very silent in *in vivo* recordings, is a critical filtering station determining the inputs to be relayed to the hippocampus. This review focuses on the neuroanatomical correlates, monosynaptic connections, unique electrophysiological properties and differential roles in memory processes of the structures that make up the cortico-hippocampal circuit-brain's center for mapping and declarative memory.

Key Words: Hippocampus, Parahippocampal, Rhinal, Navigation, Declarative Memory

Giriş

İnsan serebral korteksi, çeşitli filogenetik dönemleri yansıtan, en az 3 (allokorteks) en fazla 6 (neokorteks) ana tabaka barındıran kortikal yapılardan oluşur. Duyu organları aracılığıyla dış dünyadan algılanan görsel, işitsel ve kinestetik uyarılar çeşitli talamik çekirdekler üzerinden, topografik bir biçimde ilgili birincil kortikal bölgelerin (sırasıyla V1, A1 ve S1) orta tabakalarına aktarılır (1). Birincil kortikal bölgeler ise yoğunlukla, ikincil kortikal bölgeler olarak da bilinen 5-6 tabakalı asosiyasyon kortekslerini innerve eder. Talamusa ileilmeyen olfaktor uyarılar ile gustator uyarılar ise doğrudan asosiyasyon korteksi işlevi gören bölgelere aktarılır (2,3). Uzun süreli bellek olarak kodlanacak veya yer belirleme hücreleri gibi süregelen nöronal hesaplamalarda/bellek süreçlerinde kullanılacak duysal enformasyon, asosiyasyon kortekslerinden Medial Temporal Lob'a (MTL) iletilir (4). Kortiko-hipokampal devre olarak tanımlanan bu geniş çaplı nöronal enformasyon ağı, memeli beyninin haritalama ve deklaratif bellek merkezini oluşturur. Bu derleme, temel kortiko-hipokampal devre yapılarının anatomik ve elektrofizyolojik özellikleri ile deklaratif bellek sistemi içindeki özgün işlevlerini incelemekte ve günümüz nörobilimi açısından değerlendirmektedir.

MTL, neokortikal girdilerin alındığı rhinal korteksler, dentat girus, hipokampus ve hipokampal çıktılarını tekrar neokortekse dağıtan subikular kompleksten oluşur. Nörobilim tarihinde önemli yer tutan klasik olgu çalışmaları ile yıllar içinde kemirgenlerde ve primatlarda yapılan elektrofizyolojik ve davranışsal araştırmalar, MTL'nin beynin "uzun süreli deklaratif bellek" formasyon merkezi olduğu fikrini doğurmuştur (4-10). Buna göre, MTL aldığı çeşitli kortikal girdileri sistematik bir biçimde birleştirir ve uzun süreli bellek olarak kodlayarak tekrar neokortekse iletir (8,11-14).

Uzun süreli bellek, deklaratif yani bireyin bilinçli bir biçimde (örneğin sözel olarak) ifade edebildiği bilgiler ve motor bellek gibi non-deklaratif olmak üzere ikiye ayrılır (15). İnsanın tüm anılarını kapsayan ve kişiliğini oluşturan uzun süreli deklaratif bellek, kavramları ve olguları kapsayan semantik (anlamsal) bellek ile geçmiş olay ve deneyimlerden oluşan episodik (anısal) bellek olarak ikiye ayrılır (15). Deklaratif bellek formasyonu için dış dünyadan algılanan duysal girdilerin önce "kısa süreli bellek" olarak kodlanması gerekir. Bu süreç "bellek edinimi" olarak adlandırılır. Zamansal kapasitesi en fazla birkaç dakika ile ölçülen kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarım ise "bellek konsolidasyonu"dur. MTL yapılarının senkronize

çalışması hem semantik hem de episodik deklaratif belleğin edinim ve konsolidasyon aşamaları için gereklidir. Kemirgenlerde ve primatlarda yapılan *in vivo* elektrofizyolojik ve davranışsal çalışmalarda, hem mekansal/uzaysal (spasyal) hem de zamansal (temporal) bilgi kodlayan belirli nöron tipleri keşfedilmiştir. (16-24) Bu buluşlar, MTL'yi oluşturan bölgelerin semantik ve episodik bellek için gerekli olduğu teorisinin temel nörofizyolojik altyapısını oluşturmuştur.

İnsanlarda ise fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarının dışında, postoperatif nörofizyolojik monitörleme için kullanılan yüksek çözünürlüklü intrakraniyal elektrot kayıtları mevcuttur. Hasta, ünlü insanların suratları gibi çeşitli kompleks görsel uyarıları izlerken, bazı MTL nöronlarının etkinliklerini belirgin oranda arttırdığı görülmüştür (25). Aksiyon potansiyeli sayısındaki bu belirgin artışın retinal girdilerle değil, algısal değişikliklere korele olduğu anlaşılmıştır. Nöronların tek başlarına kategorileri ve kavramları kodlayabildiği fikrini (26-28) destekleyen bu keşif (25), MTL nöronlarının aldıkları neokortikal girdilerin çeşitliliğini de göstermektedir.

Dolayısıyla MTL, sadece çeşitli neokortikal girdileri alıp uzun süreli bellek olarak kodlayan pasif bir edinim ve konsolidasyon aracı değil, hangi neokortikal girdilerin belleğe dönüştürüleceğini belirleyen kritik bir filtreleme merkezidir (29). Bu nedenle MTL, tek başına bir bellek sistemi olarak değil; asosiyasyon kortekslerinden başlayıp hipokampuse ulaşan ve subikular çıktılar üzerinden tekrar neokortekse aktarılan enformasyonun/bilgilerin sinaptik akışını ifade eden, "kortiko-hipokampal devre"nin bir parçası olarak ele alınmalıdır.

Kortiko-hipokampal Devrenin Anatomik Yapısı

En geniş biçimde ele alındığında kortiko-hipokampal devre, parietal, temporal ve oksipital loblardaki asosiyasyon kortekslerinden başlar ve hipokampuste son bulur. Kemirgen beyninde geniş bir kortikal alanı kaplayan rhinal, hipokampal ve subikular bölgeler, insan beyninde MTL olarak adlandırılan ve büyük ölçüde parahippokampal girustan oluşan yapıyı oluşturur. MTL'nin girdi merkezi olan rhinal korteksler, perirhinal, parahippokampal (bu bölge kemirgenlerde postrhinal ismini alır) ve entorhinal korteksi içerir. Perirhinal korteks temporal neokortekse komşu olan ve en yoğun neokortikal girdiyi alan Brodmann Alanı (BA) 36 ile rhinal sulkusun fundusunda yer alan BA 35'i kapsar. Ektorhinal korteks olarak da bilinen BA 36, disgranüler, yani IV. kortikal tabakadaki somatik yoğunluğun belirgin oranda düşük olduğu; BA 35 ise agranüler, yani 5 tabakalı bir yapıdadır (29,30). Kortikal tabakalardaki bu yapısal değişiklik, neokorteksten başlayarak 3-4 tabakalı arkiokortikal

hipokampuse kadar uzanan kortiko-hipokampal devrenin, dış dünyadan uzaklaşıp beynin sinaptik olarak iç kısımlarına gittikçe, farklı bölgelerden gelen girdi çeşitliliğinin azaldığını göstermektedir.

İnsan dışındaki primatlarda ve kemirgenlerde gerçekleştirilen detaylı nöroanatomik çalışmalar, rhinal sulkusu lateral olarak takip eden kortikal bandın rostral ve kaudal kısımları arasında belirgin sitoarkitektonik farklar olduğunu göstermiştir. Maymunlarda perirhinal ve entorhinal korteksin posterior sınırından başlayan ve klasik anatomik çalışmalarda TH ve TF bölgeleri olarak bilinen bölge (31), parahipokampal korteks olarak adlandırılmıştır. Parahipokampal korteksin kemirgenlerdeki homoloğu postrhinal kortekstir (32-35). Aldığı neokortikal girdiler bakımından, perirhinal korteksin fonksiyonel bir uzantısı olan postrhinal/parahipokampal korteks, insan korteksinde parahipokampal girusun en posterior kısmına denk düşer. Alzheimer hastalığında, anterior parahipokampal girusta olduğu gibi, kortikal atrofi gözlemlenen bu bölge (36), birçok çalışmada bu isimle (posterior parahipokampal girus) veya diğer primatlarda kullanılan biçimde (parahipokampal korteks) geçmektedir.

Parahipokampal girusun anterior kısmında, rhinal sulkusa medial olarak uzanan MTL bölgesi entorhinal kortekstir. Bu alan, perirhinal ve parahipokampal korteks ile hipokampus arasındaki temel iletişim bölgesidir (8,13,37). Entorhinal bölge, sinaptik bağlantıları ile morfolojik ve fonksiyonel özellikleri bakımından kemirgenlerde medial (septal) entorhinal korteks (mEK) ve lateral (temporal) entorhinal korteks (IEK) olarak ikiye ayrılır (37). Primatlarda yapılan anatomik çalışmalarda ise, entorhinal korteksteki ayırt edici morfolojik farklar medio-lateral değil, antero-posterior düzlemde gözlemlenmiştir (38,39). Yetişkin insan beyninde entorhinal korteks 25-30 mm² kadar, görece küçük bir alanı kaplar (40). Literatürde mEK ve IEK'nin insan beynindeki homologları konusunda konsensüs yoktur. Belirli fMRI çalışmaları, kemirgenlerde olduğu gibi, insan entorhinal korteksinin medial ve lateral olarak ayırıp incelerken (41); diğer çalışmalar maymunlardaki antero-posterior sınıflandırmayı temel alarak, mEK'nin entorhinal korteksin medial ve posterior bölgelerini, IEK'nin de lateral ve anterior kısmını oluşturduğunu raporlarmıştır. İlâveten, kemirgenlerdeki mEK'nin primat entorhinal korteksinde, medial değil, lateral ve posterior bölgelere denk geldiği de belirtilmektedir (42,43). Karşılaştırmalı nöroanatomik literatüründeki bu karışıklığa karşın, tüm bu sınıflandırmalara göre IEK tamamen BA 28'i ifade ederken, mEK'nin dorsal kısımları BA 34'ün içinde kalmaktadır. Herhangi bir karışıklığı önlemek için bu derlemede, kemirgenlerde fonksiyonel olarak tanımlandığı biçimde mEK ve IEK terimleri kullanılmıştır.

Entorhinal korteksin ana çıktığı noktası hipokampal formasyon ve birincil monosinaptik hedefi dentat girustur. Asli hipokampusu

oluşturan CA3 (CA4/CA3c dahil), CA2 ve CA1 bölgeleri de belirgin oranda entorhinal girdi alırlar. Kemirgen beyninde görece çok büyük bir hacim oluşturan hipokampus, sinaptik girdileri ve farklı fonksiyonları bakımında dorsal (septal) ve ventral (temporal) olarak ayrılır (13,44). Bu anatomik ayrım ilk aşamada, entorhinal korteksteki gibi, septal ve ventral segmentler arasındaki temel morfolojik farklardan ortaya çıkmıştır. Barındırdığı nöron tipleri bakımından memeli beyninde en fazla araştırılmış bölge olan hipokampuste (45), dorso-ventral düzlem boyunca belirli nöron tiplerinin farklı oranlarda bulunduğu anlaşılmıştır (46). Dorsal ve ventral hipokampus arasındaki temel fonksiyonel fark, perirhinal-parahipokampal korteks ayrımından başlayıp, IEK ve mEK arasında devam eden topografik iş bölümünden kaynaklanır (bkz. Sinaptik Bağlantılar ve Nöronal Enformasyon/Bilgi Akışı). Makroskopik ölçekte kemirgen hipokampal formasyonunun en anterior kısmı, hipokampus ile neokorteks ve bazal önbeyini birbirine bağlayan fornixin anterior kolonlarından oluşur. Dorsal hipokampus, kaudal kısma doğru ventral biçimde kıvrılır. Bu hipokampal segment intermediate hipokampus olarak adlandırılır. Bunu, tekrar anterior tarafa doğru ilerleyen, ventral veya temporal hipokampus takip eder. Burada önemli bir konu, ventral hipokampuse invazif olarak erişmenin teknik olarak güçlüğüdür. Bu nedenle klasik elektrofizyolojik ve farmakolojik çalışmaların önemli bir kısmı dorsal hipokampuste icra edilmiştir ve hipokampus literatüründeki belirli bulgular sadece dorsal hipokampus özelinde geçerli olabilir.

Memeli beyninin evriminde serebral korteks dışı doğru büyüdükçe, hipokampusun oluşan fiziksel baskıyla, saat yönünde yaklaşık 45 derece döndüğü anlaşılmaktadır. Bu nedenle kemirgenlerde telensephalonun kaudal kısmında yer alan hipokampal formasyon, primatlarda MTL'nin medial kısmında ve lateral ventrikülün temporal boynuzunun yanında yer alır. Böylece fornix, insan hipokampusunun dorsal kısmını oluşturur. Kemirgenlerde dorsal hipokampuse denk gelen kısım ise, dorso-ventral düzlemde uzanan ve insan hipokampusunun en posterior bölgesini oluşturan kuyruk bölümüdür (hippocampal tail). Unkus ve korpus ise sırasıyla antero-posterior düzlemde insan hipokampusunun ventral kısmını oluşturur ve kemirgenlerdeki ventral hipokampusun homoloğudur (13).

Bilimsel sınıflandırmanın doğası gereği, temel olarak dorsal ve ventral olarak ayrılmış ve çoğu zaman bu doğrultuda incelenmiş hipokampusun, dorso-ventral düzlem boyunca gözlemlenen morfolojik ve fonksiyonel farklarının aslında gradient bir biçimde olduğu ortaya çıkmaktadır (47). Entorhinal korteksteki yer belirleme hücrelerinden olan izgara hücrelerinin (grid cells) dorso-ventral düzlem boyunca artan mekansal kodlama çözünürlükleri de gradient bir fonksiyonel anatomik yapıya işaret eder (18). Benzer bir gradient değişim mEK ve IEK; hatta perirhinal ve parahipokampal korteksler arasında da geçerli olabilir (29,30).

Sinaptik Bağlantılar ve Nöronal Enformasyon Akışı

Kortiko-hipokampal devredeki ilk fonksiyonel topografik ayırım, asosiyasyon bölgelerinin perirhinal ve parahipokampal korteksi innerve etmeleriyle ortaya çıkar. Perirhinal korteks daha çok tek modaliteli neokortikal bölgelerden afferentler alırken, parahipokampal korteksin monosinaptik girdilerinin büyük bir kısmını görsel ve görsel-uzaysal kortikal bölgeler sağlar (33,38,48). Buna göre, perirhinal korteks primatlarda inferior temporal (IT) giristan, kemirgenlerde ise IT girusun homoloğu olan ventral temporal asosiyasyon korteksinden yoğun girdiler alır (29,30). Perirhinal korteks bu bakımdan ventral veya infero-temporal yolağın ("ne" yolağı) MTL'ye aktarım noktasıdır (49). Parahipokampal korteks ise dorsal veya postero-parietal yolak ("nerede" yolağı) tarafından innerve edilir (49). Birbirleriyle monosinaptik bağlantıları olan perirhinal hem parahipokampal korteks, insula başta olmak üzere belirli bölgelerden ortak girdiler de alır (30,35,38,48,50) (bkz. Şekil 1).

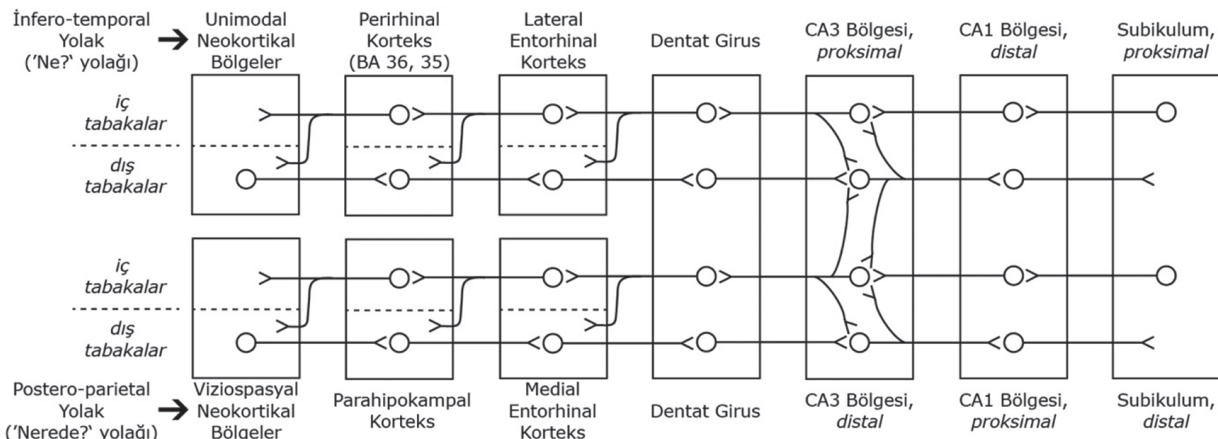
Perirhinal bölgeler BA 35 ile BA 36 ve parahipokampal korteksin üst kortikal katmanları (özellikle tabaka II ve III), aldıkları bu nöronal girdileri entorhinal korteksin farklı kısımlarına aktarır. Perirhinal korteks IEK'yi, parahipokampal korteks ise mEK'yi innerve eder. Ayrıca, perirhinal korteks, IEK'in de sinaptik hedeflerinden olan proksimal (CA1 bölgesine bitişik) subikuluma afferent gönderirken; parahipokampal korteks, mEK efferentlerini alan distal subikulumu innerve eder (51) (bkz. Şekil 1).

Entorhinal korteksin üst katmanlarındaki nöronlar, "trisinaptik devre"nin (bkz. Şekil 1) ilk basamağını oluşturur. Trisinaptik devre hipokampusun en belirgin sinaptik organizasyonudur; sırasıyla perforan yolak, yosunsu lifler ve Schaffer kollateral liflerinden oluşur. Perforan yolağı oluşturan entorhinal korteks tabaka II nöronları, dentat girus granüler hücreleri ile CA3 piramidal hücrelerinin distal dendritlerine sinaps kurar. Medial entorhinal nöronlar, medial perforan yolağı; IEK nöronları ise lateral perforan yolağı oluşturur. Entorhinal korteks tabaka

III nöronları ise, perforan yolağa paralel olarak doğrudan CA1 bölgesini innerve eder. Bu innervasyon "temporoammonik yolak" olarak isimlendirilir (13). Dentat girusun glutamaterjik granül hücreleri, entorhinal tabaka II nöronlarından aldıkları girdileri, piramidal hücrelerin proksimal dendritleriyle sinaps kurarak, CA3 bölgesine aktarırlar (yosunsu lifler). CA3 piramidal hücreleri ise CA1 bölgesini innerve eder (Schaffer kollateral lifleri) (52).

Neokorteksten başlayıp perforan yolağın medial ve lateral kollarına kadar gözlemlenen fonksiyonel topografik ayırım, temporoammonik yolakta da gözlemlenir. Medial entorhinal korteks proksimal CA1 ve bu bölgenin hedeflediği distal subikulumu, IEK ise distal CA1 ve onun hedefi olan proksimal subikulumu innerve eder. Ayrıca, entorhinal korteksin medio-lateral düzlemi boyunca sıralanan nöronların postsinaptik granüler hücreleri dentat girusun rostra-kaudal düzlemi ile eşleşir (37). CA3 bölgesinde ise benzer bir topografik afferent projeksiyon, postsinaptik nöronlar için fonksiyonel bir önem taşımaz; çünkü CA3, kendinden önceki bölgeler gibi "patern ayırımı" değil, "patern birleştirme" işlevini yerine getirir (53,54). CA3 nöronları arasında çok sayıda sinaptik bağlantı bulunur. Rekürren kollateraller olarak bilinen bu bağlantılar, perirhinal ve parahipokampal korteksin farklı girdileri ile başlayan iki temel kortiko-hipokampal fonksiyonel alt yolağın, CA3'ten itibaren birleştirilmeye başlandığını gösterir. CA3 ve CA1 bölgelerinde gözlemlenen hipokampal yer belirleme hücreleri, patern birleştirme işlevinin bir sonucudur (16,55). Bu ana tip glutamaterjik piramidal hücreler, sınırları sabit 2 (18) veya 3 boyutlu (56) bir alan içinde, seçici olarak dar bir bölgede etkinleşirler.

Trisinaptik devrenin son bulduğu CA1 piramidal hücreleri, bir araya getirilip konsolide edilen ilişkili nöronal bilgileri tekrar kortekse gönderir. Sırasıyla, CA1 piramidal nöronları subikular korteksi ve entorhinal korteksin alt tabakalarını (özellikle VI ve V), entorhinal nöronlar da perirhinal ve parahipokampal korteksin alt tabakalarını (özellikle VI ve V) innerve eder. Genel olarak, kortiko-hipokampal yolak korteksin üst tabakaları,



Şekil 1: Kortiko-hipokampal ve hipokampo-kortikal sinaptik bağlantılar

hipokampo-kortikal bağlantılar ise aynı kortikal bölgelerin alt tabakaları boyunca ilerler (bkz. Şekil 1). Bu katmansal topografik yapı, hipokampusu hedefleyen ve hipokampuste işlenip tekrar kortekse gönderilen nöronal enformasyonu içeren iki ana yolağın (kortiko-hipokampal ve hipokampo-kortikal) birbirlerinden bağımsız ve kopuk oldukları anlamına gelmez. Bu iki yolak, temelde farklı tabakalardaki nöronlar tarafından oluşturulmakla birlikte, geçtikleri her kortikal bölgede aynı nöronların farklı somato-dentritik kısımlarına sinaps kurabilirler (46,57). Kortiko-hipokampal aksonlar iç tabakalardaki piramidal nöronların apikal dentritlerine, hipokampo-kortikal aksonlar ise dış katmanlarda konuşlanmış küçük piramidal hücrelerin bazal dentritleri ile ve yıldızlı hücrelerin distal dentritlerine ulaşır. GABAerjik ara nöronlar ise buldukları tabaka ve morfolojik yapılarına bağlı olarak her iki yoldan da eşit güçte/önemde girdi alabilir.

Nörobilimdeki egemen teoriye göre, subikular ve rhinal korteksler uzun süreli deklaratif bellek olarak kodlanacak nöronal enformasyonu, iki yönlü sinaptik bağlantılar kurdukları neokortikal bölgelere aktarırlar (8,12). Dolayısıyla uzun süreli semantik ve episodik bellek, geniş çaplı neokortikal devrelerce saklanır. Daha da önemlisi, uzun süreli bellek olarak kodlanan bu bilgilerin geri çağırımı da MTL'den bağımsız olarak yapılır. Bunun ilk kanıtı, nörobilimin en meşhur klinik olgularından olan Henry Gustav Molaison (H.M.) isimli bilateral medial temporal lobektomi hastasıdır (5-7). Bu hastada sadece ameliyat tarihine yakın zamanda edindiği ve konsolidasyonu tamamlanmamış enformasyonu etkileyen parsiyel bir retrograd amnezi gözlemlenmiş, görece eski deklaratif belleği ise intakt kalmıştır.

Deklaratif Bellek Süreçlerinin Elektrofizyolojik Temelleri

Yukarıda açıklanan kortiko-hipokampal sinaptik bağlantıların deklaratif bellek formasyonundaki işlevleri, özellikle sıçan ve fare modellerinde çok çeşitli *in vivo* elektrofizyolojik ve davranışsal çalışmalarla incelenmektedir. Bu çalışmalar sonucunda ortaya çıkan ve bugün literatüre hakim olan "iki basamaklı bellek formasyon modeli", kortikal sinaptik girdilerin uzun süreli belleğe aktarım süreçlerinin farklı beyin osilasyonları/ritimleri ile korele olduğunu açıklar (12). Buna göre, bellek ediniminin ilk aşamasında neokortikal enformasyon hipokampuse aktarılırken, kortiko-hipokampal devreye egemen olan nöronal osilasyon teta frekans bandındadır. Daha sonra bu nöronal girdiler, özellikle yavaş dalga uykusunda hipokampus tarafından tekrar edilerek/oyunatılarak (replay) konsolide edilir. Bu aşamanın en belirgin elektrofizyolojik özelliği ise keskin dalga-kırışıklık (sharp wave-ripple) osilasyonudur (58).

Hipokampal teta osilasyonu (4-12 Hz; MTeta≈8 Hz) bazal önbeyin septal afferentlerin katkısıyla lokal olarak ortaya çıkar (46,59). Bu esnada entorhinal kortekste de belirgin bir teta osilasyonu yine bazal ön beyin modülasyonu ile lokal entorhinal devrelerin ürünü olarak oluşur (57,59,60). Hipokampusten

sinaptik olarak uzaklaştıkça teta osilasyonlarının gücü düşer: Ekstraselüler perirhinal ve parahipokampal korteks kayıtlarında kolayca gözlemlenemeyen teta osilasyonu, bu bölgelerden alınan tek piramidal hücre kayıtlarında eşik altı (membran potansiyelinin altında) gözlemlenir (29). Kemirgenlerde tetikte olma (vijilans) ve araştırmacı davranışlar (navigasyon/yemek arama, koklama vb.) sırasında (61), koherent biçimde uzun bir süreye yayılan teta osilasyonu; benzer beyin durumları ve davranışlarda (ör: navigasyon) insanlarda daha düşük bir frekans aralığında (2-10 Hz; MTeta≈3 Hz) kısa süreli/transient bloklar halinde görülür (60,62,63). Türler arasındaki bu farklılara rağmen, rhinal kortekste ve hipokampuste görünen teta ritimleri kortiko-hipokampal enformasyon akışının temel elektrofizyolojik kodudur (12).

Bellek edinimini takip eden konsolidasyon sürecinin altında yatan keskin dalga-kırışıklık kompleksi (~70 ms), CA3 bölgesinde ortaya çıkan yüksek genlikli bir keskin dalga ve bunun hemen arkasından CA1 bölgesinde oluşan kırışıklık osilasyonundan (110-200 Hz) oluşur (55,58,60,64). CA3 bölgesinde piramidal hücrelerin rekürren sinaptik ağı ve güçlü uyarılabilirliği ile ortaya çıkan hipokampal keskin dalga, beyindeki en senkronize nöronal aktivitedir (65,66). Bu kısa fakat oldukça güçlü elektrofizyolojik sinyallerin, araştırmacı davranışlar sırasında güçlü teta osilasyonları varlığıyla edindiği semantik ve episodik enformasyonu, paketler halinde kortekse aktarak konsolide ettiği düşünülmektedir (64-66). Hipokampal keskin dalgaların, kortikal hücrelerin çoğunlukla depolarize olduğu serebral korteksin aktif moduyla (up state) pozitif korelasyonu, bu teoriyi güçlendirmektedir (67). Daha ilginç, farelerle yapılan bir *in vivo* çalışmada deney hayvanları bir mekansal öğrenme testine tabi tutulmuş, testi takip eden ilk uyku evresinde kırışıklık ritimleri bastırılmış ve ertesi günkü mekansal navigasyon performansı belirgin oranda düşmüştür (68). Bir başka çalışmada ise bir öğrenme testi sırasında keskin dalga gözlemlenen CA1 nöronları online olarak susturulmuş ve bellek oluşumu büyük oranda engellenmiştir (69). Aksi bir raporun varlığına karşın (70), hipokampal keskin dalga-kırışıklık kompleksinin hipokampo-kortikal bilgi akışının ve bellek konsolidasyonunun temel sinyali olduğu anlaşılmaktadır.

Güçlü teta osilasyonları ile yüksek genlikli keskin dalga-kırışıklık osilasyonlarının oluşmasını sağlayan temel etkenlerden biri hipokampusun ve entorhinal korteksin belirgin uyarılabilirlik seviyesidir. Hipokampal ve entorhinal piramidal hücreler, beyindeki birçok diğer nörona kıyasla daha az sinaptik girdi ile etkinleşebilir. Bu elektrofizyolojik olgu patolojik durumları da şekillendirir. Nöronal uyarılabilirlik seviyesi, epileptogenez ve atrofi ile doğru orantılıdır. Demans ve Alzheimer hastalıklarının transgenik fare modellerinde, hem hipokampal/entorhinal teta hem de keskin dalga-kırışıklık osilasyonlarının dalga biçimi özellikleri belirgin oranda değişmektedir. Nöronal osilasyonlardaki bu değişiklik, eksitotoksikite ve/veya atrofi işaretidir (71,72).

Burada belirtilen frekans bantları, intrakraniyal ekstraselüler elektrotlardan elde edilen lokal alan potansiyellerinden filtrelenerek ortaya çıkarılmaktadır ve elektroensefalografi (EEG) yani skalp elektrotlarıyla kaydedilen elektrofizyolojik kayıtlardan daha yüksek çözünürlüklü ve farklıdır (73). Bahsedilen keskin dalgalar doğal fizyolojik olgulardır ve interiktal epiletiform keskin dalgalardan farklı nöronal etkileşimlerle ortaya çıkar (74,75). Bununla beraber, patolojik durumlarda değişiklik gösteren fizyolojik keskin dalgaların ve diğer yüksek dalga osilasyonlarının, epilepsi tanısında biyomarker olarak kullanılmaları gittikçe önem kazanan bir konudur (76,77). Hipokampal ve entorhinal atrofinin, hafif kognitif bozukluk aşamasından Alzheimer'a geçiş prediktörü olduğu göz önünde bulundurulduğunda (78-81), invazif olmayan biçimde kaydedilebilmeleri durumunda, keskin dalga-kırıksıklık osilasyonları demans hastalıkları için de oldukça güçlü bir biyomarker olacaktır (82).

Unutulmaması gereken bir diğer nokta bahsedilen nöronal osilasyonların aslında sinaptik aktarım sürecini gerçekleştiren nöronal senkronizasyonun elektrofizyolojik bir yansıması olduğudur. Nöronal iletişim ve hesaplamalar, çeşitli nöron tiplerinin koordine çalışmasıyla gerçekleşir (44,45). Beyin osilasyonları, bu koordinasyonun ekstraselüler kayıtlarla gözlemlenmesi anlamına gelir; bu bakımından nöronal süreçlerin nedeni değil, sonucudur. Özetle, kortiko-hipokampal enformasyon akışının ilk evresinde, bazal ön beyin kolinerjik ve GABAerjik afferentlerin modülasyonu ile oluşan geniş kortikal koordinasyon, teta osilasyonları olarak gözlemlenir (46,57). Bu, uzun süreli bellek edinimi safhasıdır. Hipokampuse aktarılan enformasyonun konsolide edilip tekrar kortekse gönderilimi ise CA3'te, bu hipokampal bölgenin rekürren bağlantıları sayesinde ortaya çıkan senkronize etkinlik ile sağlanır. Bu nöronal senkronizasyon, keskin dalga-kırıksıklık olarak kaydedilir (65,66).

Kortiko-Hipokampal Devre Yapılarının Ayırt Edici Özellikleri ve İşlevleri Hipokampus

MTL'nin diğer bölgelerini intakt bırakan hipokampal lezyon ve inaktivasyon çalışmaları, hipokampusun hem mekansal bellek edinimi ve konsolidasyonu hem de navigasyon için gerekli olduğunu göstermiştir. Mekansal bellek edinimi ve konsolidasyonu, 3 boyutlu uzaysal enformasyonun uzun süreli bellek olarak kodlanmasını ifade eder. Navigasyon ise, hayvanın çeşitli uzaysal bilgileri anlık biçimde kullanabilmesini gerektirir. Bu bakımdan navigasyonun, mekansal belleğin çalışma belleği (working memory) komponentini oluşturduğu düşünülebilir (83). Bu son derece ilginçtir; çünkü H.M. gibi bilateral medial temporal lobektomi hastalarında (5-7), hatta bilateral selektif amigdalohipokampektomi olgularında, iletişim sırasında çalışma belleği sorunları oluşmaz: Semantik çalışma belleği (15) hipokampus değil, prefrontal korteks tarafından kodlanır (84). Bu nedenle hipokampus, genel olarak beyin uzun süreli bellek konsolidasyon merkezinden ziyade, bir "uzaysal bellek/kodlama merkezi" olarak ele alınmalıdır.

Hipokampal uzaysal bellek, üç boyutlu mekansal belleğin ötesinde, dördüncü boyutu yani zamanı da içerir. Klasik koşullanmada, koşullu ve koşulsuz uyarılar arasında kısa bir zaman aralığı bulunduğu durumlarda (iz koşullanması), öğrenmenin gerçekleşmesi için intakt bir hipokampus gereklidir (85). Hipokampus, koşullanma içeriğinden bağımsız biçimde, hem amigdala devrelerince kodlanan afektif iz koşullanmaları hem de intakt bir serebellum gerektiren göz kırpmaya koşullanması gibi tepkisel iz koşullanmaları için gereklidir. Yakın zamanda, hipokampuste yer belirleme hücreleri gibi, temporal düzlemde belirli bir noktayı kodlayan zaman hücreleri (time cells) de keşfedilmiştir (22-24).

Hipokampusun hem deklaratif bellek oluşturma üssü hem de bir zamansal ve mekansal kodlama merkezi olması ilginçtir; çünkü episodik bellek de dahil her türlü deklaratif bellek, uzaysal-zamansal öğelerden bağımsız, verbalize edilebilen bir semantik temele dayanır. Hipokampus dilin evriminden önce, verbal ve buna bağlı olarak gelişen semantik bilgi kullanımının görece sınırlı olduğu dönemde, hayvanın hayatta kalmasında kritik bir rolü olan navigasyon işlevini gerçekleştirmekteydi. Allosentrik navigasyon, çeşitli çevresel işaretlerin ve bu işaretlerin birbirleriyle olan uzaysal ilişkilerinin kodlanmasına dayanır. Hipokampus, farklı çevresel ipuçlarının bir araya getirildiği ve birbirleriyle olan ilişkilerinin anlamlandırıldığı, yani bir harita üzerine işlendiği bölgedir. Hipokampusun daha sonra, sahip olduğu bu nöronal altyapıyı ilgili semantik girdileri birleştirmek için de kullandığı anlaşılmaktadır. Bu bakımdan hipokampus, bellek oluşturma sürecinde ilgili nöronal enformasyonu birleştiren ve ortaya anlamlı bütünler çıkaran bir "haritalama merkezi"dir. Bu nöronal enformasyon mekansal, zamansal veya semantik içerikli olabilir; veya bunların bileşimlerinden oluşabilir. Bunun en güzel örneği anılarımızı oluşturan episodik bellektir. Bu bellek türü, birbiriyle ilgili mekansal, zamansal ve semantik bilgilerin bir bütün içinde ifade edilebilmesinden oluşur ve intakt bir hipokampus gerektirir (8,9)

Buna karşın, H.M.'de ve benzer olgularda da görüldüğü gibi, hipokampusun bir arama motorunu andıran ve bellek edinim ve konsolidasyon süreçleri için gerekli olan nöronal altyapısının, bellek geri çağırımında bir işlevi yoktur. Hipokampus, çeşitli semantik ve uzaysal-zamansal enformasyonu yosunsu lif sinapslerinden itibaren birleştirerek bütünsel bir yapıya dönüştürür; fakat ortaya çıkan semantik/uzaysal-zamansal haritalar bu bölgede saklanmaz.

Bu arkiokortikal, yani evrimsel olarak eski haritalama merkezinin nöronal altyapısının temeli CA3 bölgesinin rekürren bağlantılarıdır. Nöroplastisite literatüründe en iyi karakterize edilmiş sinaptik plastisite türü olan hipokampal NMDA reseptörü (NMDAR)-bağımlı uzun süreli potensiyasyon (long-term potentiation, LTP), CA3 ve CA1 piramidal nöronları arasında oluşmaktadır. Trisinaptik devrenin son basamağını

oluşturan (Schaffer kollateral lifleri) bu sinaptik bağlantılar, CA3 rekürren ağının efferentleridir. Bu efferentlerin CA1 nöronlarıyla kurdukları sinapslarda gözlenen NMDAR-bağımlı LTP, hem mekansal navigasyon (86) hem de hipokampal yer belirleme hücrelerinin oluşması için gereklidir (87).

Hipokampusun, haritalama yetisinin altında yatan nöronal ağ altyapısını hem semantik hem de uzaysal-zamansal enformasyon için kullanması nörolojide sıkça gözlemlenen bir olgudur. Çeşitli demans, iskemik-hipoksik ensefalopati ve limbik ensefalit gibi hipokampusu (doğrudan veya ikincil olarak) etkileyen olgularda, yaygın olarak amnezi ve uzaysal disoryantasyon komorbiditesi vardır.

Entorhinal Korteks

Hipokampusu hedefleyen afferent aksonların büyük bir bölümü, trisnaptik devrenin ilk sinapsını oluşturan perforan yolağın parçasıdır. Bu yolak, entorhinal korteksin II. tabakasında bulunan küçük piramidal ve yıldızlı (stellate) hücrelerin aksonlarından oluşur. Dentat girustaki ana tip hücre olan granül hücrelerine sinaps kuran bu entorhinal aksonların bir bölümü, dentat girus nöronlarını en passant biçimde innerve ederek CA3 bölgesine ulaşır. Buna paralel olarak, yukarıda açıklandığı üzere, entorhinal korteks tabaka III nöronları ise doğrudan CA1 ve subikulumu innerve eder. Sonuç olarak hipokampus, kortikal afferentlerinin büyük çoğunluğunu entorhinal korteksten alır. Bu nedenle, hipokampusta tek hücre ve lokal alan potansiyeli kayıtlarında gözlemlenen elektrofizyolojik paternlerin (veya vb.) entorhinal kortekste de bulunacağı hipotez edilmiştir.

Bu doğrultuda icra edilen *in vivo* çalışmalar, araştırmacı davranışlar sırasında ortaya çıkan entorhinal teta osilasyonunun hipokampal teta ritimleri ile korele olduğunu göstermiştir (12). Benzer biçimde, intrakraniyal EEG kayıtlarında entorhinal ve hipokampal irregüler aktivite de birbirini takip eder. Entorhinal korteks ve hipokampusun elektrofizyolojik benzerliği tek hücre kayıtlarında da görülmüştür. Hipokampal yer belirleme hücreleri veya zaman hücreleri gibi, entorhinal kortekste de uzaysal-zamansal kodlama yapan çeşitli hücre grupları keşfedilmiştir.

Entorhinal korteksin en yaygın yer belirleme hücreleri olan ızgara hücreleri, sınırları belirli bir alan içinde birden fazla noktada etkinleşir. Bu noktalar doğru çizgilerle birleştirildiğinde ortaya, üçgen şeklinde boşluklardan oluşan, hegzagonal bir ızgara şekli çıkmaktadır (18). Tıpkı hipokampal yer belirleme hücreleri gibi, entorhinal ızgara hücrelerinin belirli bir alan üzerinde etkinleştikleri noktalar dışsal referanslara göre değişir. Deney hayvanının içinde bulunduğu alanın sınırları değişince, ızgara hücreleri yeni sınırlara göre tekrar haritalanır. Bir diğer ifadeyle, her ızgara hücresinin X ve Y koordinatları belirli bir yönde, benzer oranda değişir/kayar (18).

Entorhinal kortekste, bir başka yer belirleme hücresi ise temel olarak çevresel sınırlar ile ilişkilidir. Seçici bir biçimde hayvanın

bulunduğu alanın periferisinde, belirli bir düzlem boyunca etkinleşen bu hücreler, sınır hücreleri (boundary cells) olarak isimlendirilmiştir (88). Sınır hücreleri, ızgara hücrelerinden farklı olarak, birkaç farklı noktada değil, tek bir sınır boyunca etkinleşir. Bu bakımdan hipokampal yer belirleme hücrelerinin, sınır boyunca daha geniş bir alanda etkinleşen türevleri olarak görülebilirler. Aynı hücreler, hipokampusun yoğun biçimde innerve ettiği subikulum ve presubikulumda da bulunmuştur.

Entorhinal ve subikular korteksin bir başka ortak fonksiyonel hücresi ise kafa yönü hücreleridir (head direction cells). Belirli dorsal talamik çekirdekler ve retrosplenial kortekste de keşfedilen bu hücreler, deney hayvanı kafasını belirli bir yöne çevirince, yani hayvanın perspektifi değişince etkinleşir (89). Kafa yönü hücreleri, hayvanın hareketinden veya gövdesinin yönünden bağımsız olarak sadece kafanın yatay düzlemdeki (azimut) hareketini temel alır. Görüldüğü gibi entorhinal kortekste sadece yer hücreleri değil, yön hücreleri de mevcuttur. Yer ve yön kodlayan bu fonksiyonel hücre tiplerinin en önemli ortak noktası ise allosentrik olmalarıdır. Tıpkı ızgara ve sınır hücreleri gibi, kafa yönü hücreleri de çevresel geometriyi (çevredeki ipuçlarını) temel alır (89). Bu bakımdan hem yer hem de yön hücrelerinin temel belirleyeni dış dünyadır.

Deney hayvanı hareketsiz biçimde belirli bir yöne bakarken, çevredeki ipuçları ve alanın sınırlarına göre şekillenen tüm mevcut yer ve yön hücre tiplerinin etkinlik alanları sabittir. Hayvan hareket etmeye başladığında ise, yeni yer/yön hücreleri etkinleşir. Doğal olarak, belirli yer/yön hücrelerinin sessizleşmesi ve yeni hücrelerin etkinleşmesi hayvanın hareket hızıyla doğru orantılıdır. Entorhinal kortekste hayvanın hareket hızını kodlayan, yani hayvan hızlandıkça aksiyon potansiyeli sayısını arttıran, hız hücreleri (speed cells) keşfedilmiştir (90). Entorhinal hız hücreleri, sadece X ve Y düzleminde hayvanın hareketi ile ilişkili değildir; hayvanın hareket hızı belirli bir zaman aralığında ne kadar mesafe kat edeceğini belirlediğinden, dolaylı olarak zamansal bir kodlamanın da parçasıdır.

Yukarıda açıklanan tüm hücre tipleri, *in vivo* elektrofizyolojik/fonksiyonel sınıflandırmaları ifade etmektedir. Buna karşın nörobilim literatüründe "hücre tipi", esas olarak bir nöronun kimyasal profili (hangi nörotransmitter ve molekülleri içerdiği) ile sinaptik girdi ve çıktılarını belirleyen morfolojik yapısını temel alarak belirlenir (ör: Piramidal hücre veya parvalbumin-immünopozitif basket hücresi) (45,46,57,59,91). Yukarıda özetlenen haritalama hücrelerinin GABAerjik ara nöronlardan ziyade ana tip nöronlar oldukları düşünülmektedir. Hangi ana tip entorhinal nöronların, hangi elektrofizyolojik/fonksiyonel hücre tiplerini oluşturduğu konusunda ise uzlaşma yoktur; fakat birçok bulgu entorhinal nöronlar arasında bir iş bölümü olduğunu göstermektedir. Örneğin, ızgara hücrelerinin tabaka II kalbindin-immünopozitif piramidal hücrelerden, sınır

hücrelerinin ise tabaka II yıldızlı hücrelerinden oluştuğu öne sürülmüştür (92).

Sonuç olarak, bahsedilen yer/yön hücrelerinin önemli bir bölümü, belki de tamamı, perforan yolak üzerinden hipokampal ana tip nöronları/yer belirleme hücrelerini doğrudan innerve eder. Benzer biçimde, entorhinal hız hücrelerinin de (belki de hipokampal zaman hücrelerini hedefleyen) projeksiyon hücreleri olmaları muhtemeldir. Kortiko-hipokampal yolak üzerinde entorhinal kortekste ortaya çıkmaya başlayan tüm bu fonksiyonel hücre tipleri, dış dünyanın bütünsel bir haritasını çıkarmak için birbirlerini tamamlayıcı biçimde çalışır ve oluşturdukları nöronal veriyi, haritalama işleminin tamamlanması ve bellek olarak kodlanması üzere hipokampuse iletirler.

Perirhinal ve Parahipokampal Korteks

Hipokampus ve entorhinal korteksin aksine, perirhinal ve parahipokampal kortekste yer belirleme hücreleri gibi, doğrudan dış dünyayı kodladığı anlaşılan nöronlar keşfedilmemiştir. Perirhinal ve parahipokampal korteks sinaptik bağlantı açısından, çevresel uyarılara anlık tepki veren birincil kortikal bölgeler ile çeşitli yer ve yön belirleme hücreleri barındıran MTL bölgeleri arasında kalır. Perirhinal ve parahipokampal korteks nöronları, herhangi bir dış uyarana korelasyon göstermedikleri gibi, çok çeşitli sinaptik girdilerle oluşan, yer/yön hücrelerine homotetik aksiyon potansiyeli paternleri de oluşturmaz. Bu bakımdan perirhinal ve parahipokampal korteks, kendilerine monosinaptik afferent sağlayan asosiyasyon korteksleri ile birlikte, kortiko-hipokampal yolağın elektrofizyolojik bakımdan en zor anlaşılan kısmını oluşturur.

İlaveten, bu iki kortikal bölgeden alınan *in vivo* lokal alan potansiyeli kayıtları oldukça sessizdir. Deney hayvanları eksploratori davranışlar sergilerken ortaya çıkan lokal perirhinal/parahipokampal teta osilasyonları, hipokampal ve entorhinal tetaya oranla (zaman-frekans analizi bakımından) oldukça güçsüzdür (93). Tek hücre kayıtları da bu bulguları doğrulamış ve çoğu perirhinal/parahipokampal nöronun eşik altı teta dalgalanması gösterdiği anlaşılmıştır. Bu elektrofizyolojik sessizliğin önemli bir nedeni, perirhinal/parahipokampal korteksi hedefleyen neokortikal efferentler GABAerjik aranöronlar tarafından oldukça güçlü bir lokal ketlemeye (inhibisyona) maruz bırakılmasıdır (29,30). Bahsedilen kortikal bölgelerin hipokampuse ulaşan temel sinaptik güzergahın tam ortasında kaldığı düşünüldüğünde, bu güçlü lokal ketleme anlam kazanmaktadır. Perirhinal/parahipokampal korteksin, hipokampuse aktarılabilecek sinaptik girdileri seçen ve dolayısıyla uzun süreli bellek olarak konsolide edilecek bilgileri belirleyen, kritik bir filtreleme merkezi olduğu anlaşılmaktadır (29,30,93,94).

Elektrofizyolojik bakımdan oldukça sessiz olan bu filtreleme merkezi, çok temel iki deklaratif bellek türünün altında yatar. Kemirgenlerde ve primatlarda icra edilen lezyon çalışmaları,

intakt bir perirhinal korteksin hem görsel "tanıma belleği", hem de "birleştirme belleği" için gerekli olduğunu göstermiştir. Tanıma belleği, günlük dilde kullanıldığı biçimde, daha önce karşılaşılmış "basit" bir nesnenin hatırlanmasını ifade eder. Birleştirme belleği ise, eşzamanlı sunulan iki veya daha fazla "basit" nesnenin birlikte algılanmasını [(bir nesne algılandığında, eş(ler)inin de beklenmesini)] ifade eder. Bu iki bellek türü hipokampus ve entorhinal kortekse ihtiyaç duymaz ve perirhinal/postrhinal korteks tarafından kodlanır (95,96). Buradaki kritik öge, nesnelerin "basit" olmalarıdır. Nesnelere kompleks hale geldikçe, bellek edinim ve konsolidasyon süreçleri, perirhinal/postrhinal kortekse ilaveten intakt bir hipokampus gerektirmeye başlar.

Bir nesnenin ne kadar basit ne kadar kompleks olduğu oldukça karmaşık bir konudur. Temel olarak, bir nesne rengi ve geometrik özellikleri itibarıyla arka plandan ve çevresindeki diğer nesnelere göre kolay biçimde ayırt edilebildiği oranda basittir. Bu geometrik tanım algı sürecinin psikolojik boyutunu açıklamaya yetmez. Görsel algı çalışmaları, belirli nesnelerin kişinin önceki deneyim ve bilgileri ışığında bütünsel (Gestalt) biçimde algılandığını göstermiştir. Sonuçta, görece basit nesnelere kullanılan deneylerde, tanıma belleği ve birleştirme belleği entorhinal kortekse aktarılmadan, perirhinal/postrhinal nöronal ağ içinde oluşur ve konsolide edilir (95,96).

Perirhinal/postrhinal korteksten alınan *in vivo* tek hücre kayıtları, tanıma belleği ile birleştirme belleğinin birbirine zıt iki sinaptik plastisite türü ile kodlandığı fikrini ortaya çıkarmıştır. Tanıma belleği testlerinde öğrenme gerçekleşirken, perirhinal korteksin piramidal hücreleri ile afferent neokortikal nöronlar arasındaki sinapslarda uzun süreli depresyon (LTD) gözlenir (97). Buna karşın birleştirme belleği testlerinde (ki bu testlerin tek farkı bir tane nesne yerine iki nesnenin aynı anda sunulmasıdır) aynı neokortikal-perirhinal sinapslarda LTP ortaya çıkar (95,96). Aynı kortikal bölgenin, hatta teorik olarak aynı sinapsların iki karşıt plastisite mekanizmasını kullanarak iki farklı bellek türünü oluşturması son derece ilginçtir. Bahsedilen sinapslarda hangi uzun süreli plastisite türünün ortaya çıkacağını ve dolayısıyla hangi bellek türünün kodlanacağını, neokortikal girdiler arasındaki senkronizasyon belirler (29).

Elektrofizyolojik çalışmalarda, görece kısıtlı bir neokortikal bölge elektrik stimülasyonunun, akım miktarı ve frekans özelliklerinin bağımsız olarak, perirhinal LTD'ye yol açma olasılığı yüksektir (29). Temel tanıma belleğinde de, tek bir nesne olarak algılanan uyarı(lar)ın görece kısıtlı bir neokortikal yolak üzerinden perirhinal ağa iletildiği düşünülmektedir. Birden fazla neokortikal efferentin eş zamanlı/konkürant olarak perirhinal kortekse ulaşması ise, perirhinal korteksin intrinsik Hebb devresini harekete geçirir. Perirhinal korteksin rostra-kaudal düzlemi boyunca yol alan intrinsik glutamaterjik aksonlar, yukarıda ifade edilen lokal ketlemeyi baskılayan bir Hebb devresi oluşturur (98). Böylece, aynı neokortikal bölgelerden gelecek bir

sonraki sinaptik girdinin LTP'ye yol açma olasılığı güçlenir (29,30). Bu koşulda, her bir neokortikal stimülasyon kendi başlarına çok güçsüz olsa bile eş zamanlı ortaya çıkmaları, perirhinal korteksin intrinsik Hebb sistemini etkinleştirerek LTP şartlarını hazırlamak için yeterlidir. Bu *in vitro* bulgular, perirhinal LTP'nin birleştirme belleğinin altında yattığını gösteren *in vivo* çalışmalar ile beraber değerlendirilmiştir. Buna göre, birleştirme belleği oluşumunda farklı nesnelere temsil eden nöronal girdilerin, farklı neokortikal bölgelerden/hücre gruplarından, perirhinal kortekse eş zamanlı olarak aktarıldığı düşünülmektedir.

Görüldüğü üzere, perirhinal korteksin, neokortikal afferentlerin LTD'ye mi, LTP'ye mi yol açacağı ve dolayısıyla algılanan çevresel uyarıların tanıma belleğine mi, birleştirme belleğine mi aktarılacağını belirleyen, kendine özgü bir nöronal altyapısı vardır. Bu intrinsik mekanizma sayesinde basit bellek türleri olarak kodlanan bilgiler, episodik bellek gibi daha karmaşık bellek türlerine entegre edilmek üzere entorhinal korteks üzerinden hipokampuse aktarılır. Kodlanmayan, teorik olarak ilgisiz/önemsiz enformasyon ise filtrelenerek kortiko-hipokampal devreden soyutlanıp olur.

Perirhinal/postrhinal korteks özelinde açıklanan bu filtreleme süreci de entorhinal korteks-hipokampus-subikular korteks hattında gözlemlenen yer/yön kodlamaları gibi gradient bir şekilde gerçekleşir. Bu bakımdan en önemli diğer temporal kortikal bölge, sitoarkitektonik çalışmalarda BA 20 ve BA 21 veya TE (anterior kısmı) ve TEO (posterior kısmı) bölgeleri olarak ayrılmış, IT girustur (31). Ventral yolağın temel çıktı merkezini oluşturan IT girus, perirhinal/parahipokampal korteksi yoğun biçimde innerve eder (99). Primatlarda tek hücrelerden alınan *in vivo* elektrofizyolojik kayıtlar, IT girusun hangi çevresel uyarı bilgisinin kortiko-hipokampal bellek yolağı boyunca ilerleyeceğine karar veren bir filtreleme merkezi olduğunu göstermiştir (100). Bu bulgular perirhinal/parahipokampal korteks ile IT girusun, hem tanıma belleğinin oluşumunda hem de nöronal filtreleme yetisi ile tanımlan(a)mayan uyarıların ayıklanması işlevi bakımından, birbirlerinin fonksiyonel uzantıları olduğunu göstermektedir.

Sonuç

Temel tanıma ve birleştirme belleğinin perirhinal/postrhinal kortekste kodlanması, deklaratif bellek süreçlerinin kortiko-hipokampal yolak üzerinde gradient bir biçimde oluştuğu fikrini desteklemektedir. Asosiyasyon kortekslerinde birleştirilen çeşitli çevresel uyarılar, perirhinal/postrhinal korteksten itibaren görece basit nesne kodlamalarında kullanılır. Bu nöronal enformasyon/bilgiler, sinaptik olarak iç bölgelere aktarıldıkça karmaşıklaşır. Geometrik olarak daha kompleks hale gelen, görece fazla sayıda uzaysal ve zamansal öğeler barındıran enformasyon, intakt bir hipokampuse ihtiyaç duyar. Episodik bellek gibi, çok

çeşitli semantik, uzaysal ve zamansal öğeleri içeren kompleks bileşenler ancak CA3 bölgesinin rekürren bağlantıları ve CA1 efferentleri ile uzun süreli bellek olarak konsolide edilir.

Birincil kortikal bölge çalışmaları nörobilim tarihinde önemli yer tutmakta ve halen bir çok duyu sisteminin birincil kortikal bölgeleri yoğun olarak çalışılmaktadır. Benzer biçimde, hipokampus ve hipokampuse tek sinaps mesafede bulunan entorhinal korteks, hem tarihsel olarak hem de günümüz nörobiliminin oldukça popüler çalışma alanlarıdır. Buna en güzel örnek, 2014 yılı Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nün hipokampus ve entorhinal kortekste yer belirleme hücrelerinin keşfine verilmesidir. Kortiko-hipokampal devre içinde ikincil kortikal bölgeler ile entorhinal korteks arasında kalan bölgeler ise yeterince araştırılmamıştır. Bunun önemli bir nedeni, bu bölgelerde doğrudan dış uyarılara tepki veren veya (yer belirleme hücreleri gibi) dış dünyayı kodladığı gözlemlenen hücre tiplerinin -belki de henüz- keşfedilmemiş olmasıdır. Bu nedenle, asosiyasyon kortekslerini ve perirhinal/postrhinal korteksi elektrofizyolojik bakımdan çalışmak görece daha az ilgi çekici ve zor olmuştur. Buna rağmen, yukarıda değinilen araştırmalar IT girus ve perirhinal/postrhinal korteksin, hipokampuse aktarılabilecek nöronal enformasyonu seçerken/filtrelerken, basit bellek türlerini de kodladıklarını göstermiştir.

Kortiko-hipokampal devre üzerindeki güncel çalışmaları şekillendiren bir diğer önemli etken ise, nörobilimde "paradigma değişikliği" olarak tanımlanabilecek boyuttaki gelişmelerdir. Günümüz nörobilimi, optogenetik ve kemogenetik gibi hücre (alt) tipi ve nöronal devre seçiciliği olan yeni tekniklerle önemli bir değişimden geçmektedir. Görece yeni geliştirilen ve gün geçtikçe yaygınlaşan bu teknikler, daha önce beyin bölgesi düzeyinde çalışılmış fonksiyonları, belirgin nöronal devrelerle ilişkilendirmeye olanak sağlamaktadır. Böylece, nöronal devreleri inceleyen "sistem nörobilimi" temel bir alt alana dönüşmüştür.

Yukarıda açıklanan bilimsel bulgular, bahsedilen teknik ve teorik gelişmelerle bütünsel olarak ele alındığında, MTL'yi beyinin deklaratif bellek sistemi olarak belirten klasik nöroanatomik yaklaşım yetersiz kalmakta; deklaratif bellek oluşumunun kortiko-hipokampal devre boyunca çeşitli filtrelerden geçerek gradient bir biçimde oluştuğu fikri öne çıkmaktadır. Ayrıca unutulmamalıdır ki bu devrenin bileşenleri, bellek süreçlerinden ziyade mekansal navigasyon için evrilmiştir. Bunun sonucunda ortaya hem semantik hem de uzaysal-zamansal öğeler için kullanılan, geniş çaplı bir mekansal ve belleksel (mnemonic) navigasyon mekanizması çıkmış; böylece kortiko-hipokampal devre beyinin haritalama ve deklaratif bellek merkezine dönüşmüştür.

Finansal Destek: Güneş Ünal TÜBİTAK 2232 Yurda Dönüş Burs Programı tarafından desteklenmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

1. Sherman MS, Guillery RW. Exploring the thalamus and its role in cortical function. Cambridge; London: The MIT Press; 2006.
2. Johnson DM, Illig KR, Behan M, et al. New features of connectivity in piriform cortex visualized by intracellular injection of pyramidal cells suggest that "primary" olfactory cortex functions like "association" cortex in other sensory systems. *J Neurosci*. 2000;20:6974-6982.
3. Nieuwenhuys R. The insular cortex: a review. *Prog Brain Res*. 2012;195:123-63.
4. Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science*. 1991;253:1380-1386.
5. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20:11-21.
6. Corkin S. Lasting Consequences of Bilateral Medial Temporal Lobectomy: Clinical Course and Experimental Findings in H.M. *Semin Neurol*. 1984;4:249-259.
7. Schmolck H, Kensinger EA, Corkin S, et al. Semantic knowledge in patient H.M. and other patients with bilateral medial and lateral temporal lobe lesions. *Hippocampus*. 2002;12:520-533.
8. Eichenbaum H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci*. 2000;1:41-50.
9. Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:279-306.
10. Squire LR, Wixted JT, Clark RE. Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:872-883.
11. Pennartz CM, Uylings HB, Barnes CA, et al. Memory reactivation and consolidation during sleep: from cellular mechanisms to human performance. *Prog Brain Res*. 2002;138:143-166.
12. Buzsáki G. Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. *Neuroscience*. 1989;31:551-570.
13. Amaral D, Lavenex P, Chapter 3. Hippocampal neuroanatomy. In: Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J, editors. *The Hippocampus Book*. New York: Oxford University Press; 2006.
14. Eichenbaum H, Schoenbaum G, Young B, et al. Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:13500-13507.
15. Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory: A proposed system and its control processes. *The psychology of learning and motivation: II*. Oxford, England: Academic Press; 1968.
16. O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*. 1971;34:171-175.
17. Taube JS, Muller RU, Ranck JB, Jr. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J Neurosci*. 1990;10:420-435.
18. Hafting T, Fyhn M, Molden S, et al. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*. 2005;436:801-806.
19. Fyhn M, Molden S, Witter MP, et al. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science*. 2004;305:1258-1264.
20. Salz DM, Tiganj Z, Khasnabish S, et al. Time Cells in Hippocampal Area CA3. *J Neurosci*. 2016;36:7476-7484.
21. Howard MW, MacDonald CJ, Tiganj Z, et al. A unified mathematical framework for coding time, space, and sequences in the hippocampal region. *J Neurosci*. 2014 Mar 26;34:4692-4707.
22. Eichenbaum H. Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:732-744.
23. Eichenbaum H. On the Integration of Space, Time, and Memory. *Neuron*. 2017;95(5):1007-1018.
24. Dragoi G, Buzsáki G. Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies. *Neuron*. 2017;95:1007-1018.
25. Kreiman G, Fried I, Koch C. Single-neuron correlates of subjective vision in the human medial temporal lobe. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:8378-8383.
26. Logothetis NK, Pauls J. Psychophysical and physiological evidence for viewer-centered object representations in the primate. *Cereb Cortex*. 1995;5:270-288.
27. Llinás R. *I of the Vortex: From Neurons to Self* 2002.
28. Konorski J. *Integrative Activity of the Brain: An Interdisciplinary Approach*: University of Chicago Press; 1967.
29. Ünal G, Apergis-Schoute J, Paré D. Associative properties of the perirhinal network. *Cereb Cortex*. 2012;22:1318-1332.
30. Ünal G, Pare JF, Smith Y, et al. Differential connectivity of short- vs. long-range extrinsic and intrinsic cortical inputs to perirhinal neurons. *J Comp Neurol*. 2013;521:2538-2550.
31. Von Bonin G, Bailey P. *The neocortex of Macaca mulatta*. (Illinois Monogr. med. Sci., 5, No.4). Champaign, IL, US: University of Illinois Press; p. 1947-1163.
32. Deacon TW, Eichenbaum H, Rosenberg P, et al. Afferent connections of the perirhinal cortex in the rat. *J Comp Neurol*. 1983;220:168-190.
33. Burwell RD, Witter MP, Amaral DG. Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus*. 1995;5:390-408.
34. Burwell RD. Borders and cytoarchitecture of the perirhinal and postrhinal cortices in the rat. *J Comp Neurol*. 2001;437:17-41.
35. Burwell RD, Amaral DG. Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: interconnectivity and connections with the entorhinal cortex. *J Comp Neurol*. 1998;391:293-321.
36. Thangavel R, Van Hoesen GW, Zaheer A. Posterior parahippocampal gyrus pathology in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2008;154:667-676.
37. Witter MP, Van Hoesen GW, Amaral DG. Topographical organization of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey. *J Neurosci*. 1989;9:216-228.
38. Suzuki WA, Amaral DG. Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J Comp Neurol*. 1987;264:326-355.
39. Amaral DG, Insausti R, Cowan WM. The entorhinal cortex of the monkey: I. Cytoarchitectonic organization. *J Comp Neurol*. 1987;264:326-355.
40. Krimer LS, Hyde TM, Herman MM, et al. The entorhinal cortex: an examination of cyto- and myeloarchitectonic organization in humans. *Cereb Cortex*. 1997;7:722-731.
41. Reagh ZM, Yassa MA. Object and spatial mnemonic interference differentially engage lateral and medial entorhinal cortex in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E4264-4273.
42. Schultz H, Sommer T, Peters J. The Role of the Human Entorhinal Cortex in a Representational Account of Memory. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:628.
43. Maass A, Berron D, Libby LA, et al. Functional subregions of the human entorhinal cortex. *Elife*. 2015;4.
44. Somogyi P. Hippocampus-intrinsic organization. In: Shepherd GM, Grillner S, editors. *Handbook of Brain Microcircuits*. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 148-164.
45. Klausberger T, Somogyi P. Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science*. 2008;321:53-57.
46. Ünal G, Crump MG, Viney TJ, et al. Spatio-temporal specialization of GABAergic septo-hippocampal neurons for rhythmic network activity. *Brain Struct Funct*. 2018;223:2409-2432.
47. Strange BA, Witter MP, Lein ES, et al. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:655-669.
48. Burwell RD, Amaral DG. Cortical afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *J Comp Neurol*. 1998;398:179-205.
49. Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci*. 1992;15:20-25.
50. Lavenex P, Suzuki WA, Amaral DG. Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: Intrinsic projections and interconnections. *J Comp Neurol*. 2004;472:371-394.

51. Aggleton JP, Christiansen K. Chapter 4-The subiculum: the heart of the extended hippocampal system. In: O'Mara S, Tsanov M, editors. *Progress in brain research*. 219: Elsevier; 2015. p. 65-82.
52. Mohedano-Moriano A, Pro-Sistiaga P, Arroyo-Jimenez MM, et al. Topographical and laminar distribution of cortical input to the monkey entorhinal cortex. *J Anat*. 2007;211:250-260.
53. Rolls ET. Memory systems in the brain. *Annu Rev Psychol*. 2000;51:599-630.
54. Rolls E. The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front Syst Neurosci*. 2013;7:74.
55. O'Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol*. 1976;51:78-109.
56. Yartsev MM, Ulanovsky N. Representation of Three-Dimensional Space in the Hippocampus of Flying Bats. *Science*. 2013;340:367-372.
57. Viney TJ, Salib M, Joshi A, et al. Shared rhythmic subcortical GABAergic input to the entorhinal cortex and presubiculum. *Elife*. 2018;7. pii: e34395.
58. Buzsáki G, Leung LW, Vanderwolf CH. Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res*. 1983;287:139-171.
59. Unal G, Joshi A, Viney TJ, et al. Synaptic Targets of Medial Septal Projections in the Hippocampus and Extrahippocampal Cortices of the Mouse. *J Neurosci*. 2015;35:15812-15826.
60. Colgin LL. Rhythms of the hippocampal network. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17:239-249.
61. Vanderwolf CH. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1969;26:407-418.
62. Ekstrom AD, Caplan JB, Ho E, et al. Human hippocampal theta activity during virtual navigation. *Hippocampus*. 2005;15:881-889.
63. Zhang H, Jacobs J. Traveling Theta Waves in the Human Hippocampus. *J Neurosci*. 2015;35:12477-12487.
64. Nakashiba T, Buhl DL, McHugh TJ, et al. Hippocampal CA3 output is crucial for ripple-associated reactivation and consolidation of memory. *Neuron*. 2009;62:781-787.
65. Buzsáki G. Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res*. 1986;398:242-252.
66. Buzsáki G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus*. 2015;25:1073-10188.
67. Battaglia FP, Sutherland GR, McNaughton BL. Hippocampal sharp wave bursts coincide with neocortical "up-state" transitions. *Learn Mem*. 2004;11:697-704.
68. Girardeau G, Benchenane K, Wiener SI, et al. Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat Neurosci*. 2009;12:1222-1223.
69. Roux L, Hu B, Eichler R, et al. Sharp wave ripples during learning stabilize the hippocampal spatial map. *Nat Neurosci*. 2017;20:845-853.
70. Kovács KA, O'Neill J, Schoenberger P, et al. Optogenetically Blocking Sharp Wave Ripple Events in Sleep Does Not Interfere with the Formation of Stable Spatial Representation in the CA1 Area of the Hippocampus. *PLoS One*. 2016;11:e0164675.
71. Booth CA, Witton J, Nowacki J, et al. Altered Intrinsic Pyramidal Neuron Properties and Pathway-Specific Synaptic Dysfunction Underlie Aberrant Hippocampal Network Function in a Mouse Model of Tauopathy. *J Neurosci*. 2016;36:350-363.
72. Witton J, Staniaszek LE, Bartsch U, et al. Disrupted hippocampal sharp-wave ripple-associated spike dynamics in a transgenic mouse model of dementia. *J Physiol*. 2016;594:4615-4630.
73. Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C. The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:407-420.
74. Karlocai MR, Kohus Z, Kali S, et al. Physiological sharp wave-ripples and interictal events in vitro: what's the difference? *Brain*. 2014;137:463-485.
75. Gulyas AI, Freund TT. Generation of physiological and pathological high frequency oscillations: the role of perisomatic inhibition in sharp-wave ripple and interictal spike generation. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;31:26-32.
76. Köhling R, Staley K. Network mechanisms for fast ripple activity in epileptic tissue. *Epilepsy Res*. 2011;97:318-323.
77. Zijlmans M, Jiruska P, Zelmann R et al. High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *High-Frequency Oscillations as a New Biomarker in Epilepsy*. *Ann Neurol*. 2012;71:169-178.
78. Detolledo-Morrell L, Sullivan MP, Morrell F, et al. Alzheimer's disease: in vivo detection of differential vulnerability of brain regions. *Neurobiol Aging*. 1997;18:463-468.
79. Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001;22:747-754.
80. de Toledo-Morrell L, Goncharova I, Dickerson B, et al. From healthy aging to early Alzheimer's disease: in vivo detection of entorhinal cortex atrophy. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;911:240-253.
81. deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, et al. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging*. 2004;25:1197-1203.
82. Gillespie AK, Jones EA, Huang Y. Approaching Alzheimer's disease from a network level. *Oncotarget*. 2017;8:9003-9004.
83. Baddeley AD, Hitch G. Working Memory. In: Bower GH, editor. *Psychology of Learning and Motivation*. 8: Academic Press; 1974. p. 47-89.
84. Miller EK, Cohen J. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:167-202.
85. Bangasser DA, Waxler DE, Santollo J, et al. Trace conditioning and the hippocampus: the importance of contiguity. *J Neurosci*. 2006;26:8702-8706.
86. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, et al. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*. 1986 Feb 27;319:774-776.
87. McHugh TJ, Blum KI, Tsien JZ, et al. Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice. *Cell*. 1996;87:1339-1349.
88. Solstad T, Boccara CN, Kropff E, et al. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science*. 2008;322:1865-1868.
89. Giocomo LM, Stensola T, Bonnevie T, et al. Topography of head direction cells in medial entorhinal cortex. *Curr Biol*. 2014;24:252-262.
90. Kropff E, Carmichael JE, Moser M-B, Moser EI. Speed cells in the medial entorhinal cortex. *Nature*. 2015;523:419-424.
91. Unal G, Paré JF, Smith Y, et al. Cortical inputs innervate calbindin-immunoreactive interneurons of the rat basolateral amygdaloid complex. *J Comp Neurol*. 2014;522:1915-1928.
92. Tang Q, Burgalossi A, Ebbesen CL, et al. Pyramidal and stellate cell specificity of grid and border representations in layer 2 of medial entorhinal cortex. *Neuron*. 2014;84:1191-1197.
93. Fernández G, Tendolkar I. The rhinal cortex: 'gatekeeper' of the declarative memory system. *Trends Cogn Sci*. 2006;10:358-362.
94. Fell J, Klaver P, Lehnertz K, et al. Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat Neurosci*. 2001;4:1259-1264.
95. Brown MW, Aggleton JP. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:51-61.
96. Murray EA, Richmond BJ. Role of perirhinal cortex in object perception, memory, and associations. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11:188-193.
97. Griffiths S, Scott H, Glover C, et al. Expression of long-term depression underlies visual recognition memory. *Neuron*. 2008;58:186-194.
98. Samarth P, Ball JM, Unal G, et al. Mechanisms of memory storage in a model perirhinal network. *rain Struct Funct*. 2017;222:183-200.
99. Miyashita Y. Inferior temporal cortex: where visual perception meets memory. *Annu Rev Neurosci*. 1993;16:245-263.
100. Gross CG. Single neuron studies of inferior temporal cortex. *Neuropsychologia*. 2008;46:841-852.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.43153

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):24-28

Malign Plevral Mezotelyoma Yönetimi

Management of Malignant Pleural Mesothelioma

© Mustafa Gürbüz, © Güngör Utkan

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

Öz

Malign mezotelyoma (MM); plevra, periton, tunika vaginalis veya perikardın mezotelyal yüzeylerinden köken alan, kötü prognoza sahip, nadir bir malignitedir. Malign plevral mezotelyoma (MPM), MM'nin en sık görülen tipidir ve plevral yaprakların mezotelyal yüzeylerinden gelişir. Tanı genellikle ileri evrede konulabildiğinden tedavisi zor kanserlerdir. MPM'de ortalama sağkalım 6 ile 18 ay arasındadır. Bununla birlikte, lokalize hastalığı olanlarda multimodaliter tedavi ile uzun süreli sağkalım sağlanabileceğine dair veriler vardır. Bu derlemede MPM'de sağkalımı iyileştirmek için yapılan cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi çalışmalarının sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Malign Plevral Mezotelyoma, Tedavi, Kemoterapi, Hedefe Yönelik Tedavi, İmmünoterapi

Abstract

Malignant mesothelioma (MM) arises from mesothelial surfaces of the pleural cavity, peritoneal cavity, tunica vaginalis, or pericardium. MM is a rare and insidious neoplasm with a poor prognosis. Malignant pleural mesothelioma (MPM) is the most common type and typically arises from the mesothelial surfaces of the pleural cavity. MPM can be difficult to treat because most patients have advanced disease at presentation. The median survival of patients is between 6 and 18 months. However, carefully selected patients with localized disease who receive aggressive multimodality therapy have relatively prolonged survival. In this review, we aimed to evaluate the results of surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy studies to improve survival in MPM.

Key Words: Malignant Pleural Mesothelioma, Treatment, Chemotherapy, Targeted Therapy, Immunotherapy

Giriş

Malign Plevral Mezotelyomaya Genel Bakış

Malign mezotelyoma (MM); plevra, periton, tunika vaginalis veya perikardın mezotelyal yüzeylerinden köken alan, kötü prognoza sahip, nadir bir neoplazmdir. Malign plevral mezotelyoma (MPM), malign mezotelyomanın en sık görülen tipidir ve olguların yaklaşık %80'ini oluşturur. Tahmini olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 3300 yeni olgu görülmektedir (1).

Tanı genellikle ileri evrede konulabildiğinden tedavisi zor kanserlerdir. Tanı sonrası ortalama sağkalım yaklaşık olarak 1 yıl olup, 5 yıllık sağkalım %10'dur ve tedavi ile kür çok nadir

görölmektedir. Dünyada ortalama tanı yaşı 72 ve erkeklerde kadınlara göre 3,6 kat daha fazla görülür. Türkiye'de yapılmış bir çalışmada ortalama yaş erkeklerde 57,5, kadınlarda 54,0 ve tüm hastalarda 55,8 idi (2). Metintas ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada 600 MPM hastasının 333'ü (%55,5) erkek, 267'si (%44,5) kadındı ve olguların yaş ortalaması $61,1 \pm 11,7$ (26-90) yıl idi (3). Histolojik olarak baskın malign elemanın mikroskobik görünümüne göre; epitelioid, sarkomatoid ve bifazik olmak üzere üç tipi vardır (4). En sık görülen histolojik subtip epitelioid MPM'dir (4).

Risk Faktörleri

MPM risk faktörleri arasında asbest, erionit, radyasyon, viral onkogenler (ör. Simian virüs 40) ve genetik faktörler (ör. *BRCA1 Associated Protein 1* mutasyonu) yer almaktadır (5-8). Sigara

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: 28.12.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 16.04.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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

bir risk faktörü olmamakla birlikte, asbest maruziyeti ile oluşan riski arttırmaktadır. MPM'nin en önemli risk faktörü asbest maruziyetidir. Olgularının yaklaşık %70'i asbest maruziyeti ile ilişkilidir (9).

Asbest, bir grup hidratlı magnezyum silikat lifli minerallerin ticari adıdır. Asbest toprakta ve kayada uzun lifler halinde oluşur. Serpentine ve amfiboles olmak üzere iki ana tip vardır (10). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bütün asbest tiplerinin insanda kansere sebep olması noktasında, yeterince delil olduğunu kabullenmektedir (11). Türkiye'de Metintas ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada 379 köyde asbest maruziyetinin devam ettiği ve 2013'ten 2033'e kadar en aza 2511 yeni MM olgusu beklendiği belirtilmiştir (12).

Erionit, MPM'ye neden olduğu tespit edilen çevresel kaynaklı diğer lifsi bir mineral olup fibroz silikattır. Ürgüp civarındaki bazı yerleşim yerlerindeki kaya tabakalarında bulunan volkanik bir maddedir (13).

Klinik, Laboratuvar Bulguları ve Radyoloji

MPM'de en sık görülen semptomlar; göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük, ses kısıklığı, gece terlemesi, disfaji, halsizlik ve kilo kaybıdır. Kalınlaşan plevranın akciğeri çepeçevre sarmasına bağlı olarak, MPM'nin sonraki dönemlerinde hemitoraksta çökme, volüm azalması ve göğüs duvarı hareketlerinde azalma meydana gelir. Hareketleri azalmış, çökük göğüs görünümüne donmuş göğüs denilmektedir.

MPM tanısında plevral sıvının değerlendirilmesi çok önemlidir. Eksuda karakterinde plevral bir mayi vardır. Olguların hemen hemen yarısında hemorajik görünümde plevra sıvısı bulunmaktadır. Kimi hastada, hyaluronik asit içeriğinin yüksek olmasına bağlı olarak plevral sıvı oldukça kıvamlı ve az akışkan bulunabilir. Klinik olarak MPM'nin plevranın benign hastalıklarından, malign hastalıklardan, asbeste bağlı benign plörezisten ayırt edilmesi önemlidir. MPM tanısında kullanılabilen tümör belirteçleri arasında; hyaluronan, osteopontin, mezotelin yer almaktadır (14-16).

MPM tanısında konvansiyonel grafiler (Şekil 1), Toraks bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi (PET BT) kullanılabilir. Bayram ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada radyoloji raporunda asbest, plak, plevral kalsifikasyon, mezotelyoma yazan hastalarla kontrol grubu karşılaştırılmıştı. Asbeste maruz kalma oranı %55'e %9,8 idi ve kontrol grubunda istatistiksel olarak daha azdı ($p < 0,001$) (17).

Malign Plevral Mezotelyoma Tedavisi

MPM tedavisinde medikal onkoloji, göğüs cerrahisi, radyasyon onkolojisi, radyoloji ve göğüs hastalıklarından oluşan multidisipliner bir yaklaşım gerekir. MPM tedavisinde cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) ajanları kullanılabilir.

Cerrahi tedavide amaç tümörün gross sitoredüksiyonu ve makroskobik total rezeksiyonudur. Cerrahi olarak ekstraplevral pnömonektomi (EPP) veya plörektomi/dekortikasyon (P/D) ameliyatları yapılabilir. Cerrahi tedavi performansı iyi, medikal operable, evre I-III, iyi histolojik tip olan ve N2 hastalığı olmayan hastalara önerilmektedir.

RT multimodaliter tedavinin bir parçası olup tek başına RT önerilmemektedir. RT mezotelyomanın göğüs ağrısı, bronşiyal ve özefageal obstruksiyon, kemik ve beyin metastazına bağlı semptomların palyasyonunda etkindir. EPP sonrası RT lokal rekürrens oranlarını azaltabileceği gibi plevral müdahalelerde operasyon hattındaki rekürrenslere önleyebilir (18).

MPM Kemoterapi

1- Neoadjuvan KT

Neoadjuvan KT, MPM tedavisinde cerrahi öncesi uygulanabilen bir yöntemdir. Klinik evre I-III, epitelooid veya bifazik histoloji, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru 0-1, psikolojik ve medikal olarak trimodal tedavi planı için uygun hastalar neoadjuvan KT'ye adaydır. Neoadjuvan KT öncesi kontrastlı toraks abdominopelvik BT veya PET BT önerilmektedir. Neoadjuvan KT'nin 3-4 kür uygulanması sonrasında yanıt değerlendirme yapılması uygundur. KT'den 2-6 hafta sonra ameliyat yapılması önerilmektedir.

MPM'nin tüm histolojik tiplerinin ve evre T1-T3, N0-2 hastaların dahil edildiği bir çalışmada, hastalara neoadjuvan 3 kür sisplatin + gemitabin kemoterapisi sonrası EPP ve sonrasında RT uygulanmıştır. Hastaların %61'i EPP yapılabilmektedir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortanca genel sağkalım (GSK) 19,8 ay [%95 güven aralığı (GA)=14,6-24,5], EPP yapılanlarda ortanca GSK 23 ay (%95 GA=16,6-32,9) olarak bildirilmiştir (19).

Çok merkezli, bir çalışmada evre T1-3, N0-2 MPM hastalarına 4 kür sisplatin + pemetreksed sonrası EPP yapılmış olup sonrasında RT uygulanmıştır. Primer sonlanım noktası patolojik tam yanıt olarak belirlenmiştir. Radyolojik yanıt oranı %32,5 (%95 GA: 22,2-44,1), 3 (%5) hastada patolojik tam yanıt bildirilmiştir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortanca GSK 16,8 ay (%95 GA=13,6-23,2 ay), tedaviyi tamamlayanlarda ortanca GSK 29,1 ay bulunmuştur (20).

2- Adjuvan KT/RT

Adjuvan KT/RT katkısını gösteren faz 3 bir çalışma bulunmamaktadır. Adjuvan KT sayısı preoperatif dönemde KT almamış hastalarda 4 kür, alan hastalarda toplam kür sayısı 4-6 kür olarak uygulanabilir. Önerilen KT rejimleri sisplatin-pemetreksed ya da sisplatin + gemitabin kombinasyonudur.

MPM tanılı 36 olgunun dahil edildiği bir çalışmada hastalara P/D ameliyatı sonrası RT uygulanmış ve 4-6 kür sisplatin + gemitabin ya da sisplatin + pemetreksed KT'si verilmiştir.

Ortanca GSK 24 ay (%95 GA=18,5-29,4 ay), 1 yıllık GSK %91,7, 2 yıllık GSK %61 olarak bulunmuştur. R0-R1 rezeke edilenlerde, R2 rezeke edilenlere göre GSK istatistiksel olarak daha uzun saptanmıştır (ortanca GSK 32 aya 18,9 ay, $p=0,012$) (21).

3- Primer Tedavi Olarak KT

Hastaların büyük çoğunluğu ileri evre hastalıkta başvurduğundan primer olarak KT ile tedavi edilirler (Tablo 1). Medikal olarak inoperabl ve cerrahi olarak rezeke edilemeyecek ileri evre hastalığı olanlarda KT önerilmektedir.

Sisplatin ile sisplatin + pemetreksed kombinasyonun karşılaştırıldığı faz 3 bir çalışmada küratif cerrahiye uygun olmayan 456 hasta 1:1 randomize edilmiştir. Ortanca GSK 9,3 aya 12,1 ay [hazard ratio (HR)=0,77; $p=0,02$], ortanca hastaliksız sağkalım (HSK) 3,9 aya 5,7 ay ($p=0,001$), yanıt oranı %16,7'ye %41,3 ($p<0,0001$) olarak kombinasyon kolu lehine bildirilmiştir. Sonuç olarak sisplatin + pemetreksed eklenmesi GSK'yi istatistiksel olarak uzatmıştır (22).

Sisplatin + pemetreksed ile karboplatin + pemetreksed karşılaştırıldığı bir çalışmada Karnofsky performans skoru ≥ 70 olan 1704 hasta 1:1 randomize edilmiştir. Objektif yanıt oranı sisplatin + pemetreksed kolunda %26,3 iken karboplatin + pemetreksed kolunda %21,7; 1 yıllık sağkalım %63,1'e %64,0, ortanca HSK 7 aya 6,9 ay olarak bulunmuştur. Sonuç olarak 1 yıllık sağkalım ve HSK her iki kolda benzer saptanmıştır (23).

Tek ajan sisplatin ile sisplatin + raltitreksed kombinasyonun karşılaştırıldığı faz 3 bir çalışmada 250 hasta 1:1 randomize edilmiş olup; ortanca GSK 8,8 aya 11,4 ay, 1 yıllık sağkalım %40'a %46 ($p=0,048$), ortanca HSK 4 aya 5,3 ay ($p=0,058$) bulunmuştur. En sık grad 3-4 yan etki nötrojeni ve bulantı olarak saptanmıştır (24).

Tablo 1. MPM'de uygulanabilecek başlıca KT şemaları

Pemetreksed 500 mg/m², 1.gün
Sisplatin 75 mg/m², 1. gün
Her 3 haftada bir

Gemcitabin 1000-1250 mg/m², 1-8-15. gün
Sisplatin 80-100 mg/m², 1. gün
Her 3-4 haftada bir

Pemetreksed 500 mg/m², 1. gün
Sisplatin 75 mg/m², 1. gün
Bevasizumab 15 mg/kg, 1. gün
Her 3 haftada bir 6 kür
İdame bevasizumab 15 mg/kg progresyona kadar

Pemetreksed 500 mg/m², 1. gün
Karboplatin AUC 5 1. gün
± bevasizumab 15 mg/kg, 1. gün
Her 3 haftada bir 6 kür
İdame bevasizumab 15 mg/kg progresyona kadar

Pemetreksed 500 mg/m²
Her 3 haftada bir

Vinorelbin 25-30 mg/m² haftalık

MPM: Malign plevral mezotelyoma, AUC: Area under curve

Gemcitabin + sisplatin, özellikle pemetreksed alamayan hastalarda en sık kullanılan bir diğer kombinasyondur. Retrospektif bir çalışmada bölünmüş dozda sisplatin + gemcitabin KT'sinin etkinliğinin araştırılmış ve 26 epitelooid MM hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 16'sı MPM ve 10'u peritoneal MM hastasıydı. Parsiyel yanıt 6 (%23,1), stabil hastalık 13 (%50) hastada görüldü. Ortanca HSK 4 ay, ortanca GSK 19,5 bildirilmiş, sonuç olarak bölünmüş dozda sisplatin ile gemcitabin etkin ve iyi tolere edilen bir rejim olabileceği raporlanmıştır (25).

Japonya'da yapılan ve 13 sisplatin + gemcitabin, 17 sisplatin + pemetreksed KT'si alan hastanın sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada yanıt oranı %15'e %35 ($p=0,4069$), hastalık kontrol oranı %77'ye %82 ($p=0,9999$), ortanca HSK ve GSK sisplatin + pemetreksed kolunda daha uzun saptanmıştır. Sisplatin + gemcitabin kolunda ise hematolojik toksisite daha fazla bildirilmiştir (26).

Platin bazlı tedavileri alamayan hastalarda, 1. basamak tedavide tek ajan pemetreksed veya vinorelbin tercih edilebilir. İdame pemetreksedin katkısının araştırıldığı bir çalışmada 6 kür indüksiyon KT sonrası progresif hastalık gelişmeyen 27 hastadan 13 hastaya idame pemetreksed 21 günde bir 500 mg/m² intravenöz (i.v.) olarak uygulanmıştır. İdame olarak ortanca 4 (2-14) kür KT uygulanmış, stabil hastalığı olan olguların %23'lük kısmında parsiyel cevap sağlanmıştır. Ortanca HSK idame pemetreksed uygulanan kolda 8,5 ay iken kontrol kolunda 3,4 ay ve GSK 17,9 aya 6,0 ay olarak saptanmıştır ($p<0,0001$) (27).

Hedefe Yönelik Tedaviler

Tümör gelişiminde anjiyojenik süreçlerin rolü bilinmekte olup, MPM'de anjiyojenik büyüme faktörlerinin ve reseptörlerinin yüksek ekspresyonuna bağlı olarak, son dekatta, monoterapi ya da standart KT ile kombine olarak çok sayıda anti-anjiyojenik ilaç araştırılmıştır.

Önceden KT almamış MPM hastalarının dahil edildiği faz 3, randomize bir çalışmada sisplatin+ pemetreksed ile sisplatin+ pemetreksed + bevasizumab kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Ortanca GSK, KT kolunda 16.1 ay iken bevasizumab eklenen kolda 18,8 ay [HR, 0,77 (0,62-0,95); $p=0,0167$], ortanca HSK 7,3 aya 9,2 ay (HR 0,61; $p<0,0001$) olarak bulunmuştur. Grade 3 ve üzeri hipertansiyon bevasizumab kolunda %23, KT kolunda %0, grade 3 proteinüri %3,1'e %0 ve grade 3-4 tromboz %6'ya %1 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak sistemik KT'ye bevasizumab eklenmesi sağkalımı artırdığı rapor edilmiştir (28).

Önceki KT sonrası progresyon gelişen MPM hastalarında histon deasetilaz inhibitörü vorinostat ile plasebonun karşılatıldığı faz 3, randomize kontrollü bir çalışmada, ortanca GSK vorinostat kolunda 30,7 hafta plasebo kolunda 27,1 hafta (HR 0,98, %95 GA 0,83-1,17, $p=0,86$), ortanca HSK 6,3 haftaya 6,1 hafta (HR 0,75, %95 GA 0,63-0,88; $p<0,001$) olarak bulunmuştur. Sonuç

olarak iki kol arasında cevap oranları ve yaşam kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (29).

İmmünoterapi

MPM'de immün yanıtın aracılık ettiği spontan regresyon olguları bildirilmiştir (30). Yüksek intratümöral sitotoksik CD8 T hücreleri ile infiltrate MPM hastalarında sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (31). Bu nedenle, immünosupresif tümör mikro çevresini hedefleyen ve anti-tümör immün yanıtını düzeltmeyi amaçlayan birçok tedavi, MPM'de araştırılmaktadır. Malign melanoma, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, renal hücreli karsinom gibi kanserlerde immün kontrol noktası inhibitörlerinin başarısı MPM hastalarının tedavisinde de araştırma konusu olmuştur (32-35).

Relaps MM hastalarında anti cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4) monoklonal antikor tremelimumab ile plasebonun karşılaştırıldığı faz 2b, 571 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; ortanca GSK tremelimumab kolunda 7,7 ay iken placebo kolunda 7,3 ay [HR 0,92 (%95 GA 0,76-1,12), p=0,41] ve HSK'da da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (36).

MPM'de anti programmed cell death protein 1 pembrolizumabın etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı faz1b bir çalışmada 5 (%20) hastada parsiyel yanıt, 13 (%52) hastada ise stabil yanıt bildirilmiştir. Ortanca GSK 18 ay, HSK 5,4 ay ve 12 aylık GSK %62,6 bulunmuştur (37).

Nivolumab ile nivolumab + ipilimumab kombinasyonunun karşılaştırıldığı faz 2, randomize 125 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; 12. hafta hastalık kontrol oranı nivolumab kolunda %42,6 iken, nivolumab + ipilimumab kolunda %51,9, objektif yanıt oranı %16,7'ye %25,9 bulunmuştur. Ortanca GSK nivolumab kolunda 13,6 ay iken, nivolumab + ipilimumab kolunda ulaşılamamıştır. 12 aylık GSK %51'e, %58 idi. Programmed death-ligand 1 seviyesi ile GSK ilişkizis bulunmuş, kombinasyon kolunda tedavi ilişkili 3 ölüm bildirilmiştir (38). Nivolumab + ipilimumab kombinasyonunun kullanıldığı tek kollu, tek merkezli, faz 2, 38 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 10 (%29) hastada kısmi yanıt, 13 (%38) hastada stabil yanıt elde edilmişti. Tedaviye bağlı yan etki 33 (%94) hastada bildirilmiştir (39).

Amatuximab, mezotelini hedefleyen monoklonal bir antikor olup; tek kolu, faz 2 ve 89 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalara sisplatin + pemetreksed ile birlikte 6 kür amatuximab uygulanmıştır. Objektif yanıt ya da stabil yanıt olan hastalarda amatuximab idame tedavi olarak progresyona kadar uygulanmıştır. Parsiyel yanıt 33 (%40), stabil hastalık 42 (%51) hastada gözlenmiş olup, 6 aylık HSK %51, ortanca HSK 6,1 ay, ortanca GSK 14,8 ay ve ortanca HSK retrospektif kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (40).

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

1. Teta MJ, Mink PJ, Lau E, et al. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17:525-534.
2. Metintas M, Ozdemir N, Hillerdal G, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med*. 1999;93:349-355.
3. Selma Metintas, Guntulu Ak, Muzaffer Metintas. Trends in malignant pleural mesothelioma in Eskisehir province of Turkey from January 1990 to December 2016. *European Respiratory Journal* 2017;50: PA1591.
4. Pathology and Genetics: Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart, IARC, 2004.
5. Price B. Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. *Am J Epidemiol*. 1997;145:211-218.
6. Gibb H, Fulcher K, Nagarajan S et al. Analyses of radiation and mesothelioma in the US Transuranium and Uranium Registries. *Am J Public Health*. 2013;103:710-716.
7. Bocchetta M, Elias S, De Marco MA et al. The SV40 large T antigen-p53 complexes bind and activate the insulin-like growth factor-I promoter stimulating cell growth. *Cancer Res*. 2008;68:1022-1029.
8. Panou V, Gadiraju M, Wolin A et al. Frequency of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Malignant Mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2018;36:2863-2871.
9. Frank E. Mott. Mesothelioma: A Review. *Ochsner J*. 2012;12:70-79.
10. Powers A, Carbone M. The role of environmental carcinogens, viruses, and genetic predisposition in the pathogenesis of mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2002;1:348-353.
11. Boutin C, Dumortier P, Rey F, et al. Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:444-449.
12. Metintaş S, Batirel HF, Bayram H et al. Turkey National Mesothelioma Surveillance and Environmental Asbestos Exposure Control Program. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14.
13. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S, Dumortier P. Endemic malignant mesothelioma: exposure to erionite is more important than genetic factors. *Arch Environ Occup Health*. 2010;65:86-93.
14. Ordóñez NG. Value of mesothelin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Mod Pathol*. 2003;16:192-197.
15. Pass HI, Lott D, Lonardo F et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*. 2005;353:1564-1573.
16. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2928-2935.
17. Bayram M, Özkan D, Hayat E et al. Asbestos-Related Diseases in Turkey: Not Only Caused by Naturally Occurring Fibers, but Also by Industrial Exposures. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;199:656-659.

18. Bayram M, Özkan D, Hayat E et al. Asbestos-Related Diseases in Turkey: Not Only Caused by Naturally Occurring Fibers, but Also by Industrial Exposures. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;199:656-659.
19. Weder W, Stahel RA, Bernhard J et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Annals of Oncol.* 2007; 18: 1196-1202
20. Krug LM, Pass HI, Rusch VW et al. Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Extrapleural Pneumonectomy and Radiation for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2009;27:3007-3013.
21. Lang-Lazdunski L, Bille A, Belcher E et al. Pleurectomy/decortication, hyperthermic pleural lavage with povidone-iodine followed by adjuvant chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1746-1752.
22. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21:2636-2644.
23. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol.* 2008;3:756-763.
24. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol.* 2005;23:6881-6889.
25. Utkan G, Büyükçelik A, Yalçın B et al. Divided dose of cisplatin combined with gemcitabine in malignant mesothelioma. *Lung cancer.* 2006;53:367-374.
26. Shukuya T, Takahashi T, Imai H et al. Comparison of cisplatin plus pemetrexed and cisplatin plus gemcitabine for the treatment of malignant pleural mesothelioma in Japanese patients. *Respir Investig.* 2014 ;52:101-106.
27. Van den Bogaert DP, Pouw EM, Van Wijhe G et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2006;1:25-30.
28. Zalcman G, Mazieres J, Margery J et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405-1414.
29. Krug LM, Kindler HL, Calvert H et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:447-456.
30. Kumar T, Patel N, Talwar A. Spontaneous regression of thoracic malignancies. *Respir Med* 2010; 104:1543-1545.
31. Yamada N1, Oizumi S, Kikuchi E, et al. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes predict favorable prognosis in malignant pleural mesothelioma after resection. *Cancer Immunol Immunother.* 2010;59:1543-1549.
32. 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.
33. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:1819-1830.
34. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:375-384.
35. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378:1277-1290.
36. Maio M, Scherpereel A, Calabro L, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1261-1273.
37. Alley EW, Lopez J, Santoro A, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017;18:623-630.
38. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:239-253.
39. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7:260-270.
40. Scherpereel A, Wallyn F, Albenda SM, Muck C. Novel therapies for malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol* 2018;19:e161-172.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.29591

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):29-33

Kısa Süreli Bellek Başarısının Kan Glukoz Değeriyle İlişkisi

The Relationship Between Short-term Memory And Fasting Blood Glucose

© Sertaç Üstün¹, © Selin Kurt², © Dilek Erdinli², © Yağmur Ekebil², © Erdeniz Eriş², © Sena Kesik², © Abdullah Arslan², © İrem Kar³
© Metehan Çiçek¹

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

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem IV Öğrencileri, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Sunulan çalışmada açlık kan glukozu normal sınırlar içerisinde olan sağlıklı genç erişkin bireylerden oluşan katılımcı grubunda, bilişsel işlevlerin kan glukozu seviyeleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma, Şubat-Haziran 2018 tarihlerinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Nörofizyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Belirlenen kriterlere uygun gönüllü katılımcılar en az sekiz saatlik açlık ile davranış testlerine katılmak üzere çağırılmışlardır. Testlerin uygulanmasının öncesinde ve sonrasında her bir katılımcının kan glukoz değerleri One Touch elektronik şeker ölçüm cihazıyla ölçülmüştür. Katılımcıların, bilişsel işlevlerini ölçen davranış testlerindeki doğruluk yüzdeleri ve reaksiyon zamanı bilgileri toplanmıştır. Veriler SPSS 11.5 programında değerlendirilmiştir.

Bulgular: Katılımcıların davranış deneyleri sonrasında ölçülen kan glukoz değerleriyle ilk ölçülen kan glukoz değerleri arasındaki fark, N-Geri testinde doğru sayısı ile negatif korelasyon göstermiştir ($r=-0,238$, $p<0,05$). Kan şekeri değerleri arasındaki fark Ebbinghaus testinde elde edilen süre ile pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0,239$, $p=0,029$). Kan şekeri değerleri arasındaki farkın Posner testiyle ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Katılımcıların açlık süreleri, ailelerinde diyabet varlığı, beslenme ve spor düzenleri, testlerde stresli olup olmadığı parametreleri, kan şekeri değerleri ve başarı oranlarıyla ilişkilendirilememiştir.

Sonuç: Bilişsel testlerin ardından kan glukoz seviyeleri düşen katılımcılar kısa süreli bellek görevlerinde anlamlı şekilde daha başarılı bulunmuştur. Bu bulgular, çalışma belleği veya kısa süreli belleğin başarılı kullanımı için daha fazla glukoz tüketimi gerektiğini düşündürmektedir. Açlık kan şekeriyle biliş üzerine yapılan çalışmaların kısıtlılığı göz önüne alındığında çalışmamız özgündür ve ileri araştırmalara ışık tutabilir.

Anahtar Kelimeler: Dikkat, Çalışma Belleği, Kısa Süreli Bellek, Açlık Kan Glukozu

Abstract

Objectives: This study aimed to correlate cognitive functions with fasting blood glucose through cognitive tests in young adults whose fasting blood glucose within the normal range.

Materials and Methods: Study accomplished in Ankara University School of Medicine Department of Physiology, Neurophysiology laboratory in February-June 2018. Subjects who are hungry at least for 8 hours before cognitive tests and match the criteria involved in the study. Blood glucose values were measured before and after tests with One Touch blood glucose meter. Subjects' reaction times and correct answer rates have collected. The outcomes have evaluated with SPSS 11.5 program.

Results: The difference between blood glucose levels after and before the cognitive tests were correlated negatively with correct answer ratios in N-Back test ($r=-0.238$, $p<0.05$). However, this difference was also correlated positively with reaction time ratios in Ebbinghaus test ($r=0.239$, $p<0.05$). But this difference was not correlated with any ratios in Posner test. Subjects' fasting hours, family history about diabetes, diet and sports routines, and their stress level in tests were not significantly correlated with fasting blood glucose levels or success ratios.

Conclusion: Subjects whose blood glucose levels decreased after tests were significantly more successful in short-term memory tests. These findings could mean that successful usage of working memory and short time memory requires more glucose consumption. There is not enough study which investigates the relation between fasting blood glucose levels and cognition. In this point of view, our study is distinctive and open to further investigations.

Key Words: Attention, Working memory, Short-Term Memory, Fasting Blood Glucose

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sertaç Üstün

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

Tel.: +90 554 176 06 57 E-posta: sustun@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4353-1683

Geliş Tarihi/Received: 26.01.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 20.03.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Basit bir monosakkarit olan glukoz hem bitkiler hem de hayvanlar için gerekli olan enerjinin en önemli kaynağını oluşturur (1). Dokuların önemli bir bölümü glukoz yokluğunda enerji üretimi için yağlara ve proteinlere yönelebilmese rağmen, beyin ve sinir sistemi tarafından kullanılan tek enerji kaynağı glukozdur. Bu sebeple kan glukoz düzeyinin belirli aralıklar içerisinde tutulması insan fizyolojisinin ve beyin işlevlerinin sürdürülebilmesi açısından önem arz eder (2). Kandaki glukoz değerleri açlık ve tokluk durumlarına göre değişkenlik gösterir. En az 8 saat açlıktan sonra ölçülen kan glukozu değerine açlık kan şekeri denir ve normal değerleri 70-100 mg/dL arasındadır. Öğün başlangıcından 2 saat sonra ölçülen kan glukoz miktarı değerine ise tokluk kan şekeri denir ve 140 mg/dL'nin altında olması gerekir (3). Kan glukoz değerinin normal kabul edilen aralıkta bulunmaması başta diyabet olmak üzere birçok sistemik hastalığa neden olabilmektedir. Bu durumun başta beyin olmak üzere sinir sistemine olan etkisi literatürde araştırılmış ve özellikle demans ile ilişkili olduğu bulunmuştur (4).

Normal aralıktaki yüksek açlık plazma glukoz değerlerinin erken metabolik bozukluklarla ilişkili olduğu ve prediyabetik bir gösterge olarak kullanılabileceğini tartışan çalışmalar yapılmıştır (5,6). Bu değerler, sağlıklı insanlarda diyabetten önce artmış kardiyovasküler hastalık risklerini tanımlamada kullanılmakta ve non-diyabetik yaşlı bireylerde, özellikle kadınlarda koroner kalp hastalıklarıyla yakından ilişkilendirilmektedir (7,8).

Plazma glukoz değerinin sinir sistemine etkisi de literatürde çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir. Yüksek açlık plazma glukoz değerlerinin bellek problemlerinin bir ön habercisi olabileceği de düşünülmüş; hipokampus, striatum, amigdala gibi subkortikal yapılarda nörodejeneratif bozulmayla ilişkilendirilmiş ve tüm beyinde gri-beyaz madde volümü azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (9-14). Buradan hareketle prefrontal korteks ve sensorimotor korteksin birlikte aktivesiyle ortaya çıkan bilişsel işlevlerde de azalma olabileceği öngörülebilir.

Biliş (cognition); öğrenme, dikkat, kısa süreli bellek veya çalışma belleği gibi sinir sistemi yeteneklerini kapsayan süreçlerin bütününe verilen isimdir (15). Dikkat, eşzamanlı olarak duyu organları tarafından algılanan çok sayıda enformasyondan, ilgilenilen enformasyonun seçilerek işlenebilmesi durumudur ve insanın bilişsel yeteneklerinin en önemlilerinden bir tanesi olarak kabul edilir. Çevredeki uyaranların tümünün beyin tarafından işlenebilmesi çok fazla nöral kaynak tüketecek ve sistemin etkin işlev göstermesinin önüne geçecektir. Dikkat süreci, diğer bir ifadeyle bazı enformasyonların işlenirken bazılarının elenebilmesi bilişsel sistemlerin efektif bir şekilde çalışabilmesi açısından elzemdir (14,15). Çalışma belleği, davranışsal

ihtiyaçların karşılanabilmesi için duyuşsal enformasyonun işlenirken kısa süre için zihinde tutulmasını sağlayan bilişsel bir işlemdir. Uzun süreli hafızanın aksine, çalışma belleğinin kapasitesi oldukça düşüktür (15). Tüm bu zihinsel süreçler nöronal mekanizmalar ile gerçekleştirilir ve nöronların çalışması sırasında glukoz tüketilir (9,16). Bu bağlamda biliş ile kan glukoz değerlerinin yakından ilişkili olduğu söylenebilir.

Yapılan çalışmalarda kan glukozunun kognisyon üzerindeki uzun ve kısa vade etkileri ile ilgili tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca normal sınırlar içerisindeki açlık kan glukozunun bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmesi üzerine yapılan yeterli araştırma bulunmamaktadır.

Sunulan çalışmada, açlık kan glukozu normal sınırlar içerisinde olan sağlıklı genç erişkin bireylerden oluşan katılımcı grubunda, bilişsel testler ışığında değerlendirilen bilişsel işlevlerin kan glukozu seviyeleri ile ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır. Bu temel amaca ek olarak kognisyon için ideal bir açlık kan glukoz değeri aralığının varlığının sorgulanması da hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Katılımcılar

Araştırma, Şubat-Haziran 2018 tarihlerinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Nörofizyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Pilot çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri arasından 5 kadın, 5 erkek olmak üzere 10 kişilik grup üzerinde yapılmıştır. Pilot çalışma verilerine göre $r=0,30$ alındığında %80 güç, 0,05 anlamlılık düzeyinde korelasyon testi sonucuna göre 84 kişilik (47 kadın, ortalama yaş: $20,79 \pm 0,95$; 37 erkek, ortalama yaş $20,59 \pm 0,89$) örneklem oluşturulmuştur.

Araştırmaya dahil olma kriterleri; sağ el baskınlığı, 18-22 yaş aralığı, 20-25 kg/m² aralığında vücut kitle indeksi şeklinde belirlenmiştir. Araştırmaya dahil olmama kriterleri ise, bilişsel işlevleri etkileyebilecek nörolojik hastalık, kronik metabolik hastalık (tip 1/2 diyabet, hipertiroidi, hipotiroidi vb.), bilinç kaybıyla seyreden travma öyküsü, epilepsi, antidepresan kullanımı, dikkat arttırıcı ilaç, >6 bardak kahve/gün, >10 adet sigara/gün, >50 g/alkol/gün ve keyif vericilerin kullanımı olacak şekilde belirlenmiştir.

Çalışmayla ilgili Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Tüm katılımcılara araştırma ile ilgili gerekli bilgiler verilerek onamları alınmıştır.

Prosedür

Belirlenen kriterlere uygun gönüllü katılımcılar en az sekiz saatlik açlık ile gelecek şekilde davranış testlerine katılmak üzere çağırılmışlardır. Testlerin uygulanmasının öncesinde ve sonrasında her bir katılımcının kan glukoz değerleri One Touch elektronik şeker ölçüm cihazıyla ölçülmüştür. Katılımcıların,

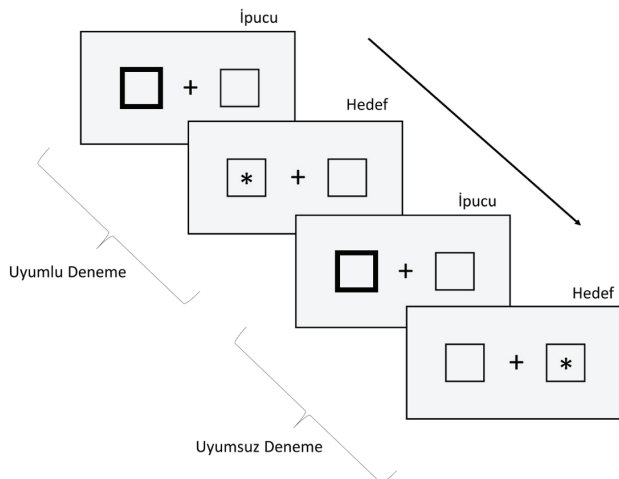
bilişsel işlevlerini ölçen davranış testlerindeki doğruluk yüzdeleri ve reaksiyon zamanı bilgileri toplanmıştır. Veriler SPSS 11.5 programında; Pearson, Spearman's rho, Student's t-test, Mann-Whitney U, Paired-t ve Wilcoxon T testleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Araştırmaya dahil olma kriterlerini sağlayan katılımcıların açlık saatleri, karbonhidrat ağırlıklı beslenip beslenmediği, düzenli spor yapıp yapmadığı, aile öyküsünde diyabet bulunup bulunmadığı ve testlerden sonra stres seviyeleri sorgulanmış ve toplanan veriler istatistiksel olarak incelenmiştir.

Davranış Deneyleri

Araştırmaya dahil olma kriterlerini sağlayan katılımcılar öğleden önce 8.00-10.00 zaman aralığındaki saatlerde aç şekilde deneylere alınmıştır. Çalışma kapsamında deneklerin açlık kan glukozu ölçüldükten sonra belirlenen bilişsel işlevlerin test edilebilmesi için 3 ayrı görev uygulanmıştır. Deneylere başlamadan önce deneklere alıştırmaya amaçlı kısa bir deneme uygulanmıştır. Testlerin uygulanmasının ardından katılımcıların kan glukozu değerleri tekrar ölçülmüş ve ilk ölçülen değerlerle kıyaslanmıştır.

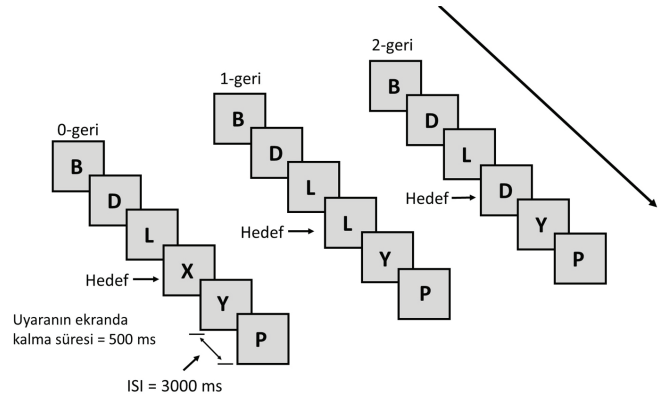
Davranış deneylerinden birincisi dikkati ölçmek üzere tasarlanmış Posner testi (17) bilgisayar üzerinden MATLAB programı aracılığıyla uygulanmıştır. Posner testi, dikkatin bir uyarana önceden yönlendirilmesinin reaksiyon süresine etkisini ölçmek üzere tasarlanmıştır. Bu testte ekranın sağında ve solunda olmak üzere iki kare ve merkezde "+" işareti bulunmaktadır ve katılımcıdan "+" işaretine bakması istenir. İpucu olarak iki kareden bir tanesi daha belirgin hale gelerek katılımcıların dikkatinin bir kareye yönlendirilmesi sağlanır. İpucundan sonra yıldız şeklindeki uyarın, ipucundan bağımsız olarak sağ veya sol karenin içinde belirir. Kişiden yıldızın hangi karede belirdiğini seçmesi istenir (Şekil 1). Deneklerin mümkün olduğunca hızlı cevap vermeleri ancak doğru cevap vermenin deney sonucu için daha önemli olduğu belirtilmiştir.



Şekil 1: Posner'in dikkat testi

İkinci deneyde, PEBL 2.0 (The Psychology Experiment Building Language) bilgisayar programı içerisinde yer alan, kısa süreli bellek veya çalışma belleğini değerlendiren N-geri (N-Back) testi uygulanmıştır (18). Test literatürde uzun yıllardır kullanılan bir görevdir. Görevde bir uyarın sekansı sırayla ekrana gelir (Şekil 2). Kişi "n" basamak önce gördüğü uyarını tekrar gördüğünde tuşa basarak yanıt oluşturur. Görevin zorluk seviyesine göre 2 ya da 3 basamak önce gördüğü uyarın sorulabilir. Görevde "n" değeri 2 ya da daha fazla olduğunda gösterilen uyarınların akılda tutulması ve yanıt için gerekli karşılaştırılmanın yapılabilmesi için sekansı çalışma belleğinde tutmak ve uyarınlar devam ettikçe bu bilgiyi güncellenmek gerekmektedir. Bu görevi yerine getirmek çalışma belleğinin aktif bir şekilde kullanımına yol açtığından çalışma belleği çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır.

Üçüncü deneyde, PEBL 2.0 bilgisayar programı içerisinde yer alan ve kısa süreli belleği değerlendiren Ebbinghaus testi kullanılmıştır. Bu görevde öncelikle ekrana, anlamsız 3 harften oluşan 8 adet hece gelir ve katılımcılardan bu hecelerin sıralamasını ezberlemesi beklenir (Şekil 3). Ardından gelen sayfada heceler karışık olarak sıralanır ve katılımcı heceleri sırasına göre hatırlamaya çalışır. Doğru sıralamaya ulaşana kadar program aynı heceleri göndermeye devam eder. Doğru sıralama bulunduktan sonra ikinci bir dizin daha verilir. Katılımcının en kısa sürede heceleri hatırlayıp sıralamayı yapabilmesi önemsenir (19).



Şekil 2: N-geri testi



Şekil 3: Ebbinghaus testi

Bulgular

Açlık Kan Şekeri-Bilişsel İşlev İlişkisi

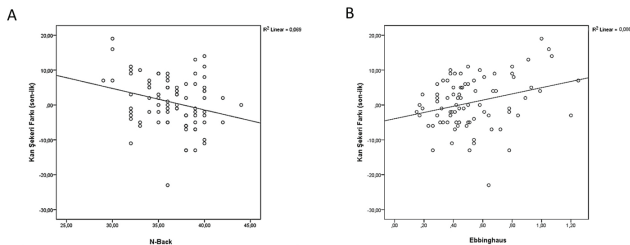
Katılımcıların davranış deneyleri sonrasında ölçülen kan şekeri değerleriyle ilk ölçülen kan şekeri değerleri arasındaki fark, N-Geri testinde doğru sayısı ile negatif korelasyon göstermiştir ($r=-0,238$, $p<0,05$). Başka bir deyişle, kan şekeri değeri N-geri testi uygulaması sonrasında daha fazla düşenler, daha yüksek çalışma belleği başarıları göstermiştir (Şekil 4A).

Kan şekeri değerleri arasındaki fark Ebbinghaus testinde elde edilen süre ile pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0,239$, $p=0,029$). Bu test sonucunda artmış süre başarıyla ters orantılıdır. Dolayısıyla, kan şekeri değeri testin uygulaması sonrasında daha fazla azalanlar Ebbinghaus testini daha kısa sürede bitirmiş, diğer bir deyişle kısa süreli bellek performansları yüksek bulunmuştur (Şekil 4B).

Kan şekeri değerleri arasındaki farkın Posner testiyle ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca, ilk ölçülen kan şekeri değerleriyle tüm testlerdeki başarı oranları arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Bilişsel testlerden önce ölçülen kan şekeri değerlerinin tüm grup için ortalaması $88,73\pm 8,5$ mg/dL; testlerden sonra ölçülen kan şekeri değerleri ortalaması $89,46\pm 7,3$ mg/dL olarak bulunmuştur. Kan şekerinin testler öncesi ve sonrası arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Diğer Etmenlerin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi

Katılımcıların açlık süreleri 8-15 saat arasında değiştiğinden, testlere bu farklılığın da bir etkisinin olup olmayacağı başarı oranları üzerinden değerlendirilmiş ancak anlamlı bir istatistiksel sonuca ulaşılmamıştır. Katılımcıların genel beslenme ve spor düzenleri testlerdeki başarı oranlarıyla ilişkili bulunmamıştır. Testlerde strese girdiğini söyleyen katılımcılarla söylemeyenler arasındaki başarı oranlarında da istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır. Son olarak diyabet aile öyküsü olan katılımcılarla olmayanlar arasında da verilerde istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir.



Şekil 4: A) N-geri testi doğru sayısı ve kan şekeri farkı (mg/dL) grafiği
B) Ebbinghaus testi süre oranı (saniye) ve kan şekeri farkı (mg/dL) grafiği

Tartışma

Sunulan çalışmada, açlık kan glukozu normal sınırlar içerisinde olan sağlıklı genç erişkin katılımcılarda bellek ve dikkat işlevleri davranışsal bir deney değerlendirilmiştir. Bulgular kısa süreli bellek testlerinde daha yüksek performans gösteren katılımcılarda, testlerin uygulaması sonrasında açlık kan şekeri değerlerinin daha fazla düştüğüne işaret etmektedir.

Kan Şekeri Kısa Süreli Bellek İlişkisi

Kan şekeri ve bilişsel işlev üzerine yapılan çalışmalarda, ölçülen düşük glukoz değerleri ile anlık glukoz yüklemesi ardından ölçülen yüksek glukoz değerleri karşılaştırıldığında düşük glukozun daha zayıf dikkat kontrolüne yol açtığına ilişkin çeşitli kanıtlar elde edilmiştir. Uzun dönem glukoz yüksekliğinin etkisini inceleyen çalışmalar da tam tersi olacak şekilde, glukoz seviyesinin bilişsel işlevlere olumsuz etkilerine işaret etmektedir (10,21-25). Yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde hem uzun dönem hem de kısa dönem kan glukozu işaretleyicilerinin yüksekliği belirgin şekilde zayıf bellek performansı ile ilişkili bulunmuştur. Bu yüksekliğin aynı zamanda hipokampusteki volüm azalmasıyla korelasyon gösterdiği ortaya çıkarılmıştır (13). Bununla birlikte normal sınırlar içerisindeki açlık kan glukozunun kognisyon üzerine etkisi literatürde yeterince netlik kazanamamıştır.

Sunulan çalışmada bilişsel işlevler açlık ve tokluk değerleri karşılaştırması üzerinden değil, normal değerlerdeki açlık kan glukozu değerleri üzerinden incelenmiştir. Kan şekeri değerleri davranışsal testler sonrasında daha fazla azalanlar, Ebbinghaus ve N-geri testlerinde daha başarılı bulunmuştur. Bu bulgular, çalışma belleği ve kısa süreli bellek işlevlerinde daha yüksek başarı için beyin daha fazla glukoz tüketimine ihtiyaç duyduğunu düşündürür. Fakat dikkati değerlendiren Posner testinde de benzer bir sonuç çıkması beklenmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. Bu durum Posner testinin katılımcılara diğer testlere göre daha kolay gelmesine ve dolayısıyla kan şekerinde anlamlı bir düşüş yaratmamasına bağlı olabilir.

Sunulan çalışmanın bulguları beslenme/egzersiz düzeni, aç kalınan süre gibi etmenlerin kan glukoz düzeyine anlamlı etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu bulgular açlık kan şekeri ile bellek işlevleri arasında gözlenen ilişkinin karıştırıcı olabilecek diğer faktörlerden etkilenmediğini göstermesi açısından önemlidir. Ancak 84 kişilik örneklem genel toplumdaki olası etkilerin ortaya konulması açısından kısıtlı olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmada bilişsel durumu etkilemesi mümkün bozukluklara sahip katılımcılar dışlanmıştır. Bununla birlikte tanı almayan depresyon hastalarını tespit edebilmek amacıyla bir depresyon ölçeğinin uygulanmamış olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. İleriki çalışmalarda depresyon ölçeklerinin kullanılması daha

homojen bir örnekleme ulaşmayı sağlayabileceği gibi, depresyon gibi bilişsel işlevleri etkileyen bir bozuklukta glukozun beyin fonksiyonları üzerinde etkisini incelemeye olanak sağlayabilir.

Sonuç

Sunulan çalışma kısa süreli bellek testlerinde daha yüksek başarı gösteren katılımcıların açlık kan şekeri değerlerinin daha fazla düştüğüne işaret etmektedir. Bu bulgu davranışsal bir çıktı olan bellek başarısı ile beyin metabolizmasının göstergesi olabilecek kan glukoz düzeyi arasında doğrudan ilişki göstermesi açısından önemlidir.

Literatürde bilişsel işlevleri açlık kan glukozu üzerinden araştıran yeterli çalışma bulunmadığı dikkate alındığında, çalışmamızın bu boşluğun doldurulmasına katkı sağlayacağı ve ileride yapılabilecek daha kapsamlı çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir. Dikkat ve bellek işlevlerinin insanın hayatta kalabilmesi için önemi düşünüldüğünde, kan glukozunun bu işlevlere etkisinin araştırılması anlamlıdır. Bu sayede elde edilen bulgular kan glukoz seviyesinin nörolojik, psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi üzerine ek bilgiler verebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: 04-229-18).

Hasta Onayı: Tüm katılımcılara araştırma ile ilgili gerekli bilgiler verilerek onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.K., D.E., E.E., Y.E., S.K., A.A., Konsept: S.Ü., S.K., D.E., E.E., Y.E., S.K., A.A., M.Ç., Dizayn: S.Ü., S.K., D.E., E.E., Y.E., S.K., A.A., M.Ç., Veri Toplama veya İşleme: S.K., D.E., E.E., Y.E., S.K., A.A., İ.K., Analiz veya Yorumlama: S.Ü., S.K., D.E., E.E., Y.E., S.K., A.A., M.Ç., Literatür Arama: S.Ü., S.K., D.E., E.E., Y.E., S.K., A.A., M.Ç., Yazan: S.Ü., S.K., M.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynakça

1. Tortora GJ & Grabowski SR (2003) Principles of Anatomy and Physiology, 10th ed. San Diego, USA: John Wiley and Sons Inc.
2. Smith C., Marks A., Lieberman M., Marks. Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım (M.Erden İnal, U. Atik, N. Aksoy, A. Haşimi, Çev), 2. baskı, 2007, 3.bölüm, sf.31.

3. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Erişkin Diyabetli Bireyler İçin Eğitimi Rehberi. 2015; sf.4.
4. Umegaki H. Type 2 Diabetes as A Risk Factor For Cognitive Impairment: Current Insights, Dovepress J: Clinical Interventions in Aging, 2014 June, 1011-1019.
5. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. N Engl J Med. 2005;353:1454-62.
6. Wright SR, Levy SA, Katznel LI, Rosenberger WF, Manukyan Z, Whitfield KE, et al. Fasting glucose and glucose tolerance as potential predictors of neurocognitive function among nondiabetic older adults. J Clin Exp Neuropsychol. 2015;37:49-60.
7. Shaye K, Amir T, Shlomo S, Yechezkel S. Fasting Glucose Levels Within the High Normal Range Predict Cardiovascular Outcome, Am Heart J. 2012;164:111-6.
8. Simons LA, Friedlander Y, McCallum J, Simons J. Fasting plasma glucose in non-diabetic elderly women predicts increased all-causes mortality and coronary heart disease risk. Aust N Z J Med. 2000;30:41-7.
9. Mortby ME, Janke AL, Anstey KJ, Sachdev PS, Cherbuin N. High "normal" blood glucose is associated with decreased brain volume and cognitive performance in the 60s: the PATH through life study. PLoS One. 2013;8:e73697.
10. Zhang T, Shaw M, Humphries J, et al. Higher fasting plasma glucose is associated with striatal and hippocampal shape differences: the 2sweet project. BMJ Open Diabetes Res Care. 2016;4:e000175.
11. Convit A, Wolf OT, Tarshish C, de Leon MJ. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:2019-22.
12. Casey BJ, Tottenham N, Liston C, Durston S. Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? Trends Cogn Sci. 2005;9:104-10.
13. Kerti L, Witte A. V, Winkler A, et al. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. Neurology. 2013;81:1746-52.
14. <https://en.oxforddictionaries.com/definition/cognition> 15.12.2017 tarihinde erişilmiştir.
15. Bear M. F, Connors B. W, Paradiso M A. Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd edition, Lipincott Williams & Wilkins.
16. Mattson MP. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. Cell Metab. 2012;16:706-22.
17. Zhang T, Shaw M, Walsh E, et al. Higher fasting plasma glucose is associated with smaller striatal volume and poorer fine motor skills in a longitudinal cohort. Psychiatry Res Neuroimaging. 2018;278:1-6.
18. Mueller, ST. The Psychology Experiment Building Language 2013, (Version 0.13) [Software]. Available from <http://pebl.sourceforge.net>.
19. Ebbinghaus H. Memory. A Contribution to Experimental Psychology. New York: Teachers College, Columbia University; 1913.
20. Bear M. F, Connors B. W, Paradiso M A. Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd edition, Lipincott Williams&Wilkins.
21. Gailliot MT, Baumeister RF. The physiology of willpower: Linking Blood Glucose to Self Control, Pers Soc Physcol Rev, 2007;11:303
22. Scholey AB, Harper S, Kennedy DO. Cognitive demand and blood glucose. Physiol Behav. 2001;73:585-92.
23. Riby LM, McLaughlin J, Riby DM et al. Lifestyle, glucose regulation and the cognitive effects of glucose load in middle-aged adults. Br J Nutr. 2008;100:1128-34.
24. Dunn-Meynell AA, Sanders NM, Compton D, et al. Relationship among brain and blood glucose levels and spontaneous and glucoprivic feeding. J Neurosci. 2009;29:7015-22.
25. Lieberman HR, Caruso CM, Niro PJ, et al. A double-blind, placebo-controlled test of 2 d of calorie deprivation: effects on cognition, activity, sleep, and interstitial glucose concentrations. Am J Clin Nutr. 2008;88:667-76.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.02886

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):34-38

İnsan Lösemi Monosit Hücrelerinin Forbol-12-Miristat-13-Asetat ile Makrofaj Benzeri Hücrelere Farklılaşması

Differentiation of Human Leukemia Monocyte Cells to Macrophage-Like Cells with Phorbol-12-Myristate-13-Acetate

© Derya Biriken

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

Öz

Amaç: Bu çalışmada monositlerden makrofaja farklılaşmada Phorbol-12-Myristate-13-Acetate (PMA)'nın uygulama zamanı ve dozuna yönelik uygun bir model oluşturulması amaçlanmıştır. Bu amaçla insan lösemi monosit hücre hattı (THP-1) farklı doz ve uygulama sürelerinde PMA ile uyarılarak hücrelerin makrofaja farklılaşmaları morfolojik olarak gösterilmiş ve hücre canlılığı üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: THP-1 monosit hücreleri 6 kuyucuklu plaklarda 2×10^5 /mL hücre olacak şekilde süspansiyon olarak üretilmiştir. Daha sonra üzerlerine %10 FCS içeren RPMI 1640 ile 10, 20, 40 ve 60 ng/mL konsantrasyonlarda sulandırılan PMA ilave edilerek, 24, 48 ve 72 saat inkübe edilmiştir. Süspansiyon THP-1 monosit hücrelerin yapışan makrofaj benzeri hücrelere farklılaşması, doku kültürü mikroskopunda hücre kültürü plaklarına tutunma ve fenotipik değişikliklerin gözlenmesi ile doğrulanmıştır. Canlı hücreler tripan mavisi boyama yöntemi ile belirlenmiştir.

Bulgular ve Sonuç: THP-1 hücreleri için fenotipik değişiklikleri ve hücre canlılığı açısından elde edilen en iyi sonuçlar 20 ng/mL PMA konsantrasyonu ve 48 saat inkübasyon süresi olarak saptanmıştır, bu konsantrasyon ve inkübasyon süresinde hücre canlılığı %92,2 olduğu bulunmuştur. 40 ng/mL PMA uygulaması 48. saatte 10 ve 20 ng/mL PMA uygulamasına göre hücre sayısında belirgin azalmaya neden olurken 72. saat uygulaması sonrası gruplar arasında fark görülmemiştir. Bu sonuçlar *in vitro* makrofaj modellerinin gerçek fizyolojik şartları tam olarak yansıtmaması için THP-1 monositlerinin makrofaja farklılaşmasının optimize edilmesi gerekliliğini göstermektedir. Bu çalışmada en iyi hücre farklılaşmasının THP-1 hücrelerine 20 ng/mL PMA eklenmesi ve bu hücrelerin 48 saat inkübasyona bırakılması ile ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Monosit, Makrofaj Farklılaşması, Forbol-12-Miristat-13-Asetat

Abstract

Objectives: In this study, it was aimed to evaluate appropriate model of application time and dosage of Phorbol-12-Myristate-13-Acetate (PMA) to get activated macrophages from monocytic cell line THP-1 cells. The differentiation of THP-1 cells into macrophages when stimulated with different dosage and application time of phorbol myristic acid (PMA) was shown morphologically and the effects on cell viability were evaluated.

Materials and Methods: THP-1 cells were produced as suspension as 2×10^5 cells/mL in 6-well plates. Afterwards, THP-1 monocyte cells were treated with PMA of 10, 20, 40, 60 ng/mL concentrations and incubated for 24, 48 and 72 hours. Differentiation of suspended THP-1 cells into adherent macrophage-like cells was confirmed by tissue-culture microscope by observing cell adherence to cell culture flasks and phenotypic changes. Cell viability was determined by trypan blue staining.

Results and Conclusion: The best results for phenotypic changes and cell viability for THP-1 cells were obtained with 20 ng/mL PMA at 48h incubation time and the cell viability was detected as 92.2%. The administration of 40 ng/mL PMA resulted in a significant decrease in cell count compared to 10 and 20 ng/ml PMA administration at the 48h, but no difference was observed between groups after 72h application. These findings show that the differentiation of THP-1 monocytes into macrophages needs to be optimized in order to reflect the real physiologic conditions of macrophage models used in *in vitro* studies. These findings suggest that THP-1 cells are well differentiated by 20 ng/mL PMA at 48h incubation.

Key Words: Monocyte, Macrophage Differentiation, Phorbol-12-Myristate-13-Acetate

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Derya Biriken

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

Tel.: +90 532 576 38 58 E-posta: deryabiriken@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6254-4578

Geliş Tarihi/Received: 28.09.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 11.03.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Konağa mikroorganizma girdiğinde, enfeksiyondan önce var olan ve enfeksiyonun ilk dakikaları içinde etkinleşen doğal savunma mekanizmaları ile karşılaşır (1). Doğal immün/enflamatuvar cevabı başlatan ve vücuda giren patojen ile ilk temasta bulunan hücre makrofajdır (2-4).

Makrofajların; yüzeylerindeki çok sayıdaki reseptörleri aracılığıyla patojenleri tanıması, patojenleri ortadan kaldırmak için hücre farklılaşmasını ve çoğalmasını düzenlemesi, enfeksiyon bölgesine etkili hücreleri ve enfeksiyon kontrol altındayken anti-enflamatuvar sitokinleri ortama çekmek için çeşitli çözünebilir pro-enflamatuvar kemokininler ve sitokinlerin üretilmesi ve salınması, patojenlerin yutulması yada içine alınması ve sindirilmesi yani fagositoz başlıca fonksiyonları arasındadır (2,5).

Makrofajların *in vitro* olarak fonksiyonlarını, mekanizmaları, sinyal yollarını araştırmak için primer periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) ve farklı derecelerde farklılaşma gösteren monosit hücre kültürleri kullanılmaktadır (6-8). PBMC'lerin *in vitro* gelişmesi ve çoğalması zor olduğu için, özellikle *in vitro* çalışmalarda süresiz çoğalabilme özelliğine sahip transformasyona uğramış primer hücreler olan ve daha stabil fenotipleri bulunan THP-1, U937, ML-2, HL-60 ve Mono Mac 6 gibi monosit hücre hatları yaygın olarak kullanılmaktadır (7,8).

İlk defa akut monositik lösemili bir yaşındaki erkeğin periferik kanından elde edilmiş olan THP-1, monosit/makrofaj farklılaşmasını ve fonksiyonunu incelemek için kullanılan en yaygın hücre hattıdır (6,7). Süspans olarak üreyen THP-1 hücreleri forbol-12-miristat-13-asetat (PMA), $1\alpha, 25$ -dihidroksivitamin D3 ($vD3$) ve makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ile uyarıldıklarında makrofaj benzeri hücelere farklılaşır (9,10-12). *In vitro* olarak THP-1 monosit hücrelerinden makrofaj hücrelerinin elde edilmesinde kullanılan uyarıların doz ve canlılık optimizasyonunun yapıldığı standart bir protokol bulunmamaktadır. PMA, makrofaj elde etmek için en etkili farklılaşma ajanıdır. Çeşitli çalışmalarda kullanılan PMA konsantrasyonunda, hücrelerin PMA'ya maruz kalma süresinde ve başlangıçtaki hücre miktarında farklılıklar olduğu görülmektedir (7,9,13-17).

Bu çalışmada, *in vitro* sistemlerde araştırma modeli olarak kullanılmak üzere monositik hücre hattından makrofaj hücrelerinin elde edilmesinde PMA'nın uygulama zamanı ve dozuna yönelik uygun bir modelin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hücre Kültürü; Bu çalışmada THP-1 (DSMZ, ACC-16) Avrupa Kültür Koleksiyonu Organizasyonu, Almanya Kültür

Koleksiyonu'ndan temin edilmiştir. Monosit hücreleri %10 FCS içeren RPMI 1640 ile sulandırılarak 800 rpm'de, 4 °C'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra 1×10^5 hücre/mL olacak şekilde 25 cm² yüzeyli hücre kültürü şişelerinde üretildi (6,10,12).

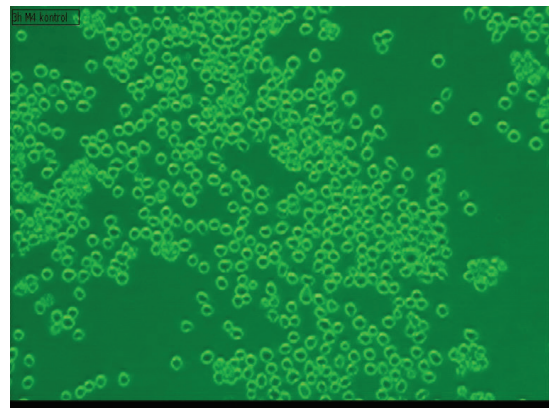
Hücrel Farklılaşma; THP-1 monosit hücreleri aderan olmayan hücre olduğundan 6 kuyucuklu plaklarda 2×10^5 /mL hücre olacak şekilde süspans olarak üretildi. Daha sonra üzerlerine %10 FCS içeren RPMI 1640 ile içerisinde 10, 20, 40 ve 60 ng/mL konsantrasyonlarda sulandırılan PMA ilave edilerek 24-72 saat süre ile inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süreleri sonunda hücreler besiyeri ile yıkayıp, PMA'dan uzaklaştırıldı. Daha sonra hücrelerin üzerine taze besiyerleri eklendi. Süspans THP-1 monosit hücrelerin yapışan makrofaj benzeri hücelere farklılaşması, doku kültürü mikroskobunda hücre kültürü plaklarına tutunma ve fenotipik değişikliklerin gözlenmesi ile doğrulandı. Canlı hücreler tripan mavisi boyama yöntemi ile belirlendi (6,10,12). Bu amaçla hücreler Thoma lamında Hanks'in dengeli tuz çözeltisi içinde hazırlanan %0,4 (w/v) tripan mavisi boyası kullanılarak sayılmıştır. Mikroskobik incelemede tripan boyası ile cansız hücreler maviye boyanırken, canlı hücrelerde herhangi bir boyanma saptanmamıştır. Canlı hücrelerin oranı şu şekilde hesaplandı: Boyanmamış hücrelerin sayısı/toplam hücre sayısı x100 (18).

Bulgular

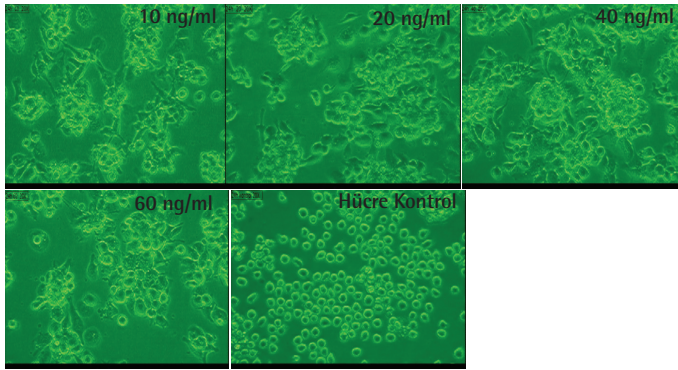
PMA ile muamele edilmemiş THP-1 hücreleri kültür plaklarının yüzeylerine yapışmadan yuvarlak ve süspans şeklinde üremiştir (Şekil 1).

Hücrel Farklılaşma

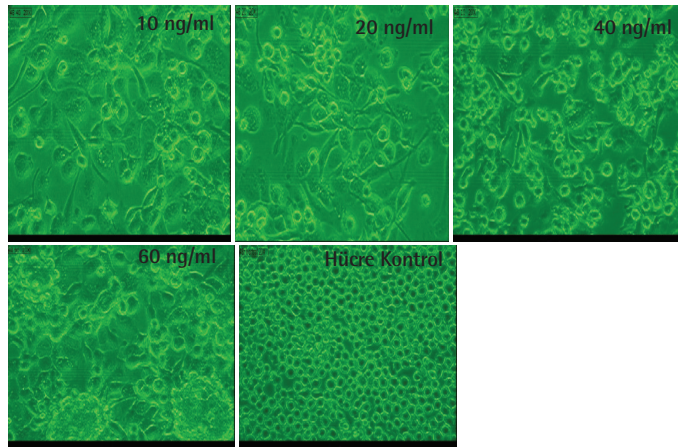
Süspans olarak üreyen THP-1 monosit hücreleri, 10-60 ng/mL PMA konsantrasyonlarında ve 24-72 saatlik inkübasyon sürelerinin sonunda yapışan makrofaj benzeri hücelere diferansiye olmuş ve hücre kültür plaklarının yüzeylerine yapışmıştır (Şekil 2-4). Kültür plaklarına yapışan hücrelerin yüzeyinde bulunan birçok çıkıntı kaybolmuş ve hücreler yassılaşıp ameboid bir özellik göstermişlerdir. THP-1 hücreleri



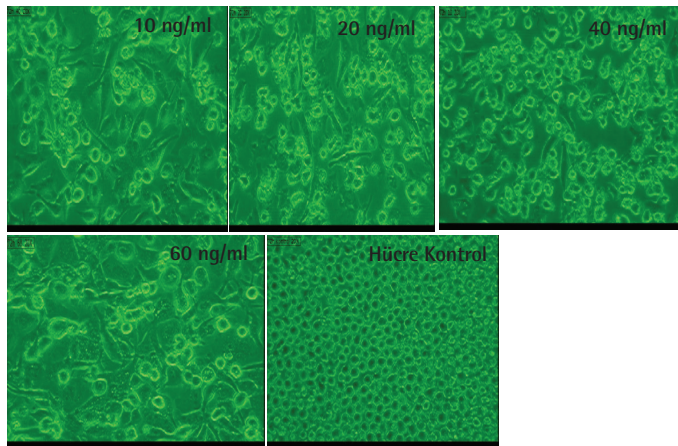
Şekil 1: THP-1 hücreleri (forbol-12-miristat-13-asetat ile uyarılmamış)



Şekil 2: THP-1 hücrelerinin (x200) 10-60 ng/mL forbol-12-miristat-13-asetat konsantrasyonunda 24. saat inkübasyonu ve kontrol hücrelerinin faz kontrast mikroskop görüntüsü



Şekil 3: THP-1 hücrelerinin (x200) 10-60 ng/mL PMA konsantrasyonunda 48. saat inkübasyonu ve kontrol hücrelerinin faz kontrast mikroskop görüntüsü



Şekil 4: THP-1 hücrelerinin (x200) 10, 20, 40 ve 60 ng/mL forbol-12-miristat-13-asetat konsantrasyonunda 72. saat inkübasyonu ve kontrol hücrelerinin faz kontrast mikroskop görüntüsü

için fenotipik değişiklikler ve hücre canlılığı açısından elde edilen en iyi sonuçlar 20 ng/mL PMA konsantrasyonu ve 48 saat inkübasyon süresi olarak saptanmış (Şekil 5), bu konsantrasyon ve inkübasyon süresinde hücre canlılığı (%92,2) (Şekil 6) olarak bulunmuştur.

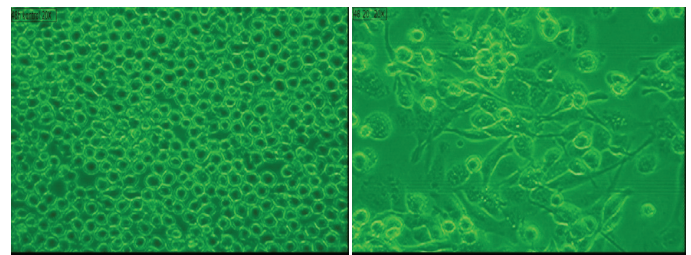
Tartışma

Monosit/makrofajların *in vivo* fonksiyonlarını araştırmak için hücre tabanlı *in vitro* deneyler kullanılmaktadır. Bunun için yapılacak ilk adım, primer hücreleri kullanmanın mümkün olmadığı durumlarda biyolojik olarak monosit/makrofajları temsil eden bir hücre hattının seçimidir. Uygun çalışma koşulları gerçek, güvenilir ve tekrarlanılabilen sonuçların oluşması için önemlidir. İnsan leukemia monosit hücre hattı, THP-1, *in vitro* ortamda primer makrofajların bir temsilcisi olarak en çok kullanılan hücredir (7,16,19).

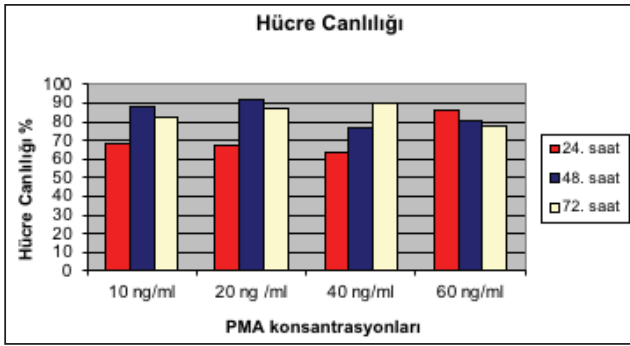
1980'deki orijinal tanımından beri, THP-1 hücreleri, makrofajların aktivasyonunu ve farklılaşmasını, enflamasyondaki yanıtlarını, enflamatuvar hastalıkların mekanizmalarını anlamak için yapılan çok sayıda çalışmada monosit-makrofaj farklılaşması bir model olarak kullanılmıştır (6,8,10,11,20,21).

THP-1 gibi hücre kültürlerinin kullanımı, primer kültürlerle kıyasla çok sayıda avantaja sahiptir. Bunlar arasında homojen genetik zemin oluşturması, hücre fenotipindeki değişkenliği en aza indirmesi, gen transfeksiyonu ile genetik modifikasyona izin vermesi sayılabilir. Bununla birlikte, hücre kültürü modelinde olumsuz kültür koşulları, optimum fonksiyon ve sayıda hücre kullanılmaması araştırmanın sonucunu etkilemektedir (16).

Monositlerin makrofajlara farklılaşması, hücrelerin morfolojik değişimlerine göre belirlenir. Çalışmamızda, THP-1 monosit hücre kültürünün PMA ile uyarılmasında, kullanılan tüm konsantrasyonlarda hücreler diferansiye olmuş ve kültür plaklarının yüzeylerine yapışmışlardır. Hücreler fenotipik değişiklikler ve hücre canlılığı açısından değerlendirildiğinde, en optimal PMA konsantrasyonunun 20 ng/mL ve inkübasyon süresinin 48 saat olduğu saptanmıştır (Şekil 5). 20 ng/mL PMA konsantrasyonunda ve 48 saatlik inkübasyon süresinde hücre canlılığı en yüksek oran olan %92,2'ye ulaşmıştır (Şekil 6). PMA'nın 40 ng/mL konsantrasyonda uygulaması 10 ve 20 ng/mL PMA uygulamasına göre 48. saatte hücre sayısında belirgin azalmaya neden olmuştur. PMA'nın tüm konsantrasyonlarında hücre farklılaşması ve canlılığı açısından 72. saatten sonra gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir.



Şekil 5: THP-1 hücrelerinin (x200) 20 ng/mL forbol-12-miristat-13-asetat konsantrasyonunda 48 saat inkübasyonu ve kontrol hücrelerinin faz kontrast mikroskop görüntüsü



Şekil 6: 10-60 ng/mL forbol-12-miristat-13-asetat konsantrasyonları ve 24-72 saatlik inkübasyonlarda THP-1 hücre canlılık oranları

Bu optimize ettiğimiz sonuçlara göre uyardığımız makrofajlarla yaptığımız bir çalışmada, epitel hücresi ile temasının olduğu kokültürlerde etkileşimleri araştırılmıştır. Bakterisidal etkinin, epitel ve makrofaj hücrelerinin birlikte olduğu kültürlerde hücrelerin tek başına olduğu kültürlerle göre arttığı ve *in vitro* enflamatuvar yanıtın hücre-hücre teması ile yükseldiği sonucuna varılmıştır (22).

Yaptığımız başka bir çalışmada bulunan optimum PMA ile farklılaştırılan hücrelerde bazal midkin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve IL-10 salınımının kontrollere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Diğer PMA konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında, TNF- α ve IL-10 salınımının en yüksek seviyesi 20 ng/mL'de 48. saatte gözlenmiş ve bu dozdan sonraki cevaplarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (23).

Çalışmamızda farklı doz ve zamanlarda PMA uyarımı sonrası farklılaşma sürecinde başlangıç monosit hücre sayısı eşit olmasına rağmen makrofaj hücre sayısının da belirlenmesinin önemli olabileceği düşünülmüştür. Başlangıçta PMA ile uyarılan THP-1 monositleri makrofajlara farklılaştıktan sonra, *in vitro* çalışmalarda kullanılmadan önce PMA'yı uzaklaştırmak ve hücre sel iyileşmeyi sağlamak için PMA'nın olmadığı bir kültür ortamında bırakılması gerektiği düşünülmektedir.

Sonuç

Bu çalışma sonucunda THP-1 makrofaj fonksiyonunun araştırılmasında tek bir PMA farklılaşma protokolünü önermektedir. Böyle bir standardın benimsenmesi, *in vitro* deneysel verilerin *in vivo* olarak uygunluğunu arttıracak ve THP-1 hücrelerinin kullanıldığı *in vitro* çalışmalar arasındaki tutarlılığı sağlayacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Hücre kültürü kullanıldığından etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology, The Immune System In Health and Disease. 5th Edition, Elsevier Science Ltd/Gardland; 2001.
2. Gordon S. Mononuclear phagocytes in immune defence. In: Immunology, Seventh Edition, Ed.: Male D, Brostoff J, Roth DB. Roitt, USA: Mosby Elsevier 2006;181-202.
3. Smythies LE, Sellers M, Clements RH, et al. Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity. J Clin Invest. 2005;115:66-75.
4. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, et al. Innate immunity, In: Roitt's Essential Immunology. 11th ed. Blackwell Publishing, USA 2006;1-20.
5. Si-Tahar M, Touqui L, Chignard M. Innate immunity and inflammation—two facets of the same anti-infectious reaction. Clin Exp Immunol. 2009;156:194-198.
6. Tsuchiya S, Yamabe M, Yamaguchi Y, et al. Establishment and characterization of a human acute monocytic leukemia cell line (THP-1). Int J Cancer. 1980;26:171-176.
7. Chanput W, Mes JJ, Wichers HJ. THP-1 cell line: an in vitro cell model for immune modulation approach. Int Immunopharmacol. 2014;23:37-45.
8. Qin Z. The use of THP-1 cells as a model for mimicking the function and regulation of monocytes and macrophages in the vasculature. Atherosclerosis. 2012;221:2-11.
9. Solberg R, Smith R, Almlof M, et al. Legumain expression, activity and secretion are increased during monocyte-to-macrophage differentiation and inhibited by atorvastatin. Biol Chem 2015;396: 71-80.
10. Auwerx J. The human leukemia cell line, THP-1: a multifaceted model for the study of monocyte-macrophage differentiation. Experientia. 1991;47:22-31.
11. Tominaga T, Suzuki M, Saeki H, et al. Establishment of an activated macrophage cell line, A-THP-1, and its properties. Tohoku J Exp Med. 1998;186:99-119.
12. Schwende H, Fitzke E, Ambs P, et al. Differences in the state of differentiation of THP-1 cells induced by phorbol ester and 1,25-dihydroxyvitamin D3. J Leukoc Biol. 1996;59:555-561.
13. Bodet C, Chandad F, Greiner D. Modulation of cytokine production by Porphyromonas gingivalis in a macrophage and epithelial cell co-culture model. Microbes Infect. 2005;7:448-456.
14. Shiratori H, Feinweber C, Luckhardt S, et al. THP-1 and human peripheral blood mononuclear cell-derived macrophages differ in their capacity to polarize in vitro. Mol Immunol. 2017;88:58-68.
15. Kohro T, Tanaka T, Murakami T, et al. A comparison of differences in the gene expression profiles of phorbol 12-myristate 13-acetate differentiated THP-1 cells and human monocyte-derived macrophage. J Atheroscler Thromb. 2004;11:88-97.
16. Zhao W, Sun Z, Wang, S, et al. Wnt1 Participates in Inflammation Induced by Lipopolysaccharide Through Upregulating Scavenger Receptor A and NF- κ B. Inflammation. 2015;38:1700-1706.
17. Park EK, Jung HS, Yang HI, et al. Optimized THP-1 differentiation is required for the detection of responses to weak stimuli. Inflamm Res. 2007;56:45-50.
18. Freshney RI. Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique. 3rd edition; Wiley-Liss, New York, 2000.
19. Hjort MR, Brenyo AJ, Finkelstein JN, et al. Alveolar epithelial cell-macrophage interactions affect oxygen-stimulated interleukin-8 release. Inflammation. 2003;27:137-145.

20. Lund ME, To J, O'Brien BA, et al. The choice of phorbol 12-myristate 13-acetate differentiation protocol influences the response of THP-1 macrophages to a pro-inflammatory stimulus. *J Immunol Methods*. 2016;430:64-70.
21. Aldo PB, Craveiro V, Guller S, et al. Effect of culture conditions on the phenotype of THP-1 monocyte cell line. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70:80-86.
22. Salin DB, Albayrak N, Yıldız S, et al. [Investigation of bactericidal effect and nitric oxide responses of Caco-2 epithelial cells and THP-1 macrophage cells against *Streptococcus pyogenes* and *Escherichia coli*]. *Mikrobiyol Bul*. 2009;43:373-381.
23. Biriken D, Yazıhan N, Yılmaz Ş. [Investigation of cytokine and midkine responses of human THP-1 leukemia cells induced by phorbol-12-Myristate-13-Acetate (PMA) at different concentrations and times]. *Mikrobiyol Bul*. 2018;52:147-155.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.40316

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):39-48

Meme Kanseri ve Hepatosellüler Karsinom Hücre Dizilerinde Serum Starvasyonu ve Hipoksik Ortam Koşullarının Metabolik Yolak Protein Ekspresyonlarına Etkisinin İncelenmesi

Evaluation of the Effects of Serum Starvation and Hypoxic Conditions on Metabolic Pathway Protein Expressions in Breast and Hepatocellular Cancers

© Gürcan Günaydın, © Mustafa Emre Gedik

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Adenozin monofosfat (AMP) aktive edici protein kinaz (AMPK), hücrenin çeşitli metabolik stres durumlarında aktive olarak hücredeki enerji homeostazını sağlayan önemli bir serin/treonin protein kinazdır. Besin azlığı ve hipoksi gibi stres koşullarında organizmadaki enerji miktarının düşük olduğu veya enerji tüketiminin yüksek olduğu durumlarda hücre AMP miktarı artmakta ve AMPK aktivasyonu ile birlikte yağ asidi oksidasyonu ve glikolizis gibi katabolik reaksiyonlar indüklenmektedir. Kanser hücrelerinin tümör mikro çevresinde en çok maruz kaldığı durumların oksijen ve besin yetersizliği olduğu raporlanmıştır. Bu çalışmada, kanser hücrelerinin çeşitli stres koşullarında AMPK regülasyonu sayesinde bu stres koşullarına karşı geliştirdiği epitelyal-mezenkimal-dönüşüm epitelyal mezenkimal geçiş ve metastaz gibi adaptasyon mekanizmaları ile sağkalım avantajı sağlamanın araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Meme kanseri (SKBR-3, MDA-MB-453) ve hepatosellüler karsinom (HepG2, Huh-7) hücre hatlarının serum starvasyon koşulunda p-AMPK, total AMPK; hipoksik ortam koşullarında HIF-1 α , E-kadherin, p-AMPK ve total AMPK ekspresyonları Western-blot yöntemi ile tespit edilmiştir. Stres koşullarının kanser hücrelerinde metabolik yolak ve invazyonla ilişkili protein regülasyonlarına etkisi incelenmiştir. Bu sayede, *in vivo* tümör mikroçevresi stres koşullarının simülasyonu aracılığıyla bu stres faktörlerinin *in vitro* deneysel koşullardaki etkileri araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmadan elde edilen bulgular, starvasyon ve hipoksi koşullarının hem kanser hücresi metabolik regülasyonu hem de tümör progresyonu üzerinde belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı etki yaratabileceğini göstermektedir. AMPK gen ekspresyonu yüksek olan hücrelerde (Huh7, SKBR-3), hücre stres ile birlikte AMPK'nin regüle olduğu ve bu regülasyonun hücreye adaptasyon avantajı sağladığı sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, kanser hücre stres mekanizmalarına ve AMPK'ye yönelik terapötik stratejilerin belirlenebilmesine katkı sağlamakta ve ileride yapılacak *in vivo* araştırmalar için temel oluşturarak literatüre katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ampk, Hipoksi, Hücre Stres, Kanser Metabolizması, Tümör İmmünolojisi

Abstract

Objectives: Adenosine monophosphate (AMP) activating-protein-kinase (AMPK) is a crucial serine/threonine protein kinase that is activated in cellular metabolic stress conditions to maintain cellular energy-homeostasis. Under conditions of stress such as starvation and hypoxia, when the amount of energy in the organism is low or energy consumption is increased, the amount of cellular AMP increases and catabolic reactions such as fatty acid oxidation and glycolysis are induced due to AMPK activation. The most common conditions that cancer cells face in tumor-microenvironment were reported to be nutrient deficiency and lack of oxygen. This study aims to investigate whether cancer cells bear survival advantages with mechanisms of adaptation such as epithelial-mesenchymal-transition and metastasis by the regulation of AMPK under various stress conditions.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gürcan Günaydın

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 536 886 41 42 E-posta: gurcangunaydin@hacettepe.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6751-2217

Geliş Tarihi/Received: 28.01.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 12.04.2019

©Telif Hakkı 2019 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: p-AMPK, total-AMPK protein expression levels of breast (SKBR-3, MDA-MB-453) and hepatocellular cancer (HepG2, Huh-7) cell lines under conditions of serum starvation were determined by Western-blot method. In addition, HIF-1 α , E-cadherin, p-AMPK and total-AMPK protein expression levels under conditions of hypoxia were also determined by Western-blot method. The effects of stress conditions on regulation of proteins associated with metabolic pathway and invasion in cancer cells were investigated. As a result, the *in vitro* effects of stress factors which are observed in tumor-microenvironment *in vivo* were experimentally investigated by this simulation approach.

Results: Our findings demonstrate that conditions of starvation and hypoxia may show prominent and statistically significant effects on both cancer cell metabolic regulation and tumor progression. AMPK was shown to be regulated as a result of cellular stress in cancer cells (Huh7, SKBR3) with high AMPK gene expression. Such a regulation seems to provide an adaptive advantage to those cells.

Conclusion: Our results will contribute to determining therapeutic strategies targeting cancer cell stress mechanisms and AMPK. In addition, the results will pave the way for future *in vivo* studies; thus, will contribute to the literature.

Key Words: AMPK, Hypoxia, Cellular Stress, Cancer Metabolism, Tumor Immunology

Giriş

Anabolik biyokimyasal reaksiyonlar, hücrede en fazla enerji tüketen mekanizmalardır. Protein sentezi, hücrede başlıca enerji kaybı nedenidir. Besin ve oksijen azlığı gibi olumsuz koşullar altında hücrenin hayatta kalabilmesi için yüksek seviyedeki bu tüketimin sınırlandırılması ve enerji kaybını en aza indirilmesi gereklidir (1-3). Adenozin monofosfat (AMP), aktive edici protein kinaz (AMPK), hücrenin birçok metabolik stres durumlarında aktive olarak hücredeki enerji homeostazını düzenleyen kritik bir serin/treonin protein kinazdır (4). Bu protein kinaz, enerji homeostazını sağlayan bir besin ve enerji sensörü niteliğine sahiptir (5). Hücre içinde enerji seviyesi azaldığında aktive olarak ATP üretimini artırır. Besin azlığı ve hipoksik mikroçevre gibi stres koşullarında, organizmadaki enerji miktarının düşük olduğu veya enerji tüketiminin artmış olduğu durumlarda hücre AMP miktarı artmaktadır. Artan AMP aracılı AMPK aktivasyonu ile birlikte yağ asidi oksidasyonu ve glikolizis gibi katabolik reaksiyonlar indüklenmektedir. Bunun sonucu olarak da başlıca protein, yağ asidi ve kolesterol sentezi gibi anabolik reaksiyonlar baskılanmaktadır (6-8). Böylece, hücre büyüme sinyalinin blokasyonu ve translasyonel uzamanın durdurulması sağlanmakta ve de hücrenin enerji depolaması sağlanmaktadır. AMPK'nin baskılanması sonucu direnç mekanizmalarının kırılması aracılığıyla kanser hücrelerinin ilaca karşı duyarlı hale gelebildiği rapor edilmiştir (9).

Oksijen azlığının yaşandığı durumlarda, hücrenin strese girmesiyle birlikte endoplazmik retikulumda (ER) katlanmayan protein miktarı artmaktadır (10). ER'de oluşan bu stres durumunun kontrol altına alınabilmesi amacıyla, protein sentezi inhibe olmakta ve şaperonların ekspresyonlarıyla birlikte katlanmayan protein miktarı kontrol altına alınmaktadır (11). AMPK, bu aşamada önemli bir regülatuar protein görevi görmektedir. Protein sentezi aşamasının baskılanabilmesi amacıyla AMPK aktive olmaktadır (12). Starvasyon ve yüksek karbonhidrat diyeti durumları sonrasında yapılan egzersizlerin kaslardaki etkisinin incelendiği bir çalışmada, starvasyon koşulunda yağ asidi oksidasyonunun arttığı ve kaslardaki protein degradasyonunun

karbonhidratlı diyet sonrası yapılan egzersiz koşuluna oranla arttığı belirtilmektedir (13). Hipoksik koşul, düşük pH, DNA hasarı ve starvasyon gibi stres koşullarının yanı sıra düşük sıcaklık durumunda da diğer stres koşullarına benzer olarak, hücre içi ER stresinin indüklediği Ca⁺² iyon salınımı artmakta, ve AMPK aracılı protein sentezi baskılanmaktadır (14). Glukoz bağlanma afinitesinde ve glukoz parçalanmasındaki artış, buna bağlı olarak oksidatif fosforilasyonun azalması, hipoksik (oksijen azlığı) alanların artışı, çevresel asidoz, proteotoksik düzeyin artışı, metabolik ve oksidatif düzenin değişmesi gibi metabolik farklılıklar, kanser hücrelerinin sağkalımı için gerek duyduğu önemli adaptif değişikliklerdir (11,15,16). Hücrenin çoğalması için gerek duyduğu enerjinin var olmadığı veya hipoksik ortam koşulları gibi hücre stresin olduğu durumlarda, hücrenin metabolik faaliyetlerinin yavaşladığı belirtilmektedir (2,16). Bu sayede, kanser hücrelerinin anjiyogenez, epitelyal-mezenkimal dönüşüm, invazyon ve metastaz gibi adaptasyon mekanizmaları ile sağkalım avantajı sağladığı öne sürülmektedir (17,18).

Pirkmajer ve Chibalin'in yapmış oldukları çalışmada (19), sirkadyen ritim, endokrinoloji ve metabolik çalışmalar gibi moleküler teknik uygulamalarında, hücrelerin bazal hücre aktivitesini azaltabilmek ve hücre döngüsünü G₀ fazına sokabilmek amacıyla sıklıkla kullanılan serum starvasyon aşamasının, hücrenin fenotipik karakteri ve metabolik yolak aktivasyon düzeyi başta olmak üzere birçok stimulusunu değiştirdiğini göstermektedirler.

Bu çalışma ile meme kanseri (SKBR-3, MDA-MB-453) ve hepatosellüler karsinom (HepG2, Huh-7) hücre dizilerinin serum starvasyon koşulunda p-AMPK, total AMPK, hipoksik ortam koşullarında HIF-1 α , E-cadherin, p-AMPK ve total AMPK protein ekspresyonları tespit edilmiştir. Bu amaçla belirtilen hücreler, serum starvasyonu (serumsuz besiyeri ortamı) ve hipoksik (hipoksi çemberi) stres koşullarına maruz bırakılmıştır. Bu uygulamalar sonucunda elde edilen protein lizatları ile hedef proteinlerin ekspresyonları Western blot yöntemi ile tespit edilmiştir ve elde edilen sonuçlar kontrol örnekleri ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda, *in vivo* tümörler ile ilişkili stres koşullarının kanser hücre dizilerinin

metabolik yolak ve invazyonla ilişkili protein regülasyonlarına etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Hücre Kültürü Çalışmaları

Çalışma kapsamında kullanılan meme kanseri (SKBR-3, MDA-MB-453) ve hepatosellüler kanser (HepG2, Huh-7) hücre dizileri ile yapılan çalışmalar, hücre kültürü çalışmalarımız için laboratuvarımızda mevcut olan dikey akım kabini (laminar flow) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hücre dizileri %10 FBS, 2 mM L-Glutamin, %1 Penisilin/streptomisin ilave edilmiş RPMI-1640 (MDA-MB-453, HepG2) ve DMEM (SKBR-3, Huh-7) besiyerinde çoğaltılarak CO₂'li etüvde 37 °C'da inkübe edilmiştir.

Hipoksik ve Normoksik Ortam Koşullarının Simülasyonu

Hücre dizileri üzerinde normoksik ve hipoksik koşullar altında oluşacak etkileri belirlemek amacıyla hücreler normal inkübasyon koşullarında (%21 O₂, %5 CO₂ ve %74 N₂) veya hipoksik (%5 O₂, %5 CO₂ ve %90 N₂) ortam koşulları altında 24 saat süresince inkübe edilmiştir. Hipoksik ortam koşulları, "hipoksi chamber" (Billups Rothenberg, Inc.) içerisinde gerçekleştirilmiştir (20). Kısaca, hücre kültürü plaklarına hücrelerin eklenmesinden sonra hazırlanmış olan plateler, "hipoksi chamber"i içerisine konulmuştur. Devamında, "hipoksi chamber"inin kelepçesi aracılığıyla kapak hava sızdırmaz şekilde sıkıştırılmıştır. Daha sonra, (%5 O₂, %5 CO₂, %90 N₂) gaz karışımı 20 L/dk miktarında 5 dakika süreyle "hipoksi chamber" içerisine doldurulmuştur. Bu aşamadan sonra "hipoksi chamber", 37 °C etüvde inkübe edilmiştir. Hücre plakları ortamında bulunan oksijen miktarının kesin eliminasyonu amacıyla deneyin başlangıcından 1 saat sonra "hipoksi chamber" içerisine tekrardan aynı gaz karışımı verilmiştir. Bu sayede, *in vivo* tümör mikroçevresinin karakteristik özelliklerinden olan hipoksinin, *in vitro* olarak simüle edilmesi sağlanmıştır.

Protein Lizatlarının Elde Edilmesi & Protein Kantitasyonu

Hücrelerin kültür ortamında çoğaltılması aşamasından sonra 6 kuyulu plakların her birine 2x10⁵-1x10⁶ hücre eklenmiştir. Hücrelerin kuyu zeminlerine tutunması için 37 °C'de %5 CO₂'li etüvde 24 saat inkübasyon gerçekleştirilmiştir. Yirmi dört saat sonra kuyu içerisinde bulunan tam besiyerleri çekilmiştir. Bu aşamadan sonra, serum starvasyonu koşulu uygulanacak grup için serumsuz besiyeri eklenmiştir. Kontrol ve hipoksi grupları için ise tam besiyeri eklenmiştir. Serum starvasyon işlemi 1, 3, 6, 12 ve 24 saat sürelerince ayrı ayrı uygulanmıştır. Diğer stres koşulu için bu aşamadan sonra, "hipoksi chamber" içerisinde hipoksik ortam inkübasyonu 24 saatlik süre boyunca gerçekleştirilmiştir. Yirmi dört saatlik inkübasyon sonunda, besiyerleri çekilmiştir. Daha sonra, lizis tamponu ile plak içerisinde bulunan hücreler lizis edilmiştir ve hücre lizatları elde edilmiştir. Western- blot

deneyinde kullanılacak olan protein lizatlarının, protein miktarlarının tespiti amacıyla protein kantitasyonu yapılmıştır. Protein kantitasyonundan sonra lizatlar 95 °C'ye getirilmiş olan kuru ısıtma bloğu içerisinde 5 dakika bekletilerek proteinlerin denatürasyonu sağlanmıştır. Her koşul için deneyler 3 kez tekrarlanmıştır.

Western Blot

Western blot yöntemi kullanılarak, uygulanan stres koşullarında insan meme kanseri ve hepatosellüler karsinom hücrelerinde p-AMPK, AMPK, HIF-1 α ve E-kadherin protein ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. Kısaca, protein denatürasyonu aşamasından sonra, lizat içerisinde bulunan farklı ağırlığa (kDa) sahip proteinlerin SDS poliakrilamid jel elektroforezi ile yürütülerek ayrışması sağlanmıştır. Bu aşama tamamlandıktan sonra, jel içerisinde ağırlıklarına göre ayrılan proteinlerin, jelden PVDF membrana transferi sağlanmıştır. Transfer aşamasından sonra membranın, %5 BSA TBST solüsyonu içerisinde blokasyonu gerçekleştirilmiştir. Blokasyon işlemi bittikten sonra 1xPBS-T ile membran yıkanmıştır. Bu sayede BSA kalıntıları membran yüzeyinden temizlenmiştir. Bu işlemden sonra membran, primer antikor ile muamele edilmiştir. Denatüre olmuş proteinlerin tek bir determinantını yüksek afinite ve özgüllükte tanıyan monoklonal antikorlar, hedeflediğimiz proteinlerin tayini için kullanılmıştır. Kontrol proteini olarak β -aktin ve GAPDH kullanılmıştır. Primer antikor inkübasyonundan sonra primer antikorun görüntülenebilmesi için Horseradish Peroksidaz (HRP) konjuge primer antikorun üretildiği organizmaya karşı üretilmiş sekonder antikor ile inkübasyon aşamasına geçilmiştir. Son olarak sekonder antikorun bağlanmış olduğu proteinlerin kemilüminesans ışına yapabildiği için, sekonder antikora konjuge HRP'de bulunan peroksidaz enziminin substratı olan luminol içeren Enhanced chemiluminescence (ECL) solüsyonu kullanılmıştır ve kemilüminesans görüntüleme ile elde edilen bantların dansitometrik yoğunlukları tespit edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizi için "IBM SPSS Statistics 23" programı kullanılmıştır. İstatistiksel analiz amacıyla "Student's t-test" uygulanmıştır. Yapılan testin sonucunda p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Hepatosellüler Karsinom Hücre Dizilerinde Serum Starvasyonu Sonucu Oluşturulan Hücresel Stresin AMPK Regülasyonuna Etkisi

Hücrelerin 6 kuyulu plaklara ekimi sonrası, tüm hücrelerin kuyu tabanına tutunmaları ve adaptasyonu için 24 saatlik inkübasyon gerçekleştirilmiştir. Devamında, serum starvasyonu uygulaması için hücrelere serumsuz besiyeri ile 1, 3, 6, 12

ve 24 saatlik inkübasyonlar ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Kontrol hücrelerinin, serumlu tam besiyeri ile inkübasyon gerçekleştirilmiştir.

Huh7 ve HepG2 hepatosellüler karsinom hücre dizilerine belirtilen saatler süresince serum starvasyonu uygulaması gerçekleştirildikten sonra farklı saatlerde serum starvasyonuna maruz kalan hücrelerden elde edilen protein lizatlarında total AMPK ve p-AMPK protein düzeyleri incelenmiştir. Kontrol proteini olarak β -aktin kullanılmıştır.

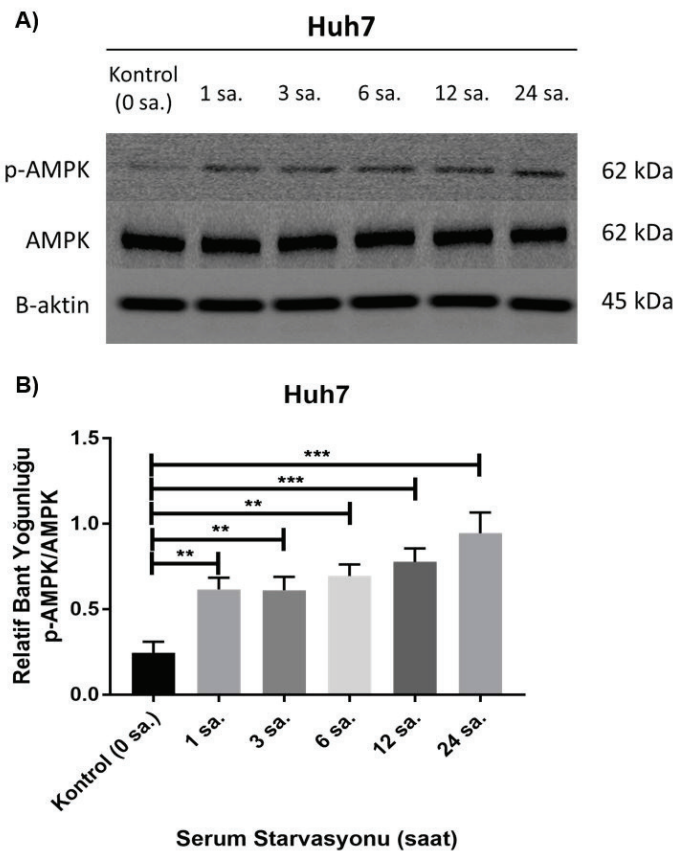
Serum starvasyonu sonucu oluşturulan hücresel stres sebebiyle, Huh7 hücrelerinin AMPK fosforilasyonu zamana bağlı olarak artmaktadır (Şekil 1A). Artan sürelerde uygulanan serum starvasyonu sonucu fosfo-AMPK (p-AMPK) düzeyi kontrol hücre grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır (Şekil 1B). HepG2 hücre dizisi kontrol grubu ile serum starvasyonu uygulanan gruplar karşılaştırıldığında 1. ve 3. saatlerde kademeli olarak fosfo-AMPK düzeyinde artış olduğu, fakat bu regülasyonun 6. saatten itibaren bozulduğu

gözlemlenmiştir (Şekil 2A). HepG2 hücrelerinde görülen fosfo-AMPK düzeylerindeki değişiklikler, kontrol hücreleri ile karşılaştırıldığında, değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 2B).

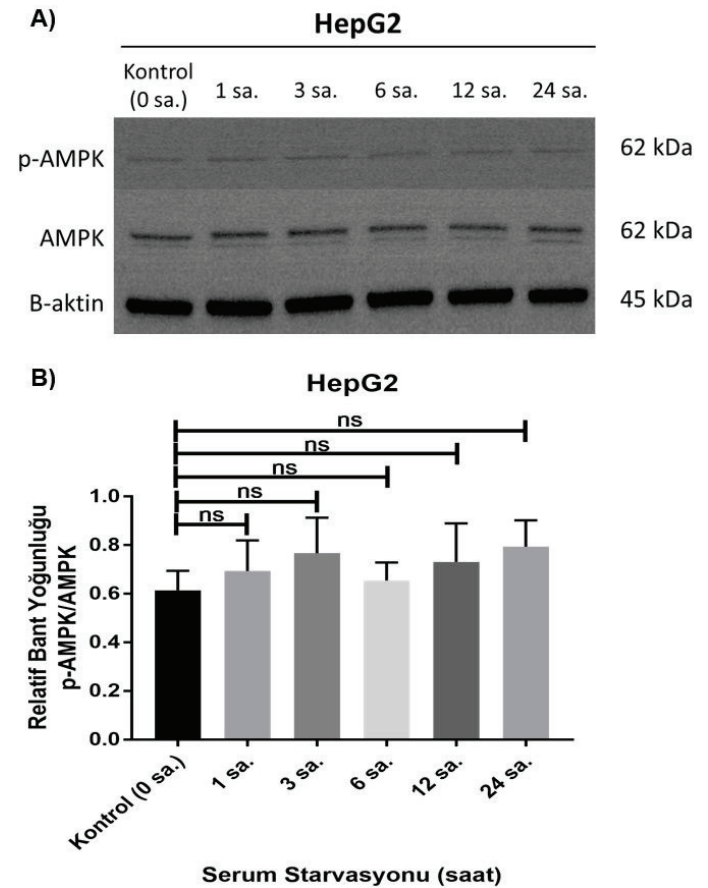
Meme Kanseri Hücre Dizilerinde Serum Starvasyonu Sonucu Oluşturulan Hücresel Stresin AMPK Regülasyonuna Etkisi

MDA-MB-453 ve SKBR-3 meme kanseri hücre dizilerine belirtilen saatler süresince serum starvasyonu uygulaması gerçekleştirilmiştir. Farklı saatlerde serum starvasyonuna maruz kalan hücrelerden elde edilen protein lizatlarında AMPK ve p-AMPK protein düzeyleri incelenmiştir.

Serum starvasyonu sonucu oluşturulan hücresel stres sebebiyle, MDA-MB-453 hücrelerinin AMPK fosforilasyonunun 3. ve 12. saatlerde kontrol grubuna oranla arttığı, diğer saatlerde ise kontrol grubu düzeylerinde olduğu görülmektedir (Şekil 3A). Ancak bu regülasyonun, kontrol hücre grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (Şekil 3B).



Şekil 1: Huh7 hepatosellüler karsinom hücre dizisinde serum starvasyonu sonucu oluşturulan hücresel stresin AMPK regülasyonuna etkisi. A) 0, 1, 3, 6, 12 ve 24 saatlik serum starvasyonu uygulanmış Huh7 hücrelerinin p-AMPK (fosfo-AMPK), AMPK ve β -aktin proteinleri bant görüntüleri. B) Huh7 hücrelerinin normalize edilmiş p-AMPK protein yoğunluğu analizi. **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$



Şekil 2: HepG2 hepatosellüler karsinom hücre dizisinde serum starvasyonu sonucu oluşturulan hücresel stresin AMPK regülasyonuna etkisi. A) 0, 1, 3, 6, 12 ve 24 saatlik serum starvasyonu uygulanmış HepG2 hücrelerinin p-AMPK, AMPK ve β -aktin proteinleri bant görüntüleri. B) HepG2 hücrelerinin normalize edilmiş p-AMPK protein yoğunluğu analizi. ns.: istatistiksel olarak anlamlı değil

SKBR-3 hücre dizisinde ise, kontrol grubu ile serum starvasyonu uygulanan gruplar karşılaştırıldığında zamana bağlı olarak fosfo-AMPK düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir (Şekil 4A ve 4B).

Hepatosellüler Karsinom Hücre Dizilerinde Hipoksik Ortam Aracılı Oluşturulan Hücresel Stresin AMPK ve Yolak Proteinleri Regülasyonlarına Etkisi

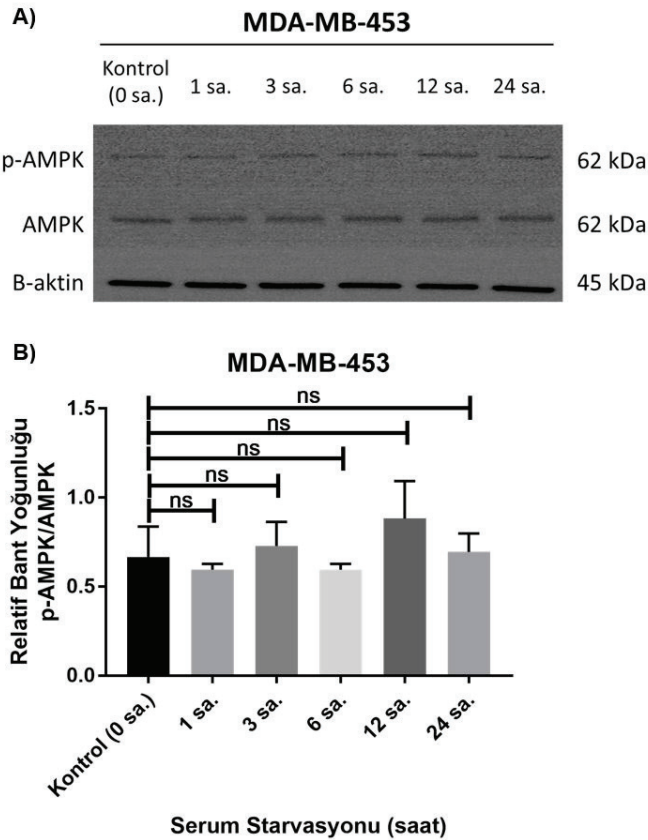
Hücrelerin 6 kuyulu plaklara ekimi sonrası, tüm hücrelerin kuyu tabanına tutunmaları ve adaptasyonu için 24 saatlik inkübasyon gerçekleştirilmiştir. Devamında, hücre plakları "hiposki chamber" içerisine konulmuştur. Ortamı düşük oksijen düzeyine getirmek (hipoksik) amacıyla, "hiposki chamber" içerisine 4 dakika süresince (%5 O₂, %5 CO₂, %94 N₂) gaz dolumu yapılmıştır. Devamında, hücreler 24 saat süresince "hiposki chamber" içerisinde (etüv içinde) inkübe edilmiştir. Kontrol hücreleri ise aynı etüv içerisinde "hiposki chamber" dışında normoksik (%21 O₂, %5 CO₂, %74 N₂) ortamda inkübe edilmiştir.

Huh7 ve HepG2 hepatosellüler karsinom hücre dizilerinin 24 saat hipoksik ortamda inkübasyonu sonucu elde edilen protein

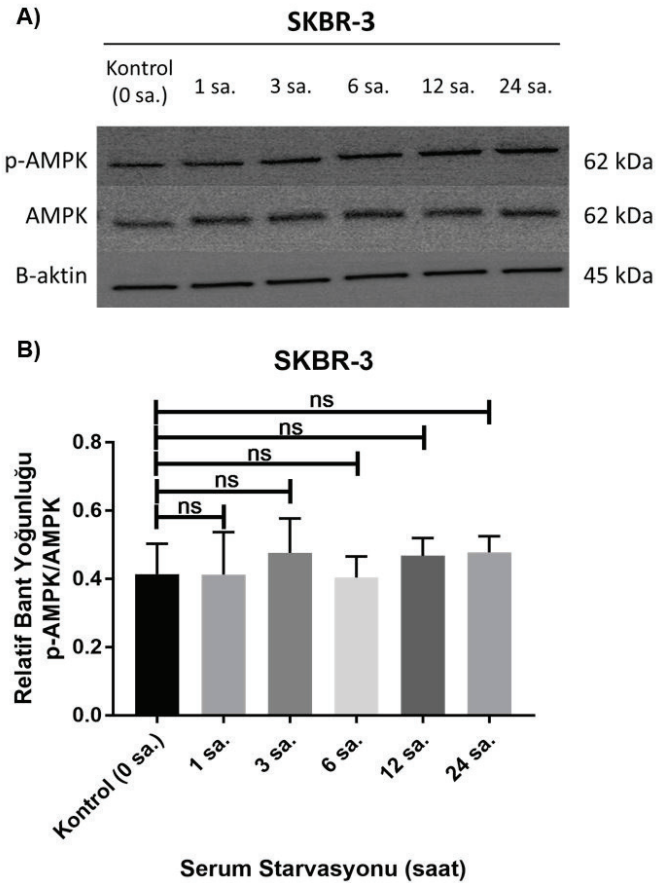
lizatlarında AMPK ve p-AMPK protein düzeyleri incelenmiştir. Kontrol grubu proteini olarak GAPDH kullanılmıştır.

Hipoksik ortam sonucu oluşturulan hücresel stres sebebiyle, Huh7 hücrelerinde AMPK fosforilasyonunun arttığı gözlemlenmiştir (Şekil 5A). Normoksik ortamdaki hücre grubu ile hipoksik ortamdaki hücre grubu karşılaştırıldığında fosfo-AMPK düzeyi hipoksik ortamda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır (Şekil 5B). Hipoksik ortam koşulunda normoksik ortam koşuluna oranla HIF-1 α protein ekspresyonu artmaktadır (Şekil 5A). Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 5C). Elde edilen veriler sonucu, ortamda oksijen düzeyindeki hassas değişikliğin Huh7 hücrelerinde AMPK regülasyonunu etkilediği görülmektedir. Ek olarak, bu hassas değişim sonucunda E-kadherin protein ekspresyonu hipoksik ortam koşulunda azalmaktadır (Şekil 5A). E-kadherin protein ekspresyonundaki bu azalışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Şekil 5D).

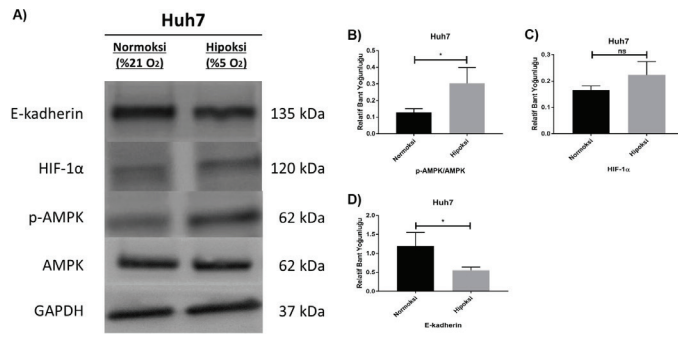
HepG2 hücre dizisinde ise, hipoksik ortamda AMPK fosforilasyonunun arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak



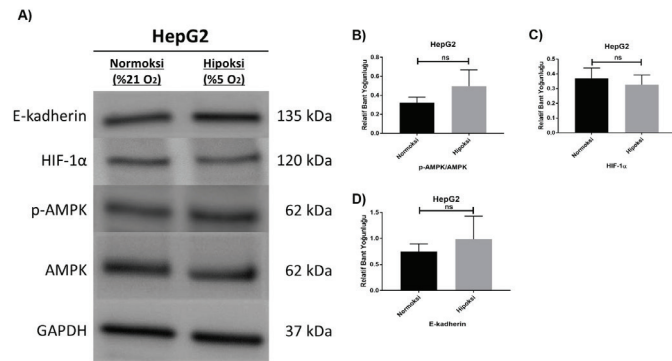
Şekil 3: MDA-MB-453 meme kanseri hücre dizisinde serum starvasyonu sonucu oluşturulan hücresel stresin AMPK regülasyonuna etkisi. A) 0, 1, 3, 6, 12 ve 24 saatlik serum starvasyonu uygulanmış MDA-MB-453 hücrelerinin p-AMPK, AMPK ve β -aktin proteinleri bant görüntüleri. B) MDA-MB-453 hücrelerinin normalize edilmiş p-AMPK protein yoğunluğu analizi. n.s.: istatistiksel olarak anlamlı değil



Şekil 4: SKBR-3 meme kanseri hücre dizisinde serum starvasyonu sonucu oluşturulan hücresel stresin AMPK regülasyonuna etkisi. A) 0, 1, 3, 6, 12 ve 24 saatlik serum starvasyonu uygulanmış SKBR-3 hücrelerinin p-AMPK, AMPK ve β -aktin proteinleri bant görüntüleri. B) SKBR-3 hücrelerinin normalize edilmiş p-AMPK protein yoğunluğu analizi. n.s.: istatistiksel olarak anlamlı değil



Şekil 5: Huh7 hepatosellüler karsinom hücre dizisinde hipoksik ortam aracılı oluşturulan hücresel stresin AMPK ve yolak proteinleri regülasyonlarına etkisi. A) 24 saatlik hipoksik ortam inkübasyonu sonucu Huh7 hücrelerinin E-kadherin, HIF-1 α , p-AMPK, AMPK ve GAPDH proteinleri bant görüntüleri. B) Huh7 hücrelerinin normalize edilmiş p-AMPK protein yoğunluğu analizi. C) Huh7 hücrelerinin normalize edilmiş HIF-1 α protein yoğunluğu analizi. D) Huh7 hücrelerinin normalize edilmiş E-kadherin protein yoğunluğu analizi. *:p<0,05, n.s.: istatistiksel olarak anlamlı değil

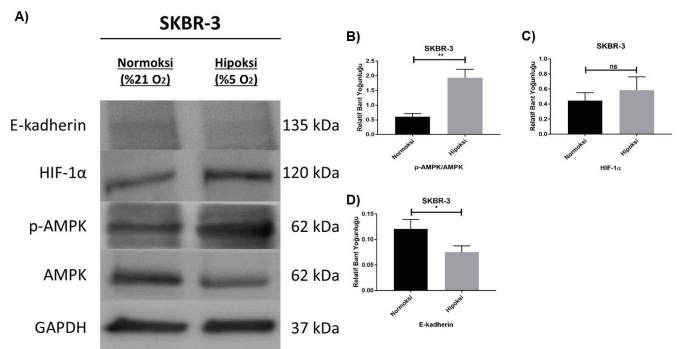


Şekil 6: HepG2 hepatosellüler karsinom hücre dizisinde hipoksik ortam aracılı oluşturulan hücresel stresin AMPK ve yolak proteinleri regülasyonlarına etkisi. A) 24 saatlik hipoksik ortam inkübasyonu sonucu HepG2 hücrelerinin E-kadherin, HIF-1 α , p-AMPK, AMPK ve GAPDH proteinleri bant görüntüleri. B) HepG2 hücrelerinin normalize edilmiş p-AMPK protein yoğunluğu analizi. C) HepG2 hücrelerinin normalize edilmiş HIF-1 α protein yoğunluğu analizi. D) HepG2 hücrelerinin normalize edilmiş E-kadherin protein yoğunluğu analizi. n.s.: istatistiksel olarak anlamlı değil

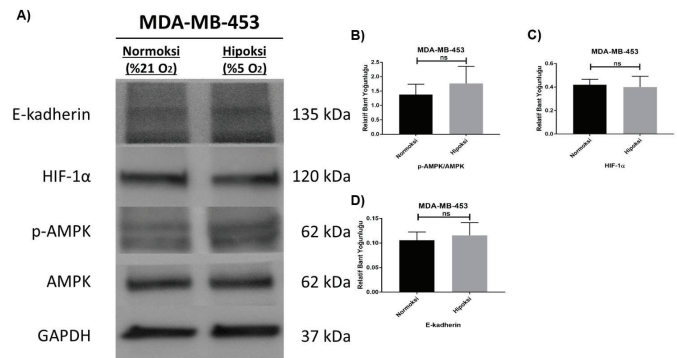
anlamlı olmadığı görülmektedir (Şekil 6A ve 6B). HIF-1 α protein ekspresyonunun HepG2 hücrelerinde değişmediği ve E-kadherin protein ekspresyonunun ise bir miktar artış gösterdiği gözlemlenmiştir (Şekil 6A). Ancak, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 6C ve 6D).

Meme Kanserli Hücre Dizilerinde Hipoksik Ortam Aracılı Oluşturulan Hücresel Stresin AMPK ve Yolak Proteinleri Regülasyonlarına Etkisi

Hipoksik ortam sonucu oluşturulan hücresel stres sebebiyle, SKBR-3 hücrelerinde AMPK fosforilasyonunun arttığı gözlemlenmiştir (Şekil 7A). Normoksik ortamdaki hücre grubu ile hipoksik ortamdaki hücre grubu karşılaştırıldığında fosfo-AMPK düzeyi hipoksik ortamda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde



Şekil 7: SKBR-3 meme kanseri hücre dizisinde hipoksik ortam aracılı oluşturulan hücresel stresin AMPK ve yolak proteinleri regülasyonlarına etkisi. A) 24 saatlik hipoksik ortam inkübasyonu sonucu SKBR-3 hücrelerinin E-kadherin, HIF-1 α , p-AMPK, AMPK ve GAPDH proteinleri bant görüntüleri. B) SKBR-3 hücrelerinin normalize edilmiş p-AMPK protein yoğunluğu analizi. C) SKBR-3 hücrelerinin normalize edilmiş HIF-1 α protein yoğunluğu analizi. D) SKBR-3 hücrelerinin normalize edilmiş E-kadherin protein yoğunluğu analizi. **:p<0,01, *: p<0,05, n.s.: istatistiksel olarak anlamlı değil



Şekil 8: Meme kanseri hücre dizilerinde hipoksik ortam aracılı oluşturulan hücresel stresin AMPK ve yolak proteinleri regülasyonlarına etkisi. A) 24 saatlik hipoksik ortam inkübasyonu sonucu MDA-MB-453 hücrelerinin E-kadherin, HIF-1 α , p-AMPK, AMPK ve GAPDH proteinleri bant görüntüleri. B) MDA-MB-453 hücrelerinin normalize edilmiş p-AMPK protein yoğunluğu analizi. C) MDA-MB-453 hücrelerinin normalize edilmiş HIF-1 α protein yoğunluğu analizi. D) MDA-MB-453 hücrelerinin normalize edilmiş E-kadherin protein yoğunluğu analizi. n.s.: istatistiksel olarak anlamlı değil

artmıştır (Şekil 7B). Hipoksik ortam koşulunda normoksik ortam koşuluna oranla HIF-1 α protein ekspresyonu artmaktadır (Şekil 7A). Ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 7C). Aynı zamanda E-kadherin protein ekspresyonu hipoksik ortam koşulunda azalmaktadır (Şekil 7A). E-kadherin protein ekspresyonundaki bu azalışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Şekil 7D).

MDA-MB-453 hücre dizisinde ise, hipoksik ortamda AMPK fosforilasyonunun arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir (Şekil 8A ve 8B). Hipoksik koşullar altında HIF-1 α protein ekspresyonunun MDA-MB-453 hücrelerinde değişmediği ve E-kadherin protein ekspresyonunda

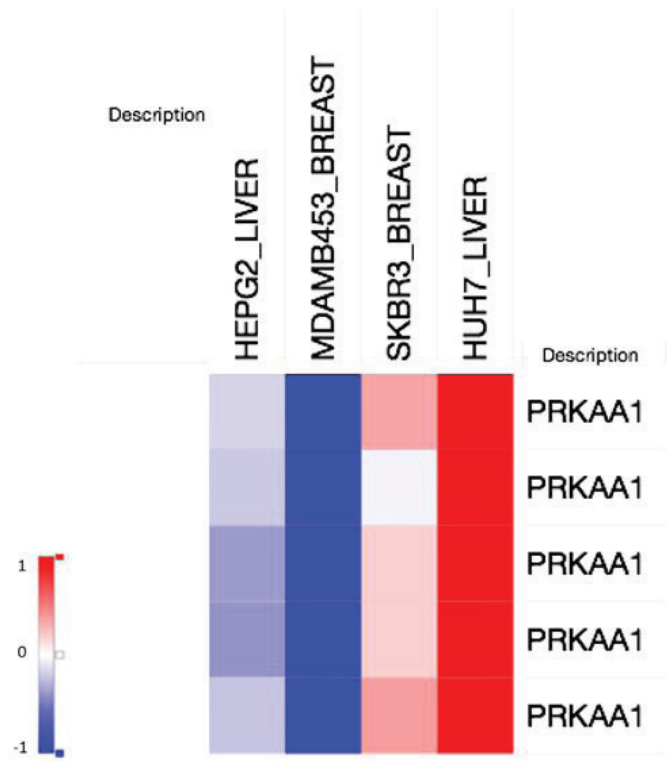
minimal bir artış olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 8A). Ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 8C ve 8D).

Tartışma

Literatürde yer alan metabolizma çalışmalarında deneysel stres koşullarının metabolik aktivasyon mekanizmalarına yönelik etkileri net olarak bilinmemektedir. Bu çalışma ile meme kanseri ve hepatosellüler kanser hücre dizilerinde serum starvasyonu ve hipoksi koşullarının AMPK aktivitesi üzerine etkisi incelenmiş ve literatürde eksik olan bu kısma katkı sağlanmıştır. Özellikle Western blot çalışmalarında deneysel çalışma öncesi flask içerisinde bulunan kümülatif hücrelerin protein ekspresyon düzeylerini stabilize ve senkronize etmek amacıyla sıklıkla uygulanan serum starvasyon basamağının, hücrenin metabolik regülasyonuna etkisi ilk defa incelenmiştir.

Kanser hücrelerindeki sinyal kaskadı; köken aldığı dokuya, hücredeki mutasyon veya gen ekspresyon paternine göre çeşitlilik gösterebilmektedir (21,22). AMPK başta olmak üzere çeşitli metabolik yolak proteinleri kanser hücrelerinde deregüle olmaktadır (23). Meme kanseri ve hepatosellüler kanser hücre dizileriyle gerçekleştirilen bu çalışmada, Huh-7 hepatosellüler karsinom hücrelerinin, farklı saatlerde uygulanan serum starvasyonu sonucu oluşan hücresel stresten belirgin düzeyde etkilenecek, AMPK protein ekspresyonunu upregüle ettiği tespit edilmiştir. Bu durum, tahmin edilebileceği üzere Huh7 hücrelerinin starvasyona direnç amacıyla hücre içi enerji metabolizmalarını yeniden programlama kabiliyetine sahip olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, bir diğer hücre sel stres koşulu olan düşük oksijen seviyesine (hipoksik ortam) 24 saat süre ile maruz kalan kanser hücreleri arasından hem Huh-7 hem de SKBR-3 hücrelerinde AMPK protein ekspresyonunun upregülasyonu gözlemlenmiştir. Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) veri tabanı aracılığıyla dört hücre dizisinin AMPK gen ekspresyonu karşılaştırıldığında, Huh-7 ve SKBR-3 hücre dizilerinin diğer kanser hücre dizilerine kıyasla bazal AMPK gen ekspresyon düzeyinin fazla olduğu görülmektedir (24) (Şekil 9). Bu durum, Huh-7 ve SKBR-3 hücre dizilerinde AMPK aracılı sinyal yolağı aktivasyonunun hücre proliferasyonu ve sağkalımında majör etkiye sahip olduğunu doğrulamaktadır (25,26). Bu nedenle, bizim sonuçlarımızda gördüğümüz üzere, hipoksinin fosfo-AMPK protein ekspresyon düzeyi üzerindeki etkisinin başlıca Huh7 ve SKBR-3 hücrelerinde istatistiksel olarak anlamlı olması oldukça akla yatkındır.

Aynı zamanda, Huh-7 ve SKBR-3 hücrelerinde HIF-1 α protein ekspresyonunun arttığı ve E-kadherin protein ekspresyonlarının da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görülmektedir. Kanser hücrelerinde E-kadherin kaybının migrasyonu ve invazyonu arttırdığı rapor edilmiştir. Bu nedenle



Şekil 9: Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) veri tabanında HepG2, Huh-7, MDA-MB-453 ve SKBR-3 hücre dizileri AMPK gen (PRKAA1) ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması. ["Sıcaklık haritası (Heatmap)"nda kırmızı renk yüksek ekspresyonu, mavi renk düşük ekspresyonu temsil etmektedir.]

E-kadherin kaybı, metastaz için potansiyel bir belirteç olarak öne sürülmektedir (27). Benzer şekilde, E-kadherin kaybının, epitelyal mezenkimal geçişi (EMT) ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (28,29). Dahası, E-kadherin kaybının tümör progresyonunda kritik bir aşama olduğu öne sürülmüştür (30). Tüm bu bilgiler ışığında bizim sonuçlarımızı dikkate alındığında, hipoksik ortam koşullarında Huh7 ve SKBR-3 hücrelerinin AMPK regülasyonu aracılığıyla EMT dönüşümünü indüklediği görülmektedir (31,32). Bunun sonucu olarak da hipoksik koşullar altında Huh7 ve SKBR-3 kanser hücrelerinde progresyondan ve daha malign bir fenotipten söz edilebilir.

Bu çalışmada, meme kanseri (SKBR-3, MDA-MB-453) ve hepatosellüler karsinom (HepG2, Huh-7) hücre dizilerinin serum starvasyonunda p-AMPK, total AMPK düzeyleri ve hipoksik ortam koşullarında p-AMPK, total AMPK, HIF-1 α ve E-kadherin protein ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. İki farklı dokuda kanserler olmak üzere toplamda dört farklı tip hücrede, hücre sel stresin metabolik yolak ana regülatör proteini olan AMPK üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda, AMPK gen ekspresyonu yüksek olan hücre dizilerinde (Huh7 ve SKBR-3; Şekil 9), hücre sel stres ile birlikte AMPK'nin regüle olduğu ve bu regülasyonun hücreye adaptasyon avantajı sağladığı sonucuna ulaşılmıştır. Hücrenin lehine olan bu adaptif mekanizma sayesinde, EMT

dönüşümünün indüklendiği görülmekte ve hücrenin agresif fenotip kazandığı düşünülmektedir. Çalışmadan elde edilen veriler ışığında, hücresel stres koşullarının, hücrenin metabolik regülasyonunda önemli rol oynayan AMPK ve diğer metabolik yolak proteinlerinin ekspresyonları üzerindeki etkilerinin incelenmesi amacıyla yönelik uygun model oluşturulmasına katkı sağlanmıştır. Özellikle Huh7 ve SKBR-3 kanser hücrelerinde, hücreyi strese sokacak mekanizmaların sonucunda kanser hücre malign fenotipinin ve agresifliğinin artabileceği görülmüştür. Tüm bu sonuçlar, AMPK aracılı sinyal yolağı yüksek düzeyde aktif olan kanser türlerinde, metabolik yolağın hedeflenmesinin kritik öneme sahip olabileceğini göstermektedir. Bu durum da, AMPK inhibitörlerinin anti-tümöral etkisi olabileceğine ve kanser tedavisinde umut vaat eden terapötikler arasında yer alabileceğine işaret etmektedir. Farklı tip kanser hücreleri ile yapılan bu çalışmada, stres koşullarının farklı etkilerinin görülmesi, *in vitro* koşullarda hücre tipinin moleküler profiline bağlı olabileceği gibi *in vivo* koşullarda tümör mikroçevresindeki değişken koşullara bağlı olarak da değerlendirilebilir.

Yakın zamanlı bir çalışmanın sonuçlarına göre, hipoksik tümör mikroçevresi, tümör hücrelerinde kanser kök hücresi fenotipini indükleyerek malign progresyonu ve tedavi direncini destekleyebilmektedir (33). Gerçekten de tümör progresyonu, tümör hücreleri ile tümör mikroçevresinin etkileşimine kritik şekilde bağlıdır (34,35). Tümör mikroçevresi heterojen bir yapıya sahiptir ve başlıca ekstraselüler matriksten, stromal hücrelerden, projenitör hücrelerden, endotel hücrelerden ve de immün hücrelerden oluşmaktadır (36). Hipoksik stres; makrofajları, myeloid kökenli supresör hücreleri ve regülatuar T hücreleri ilgilendiren immünosupresif yolakları etkileyebilmekte ve tümör direnci sağlayabilmektedir. Hipoksi ayrıca, sitotoksik T hücre yanıtını da etkilemektedir. Yine hipoksi nedeniyle kanser hücrelerinde indüklenen otofaji, doğal öldürücü (NK) hücre aracılı anti-tümör immün yanıtlara karşı intrensek bir direnç mekanizması olarak işlev görmektedir (37). Hipoksinin hem kanser hücredeki intrensek mekanizmalar üzerindeki, hem tümör progresyonu üzerindeki, hem de immün supresyon üzerindeki kritik etkileri göz önüne alındığında; hipoksinin terapötik olarak hedeflenmesinin, kombine immünoterapi uygulamaları için de önemli katkı sağlayabileceği düşünülebilir. Ayrıca, hipoksik koşullar altında önemli bir hücre homeostaz regülatuarı olan AMPK'nin immün sistemdeki önemi göz önüne alındığında da, hipoksinin hedeflenmesine benzer şekilde AMPK'ye yönelik yaklaşımların da anti-tümör immün yanıtlar için ne kadar büyük önem taşıyabileceği tahmin edilebilir. Başlıca T lenfosit aracılı adaptif immün yanıtlarda, AMPK-aracılı metabolik regülasyonun kritik olduğu rapor edilmiştir (38). Buna ilaveten, AMPK agonistlerinin doğal ve adaptif immün yanıtları baskılayabildiği de bilinmektedir (39). Literatürde yer alan bu

bilgiler ve bizim çalışmamızın sonuçları dikkate alındığında, kanser tedavisinde hücresel strese neden olan hipoksi gibi mikroçevre koşullarının ve/veya AMPK'nin hedeflenmesinin, kanserin "hallmark" özellikleri arasında yer alan kanser metabolizması ve anti-tümör immün yanıtlar (40) üzerinde kritik bir düzenleyici potansiyeli olduğu öne sürülebilir.

Sonuç

Bu çalışmada, *in vivo* kanser dokularında sıklıkla gözlenen starvasyon ve hipoksi koşullarının kanser hücre metabolizması ve invazyonla ilişkili proteinlerin ekspresyonu üzerindeki etkileri *in vitro* incelenmiştir. Serum starvasyonunun etkilerinin kinetik olarak incelenebilmesi amacıyla 1, 3, 6, 12 ve 24 saat süreyle 4 farklı kanser dizisi, serum starvasyonuna maruz bırakılmıştır. Hipoksik ortam koşullarının simüle edilmesi amacıyla da "hipoksi chamber" kullanılarak %5 O₂, %5 CO₂, %90 N₂ gaz karışımı içeren ortam koşulları yaratılmıştır. Kanser metabolizması homeostazında kritik öneme sahip olan fosfo-AMPK, starvasyona maruz bırakılan Huh7 hücrelerinde zaman bağlı kinetik bir şekilde anlamlı düzeyde artış göstermiştir. Hipoksik strese maruz bırakılan hem Huh7 hem de SKBR-3 hücrelerinde de yine anlamlı düzeyde fosfo-AMPK artışı izlenmiştir. Hem starvasyona hem de hipoksiye verilen bu yanıt, hücrenin azalan enerji miktarını kompanse etmek için kullandığı bir regülatuar mekanizmayı ortaya koyabilir. Ayrıca, hipoksik ortam koşullarına maruz kalan Huh7 ve SKBR-3 hücrelerinde E-kadherin ekspresyonunda anlamlı azalma izlenmiştir. Kanser hücrelerinde E-kadherin azalması, literatürde, artan EMT, progresyon, invazyon ve metasataz ile ilişkilendirilmiştir. Meme ve hepatosellüler kökenli dört farklı kanser hücresinden elde edilen bu bulgular, kanser heterojenitesine de dikkat çekmektedir. Aslında, CCLE veri tabanı aracılığıyla dört hücre dizisinin AMPK gen ekspresyonu karşılaştırıldığında, Huh-7 ve SKBR-3 hücre dizilerinin diğer kanser hücre dizilerine kıyasla bazal AMPK gen ekspresyon düzeyinin fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, Huh-7 ve SKBR-3 hücre dizilerinde AMPK aracılı sinyal yolağı aktivasyonunun hücre üzerinde belirgin etkiye sahip olduğunu doğrulamaktadır. Bu nedenle, kanser metabolizmasını hedef alan anti-kanser tedavi stratejilerinin farklı kanserlerde dikkatle uygulanması gerekmektedir. Ayrıca, kanser tedavisinde hipoksi ve/veya AMPK hedefli yaklaşımların anti-tümör immün yanıtlar üzerinde de önemli bir düzenleyici potansiyeli olduğu da unutulmamalıdır. Bu çalışma ile kanser hücre stres mekanizmalarına ve AMPK'ye yönelik terapötik stratejilerin belirlenebilmesine katkı sağlanmıştır. Daha sonra yapılacak çalışmalarda hipoksiye ve AMPK'ye yönelik terapötik yaklaşımların etkilerinin değerlendirilmesi, bu çalışmanın sonuçlarına değeri katacaktır.

Etik

Etik Kurul ve Hasta Onayı: Bu çalışma, ticari hücre hatları üzerinde yapılmıştır. Gönüllü insanlar üzerinde gerçekleştirilecek nitelikte olmayan bu tip çalışmalar, etik kurulların kapsamı dışında kalmaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.G., M.E.G., **Dizayn:** G.G., M.E.G., **Veri Toplama veya İşleme:** G.G., M.E.G., **Analiz veya Yorumlama:** G.G., M.E.G., **Literatür Arama:** G.G., M.E.G., **Yazan:** G.G., M.E.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından finansal olarak desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Proud CG. Regulation and roles of elongation factor 2 kinase. *Biochem Soc Trans.* 2015;43:328-332.
- Carling D. AMPK signalling in health and disease. *Curr Opin Cell Biol.* 2017;45:31-37.
- Frezza C, Zheng L, Tennant DA, et al. Metabolic profiling of hypoxic cells revealed a catabolic signature required for cell survival. *PLoS One.* 2011;6:e24411.
- Russo GL, Russo M, Ungaro P. AMP-activated protein kinase: a target for old drugs against diabetes and cancer. *Biochem Pharmacol.* 2013;86:339-350.
- Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13:251-262.
- Sanli T, Steinberg GR, Singh G, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) beyond metabolism: a novel genomic stress sensor participating in the DNA damage response pathway. *Cancer Biol Ther.* 2014;15:156-169.
- Ross FA, MacKintosh C, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: a cellular energy sensor that comes in 12 flavours. *FEBS J.* 2016;283:2987-3001.
- Manning BD. Adaptation to starvation: translating a matter of life or death. *Cancer Cell.* 2013;23:713-715.
- Dasgupta B, Chhipa RR. Evolving Lessons on the Complex Role of AMPK in Normal Physiology and Cancer. *Trends Pharmacol Sci.* 2016;37:192-206.
- Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13:89-102.
- Dejeans N, Manié S, Hetz C, et al. Addicted to secrete - novel concepts and targets in cancer therapy. *Trends Mol Med.* 2014;20:242-250.
- Terai K, Hiramoto Y, Masaki M, et al. AMP-activated protein kinase protects cardiomyocytes against hypoxic injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biol.* 2005;25:9554-9575.
- Van Proeyen K, De Bock K, Hespel P. Training in the fasted state facilitates re-activation of eEF2 activity during recovery from endurance exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111:1297-1305.
- Knight JR, Bastide A, Roobol A, et al. Eukaryotic elongation factor 2 kinase regulates the cold stress response by slowing translation elongation. *Biochem J.* 2015;465:227-238.
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006;160:1-40.
- Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med.* 2010;49:1603-1616.
- Yang J, Zhang X, Zhang Y, et al. HIF-2 α promotes epithelial-mesenchymal transition through regulating Twist2 binding to the promoter of E-cadherin in pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;35:26.
- Zhang W, Shi X, Peng Y, et al. HIF-1 α Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis through Direct Regulation of ZEB1 in Colorectal Cancer. *PLoS One.* 2015;10:e0129603.
- Pirkmajer S, Chibalin AV. Serum starvation: caveat emptor. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;301:C272-9.
- Wu D, Yotnda P. Induction and testing of hypoxia in cell culture. *J Vis Exp.* 2011;(54).
- Sever R, Brugge JS. Signal transduction in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5.
- Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012 Mar 8;366:883-892.
- Giancotti FG. Deregulation of cell signaling in cancer. *FEBS Lett.* 2014 Aug 19;588:2558-2570.
- Barretina J, Caponigro G, Stransky N, et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature.* 2012;483:603-607.
- Laderoute KR, Calaoagan JM, Chao WR, et al. 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) supports the growth of aggressive experimental human breast cancer tumors. *J Biol Chem.* 2014;289:22850-22864.
- Li W, Saud SM, Young MR, et al. Targeting AMPK for cancer prevention and treatment. *Oncotarget.* 2015;6:7365-7378.
- Techasen A, Loilome W, Namwat N, et al. Loss of E-cadherin promotes migration and invasion of cholangiocarcinoma cells and serves as a potential marker of metastasis. *Tumour Biol.* 2014;35:8645-8652.
- Gheldof A, Bex G. Cadherins and epithelial-to-mesenchymal transition. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2013;116:317-336.
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009;119:1420-1428.
- Carrizo M. Loss of E-Cadherin Expression and Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) as Key Steps in Tumor Progression. *J Cancer Prev Curr Res.* 2017;7.
- Saxena M, Balaji SA, Deshpande N, et al. AMP-activated protein kinase promotes epithelial-mesenchymal transition in cancer cells through Twist1 upregulation. *J Cell Sci.* 2018;131.
- Li N, Huang D, Lu N, et al. Role of the LKB1/AMPK pathway in tumor invasion and metastasis of cancer cells (Review). *Oncol Rep.* 2015;34:2821-2826.
- Kim H, Lin Q, Glazer PM, et al. The hypoxic tumor microenvironment in vivo selects the cancer stem cell fate of breast cancer cells. *Breast Cancer Res.* 2018;20:16.

34. Wu M, Swartz MA. Modeling tumor microenvironments in vitro. *J Biomech Eng.* 2014;136:021011.
35. Salvatore V, Teti G, Focaroli S, et al. The tumor microenvironment promotes cancer progression and cell migration. *Oncotarget.* 2017;8:9608-9616.
36. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med.* 2018;24:541-550.
37. Noman MZ, Hasmim M, Messai Y, et al. Hypoxia: a key player in antitumor immune response. A Review in the Theme: Cellular Responses to Hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015;309:C569-79.
38. Blagih J, Coulombe F, Vincent EE, et al. The energy sensor AMPK regulates T cell metabolic adaptation and effector responses in vivo. *Immunity.* 2015;42:41-54.
39. Bai A, Ma AG, Yong M, et al. AMPK agonist downregulates innate and adaptive immune responses in TNBS-induced murine acute and relapsing colitis. *Biochem Pharmacol.* 2010;80:1708-1717.
40. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646-674.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.63522

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):49-53

Hemodiyaliz Hastalarında Kronik Hepatit C Virüs Enfeksiyonu: Tedavi Sonuçları ve İlaç-İlaç Etkileşimleri Yönetimi

Chronic Hepatitis C Virus Infection in Hemodialysis Patients: Treatment Outcomes and Drug-drug Interactions Management

© Şiyar Erdoğan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Van, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı kronik hepatit C virüs (HCV) pozitif hemodiyaliz hastalarında paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir (PROD), ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) ve peginterferon (Peg-IFN) alfa-2a tedavilerinin HCV enfeksiyonu eliminasyonundaki başarısının ve direkt etkili antiviral (DEA) alan hastaların eş zamanlı ilaç-ilaç etkileşimleri yönetiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: HCV genotip 1 ile enfekte 10 hastanın demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, laboratuvar verileri ve aldıkları tedavi rejimi ve süreleri hastane kayıt sisteminden retrospektif taranarak kaydedildi. Hastalar aldıkları tedavi rejimine göre 3 gruba ayrıldı: PROD, LDV/SOF ve Peg-IFN. Tedavi süresince ve sonrasında virolojik yanıt, yan etkiler, biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile ilgili veriler analiz edildi. Ayrıca DEA tedavi rejimi alan hastalarda eş zamanlı ilaç kullanımı ve etkileşimi değerlendirildi.

Bulgular: Ortanca yaş 48 (aralık, 21-74) yıl, hastaların 5'i (%50) kadındı. Hastaların 2'si (%20) LDV/SOF, 5'i (%50) PROD ve 3'ü (%30) Peg-IFN tedavisi aldı. Hastaların 6'sı (%60) daha önce tedavi deneyimli olup Peg-IFN tedavisine yanıtızlardı. Tüm hastalar kalıcı virolojik yanıt elde etti (%100). Bir yıllık takip süresi sonunda hastaların hiçbirinde HCV reaktivasyonu gerçekleşmedi ve böylece HCV hemodiyaliz ünitemizden elimine edildi. Hiçbir hasta tedavi süresince ilacın kesilmesine yol açan ciddi bir olumsuz olay yaşamadı. İlaç-ilaç etkileşimleri, DEA alan 7 hastanın 2'sinde tedavi başlangıcı ile birlikte modifiye edildi.

Sonuç: Hemodiyaliz hastalarındaki çoklu ilaç kullanımı ve komorbiditeler göz önüne alındığında nefrolog liderliğindeki multidisipliner yaklaşım tedaviye erişimin artması ve hastaların daha etkin yönetimini için çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Direkt Etkili Antiviral, Hemodiyaliz, Hepatit C Virüs, Kalıcı Virolojik Yanıt

Abstract

Objectives: The aim of this study was to evaluate the success of the paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir (PROD), ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) and peginterferon (Peg-IFN) alfa-2a in the elimination of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in HCV positive hemodialysis patients, and to assess the management of concomitant drug-drug interactions in patients receiving direct acting antiviral (DAA).

Materials and Methods: The demographical characteristics, comorbid diseases, laboratory data, and treatment regimen and duration of 10 patients who were infected with HCV genotype 1 were retrospectively screened from the electronic hospital records. The patients were divided into 3 groups according to treatment regimen: PROD, LDV/SOF and Peg-IFN. Data on virologic response, adverse events, and biochemical and hematological parameters during and after therapy were analyzed. Also, concomitant drug use and drug-drug interactions were evaluated in patients receiving DAA regimen.

Results: The median age was 48 (21-74) years, 5 (50%) of patients were female. 2 patients (20%) received LDV/SOF, 5 (50%) PROD and 3 (30%) Peg-IFN. Six of patients (60%) were HCV treatment-experienced and were failed to previous Peg-IFN therapy. All patients achieved sustained virologic response (100%). At the end of the one-year follow-up period, none of patients presented with HCV reactivation, and thus HCV was eliminated from our hemodialysis unit. No patient experienced serious adverse event leading to medication discontinuation during the course of treatment. Drug-drug interactions had to be modified with the treatment initiation in 2 out of 7 patients who received DAA.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Şiyar Erdoğan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Van, Türkiye

Tel.: +90 505 861 64 10 E-posta: siyarerdogmus@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3787-6754

Geliş Tarihi/Received: 24.01.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 27.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Conclusion: When multidrug use and comorbidities in hemodialysis patients are considered, multidisciplinary approach led by nephrologist are very important for increased access to treatment and more effective management of patients.

Key Words: Direct Acting Antiviral, Hemodialysis, Hepatitis C Virus, Sustained Virologic Response

Giriş

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda yaygındır ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2013 yılında yayınlanan ve 1999-2005 yılları arasını kapsayan hastalık yükü çalışmasına göre ülkemiz Ortadoğu/Kuzey Afrika ülkeleri grubunda olup bu gruptaki ülkelerin prevalansı %3,6 ile orta düzeyde prevalans olarak sınıflandırılmıştır (2). Son araştırmalar, HCV seropozitif prevalansının gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki diyaliz hastalarında sırasıyla %1,4-28,3 ve %4,7-41,9 arasında değiştiğini göstermektedir (3). Türk Nefroloji Derneği'nin 2017 yılı raporuna göre ülkemizde hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı %4'tür (4).

İnterferon bazlı tedavi döneminde, HCV ile enfekte olmuş hastaların sadece küçük bir kısmı, tedavinin düşük etkinliği ve zayıf tolere edilebilirliği nedeniyle antiviral tedavi görmüştür (5,6). Son yıllarda, HCV tedavisinde direkt etkili antiviral (DEA) ajanların klinik kullanıma girmesi hem genel popülasyonda hem de ileri evre böbrek yetmezliği olan hastalarda devrim niteliğindedir (7). İnterferon tedavisine kıyasla bu ilaçların kullanım kolaylığı yanı sıra, iyi tolere edilmeleri, düşük yan etki profili, yönetilebilir ilaç-ilaç etkileşimleri ve yüksek kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranları ile güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (8-15). DEA tedavi rejiminin doğru seçimi ve başarılı tedavisi için hastaların komorbiditeleri, eş zamanlı kullandıkları ilaçlar ve HCV genotipi önemlidir ve böylece her hasta için ne zaman ve kimin tedavi göreceğine dair uygun karar verilebilir (16,17).

Hepatik metabolizma, DEA ilaçların eliminasyonunda çok önemli bir rol oynar. Bu da karaciğer enzim aktivitelerinde değişikliklere neden olur ve eş zamanlı kullanılan diğer ilaçların eliminasyonunu değiştirir. İlaç-ilaç etkileşimleri, ilaçların etkinliklerinin artmasına ya da azalmasına neden olabileceği gibi yaşamı tehdit eden durumlara sebep olabilir (18). Hemodiyaliz hastaları; eşlik eden komorbiditeler, ileri yaş ve çoklu ilaç kullanımı düşünüldüğünde ilaç-ilaç etkileşim riski yüksek olan özel bir HCV hasta grubunu temsil etmektedir. Bu nedenle bu hastalarda tedavinin başarısı ayrıntılı bir değerlendirme ve multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Bu çalışmanın amaçları; HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir (PROD), ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) ve peginterferon (Peg-IFN) alfa-2a tedavilerinin HCV enfeksiyonunu elimine etmedeki başarısını ve DEA alan hastaların eş zamanlı ilaç-ilaç etkileşimleri yönetiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Dizaynı ve Hastaların Seçimi

2013-2018 yılları arasında HCV enfeksiyonu tanısı koyulup tedavi verilmiş 10 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, laboratuvar verileri ve aldıkları tedavi rejimi ve süreleri hastane kayıt sisteminden kaydedildi. Hastaların hiçbiri HBV veya HIV ile koenfekte değildi. Hastalar aldıkları tedavi rejimine göre 3 gruba ayrıldı: PROD, LDV/SOF ve Peg-IFN. KVY tedavi bitiminden 12 hafta sonra HCV RNA negatifliği olarak değerlendirildi.

DEA tedavi rejimi alan hastalarda eş zamanlı kullanacakları ilaçlar tedavi öncesi ve sonrası olası ilaç-ilaç etkileşimleri açısından ilaç etkileşim sitesi: <https://www.hep-druginteractions.org> adresinden kontrol edildi (19).

Laboratuvar Değerlendirme

HCV RNA kopya sayısı bazal ve tedavinin 1, 3, 6 ve 12. aylarında değerlendirildi. Ayrıca tedavi bitiminden 12 hafta sonra KVY açısından bakıldı. Çalışma parametrelerinin izlem süre bir yıl olarak belirlendi. HCV genotipi ise tedaviye başlamadan önce değerlendirildi. Hastaların aylık hemodiyaliz vizitlerindeki değerlendirmesi; ayrıntılı tıbbi öykü, tedavi etkinliği, yan etkiler yanı sıra tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve ilaçlara genel bir bakışı içermektedir.

Uygulanan ilaçla ilişkili yan etkiler; herhangi bir yan etki, ciddi yan etki (hastane yatışı gerektiren, yaşamı tehdit eden olay veya ölüm) ve ilacın kesilmesine neden olacak ciddi bir olay olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan verilerinin kullanımına yönelik onamları alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 16.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler, ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Takip süresince laboratuvar değerlerinde meydana gelen değişiklikler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların (5 kadın/5 erkek) ortanca yaşı 48 (aralık, 21-74) yıldır. Hastaların 6'sı (%60) daha önce tedavi deneyimli hastalar olup Peg-IFN tedavisine yanıtızlardı, 4'ü (%40) ise tedavi naif idi. Tedavi alan 10 hastanın 1'i kompanse

karaciğer sirozu, 9'u non-sirostikti. İki (%20) hasta LDV/SOF, 5 (%50) hasta PROD ve 3 (%30) hasta Peg-IFN tedavisi aldı. Peg-IFN tedavisi, DEA tedavi rejimleri klinik kullanıma girmeden önce uygulanmıştı. Tedavi süresi Peg-IFN alan hastalarda 12 ay, LDV/SOF alan hastalarda 6 ay ve PROD alan hastalarda ise 3 ay idi. Hastaların bazal özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. 10 hastanın 9'u tedavi sürecini tamamladı. PROD tedavisi alan kompanze karaciğer sirozlu 1 hastamızda tedavinin 1. ayı sonunda ölüm gerçekleşti ve bu tedavi ile ilişkisizdi.

Tedavi sürecinde PROD ve LDV/SOF alan hastalarda 3. ayın sonunda HCV RNA kopya sayısı negatif idi. Tüm hastalarda tedavi sırasında elde edilen negatif viremi ve HCV RNA negatifliği, tedavi kesilmesinden 12 hafta sonra negatif kaldı (KVY %100). Bir yıllık takip süresi sonunda hastaların hiçbirinde HCV reaktivasyonu gerçekleşmedi ve HCV diyaliz ünitemizden elimine edildi.

Tedavi süresi boyunca hiçbir hastada ilacın kesilmesine neden olacak ciddi bir yan etki saptanmadı. Peg-IFN alan hastalarda en sık halsizlik saptanırken, PROD ve LED/SOF alan hastalarda herhangi bir yan etki saptanmadı. Ayrıca tedavi süresince hiçbir hastada hematolojik parametrelerde anlamlı bir azalma ve ilaç ile ilişkili hepatotoksisite saptanmadı. Peg-IFN alan hastalarda eritropoetin ihtiyacında artış gözlemlenirken bu etki eritrosit replasmanına neden olmadı.

DEA tedavi rejimi alan 7 hastada eş zamanlı ilaç-ilaç etkileşimi durumu gözden geçirildi. PROD tedavisi alan 2 hastada yapılan değerlendirmede atorvastatin ve amiodaron eş zamanlı kullanılmaması gereken ilaçlar olarak değerlendirildi. Böylece tedavi başlangıcı ile eş zamanlı ilaçlar modifiye edildi. İlaç-ilaç etkileşimleri yönetimi Tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada, HCV genotip 1 ile enfekte 10 hemodiyaliz hastası retrospektif olarak incelendi. Hastaların 2'si (%20) LDV/SOF, 5'i (%50) PROD ve 3'ü (%30) Peg-IFN tedavisi aldı. Peg-IFN tedavisi alan hastalar, DEA tedavi rejimleri klinik kullanıma girmeden önceki tedavi alanları içermekteydi. Hastaların 6'sı (%60) tedavi deneyimli ve 4'ü (%40) tedavi naif hastalardı. Tedavi deneyimli olan hastalar Peg-IFN tedavisine yanıtız hastalardı. PROD tedavisi alan kompanze karaciğer sirozlu bir hastada tedavinin 1. ayı sonunda tedavi ile ilişkisiz ölüm gerçekleşti, diğer hastaların hiçbirisi tedavinin erken kesilmesine neden olacak ciddi bir olay yaşamadı. Hasta grubumuzda KVY oranı %100 idi. Peg-IFN tedavisi alan hastalarda en sık halsizlik saptanırken, LDV/SOF ve PROD tedavisi alan hastalarda tedavi genellikle iyi tolere edildi. Tedavi süresince, LDV/SOF ve PROD tedavisi alan hastalarda ilaç ile ilişkili hemoglobin değerlerinde anlamlı bir azalma ve karaciğer enzimlerinde anlamlı bir artış saptanmadı.

Peg-IFN bazlı rejimlerin hemodiyaliz hastalarındaki düşük etkinliği ve yüksek oranda erken tedavi sonlandırma oranı göz önüne alındığında, bu özel hasta grubunda DEA tedavi rejimleri sınırlı yan etkiler yanında iyi tolere edilmeleri, yönetilebilir ilaç-ilaç etkileşimleri ve yüksek KVY oranları nedeniyle tedavide büyük gelişme sağlamıştır (5,7). Kronik HCV tanısı almış hastalarda tedavi seçeneklerinin ve süresinin belirlenmesi için mutlaka HCV genotip tayini yapılmalı, hastaların tedavi naif veya tedavi deneyimli ve sirotik veya non-sirostik olup olmadıkları saptanmalıdır (20,21). Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların 3'ü (%30) Peg-IFN bazlı tedavi çağında KVY elde ederken, 6'sı (%60) tedavi yanıtız veya tolere edememe nedeniyle erken tedavi sonlandırmıştır. Tedavi deneyimli olan hastalardan 2'si (%20) LDV/SOF, 4'ü (%40) ise PROD tedavisi almıştır. PROD tedavisi alan tüm hastalar genotip 1b ile enfekte iken, LDV/SOF alan hastaların sadece biri genotip 1a ile enfekte idi. Ayrıca çalışma hastalarımızdan sadece biri kompanze karaciğer siroz tanılı olup genotip 1b ile enfekte iken, diğer hastalarımız non-sirostikti.

Tablo 1: Hastaların bazal karakteristik özellikleri

Parametreler	Değerleri
Yaş (yıl) (ortanca, minimum-maksimum)	48 (21-74)
Cinsiyet (kadın/erkek)	5/5
HCV genotip, n (%)	
1a	2 (%20)
1b	8 (%80)
Bazal serum ALT, IU/mL (ortanca, minimum-maksimum)	13 (8-37)
Bazal HCV RNA, IU/mL (ortanca, minimum-maksimum)	62,500 (1,630-4,900,000)
Bazal hemoglobin miktarı, g/dL (ortanca, minimum-maksimum)	12,3 (9-13,6)
Bazal eritropoetin veya darbepoetin kullanımı, n (%)	7 (%70)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (%30)
Hipertansiyon, n (%)	3 (%30)
Hiperlipidemi, n (%)	3 (%30)
Aritmi, n (%)	2 (%20)
Koroner arter hastalığı, n (%)	3 (%30)
Önceki antiviral tedavi öyküsü, n (%)	
Tedavi naif	4 (%40)
Tedavi deneyimli	6 (%60)
Antiviral tedavi rejimi, n (%)	
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir	5 (%50)
Ledipasvir/sofosbuvir	2 (%20)
Peginterferon alfa-2a	3 (%30)
Antiviral tedavi süresi (ay)	
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir	3
Ledipasvir/Sofosbuvir	6
Peginterferon alfa-2a	12

ALT: Alanin aminotransferaz HCV: Hepatit C virüsü

Tablo 2: İlaç-ilaç etkileşimi yönetimi

Hasta	Tedavi öncesi	Tedavi süresince
Hasta 1	-	Metoprolol aynı dozda Asetilsalisilik asit aynı dozda Darbepoetin dozu ayarlandı
Hasta 3	-	Eritropoetin dozu ayarlandı
Hasta 4	Atorvastatin kesildi	Metoprolol aynı dozda Asetilsalisilik asit aynı dozda Eritropoetin dozu ayarlandı
Hasta 5	Amiodaron kesildi	Metoprolol aynı dozda Asetilsalisilik asit aynı dozda Darbepoetin dozu ayarlandı
Hasta 8	-	-
Hasta 9	-	Asetilsalisilik asit aynı dozda
Hasta 10	-	-

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH)<30 mL/dakika ileri evre kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda SOF içeren bir tedavi rejiminin kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır, ancak HCV ile enfekte hemodiyaliz hastalarında SOF içeren kombinasyon tedavisinin etkin, güvenilir ve iyi tolere edildiği ile ilgili veriler literatürde mevcuttur (15,22-24). 2018 Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzunda, HCV ile enfekte diyaliz hastalarında ribavirinsiz, DEA bazlı bir tedavi önermektedir. Daha önceki kılavuz önerisinde olduğu gibi klinisyenler en güncel tedavi bilgileri için American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ve European Association for the Study of the Liver (EASL)(EASL) kılavuzlarına başvurmalıdır önerisi yer almaktadır (25). GFH <30 mL/dakika olan hastalardaki güvenilirliği bilinmediği için SOF içeren kombinasyon tedavilerinin kullanım onayının olmadığı ve bu hastalarda ülkemizde bulunan PROD tedavisinin doz ayarlamasına gerek olmadan kullanılacağı bilinmelidir (21). Hasta grubumuzda 2 hasta LDV/SOF tedavi rejimi almış olup tedavi süresince herhangi bir yan etki ile karşılaşmadı ve KVV (%100) elde etti. Beş hastamız ise PROD tedavi rejimi aldı, KVV oranı ve tedavi toleransı literatürle uyumluydu (9,11,13,14,16).

HCV ile enfekte hemodiyaliz hastaları, DEA tedavi rejimlerine yönlendirilirken birçok komorbide ve birlikte eşlik eden ilacı olan bir grup hastayı temsil etmektedir. Olası ilaç etkileşimlerine göre tedavileri düzenlenen çoklu ilaç kullanan hastalara tedavi iyi anlatılmalı ve multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir (16). Çalışma grubumuzdaki PROD tedavi rejimi verilen 5 hastanın 2'sinde tedavi öncesi yapılan ilaç-ilaç etkileşimi yönetiminde atorvastatin ve amiodaron eş zamanlı verilmemesi gereken ilaçlar olarak değerlendirildi. Amiodaron kullanımı, PROD tedavi rejimi ile tehlikeli bir ilaç-ilaç etkileşimine (yüksek plazma amiodaron seviyelerinde ciddi bradikardi ve kalp durması riski) yol açabileceğinden yapılan kardiyoloji konsültasyonu sonrasında amiodaron kesildi ve hasta beta bloker tedavisinde stabil kaldı.

Sonuç

DEA tedavilerin ortaya çıkması HCV ile enfekte olmuş hemodiyaliz hastalarında diyaliz ünitelerindeki geçişi azaltacak ve HCV enfeksiyonunu elimine edecektir. Bu tedavilerin kullanım kolaylığı, etkinliği ve güvenilirliği tedavide yeni bir çığır açmıştır. Diyaliz hastalarındaki çoklu ilaç kullanımı ve komorbiditeler göz önüne alındığında nefrolog liderliğindeki multidisipliner bir yaklaşım tedaviye erişimin artmasına yol açacak ve hastaların daha etkin yönetimini sağlayacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik Kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Tüm hastalardan verilerin kullanımı için onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Goodkin DA, Bieber B, Jadoul M, et al. Mortality, Hospitalization, and Quality of Life among Patients with Hepatitis C Infection on Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:287-297.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. 2013;57:1333-1342.
3. Fabrizi F, Messa P. The epidemiology of HCV infection in patients with advanced CKD/ESRD: A global perspective. Semin Dial. 2019;32:93-98.
4. National Nephrology, Dialysis and Transplantation Registry Report of Turkey 2017.
5. Goodkin DA, Bieber B, Gillespie B, et al. Hepatitis C infection is very rarely treated among hemodialysis patients. Am J Nephrol. 2013;38:405-412.
6. Peck-Radosavljevic M, Boletis J, Besisik F, et al. Low-dose peginterferon alfa-2a is safe and produces a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C and end-stage renal disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:242-248.
7. Pagan J, Ladino M, Roth D. Treating hepatitis C virus in dialysis patients: How, when, and why? Semin Dial. 2019;32:152-158.
8. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks J Hepatol. 2016;64:301-307.
9. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. Gastroenterology. 2016;150:1590-1598.
10. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. Lancet. 2015;386:1537-1545.
11. Abad S, Vega A, Hernández E, et al. Universal Sustained Viral Response to the Combination of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with/without Ribavirin in Patients on Hemodialysis Infected with Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 4. Am J Nephrol. 2017;45:267-272.
12. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. N Engl J Med. 2017;377:1448-1455.

13. Ponziani FR, Siciliano M, Lionetti R, et al. Effectiveness of Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir in Hemodialysis Patients With Hepatitis C Virus Infection and Advanced Liver Fibrosis: Case Reports *Am J Kidney Dis.* 2017;70:297-300.
14. Muñoz-Gómez R, Rincón D, Ahumada A, et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: A multicentre experience. *J Viral Hepat.* 2017;24:464-471.
15. Surendra M, Raju SB, Sridhar N, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection in end stage renal disease patients: A prospective observational study. *Hemodial Int.* 2018;22:217-221.
16. Sperl J, Kreidlova M, Merta D, et al. Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir Plus Dasabuvir Regimen in the Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection in Patients with Severe Renal Impairment and End-Stage Renal Disease: a Real-Life Cohort *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:594-605.
17. Davis MI, Chute DF, Chung RT, et al. When and how can nephrologists treat hepatitis C virus infection in dialysis patients? *Semin Dial.* 2018;31:26-36.
18. Kalkan İ, Çınar G, Çelen MK, et al. Drug-Drug Interaction Management in Hepatitis C Treatment. *J Ankara Univ Fac Med* 2018;71:174-176.
19. Liverpool HEP Interactions. Available from: <https://www.hep-druginteractions.org/checker>.
20. European Association for the Study of Liver. Recommendation on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66:153-194.
21. Aygen B, Demirtürk N, Türker N, et al. Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2017 Update. *Klinik Dergisi* 2017;30:2-36.
22. Singh T, Guirguis J, Anthony S, et al. Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series. *Liver Int.* 2016;36:802-806.
23. Desnoyer A, Pospai D, Lê MP, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2016;65:40-47.
24. Singh A, Kumari S, Kumar P, et al. Sofosbuvir with NS5A inhibitors in hepatitis C virus infection with severe renal insufficiency. *J Viral Hepat.* 2018;25:1501-1506.
25. Jadoul M, Berenguer MC, Doss W, et al. Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management. *Kidney Int.* 2018;94:663-673.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.63935

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2019;72(1):54-60

Repolarization Parameters in Patients with Premature Coronary Artery Disease

Prematür Koroner Arter Hastalığında Repolarizasyon Parametreleri

© Firdevs Ayşenur Ekizler, © Bahar Tekin Tak, © Serkan Çay, © Habibe Kafes, © Özcan Özeke, © Firat Özcan, © Dursun Aras,

© Serkan Topaloğlu

University of Health Sciences, Yüksek İhtisas Heart-Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Coronary artery disease (CAD) in young adults is relatively rare. Few data on CAD in young adults are available in the literature. In the current study, repolarization parameters were evaluated in patients with newly diagnosed premature CAD.

Materials and Methods: A total of 200 patients [128 male, 38.0 (29.3-42.0) years] were included and 100 cases with newly diagnosed premature coronary heart disease (aged ≤ 45 years) formed the study group. Remaining 100 cases were well-matched controls. Repolarization parameters including QTc interval, Tp-e interval and Tp-e/QTc in leads DII, V2 and V6 were compared between the two groups.

Results: The median QTc interval (430.3 ms vs 405.3 ms, $p < 0.001$) in lead D2, (433.8 ms vs 404.7 ms, $p < 0.001$) in lead V2 and (430.2 ms vs 401.7 ms, $p < 0.001$) in lead V6; the median Tp-e interval (80 ms vs 64 ms, $p < 0.001$) in lead D2, (82 ms vs 74 ms, $p < 0.001$) in lead V2 and (88 ms vs 72 ms, $p < 0.001$) in lead V6; and the median Tp-e/QTc (0.188 vs 0.158, $p < 0.001$) in lead D2, (0.190 vs 0.181, $p = 0.022$) in lead V2 and (0.196 vs 0.183, $p < 0.001$) in lead V6 were significantly higher in patients with premature CAD compared controls, respectively.

Conclusion: In conclusion, premature coronary heart disease may be related to abnormal dispersion of repolarization and subsequent arrhythmic risk.

Key Words: Coronary, Dispersion, Premature, Repolarization

Öz

Amaç: Genç bireylerde koroner arter hastalığı nispeten nadir görülür. Literatürde genç yaşta koroner arter hastalığı ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Bu çalışmada yeni tanı almış prematür koroner arter hastalığı olanlarda repolarizasyon parametreleri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 200 hasta [128 erkek, 38,0 (29,3-42,0) yaş] dahil edildi ve bunlardan 100'ü yeni tanı prematür koroner arter hastalığı (yaş ≤ 45) olan çalışma grubunu oluşturdu. Kalan 100 hasta iyi eşleştirilmiş kontrol grubunu oluşturdu. İki grup arasında DII, V2 ve V6 derivasyonlarında ölçülen, QTc intervali, Tp-e intervali ve Tp-e/QTc den oluşan repolarizasyon parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Median QTc intervali D2 derivasyonunda (430,3 ms ve 405,3 ms, $p < 0,001$), V2 derivasyonunda (433,8 ms ve 404,7 ms, $p < 0,001$) V6 derivasyonunda (430,2 ms ve 401,7 ms, $p < 0,001$); median Tp-e intervali D2 derivasyonunda (80 ms ve 64 ms, $p < 0,001$), V2 derivasyonunda (82 ms ve 74 ms, $p < 0,001$), V6 derivasyonunda (88 ms ve 72 ms, $p < 0,001$); ve median Tp-e/QTc oranı; D2 derivasyonunda (0,188 ve 0,158, $p < 0,001$), V2 derivasyonunda (0,190 ve 0,181, $p = 0,022$) ve V6 derivasyonunda (0,196 ve 0,183, $p < 0,001$) olmak üzere sırasıyla prematür koroner arter hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak, prematür koroner arter hastalığı anormal repolarizasyon dispersiyonu ve dolayısıyla aritmik risk ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Dispersiyon, Koroner, Prematür, Repolarizasyon

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: MD Firdevs Ayşenur Ekizler
University of Health Sciences, Yüksek İhtisas Heart-Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Ankara, Turkey
Phone: +90 533 501 92 51 E-mail: firdevs_bsk@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3988-6828

Received/Geliş Tarihi: 28.01.2019 Accepted/Kabul Tarihi: 07.03.2019

©Copyright 2019 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.



Introduction

Coronary artery disease (CAD) is relatively rare in subjects below 45 years of age. Nevertheless, it has been reported in younger age groups more frequently in recent years (1-3). Onset of CAD before 45 years of age is considered as premature CAD (4). However, various studies have considered the age limit differing from 35 years to 55 years in the spectrum of premature CAD (5-8). The prevalence of coronary atherosclerosis in young adults is difficult to establish and likely underestimated because asymptomatic young patients generally do not undergo diagnostic studies. Several studies have reported the incidence of the disease between 4% and 10% (9-12). Most coronary events in young subjects are related to atherosclerosis and at least one conventional cardiovascular risk factor is typically present as in older adults. Sudden cardiac death, which is the most severe complication of CAD, is the most common cause of sudden death also in adults under 45 years (13,14). However, the problem of CAD in young adults has not been characterized as in older individuals, because CAD in this young population is less common.

Heterogeneity of ventricular repolarization is associated with malignant ventricular arrhythmias (15). Ventricular repolarization abnormalities can be reflected by spatial dispersion (QT) QT interval on surface electrocardiogram (ECG). Although QT interval and its correction (QTc) have been satisfactorily used to predict cardiac arrhythmias, another marker Tp-e interval, the interval between the peak and the end of the T-wave, has been created and implemented in clinical practice. Commonly, it is considered a reflection of the transmural cardiac repolarization. Prolonged Tp-e interval can predict ventricular arrhythmias and mortality (16,17). Recently Tp-e/QT ratio has been proposed to be a better marker of ventricular repolarization (18,19). It incorporates the value of transmural dispersion (Tp-e) and QT of ventricular repolarization avoiding possible confounding effect of heart rate.

To the best of our knowledge, no trial has evaluated the QTc interval, Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio as markers of ventricular arrhythmogenesis in patients with premature CAD. Therefore, in this study we aimed to investigate the relationship between repolarization parameters and premature CAD.

Materials and Methods

Study Population

We have retrospectively analyzed consecutive coronary angiography results of patients aged <45 years who were evaluated for stable angina in our institution from June 2016 to June 2017 in this cross-sectional study. Onset of CAD before 45 years of age was considered as premature CAD. The study

population consisted of 100 consecutive patients [66 male; median age, 37.0 (31.0-42.0) years] with newly diagnosed premature CAD (study group) and 100 well-matched subjects [62 male; median age, 38.0 (30.3-41.0) years] who proved to have normal coronary arteries (control group). All study participants had standard resting 12-lead surface electrocardiography (ECG) before the intervention. Each patient underwent a careful investigation of cardiovascular risk factors. Conventional CAD risk factors, such as cigarette smoking, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, obesity, and family history of CAD were recorded for all study participants.

Patients with unstable ischemic conditions (unstable angina pectoris and myocardial infarction), known previous myocardial infarction, known CAD, LV dysfunction [left ventricular ejection fraction (LVEF) <50%] and hypertrophy, valvular heart disease, atrial fibrillation, renal or hepatic dysfunction, systemic diseases, detection of coronary slow flow after selective coronary artery angiography, bundle branch blocks, ventricular preexcitation and any other intraventricular conduction abnormalities were excluded from the study. Also, patients on any antiarrhythmic drug that may influence ECG parameters were excluded. The study was approved by the local ethics committee (approval number: E7415).

Coronary Angiography

Selective coronary angiography was performed by the Judkins technique. All angiograms were analyzed by two experienced observers blinded to the study. Angiograms without stenotic lesions and atherosclerotic plaques in any major epicardial coronary arteries and their branches were considered normal angiograms. Presence of CAD was defined as $\geq 50\%$ luminal diameter stenosis in at least 1 major coronary artery and its branches on coronary angiography. The patients were grouped into single-vessel disease, two-vessel disease, and three-vessel disease according to the number of major epicardial coronary arteries involved.

Electrocardiography

The resting 12-lead surface ECG was recorded at a paper speed of 25 mm/s and 10 mm/mV amplitude in the supine position in all study subjects. All ECGs were scanned and transferred to a personal computer and then magnified by 400% to avoid error in measurements. Two independent electrophysiologists blinded to clinical details measured the QT and Tp-e intervals. Three consecutive beats in selected leads were measured manually and a mean value of three readings was calculated. The QT interval was measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T-wave where the T-wave returns the isoelectric line when available. In unavailable cases, the end of the T-wave was determined as the intercept between the isoelectric line and the tangential line drawn through the maximum slope of the T-wave. QTc was calculated from the QT, which is corrected for

heart rate using the Bazett's formula: $QTc=QT\sqrt{(R-R \text{ interval})}$. The Tp-e interval was defined as the interval from the peak of T-wave to the end of the T-wave where the T-wave returns the isoelectric line when available. In unavailable cases, previously described method was used. Measurements of the QTc and Tp-e intervals were performed in leads D2, V2 and V6. The Tp-e/QTc ratio was calculated from these measurements. Inter-observer and intra-observer variability were found to be less than 5%.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS 15.0 Statistical Package Program for Windows (SPSS, Inc., IL, USA). Continuous variables were presented as mean \pm SD and median with interquartile ranges as appropriate and categorical variables as frequency and percentage. To test normality of distribution, Shapiro-Wilk test was used. Differences between groups were evaluated by using Student's t-test for normally distributed variables and Mann-Whitney U test for variables without normal distribution. The chi-square or Fisher's Exact test was used to compare categorical variables as appropriate. Spearman's correlation analysis was performed to examine the relationship between repolarization parameters and the number of the diseased vessel. Multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the independent effects of the investigated variables on the risk of premature CAD. The odds ratios and 95% confidence intervals were calculated. A p value <0.05 (using a two-sided test) was considered significant.

Results

Patient Characteristics

Clinical and demographic characteristics of the premature CAD and control groups were presented in Table 1. Both groups were similar in terms of age, gender, left ventricular ejection fraction, body mass index, and cardiovascular risk factors including hypertension, smoking, diabetes, dyslipidemia, and family history of CAD (all $p>0.05$). The mean heart rate for the premature CAD group and the control group were 76.0 (70.0-83.8) bpm and 76.0 (72.0-85.0) bpm, respectively. Patients were divided into three groups according to the number of the diseased vessel. Among 100 cases with premature CAD, single-vessel disease was the most prevalent (58 patients, 58.0%), followed by two-vessel disease (29 patients, 29.0%) and three-vessel disease (13 patients, 13.0%).

ECG Comparison Between Premature Cad and Control Groups

All predefined repolarization parameters were presented in table 2. The results are as follows;

QTc Interval

The median QTc interval (430.3 ms vs 405.3 ms, $p<0.001$) in lead D2, (433.8 ms vs 404.7 ms, $p<0.001$) in lead V2 and (430.2 ms vs 401.7 ms, $p<0.001$) in lead V6 were significantly higher in the study group compared to the control group, respectively.

Tp-e Interval

The median Tp-e interval (80 ms vs 64 ms, $p<0.001$) in lead D2, (82 ms vs 74 ms, $p<0.001$) in lead V2 and (88 ms vs 72 ms, $p<0.001$) in lead V6 were significantly higher in the premature CAD group compared to the control group, respectively.

Tp-e/QTc Ratio

The median Tp-e/QTc (0.188 vs 0.158, $p<0.001$) in lead

Table 1: Baseline characteristics

Characteristic	Study group (n=100)	Control group (n=100)	p value
Age (years)	37.0 (31.0-42.0)	38.0 (30.3-41.0)	0.738
Male, n (%)	66 (66.0)	62 (62.0)	0.556
Hypertension, n (%)	32 (32.0)	31 (31.0)	0.879
Smoking, n (%)	38 (38.0)	39 (39.0)	0.884
Diabetes, n (%)	17 (17.0)	18 (18.0)	0.852
Dyslipidemia, n (%)	26 (26.0)	28 (28.0)	0.750
Family history of CAD, n (%)	34 (34.0)	35 (35.0)	0.882
BMI (kg/m ²)	27.5 (24.0-30.5)	27.4 (24.7-30.6)	0.649
LVEF (%)	65.0 (62.0-68.0)	65.0 (60.0-67.8)	0.758
Heart rate (bpm)	76.0 (70.0-83.8)	76.0 (72.0-85.0)	0.425
CAD severity, n (%)			
1- Vessel	58 (58.0)	-	-
2- Vessel	29 (29.0)	-	-
3- Vessel	13 (13.0)	-	-

BMI: Body mass index, CAD: Coronary artery disease, LVEF: Left ventricular ejection fraction. Values are presented as median and interquartile ranges (25th and 75th)

Table 2: Repolarization parameters

Parameter	Study group (n=100)	Control group (n=100)	p value
QTc in lead DII (ms)	430.3 (400.2-461.6)	405.3 (388.0-420.7)	<0.001
QTc in lead V2 (ms)	433.8 (406.0-465.6)	404.7 (379.0-415.4)	<0.001
QTc in lead V6 (ms)	430.2 (409.4-473.2)	401.7 (387.2-423.3)	<0.001
Tp-e in lead DII (ms)	80 (70-90)	64 (58-71)	<0.001
Tp-e in lead V2 (ms)	82 (72-94)	74 (66-76)	<0.001
Tp-e in lead V6 (ms)	88 (78-96)	72 (67-76)	<0.001
Tp-e/QTc in lead DII	0.188 (0.164-0.221)	0.158 (0.144-0.179)	<0.001
Tp-e/QTc in lead V2	0.190 (0.159-0.226)	0.181 (0.166-0.193)	0.022
Tp-e/QTc in lead V6	0.196 (0.173-0.235)	0.183 (0.163-0.193)	<0.001

Values are presented as median and interquartile ranges (25th and 75th)

D2, (0.190 vs 0.181, $p=0.022$) in lead V2 and (0.196 vs 0.183, $p<0.001$) in lead V6 were significantly higher in the study group compared to the control group, respectively.

Table 3 shows the results of the univariate analyses performed to identify the factors associated with premature CAD. In

Table 3: Univariate analysis

Variable	OR	95% CI	p value
Age	1.008	0.966-1.052	0.711
Male	1.190	0.667-2.121	0.556
Hypertension	1.047	0.577-1.902	0.879
Smoking	0.959	0.542-1.695	0.884
Diabetes	0.933	0.450-1.936	0.852
Dyslipidemia	0.903	0.484-1.687	0.750
Family history of CAD	0.957	0.534-1.714	0.882
BMI	0.978	0.911-1.051	0.548
LVEF	1.015	0.945-1.090	0.688
Heart rate	0.988	0.960-1.018	0.442
QTc in lead DII	1.020	1.011-1.029	<0.001
QTc in lead V2	1.025	1.015-1.035	<0.001
QTc in lead V6	1.027	1.017-1.037	<0.001
Tp-e in lead DII	1.164	1.116-1.215	<0.001
Tp-e in lead V2	1.133	1.089-1.178	<0.001
Tp-e in lead V6	1.232	1.161-1.308	<0.001
Tp-e/QTc in lead DII	1.029	1.019-1.040	<0.001
Tp-e/QTc in lead V2	1.016	1.006-1.025	0.001
Tp-e/QTc in lead V6	1.026	1.015-1.036	<0.001

Abbreviations as per table 1

CAD: Coronary artery disease, BMI: Body mass index, LVEF: Left ventricular ejection fraction

univariate analyses, significant associations were observed with all predefined intervals with premature CAD. No association was observed with other variables including hypertension, smoking, diabetes, dyslipidemia, family history of CAD, and LVEF. After adjustment for major cardiac risk factors, multivariate analyses showed that repolarization parameters were not significant independent predictors of premature CAD. Mean repolarization parameters were compared in 3 groups according to the number of the diseased vessel to clarify the relationship between CAD severity and repolarization parameters (Figure 1). There was no significant trend through the number of diseased vessel regarding repolarization parameters in selected ECG leads.

Discussions

In this study, we demonstrated that QTc interval, Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio, as indices of ventricular arrhythmogenesis, were significantly higher in patients with newly diagnosed premature CAD compared with healthy controls. This is the first study to demonstrate the relationship between repolarization parameters and premature CAD.

Cardiovascular diseases continue to be the leading cause of morbidity and mortality worldwide and they are related to atherosclerosis and its complications (20). CAD occurring in less than 45 years of age is defined as premature or young CAD (4). The profile of risk factors important for the etiology of CAD in young patients is similar to that seen in middle-aged and elderly patients. However, the severity of specific risk factors and their individual contribution to the progression of CAD is different (21). These differences in etiologies and risk profiles of younger and older CAD patients culminate in differences

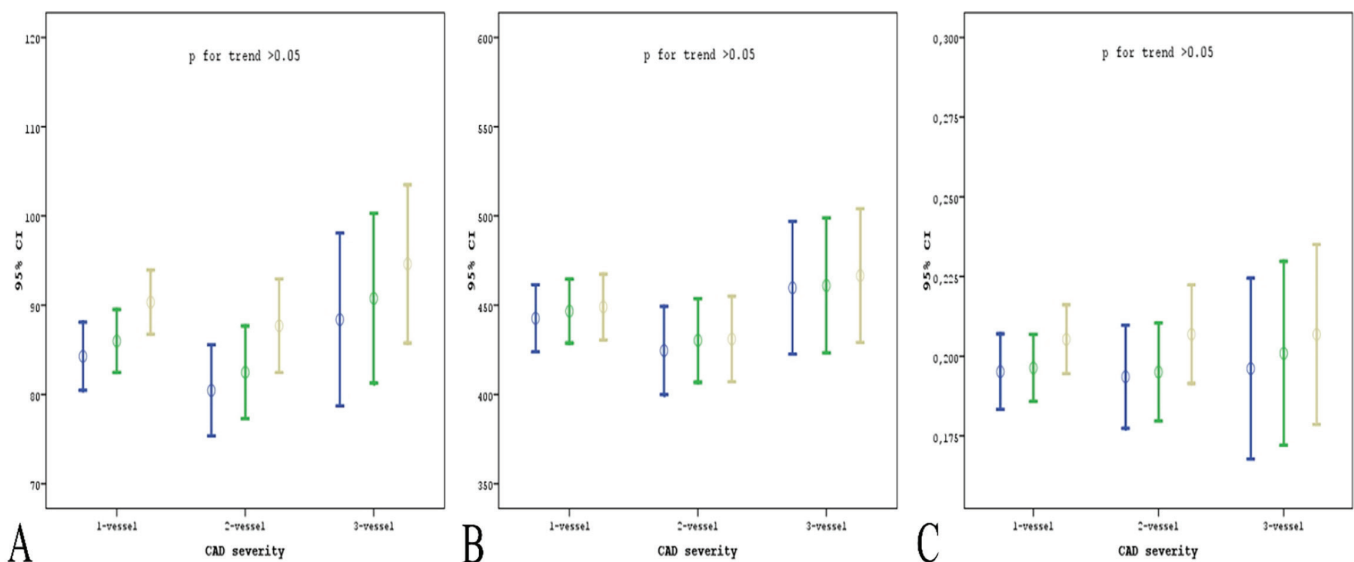


Figure 1: Distribution of repolarization parameters according to CAD severity. A) No significance was observed for Tp-e interval, B) QTc interval and C) Tp-e/QTc ratio. Blue, green and yellow bars represent lead DII, V2 and V6, respectively.

CAD: Coronary artery disease

in disease progression and prognosis. Unfortunately, few data are available in the literature on the course of CAD, its risk factors, and outcomes in this population. Earlier studies have suggested that outcomes are more favorable in premature CAD patients than any group of older patients especially in terms of in-hospital and short-term mortality (12,22,23). However, long-term mortality studies have suggested otherwise. Cole et al. have described an alarming longer-term mortality rate in 843 young CAD patients: 15-years overall mortality rate was 30%, and it was 45% in young patients with prior myocardial infarction (24). Additional studies have also indicated that sudden death may be higher in the younger population (25,26). Increased prevalence in cardiovascular risk factors and subsequently CAD in the young population could lead to a rise in sudden cardiac death from atherosclerotic origin in young individuals, but few data in this respect are available at present.

Currently, there is a growing evidence to support the use of electrocardiographic repolarization markers to evaluate the risk of ventricular arrhythmias. A prolonged QT interval has been shown to be closely associated with increased sudden cardiac death risk in multiple medical conditions (16,17). Recently, the Tp-e interval and Tp-e/QT ratio have emerged as novel electrocardiographic markers of increased dispersion of ventricular repolarization (18,27). As already reported by Gupta et al. Tp-e/QT seems to represent a more precise measure of arrhythmogenesis (18). Nowadays, the predictive capacities of these markers have demonstrated to be useful in a lot of clinical situations in the spectrum of CAD. The QTc interval, Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio have been found to be useful to predict ventricular arrhythmias in patients after myocardial infarction (28-31). Recently, Wang et al. have demonstrated that repolarization markers were significantly increased in vasospastic angina patients with malignant arrhythmic events than those without (32). Also, Sucu et al. have reported that coronary slow flow was associated with prolonged duration of repolarization parameters and possible association with ventricular arrhythmias (33). In various patient populations such as patients with coronary artery ectasia (34,35), stable CAD with coronary collateral circulation (36), patients treated with reperfusion methods (19,37), these electrocardiographic repolarization markers have been found to be more prolonged than control patients. The underlying mechanism may be ischemia or microvascular dysfunction observed in this group of patients. As far as we know, there is no study available in the literature regarding the relation between premature CAD and above-mentioned repolarization parameters. Most sudden deaths from arrhythmia are thought to be ischemic in origin though rarely related to acute coronary thrombosis (38). Therefore, we speculated that patients with newly diagnosed premature CAD could be prone to development of ventricular repolarization abnormalities as a consequence of ischemia and/or microvascular dysfunction.

A recently published manuscript focused on the relationship between inflammation and repolarization parameters. Acar et al. have found that electrocardiographic indices of ventricular repolarization are correlated with systemic inflammation (39). Therefore, inflammation may be one of the reasons behind the increased values for repolarization indices and an explanation of heterogeneity of ventricular repolarization in premature CAD patients. Because, pro/anti-inflammatory cytokines play a clear role in the pathogenesis of premature CAD and correlate well with the severity of premature CAD.

Mozos have demonstrated that prolonged QTc and Tp-e could be markers of endothelial dysfunction, arterial stiffness, impaired coronary perfusion, and accelerated arterial aging (40). In our study, a significant association was observed between repolarization indices and the risk of premature CAD in univariate analysis. Therefore, we thought that the prolongation of these repolarization markers may signify either ventricular repolarization abnormality with an arrhythmogenic tendency or the presence of premature CAD. We tested for interactions between these parameters and premature CAD. In multivariate analysis, repolarization markers were not independent risk factors for the presence of premature CAD. However, the cross-sectional design does not demonstrate cause-effect relations. Further studies are needed to demonstrate that link.

In this study, most cases with CAD had single-vessel disease, followed by two-vessel disease and three-vessel disease. These results were in accordance with earlier studies. Also, we found that there was no significant association between repolarization parameters and the severity of CAD, which was graded based on the number of significantly diseased vessel. This could be due to the small sample size and the presence of premature CAD cases with mostly single-vessel disease.

Study Limitations

There are some limitations of this study. First, our study has relatively small sample size. Second, the study is a single-center study. One of the major limitations of our study is its cross-sectional design and lack of follow-up of the study patients. We did not evaluate the association between ventricular arrhythmias with repolarization indexes. Also, the study population could not be followed-up prospectively for mortality or ventricular arrhythmic episodes with holter monitoring or event recorder. Therefore, we could not assess the potential prognostic role of the electrocardiographic ventricular repolarization parameters with respect to future adverse events. Therefore, long-term follow-up and large-scale prospective studies are needed to investigate the predictive value of the Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio in patients with premature CAD. Also, we did not routinely use the intravascular ultrasound. Since we had no data on Syntax or Gensini scores, we were unable to evaluate

the association between ECG findings and these scores. Finally, non-atherosclerotic coronary disease was not directly evaluated and there was no attempt to detect the presence of coronary vasospasm by provocation tests in patients with normal coronary arteries.

Conclusion

We have shown for the first time that patients with premature CAD had higher QTc interval, Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio compared to controls. Our data suggests that the increasing values for repolarization parameters might contribute to higher incidence of sudden cardiac death in these young subjects, which needs to be studied further.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was submitted to and approved by the Ethics Commission of Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital (Reference number: E.7415).

Informed Consent: This is a retrospective study, so the consent to participate is not applicable.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: F.A.E, S.Ç., B.T.T., Design: F.A.E, S.Ç., H.K., Ö.Ö., F.Ö., S.T., B.T.T., D.A., Data Collection or Processing: A.E., S.Ç., Analysis or Interpretation: A.E., S.Ç., Literature Search: A.E., S.Ç., B.T.T., H.K., Writing: A.E., S.Ç.

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

- Uhl GS, Farrell PW. Myocardial infarction in young adults: risk factors and natural history. *Am Heart J.* 1983;105:548-553.
- Glover MU, Kuber MT, Warren SE, et al. Myocardial infarction before age 36: risk factor and arteriographic analysis. *Am J Cardiol.* 1982;49:1600-1603.
- Chouhan L, Hajar HA, Pomposiello JC. Comparison of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in patients aged < 35 and > 55 years. *Am J Cardiol.* 1993;71:157-159.
- Egred M, Viswanathan G, Davis GK. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad Med J.* 2005;81:741-745.
- van Loon JE, de Maat MP, Deckers JW, et al. Prognostic markers in young patients with premature coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2012;224:213-217.
- Konishi H, Miyauchi K, Kasai T, et al. Long-term prognosis and clinical characteristics of young adults (<=40 years old) who underwent percutaneous coronary intervention. *J Cardiol.* 2014;64:171-174.
- Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, et al. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1991;67:1185-1189.
- Christus T, Shukkur AM, Rashdan I, et al. Coronary Artery Disease in Patients Aged 35 or less - A Different Beast? *Heart Views.* 2011;12:7-11. PubMed PMID: 21731802.
- Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, et al. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1475-1479.
- Doughty M, Mehta R, Bruckman D, et al. Acute myocardial infarction in the young--The University of Michigan experience. *Am Heart J.* 2002;143:56-62.
- Morillas P, Bertomeu V, Pabon P, et al. Characteristics and outcome of acute myocardial infarction in young patients. The PRIAMHO II study. *Cardiology.* 2007;107:217-225.
- Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:654-661.
- Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol.* 1991;68:1388-1392.
- Arzamendi D, Benito B, Tizon-Marcos H, et al. Increase in sudden death from coronary artery disease in young adults. *Am Heart J.* 2011;161:574-580.
- Mirvis DM. Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:625-631.
- Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, et al. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:1124-1152.
- Xia Y, Liang Y, Kongstad O, et al. Tpeak-Tend interval as an index of global dispersion of ventricular repolarization: evaluations using monophasic action potential mapping of the epi- and endocardium in swine. *J Interv Card Electrophysiol.* 2005;14:79-87.
- Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008;41:567-574.
- Zhao X, Xie Z, Chu Y, et al. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2012;35:559-564.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125:e2-e220. PubMed PMID: 22179539.
- Chan MY, Woo KS, Wong HB, Chia BL, et al. Antecedent risk factors and their control in young patients with a first myocardial infarction. *Singapore Med J.* 2006;47:27-30.
- Chen L, Chester M, Kaski JC. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest.* 1995;108:364-369.
- Klein LW, Agarwal JB, Herlich MB, et al. Prognosis of symptomatic coronary artery disease in young adults aged 40 years or less. *Am J Cardiol.* 1987;60:1269-1272.
- Cole JH, Miller JI, 3rd, Sperling LS, et al. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:521-528.
- Goldberg RJ, McCormick D, Gurwitz JH, et al. Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995). *Am J Cardiol.* 1998;82:1311-1317.
- Holmes DR, Jr., White HD, Pieper KS, et al. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:412-419.
- Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol.* 2008;41:575-580.
- Hetland M, Haugaa KH, Sarvari SI, et al. A novel ECG-index for prediction of ventricular arrhythmias in patients after myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19:330-337.
- Mulay DV, Quadri SM. QT dispersion and early arrhythmic risk in acute myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2004;56:636-641.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the

- American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-425.
31. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1978;57:1074-1077.
 32. Xianpei W, Sha W, Chuanyu G, et al. Tpeak-Tend dispersion as a predictor for malignant arrhythmia events in patients with vasospastic angina. *Int J Cardiol*. 2017;249:61-65.
 33. Sucu M, Ucaman B, Ozer O, et al. Novel Ventricular Repolarization Indices in Patients with Coronary Slow Flow. *J Atr Fibrillation*. 2016;9:1446. PubMed PMID: 28496926.
 34. Karakaya O, Saglam M, Barutcu I, Kargin R, et al. Effects of isolated coronary artery ectasia on electrocardiographic parameters reflecting ventricular heterogeneity. *J Electrocardiol*. 2007;40:203-206.
 35. Mahmoud K. Effect of isolated coronary artery ectasia on dispersion of P-wave and QT interval. *The Egyptian Heart Journal*. 2012;64:121-125.
 36. Tasolar H, Balli M, Cetin M, et al. Effects of the coronary collateral circulation on the Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with stable coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20:53-61.
 37. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2009;42:555-560.
 38. Davies MJ. Pathological view of sudden cardiac death. *Br Heart J*. 1981;45:88-96. PubMed PMID: 6450599.
 39. Acar G, Yorgun H, Inci MF, et al. Evaluation of Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2013.
 40. Mozos I. The link between ventricular repolarization variables and arterial function. *J Electrocardiol*. 2015;48:145-149.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.80299

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):61-65

Psödötümör Serebri Sendromu'nda Klinik Özellikler: 60 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi

Clinical Features of Pseudotumour Cerebri Syndrome Syndrome: A Retrospective Evaluation of 60 Patients

© Yasemin Eren

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Psödötümör serebri sendromu (PTSS) tanısı ile izlenen hastaların demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 2014–2018 yılları arasında, baş ağrısı polikliniğinde takip edilen altmış olgunun etiyolojik, semptom, oftalmolojik, radyolojik ve tedavi verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 33,70±9,17 olan 54 kadın, 36,50±12,37 olan 6 erkek hasta alındı. Ortalama hastalık süresi 8,91±12,73 ay ve ortalama vücut kitle indeksi değeri 30,43±5,27 idi. Etiyolojik olarak %73,3'ü primer, %26,7'si sekonder nedeni idi. Hastaların %91,7'nde baş ağrısı, %65'de tinnitus, %16,7'nde diplopi ve tamamında papil ödem vardı. Manyetik rezonans görüntüleme 26 hastada perioptik subaraknoid boşluğun genişlemesi, 3 hastada posterior globda düzleşme, 1 hastada Arnold-Chiari malformasyonu, 9 hastada empty sella izlendi. Tedavide 43 hasta asetazolamid, 13 hasta asetazolamid ve topiramet, 2 hasta asetazolamid, furosemid ve topiramet, 1 hasta topiramet kullandı. Bir hastaya optik sinir fenestrasyonu yapıldı.

Sonuç: Klinik ve nörogörüntüleme bulgularının güncellenmesi, PTSS tanısına daha kapsamlı bir yaklaşım getirmiştir. Ancak PTSS'nun patofizyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda yapılacak araştırmalar, daha etkin tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon, Psödötümör Serebri Sendromu, Baş Ağrısı

Abstract

Objectives: To evaluate the demographic, clinical and radiological characteristics of the patients who are followed up with the diagnosis of pseudotumour cerebri syndrome (PTCS).

Materials and Methods: The etiological, symptomatic, ophthalmologic, radiological and treatment data of sixty cases that were followed up at the outpatient headache clinic between 2014 and 2018 were retrospectively analyzed.

Results: Fifty-four female patients having an average age of (36.50±12.37) and 6 male patients having an average age of (33.70±9.17) were included in the study. Mean disease period was 8.91±12.73 months and mean body mass index value was 30.43±5.27. Etiologically, it was due to primary (73.3%) or secondary (26.7%) causes. Headache was present in 91.7% of the patients, tinnitus in 65%, diplopia in 16.7% and papilloedema was present in all the patients. In magnetic resonance imaging, extension of the perioptic subarachnoid space was observed in 26 patients, flattening in the posterior globe in 3 patients, Arnold-Chiari malformation in 1 patient, and empty sella in 9 patients. In the treatment, 43 patients used acetazolamide, 13 patients used acetazolamide and topiramate, 2 patients used acetazolamide, furosemide and topiramate, and 1 patient used topiramate. Optic nerve fenestration was applied to 1 patient.

Conclusion: Update of the clinical and neuroimaging findings has brought a more detailed approach for the PTCS diagnosis. However, the pathophysiology of PTSS remains unclear. Researches on this regard will enable the development of more effective diagnosis and treatment methods.

Key Words: Idiopathic Intracranial Hypertension, Pseudotumour Cerebri Syndrome, Headache

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yasemin Eren

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 618 07 54 E-posta: yeren.md@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6357-6785

Geliş Tarihi/Received: 30.11.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Psödötümör serebri sendromu (PTSS), beyinde yer kaplayıcı lezyon ya da ventrikülomegali olmaksızın, intrakraniyal basınç artışı ile karakterizedir (1). Bu klinik tablo, aynı zamanda psödötümör serebri ya da idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon şeklinde de isimlendirilmektedir. Bu terminolojik karışıklığı gidermek amacı ile, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ve çeşitli nedenlere bağlı oluşan sekonder intrakraniyal hipertansiyon "Pseudotümör Serebri sendromu" (PTSS) adı altında, yeniden güncellenmiştir (1-3). PTSS, kadınlarda daha sık görülmektedir. İnsidansı genel populasyonda 0,9/100.000 iken, doğurganlık çağındaki obez kadınlarda 19,3/100.000'dir (1,2).

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ilk olarak Quincke tarafından 1983'de tanımlanmış olup, tanısal kriterleri 1937 yılında Dandy tarafından belirlenmiştir. Mevcut tanım yıllar içinde modifiye edilerek günümüze kadar kullanılmıştır. Ancak tanısal teknolojiye gelişmeler sonucunda, hastalık sürecinin daha iyi anlaşılması ile birlikte 2013 yılında, Friedman ve ark. (3) tarafından hastalık kriterleri yeniden revize edilmiştir (Tablo1).

PTSS'nin fizyopatolojisi halen tam olarak anlaşılammıştır. PTSS gelişiminde parankimal ödem, artmış serebral kan hacmi, artmış beyin omurilik sıvısı (BOS) üretimi ve BOS emiliminde

Tablo 1: Revize edilen PTSS tanı kriterleri

"Kesin tanı" için A-E kriterlerini karşılamalıdır, "Olası tanı" için A-D kriterlerini karşılamalıdır ancak BOS basıncı kesin tanı için belirtilenden daha düşüktür

a) Papilödem,

b) Normal nörolojik muayene bulguları , kraniyal sinir anormallikleri hariç,

c) Normal nörogörüntüleme: Kontrastlı yada kontrastsız MRG 'da hidrosefali, kitle, yapısal lezyon ve anormal meningeal tutulum olmamalı (tipik hastalarda ;kadın ve obez), diğerlerinde kontrastlı yada kontrastsız MRG ve MRG venografide normal olmalıdır,

d) Normal BOS kompozisyonu,

e) Uygun şekilde yapılmış lomber ponksiyonda BOS açılış basıncının yüksek olması (≥ 250 mm BOS)

Papil ödem yokluğunda PTSS tanısı için B-E kriterlerini karşılamasına ek olarak unilateral ya da bilateral abduzens paralizisi olması gerekir,

Papilödem veya 6, kraniyal sinir paralizisi yoksa PTSS tanısı önerilebilir, fakat kesin tanı konamaz, PTSS tanısının önerilebilmesi için b-e kriterlerine ek olarak aşağıdaki MRG bulgularından en az 3'ü olmalıdır:

1) Empty sella

2) Posterior globun düzleşmesi

3) Perioptik subaraknoid boşluğun genişlemesi, tortioze optik sinir eşlik edebilir veya etmeyebilir

4) Transvers venöz sinüs stenoza

PTSS: Psödötümör serebri sendromu, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı

bozulma, venöz akımda obstrüksiyon gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. Son yıllarda enflamatuvar sebepler, natriüretik faktörler, aquaporinlerin patogenez üzerindeki olası etkileri tartışılmaktadır. Ayrıca, bazı hastalarda radyolojik olarak bilateral transvers sinüs darlığı da bir neden olarak sorgulanmaktadır. Ancak kadın cinsiyet ve obezite en önemli risk faktörüdür (4).

PTSS'de klinik olarak baş ağrısı, görme kaybı, pulsatil tinnitus ve diplopi görülür. Minör semptom olarak da radiküler ağrılar, ense ağrısı, parestezi, artralji ve ataksi eşlik edebilir. Papil ödem en önemli bulgudur. Ancak literatürde baş ağrısı olmayan, papil ödemsiz olgular da tanımlanmıştır (1-3,5,6).

Bu çalışmada, PTSS tanısı ile takip ettiğimiz hastaların demografik, klinik, radyolojik özellikleri ile birlikte tedavi yaklaşımları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Baş Ağrısı Polikliniği'ne Ocak 2014-Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran, PTSS tanısı ile takip edilen 60 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. PTSS tanısı Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflaması Beta-3 versiyonunda belirtilen tanı kriterlerine göre konuldu (7). Hastaların demografik özellikleri ve semptomları değerlendirildi. Nörolojik muayeneleri yapılan hastaların; hemogram, rutin biyokimya, hormon ve protrombotik incelemeleri içeren laboratuvar testleri yapıldı. Lateral dekübit pozisyonunda yapılan lomber ponksiyon (LP) sonucunda BOS basıncı ölçüm değerleri kaydedildi, BOS biyokimya ve sitoloji incelemeleri yapıldı. Fundoskopik muayeneleri nöroloji ve göz hastalıkları uzmanı tarafından yapılan hastaların, papil ödem şiddeti Frisen skalasına göre derecelendirildi. Oftalmolojik muayenede düzeltilmiş görme keskinliği, anterior ve posterior segment biyomikroskopisi değerlendirildi. Humphrey bilgisayarlı perimetri cihazı ile görme alanı incelemesi yapıldı. Fiksasyon kaybı, yanlış pozitif ve yanlış negatif parametreler baz alındı. Fiksasyon kaybı için %20, yanlış pozitif ve yanlış negatif değerler için %33'ün altındaki değerler görme alanı için güvenilir kabul edildi. Ortalama standart

Tablo 2: Demografik veriler

Hasta	Ortalama \pm SD
Yaş	
Kadın (n=54)	33,70 \pm 9,17
Erkek (n=6)	36,50 \pm 12,37
VKİ (kg/m ²)	30,43 \pm 5,27
Hastalık süresi (ay)	8,91 \pm 12,73
BOS (mmBOS)	309,75 \pm 39,18
VKİ: Vücut kitle endeksi, BOS: Beyin omurilik sıvısı	

deviasyon (MSD) ve patern standart deviasyon (PSD) değerleri kayıt edildi. Optik koherans tomografi (RTVue SD-OCT sistem (RTVue-XR 100 Avanti software v.6.1, Optovue, Inc., Fremont, CA, USA) ile ortalama retinal sinir tabakası kalınlığı ölçüldü.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) perioptik subaraknoid aralıkta genişleme, posterior globda düzleşme, empty sella, Arnold-Chiari malformasyonu gibi radyolojik bulgular referans olarak alındı. Ayrıca MRG venografide (MRV) bulgular ince kalibrasyon, hipoplazi, stenoz varlığına göre sınıflandırıldı. Tedavi verileri medikal ve cerrahi olmak üzere incelendi. PTSS hastalarından elde ettiğimiz bu kesitsel veriler, literatür bilgileri ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel incelemeler SPSS (Statistical Package., Chicago, IL, USA) 22 programında yapıldı. Tanımlayıcı değerler "sayı" ve "yüzde" olarak belirtildi. Değişkenler ortalama \pm standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) olarak tanımlandı.

Çalışma için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2018-46/21).

Tablo 3: Klinik veriler

Klinik Bulgular	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Baş ağrısı	55	91,7
Tinnitus	39	65
Diplopi	10	16,7
Geçici görme kaybı	44	73,3
Papil ödem		
Grade 1	20	33,3
Grade 2	27	45
Grade 3	5	8,3
Grade 4	6	10
Grade 5	1	1,7
Grade 6	1	1,7

Tablo 4: Manyetik rezonans görüntüleme bulguları

MRG bulguları	Hasta sayısı (n)	Yüzde (n)
Perioptik alanda genişleme	24	40
Posterior globda düzleşme	3	5
Empty sella	9	15

Tablo 5: Manyetik rezonans venografi bulguları

Venografi	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Normal	40	66,7
Hipoplazi	4	6,7
Stenoz	2	3,3
İnce kalibrasyon	14	23,3

Bulgular

Yaş ortalaması $33,70 \pm 9,17$ yıl olan 54 kadın; $36,50 \pm 12,37$ yıl olan 6 erkek hasta çalışmaya alındı. Ortalama hastalık süresi $8,91 \pm 12,73$ aydı. Hastaların %31,7'si obez, %20'si morbid obez, vücut kitle indeksi ortalama değeri $30,43 \pm 5,27$ idi. Ortalama BOS basıncı değeri $309,75 \pm 39,18$ mmsu idi. Beş hastada baş ağrısı izlenmedi, geçici görme kaybı hastaların %44'ünde, diplopi %10'unda, tinnitus ise %65'inde saptandı. Frisen sınıflamasına göre hastaların %33,3'ünde grade 1, %45'inde grade 2, %8,3'ünde grade 3, %10'unda grade 4, %2,4'ünde grade 5 papil ödem saptandı. Ortalama RSTK sağ göz de $127,55 \pm 24,13$ μ m, sol gözde $128,64 \pm 26,20$ μ m ölçüldü. Perimetrik değerlendirmede, MSD $02,91 \pm 2,26$ dB, PSD $2,53 \pm 2,03$ dB bulundu.

MRG'de 26 hastada perioptik subaraknoid boşluk genişlemesi, 3 hastada posterior globda düzleşme, 1 hastada Arnold-Chiari malformasyonu, 9 hastada empty sella izlendi. MRV'de 4 hastada hipoplazi, 14 hastada ince kalibrasyon, 2 hastada stenoz, 4 hastada tromboz saptandı. Kırk hastanın MRV incelemesi normaldi.

Kırk üç hasta asetozolamid, 13 hasta asetozolamid ve topiramet, 2 hasta asetozolamid, furosemid ve topiramet, 1 hasta topiramet kullanmaktaydı. Bir hastaya optik sinir fenestrasyonu yapılmıştı.

Tartışma

PTSS, intrakraniyal basınç artışı ile karakterizedir ve etiyojisi halen tam olarak bilinmemektedir. PTSS kadınlarda sık görülmektedir, insidansı genel popülasyonda 0,9/100.000 iken doğurganlık çağındaki obez kadınlarda 19,3/100.000'dir (1,2). Çalışmaya aldığımız hastaların 54'ü kadın (%90), 6'sı erkekti (%10). Vücut kitle indeksine göre hastaların %31,7'si obez, %20'si morbid obezdi. Ortalama tanı alma yaşı literatürde 25-36 yıl olarak bildirilmektedir. Çalışmaya aldığımız hastaların ortalama yaşı kadınlarda 30, erkeklerde 36 yıldır. BOS basıncı, PTSS olan hastalarda 250 mmBOS ve üzerindedir. Bizim çalışmamızda, ortalama BOS basıncı değeri $309,75 \pm 39,18$ mmBOS olarak bulundu.

PTSS'de en sık görülen semptom baş ağrısıdır ve hastaların %80-90'nında izlenmektedir (5). Bizim çalışmamızda 55 hastada baş ağrısı varken, 5 hastada baş ağrısı saptanmadı. Baş ağrısı, günlük frontal bölgede, basınç şeklinde, bilateral görüldüğü gibi fokal, migren benzeri ağrı olarak da tanımlanabilir. Ayrıca yarım ya da yaygın zonklayıcı ya da retro-orbital basınç hissi şeklinde de olabilir (8). Baş ağrısız PTSS erkeklerde, vücut kitle indeksi değeri düşük olanlarda ve gençlerde daha sık görülmektedir. Bu hastaların, göz bulguları daha şiddetli seyretmektedir (9,10).

Pulsatil tinnitus hastalarımızın %65'inde vardı, literatürde hastaların %60'ında görüldüğü bildirilmektedir. Tinnitus artmış intrakraniyal basıncın, venöz sinüslerde laminar akımı türbülant hale döndürmesi ile oluşur. Unilateral ya da bilateral sıklıkla kalp atımı şeklindedir. LP veya juguler kompresyon ile düzelir (1).

Geçici görme kaybı, PTSS'na spesifik olmamakla birlikte sık görülür. Disk ödemi optik sinir başında geçici iskemiler oluşturur, monoküler ya da binoküler görme kaybı episodları gelişir (1,3,5,6). Bizim hastalarımızın %73,3'ünde geçici görme kaybı vardı. Diplopi sık bildirilen bir semptomdur, hastaların üçte bir ila üçte ikisinde görülmektedir (1,4-6). Unilateral ya da bilateral 6. sinir paralizisine bağlı olarak ortaya çıkar. Genellikle binoküler ve horizontaldir. On hastamız semptom olarak diplopi bildirmekteydi, ancak muayenede sadece bir hastada bilateral 6. sinir paralizisi saptadık.

Papil ödem görme kaybına neden olabilir, bu nedenle PTSS'de en ciddi semptomdur. Genellikle bilateral, nadiren de unilateral ve asimetric olabilir. Artmış intrakraniyal basınca sekonder bozulmuş aksoplazmik akım, perinöral basınçta artış, optik diskte şişmeye yani papil ödeme neden olur (1,4-6). Papil ödem fundoskopik muayenede, optik disk drusenleri, kalabalık optik disk, kabarık optik disk, myeline fibriller, optik sinir hipoplazisi gibi pseudopapil ödem nedenleri ile karışabilir (11). Peripapiller retinal sinir lifi tabakasında şişme, peripapiller kanamalar, papilla elevasyonu, peripapiller damarlarda konjesyon, papil ödemin fundoskopik muayenedeki majör bulgularıdır (5). Papil ödemli olgular %5,7 oranında tanımlanmaktadır, bu durumda PTSS tanısı için gerekli kriterler Tablo 1'de görülmektedir. Frisen sınıflandırmasına göre, hastalarımızın %33,3'ünde grade 1, %45'inde grade 2, %8,3'ünde grade 3, %10'unda grade 4, %2,4'ünde grade 5 papil ödem saptandı.

Optik koherans tomografi (OKT) son yıllarda nörooftalmolojik hastalıkların tanı ve takibinde kullanılan non-invasiv ve kantitatif veriler sağlayan güvenilir bir tanı yöntemidir (5,12). OKT ile peripapiller retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı maküler ganglion hücre kompleksi kalınlığı, optik disk ve nöroretinal rim alanı, disk ve cup volümü ölçümleri yapılmaktadır (13,14). Hasta grubumuzda ortalama RSLT kalınlığı sağ gözde $127,55 \pm 24,13 \mu\text{m}$, sol gözde $128,64 \pm 26,20 \mu\text{m}$ ölçüldü. Türk toplumunda sağlıklı popülasyonda, ortalama RSLT kalınlığı $111,5 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Bu hasta grubunda yaptığımız çalışmada literatüre benzer şekilde RSLT kalınlığının kontrol grubuna göre artmış olduğunu, RSLT kalınlığı ile papil ödem şiddeti ve BOS açılış basıncı arasında korelasyon bulunduğunu saptadık (12-15).

Perimetrik inceleme, PTSS olan hastalarda görme fonksiyonunu değerlendirmek ve takip için kullanılan en kullanışlı testtir. Kör noktada genişleme, konstantrik daralma, nasal defektler görülür (4,11). Kör noktada genişleme, artmış intrakraniyal basınca sekonder optik diskin şişmesi ve

peripapiller reseptörlerin yer değiştirmesi sonucunda oluşur (16). Perimetrik inceleme kantitatif bilgiler vermesine rağmen fiziksel ve davranışsal faktörlerden etkilendiği için subjektiftir. Bizim çalışmamızda, 40 hastada görme alanı güvenilir kabul edildi. En sık, kör noktada genişleme izlendi.

PTSS'de nörogörüntüleme gerek tanı, gerekse de sekonder nedenlerin dışlanması için önemlidir. MRG, MRV yer kaplayıcı lezyon ya da sinüs trombozu gibi patolojilerin dışlanması için rutin olarak yapılmalıdır (6). Empty sella, optik sinir kılıfında genişleme, posterior globda düzleşme ve bilateral transvers sinüs stenozu, PTSS tanısında minör kriterler arasında değerlendirilmektedir (1,3,6,17). Yapılan çalışmalarda bu kriterlerin tek başına ya da kombinasyonları için PTSS'nda farklı sensitivite değerleri bildirilmektedir. Ancak, bu görüntüleme bulguları kesin tanı koydurucu değildir ve bu bulgulara neden olabilecek diğer patolojiler ayırıcı tanıda düşünülmelidir (17). Çalışmamızda MRG'de 3 hastada posterior globda düzleşme, 24 hastada perioptik subaraknoid alanda genişleme, 1 hastada Arnold Chiari malformasyonu, 9 hastada empty sella izlendi. Venografide 4 hastada hipoplazi, 14 hastada ince kalibrasyon, 2 hastada stenoz, 4 hastada tromboz saptandı.

PTSS'nin patogeneziyle ilgili birçok teori ileri sürülmektedir. BOS üretim ve emilim sürecindeki anormallikler, venöz sistemin anatomik ve akım dinamiklerindeki bozulmalar, kan akım hacmindeki artış PTSS patogeneziinde yer almaktadır (4). En önemli neden, kadın cinsiyet ve obezitedir (1,4,5,6). Endokrinolojik olarak aktif yağ dokusu ve bununla ilişkili protrombotik ve proenflamatuvar süreç, genç obez kadınlarda PTSS ile ilişkilendirilmektedir. Natriüretik peptid, aquaporin ve antinöronal antikorların etkileri son yıllarda etiopatogeneziinde tartışılmaktadır (4). Sekonder nedenler arasında; serebralvenöz sinüs trombozu, juguler ven trombozu gibi venöz sistem patolojileri, hiperkoagülopatiler, enfeksiyonlar, hematolojik patolojiler, ilaç kullanımı (tetrasiklin türevi antibiyotikler, lityum, isoretinoin, nalidiksik asit, steroid), A vitamini hipervitaminozu, tiroid hastalıkları, hipoparatiroidizm, Addison hastalığı gibi endokrin patolojiler, uyku apne sendromu, anemi, böbrek yetmezliği sayılabilir (1,4-6). Çalışmamızda etiolojik sebep olarak; 4 hastada sinüs trombozu, 2 hastada renal hastalık, 3 hastada hipotiroidi, 4 hastada medikasyon ve 3 hastada gebelik saptanırken, 44 hasta idiyopatik olarak kabul edildi.

PTSS'de tedavide primer amaç kafa içi basıncın azaltılması, görmenin korunması ve baş ağrısının giderilmesidir (1). Obez hastalarda kilo yönetiminin sağlanması ve sekonder nedenlerin tedavisi önemlidir. Tedavide ilk seçenek olan asetozolamid, bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. BOS üretimini azaltır ve hafif diüretik etkisi vardır. 1-4 g/gün bölünmüş dozlarda kullanılır. Parestezi, tad duyusunda değişiklik, letarji gibi yan etkiler görülebilmektedir (1,11). Zayıf karbonik anhidraz inhibitörü olan topiramamat, BOS üretimini azaltmasının yanı sıra, baş

ağrısı sağaltımında ve kilo kontrolünde etkilidir (1,5,6,11). Furosemid bir loop diüretikdir, ayrıca koroid pleksustan BOS sekresyonunu azaltır (1,5,6,11). Kortikosteroidler intrakranial basıncı hızlı düşürür, akut dönemde kullanımı uygundur. Görme kaybı olan hastaların tedavisinde cerrahi prosedürle birlikte kullanılır. Kronik kullanımı kilo alımı sıvı retansiyonu ve rebound basınç artışı nedeni ile önerilmez (11). Cerrahi tedavide optik sinir fenestrasyonu, şant, venöz sinüs stentleme ve bariatrik cerrahi uygulanmaktadır (1,11). Optik sinir kılıf fenestrasyonu optik sinir kılıfında dural ve araknoid pencere açılması ile yapılır. Orbitominin yanı sıra endoskopik endonazal yaklaşımla da yapılmaktadır (16). Medikal tedaviye yanıt alınamayan tekrarlayan lomber ponksiyondan fayda gören hastalarda, ventriküloperitoneal ya da lumboperitoneal şant uygulanır. Olası komplikasyonlar şant obstrüksiyonu, enfeksiyon, intrakraniyal hipotansiyon BOS kaçağı, katater migrasyonudur (1,11). Venöz stentlemede mekanizma serebralvenöz basınçta düşme, BOS absorpsiyonunda artış ile intrakraniyal basınçta düşmeye neden olur. Bariatrik cerrahi obez hastaların tedavisinde uzun dönem de bir seçenek olabilir, ancak akut dönemde yararlı değildir (11). Çalışmamızda tedavide 42 hasta asetozolamid, 15 hasta asetozolamid ve topiramet, 2 hasta asetozolamid, topiramet ve furosemid, 1 hasta topiramet kullanıyordu. Bir hastaya optik sinir fenestrasyonu yapılmıştı.

Sonuç

PTSS doğurganlık çağındaki obez kadınlarda sık görülür. En önemli komplikasyon görme kaybıdır. İntrakranial basınç artışı ve papil ödeme neden olabilecek diğer etiyolojiler dışlanmalıdır. Literatürde papil ödem olmayan olgular da tanımlanmış olduğundan, kronik günlük baş ağrılarının ayırıcı tanısında PTSS düşünülmelidir. LP, MRG ve MRV tanıda kullanılan yöntemlerdir. Fundoskopik muayene, perimetrik inceleme, OKT ile görme fonksiyonu takip edilir. Tedavide kilo yönetimi, medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri hastaya göre planlanmalıdır. PTSS'de, fizyopatoloji halen tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda yapılacak kapsamlı çalışmalar, tanı ve tedavide güncel yaklaşımlar sağlayacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2018-46/21).

Hasta Onayı: Katılımcılar bilgilendirilerek, onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Friedman DI. The pseudotumor cerebri syndrome. *Neurol Clin.* 2014;32:363-396.
2. De Simone R, Ranieri A, Montella S, et al. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology.* 2014;82:1011-1012.
3. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology.* 2013;81:1159-1165.
4. McGeeney BE, Friedman DI. Pseudotumor cerebri pathophysiology. *Headache.* 2014;54:445-458.
5. Julayanont P, Karukote A, Ruthirago D, et al. Idiopathic intracranial hypertension: ongoing clinical challenges and future prospects. *J Pain Res.* 2016;9:87-99.
6. Thurtell MJ, Bruce BB, Newman NJ, et al. An update on idiopathic intracranial hypertension. *Rev Neurol Dis.* 2010 Spring-Summer;7:e56-68.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013;33:629-808.
8. Mallery RM, Friedman DI, Liu GT. Headache and the pseudotumor cerebri syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18:446.
9. Lim M, Kurian M, Penn A, et al. Visual failure without headache in idiopathic intracranial hypertension. *Arch Dis Child.* 2005;90:206-210.
10. Eren Y, Kabataş N, Güngör Yavaşoğlu N, et al. Idiopathic intracranial hypertension without headache: A case report and literature review. *Agri.* 2018;30:142-145.
11. Mollan SP, Markey KA, Benzimra JD, et al. A practical approach to, diagnosis, assessment and management of idiopathic intracranial hypertension. *Pract Neurol.* 2014;14:380-390.
12. Skau M, Yri H, Sander B, et al. Diagnostic value of optical coherence tomography for intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251:567-574.
13. Waisbourd M, Leibovitch I, Goldenberg D, et al. OCT assessment of morphological changes of the optic nerve head and macula in idiopathic intracranial hypertension. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113:839-843.
14. Huang-Link YM, Al-Hawasi A, Oberwahrenbrock T, et al. OCT measurements of optic nerve head changes in idiopathic intracranial hypertension. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;130:122-127.
15. Eren Y, Kabatas N, Guven H, et al. Evaluation of optic nerve head changes with optic coherence tomography in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurol Belg.* 2018;17.
16. Akçakaya NH, Akçakaya MO, Sencer A. İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon: Tanı ve Tedavi Yaklaşımı *Turk J Neurol* 2017;23:43-50
17. Bidot S, Saindane AM, Peragallo JH, et al. Brain Imaging in Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2015;35:400-411.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.92486

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):66-75

Cezaevinde Annesi ile Birlikte Kalan Çocukların Gelişimlerinin Karşılaştırılmalı Olarak Değerlendirilmesi*

Comparative Evaluation of the Development of the Children Living with Their Mother in the Prison

© Alev Şahinöz¹, © Nesil Sağın Küçük², © Bahar Çuhacı Çakır³, © Aysun Kara Uzun³, © Ender Durualp⁴¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye²Adalet Bakanlığı Ankara Kadın Kapalı Ceza İnfaz Kurumu, Ankara, Türkiye³Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sosyal Pediatri Kliniği, Ankara, Türkiye⁴Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Gelişimi Bölümü, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Araştırma, cezaevinde annesinin yanında kalan çocuklar ile ailesi ile birlikte yaşayan sağlıklı gelişim gösteren çocukların gelişimlerinin karşılaştırılması amacıyla yapılmış tanımlayıcı tipte bir çalışmadır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın çalışma grubunu, kadın kapalı ceza infaz kurumunda annesi ile birlikte kalan üç ay ile dört yaş arasındaki çocuklar ile sağlam çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı gelişim gösteren çocuklar ve anneleri oluşturmuştur. Araştırmaya, cezaevinde annesi ile birlikte kalan 25 kız ve 15 erkek çocuk ile eşit sayı ve cinsiyette sağlıklı gelişim gösteren çocuk olmak üzere toplam 80 çocuk ve anneleri alınmıştır. Verilerin toplanmasında "Genel Bilgi Formu" ile Savaşır, Erol ve Sezgin tarafından geliştirilen ve geçerlik-güvenirliliği yapılan Ankara Gelişim Tarama Envanteri kullanılmıştır. Araştırma verileri araştırmacılar tarafından yüz yüze görüşme tekniği ile çocukların annelerine sorularak toplanmıştır. Verilerin analizinde Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney U ve ki-kare testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmadan elde edilen sonuçlara göre; çalışma grubuna alınan çocukların yaş ortalaması 25,68±14,15 aydır ve %62,5'i kızdır. Cezaevinde kalmayan sağlıklı gelişim gösteren çocukların dil-bilişsel, ince motor, kaba motor, sosyal-duygusal ve genel gelişim puan ortalamaları cezaevinde annesi ile birlikte kalan çocukların puan ortalamalarından daha yüksektir. Cezaevinde kalmayan çocukların %42,5'inin genel gelişim düzeylerinin %50 ve %50'nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Cezaevinde annesinin yanında kalan çocukların ise %40'ının genel gelişim düzeylerinin %50 olduğu saptanmıştır. Cezaevinde annesinin yanında kalan çocukların %35,5'nin genel gelişim düzeyi %50'nin altında bulunurken, cezaevinde kalmayan çocukların %15'inin genel gelişim düzeyi %50'nin altında kalmıştır. Cezaevinde kalmayan çocukların kaba motor gelişimleri cezaevinde annesinin yanında kalan çocukların kaba motor gelişimlerinden anlamlı düzeyde daha ileridir (p<0,05). Sonuçta çocukların cezaevinde kalma durumları gelişim düzeylerinde anlamlı bir fark yaratmıştır [χ^2 (df=2, n=80)=63,49, p<0,05].

Tartışma: Çevrenin çocuk üzerindeki etkileri ve cezaevinde annesi ile birlikte kalan çocuklar geçeceği göz önüne alındığında, farklı çevrelerde ve şartlarda büyüyen çocukların gelişimsel değerlendirmelerinin ve izlemelerinin yapılarak risk durumlarının belirlenmesi, olumsuz çevre koşullarının kaldırılması gereklidir. Özellikle erken çocukluk dönemindeki değerlendirme ve izlem, gelişimsel risklerin belirlenmesi, erken destek programlarının oluşturulması ve çocuğun gelecek yaşantısını sağlıklı geçirebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Sonuç: Cezaevi koşullarının çocukların gelişimlerini destekleyecek nitelikte olması ve uyarılar açısından zenginleştirilmesi, annelere çocukların gelişimlerine destek olmalarına yönelik eğitimler verilmesi, çocukların gelişim takibini yapacak meslek elemanlarının cezaevlerinde görevlendirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Cezaevi, Çocuk, Gelişim, Anne

Abstract

Objectives: The study was a descriptive study which designed to compare the development of children who were living with their parents and who were living with their mothers in prison.

Materials and Methods: A total of 80 child (25 girl and 15 boy) and mother whom was attended well-child clinic and whom were living with their mother in the prison between age 3 months-4 years old. The "General Information Form" and the Ankara Development Screening Inventory which

*Bu araştırma V. Uluslararası Okul Öncesi Eğitim Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ender Durualp

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 783 39 49 E-posta: endora2212@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6645-6815

Geliş Tarihi/Received: 04.12.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



was developed and made the validity and reliability by Savaşır, Erol ve Sezgin (1994) were used to evaluation. Research data were enrolled by face-to-face interview technique and by asking their children's mothers. Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney U and chi-square tests were used in the analysis of the data.

Results: The mean age of children was 25.68 ± 14.15 months and 62,5% of were female. The mean scores of children with healthy development who do not stay in prison are higher than the mean scores of the children who stay in the prison, with their mothers in language-cognitive, fine motor, gross motor, social-emotional and general development. While the developmental level of 42.5% of the children who stay at home with their mother were found $\geq 50\%$, 40% of the other group's of the children were found $\geq 50\%$. In the prison 35.5% of the children who were staying with their mothers had a general development level of less than 50%, while 15% of the children who were not in prison had a general development level of less than 50%. The gross motor development of children not in prison is significantly higher than the gross motor development of the children who are in the prison ($p < 0.05$). As a result, children's staying in prison made a significant difference in their level of development [χ^2 (df=2, n=80)=63.49, $p < 0.05$].

Discussion: Considering the effect of the environment on children and the fact that children stay in prison together with their mother, developmental assessments and follow-up of children growing up in different environments and conditions are needed to determine risk situations and to remove adverse environmental conditions. Evaluation and follow-up, especially in early childhood, is of great importance in order to determine the developmental risks, to create an early support programs and to be able to spend the future life of the child healthy.

Conclusion: It is recommended that prison conditions should be enriched to support children's development and in education should be given to support the development of the children, and occupation staff to follow the development of children should be appointed in the prisons.

Key Words: Prison, Child, Development, Mother

Giriş

İnsan ve toplum merkezli bir konu olan suç ve suçluluk ırk, renk, cinsiyet, yaş, eğitim, sosyoekonomik ve kültürel durum farkı gözetmeden herkesi kapsamakta, dünyanın her yerinde suç işlenmekte ve karşılığında cezaya mahkum olunmaktadır. Bu bağlamda, suç ve ceza ile karşı karşıya kalan ve hüküm giyenler gebe veya küçük çocuk sahibi kadınlar da olabilmektedir. Verilen cezayı çekmek üzere cezaevine alınan bir kadının küçük çocukları "çocuğun yüksek yararı" görüşü doğrultusunda yaşamının ilk yıllarını annesinin yanında cezaevinde geçirebilmektedir. 5275 sayılı Ceza ve Güvenlik Tedbirlerinin İnfazı Hakkında Kanununun 65. maddesi gereğince anneleri hükümlü olan, dışarıda korumasına bırakılacak kimsesi bulunmayan sıfır-altı yaş arasındaki çocuklar annelerinin yanında cezaevinde kalabilmektedir (1). Ancak çocuğun yüksek yararına da olsa hiçbir cezaevi çocuğun gelişim ve eğitimi için uygun ortamlar değildir.

Yaşamın sıfır-sekiz yaşlarını kapsayan erken çocukluk dönemi; insan hayatında gelişim ve değişimin en fazla yaşandığı, çocuğun kişilik özelliklerinin oluştuğu ve şekillendiği, temel bilgi, beceri ve alışkanlıkların kazanıldığı ve ileriki yaşamı etkileyen kritik bir dönemdir. Erken çocukluk döneminde çocuğun bakımı, gelişimi ve eğitimi ile ilgili problemler yalnızca içinde bulunulan yaş dönemini değil, çocuğun gelecekteki gelişimini ve eğitimi de etkilemektedir (2-5). Çocuğun gelişiminde biyolojik-genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, bu faktörlerin etkileşim içinde olduğu bilinmektedir (6,7). Erken çocukluk yıllarında gelişimi etkileyen ana bileşenler beslenme, çevre ve eğitimidir. Bu yıllarda çocukların içinde bulunduğu fiziksel ve sosyal çevre ile çocuklara sunulan uyarıların fiziksel, motor, bilişsel, dil, sosyal ve duygusal gelişiminde büyük rolü vardır. Çocuğun yaşına ve gelişim özelliklerine uygun çeşitlilikte ve destekleyici uyarıların sunulabilmesi, çocuğun bir/birden fazla alandaki

gelişiminde gecikmelere, davranışsal-duygusal sorunlara, zeka ve öğrenme kapasitesinde düşüklüğe neden olabilir (8,9). Bilindiği gibi hem beyin gelişimi hem de gelişim özellikle sıfır-üç yaş arasında hızla ilerlemekte ve bu dönemde gelişimsel destek ve uyarıcılar az olduğunda çocukların zaman içinde gelişimsel risklerinin arttığı söylenilebilmektedir (10-13). Erken çocukluk yıllarında çocuğun gelişimsel açıdan desteklendiği, olumlu uyarıcıların sunulduğu bir ortamda yetiştirilmesi çocuğun sinir-beyin gelişimi ve sinaptik bağlantıların artması açısından büyük önem taşır. Çocuğun doğumundan itibaren uyarıcı sunmak, uyarıcılarla dolu bir çevrede bulunmasını sağlamak ve uyarılardan yoksun bırakmamak gerekir (14). John Locke, bebeklerin doğduklarında zihinlerinin boş bir levhaya benzediğini ve geçirilen yaşantıların, bu levha üzerinde izler bırakarak dolmasını sağlayacağını öne sürmüştür. John B. Watson çocukların tıpkı bir kil yığınının şekillendirilmesi gibi, uygun ortamlar sağlandığında istenilen biçimde yetiştirilebileceklerini ifade etmiştir. Erik Erikson sosyal çevrenin kişilik gelişiminde oldukça önemli olduğunu savunmuştur. Jean Piaget ise çocukların çevreleriyle olan etkileşimi sonucu nesne ve durumları anladıklarını ifade etmiştir. Lev Vygotsky, çocuğun çevresindeki sosyo-kültürel ortamla etkileşime geçerek öğreneceğini ortaya koyarken, Urie Bronfenbrenner çocuk gelişiminde çevrenin etkisini geniş bir açıdan incelemiştir (15,16). Sonuçta erken çocukluk dönemi çocuğun çevresinden en çok etkilendiği dönemdir; bu dönemdeki olumsuzluklar gelişimde duraklama ve gerilemeye yol açmaktadır.

Annenin varlığı çocuğun özellikle kişilik ve duygusal gelişimine temel oluşturan temel güven duygusunun oluşması ve güvenli anne-bebek bağlanması açısından oldukça önemlidir (9). Çevresel faktörlerin çocuğun gelişimi üzerindeki etkileri gelişim ve öğrenme kuramcıları tarafından ortaya koyulurken, alınan her türlü önlem ve yapılan düzenlemelere karşın hiçbir cezaevi çocuğun yüksek yararı ilkesine uygun değildir. Cezaevi

koşulları; yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanması, düzenli sağlık izlemlerinin yapılması, oyun, hareket, uyku gibi temel gereksinimlerinin karşılanması, destekleyici fiziksel çevre, aile üyeleri ve diğer bireylerle etkileşim ve iletişimin kurulması gibi temel gereksinimleri karşılamaktan uzaktır. Özetle çocuklara farklı alanlardaki gelişimlerini destekleyebilecek nitelik ve çeşitlilikte uyarınların sunulması, ortamların yaratılması ve fırsatların verilmesi gerekmektedir. Bağ ve Yıldız Bıçakçı'nın yaptıkları çalışmada cezaevinde anneleri ile birlikte kalan çocukların kalma süreleri arttıkça gelişimsel risklerinin de arttığı, anneleriyle etkileşimsiz zaman geçirenlerin gelişimsel açıdan risk taşıdığı belirlenmiş, çocukların gelişimleri açısından cezaevlerinin uygun yerler olmadığı vurgulanmıştır (17). Bu bilgiler ışığında, araştırmada cezaevinde hüküm giyen anneleri ile birlikte kalan çocukların gelişimlerinin cezaevinde kalmayan akranlarıyla karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Modeli

Kadın kapalı ceza infaz kurumlarındaki annelerin yanında kalan sıfır-altı yaşlarındaki çocukların gelişimleri ile cezaevinde kalmayan akranlarının gelişimlerini karşılaştırmak amacı ile yapılan tanımlayıcı türde bir araştırmadır.

Araştırmanın Çalışma Grubu

Araştırmaya, kadın kapalı ceza infaz kurumunda hükümlü annelerin yanlarında kalan sıfır-altı yaşlar arasındaki çocukları dahil edilmiştir. Karşılaştırma grubuna ise bir çocuk hastanesinin sağlam çocuk polikliniğine başvuran sıfır-altı yaşları arasındaki sağlıklı çocuklar alınmıştır. Cezaevinde annesinin yanında kalan çocukların yaş ve cinsiyetleri belirlendikten sonra karşılaştırma grubu sayı, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiştir. Bu doğrultuda; amaçlı örnekleme yöntemiyle seçilen, cezaevinde annesi ile birlikte kalan 40 çocuk ve karşılaştırmak için aynı yaş ve cinsiyetteki 40 çocuk olmak üzere toplam 80 çocuk araştırmanın çalışma grubunu oluşturmuştur.

Veri Toplama Araçları

Araştırmada "Genel Bilgi Formu" ile geçerlik ve güvenilirlik çalışması Savaşır ve ark. tarafından yapılan Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) kullanılarak toplanmıştır (18).

Genel Bilgi Formu, araştırmaya alınan çocuklar ile annelerinin sosyodemografik özelliklerini içeren 20 sorudan oluşmaktadır.

AGTE, Savaşır ve ark. tarafından geliştirilen ve geçerlik güvenilirliği çalışılmış olan, 0-72 ay arasındaki çocukların gelişimlerinin anneye sorularak değerlendirilmesini sağlayan bir ölçektir (18). Bu envanter gelişimsel gecikme ve düzensizlik açısından risk altında olduğu düşünülen bebek ve çocukların erken dönemde değerlendirilmesi ve gerekli önlemlerin alınmasına olanak sağlamaktadır. "Evet/hayır/bilmiyorum"

şeklinde yanıtlanan 154 maddeden oluşur. Çocuğunun gelişimi ile ilgili sorulara anne "Evet" yanıtını verdiğinde 1 puan, "Hayır" cevabını veriyor ise 0 puan alırken "Bilmiyorum" yanıtını verdiğinde ise puan verilmemektedir. Ölçekte yaş özelliklerine göre tüm gelişim alanlarına ait sorulara annelerin verdiği yanıtlara göre puanlama yapılmaktadır. Uygulama sonucunda dil-bilişsel, ince ve kaba motor, sosyal beceri-öz bakım ve toplam gelişim puanları olmak üzere beş ayrı gelişim alanında puan elde edilmektedir.

Veri Toplama Yöntemi

Adalet Bakanlığı'ndan gerekli yasal izinler ve Kamu Hastaneler Kurumu'ndan etik kurul izni (2015-069) alındıktan sonra gönüllülük ilkesi doğrultusunda araştırmacının çalışma grubu oluşturulmuştur. Araştırmacının amacı annelere anlatılarak katılmayı kabul eden annelere Genel Bilgi Formu ve Ankara Gelişim Tarama Envanteri yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanmıştır.

Verilerin Analizi

Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermedikleri için ($p<0,05$) iki grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U ve ki-kare testleri kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p<0,05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırmanın amacına yönelik olarak toplanan veriler değerlendirilerek elde edilen bulgular aşağıda açıklanmıştır.

Araştırmaya alınan cezaevinde annesi ile birlikte kalan ve kalmayan çocukların yaş ortalaması $25,68\pm 14,15$ aydır ve %62,5'i kızdır. Cezaevinde annesi ile birlikte kalan çocukların %55'inin son çocuk, %30'unun dört ve daha fazla kardeşi olduğu, büyük çoğunluğunun 2500 g'nin üzerinde doğduğu, doğum sonrasında herhangi bir hastalık geçirmediği, kreş/anaokuluna devam etmediği, hiçbirinde engel bulunmadığı ve %47,5'inin bir yıldır cezaevinde annesi ile birlikte yaşadığı belirlenmiştir. Cezaevinde kalmayan çocukların yarısının son çocuk, %47,5'inin bir kardeşi olduğu, büyük çoğunluğunun 2500 g'nin üzerinde doğduğu, doğum sonrasında herhangi bir hastalık geçirmediği, kreş/anaokuluna devam etmediği ve hiçbirinde engel bulunmadığı saptanmıştır (Tablo 1).

Araştırmaya dahil edilen cezaevinde kalan annelerinin %35'inin 19-25 ve 26-32 yaşları arasında (yaş ortalaması $28,63\pm 5,4$), %52,5'inin okuryazar olmadığı, büyük çoğunluğunun çalışmadığı, kronik bir hastalığı olmadığı, gebelikte herhangi bir madde ve ilaç kullanmadığı, kaza geçirmediği ve akraba evliliği yapmadığı belirlenmiştir. Cezaevinde kalmayan çocukların annelerinin %57,5'inin 26-32 yaşları arasında (yaş ortalaması $30,03\pm 4,93$), %27,5'inin üniversite mezunu olduğu, büyük

çoğunluğunun çalışmadığı, kronik bir hastalığı olmadığı, gebelikte herhangi bir madde ve ilaç kullanmadığı, kaza geçirmediği ve akraba evliliği yapmadığı bulunmuştur (Tablo 2).

Cezaevinde annesinin yanında kalan çocukların %45,5'inin dil-bilişsel gelişimlerinin, %65'inin ince motor gelişimlerinin, %52,5'inin kaba motor gelişimlerinin, %47,5'inin sosyal-duygusal gelişimlerinin takvim yaşı ile uyumlu, %40'ının genel gelişimlerinin %50 olduğu saptanmıştır. Cezaevinde kalmayan çocukların ise %45'inin dil-bilişsel gelişimlerinin, %60'ının ince motor gelişimlerinin, %65'inin kaba motor gelişimlerinin, %45'inin sosyal-duygusal gelişimlerinin takvim yaşı ile uyumlu olduğu, %42,5'inin genel gelişimlerinin %50 ve %50'nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Cezaevinde annesinin yanında kalan çocukların %35,5'inin genel gelişimi %50'nin altında

Tablo 1: Araştırmaya dahil edilen çocuklara ait bazı özelliklerin dağılımları

Değişkenler	Cezaevinde kalmayan		Cezaevinde annesi ile kalan	
	n	%	n	%
Yaş				
0-24 ay	19	47,5	19	47,5
25-60 ay	21	52,5	21	52,5
Cinsiyet				
Kız	25	62,5	25	62,5
Erkek	15	37,5	15	37,5
Doğum sırası				
İlk çocuk	17	42,5	9	22,5
Ortancalardan biri	3	7,5	9	22,5
Son çocuk	20	50	22	55
Kardeş sayısı				
1 kardeş	19	47,5	8	20
2 kardeş	4	10	8	20
3 kardeş	1	2,5	5	12,5
4 kardeş ve üzeri	-	-	12	30
Tek çocuk	16	40	7	17,5
Doğum ağırlığı				
2500 gr ve altında	3	7,5	6	15
2500 gr üzerinde	37	92,5	34	85
Doğum sonrası hastalık geçirme				
Geçirmedi	37	92,5	34	85
Uzun süreli sarılık	2	5	2	5
Ağır ateşli hastalık/havale	-	-	2	5
Diğer	1	2,5	2	5
Kreş/anaokuluna devam durumu				
Devam ediyor	6	15	1	2,5
Gitmiyor	34	85	39	97,5
Engel durumu				
Yok	40	100	40	100
Cezaevinde kaldığı süre				
1 yıldan az	-	-	15	37,5
1 yıldır	-	-	19	47,5
2-3 yıl	-	-	4	10
4-5 yıl	-	-	1	2,5
6 yıl	-	-	1	2,5

bulunurken, cezaevinde kalmayan çocukların %15'inin genel gelişimi %50'nin altında kaldığı belirlenmiştir. Cezaevinde annesi ile birlikte kalan çocuklardan, takvim yaşı ile uyumlu olmayan, %20-30 ve üzerinde gelişim gecikmesi olanların sayı olarak fazlalığı dikkat çekmektedir (Tablo 3).

Tablo 4'e göre, cezaevinde annesi ile kalan çocukların dil-bilişsel gelişim puan ortalamasının 34,58±14,9, ince motor gelişim puan ortalamasının 16,5±4,3, kaba motor gelişim puan ortalamasının 18,68±6,4, sosyal-duygusal gelişim puan ortalaması ise 26,8±9,8, genel gelişim puan ortalamasının 96,4±34,91 olduğu saptanmıştır. Cezaevinde kalmayan çocukların dil-bilişsel gelişim puan ortalaması 36,55±16,34, ince motor gelişim puan ortalaması 17,20±4,74, kaba motor gelişim puan ortalaması 19,45±6,6, sosyal-duygusal gelişim puan ortalaması 27,88±9,7, genel gelişim puan ortalaması 100,68±36,64 olarak bulunmuştur. Tüm gelişim alanlarında cezaevinde annesi ile birlikte kalan çocukların puan ortalamalarının cezaevinde kalmayan çocuklara göre düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 2: Araştırmaya alınan çocukların annelerine ait bazı özelliklerin dağılımları

Anneye ait özellikler	Cezaevinde kalmayan		Cezaevinde annesi ile kalan	
	n	%	n	%
Yaş				
19-25 yaş	6	15	14	35
26-32 yaş	23	57,5	14	35
33-39 yaş	9	22,5	11	27,5
40 yaş ve üzeri	2	5	1	2,5
Öğrenim durumu				
Okuryazar değil	-	-	21	52,5
Okuryazar	-	-	4	10
İlkokul	10	25	8	20
Ortaokul	10	25	2	5
Lise	9	22,5	4	10
Üniversite	11	27,5	1	2,5
Çalışma durumu				
Çalışıyor	7	17,5	2	5
Çalışmıyor	33	82,5	38	95
Kronik hastalığı olma durumu				
Var	4	10	7	17,5
Yok	36	90	33	82,5
Gebelikte madde kullanımı				
Kullanmadı	34	85	22	55
Alkol	-	-	3	7,5
Uyuşturucu madde	-	-	3	7,5
Sigara	6	15	12	30
Gebelikte ilaç kullanımı				
Kullanmadı	40	100	40	100
Gebelikte kaza geçirme				
Geçirdi	2	5	2	5
Geçirmedi	38	95	38	95
Akraba evliliği olma durumu				
Var	7	17,5	17	42,5
Yok	33	82,5	23	57,5

Tablo 5 incelendiğinde, cezaevinde annesi ile birlikte yaşayan çocuklar ile cezaevinde kalmayan çocukların dil-bilişsel (U=727, p>0,05), ince motor (U=692,5, p>0,05) ve sosyal-duygusal (U=737,5, p>0,05) gelişim alanları ile genel gelişimleri (U=720, p>0,05) arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. Sıra ortalamaları dikkate alındığında, cezaevinde kalmayan çocukların dil-bilişsel, ince motor, sosyal-duygusal ve genel gelişimlerinin daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. AGTE'nin kaba motor gelişim alanı incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı bir farkın olduğu bulunmuştur (U=601,5, p<0,05). Cezaevinde kalmayan çocukların kaba motor gelişimleri cezaevinde annesinin yanında kalan çocukların kaba motor

Tablo 3: Araştırmaya alınan çocukların Ankara Gelişim Tarama Envanterine göre gelişim düzeyleri

AGTE gelişim düzeyleri	Cezaevinde kalmayan		Cezaevinde annesi ile kalan	
	n	%	n	%
Dil-bilişsel gelişim				
Takvim yaşı ile uyumlu	18	45	18	47,5
Takvim yaşı ile %20 gecikme arasında	9	22,5	9	22,5
%20 gecikme	-	-	3	7,5
%20 ile %30 arasında gecikme	-	-	1	2,5
%30 gecikme	-	-	1	2,5
%30'dan fazla gecikme	-	-	1	2,5
Takvim yaşının üzerinde	13	32,5	6	15
İnce motor gelişim				
Takvim yaşı ile uyumlu	24	60	26	65
Takvim yaşı ile %20 gecikme arasında	8	20	6	15
%20 gecikme	1	2,5	4	10
%20 ile %30 arasında gecikme	-	-	-	-
%30 gecikme	-	-	-	-
%30'dan fazla gecikme	-	-	2	5
Takvim yaşının üzerinde	7	17,5	2	5
Kaba motor gelişim				
Takvim yaşı ile uyumlu	26	65	21	52,5
Takvim yaşı ile %20 gecikme arasında	3	7,5	5	12,5
%20 gecikme	1	2,5	-	-
%20 ile %30 arasında gecikme	-	-	-	-
%30 gecikme	-	-	2	5
%30'dan fazla gecikme	3	7,5	4	10
Takvim yaşının üzerinde	7	17,5	8	20
Sosyal-duygusal gelişim				
Takvim yaşı ile uyumlu	18	45	19	47,5
Takvim yaşı ile %20 gecikme arasında	6	15	8	20
%20 gecikme	2	5	1	2,5
%20 ile %30 arasında gecikme	-	-	-	-
%30 gecikme	-	-	1	2,5
%30'dan fazla gecikme	-	-	1	2,5
Takvim yaşının üzerinde	14	35	10	25
Genel gelişim				
%50	17	42,5	16	40
%50'nin üzerinde	17	42,5	9	22,5
%50'nin altında	6	15	15	37,5

AGTE: Ankara Gelişim Tarama Envanteri

gelişimlerinden daha ileridir. Bu bulgu, cezaevinde bulunmanın çocukların kaba motor gelişimlerini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir.

Tablo 6 incelendiğinde, cezaevinde annesi ile birlikte kalan çocukların %40'ının genel gelişim düzeyinin %50, %37,5'inin %50'nin altında ve %22,5'inin %50'nin üzerinde olduğu, cezaevinde kalmayan çocukların %42,5'inin genel gelişim düzeyinin %50 ve %50'nin üzerinde, %15'inin %50'nin altında olduğu görülmektedir. Buna göre, cezaevinde annesi ile birlikte kalan çocukların anne-babası ile birlikte yaşayan çocuklara göre daha fazla %50'nin altında gelişim gösterdiği tespit edilmiştir. Çocukların cezaevinde kalma durumları gelişim düzeylerinde anlamlı fark yaratmıştır [χ^2 (df=2, n=80)=63,49, p<0,05].

Tartışma

Erken çocukluk gelişimi; yaşamın sıfır-sekiz yıllarını kapsamakla birlikte beslenme, sağlık ve fiziksel, motor, bilişsel, sosyal-duygusal, dil gelişimlerini ve bu alanlara yönelik tüm girişimleri içermektedir. Genetik olarak programlanmış olan gelişimin üzerinde çevresel faktörlerin büyük etkisi vardır. Erken çocukluk yılları, çocuğun tüm yaşamını etkileyen, çocuğun geleceği için sağlam bir temel oluşturan ve çevresel faktörlerden en fazla etkilendiği kritik bir dönemdir (4,7). Cezaevinde annesi ile birlikte kalan çocuklar, dış dünyada yaşayan çocuklardan farklı olarak, gerçek bir yaşamla karşılaşmamaktadır. Yaş ve gereksinimlerine uygun besinlerinden mahrum kalmaları, güvenlik gerekçesi ile koşullara oyuncak alınmaması, karşılıklı iletişim kurabileceği akranlarının ve oyun alanının olmaması, uygun ve yeterli yaşam koşulları ile rol modellerin bulunmaması, eğitim yetersizliği gibi nedenler, onların dış dünyayı anlamalarına, yaşamdaki rollerini öğrenmelerine engel olmaktadır. Bu nedenler ve uyarıcı eksikliği, annelerinin yanlarında olmalarına karşın çocukların gelişimlerini ve eğitimlerini olumsuz etkilemektedir.

Araştırmada, cezaevinde annesi ile kalan çocukların daha fazla sayıda dil-bilişsel gelişim düzeyinde geciktiği ve takvim yaşı ile uyumlu olmadığı bulunmuştur (n=15). Envanterin dil-bilişsel gelişim alanından aldıkları puanların cezaevinde kalmayan çocukların puanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük olduğu saptanmıştır (p>0,05). Bu fark cezaevinde annesi ile kalan çocukların gelişim geriliği açısından risk altında olduğunu göstermektedir. Beyin gelişimi intrauterin yaşamda başlamakta, yaşam boyu devam etmekte ancak büyük ölçüde intrauterin dönem ve erken çocukluk yıllarında olmaktadır. Nöronların gelişimi, sinapsların oluşumunu içeren sinir ve beyin gelişimi genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile gerçekleşmektedir. Olumsuz ve yetersiz çevresel koşullar sinaptik bağlantıların eksiliğine, zeka ve öğrenme kapasitesinin düşüklüğüne neden olmaktadır (19). Erken çocukluk yıllarında bilişsel gelişim kağıt-kalem kullanarak somut düşünmeyle değil

deneyimler, etkileşimler, modeller, dokunma, manipüle etme, dinleme, hareket ve oyunla desteklenmektedir (20). Her ne kadar annelerinin yanında olsalar bile, çocuk açısından cezaevi koşulları göz önüne alındığında çocuğun bilişsel gelişimini desteklemekten uzak olduğu söylenebilir. Dil gelişimi, fizyolojik ve genetik özellikler, cinsiyet, algısal, bilişsel ve nörolojik gelişim, sosyal çevre ve etkileşim, aile-çocuk arasındaki sosyal etkileşim düzeyi, sosyo-ekonomik ve sosyo-kültürel özellikler gibi birçok etmenden etkilenmektedir (6,16,21,22). Çocuğun içinde bulunduğu kültür ve iletişim kuracağı sosyal ortam dil gelişimini doğrudan etkilemektedir. Bebeğin yakın çevresinde yer alan kişiler oldukça etkin rol oynamaktadır. Bebeğe bakım veren kişinin kullandığı kelimeler, bebeklerin öğrenmelerini sağlamaktadır. Anne babaları ya da yakın çevresinden daha az sözel uyarı alan bebeklerin genellikle kelime hazinesi kısıtlıdır. Çevre ve özellikle anne tarafından çocuğa sunulan sözel uyarıların, dil

gelişimini olumlu yönde etkilediği bilinmektedir (13). Dil gelişimi hakkındaki etkileşimci düşünce, içsel kapasiteler ve çevresel etkiler arasındaki etkileşimleri vurgulamaktadır. Cezaevinde annesi ile kalan çocukların kalıtımla getirdikleri özellikleri içinde buldukları çevre ile etkileşime girerek değişime uğrayacaktır. Cezaevinde sonu yaralanmalarla biten şiddete, argo konuşmalara, uygun olmayan rol-modellere şahit olan çocuk bu olumsuz durumlardan etkilenecektir. Ayrıca çocuğun zihninde oluşturduğu şemalar yaşantı ve deneyimler sonucu değişmekte, farklılaşmakta ve çoğalmaktadır. Ancak cezaevinde uyarıların yok denecek kadar az olması ve yaşantılarının sadece cezaevi koşulları ile sınırlı olduğu düşünüldüğünde öğrenme istedik düzeyde olmayacaktır. Vygotsky'nin sosyal kültürel öğrenme kuramına göre değerlendirecek olursak farklı bir tablo gözler önüne serilecektir. Gelişimde çevrenin kalıttan önce geldiğini, içinde bulunulan kültürün öğrenmeyi, kullanılan dili etkilediğini

Tablo 4: Araştırmaya alınan çocukların Ankara Gelişim Tarama Envanteri'nden (AGTE) aldıkları puanlara ilişkin betimsel sonuçlar

AGTE gelişim alanları Puan ortalamaları	Cezaevinde kalmayan			Cezaevinde annesi ile kalan		
	X ± Sd	Min	Max	X ± Sd	Min	Max
Dil-bilişsel gelişim	36,55±16,34	4	58	34,58±14,9	5	55
İnce motor gelişim	17,20±4,74	3	23	16,5±4,3	2	24
Kaba motor gelişim	19,45±6,6	3	24	18,68±6,4	3	23
Sosyal-duygusal gelişim	27,88±9,7	4	39	26,8±9,8	5	39
Genel gelişim	100,68±36,64	14	144	96,4±34,91	15	142

Tablo 5: Araştırmaya alınan çocukların gelişimlerinin cezaevinde kalma durumuna göre Mann-Whitney U testi sonuçları

AGTE gelişim alanları	Gruplar	n	Sıra ortalaması	Sıra toplamı	U	p
Dil-bilişsel	Cezaevinde kalmayan	40	42,32	1693	727	0,482
	Cezaevinde annesi ile kalan	40	38,68	1547		
İnce motor	Cezaevinde kalmayan	40	43,19	1727,5	692,5	0,299
	Cezaevinde annesi ile kalan	40	37,81	1512,5		
Kaba motor	Cezaevinde kalmayan	40	45,46	1818,5	601,5	0,047
	Cezaevinde annesi ile kalan	40	35,54	1421,5		
Sosyal-duygusal	Cezaevinde kalmayan	40	42,06	1682,5	737,5	0,547
	Cezaevinde annesi ile kalan	40	38,94	1557,5		
Genel gelişim	Cezaevinde kalmayan	40	42,5	1700	720	0,441
	Cezaevinde annesi ile kalan	40	38,5	1540		

Tablo 6: Araştırmaya alınan çocukların cezaevinde kalma durumlarına göre genel gelişimlerine ilişkin ki-kare testi sonuçları

Grup	Genel gelişim düzeyi			Toplam
	%50	%50'nin üzerinde	%50'nin altında	
Cezaevinde kalmayan	n	17	17	40
	%	42,5	42,5	100
Cezaevinde annesi ile kalan	n	16	9	40
	%	40	22,5	100
Toplam	n	33	26	80
	%	41,5	32,5	100

$$\chi^2=63,49 \text{ df}=2p=0,042$$

savunan bu kurama göre, cezaevinde annesi ile kalan çocukların bu konuda ciddi gelişimsel gecikmelerinin olması kaçınılmazdır. Bruner'e göre çocuğun eylemlerle öğrenmelerinin artacağı, dili kullanarak çevreyle etkileşim kurduğu ve bu şekilde de öğrenmenin yaşam boyu devam ettiği düşünüldüğünde, cezaevi koşullarında yaşayan çocukların deneyimlerinin yoğunluğu, etkileşim kurduğu insanların sayısı-niteliği ve kullandıkları dil göz önüne alındığında gelişimsel gecikmelerin olabileceği beklenen bir durumdur (6,23,24). İnce motor gelişim alanında takvim yaşına göre gecikme gösteren çocukların sayısı cezaevinde annesi ile birlikte kalanlarda daha yüksektir (n=12). Ayrıca cezaevinde annesi ile kalan çocukların ince motor gelişim alanından aldıkları AGTE puan ortalamalarının daha düşük olduğu görülmektedir (p>0,05). Erken çocukluk döneminde kaba motor gelişim bakımından yürüme, koşma, zıplama, atlama, tırmanma, kayma, merdiven inme ve çıkma, fırlatma, yakalama, sürünme tarzı etkinlikler ile ince motor gelişim açısından yağurma, kesme, katlama, sıkma, çevirme gibi etkinlikler çocuğun motor gelişim sürecinde büyük öneme sahiptir. Deneyim yoksunluğu ve hareket sınırlanmasının normal motor gelişimi geciktirebileceği araştırmalarla ortaya koyulmuştur. Fiziksel çevre motor becerilerinin gelişiminde son derecede önemlidir. Bu bakımdan çocuklara rahat hareket edebilecekleri güvenli bir çevre sunmak gereklidir (4,25). Cezaevi koşullarında boya kalem, oyun hamuru vs. ince motor gelişimi destekleyen materyallerin koşullara alınmamasının yarattığı uyaran eksikliğinin bu alanda gelişimsel gecikmeleri de beraberinde getirdiği düşünülmektedir. Ayrıca açık hava saatlerinde çocukların kullandığı alanda farklı duylara hitap eden (çimen, kum, çakıl, çamur vs.) zeminlerin olmayışı da ince motor gelişimde gecikmelere sebep olabilmektedir. Motor becerilerin kazanımı ve yaşa bağlı olarak performansta yaşanan kayıplar yaşam boyu görülebilir. Özellikle erken çocukluk döneminde çocuğa rehberlik edecek, ona model olacak, harekete teşvik edecek ve ince motor becerilerini destekleyecek etkinliklere yapabilecek yetişkinlerin bulunması, ortam ve fırsatlar sunulması hayati önem taşımaktadır.

Araştırma sonuçlarına göre, cezaevinde annesi ile kalan çocuklar ile cezaevinde kalmayan çocukların kaba motor gelişim puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu bulunmuştur (U=601,5; p<0,05). Ayrıca kaba motor gelişimde takvim yaşına göre gecikme gösteren çocukların sayısı cezaevinde annesi ile birlikte kalanlarda daha yüksektir (n=11). Cezaevinde annesi ile kalan çocukların kaba motor gelişimleri cezaevinde kalmayan çocukların kaba motor gelişimlerine göre oldukça gecikmiş olduğu görülmektedir. Aktif öğrenme modeli; bebek ve çocukların zenginleştirilmiş bir çevrede görerek, dokunarak, yaparak öğrendikleri, ortamlarda gelişimlerinin ve öğrenme düzeylerinin daha olumlu yönde etkilendiğini belirtmektedir (26). Cezaevlerinde anneleriyle kalan çocuklarla çocuğun öğrenme kuramları göz önünde bulundurulduğunda bir uzman tarafından ortamın ve eğitim

programlarının yapılandırılmamasının, özellikle açık hava ve hareket etkinliklerinin yetersiz olmasının çocukların gelişimlerini olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir. Ünal çalışmasında oyun alanlarının çocukların gelişiminde önemli rol oynadığını, oyun alanlarında oynanan oyunlar ile çocukların yaratıcılığının ve bağımsızlığının desteklediğini, koşma, atlama, zıplama, fırlatma, sallanma, tırmanma, kazma, binme, kayma, yakalama gibi çeşitli etkinliklere olanak vererek hareketten doğan kavramlar ve beceriler kazanıldığını, bu alanlarda oynanan oyunların, çocukların akranları ile bir arada olmasına dolayısıyla sosyalleşmelerine imkan sağladığını belirtmiştir (27). Cezaevinde dünyaya gelip de altı yaş bitene kadar cezaevinde kalan çocukların olduğu bilinmektedir. Cezaevinde annesiyle kalan çocuklar dış dünyada yaşayan çocuklardan farklı olarak gerçek bir hayatla muhatap olamamaktadır. Örneğin toprakla oynayamamıştır, çocuk parkından habersizdir, yağmurda su birikintisine basıp üstünü çamur etmemiştir, arkadaşları ile koşmaca-yakalamaca oynamamıştır, kedi köpek bile görüp dokunma sevme şansı hiç olmamıştır, karınca yuvası görmemiş, kelebek yakalamaya çalışmamıştır, hatta kapı kolu bile çevirmemiştir. Doğal ortamında öğrenmeye göre, cezaevinde kalan küçük çocukların koşullarda tek çocuk olarak kalması, anneleri ile etkin zaman geçirememesi, oradaki olumsuzluklara şahit olması, üç yaşından önce oyuncakla tanışmaması, üç yaşından sonra kısa süreli ve aralıklı olarak anaokuluna geçebilmeleri öğrenmelerine ve gelişimlerine ket vurmaktadır. Bağ ve Yıldız Bıçakçı da yaptıkları çalışmada (17). 37-66 ay aralığında olan çocukların özellikle kaba ve ince motor gelişimlerini destekleyecek ortamların ve malzemelerin yeterli olmamasından kaynaklı olarak risk taşıdıklarına dikkat çekmiştir. Özellikle erken çocukluk döneminde gelişimin hızla ilerlediği, hareket gereksiniminin olduğu, gelişimsel destek ve uyarıların yetersiz olduğu durumlarda çocukların gelişim geriliğinin ve risklerinin arttığı bilinmektedir (10-13).

Araştırmada, cezaevinde annesi ile kalan çocukların AGTE'den aldıkları sosyal-duygusal gelişim puan ortalamalarının cezaevinde kalmayan çocuklara göre daha düşük olduğu (p>0,05) ve bu gelişim alanında gecikmesi olan çocuk sayısının yüksek olduğu belirlenmiştir (n=11). Çocuklar için cezaevi koşullarında yaşamak, orada anneler arasındaki sözlü ya da fiziksel şiddet olaylarına şahit olmak çocukların sosyal-duygusal gelişiminde gecikmelere sebep olabilmektedir. Lejarraga ve ark.'nın yaptığı çalışmada araştırmaya dahil edilen cezaevinde annesi ile kalan çocukların %39'unda duygusal problemler olduğu belirlenmiştir. (28) Bilindiği gibi yaşamın erken çocukluk dönemi, çocukların çevreleri ile etkileşimlerinden oldukça etkilendikleri, özellikle de annenin çocukla olan etkileşiminin, çocuğun kişiliğine etki ettiği bir dönemdir. Fuller ve ark.'da yaptığı çalışmada anne-çocuk arasındaki yüksek kalitede etkileşimlerin ve destekleyici yaklaşımın çocuğun gelişiminde olumlu yönde etkili olduğunu belirtmiştir (29). Tezel Şahin ve Özyürek yaptıkları çalışmada

(30) anne-baba tutumlarının demografik özelliklerinden ve yaşam koşullarından etkilendiğini belirtmişlerdir. Çocukların annesi ile cezaevlerinde kalma yaşları Freud'un psikoseksüel kişilik gelişimi kuramına göre, üç-altı yaş arası fallik dönemde çocuklar akranlarını ve karşı cinsten ebeveyni model alarak taklit etmektedir. Bu durumda cezaevi koşullarında erkek çocuklar açısından baba modeli olmadığı için, kız çocukları açısından uygun olmayan rol modellerin varlığı nedeniyle sosyal-duygusal gelişim olumsuz etkilenebilir. Bunun yanı sıra sosyal-duygusal gelişimi etkileyen etmenlerden biri de akranlarıyla iletişim kurmaktır. Çocuklar ve gençler yetişkinlerden çok akranlarını model almakta, kendi aralarında sosyal gruplar oluşturarak bütünleşme, ait olma gereksinimlerini karşılamaktadır (9,31). Ancak cezaevi koşullarında çocuklar üç yaşına kadar (kreşe gidene kadar) akranları ile sık sık bir araya gelememektedir. Bunun nedeni ise cezaevlerinde koşullarda en fazla iki çocuğun anneleri ile kalmasına izin verilmesidir. Cezaevinde annesi ile birlikte kalan çocukların sosyal-duygusal gelişimlerinde gecikme olabilir, duygusal ve davranışsal problemlere yol açabilir.

Cezaevinde annesi ile birlikte kalan çocuklardan genel gelişim düzeyi %50'nin altında olan çocuk sayısı fazladır (n=15) ve genel gelişim puan ortalaması daha düşüktür. Araştırmaya alınan çocukların cezaevinde kalma durumlarına göre genel gelişimleri incelendiğinde; cezaevinde annesi ile birlikte kalan çocukların anne-babası ile birlikte yaşayan çocuklara göre daha fazla gelişim gösterdiği görülmektedir (p<0,05). Çocukların cezaevinde kalma durumları gelişim düzeylerinde anlamlı fark yaratmıştır. Bu sonucun özellikle erken çocukluk döneminde gelişimi etkileyen koşulların yeterli düzeyde olmaması, gelişimin bir bütün olduğu ilkesinden yola çıkarak bir gelişim alanındaki gecikmenin bir başka gelişim alanını etkilemesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çocukların gelişimi için cezaevi koşullarının yetersizliğini ve uyarıcı eksikliğini ortaya koymaktadır. Cezaevinde koşullarda peluş oyuncak dışında herhangi bir oyuncak, renkli boya kalemi, oyun hamuru gibi materyallerin bulundurulmasının yasak olması, hareket edebilecekleri ve oyun oynayacakları alanların bulunmaması, suçlularla iç içe yaşamak durumunda kalmaları, şiddete tanık olmaları veya maruz kalabilmeleri, iletişim ve etkileşim içinde olabilecekleri akran ve yetişkinlerin sınırlılığı uyarıcı eksikliği yaratmaktadır. Ayrıca cezaevlerinde annesi ile kalan çocukların ihtiyaçları ve gelişimlerine yönelik bir yönetmelik olmadığı için yetişkinlere yönelik hazırlanan yönetmelik çocuklar için yeterli ve anlamlı değildir. Erken çocukluk döneminde gelişimi etkileyen üç ana bileşen; beslenme, çevre ve uyarıcılardır (8,32,33). Büyümenin hızlı olduğu erken dönemde gerekli besinlerin sağlanması önemlidir. Beslenme bozukluklarının gelişim üzerindeki etkileri değerlendirilirken, bu bozukluk nedeniyle artan enfeksiyonlar, depresyon ve uyarıcı eksikliğinin etkileri de göz ardı edilmemelidir (34). Dünya Sağlık Örgütü çocuk için uygun uyarıcıların olmadığı bir ortamda sağlığın yanı sıra

gelişimin de etkileneceğini belirtmektedir (35). Cezaevlerinin hekim kadrosu bulunmaması nedeniyle zaten yaşamakta olan sağlık problemleri, çocuklar söz konusu olduğunda daha çetrefilli hale gelmekte, müstakil kurumların büyük metropollerde olması nedeniyle sorunlar yaşanabildiği bilinmektedir. Çevresel olarak yanlış bağlanma, olumsuz rol model olma, uyarıcı eksikliklerinden dolayı gelişimsel gecikmeler görülebileceği gibi çocuklu annelerin diğer anneleri rahatsız etmemek adına çocuklarına uygun disiplin yöntemlerini uygulayamadıkları veya yanlış uygulamalarda buldukları cezaevindeki ebeveynler tarafından dile getirilen zorluklar arasındadır. Beyin zaman içinde çevre ile iletişim kurduğu müddetçe gelişir. Bu yüzden, zengin bir çevre, gelişimin farklı alanlarını aynı anda etkileyebilir. İhmal, istismar ya da kötü yaşam koşulları çocuğun gelişen beyin işlevlerini olumsuz yönde etkiler. Eğer çocuk erken yaşlarda uyarıcıdan yoksun bir çevre ile karşılaşır, sinapslar oluşmaz ve beyin içindeki bağlantılar yeterli düzeyde oluşmaz. Stresin beyin gelişimine olumsuz etkisi bilinmektedir. Stres gelişimi olumsuz yönde etkiler ve çocukta bilişsel, davranışsal ve fiziksel problemlerin ortaya çıkmasına sebep olur. Bazı durumlarda bu etkenlerin yarattığı tahribat geri dönülemez olabilirken, bazen de kısıtlı düzeyde iyileşme görülebilir (5,36). Yousafzai ve ark. tarafından yapılan araştırmada büyüme ve gelişimlerinin desteklenmesi için anneleri şefkatli ve duyarlı bakımın nasıl yapılacağı konusunda eğitim verilen gruptaki yaklaşık 400 çocuğun 12-24 aydaki gelişimsel değerlendirmelerinde bilişsel, hareket ve dil alanlarındaki gelişimlerinin kontrol grubuna göre daha iyi düzeyde olduğu saptanmıştır. Uyarıcıdan zengin çevrenin çocuğun gelişimini desteklediği, uyarıcıdan yoksun çevrenin ise gelişimsel olarak çocuklarda olumsuz etkiler yarattığı yapılan çalışmalarda da vurgulanmıştır (37). Bronfenner de ortaya attığı ekolojik yaklaşım ile çevrenin önemini vurgulamaktadır (11,15). Bu nedendir ki, erken dönemde çocukların beyin gelişimini destekleyecek uyarıcıdan zengin olumlu ortam (anne-çocuk ikilisinin karşılıklı şefkatli ve duyarlı ilişki ve iletişim içinde olduğu, ebeveynlerin çocuk ile karşılıklı yaşına uygun oyunlar oynadığı, çocuğun yaşına uygun oyuncakların var olduğu ve oyunlarda kullanıldığı, yaşa uygun kitapların bulunduğu ve çocukla paylaşıldığı, televizyonun çocuğun bulunduğu ortamda açık olmadığı ortam) çocukların gelişimleri ve ileriki yaşları için büyük önem taşımaktadır (35,38,39).

Araştırmadan elde edilen sonuçlar ışığında erken çocukluk döneminde cezaevinde annesi ile kalan çocukların gelişimlerinin olumsuz yönde etkilendiğini söylemek mümkündür. Bu çocuklar suça itilmiş bir grup annenin çocukları olmalarından kaynaklı olarak erken çocukluk yıllarında gelişimsel olarak desteklenememiş çocuklar olarak tanımlanabilir. Çocukların gelişimlerinde görülen gecikmelerin ileriki hayatlarında ve kişilik gelişimlerinde kalıcı hasarlar bırakmaması amacıyla; gelişimi destekleyen fiziksel ve sosyal çevrenin oluşturulması, materyal ve eşyaların çocuğun yaşam alanlarında bulundurulması,

çocukların ilgi ve gereksinimlerine uygun etkinliklerin gerçekleştirilmesi, uzman çocuk gelişimcilerin rehberlik yapması çocukların gelişimlerine olumlu katkılar sağlayacaktır. Çocukların diğer çocuklarla oynamaları desteklenmeli, yakın çevrelerinde dolaşmaları, değişik sesler işitmeleri, etrafındaki eşyaları tanımaları, dokunmaları ve keşfederek öğrenmeleri için güvenli ve uygun ortamlar hazırlanmalıdır. Çocukların kendilerini güvende hissedebilecekleri şekilde beslenme, uyuma, temizlik gibi günlük rutinlerin yerleştirilmesi de gelişim için önemlidir. Çocukla konuşulması, söylediklerinin dinlenmesi ve onunla oyun oynanması gerekir. Oyun çocukluğun bir gereği ve çocuğun işidir. Ona yaşam becerileri kazandıracığı gibi günlük sorunların çözülmesinde de yardımcı olmaktadır.

Sonuç

Cezaevinde annesi ile birlikte kalan çocukların bilişsel-dil, ince ve kaba motor, sosyal-duygusal ve genel gelişimlerinin ailesi ile birlikte kalan çocuklara göre daha geri olduğu ve risk teşkil ettiği saptanmıştır.

Bu doğrultuda resmi kurum ve kuruluşlara, uzmanlara ve ailelere;

-Çocukların gelişimlerinin rutin olarak izlenmesi,

-Cezaevinde annesi ile kalan çocuklara yönelik kurum, kuruluşlar ve uzmanlar tarafından sürekliliği ve tutarlılığı olan destek programlarının hazırlanması,

-Cezaevinde anneleri ile kalan çocukların gelişimlerini destekleyecek bilgi ve donanıma sahip, annelere çocukları ile etkili iletişim eğitimlerini verebilecek çocuk gelişimci ve okul öncesi öğretmeni istihdamının sağlanması,

-Çocuğun aile bütünlüğü içerisinde büyüyebilmesi için uygun koşullarda ebeveynleri ve yakın çevresiyle iletişim kurabileceği imkanların sağlanması,

-Annelere, çocuklarının gelişiminin desteklenmesi ve çocuklarının gelişimindeki rolleri vb. konularında aralıklı olarak eğitimlerin verilmesi,

-Çevrenin çocuk üzerindeki etkileri ve cezaevinde annesi ile birlikte kalan çocuklar gerçeği göz önüne alındığında, çocukların gelişimsel değerlendirmelerinin ve izlemlerinin yapılması, risk durumlarının belirlenmesi ve olumsuz çevre koşullarının iyileştirilmesi önerilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2015-069).

Hasta Onayı: Bilgilendirilmiş onam formu ile annelerden yazılı onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.Ş., N.S.K., E.D., Dizayn: A.Ş., N.S.K., E.D., Veri Toplama veya İşleme: A.Ş., N.S.K., B.Ç.Ç., A.K.U., Analiz veya Yorumlama: A.Ş., E.D., Literatür Arama: A.Ş., N.S.K., B.Ç.Ç., A.K.U., Yazan: A.Ş., E.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. www.cte.adalet.gov.tr/menudekiler/mevzuat/yonetmelik.asp. Erişim Tarihi: 16.01.2016.
2. Argon T, Akkaya M. Ebeveynlerin okul öncesi eğitime ve okul öncesi eğitim kurumlarına yönelik görüşleri. Kastamonu Eğitim Dergisi. 2008;16:413-430.
3. Bekman S, Gürlesel CF. Doğru başlangıç: Türkiye'de okul öncesi eğitim (TÜSİAD raporu). İstanbul: TÜSİAD T; 2005, 5/396.
4. Can Yaşar M, Kaya ÜÜ. İçinde: Erken çocukluk döneminde gelişim I. Köksal Akyol A, editör. Türkiye'de 0-36 ay bebek/çocuk profili. Ankara: Anı Yayıncılık; 2017. s.51-81.
5. Trawick Smith J. Erken çocukluk döneminde gelişim-Çok kültürlü bakış açısı. Akman B, çeviren. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2014.
6. Berk LE. Çocuk gelişimi. Dönmez A, çeviren. Ankara: İmge Kitapevi; 2013.
7. Durualp E. İçinde: Erken çocukluk döneminde gelişim I. Köksal Akyol A, editör. Doğum öncesi gelişim ve doğum. Ankara: Anı Yayıncılık; 2017. s.113-150.
8. Özmert E. Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-II: Çevre. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2005b; 48:337-354.
9. Yıldız Bıçakçı M, Durualp E. İçinde: Çocuk gelişimi. Aral N, editör. Sosyal ve duygusal gelişim. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları; 2016. s.128-157.
10. Aral N. İçinde: Bebeklik ve ilk çocukluk döneminde (0-36 ay) gelişim-Duyuların gelişimi ve desteklenmesi. Yıldız Bıçakçı M, editör. Beyin ve beyin gelişimi. Ankara: Eğiten Kitap; 2015. s.1-22.
11. Emre Bolatbaş D, Yıldız Bıçakçı M. İçinde: Bebeklik ve ilk çocukluk döneminde (0-36 ay) gelişim-Duyuların gelişimi ve desteklenmesi. Yıldız Bıçakçı M, editör. Bebeklik ve ilk çocukluk döneminde gelişimsel değerlendirme ve izlem. Ankara: Eğiten Kitap; 2015. s.143-177.
12. Meraki Z, Yıldız Bıçakçı M. İçinde: Bebeklik ve ilk çocukluk döneminde (0-36 ay) gelişim-Duyuların gelişimi ve desteklenmesi. Yıldız Bıçakçı M, editör. Bebeklik ve ilk çocukluk döneminde erken müdahale. Ankara: Eğiten Kitap; 2015. s.179-202.
13. Tercan H, Dursun ŞS, Yıldız Bıçakçı M. İçinde: Bebeklik ve ilk çocukluk döneminde (0-36 ay) gelişim-Duyuların gelişimi ve desteklenmesi. Yıldız Bıçakçı M, editör. Tipik gelişim gösteren çocukların gelişim özellikleri. Ankara: Eğiten Kitap; 2015. s.23-90.
14. Aral N, Doğan Keskin A. İçinde: Erken çocukluk döneminde gelişim I. Köksal Akyol A, editör. Beynin yapısı ve beyin gelişimi. Ankara: Anı Yayıncılık; 2017. s.151-175.
15. Bee H, Boyd D. Çocuk gelişim psikolojisi. İstanbul: Kaknüs Yayınları; 2009.
16. Aral N, Doğan Keskin A. İçinde: Çocuk gelişimi. Aral N, editör. Bilişsel gelişim ve dil gelişimi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları; 2016. s.96-126.
17. Bağ C, Yıldız Bıçakçı M. Kadın kapalı ceza infaz kurumunda anneleriyle kalan çocukların gelişimsel taraması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016;3:32-52.
18. Savaşır I, Sezgin N, Erol N. Ankara Gelişim Tarama Envanteri el kitabı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği; 1994.

19. Bertan M, Haznedaroğlu D, Koln P, et al. Ülkemizde erken çocukluk gelişimine ilişkin yapılan çalışmaların derlenmesi. (2000-2007). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009;52:1-8.
20. Tunçeli H, Zembat R. Erken çocukluk döneminde gelişimin değerlendirilmesi ve önemi. Eğitim Kuram ve Uygulama Araştırmaları Dergisi. 2017;3:1-12.
21. Aral N, Baran G. Çocuk gelişimi. İstanbul: Ya-Pa Yayınları; 2011.
22. Karacan E. Çocuklarda dil gelişimini etkileyen faktörler. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2000;9:7. (<http://www.ttb.org.tr/STED/sted0700/6.html>.) Erişim Tarihi: 16.01.2016.
23. Bacanlı H. Eğitim psikolojisi. Ankara: Pegem Yayıncılık; 2011.
24. Yıldız Bıçakçı M, Aral N. İçinde: Eğitim psikolojisi. Aral N, Duman T, editörler. Dil gelişimi. Ankara: Pegem Akademi; 2017. s.131-152.
25. Kail RV. Children and their development. New Jersey: Pearson; 2012.
26. Taygur Altuntaş T, Yılmaz Y. İçinde: Bebeklik ve ilk çocukluk döneminde (0-36 ay) gelişim-Duyuların gelişimi ve desteklenmesi. Yıldız Bıçakçı M, editör. Duyuları destekleyici ortam ve duyu materyalleri. Ankara: Eğiten Kitap; 2015. s.305-338.
27. Ünal M. Çocuk gelişiminde oyun alanlarının yeri ve önemi. İnönü Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2009;10:95-109.
28. Lejarraga H, Berardi C, Ortale S, et al. Growth, development, social integration and parenting practices on children living with their mothers in prison, Arch Argent Pediatr. 2011;109:485-491.
29. Fuller B, Kagan SL, Caspary GL, et al. Welfare reform and child care options for low-income families, The Future of Children. 2002;12:96-120.
30. Tezel Şahin F, Özyürek A. 5-6 yaş grubu çocuğa sahip ebeveynlerin demografik özelliklerinin çocuk yetiştirme tutumlarına etkisinin incelenmesi. Türk Eğitim Bilimleri Dergisi. 2008;6:395-414.
31. Farmer TW, Xie H. Aggression and school social dynamics: The good, the bad, and the ordinary. Journal of School Psychology. 2007;45:461-478.
32. Özmert E. Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-I: Beslenme. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2005a;48:179-195.
33. Özmert E. Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-III: Aile. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2006;49:256-273.
34. Black MM. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. J Nutr. 2003;133:3927-3931.
35. Richter LM. The importance of caregiver-child interactions for the survival and healthy development of young children: A review. Geneva: World Health Organization; 2004.
36. Erdamar Koç G. İçinde: Eğitim psikolojisi. Ulusoy A, editör. Beyin temelli öğrenme. Ankara: Anı Yayıncılık; 2014. s.455-488.
37. Yousafzai AK, Rasheed MA, Rizvi A, et al. Effect of integrated responsive stimulation and nutrition interventions in the lady health worker programme in Pakistan on child development, growth, and health outcomes: A cluster and mixed factorial effectiveness trial. Lancet. 2014; 384:1282-1293.
38. Beyazkürk D, Anlık Ş, Dinçer Ç. Çocuklukta akran ilişkileri ve arkadaşlık. Eurasian Journal of Educational Research. 2007;26:13-26.
39. Sameroff AJ. Environmental context of child development. J Pediatr. 1986;109:192-200.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.46036

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):76-81

Malign Biliyer Tıkanıklıklarda Perkütan Metalik Stentleme: Tek Merkez Deneyimi

Percutaneous Metallic Stenting in Malignant Biliary Obstructions: Single Center Experience

© Hasan Ali Durmaz, © Kürşat Güreşçi, © Onur Ergun, © Erdem Birgi, © Baki Hekimoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada malign biliyer tıkanıklığı olan hastalarda perkütan metalik stentleme işlemi sonuçlarını ve deneyimlerimizi aktarmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Haziran 2013 ile Ağustos 2017 arasında perkütan kendiliğinden açılabilir kapsız metalik stentler ile tedavi edilmiş malign biliyer tıkanıklığı mevcut 40 hasta (21 kadın, 19 erkek) retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, tanıları, işlem sayısı ve tipi, işlemin teknik ve klinik başarısı, biliyer sisteme ilk kateter yerleştirilmesinden stentlemeye kadar geçen süre, sağkalım süresi, 30 günlük mortalite, stent patensisi ve komplikasyonlar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 65 idi (aralık: 40-90 yıl). Hastaların tanıları pankreas kanseri (n=21), kolanjiyelüler kanser (n=7), mide kanseri (n=5), metastatik kanser (n=3), duodenum kanseri (n=2) ve hepatoselüler kanser (n=2) şeklindeydi. Toplam 66 stent başarılı bir şekilde biliyer sisteme yerleştirildi. İşlemlerin teknik başarısı %95, birinci haftada klinik başarısı %88 ve birinci ayda klinik başarısı %85 olarak hesaplandı. Hastaların sağkalım süresi ortalama 5,3 ay (aralık: 1,5-9,5 ay) ve otuz günlük mortalite oranı %27,5 idi. Stent patensisi ortalama 3,7 ay (aralık: 1,5-6,5 ay), ilk ay içinde biliyer sisteme kateter yerleştirilmesinden stentlemeye kadar geçen ortalama süre 10 gün (aralık: 1-22 gün) ve tüm hastalarda ortalama 30 gündü (aralık: 1-210 gün).

Sonuç: Malign biliyer tıkanıklığı olan hastalarda cerrahi ve endoskopik tedaviye uygun olmayan veya endoskopik tedavinin başarısız olduğu durumlarda perkütan kendiliğinden açılabilir kapsız metalik stentleme işlemi palyatif tedavi olarak güvenilir ve etkili bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Biliyer Metalik Stent, Malign Tıkanıklık, Perkütan

Abstract

Objectives: In this study, we aimed to present our results and experience in percutaneous metallic stenting in patients with malignant biliary obstruction.

Materials and Methods: Between June 2013 and August 2017, 40 patients (21 female, 19 male) with malignant biliary obstruction treated with percutaneous self-expandable uncovered metallic stents were retrospectively evaluated. Demographic data, diagnoses, number and type of procedure, technical and clinical success rates, time from placement of the first catheter into the biliary system to stenting, survival time, 30-day mortality, stent patency and complications were evaluated.

Results: The mean age of the patients included in the study was 65 years (range: 40-90 years). The patients were diagnosed with pancreatic cancer (n=21), cholangiocellular cancer (n=7), gastric cancer (n=5), metastatic cancer (n=3), duodenum cancer (n=2) and hepatocellular cancer (n=2). A total of 66 stents were successfully implanted in the biliary system. The technical success, clinical success in the first week and in the first month of the procedures was 95%, 88% and 85% respectively. The survival time of the patients was 5.3 months (range: 1.5-9.5 months) and the 30-day mortality was 27.5%. Stent patency was 3.7 months (range: 1.5-6.5 months), the mean time from catheter insertion to stenting in the first month was 10 days (range: 1-22 days) and in all patients the average was 30 days (range: 1-210 days).

Conclusion: Percutaneous self-expandable uncovered metallic stenting process in patients with malignant biliary obstruction who are not suitable for surgery and endoscopic treatment or endoscopic treatment is unsuccessful, is a reliable and effective method as palliative treatment.

Key Words: Biliary Metallic Stent, Malignant Obstruction, Percutaneous

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hasanali Durmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 538 279 79 07 E-posta: dr.hasan.ali.durmaz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3230-9240

Geliş Tarihi/Received: 24.01.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 05.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Malign biliyer tıkanıklarda hastaların sadece %10-20'si kütatif rezeksiyona uygun olduğundan dolayı hastalar genellikle tanı anında kütatif rezeksiyon şansını kaybetmiştir (1). Ancak bu hastalarda biliyer drenaj; sarılık, inatçı kaşıntı, iştahsızlık, kilo kaybı, yaşamı tehdit eden kolanjit, ilerleyici böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonları önleyebilir. Palyatif biliyer drenaj cerrahi, endoskopik ve perkütan olarak yapılabilmektedir. Palyatif cerrahi tedavi efektif drenaj ve duodenal tıkanıklıklarda gastrojejunostomi imkanı sağlamakta olup bu hasta gruplarında cerrahi sonrası mortalite oranları yüksektir (2). Cerrahi dışında palyasyon amaçlı perkütan ve endoskopik olarak plastik ve metalik stentlerin kullanıldığı tedaviler mevcuttur. Perkütan transhepatik biliyer drenaj duodenum ve ampullanın tümör tarafından infiltrate edildiği ve hiler bölgedeki tümörlerde öncelikle tercih edilmektedir. Kısa yaşam beklentisi ve sarılığı olan hastalarda palyasyon amaçlı perkütan yerleştirilen biliyer stentler düşük rekürrens ve endoskopik yöntemlerden yüksek olmayan komplikasyon oranlarıyla etkili bir yöntemdir. Kendiliğinden açılabilir metalik stentler daha uzun süre patensi, daha geniş açıklık ve düşük komplikasyon oranlarıyla plastik stentlere üstündür (3).

Bu çalışmanın amacı perkütan yerleştirilen biliyer kendiliğinden açılabilir kapsız metalik stentlerin etkinliğini, güvenilirliğini değerlendirmek ve bu konuda tecrübelerimizi aktarmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Haziran 2013 ile Ağustos 2017 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Girişimsel Radyoloji Ünitesi'ne başvuran malign biliyer tıkanıklığı mevcut, cerrahi olarak kütatif rezeksiyon şansı olmayan, endoskopik palyatif tedavi yapılamayan veya plastik stentin başarısız olduğu hastalar dahil edildi. Hastaların medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için kurumumuzdan etik kurul onayı alındı (karar no 43/10). Tedavi ve tedavi sonrası süreç ile ilgili hastalara bilgi verilerek kendilerinden yazılı onam alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı. Hastaların demografik verileri, tanıları ve işlem bilgileri kaydedildi.

Teknik

Hastalar işleme alınmadan önce radyolojik ve laboratuvar tetkikleri deneyimli radyologlar tarafında incelendi. Tıkanıklık düzeyi, kitlenin uzanımı ve komşu yapılarla ilişkisi belirlendi. İşlem öncesinde hastaların uluslararası normalleştirilmiş oran değerinin 1,5'in altında ve trombosit değerinin 50.000'in üstünde olması sağlanıp tüm hastalara işlem öncesinde sefalosporin grubu geniş spektrumlu antibiyotik IV olarak yapıldı. Masif asiti

olan hastalarda öncelikle perkütan asit drenajı yapıldı. Biliyer stentleme işlemi iki basamaklı olarak steril şartlarda, lokal anestezi altında ultrasonografi ve floroskopi kılavuzluğunda gerçekleştirildi. Öncelikle biliyer sisteme ultrasonografi ve floroskopi eşliğinde karaciğer sağ veya sol lobdaki dilate safra yollarına 21G biliyer ince iğne ile giriş yapıldı. Giriş, kanama riskinin az olması ve hilus düzeyindeki lezyonlarda stent için yeterli mesafenin bırakılabilmesi için periferik olmasına dikkat edildi. İnce iğneyle öncelikle kolanjiografi alındı ve 0,018 inch kılavuz tel iğne içinden intrahepatik safra yollarına, mümkünse hilus düzeyine kadar ilerletildi. Daha sonra üçlü koaksiyel-dilatör sistemle trakt dilate edilerek en dıştaki 4F koaksiyel dilatör safra yollarında bırakıldı ve tekrar kolanjiografi görüntüleri alındı. Bu aşamadan sonra hidrofilik 0,035 inch kılavuz tel (Glide, Terumo, Japan) ve kateter (Bern, Boston Scientific, USA) yardımıyla koledoktaki darlık segmenti geçilip tel duodenuma ilerletildi. Uygun akses sağlandıktan sonra hidrofilik telden amplatz tele (Super Stiff, Boston Scientific, USA) geçildi ve bu tel üzerinden eksternal-internal kateterler yerleştirildi. Kateterin distal ucu duodenum üçüncü bölgede, proksimaldeki delikler ise lezyonun distal ve proksimalinde kalacak şekilde konumlandırıldı. Bazı hastalarda intrahepatik safra yolları ile duodenum arasında akses sağlanamaması nedeniyle ilk aşamada eksternal kateter bırakıldı, daha sonra internale geçiş planlandı. Farklı bir seansta, mevcut kateter üzerinden ilk olarak kolanjiografi görüntüleri alınarak başlandı, amplatz tel ile kateter üzerinden akses sağlandı ve kateter çıkarılıp hemostatik valfli kılıf intrahepatik safra yollarına yerleştirildi. Bu kılıf aracılığıyla tel varken bile kontrast ajan verilip balonlama işleminde ve stentin yerleştirilmesinde kateterlerin doğru konumlandırılması sağlandı. İşlem öncesinde bazı hastalara 4 mm, 6 mm ve 8 mm çapındaki balonlarla predilatasyon yapıldı. Metalik biliyer stentler nitinol veya paslanmaz çelikten elde edilen kendiliğinden genişleyebilen stentlerdir. Kliniğimizde kullanılan ve perkütan metalik stentler içinde referans olarak kabul edilen Wallstent® (Boston Scientific, USA) paslanmaz çelikten elde edilmektedir. Kendiliğinden genişleyebilen stentlerin çapı biliyer sistem içinde 8-10 mm'ye kadar genişleyebilmektedir. Bu açıklık plastik stentlerle sağlanan açıklığın yaklaşık 3 katı olup safra çamuruyla tıkanma olasılığını düşürmektedir. Geniş ve dirençli açıklık oluşturmalarını yanı sıra aynı zamanda hilus gibi keskin açılı noktalarda rahatlıkla yönlendirilebilir. Biz olgularda 7 mm, 8 mm, 9 mm, 10 mm çaplarında ve değişik uzunlukta stentler kullandık. Bazı hastalarda stentin beklenilmeyen, boyunda kısalma ve floroskopik olarak görünürlüğünün az olması nedeniyle stenti doğru konumlandırmak zor olabilmektedir. Bu gibi durumlarda ikinci bir stent ihtiyacı doğmaktadır ve mevcut stenttin proksimal veya distal ucuna iç içe olacak şekilde konumlandırılmaktadır. Stent yerleştirildikten sonra da tüm hastalara 4 mm, 6 mm, 8 mm çaplarındaki balonlardan uygun olanlarıyla stentin koledok kanalı duvarına yapışması,

stentin çapının artması ve safra geçişinin artması sağlandı. Stent yerleştirildikten sonra stentin proksimalinde konumlandırılacak şekilde 8F kontrol kateteri kapalı olarak bırakıldı. Bir gün sonra eğer stent içinde yeterli açıklık varsa ve duodenuma kontrast madde geçişi izleniyorsa kontrol kateteri çekildi (Şekil 1).

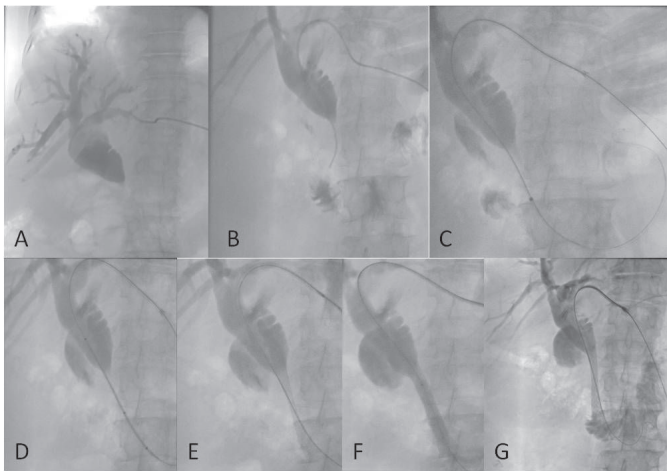
Takip

Hastaların takibi hastane bilgi sisteminden veya telefonla yakınlarından bilgi alınarak sağlandı. Takipte hastaların işlem sayısı ve tipi, işlemin teknik başarısı (stentin darlıktan başarılı bir şekilde geçişi ve verilen kontrast maddenin distale akışının gösterilmesi) ve klinik başarısı (ilk hafta içinde total bilirubin düşüşü ve ilk ayda total bilirubinde %25'lik düşüş), biliyer sisteme ilk kateter yerleştirilmesinden stentlemeye kadar geçen süre (gün), eksternal kateterden internal kateter veya stentlemeye kadar geçen süre (gün), sağkalım süresi (stentleme yapıldıktan hastanın ölümüne kadar olan süre, ay), 30 günlük mortalite (stentleme sonrası ilk 30 günde ölüm), stent patensisi (stent takılmasından sonra sarılığın tekrar ortaya çıkması, bilirubin değerlerinde tekrar yükselme ve safra yollarında dilatasyonun radyolojik olarak tespit edildiği ana kadarki süre, ay) ve komplikasyonlar değerlendirildi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların retrospektif olarak taradığımız verileri, tanımlayıcı istatistiksel analiz ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 65 idi (21 kadın, 19 erkek, aralık: 40-90 yıl). Hastaların en sık tanıları



Şekil 1: A) Pankreas kanseri tanılı 75 yaşında kadın hastada, sol lobdaki dilate safra yollarından girilerek elde olunan kolanjiogramda koledokta total oklüzyon görüldü. B) Tel ve kateter manipülasyonlarıyla oklüde segment geçildi, duodenuma kontrast geçişi görüldü ve C) sert kılavuz tel duodenuma ilerletildi. D) Kılavuz tel üzerinden oklüde segmente stent yerleştirildi ve E) açıldı. G) Stentin istenilen oranda açılmaması üzerine balon ile dilatasyon yapıldı. F) Kontrol kolanjiogramda yeterli stent ekspansiyonu ve patensi sağlandığı görüldü

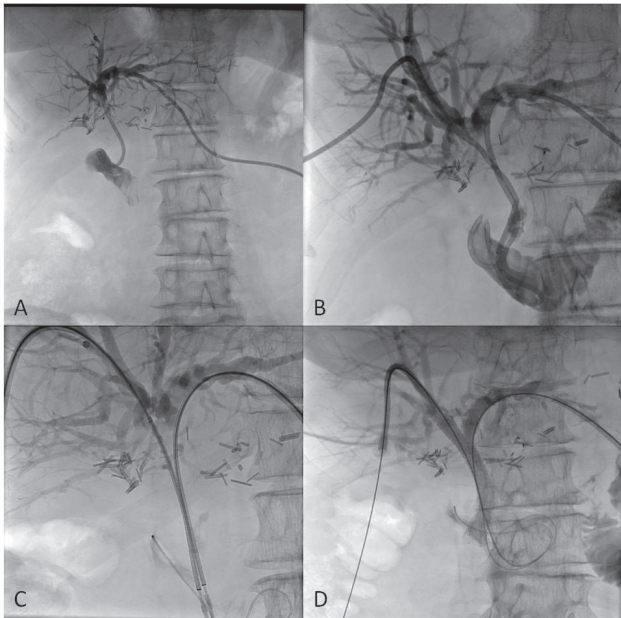
arasıyla; pankreas kanseri (n=21), kolanjiyelüler kanser (n=7), mide kanseri (n=5), metastatik kanser (n=3), duodenum kanseri (n=2) ve hepatoselüler kanser (n=2) şeklindeydi. Kırk hastada toplam 66 stent başarılı bir şekilde biliyer sisteme yerleştirilmiş olup girişler periferik olarak 24 hastada (%60) sağ lobtaki intrahepatik safra yolundan, 9 hastada (%22,5) sol lobtan ve 7 hastada (%17,5) bilateral yapılmıştır. Yedi hastada (%17,5) "Y" konfigürasyonunda (Şekil 2), 10 hastada (%25) iç içe stentleme yapıldı. Dört hastada (%10) stentleme öncesinde uygun çaptaki balonlarla predilatasyon yapıldı. Tüm hastalarda rezidü darlığı önlemek amacıyla stentleme sonrasında uygun çaptaki balonlarla balonlama işlemi yapılmıştır. İşlemlerin teknik başarısı %95 olup iki hastada işlem sonrasında kontrol kateterinden kontrast madde verildiğinde distale geçiş izlenmedi. İşlemler bilirubin değerleri baz alınarak incelendiğinde birinci haftada klinik başarı %88 ve birinci ayda klinik başarı %85 idi. Hastaların demografik bilgileri, tanı, işlem verileri ve başarı oranları Tablo 1'de toplu olarak belirtilmiştir.

Hastaların işleme alınmadan önceki ortalama bilirubin değeri 4,86 mg/dL iken işlem sonrası birinci haftada ortalama bilirubin değeri 2,99 mg/dL ve birinci aydaki ortalama bilirubin

Tablo 1: Hastaların demografik bilgileri, tanı, işlem verileri ve başarı oranları

	Sayı	%
Cinsiyet		
Kadın	21	52,5
Erkek	19	47,5
Ortalama yaş (aralık)	65 (40-90) yaş	
Tanı		
Pankreas	21	52,5
Kolanjiyelüler	7	17,5
Mide	5	12,5
Metastatik	3	7,5
Duodenum	2	5
Hepatoselüler	2	5
İşlem		
Sağ lob	24	60
Sol lob	9	22,5
Bilateral	7	17,5
Stent		
"Y" konfigürasyon	7	17,5
İç içe	10	25
Predilatasyon	4	10
Başarı		
Teknik	-	95
Klinik (1. hafta)	-	88
Klinik (1. ay)	-	85

değeri 1,92 mg/dL idi. Otuz günlük mortalite %27,5 (n=11) olup bu hasta grubu stent patensisi ve sağkalım hesaplanırken süreleri olumsuz etkileyeceği için bu verilere dahil edilmedi. Hastaların sağkalım süresi ortalama 5,3 ay (aralık: 1,5-9,5 ay) ve stent patensisi ortalama 3,7 aydı (aralık: 1,5-6,5 ay). İlk ay içinde biliyer sisteme kateter yerleştirilmesinden stentlemeye kadar geçen ortalama süre 10 gün (aralık: 1-22 gün) ve tüm hastalarda bu süre ortalama 30 gündü (aralık: 1-210 gün). Bazı hastalarda ilk işlem esnasında veya stentin tekrardan tıkanığında eksternal drenajdan internal drenaja geçilemediği toplam 14 işlem olup bunlardan biri ikinci seansta da başarısız olmuştur ve bu hasta eksternal drenaj kateteri ile takip edilmiş olup genel durum bozukluğu nedeniyle tekrar deneme yapılmamıştır (ikinci seansta başarı oranı %92,8). Bu işlemlerde eksternalden internale geçiş süresi ortalama 7 gündü (aralık: 3-20 gün). On beş hastada (%37,5) komplikasyon gelişti. Bunlar sırasıyla; stent obstrüksiyonu (n=10), kolanjit (n=3), bilioma (n=2), karaciğer absesi (n=2), stent migrasyonu (n=2), kolesistit (n=1), stent kırılması (n=1), safra kaçağı (n=1), hematoma (n=1) şeklindeydi. Stent obstrüksiyonu sarılığın yeniden çıkması, bilirubin değerlerinde yükseliş ve radyolojik olarak intrahepatik safra yollarının dilatasyonunun gösterilmesi olarak tanımlanmış olup on hastadan ikisinde stent ilk kontrolden itibaren çalışmamaktaydı. Bu hastalardan birinde yoğun safra çamuru, diğerinde tümöral yaygın intrahepatik yayılım mevcuttu. Bu hastalarda kontrol kateteri çıkarılıp yerine internal-eksternal kateter yerleştirildi. Diğer sekiz hastada ise stent tıkanıklığının sebebi altı hastada tümöral ingrowth-overgrowth iken, iki

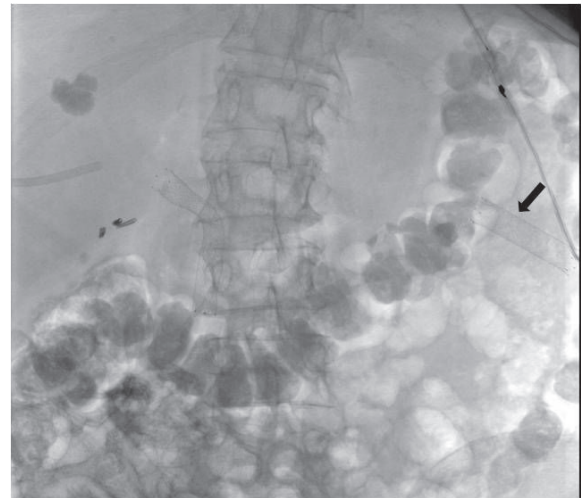


Şekil 2: A, B) Yetmiş sekiz yaşında kadın klatskin tümör ile takip edilen hastada, bilateral safra yollarına girildikten sonra oklüde segment geçilerek internal-eksternal drenaj sağlandı. C) Sonraki seansta oklüde segmente eş zamanlı olarak "Y" stentleme yapıldı. D) Alınan kontrol kolanjiogramda opak maddenin duodenuma rahat geçtiği görüldü

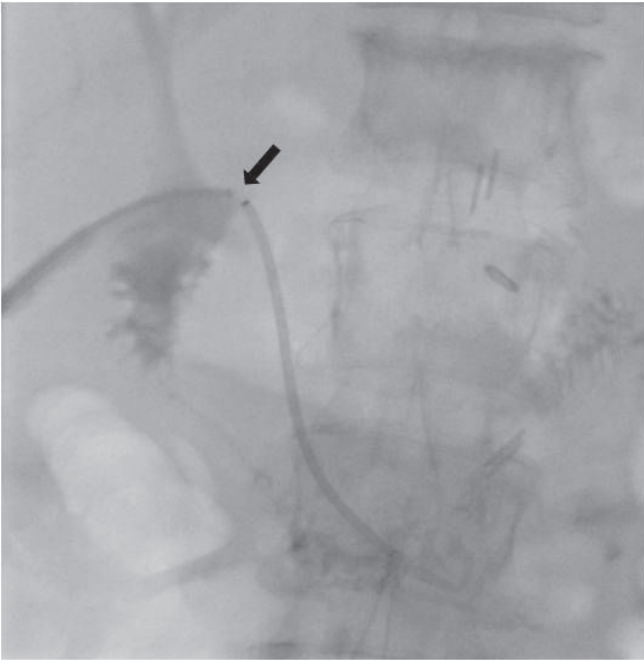
hastada ise yoğun safra çamuruydu. Bu hastalardan dördüne yeniden stent yerleştirildi. Üç hasta eksternal-internal kateter ile takip edilmiş olup bir hastada eksternalden internale geçiş sağlanamayıp eksternal drenaj kateteri ile takip edildi. Üç hastada kolanjit gelişmiş olup sarılık, beyaz küre yüksekliği, ateş, bilirubin yükselişi gibi kolanjit semptomları meydana geldi. Bu hastalar yoğun antibiyoterapi ile tedavi edildi. İki hastada bilioma, iki hastada batın içi apse gelişti ve bu hastalar perkütan drenaj ile tedavi edildi. Bir hastada ise kolesistit gelişmiş olup ultrasonda hidropik kese izlendi ve perkütan kolesistostomi ile tedavi edildi. İki hastada stent migrasyonu meydana geldi. Bu hastalardan birinde, stent tıkanıklığı sonrası tekrar stentleme yapılan hastada işlemden bir gün sonraki kontrolde stentin sol ana safra yoluna migrasyonu izlendi ve hasta asemptomatik olarak takip edildi. Diğerleri ise iç içe stentleme yapılan hastada işlemden sonraki kontrolde stentin duodenuma migrasyonu izlendi (Şekil 3). Bu hastada endoskopik yollarla stentin çıkarılması başarısız olup stent jejenumda asemptomatik olarak takip edildi. Bir hastada işlem esnasında stent kırıldı ve stent kateterin içine tekrar alındı ve yeni stent yerleştirildi (Şekil 4). Bir hastada stent yerleştirilmesi sonrasında alınan kolanjiografide minimal safra kaçağı oldu ve takipte kaçak izlenmedi. Bir hastada ise stent yerleştirilmesi sonrasındaki kolanjiografide hematoma bağlı dolum defektleri gelişti ve hasta eksternal-internal kateter ile eksternal drenajı kapalı olarak takip edildi.

Tartışma

Biliyer drenaj perkütan, cerrahi ve endoskopik yöntemlerle sağlanabilir. Palyatif cerrahi çoğu durumda zor ve uygulanma ihtimali düşük bir yöntem olarak görülmektedir. Bazı çalışmalarda



Şekil 3: Pankreas kanseri tanılı 62 yaşında kadın hastada, koledokta oklüde segmente iç içe stentleme yapıldıktan sonraki seansta alınan kontrol görüntülerde stentlerden birinin migre olduğu izlendi (ok). Endoskopik yollarla stentin çıkarılmasında başarısız olduğu için stent jejenumda asemptomatik olarak takip edildi



Şekil 4: Pankreas kanseri tanılı 55 yaşında kadın hastada, koledoktaki darlık segmentine yerleştirilmeye çalışılan stent proksimal uçtan kırıldı ve açılmadı (ok). Bunun üzerine sheat üzerinden ikinci bir kılavuz tel gönderilerek akses korundu ve kırılan stent açılmadan geri alındı

cerrahi palyasyonda bile mortalite oranları %20'lerde olduğu bildirilmektedir (3). Hastaların kötü prognozu, cerrahinin zor ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle endoskopik ve perkütan yaklaşımlarla drenajı ön plana çıkarmaktadır. Distal malign lezyonlarda endoskopik metalik stentleme yöntemi ile etkin palyasyon sağlanabilirken, proksimal, hilus lezyonlarında, sağ ve sol birden fazla safra yollarının tutulduğu olgularda veya duodenum ve ampullanın lezyon tarafından infiltrate edildiği olgularda endoskopik yöntemle stent yerleştirmek zor ve bazen imkansız olabilmektedir (4). Metalik stentlemede tam ekspansiyon ile 30F açıklığında lümen sağlanıp bu plastik stentlerle sağlanan açık lümenin yaklaşık 3 katı olup daha uzun stent patensisi sağlamaktadır (5).

Bu çalışmadaki hastaların en sık tanıları sırasıyla; pankreas kanseri %52,5 (n=21), kolanjiyelüler kanser %17,5 (n=7), mide kanseri %12,5 (n=5), metastatik kanser %7,5 (n=3), duodenum kanseri %5 (n=2) ve hepatoselüler kanser %5 (n=2) şeklindeydi. Lawson ve ark.'nın çalışmasındaki 50 hastada da en sık pankreas (%48), kolanjiyelüler kanser (%22) ve metastaz (%8) oranlarında bildirilmiş olup bizim çalışmamız ile benzerdir(3).

Bu çalışmada cerrahi veya endoskopik palyasyonun mümkün olmadığı 40 hastada toplam 66 stent başarılı bir şekilde biliyer sisteme yerleştirilmiş olup girişler periferik olarak 24 hastada (%60) sağ lobtaki intrahepatik safra yolundan, 9 hastada (%22,5) sol lobtan ve 7 hastada bilateral (%17,5) giriş yapılmıştır. Girişler daha çok sağ lobtan tercih edildi ve 7 hastada (%17,5) "Y" konfigürasyonunda, 10 hastada (%25) iç içe stentleme

yapıldı. Çalışmamızda perkütan kendiliğinden açılabilir kapsız metalik stentler %95 teknik başarıyla yerleştirilmiştir. De Palma ve ark.'nın çalışmasında tek taraflı stent yerleştirilen grupta yer alan 79 hastada teknik başarı %88,6 iken çift taraflı yerleştirilen stentte başarı 78 hastada %76,9 olarak bildirilmiştir (6). Dong ve ark.'nın çalışmasında 415 hastada tek ve çift taraflı stentlemede %100 başarı sağlanmış olup anlamlı fark bulunmamıştır (7).

Çalışmamızda 4 hastada (%10) tıkanıklık düzeyinden stente ait kateter ilerletilemediği için stentleme öncesinde uygun çaptaki balonlarla predilatasyon yapılmış olup stent sonrası tüm hastalara yeterli patensi sağlamak amacıyla balon uygulanmıştır. İnal ve ark.'nın çalışmasında predilatasyon oranı %36 olarak bildirilmiştir (8).

İşlemler bilirubin değerleri baz alınarak incelendiğinde birinci haftada klinik başarı %88 ve birinci ayda klinik başarı %85 idi. Adam ve ark., sirotik olmayan karaciğer zemininde normal fonksiyon gören bir karaciğer parankimi varlığında ve hasta stent sonrası kemoterapi almayacağı; %30'dan az drenajın başarılı palyasyon sağlayacağını bildirmiştir. Literatürde bilirubin düşüşü ile ilgili %77 ile %100 arasında değişen klinik başarı oranları bildirilmektedir (10). Dong ve ark.'nın çalışmasında başarılı internal drenaj oranı %89,1 olarak bildirilmiştir (7).

Bizim çalışmamızda otuz günlük mortalite oranı %27,5 olup literatürde %2-15 arasında bildirilmiş olup bizim çalışmamızda mevcut çalışmalardan yüksek saptandı (11). Bunun sebebi olarak çalışma grubundaki hastalar arasında ileri evre malignite ve genel durumu kötü hasta sayısının fazla olması gösterilebilir. Bu hasta grubu stent patensisi ve sağkalım hesaplanırken süreleri olumsuz etkileyeceği için bu verilere dahil edilmedi. Hastaların sağkalım süresi ortalama 5,3 ay (aralık: 1,5-9,5 ay) olup literatürde 193-319 gün arasında sağkalım süreleri bildirilmektedir. Ortalama stent patensi süresi 3,7 ay (aralık: 1,5-6,5 ay) hesaplanmış olup literatürde 130-192 gün arasında stent patensi süreleri bildirilmiştir (7).

İlk ay içinde biliyer sisteme kateter yerleştirilmesinden stentlemeye kadar geçen ortalama süre 10 gündü (aralık: 1-22 gün). Lawson ve ark.'nın çalışmasında iki aşamalı stent yerleştirilen 30 hastada ilk kateterden stent yerleştirilmesi arasındaki süre 2-23 gün olarak bildirilmiştir (3). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda bu süre ortalama 30 gündü (aralık: 1-210 gün). Tüm hasta grubunda bu sürenin uzun olması bazı hastaların eksternal-internal drenajla takip edilmesi veya bu süreçte cerrahi kür şansını kaybetmesi nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Bazı hastalarda ilk işlem esnasında veya stentin tekrardan tıkanığında eksternal drenajdan internal drenaja geçilemediği 14 işlem olup hastalardan sadece birinde internal geçiş başarısız olup hasta eksternal drenaj kateteri ile takip edilmiştir. Bu işlemlerde eksternalden internale geçiş süresi ortalama 7 gündü (aralık: 3-20 gün).

Literatür %0-33 arasında komplikasyon oranları ve bu komplikasyonların genellikle stent öncesi biliyer drenaj ve balonlama ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (7,12). Malign biliyer tıkanıklıklarda stentlemenin en sık komplikasyonu stent tıkanması olup sırasıyla sonrasında kolanjit, apse ve bilioma gelmektedir (13). Bizim çalışmada stent tıkanıklığı %34 oranında karşımıza çıktı. Bunların arasında altı hastada sebep tümöral ingrowth-overgrowth olarak saptanmış olup Lee M. ve ark.'nın çalışmada 107 hastada (%48,2) stent tıkanıklığının en sık sebebi olarak %95,3 oranında tümöral ingrowth olarak belirtilmiştir (7). Lee ve ark.'na göre ilk stentten sonra tıkanmayla gelen hastada kısa yaşam beklentisi varsa biliyer drenaj kateteri ile drenajın yeni stent yerleştirmekten daha iyi palyasyon sağladığı bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda da dört hastada kısa yaşam beklentisi nedeniyle eksternal veya eksternal-internal kateterler ile takibi yapılmıştır.

Erken komplikasyonlar arasında kolanjit, safra kaçağı, hemoraji, kolesistit olup yapılan çalışmalarda kolanjit %5-6, önemli miktarda biliyer kaçak %2'den az ve hemobili %2 olarak bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda iki hastada stent migrasyonu meydana geldi. Bu hastalar asemptomatik olarak takip edildi. Bir hastada işlem esnasında stent yeterli esnekliğe ulaşamaması nedeniyle kırıldı ve stent kateterin içine tekrar alındı ve yeni stent yerleştirildi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında; çalışmanın retrospektif olması ve çalışmadaki hasta sayısına bağlı lezyon seviyesinin ve işlemlerin tek taraflı, çift taraflı olarak gruplandırılmaması bulunmaktadır.

Sonuç

Kendiliğinden açılabilir kapsız metalik stentler malign biliyer tıkanıkların yönetiminde uzun yıllardır kullanılan güvenilir ve etkin bir palyasyon yöntemidir. Kendiliğinden açılabilir kapsız metalik stentler hastalar tarafında iyi tolere edilmekle beraber yaşam kalitesini artıran yeterli drenajı sağlayabilmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (27.11.2017-43/10).

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif orijinal araştırmadır. İşlem öncesi her hastadan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.A.D., O.E., Konsept: E.B., Dizayn: H.A.D., E.B., Veri Toplama veya İşleme: K.G., Analiz veya Yorumlama: B.H., Literatür Arama: K.G., Yazan: K.G., H.A.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemiştir.

Kaynaklar

- Piñol V, Castells A, Bordas JM, et al. Percutaneous self-expanding metal stents versus endoscopic polyethylene endoprotheses for treating malignant biliary obstruction: randomized clinical trial. *Radiology*. 2002;225:27-34.
- Maetani I, Tada T, Ukita T, et al. Comparison of duodenal stent placement with surgical gastrojejunostomy for palliation in patients with duodenal obstructions caused by pancreaticobiliary malignancies. *Endoscopy*. 2004;36:73-78.
- Lawson AJ, Beningfield SJ, Krige JE, et al. Percutaneous transhepatic self-expanding metal stents for palliation of malignant biliary obstruction. *S Afr J Surg*. 2012;50:54,56,58.
- Indar AA, Lobo DN, Gilliam AD, et al. Percutaneous biliary metal wall stenting in malignant obstructive jaundice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:915-919.
- Pappas P, Leonardou P, Kurkuni A, et al. Percutaneous insertion of metallic endoprotheses in the biliary tree in 66 patients: relief of the obstruction. *Abdom Imaging*. 2003;28:678-683.
- De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, et al. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:547-553.
- Shim DJ, Gwon DI, Han K, et al. Percutaneous Metallic Stent Placement for Palliative Management of Malignant Biliary Hilar Obstruction. *Korean J Radiol*. 2018;19:597-605.
- Inal M, Akgül E, Aksungur E, et al. Percutaneous self-expandable uncovered metallic stents in malignant biliary obstruction. *Acta Radiol*. 2003;44:139-146.
- Adam A, Chetty N, Roddie et al. Self-expandable stainless steel endoprotheses for treatment of malignant bile duct obstruction. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;156:321-325.
- Becker CD, Glättli A, Maibach R, et al. Percutaneous palliation of malignant obstructive jaundice with the Wallstent endoprosthesis: follow-up and reintervention in patients with hilar and non-hilar obstruction. *J Vasc Interv Radiol*. 1993;4:597-604.
- Kaskarelis IS, Papadaki MG, Papageorgiou GN, et al. Long-term follow-up in patients with malignant biliary obstruction after percutaneous placement of uncovered wallstent endoprotheses. *Acta Radiol*. 1999;40:528-533.
- Oikarinen H, Leinonen S, Karttunen A, et al. Patency and complications of percutaneously inserted metallic stents in malignant biliary obstruction. *J Vasc Interv Radiol*. 1999;10:1387-1393.
- Iwano H, Ryozaawa S, Ishigaki N, et al. Unilateral versus bilateral drainage using self-expandable metallic stent for unresectable hilar biliary obstruction. *Dig Endosc*. 2011;23:43-48.
- Lee M, Dawson SL, Mueller PR, et al. Failed metallic biliary stents: causes and management of delayed complications. *Clin Radiol*. 1994;49:857-862.
- Nicholson AA, Royston CM. Palliation of inoperable biliary obstruction with self-expanding metal endoprotheses: a review of 77 patients. *Clin Radiol*. 1993;47:245-250.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.29491

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):82-86

Akut Taşlı Kolesistiti Olan Yaşlı Hastalarda Perkütan Kolesistostomi

Percutaneous Cholecystostomy for Acute Calculous Cholecystitis in Elderly Patients

Ömür Ballı, Volkan Çakır

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Radyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Akut taşlı kolesistiti (ATK) olan yaşlı hastalarda, perkütan kolesistostominin (PK) etkinliğini, güvenilirliğini, rekürrens oranlarını ve yeniden girişim ihtiyacını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2013 ile Nisan 2017 tarihleri arasında ATK tanısı alan ve kliniğimizde PK işlemi yapılan 65 yaş üstü hastaların verileri hastane kayıt sistemi taranarak incelenmiştir.

Bulgular: Toplam 53 ATK hastasına PK işlemi yapılmıştır. Hastaların 49 (%92,4) tanesi 48-72 saat içerisinde klinik olarak rahatlamıştır. PK işlemine bağlı 30 günlük mortalite oranı %7,5 olarak gerçekleşmiştir. 2 (%3,8) hastada işlem sonrası pnömoni gelişmiş, 4 (%7,5) hastada ise kateter dislokasyonu olmuştur. Hastaların 17 (%32) tanesine elektif kolesistektomi, 8 (%15) tanesine de acil kolesistektomi yapılmıştır.

Sonuç: PK işlemi ATK'sı bulunan, yüksek riskli yaşlı hastalarda efektif bir tedavi yöntemidir. Acil bir durumdan, elektif cerrahiye geçişte köprü görevi görebilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Taşlı Kolesistit, Yaşlı Hastalar, Yüksek Riskli Hastalar, Perkütan Kolesistostomi

Abstract

Objectives: To investigate the efficacy, safety, recurrence and reintervention rates of percutaneous cholecystostomy (PC) in elderly patients with acute calculous cholecystitis (ACC).

Materials and Methods: The data of the patients over 65 years of age who were diagnosed with ACC and between August 2013 and April 2017 were obtained by means of the hospital registry system.

Results: A total of 53 ACC patients were treated with PC. 49 (92.4%) of the patients were clinically relieved within 48-72 hours. The 30-day mortality rate associated with PC was 7.5%. 2 (3.8%) patients had postoperative pneumonia and 4 (7.5%) patients had catheter dislocation. Seventeen (32%) patients underwent elective cholecystectomy and 8 (15%) patients underwent emergency cholecystectomy.

Conclusion: PC is an effective treatment in high risk elderly patients. It can act as a "bridge treatment" from an emergency to elective surgery.

Key Words: Acute Calculous Cholecystitis, Elderly Patients, High-Risk Patients, Percutaneous Cholecystostomy

Giriş

Akut taşlı kolesistit (ATK) en sık cerrahi acillerden birisidir (1). Günümüzde tedavisinde konservatif yöntemler, perkütan kolesistostomi (PK) veya cerrahi uygulanabilmektedir. Uygulanacak tedaviyi belirleyen temel unsurlar hastanın yaşı, komorbiditeleri ve bununla da ilişkili olan CCI (Charlson Komorbidite İndeksi) ve ASA-PS (Amerikan Anestezi Uzmanları

Derneği-Fiziksel Durum Sınıflandırması) skorları, akut kolesistit (AK) şiddet indeksi ile olayın başlangıcı ile başvuru arasındaki süre gibi faktörlerdir. Tedavi konusunda üzerinde uzlaşılan en temel nokta, cerrahiye uygun hastalarda erken yapılacak laparoskopik kolesistektominin (LK) en uygun tedavi olduğudur. Ancak yaşlı hastalarda veya cerrahiye uygun olmayan yüksek riskli hastalarda uygulanacak tedavi ile ilgili tartışmalar sürmektedir (2-4).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ömür Ballı

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Radyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 530 284 03 54 E-posta: omurballi@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6593-649X

Geliş Tarihi/Received: 19.12.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 27.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



2013'te yayınlanan Tokyo kılavuzunda hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 evreli bir AK şiddet derecelendirilmesi yapılmıştır (5). Bu kılavuzun 2018 yılında yayımlanan yeni versiyonunda şiddet derecelerine göre tedavi seçenekleri ayrıntılarıyla anlatılmıştır (2). Kısaca komorbiditelerin olmadığı, düşük riskli hastalarda erken yapılacak LK tedavide birinci tercihtir. Komorbiditelerin arttığı daha yüksek riskli hastalarda ise, bulunduğu merkezin laparoskopi tecrübesine ve hastanın durumuna göre yine de erken cerrahi yapılabilmeyle birlikte konservatif tedavi ve/veya PK daha ön plana geçmektedir (3,4).

ATK'nın prevalansı yaşla birlikte artmakta olup, cerrahi tedavi için başvuran hastaların %50-70'ni yaşlı hastalar oluşturmaktadır (6). Yaşlı hastaların rezervlerinin düşük, komorbiditelerinin fazla olması sebebiyle, yapılacak bir cerrahinin perioperatif morbidite ve mortalite oranlarının da fazla olabileceği düşünülmektedir. Ancak bununla ilgili birbirinden farklı sonuçlar veren yayınlar mevcuttur (7,8). Bizim bu çalışmadaki amacımız, yaşlı hastalarda (≥ 65) PK'nin etkinliğini, güvenilirliğini ve ATK rekürrens oranları ile tekrar işlem gerekliliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hastalar ve Tanı

Ağustos 2013 ile Nisan 2017 tarihleri arasında ATK tanısı alan ve kliniğimizde PK işlemi yapılan 65 yaş üstü 53 hastanın verileri retrospektif olarak, hastane kayıt sistemi taranarak incelenmiştir.

ATK tanısı Tokyo kılavuzunun 2013 kriterleri kullanılarak konulmuştur (5). Bu kriterler; 1) Lokal enflamasyon bulgusu işareti olan Murphy işareti veya sağ üst kadran ağrısı olması, 2) Sistemik enflamasyon bulgusu olan ateş veya yükselmiş C-reaktif protein veya yükselmiş beyaz küre sayısından birisi, 3) ATK'nin karakteristik görüntüleme bulguları olması. Bu kriterlerden 3'ünü karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. İlk başvurusunda perfore olmuş kesesi olan, koledokolitiazis sebebiyle tedaviye alınan, taşa bağlı pankreatit geçiren, safra kesesi veya safra yolları ile ilgili malignite tanısı olan veya malignite tanısı alan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Tüm hastalara başvuru esnasında ultrasonografi (US) tetkiki yapılmış ve safra kesesi duvar kalınlığında artış ile safra kesesinde hidrops tariflenmiştir. Medikal izleminde komplikasyon düşünülen hastalara ayrıca bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans tetkiki yapılmıştır.

Teknik

Tüm hastalara tanı sonrası ampirik olarak gram (-) bakterilere yönelik antibiyotik ve sıvı tedavisi başlanmıştır. İşlem öncesi hemogram ve kanama parametreleri ile biyokimya tetkiki yaptırılmıştır. Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değeri ve platelet değerleri mutlak kontrendikasyon olarak

değerlendirilmemiştir. INR yüksek olanlarda taze donmuş plazma, platletli düşük olanlarda ise trombosit süpsansiyonu verilerek işlem gerçekleştirilmiştir. İşlem; lokal anestezi altında, bazı hastalara sedoanaljezi de eklenerek, seldinger yöntemi ile US ve floroskopi eşliğinde veya trokar metodu ile yalnızca US kullanılarak transhepatik veya transperitoneal yolla safra kesesine kilitli pigtail 8-10 Fr kateter yerleştirilerek gerçekleştirilmiştir. İlk alınan örnek mikrobiyolojiye gönderilmiş ve çıkan antibiyograma göre medikal tedavi düzenlenmiştir. Günlük drenaj miktarı takip edilen hastalar, klinik olarak ve gerekirse US ile tekrar değerlendirilmiştir.

Bulgular

Toplam 53 ATK hastasına PK işlemi yapılmıştır. Hastaların yaş ortalamaları 77,8 olup (67-91), hastaların 24 tanesi kadın, 29 tanesi erkektir. Teknik başarı %100 olup, hastaların 20 tanesine US eşliğinde trokar metodu ile, 32 hastaya ise US ve floroskopi kılavuzluğunda seldinger tekniği ile kateter takılmıştır. Hastalardan 1 tanesinde ise, US eşliğinde trokar metodu ile işleme başlanmış ancak başarısız olunca işleme floroskopi de dahil edilmiş ve seldinger tekniğine geçilerek kateter yerleştirilmiştir. Hastaların kateterleri ortalama 28 (17-46) gün sonra çekilmiştir. Prosedüre bağlı mortalite izlenmemiştir.

Hastaların, semptom başlangıcı ile hastaneye başvurma arasındaki süreleri ortalama 3,8 (1-9) gündür. Otuz yedi (%69,8) hasta mevcut komorbiditeler sebebiyle ASA III, 12 (%22,6) hasta ASA IV ve 1 (%1,9) hasta ASA V olarak değerlendirilmiş olup, cerrahi açıdan yüksek riskli bulunmuşlardır. Üç (%5,7) hasta ise ASA II olup, cerrahiye uygun olmalarına rağmen cerrahi için onam vermemişlerdir. Hastaların komorbiditeleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Hastaların 49 (%92,4) tanesi 48-72 saat içerisinde klinik olarak rahatlamıştır. ASA V olan 1 hasta ise biliyer sepsis sebebiyle yoğun bakımda, entübe olarak izlenmekte iken yatak başında PK işlemi yapılmıştır. Hasta 6 saat sonra devam eden sepsise bağlı eksitus olmuştur. 3 (%5,7) hastada ise klinik düzelleme olmamış ve acil kolesistektomi işlemine alınmışlardır. Bu hastalardan 1 tanesi cerrahi sonrası devam eden sepsise bağlı eksitus olmuştur. Bu hasta da PK'ya bağlı mortalite olarak değerlendirilmiştir. Bunların dışında ilk 30 gün içerisinde 2 (%3,8) hasta daha kateterli iken eksitus olmuşlardır. Böylece PK işlemine bağlı 30 günlük mortalite oranı %7,5 olarak gerçekleşmiştir.

Komplikasyonlar

Major komplikasyon olarak; 2 (%3,8) hastada işlem sonrası pnömoni gelişmiştir. Bu hastalar 2 gün hastanede yatırılarak tedavi edilmiş ve ardından taburcu edilerek tedavilerine evde devam edilmiştir. Dört (%7,5) hastada kateter dislokasyonu olmuş, bu hastalardan 2 tanesine kateter yeniden takılmıştır. Diğer 2 hastada ise gerek görülmemiş ve sadece konservatif tedavi ile devam edilmiştir.

Takip

Hastaların ortalama takip süresi 8,2 aydır (4-16). Hastaların 17 (%32) tanesine ortalama 6,7 (4-11) ay sonra elektif kolesistektomi (EK) işlemi yapılmıştır. Kateter çıkarıldıktan ortalama 4 (2-10) ay sonra 5 (%11) hastaya tekrarlayan kolesistit sebebiyle acil kolesistektomi (AK) işlemi yapılıyor. Böylece; kateter mevcut iken PK başarısızlığına bağlı 3 hastadaki AK işlemleri de eklendiğinde, toplam 8 (%15) hasta AK işlemine gitmiştir. Üç hasta da takip esnasında ortalama 5,4 ay (2-9) sonra biliyer dışı farklı sebeplerle eksitus olmuştur.

Tartışma

ATK'nın tedavisinde cerrahi ve özellikle LK günümüzde kabul edilen en uygun tedavidir (8). ATK olgularının büyük çoğunluğu yaşlı hastalarda olmaktadır ve bu olgular gençlere göre daha

şiddetli seyretmektedir. Ayrıca hasta yaşı arttıkça, cerrahi dışı tedavilere yönelim de artmaktadır (9). Bunun en temel sebebi, yaşlı hastalarda erken kolesistektomide açık cerrahiye geçme oranının, perioperatif morbidite ve cerrahi komplikasyonların yaşlı olmayan hastalara göre daha fazla olmasıdır (10). ATK'nin elektif cerrahisi ile acil cerrahisi arasında morbiditede ve mortalitede belirgin artış mevcuttur (11). Yapılan prospektif bir çalışmada elektif ve acil kolesistektomi yapılan hastalar karşılaştırıldığında mortalite oranlarının AK'de %1'lerden %19'lara ve morbidite oranlarının %28'lerden %66'lara kadar çıktığı bildirilmiştir (12). Bu da yaşlı hastalarda acil durumlarda PK'nın ameliyatı erteleyebileceği ve elektif ameliyata kadar bir ara basamak görevi görebileceğini düşündürmektedir (13).

PK işlemi, lokal semptomları ve enflamatuvar yanıtı kontrol etmektedir (6). Klinik başarı kavramı, çoğu çalışmada 72 saat içerisinde ateşin ve lökosit sayısının düşmesi, ağrının azalması olarak tariflenmektedir (14). PK'nın klinik başarıları yapılan çalışmalarda %57 ile %100 arasında değişmekte olup, 1918 hastanın incelendiği bir sistematik derlemede ortalama %86 olarak bildirilmiştir (14-20). Bizim çalışmamızda ise bu oran %92,4 olarak hesaplanmıştır. PK işleminin prosedüre bağlı mortalite oranı oldukça düşük olup, yapılan çalışmalarda genel olarak %1'in altında bildirilmiştir (17,21-23). Ancak PK'nın 30-günlük toplam mortalite oranı ortalama %15,4 olup, AK işleminde bildirilen ortalama %4,5'ten istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (14). Bizim çalışmamızda ise prosedüre bağlı mortalite izlenmemiştir. 30-günlük toplam mortalite ise %7,5 olarak değerlendirilmiştir. Mortalite oranının yüksek olma sebebi, zaten morbidite ve mortalite riski yüksek olan yaşlı ve/veya yüksek riskli hastalara PK işlemi yapılması olabilir.

PK işlemi ile ilgili en temel sorun, özellikle ATK hastalarında altta yatan patoloji düzeltilemediğinden, taşa bağlı biliyer semptomların tekrarlayabilmesi ve PK'nın sadece geçici bir çözüm sağlamasıdır (8). Winbladh ve ark'nın yaptıkları geniş çaplı bir derlemede, PK yapılan hastaların %40 kadarının EK'ya gittiği belirtilmiştir. Hastaların %4,5'i ise tedavi başarısızlığı, tekrarlayan kolesistit veya prosedürel komplikasyonlara bağlı olarak AK'ye gitmiştir (14). Bizim çalışmamızda da hastaların %32'si EK'ye ve %15'i AK'ye gidiyor. Acil kolesistektomiye gidiş oranlarının ortalamaların üzerinde olma sebebi hasta grubumuzun yalnızca yaşlı hastalardan ve taşlı kolesistit olgularından oluşması olabilir.

Kateter dislokasyonu en sık bildirilen komplikasyonlardan birisi olup, genel olarak %10'ların altında olmakla birlikte bazı serilerde %20'ler civarına kadar çıkmaktadır (22,24,25). Bizim çalışmamızda 4 hastada kateter dislokasyonu olmuş ve bu hastaların 2 tanesine tekrar kateter yerleştirilmiş, diğer 2 tanesi ise konservatif olarak izlenmiştir. Ek bir sorun gelişmemiştir. Ayrıca 2 hastamızda da pnömoni gelişmiştir. Medikal tedavi ile tamamen düzelmişlerdir. Bizim çalışmamızda izlenmemekle

Tablo 1: Demografik özellikler ve işlem öncesi ve sonrası

Demografik	n=53 %
Yaş (yıl; min-max)	77,8 (67-91)
Cinsiyet (E/K)	29/24
ASA	n (%)
II	3 (%5,7)
III	37 (%70)
IV	12 (%22,7)
V	1 (%1,9)
Komorbidite	n
Kalp yetmezliği	24
Diyabet	17
Hipertansiyon	17
KOAH	12
Kronik böbrek yetmezliği	5
Miyokard enfarktüsü	4
İnme	2
Sonuçlar	n=53
Klinik düzelme	49 (%92,4)
Major komplikasyon	6 (%11)
Kateter dislokasyonu	4 (% 7,5)
Pnömoni	2 (%3,8)
Mortalite*	4 (%7,5)
Elektif kolesistektomi	17 (%32)
Acil kolesistektomi	8 (%15)
Kateterli	3 (%5,7)
Katetersiz **	5 (%9,4)

*Biliyer dışı sebeplerle olan ölümler dahil edilmemiştir, **Kateter çekildikten sonra

ASA: Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

birlikte hemoraji, biliyer peritonit, pnömotoraks, sekonder enfeksiyon ve sepsis gibi başka komplikasyonlar da daha düşük oranlarda bildirilmiştir (26).

Yakın tarihli PK ve LK'yi karşılaştıran prospektif randomize bir çalışmada, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II) skoru 7 ile 14 arasında olan hastalar işleme alınmıştır. Major komplikasyon oranı, yeniden girişim ve tekrarlayan biliyer hastalık oranı PK grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ölüm oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (8). Ancak daha yüksek riskli, APACHE II skoru >14 olanların PK'ye gitmesi gerektiği bu çalışmada ön kabul olarak belirtilmiştir. Bu bulguları destekleyen ve PK'nın LK ile karşılaştırıldığında sonuçlarının iyi olmadığını belirten geniş çaplı bir derleme de mevcuttur (14). Ayrıca LK tecrübesi az merkezlerde erken kolesistektomi yapılmaması yönünde genel bir eğilim de mevcuttur (27-29). Bu veriler ışığında, PK'nın yüksek riskli yaşlı hastalara ve LK tecrübesi az merkezlere saklanması uygun olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın sınırlılıkları, retrospektif temelli olması ve bir karşılaştırma grubu bulunmamasıdır. Çalışmamızdaki hasta sayısı literatürle karşılaştırıldığında yeterli olmakla birlikte, yaşlı hastaları yaşlarına göre daha alt gruplara ayırarak incelemek daha doğru sonuç verecektir.

Sonuç

PK, cerrahiye uygun olmayan yüksek riskli yaşlı hastalarda etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Otuz günlük mortalite oranının yüksek olması, rekürrens sebebiyle elektif veya acil cerrahi gereksinimi bulunması nedeniyle, acil durumlarda yapılabildiği elektif cerrahiye bir köprü olarak kullanılması düşünülebilir. Bunun araştırılması için farklı risk gruplarını da içeren prospektif, randomize özellikte daha büyük serilere ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (27/03/2019-156).

Hasta Onayı: Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu ile onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.B., V.Ç., Konsept: Ö.B., V.Ç., Dizayn: Ö.B., V.Ç., Veri Toplama veya İşleme: Ö.B., V.Ç., Analiz veya Yorumlama: Ö.B., V.Ç., Literatür Arama: Ö.B., V.Ç., Yazan: Ö.B., V.Ç.,

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Maze H, Mizrahi I, Dior U, et al. Role of antibiotic therapy in mild acute calculus cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *World J Surg.* 2012;36:1750-1759.
2. Kiriya S, Kozaka K, Takada T. et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:17-30.
3. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:55-72.
4. Mori Y, Itoi T, Baron TH, et al. Tokyo Guidelines 2018: management strategies for gallbladder drainage in patients with acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:87-95.
5. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20:35-46.
6. Griniatsos J, Petrou A, Pappas P, et al. Percutaneous cholecystostomy without interval cholecystectomy as definitive treatment of acute cholecystitis in elderly and critically ill patients. *South Med J.* 2008;101:586-590.
7. McGillicuddy EA, Schuster KM, Barre K, et al. Non-operative management of acute cholecystitis in the elderly. *Br J Surg.* 2012;99:1254-1261.
8. Loozen CS, van Santvoort HC, van Duijvendijk P, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): multicentre randomised clinical trial. *BMJ.* 2018;363:k3965.
9. Bergman S, Sourial N, Vedel I, et al. Gallstone disease in the elderly: are older patients managed differently? *Surg Endosc.* 2011;25:55-61.
10. Loozen CS, van Ramshorst B, van Santvoort HC, et al. Acute cholecystitis in elderly patients: A case for early cholecystectomy. *J Visc Surg.* 2018;155:99-103.
11. Donati A, Ruzzi M, Adrario E, et al. A new and feasible model for predicting operative risk. *Br J Anaesth.* 2004;93:393-399.
12. Houghton PWJ, Jenkinson LR, Donaldson LA. Cholecystectomy in the elderly: a prospective study. *Br J Surg.* 1985;72:220-222.
13. Peters R, Kolderman S, Peters B, et al. Percutaneous cholecystostomy: single centre experience in 111 patients with an acute cholecystitis. *JBR-BTR.* 2014;97:197-201.
14. Winbladh A, Gullstrand P, Svanvik J, et al. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. *HPB (Oxford).* 2009;11:183-193.
15. Hatzidakis AA, Prassopoulos P, Petinarakis I, et al. Acute cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy vs conservative treatment. *Eur Radiol.* 2002;12:1778-1784.
16. Hatjidakis AA, Karampekios S, Prassopoulos P, et al. Maturation of the tract after percutaneous cholecystostomy with regard to the access route. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1998;21:36-40.
17. Tseng L-J, Tsai C-C, Mo L-R, et al. Palliative percutaneous transhepatic gallbladder drainage of gallbladder empyema before laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology.* 2000;47:932-936.
18. Zedek S. Percutaneous Cholecystostomy in the Management of Acute Cholecystitis. 2003;5:170-171.
19. Başaran Ö., Yavuzer N, Selçuk H, et al. Ultrasound-guided percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in critically ill patients: one center's experience. *Turk J Gastroenterol.* 2005;16:134-137.
20. Akyürek N, Salman B, Yüksel O, et al. Management of acute calculous cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy followed by early laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2005;15:315-320.
21. Melin MM, Sarr MG, Bender CE, et al. Percutaneous cholecystostomy: a valuable technique in high-risk patients with presumed acute cholecystitis. *Br J Surg.* 1995;82:1274-1277.

22. Werbel GB, Nahrwold DL, Joehl RJ, et al. Percutaneous cholecystostomy in the diagnosis and treatment of acute cholecystitis in the high-risk patient. *Arch Surg.* 1989;124:782-785.
23. Ito K, Fujita N, Noda Y, et al. Percutaneous cholecystostomy versus gallbladder aspiration for acute cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:193-196.
24. Granlund A, Karlson BM, Elvin A, et al. Ultrasound-guided percutaneous cholecystostomy in high-risk surgical patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2001;386:212-217.
25. Berber E, Engle KL, String A, et al. Selective use of tube cholecystostomy with interval laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Arch Surg.* 2000;135:341-346.
26. Akhan O, Akinci D, Ozmen MN. Percutaneous cholecystostomy. *Eur J Radiol.* 2002;43:229-236.
27. Kortram K, van Ramshorst B, Bollen TL, et al. Acute cholecystitis in high risk surgical patients: percutaneous cholecystostomy versus laparoscopic cholecystectomy (CHOCOLATE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012;13:7.
28. Wakabayashi G, Iwashita Y, Hibi T, et al. Tokyo Guidelines 2018: surgical management of acute cholecystitis: safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:73-86.
29. Strasberg SM. Acute Calculous Cholecystitis. *N Engl J Med.* 2008;359:325-325.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.72792

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):87-90

Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu Araştırılan Hastalarda Fizik Muayenenin Önemi

The Role of Physical Examination in Patients with Obstructive Sleep Apne Syndrome

Selçuk Mülazımoğlu, Hazan Başak, Nurlan İsayev, Süha Beton, Yücel Anadolu

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

Öz

Amaç: Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) araştırılan hastalarda, fizik muayene bulguları ve Epworth Uykululuk Skalası (EUS)'nun apne-hipopne indeksi (AHİ) ile korelasyonuna bakılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Horlama, tanıklı apne, gündüz uykululuk şikayeti ile başvuran, OUAS araştırılan ve nokturnal polisomnografi (PSG) yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların fizik muayene bulguları, EUS skorları, AHİ değerleri, minimum oksijen saturasyonları (minimum: SpO₂) kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan 120 hastanın %44,2'si (n=53) basit horlama, %18,3'si (n=22) hafif OUAS, %14,2'si (n=17) orta OUAS, %23,3'sü (n=28) ağır OUAS tanısı aldı. AHİ ile vücut kitle indeksi (VKİ) ve boyun çevresi arasındaki pozitif korelasyon kuruldu (Sırasıyla r=0,238, p=0,009; r=0,484, p<0,001). Ağır OUAS tanılı hastaların boyun çevreleri, basit horlama tanılı hastaların boyun çevrelerinden anlamlı yüksek bulundu (p=0,006). AHİ ile minimum SpO₂ arasında negatif korelasyon kuruldu (r=-0,666, p<0,001). EUS ile AHİ ve OUAS tanısı almaları arasında ilişki kurulamadı. AHİ ile Friedman evreleri ve damak pozisyonları arasında ilişki kurulamadı. VKİ 29,3 ve üzerindeyken hastanın OUAS tanısı alması için tahmini rölaf risk (odds ratio) 3,13 (1,4-6,67) bulundu.

Sonuç: OUAS riski taşıyan bireylerin belirlenmesinde, PSG için hasta seçiminde ve OUAS şiddetinin belirlenmesinde ayrıntılı fizik muayene büyük önem taşımaktadır. AHİ ile korelasyonu yüksek olan boyun çevresi ölçülmesi ve VKİ hesaplaması rutin fizik muayeneye dahil edilmelidir. EUS çalışma popülasyonunda AHİ ile uyumlu bulunmamasına rağmen hastaların semptomlarını fark etmeleri açısından önemini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif Uyku Apnesi, Fizik Muayene, Horlama, Uykululuk, Boyun/Patoloji, Vücut Kitle İndeksi

Abstract

Objectives: To correlate the physical examination findings, Epworth Sleepiness Scale (ESS) and apnea-hypopnea index (AHI) in patients investigated for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Materials and Methods: Patients who are investigated with a nocturnal polysomnography (PSG) for OSAS due to snoring, witnessed apnea, daytime sleepiness symptoms included in this study. Physical examination findings, ESS scores, AHI and minimum oxygen saturations (min: SpO₂) were noted.

Results: One-hundred-twenty patients were diagnosed; simple snoring (44.2%, n=53), mild OSAS (18.3%, n=22), moderate OSAS (14.2%, n=17) and severe OSAS (23.3%, n=28). We found a positive correlation between body mass index (BMI), neck circumference and AHI (r=0.238, p=0.009; r=0.484, p<0.001 respectively). Neck circumference of severe OSAS patients were significantly higher than simple snoring patients (p=0.006). There was a negative correlation between AHI and min SpO₂ (r=-0.666, p<0.001). There was no correlation between AHI, OSAS diagnosis and ESS. There was no correlation between Friedman stages, palate positions and AHI. When the BMI is over 29.3, odds ratio was 3.13 (1.4-6.67) for OSAS diagnosis.

Conclusion: Detailed physical examination is essential to patient selection for OSAS investigation and PSG as well as determining the severity of OSAS. BMI and neck circumference should be included in the routine physical examination since they are highly correlated with AHI. Although ESS was not correlated with AHI in our study population, it had helped patients realize their symptoms.

Key Words: Obstructive Sleep Apnea, Physical Examination, Snoring, Sleepiness, Neck/Pathology, Body Mass Index

Bu çalışma 5-9 Kasım 2014 tarihinde Antalya'da düzenlenen 36. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi'nde sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Selçuk Mülazımoğlu

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

Tel.: +90 536 339 49 70 E-posta: selcukmulazim@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3903-9776

Geliş Tarihi/Received: 18.12.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), tedavi edilmediğinde gündüz yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, sosyal problemlere ve trafik kazalarına yol açabilen bir rahatsızlıktır (1,2). Polisomnografi (PSG) OUAS'ın tespitinde altın standart tetkiktir. OUAS'dan şüphelenilen her hastaya cihaza ulaşımındaki güçlükler nedeniyle PSG yapmak mümkün olmamaktadır (3,4). Bu nedenle gerek PSG için hasta seçiminde gerekse OUAS riski taşıyan bireylerin belirlenmesinde ve OUAS şiddetinin belirlenmesinde semptomlarının şiddeti ve fizik muayene bulguları ile apne-hipopne indeksi (AHİ) korelasyonu araştırılmaktadır (4-7). Gündüz aşırı uykululuğu OUAS'ın gün içindeki en sık belirtisidir (1,2). Gün içindeki uykululuk halinin ölçümü için Epworth uykululuk skalası (EUS) hasta tarafından uygulanabilen, yaygın olarak kullanılan subjektif bir testtir (8). EUS'da hastaların sorulara verdiği yanıtlar sosyo-kültürel ve ekonomik durumlara bağlı olabilmektedir. Friedman ve ark.'nın (9) yumuşak damak konumu, tonsil büyüklüğü ve vücut kitle indeksi (VKİ) kullanarak oluşturdukları Friedman evrelemesi OUAS hastalarının muayenesi ve cerrahi tercihinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmanın amacı, OUAS araştırılan hastalarda VKİ, boyun çevresi, EUS skorları, Friedman damak pozisyonu ve Friedman evrelerinin AHİ ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Temmuz 2013 ile Temmuz 2014 tarihleri arasında kliniğimizde horlama, tanıklı apne, gündüz uykululuk şikayeti ile başvuran ve OUAS araştırılan 120 hasta dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalara detaylı kulak burun boğaz muayenesi, boy (cm) ve kilo (kg) ölçümleri yapıldı. Tüm hastaların detaylı anamnezi alındı, Türkçe olarak valide edilmiş EUS uygulandı, gündüz aşırı uykuluğu Kum ve ark. önerdiği şekilde EUS ≥ 8 olduğunda kaydedildi (8,10). Tüm hastalara nokturnal PSG yapıldı. Boyun çevresi krikoid kartilaj hizasından ölçüldü. Çalışmaya nörolojik ve ruhsal hastalığı olanlar, insomnia, hipersomnolans, narkolepsi hastaları, üst hava yolu patolojisi olan hastalar dahil edilmedi. Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (14-681-16).

Hastaların anamnez bilgileri, yaşları, cinsiyetleri, VKİ (kg/m²), boyun çevreleri (cm), Friedman damak pozisyonları, tonsil boyutları, EUS skorları, AHİ değerleri, minimum oksijen satürasyonları (min SpO₂) kaydedildi. Hastaların modifiye Friedman skorları, Friedman ve ark. (9) tariflediği şekilde VKİ, Friedman damak pozisyonları ve tonsil boyutları kullanılarak hesaplandı. Friedman damak pozisyonları için hastanın ağızını genişçe açması istendi, Mallampati skorlamasından farklı olarak dilini dışarı çıkarmadan istirahat konumundayken değerlendirme

ya yapıldı. Uvulanın tamamı ve tonsiller görünüyorsa grade I, uvula gözüküyor fakat tonsiller gözüküyorsa grade II, uvula gözüküyor fakat yumuşak damak gözüküyorsa grade III, sadece sert damak gözüküyorsa grade IV olarak skorlandı. Tonsil boyutu; tonsilin cerrahi olarak çıkarıldığı durumda 0, tonsillerin plikalar tarafından gizlendiği durumda 1, plikalara kadar genişlemişse 2, plikalardan dışarı çıkmış fakat orta hatta ulaşmazsa 3, orta hatta ulaşırsa 4 olarak skorlandı. VKİ kategorizasyonu normal kilo (VKİ <25), hafif kilolu (25 \leq VKİ <30), obez (VKİ \geq 30) olarak yapıldı.

PSG uyku teknisyeni gözetiminde PSG cihazı ile (SOMNOlab 2, Wienmann, Henstedt-Ulzburg, Almanya) yapıldı. Elektroensefalogram, submental ve bilateral anterior tibial elektromiyogram, elektrookulogram, nazal akım, torasik ve abdominal solunum eforu, pulse oksimetre ile O₂ satürasyonu ve vücut pozisyonu kaydedildi. PSG verileri Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi ilkelerine göre manuel olarak skorlandı (11). Apne hava akımının en az 10 saniye tamamen durması olarak tanımlandı. Hipopne hava akımında en az %50 azalmaya, 3% desatürasyon ve göğüs kafesi hareketlerinde azalma ve/veya arousal eşlik etmesi olarak tanımlandı. AHİ uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısı olarak hesaplandı. AHİ temel alınarak hastalar "basit horlama" (AHİ <5), "hafif OUAS" (5 \leq AHİ <15), "orta OUAS" (15 \leq AHİ <30), "ağır OUAS" (AHİ \geq 30) olarak dört gruba ayrıldı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için medyan (minimum-maksimum), nominal değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson ki-kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Uygulanan tüm istatistiksel analizler için SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows) paket programı kullanıldı ve p<0,05 olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil olma kriterini sağlayan 120 hastanın 97'si erkek 23'ü kadındı. Kadınların yaş ortalaması 49,6 (standart deviasyon 9,1), erkeklerin yaş ortalaması 46,2 (standart deviasyon 11,2) bulundu. Hastaların 53'ü (%44,2) basit horlama,

22'si (%18,3) hafif OUAS, 17'si (%14,2) orta OUAS, 28'i (%23,3) ağır OUAS tanısı aldı. Kadınlarda AHİ ortalaması 8,1 (standart deviasyon 13,1) erkeklerde 21,1'di (standart deviasyon 24,6). Erkeklerin AHİ değerleri kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Ağır OUAS tanılı hastalardaki erkek cinsiyet oranı kadınlara göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0,015$).

OUAS şiddetine göre VKİ, EUS, boyun çevresi ve minimum SpO₂ değerleri Tablo 1'de özetlendi. Ağır OUAS tanılı hastaların boyun çevreleri, basit horlama tanılı hastaların boyun çevrelerinden istatistiksel anlamlı olarak büyük bulundu ($p=0,006$). EUS ile AHİ ve OUAS evreleri arasında ilişki kurulamadı ($p>0,05$). Gündüz aşırı uyukluğu (EUS ≥ 8) ile OUAS tanısı (AHİ >5) arasında ilişki kurulamadı ($p>0,05$). OUAS evreleri arasında minimum SpO₂ değerleri farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Buna göre ağır OUAS hastalarının minimum SpO₂ değerleri, basit horlama, hafif OUAS ve orta OUAS tanılı hastalara göre anlamlı oranda düşük saptandı ($p<0,001$).

VKİ kategorize edildiğinde, normal kilodaki grup ile obez grup arasında AHİ değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). OUAS tanısı koymak (AHİ >5) için ROC analizi yapıldığında VKİ değeri 29,3 ve üzerindeki duyarlılık 0,597, seçicilik 0,679 bulundu ($p=0,02$). VKİ 29,3 ve üzerindeki hastanın OUAS tanısı alması için tahmini rölatif risk (odds ratio) 3,13 (1,4–6,67) olarak saptandı. VKİ 29,3 üzerindeki minimum SpO₂ anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$).

AHİ ile minimum SpO₂, VKİ, boyun çevresi, Friedman damak pozisyonları ve Friedman evreleri arasındaki ilişki Tablo 2'de özetlendi. AHİ ile minimum SpO₂, VKİ, boyun çevresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). VKİ ile minimum SpO₂ arasındaki ilişki incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı, buna göre $r=-0,371$ bulundu, iki değişken arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0,001$).

Tartışma

Bu yazıda OUAS araştırılan olgularda fizik muayene bulguları ile nokturnal PSG bulguları araştırılmıştır. PSG de OUAS tanısı konulmasında önemli bir parametre olan AHİ ile fizik muayenedeki boyun çevresi ve VKİ korelasyonu istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur. Buna göre boyun çevresi ve VKİ yüksek olan hastalarda AHİ anlamlı olarak yüksek çıkmaktadır.

OUAS toplumda sık rastlanan, komplikasyonları nedeniyle morbiditeye sebep olabilen bir durumdur. Tanısında altın standart tetkik PSG'dir. PSG'ye ulaşımın zor olması nedeniyle OUAS araştırılan hastalarda, PSG sonuçlarıyla korele olabilen fizik muayene parametreleri ve EUS önem taşımaktadır (3,4). Bu nedenle gerek PSG için hasta seçiminde, gerekse OUAS riski taşıyan bireylerin ve OUAS şiddetinin belirlenmesinde semptomlarının şiddeti ve fizik muayene bulguları ile AHİ korelasyonu araştırılmaya devam edilmektedir (4–7).

EUS'da hastaların sorulara verdiği yanıtlar sosyo-kültürel ve ekonomik durumlara bağlı olabilmekte ve EUS ile PSG bulguları uyumsuz olabilmektedir (12). Çalışmamızda ağır OUAS tanılı hastalarda saptanan yüksek EUS değerlerine rağmen, EUS ile AHİ arasında korelasyon bulunmadı. Çalışmamızda horlama şikayeti ile başvuran hastalarda EUS yapılmasıyla hastaların gündüz aşırı uyukluluk semptomlarını fark ettikleri gözlemlendi.

OUAS için erkek cinsiyetin risk faktörü olduğu bilinmektedir (3,4). Çalışmamızda da erkeklerin AHİ değerleri ve ağır OUAS tanılı hastalardaki erkek cinsiyet oranı anlamlı olarak yüksek bulundu. Obezite ve kalın boyun çevresi OUAS için risk faktörüdür (13). Çalışmamızda ağır OUAS tanılı hastaların boyun çevreleri, basit horlama tanılı hastaların boyun çevrelerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. AHİ ile VKİ ve boyun çevresi arasındaki pozitif yönde korelasyon bulundu. Ayrıca VKİ için

Tablo 2: Apne-hipopne indeksi ile minimum oksijen satürasyonu (minimum SpO₂), vücut kitle indeksi (VKİ), boyun çevresi, epworth uyukluluk skalası (EUS), Friedman damak pozisyonları ve Friedman Evreleri arasındaki ilişki (r_s : Spearman korelasyon katsayısı)

	AHİ ile korelasyon	
	r_s	p
Minimum SpO ₂	-0,666	<0,001
VKİ	0,238	0,009
Boyun çevresi	0,484	<0,001
EUS	0,128	0,164
Damak pozisyonu	0,096	0,229
Friedman evreleri	0,127	0,166

AHİ: Apne-hipopne indeksi, VKİ: Vücut kitle indeksi, EUS: Epworth uyukluluk skalası

Tablo 1: Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OUAS) evresine göre vücut kitle indeksi (VKİ), epworth Uyukluluk Skalası (EUS), Boyun çevresi (cm) ve minimum oksijen satürasyonu (minimum SpO₂) ortanca (minimum-maksimum) değerleri

OUAS şiddeti	n	VKİ	EUS	Boyun çevresi	Minimum SpO ₂
Basit horlama	53	27,5 (19,5–40)	5 (0–12)	39 (31–44)	84 (73–91)
Hafif OUAS	22	30 (21–33,9)	3 (0–10)	41 (32–44)	82,5 (69–89)
Orta OUAS	17	29,3 (23,9–37,4)	2 (0–11)	41 (33–44)	81 (50–86)
Ağır OUAS	28	30,4 (24,6–44,9)	6 (0–16)	42 (39–52)	69 (42–81)

OUAS: Obstrüktif Uyku Apnesi sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi, EUS: Epworth uyukluluk skalası

eşik noktası 29,3 olarak bulundu. VKİ 29,3 üzerindeki hastalarda minimum SpO₂ anlamlı olarak düştüğü ve OUAS tanısı alma oranının anlamlı olarak arttığı görüldü. Boyun çevresi ölçülmesi ve VKİ hesaplaması AHİ ile korelasyonu yüksek olan ve basit uygulanabilen fizik muayene yöntemleridir.

Modifiye Friedman skoru VKİ, Friedman damak pozisyonları ve tonsil boyutları kullanılarak hesaplanan OUAS hastalarının muayenesi ve cerrahi seçiminde kullanılmaktadır (9). Çalışmamızda Friedman skoru ve Friedman damak pozisyonu ile AHİ arasında ilişki bulunmadı. Müller manevrası hastanın eforuna ve manevrayı yapan kişinin subjektif değerlendirmesine bağlıdır (4). Çalışmada tüm hastalar Müller manevrası ile değerlendirilmesine karşın veriler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmadaki veriler kliniğimizde oluşturulan veri tabanından ve uyku hastaları için oluşturulan dosyalardan retrospektif olarak elde edildi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmada korelasyon kurulamayan parametreler hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Bu nedenle büyük hasta popülasyonu ve düzenli veri tutularak yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Sonuç olarak OUAS riski taşıyan bireylerin belirlenmesinde, PSG için hasta seçiminde ve OUAS şiddetinin belirlenmesinde ayrıntılı fizik muayene büyük önem taşımaktadır. AHİ ile korelasyonu yüksek olan boyun çevresi ölçülmesi ve VKİ hesaplaması rutin fizik muayeneye dahil edilmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (14-681-16).

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.B., S.B., Dizayn: S.M., Y.A., Veri Toplama veya İşleme: N.İ., H.B., Analiz veya Yorumlama: S.M., Y.A., Literatür Arama: H.B., N.İ., Yazan: S.M, S.B.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Herhangi bir finansal destek bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Engleman H, Douglas N. Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59:618-622.
2. Hobson DE, Lang AE, Martin WR ve ark. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA*. 2002;287:455-463.
3. Selçuk ÖT, Saylam G, Firat H ve ark. Apne-Hipopne İndeksinin Fizik Muayene ve Epworth Uyukuluk Skalası Skorları ile İlişkisi. *KBB-Forum.net*. 2011;10.
4. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M ve ark. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1999;109:1901-1907.
5. Nuckton TJ, Glidden DV, Browner WS, ve ark. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2006;29:903-908.
6. Schellenberg JB, Maislin G, Schwab RJ. Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea. The importance of oropharyngeal structures. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:740-748.
7. Dahlqvist J, Dahlqvist A, Dahlqvist J ve ark. Physical findings in the upper airways related to obstructive sleep apnea in men and women. *Acta Otolaryngol*. 2007;127:623-630.
8. Izci B, Ardic S, Firat H ve ark. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 2008;12:161-168.
9. Friedman M, Ibrahim H, Joseph NJ. Staging of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a guide to appropriate treatment. *Laryngoscope*. 2004;114:454-459.
10. Kum RO, Özcan M, Yurtsever Kum N, ve ark. A new suggestion for the Epworth Sleepiness Scale in obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:247-252.
11. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ ve ark. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:597-619.
12. Ozcan KM, Ozdaş T, Ozdoğan F ve ark. [Inconsistency of the Epworth sleepiness scale results with the polysomnography findings in patients with sleep-disordered breathing]. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*. 2012;22:195-199.
13. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1992;47:101-105.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.09797

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):91-96

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniğinde Akut Dispne ile Yatan Hastaların Klinik Özellikleri, Tanı, Tedavi Yaklaşımları

Clinical Characteristics, Diagnosis, Treatment Approaches of Patients with Acute Dyspnea in ENT Clinic

© Hatice Seçil Akyıldız, © Zahide Çiler Büyükalay, © Gürsel Dursun

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

Öz

Amaç: Kulak burun boğaz hastalıkları kliniğine, üst hava yolu problemine bağlı akut dispne ile yatırılarak tedavisi yapılan hastaların klinik özellikleri, tetkik ve tedavi yaklaşımlarımızı araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kulak burun boğaz hastalıkları kliniğinde, 2011-2017 yılları arasında akut dispne tanısı nedeniyle yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 66 (%1,82) hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Akut dispne ile kulak burun boğaz hastalıkları kliniğinde takip edilen hastaların çoğunluğunu, gelişen cerrahi teknikler ve nöromonitorizasyona rağmen halen tiroid cerrahisine bağlı vokal fold paralizisi (VFP) oluşturmaktadır. Ardından enfeksiyöz ve kitlesel nedenler yer almaktadır. 2 hasta (%3,1) medikal tedavi ve gözlem ile takip edildi ve 64 hasta (%96,9) cerrahi yöntemle tedavi edildi. Hastaların %11 kadarına tanısız ve tedavi amaçlı direkt laringoskopi ve/veya bronkoskopi ile trakeotomi yapıldı. VFP ile takip edilen hastaların 7'si (%22,5) trakeotomi, 24'ü (%77,5) karbondioksit (CO₂) lazer ile posterior kordotomi, 1'i (%3,2) posterior kordotomi + trakeotomi ile tedavi edildi.

Sonuç: Akut dispne ile başvuran hastalara tanı ve tedavi yaklaşımında, hastanın klinik durum takibi önemlidir. Bu bulgular ışığında yapılan minimal invaziv yöntemlerle tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Acil, Akut Dispne, Trakeotomi, Üst Hava Yolu Obstrüksiyonları, Vokal Fold Paralizisi

Abstract

Objectives: In this study, we investigated the clinical features, examination and treatment approaches of patients with acute dyspnea who were hospitalized and treated at otorhinolaryngology department.

Materials and Methods: The data of 66 (1.82%) patients with acute dyspnea were retrospectively studied between 2011 and 2017 at otorhinolaryngology department.

Results: Vocal fold paralysis due to thyroid surgery is still the leading cause for majority of acute dyspnea patients presenting to otolaryngology despite improved surgical techniques and neuromonitorisation. Infections and masses are other causes. Two patients (3.1%) were treated with medical treatment and observation and 64 patients (96.9%) were treated surgically. 11% of patients were treated with tracheotomy and direct laryngoscopy and/or bronchoscopy for diagnostic and therapeutic purposes. Seven patients (22.5%) were treated with tracheotomy, 24 patients (77.5%) were treated with posterior cordotomy and 1 patient (3.2%) was treated with posterior cordotomy and tracheotomy.

Conclusions: It is important to follow the clinical situation in the diagnosis and treatment approach of the patients with acute dyspnea. These findings assess the options of treatment with least invasive methods of remission.

Key Words: Acute Dyspnea, Emergency, Tracheotomy, Upper Airway Obstruction, Vocal Fold Paralysis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hatice Seçil Akyıldız

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

Tel.: +90 536 927 39 68 E-posta: drsecilakyildiz@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9674-8608

Geliş Tarihi/Received: 02.12.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 27.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Dispne, kişinin solunumunu zorlukla yürüttüğü ve solunumunu yürütmede güçlü çaktığının bilincinde olması olarak tanımlanır (1). Hem üst hem alt solunum yollarını ilgilendiren hastalıkların subjektif semptomudur. Her yaşta görülebilen, sık ve acil başvuru nedenidir. Benign, sınırlanabilen nedenle olabileceği gibi ileri dönemde morbidite ve mortalite arttırıcı bir durumun da göstergesi olabilir. Hava yolu obstrüksiyonu dışında, metabolik, enfeksiyöz, travma, hematolojik, nöromusküler, kardiyak ve pulmoner hastalıklar gibi birçok potansiyel nedenlerden dolayı multidisipliner yaklaşım gerektirir (1,2).

Acil servislerde tüm başvuruların %10'unu akut dispne hastaları oluşturmakta ve hastane yatışlarının da %15-20'sini bu olgular içermektedir (2). Fakat üst hava yolu obstrüksiyonuna bağlı akut dispne ile başvuran hastaların sıklığı ve nedenlerine yönelik yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca bu hastalara tanısal yaklaşım ve tedavi yöntemleri ile ilgili kulak burun boğaz (KBB) hekimlerine yönelik geliştirilmiş algoritmalar da bulunmamaktadır.

KBB hekimleri, akut dispne ile başvuran hastaların tetkik, tanı ve tedavisi hakkında, bilgi ve beceriye sahip olmalıdır. Akut dispne ile başvuran hastada doğru ve hızlı tanı koyma aşamasında hangi sırada gidilmesi gerektiği, hangi hasta grubunda neye öncelik vermesi gerektiği, hastalık gidişatına göre tedavi yönetimi konusunda KBB hekimleri yeterli bilgiye sahip olmalıdır. Ayrıca oksijenizasyonu yeterli olmayan ve hava yolunu koruyamayacak hastalarda entübasyonun mümkün olmadığı veya başarısız olduğu durumlarda trakeotomi konusunda yeterli beceriye sahip olmalıdır. Bundan dolayı KBB hekimlerinin eğitimlerinde hava yolu yönetimi çok büyük önem gerektirmektedir.

Bu çalışmada, KBB hastalıkları kliniğine, üst hava yolu problemlerine bağlı akut dispne ile başvuran ve yatırılarak tedavisi yapılan hastaların klinik özellikleri, etiyolojik nedenlerini tespit etmek, tetkik ve tedavi yaklaşımımızı inceleyip, klinik algoritmamızı oluşturmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

KBB Hastalıkları polikliniğine, 2011-2017 yılları arasında nefes darlığı şikayeti ile başvuran 3627 hastadan akut dispne tanısı nedeniyle yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 66 (%1,82) hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmada yer alan hastalardan bilgilerin paylaşımı için onam alındı. Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 16.04.2018 tarihinde 07-435-18 belge numarası ile onaylandı.

Hastalar, risk faktörleri (ileri yaş, ek hastalık varlığı), hava yolu endoskopik bulguları, fizik muayene sonuçları (bilinç durumu,

solunum sayısı, kan basıncı, ateş) ve laboratuvar sonuçları (arteriyel kan gazı, serum lökosit sayısı) değerlendirilerek, KBB servisine yatırılarak tedavi edildi. Hastaların tanısal amaçlı yapılan radyolojik incelemeleri tarandı. Hastaların demografik özellikleri ile birlikte uygulanan tanı ve tedavi yöntemleri araştırıldı. Hastaların yatış saatinden sonraki ilk 6 saat içinde uygulanan cerrahi yöntemler, acil müdahale olarak kabul edildi. Hastaların demografik özellikleri, uygulanan tanı ve tedavi yöntemleri, prognozları değerlendirilerek klinik tanı ve tedavi algoritmaları oluşturuldu.

Veri analizi için SPSS Windows 11.5 programı (SPSS; IBM Corporation, New York, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama \pm standart sapma olarak, normalde dağıtılmamış değişkenler için medyan (minimum-maksimum), nominal değişkenler için olgu sayısı ve yüzde olarak gösterildi.

Bulgular

Kliniğimize 2011-2017 yılları arasında nefes darlığı şikayeti ile başvuran 3627 hastanın dosyaları incelendi ve akut dispne tanısı nedeniyle yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 66 (%1,82) hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların, 37'si kadın (%56,1), 29'u erkek (%43,9) olup; yaş ortalaması 54,9 (2-89 yaş) idi. Beş hasta (%7,6) 18 yaş altında iken, 61 hasta (%92,4) 18 yaşın üstündeydi.

Hastaların akut dispne etiyolojilerine bakıldığında; 31'inde (%46,9) vokal fold paralizisi (VFP), 35'inde (%53,1) diğer KBB hastalıklarına ait patoloji saptandı. VFP, dispne ile başvuran tüm hastaların %0,85'ni, yatırılarak tedavi gerektiren hastaların ise %46,9'unu oluşturduğu görüldü. On sekiz yaş altındaki 5 hastanın etiyolojik nedenlerine bakıldığında; 3 hastada (%4,5) laringeal veb, 1 hastada (%3,2) subglottik stenoz, 1 hastada (%3,2) glottik stenoz olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların etiyolojileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

VFP etiyolojisine bakıldığında, en sık neden tiroidektomi sonrası gelişen paralizisi (%87,2) olduğu saptandı. Diğer VFP nedenleri ise, 1 hastada (%3,2) servikal vagal schwannom, 1 hastada (%3,2) tarım ilacı zehirlenmesi sonrası entübasyona ikincil, 1 hastada (%3,2) trafik kazası sonrası travmaya ikincil ve 1 hastada (%3,2) idiyopatik olduğu görüldü.

Akut dispne ile başvuruların ikinci en sık nedeni larinks kanseri ve henüz tanı almamış supraglottik ve subglottik kitleler olarak tespit edildi. Bu grupta yer alan 13 hasta (%19,6) akut dispne ile kliniğimize başvurmuş olup, tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Larinks karsinomu olan 7 hastanın (%10,6), 4'ü glottik (%6,1), 2'si supraglottik (%3,05) ve 1'i subglottik (%1,85) idi. Cerrahi müdahale olarak, 4 hastada (%6,1) total larenjektomi, 3 hastada (%4,5) direkt laringoskopi + trakeotomi uygulandığı görüldü. Supraglottik kitlesi olan ve tanısı tarafımızca konulan 3 hastadan (%4,5), birisine endolaringeal lazer cerrahisi uygulandı

ve lezyonun histopatolojik incelemesi, nörofibromatozis ile uyumlu olarak raporlandı. İki hastada direkt laringoskopi + trakeotomi yapıldı ve biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesi, bir hastada yassı hücreli karsinoma, diğer hastada ise liposarkom olarak değerlendirildi. Bu hastalar kemoradyoterapi tedavisi için ilgili kliniklere yönlendirildi. Subglottik kitlesi olan ve tanısı tarafımızca konulan 3 hastaya (%4,5) cerrahi müdahale olarak 1 hastada direkt laringoskopi, 1 hastada direkt laringoskopi + trakeotomi ve 1 hastada endolaringeal lazer cerrahisi yapıldığı görüldü. Hastaların alınan biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesinde, bir hastanın papiller tiroit karsinomu metastazi ile uyumlu, bir hastanın enflamasyon ve bir hastanın da yassı hücreli karsinoma olarak değerlendirildi. Larinks karsinomu tanısı konulan hasta, kemoradyoterapi tedavisi için ilgili kliniklere yönlendirildi.

Tüm hastaların, acil üst hava yolu değerlendirmesi amacıyla endoskopik muayene, vital bulgu değerlendirmesi, arteriyel kan gazı analizi ve akciğer grafisi ile değerlendirildiği tespit edildi. Hastaların 29'unda bu değerlendirmelerin yanı sıra etiyolojik araştırma amaçlı, ek radyolojik inceleme yapıldığı saptandı. Hastaların 29'unda (%43,9) boyun bilgisayarlı tomografisi (BT) ve 3'ünde (%4,5) malignite saptanması üzerine invazyonun değerlendirilmesi için boyun manyetik rezonans (MR) incelemesi görüldü. Yapılan boyun BT incelemelerinde, 19 hastada (%65,5) laringeal yapılarda kitle, 3 hastada (%10,3) VFP bağlı asimetri, 2 hastada (%6,9) apse ile uyumlu lezyon, 2 hastada (%6,9) subglottik bölgede stenoz, 1 hastada (%3,5) laringesel ile uyumlu lezyon saptanırken; 1 hastada (%3,5) herhangi bir patoloji saptanmadı. Üç hastada (%4,5) yapılmış boyun MR incelemelerinde, laringeal yapılarda kitle ile uyumlu lezyonlar olarak değerlendirildi.

Tablo 1: Akut dispne nedeniyle yatırılarak takip edilen hastaların etiyolojileri

Etiyoloji	Kadın (sayı/%)	Erkek (sayı/%)	Toplam (sayı/%)
Vokal fold paralizisi	23/34,8	8/12,1	31/46,9
Larinks karsinomu	0/0	7/10,6	7/10,6
Glottik stenoz	1/1,5	4/6,1	5/7,6
Laringeal web	4/6,1	1/1,5	5/7,6
Subglottik stenoz	2/3,05	2/3,05	4/6,1
Subglottik kitle	1/1,5	2/3,05	3/4,5
Supraglottik kitle	1/1,5	2/3,05	3/4,5
KOAH* sekonder	3/4,5	0	3/4,5
Trakaeal stenoz	0	2/3,05	2/3,1
Laringesel	1/1,5	0	1/1,5
Retrofaringeal abse	1/1,5	0	1/1,5
Parafaringeal abse	0	1/1,5	1/1,5
Toplam	37/56,1	29/43,9	66/100

*Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Hastaların 64'üne (%96,9) cerrahi tedavi uygulandığı, 2'sinin (%3,1) medikal tedavi aldığı saptandı. Acil cerrahi müdahale yapılan 14 (%21,2) hastanın; 6'sına trakeotomi, 6'sına karbondioksit (CO₂) lazer ile posterior kordotomi, 1'ine posterior kordotomi ve trakeotomi, 1'ine direkt laringoskopi ve bronkoskopi yapıldığı saptandı. Hastaların hiçbirisinde kardiyopulmoner resüsitasyon ve yoğun bakım ihtiyacı olmadığı görüldü.

Tüm hastaların 17'sine (%25,8) trakeotomi ve bunun da 7'si (%10,6) acil olarak yapıldığı ve bunun dışında elektif cerrahi tedavi olarak, direkt laringoskopi, endolaringeal lazer cerrahisi (veb/sineşi/stenoz açılması), bronkoskopi, posterior kordotomi, stomoplasti (total larenjektomili hastada), total larenjektomi operasyonları uygulandığı görüldü (Tablo 2). Direkt laringoskopi ve bronkoskopi uygulanan 4 hastada (%6,3); 1'inde subglottik bölgede stenoz saptanarak balon ve buji dilatasyon uygulandığı, 3 hastada ise; opere larinks karsinomu olduğu ancak; nüks ile uyumlu lezyon olmadığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı olarak dispne meydana geldiği için ilgili kliniğe konsülte edildi. Direkt laringoskopi + bronkoskopi + trakeotomi uygulanan 2 hastada (%3,1); 1'inde opere larinks karsinomu ve akciğerde malign kitle olduğu ve 1'inde de trakeal bölgede stenoz saptanması üzerine ilgili kliniklere yönlendirildi. Sadece direkt laringoskopi yapılan 3 (%4,6) hastanın opere larinks karsinomu hikayesi olan 2'sinde glottik bölgede sineşi izlenerek eksize edildi ve 1'inde de ileri evre glottik larinks karsinomu olduğu saptanarak sonrasında total larenjektomi uygulandı.

VFP olan 31 hastaya tedavi olarak, 6'sına acil olmak üzere 7'sine trakeotomi (%22,5), 24'üne sadece posterior kordotomi (%77,5) ve 1'ine elektif trakeotomi ve posterior kordotomi (%3,2) operasyonları uygulandığı saptandı (Tablo 3).

Tablo 2: Akut dispne hastalarına uygulanan cerrahi tedaviler

Cerrahi tedavi	Sayı/%
Trakeotomi	17/26,5
Acil	7/0,9
Elektif	10/15,6
+Posterior kordotomi	1/1,5
+Direkt laringoskopi	5/7,9
+Endolaringeal lazer cerrahisi	2/3,1
+Direkt laringoskopi +bronkoskopi	2/3,1
Diagnostik ve/veya tedavi amaçlı diğer yaklaşımlar	47/73,5
Posterior kordotomi	24/37,5
Direkt laringoskopi	3/4,6
Endolaringeal lazer cerrahisi	12/18,7
Direkt laringoskopi + bronkoskopi	4/6,3
Salvage total larenjektomi	2/3,2
Stomoplasti	1/1,5
Trakeal dilatasyon	1/1,5
Toplam	64/100

Tablo 3: Vokal fold paralizi olan hastalara uygulanan cerrahi tedaviler

Cerrahi yöntem	Sayı/%
Trakeotomi	7/22,5
Acil	6/19,3
Elektif (+ Posterior kordotomi)	1/3,2
Posterior kordotomi	24/77,5
Toplam	31/100

Pediyatrik hasta grubunda, larinks stenozu olan 1 hastada (%1,5) trakeotomi + laringeal keel yerleştirilmesi; laringeal veb olan 3 hastaya (%4,5) CO₂ lazer ile laringeal veb açılması ve subglottik stenozu olan 1 hastada (%1,5) lazer ile stenoz açılması, cerrahi işlemleri uygulandığı görüldü.

Retrofaringeal ve parafaringeal abse nedeni ile takip edilen hastalara enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ile birlikte intravenöz antibiyoterapi başlandı. Hastaların günlük hava yolu takibi fleksible nazofaringolarinoskop ile yapılarak, üst hava yolu obstrüksiyon dereceleri değerlendirildi. Hastalar enfeksiyonlarının klinik muayene ve laboratuvar değerleri ile gerilediği gözlemlenmesi üzerine taburcu edildi.

Tartışma

Akut dispne, hem acil servislerde hem de KBB kliniklerinde hızlı tanısal işlemlerden geçmesi gereken, morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir semptomdur. KBB pratiğinde akut dispne ile başvurular sık görülmekle birlikte; bu hastalarda dispne etiolojisine ve hastanın klinik durumuna göre farklı yaklaşımlar gerekebilmektedir.

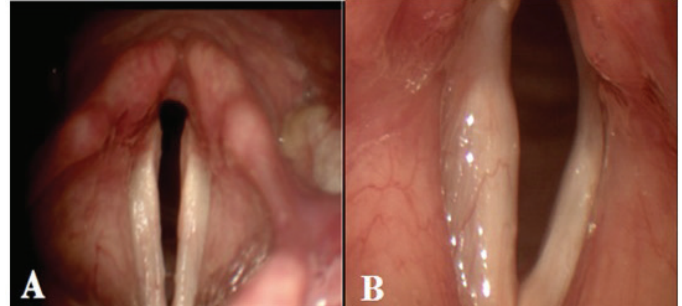
KBB polikliniğine 2011-2017 yılları arasında nefes darlığı ile 3627 hasta başvurdu. Bu hastaların birçoğunun etiyojileri diğer sistemlere ait hastalıklar olduğu ya da yatış gerektirmeyen, ayaktan tetkik ve tedavinin yeterli olduğu görüldü. Ama bu hastaların bir kısmı yatış gerektirmekte ve ileri tetkik, tedavi ihtiyacı olmaktadır. Çalışmamızda bu oran, %1,82 olarak saptandı.

Çalışmamızda KBB kliniğine yatırılarak medikal tedavi veya cerrahi müdahaleyi gerektiren akut dispnenin en sık nedeni VFP (%46,9) olduğu saptandı. VFP'ler, dispne ile başvuran tüm hastaların %0,85'ini oluşturmaktadır. VFP'nin en sık nedeni, gelişen cerrahi teknikler ve nöromonitörizasyona rağmen halen tiroid cerrahisidir (3,4). Çalışmamızda, VFP'ne bağlı akut dispne ile başvuran hastaların en sık etiyojisini, tiroid cerrahisi sonrası gelişen paralizi (%87,2) idi. Tiroidektomi, sık uygulanan ve mortalitesi oldukça düşük ameliyatlardan biridir. Fakat ciddi morbiditelere neden olabilen komplikasyonlar gözlenebilmektedir. Komplikasyonlarından biri de rekürren laringeal sinir (RLS) hasarlanmasıdır. Jatzko ve ark. (4) yapmış olduğu bir çalışmada, primer postoperatif VFP oranı %3,6,

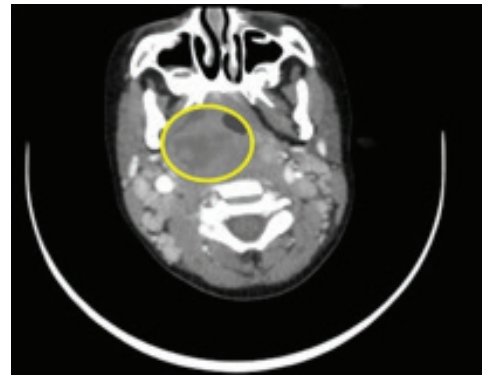
kalıcı paralizinin %0,5 ve RLS'de iyileşme oranının %86 olarak görüldüğü bildirilmiştir. (4) Çok merkezli çalışmalar, rekürren laringeal sinir hasarlanmasının tiroid cerrahisinden sonra hastaların %3-5'inde ortaya çıktığını ve bunların %1-2'sinin kalıcı olduğunu ortaya koymuştur (5-7). Uzun süredir VFP ile takip edilen hastalar enfeksiyon, enflamasyon, kardiyak ve pulmoner hastalıkların araya girmesiyle solunum sıkıntılarında artış ile başvurumaktadırlar. VFP ile takip edilen hastalara, bu konu hakkında mutlaka bilgi verilmelidir.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki VFP hastalarının %19,3'üne acil müdahale olarak trakeotomi açıldığı saptandı. VFP hastalarının %77,5'ine ise trakeotomi gerekmeden CO₂ lazer ile posterior kordotomi yapıldı. Dursun ve Gökcan'ın yaptıkları çalışmada (8) tiroidektomi sonrası bilateral abduktör VFP gelişen 22 hastaya posterior transvers CO₂ lazer kordotomi uygulanmış olup; hiçbir hastada perioperatif ve postoperatif süreçte trakeotomi açılma gerekliliği olmamıştır. Posterior kordotomi, trakeotomiye bağlı oluşabilecek olumsuz etkilerin gözlenmediği, etkili bir cerrahi yöntemdir (Şekil 1).

Derin boyun enfeksiyonları da üst hava yolu obstrüksiyonu yaparak akut dispne kliniğine yol açabilir. Çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası özellikle genel durum bozukluğu, medikal tedaviye yanıt alınmadığında veya klinik tabloda



Şekil 1 A, B: Bilateral abduktör vokal fold paralizi nedeniyle CO₂ lazer ile posterior kordotomi yapılan hastanın preoperatif A) ve postoperatif 3. ay B) videolarinoskopi görüntüsü



Şekil 2: Hava yolu obstrüksiyonuna neden olan sağ parafaringeal abse ile uyumlu lezyonun (sarı daire ile işaretli) bilgisayarlı tomografi incelemesi

progresyon görüldüğü zaman şüphelenilmelidir. Çocuklarda zayıf kooperasyondan dolayı muayene etmekte zorluklarla karşılaşılabilir ancak; bu hastalarda enfeksiyon odağını ve komplikasyonları saptamak açısından anamnez ve fizik muayene çok önemlidir. Hastaların hava yolu değerlendirmesinde mutlaka endoskopik muayene takibi yapılmalı ve dental muayene de dahil baş boyun muayenesi eksiksiz olarak yapılmalıdır (9). Yapılacak laboratuvar tetkiklerinin yanında, hastalık yayılımı ve komplikasyonları açısından radyolojik inceleme gerekebilmektedir. Tüm derin boyun enfeksiyonlarında hava yolunun korunması önemlidir. Günümüzde bu hastalara yaklaşım daha çok medikal tedaviye doğru yaklaşmıştır. Uygun ampirik intravenöz antibiyoterapi, yakın vital bulgu ve hava yolu takibi ile bu hastalar acil cerrahi müdahale gerekmeden takip edilebilmektedir. Ancak medikal tedaviye rağmen belirti ve bulgularda yanıt alınamayan ve klinik takibinde hava yolu obstrüksiyonu olan hastalara cerrahi yaklaşım için hazırlıklı olunmalıdır (10). Bu hastalarda dikkat edilecek bir konu da acil müdahale gerektiğinde olası entübasyon zorluğu nedeniyle anestezi ekibiyle iletişim içinde olunması gerektiğidir. Çalışmamızda yer alan akut dispneye yol açan derin boyun enfeksiyonu nedeni ile takip edilen iki yetişkin hastanın tanısı bilgisayarlı tomografi ile konulmuş olup; takipleri intravenöz antibiyoterapi ve endoskopik muayene ile yapıldığı saptandı (Şekil 2).

Yenidoğan döneminde başlayan stridorun en yaygın nedeni laringomalazidir. Diğer nedenler arasında VFP'si, enfeksiyöz nedenler, kariniyofasiyal anomalileri konjenital larinks hastalıkları yer almaktadır. Daha büyük çocuklarda enfeksiyöz nedenler (bakteriyel trakeit, akut spazmodik krup, akut epiglottit) daha sık görülmektedir. Bunun dışında, laringeal papillomatozis, yabancı cisim aspirasyonu, anjionörotik ödem, termal, kimyasal ve fiziksel travma da nedenler arasında görülmektedir (9). Krup sendromları, çocuklarda en sık akut üst solunum obstrüksiyonuna yol açan, genellikle viral nedenli bir hastalıktır ve hava yolu kontrolünü sağlamak, tedavinin birinci basamağıdır (11). Larinksin konjenital anomalileri ise nadir görülen ancak görüldüğü zaman ciddi problemlere yol açabilecek bir sorundur. Ses bozuklukları, aspirasyon, beslenme bozuklukları ve en önemlisi solunum sıkıntısına yol açabilirler (9). Kliniğimizde akut dispne nedeni ile tetkik ve tedavi edilen 5 pediyatrik hastada, 3'ünde (%4,5) laringeal veb, 1'inde (%1,5) subglottik stenoz ve 1'inde (%1,5) larinks stenozu olduğu saptandı ve hastalara cerrahi tedavi uygulandı (Şekil 3).

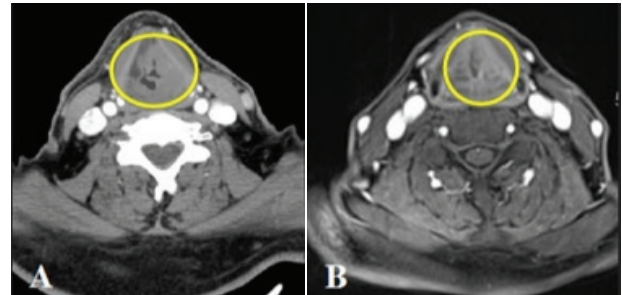
Laringeal kitleler hava pasajını daralttığı zaman, dispne semptomuna yol açabilir. Tanısı konulmamış veya tedavisi ihmal edilmiş hastalar solunum güçlüğü ile başvurabilir. Hipoksiye bağlı komplikasyonları önlemek amaçlı, hava yolu kontrolü hızlı bir şekilde yapılmalıdır. Hastaların vital bulguları stabil olduğunda, radyolojik tetkik ve tanı amaçlı işlemler yapılarak

tedavi şekline karar verilmelidir. Bu grupta yer alan 13 hasta (%19,6) akut dispne ile kliniğimize başvurmuş olup, tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Tanısı tarafımızca konulan 6 hastanın, 3'ünde (%4,5) supraglottik, 3'ünde (%4,5) subglottik kitle saptandı. Altı hastaya (%9,1) direkt laringoskopi + trakeotomi, 4 hastaya (%6,1) total larenjektomi, 2 hastaya (%3) endolaringeal lazer cerrahisi, 1 hastaya (%1,5) direkt laringoskopi cerrahi işlemlerinin uygulandığı görüldü (Şekil 4).

Kliniğimizde akut dispne ile başvuran hasta için geliştirdiğimiz tanı ve tedavi yaklaşımı algoritması bulunmaktadır. Hastalar risk faktörlerine (ileri yaş, ek hastalık varlığı), fizik muayene sonuçlarına (ateş, solunum sayısı, kan basıncı, bilinç durumu) ve laboratuvar sonuçlarına (lökositoz, arteriyel kan gazı) göre KBB servisine yatışına karar verilerek, tetkik ve tedavi edilmektedir. Dispnenin neden ve ciddiyetini belirlemede uygulanacak yaklaşım yöntemleri, hastanın durumunun stabil olup olmadığına göre seçilerek belirlenmektedir. Vital bulguları (kan basıncı, nabız, O₂ satürasyonu) stabil olmayan hastalarda, öncelikli hedef hava yolu güvenliğini sağlamak olduğu için oksijenizasyon ile ventilasyonun yeterli olup olmadığına ve hava yolunu ileri dönemde koruyup koruyamayacağına göre entübasyon ve trakeotomi ihtiyacına karar verilmelidir (Şekil 5). Fizik muayenesinde takipne, wheezing, stridor, aksesuar solunum kaslarını kullanan, glaskow koma skalasının <8 olan, oksijen tedavisine rağmen O₂ satürasyonu %90 üzerinde olmayan hastalarda, hava yolunu korumak en temel yaklaşım olmalıdır. Beklenen klinik gidişata göre hastanın entübasyon veya



Şekil 3: Laringeal vebli olan pediyatrik hastanın videolarinoskopik görüntüsü



Şekil 4 A, B: Hava yolu obstrüksiyonuna neden olan glottik bölgedeki kitle ile uyumlu lezyonun (sarı daire ile işaretli) bilgisayarlı tomografi A) ve manyetik rezonans B) incelemesi

trakeotomi ihtiyacına karar verilmelidir. Vital bulguları stabil olan ve hava yolu güvenliği sağlanan hastalarda, endoskopik muayene, arteriyel kan gazı analizi, O₂ satürasyon takibi, akciğer grafisi ve diğer görüntüleme yöntemleri yapılabilir. Hastaların baş boyun muayenesi ve hava yolu endoskopik muayeneleri ile belirlenen ön tanıları doğrulamak, yapılması ön görülen girişimi planlamak amaçlı ileri radyolojik incelemelere başvurulabilir. Bu esnada vital bulgu takibi, oksijen desteği, hava yolu takibi ve hava yolunda enfilasyon bulguları olan hastalarda intravenöz kortikosteroid uygulaması yapılmalı ve vital bulgu stabilitesinin bozulma durumunda entübasyon veya trakeotomi ihtiyacı olup olmadığını karar verilmelidir (Şekil 6).

Sonuç

Sonuç olarak; akut dispne ile başvuran hastalarda üst hava yolu hastalıklarının sık görülebilecek nedenler arasında olduğu akıld tutulmalı, hastalar buna göre muayene ve tetkik edilmelidir. KBB hekimleri, hava yolu güvenliği açısından yeterli bilgi ve beceriye sahip olmalıdır. Uygun klinik değerlendirmede,

takip ve tedavilerde mortalitesi yüksek olabilen bir semptom olan dispne hastalarını en kısa sürede, en az invaziv yaklaşımlar uygulanmalıdır. Bu nedenle, klinik şartlarına uygun şekilde algoritmalar geliştirilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 16.04.2018 tarihinde 07-435-18 belge numarası ile onaylandı.

Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif çalışma özelliğinde olup, hastaların dosya taraması onayı alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.S.A., Z.Ç.B., G.D., Konsept: H.S.A., Z.Ç.B., G.D., Dizayn: H.S.A., Z.Ç.B., G.D., Veri Toplama veya İşleme: H.S.A., Z.Ç.B., Analiz veya Yorumlama: H.S.A., Z.Ç.B., G.D., Literatür Arama: H.S.A., Z.Ç.B., Yazan: H.S.A., Z.Ç.B., G.D.

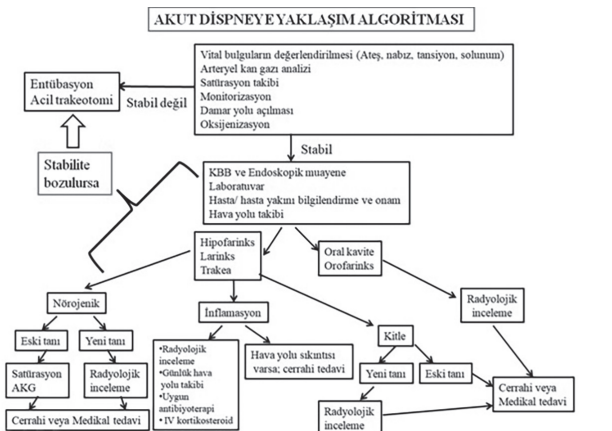
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almamıştır.

Kaynaklar

- Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. N Engl J Med. 1995;333:1547-1553.
- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:321-340.
- Lo CY, Kwok KF, Yuen PW. A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy. Arch Surg. 2000;135:204-207.
- Jatzko GR, Lisborg PH, Müller MG, Wette VM. Recurrent nerve palsy after thyroid operations--principal nerve identification and a literature review. Surgery. 1994;115:139-144.
- Godballe C, Madsen AR, Sørensen CH, et al. Risk factors for recurrent nerve palsy after thyroid surgery: a national study of patients treated at Danish departments of ENT Head and Neck Surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271:2267-2276.
- Bergenzel A, Salem AF, Jacobsson H, et al. Risk of recurrent laryngeal nerve palsy in patients undergoing thyroidectomy with and without intraoperative nerve monitoring. Br J Surg. 2016;103:1828-1838.
- Bergenzel A, Jansson S, Kristofferson A, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. Langenbecks Arch Surg. 2008;393:667-673.
- Dursun G, Gökcan M. Aerodynamic, acoustic and functional results of posterior transverse laser cordotomy for bilateral abductor vocal fold paralysis. J Laryngol Otol. 2006;120:282-288.
- Lucking S, Maffei F, Tamburro R, et al. Upper Airway Obstruction. Pediatric Critical Care Study Guide. 2012;463-479.
- Çetin AÇ, Olgun Y, Özses A, et al. A New Trend in the Management of Pediatric Deep Neck Abscess: Achievement of the Medical Treatment Alone. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2017;55:57-63.
- Stroud RH, Friedman NR. An update on inflammatory disorders of the pediatric airway: epiglottitis, croup, and tracheitis. Am J Otolaryngol. 2001;22:268-275.

Şekil 5: Akut dispne ile gelen hastada acil müdahale kararı



Şekil 6: KBB kliniğinde akut dispne ile takip edilen hastalara tanı ve tedavi yaklaşım algoritması

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.30602

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):97-101

Primary Cardiac Tumors and Long-Term Results of Surgery: A 38-Year Experience in 81 Patients

Primer Kardiyak Tümörler ve Cerrahinin Uzun Dönem Sonuçları: 81 Hastaya Ait 38 Yıllık Tecrübe

© Ulaş Kumbasar¹, © Ahmet Aydın², © Timuçin Sabuncu³, © Murat Güvener², © Mustafa Yılmaz², © Rıza Doğan¹, © Metin Demircin²

¹Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Ankara, Turkey

²Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Ankara, Turkey

³University of Health Sciences, Behçet Uz Children's Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Pediatric Cardiovascular Surgery, İzmir, Turkey

Abstract

Objectives: In this study, we examined our 38 years of institutional experience with 81 patients operated for primary cardiac tumor.

Materials and Methods: Among the 81 patients included, 95% (n=77) had benign tumors and 5% (n=4) had malignant tumors. Benign tumors were myxomas (n=66, 81.5%), rhabdomyomas (n=9, 11.1%) and papillary fibroelastomas (n=2, 2.5). Malignant tumors included angiosarcomas (n=2, 2.5%) and rhabdomyosarcomas (n=2, 2.5%). Common symptoms of admission were dyspnea (49.4%), palpitation (30.9%) and systemic embolization (14.8%). Tumors originated from the left atrium in 61 cases (75.3%), right atrium in 12 cases (14.8%), right ventricle in 5 cases (6.2%) and left ventricle in 3 cases (3.7%). The surgical method was uniatrial in 47 patients (58%). Bilateral atriotomy was performed in 26 patients (32%). The incidence of postoperative complication was 14.8% (n=12).

Results: In-hospital (30 day) mortality was 4.9% (n=4). The survival of other benign tumors and malignant tumors were poorer than the patients with myxomas.

Conclusion: Surgical resection of primary cardiac tumors with negative margins have excellent long-term survival which are similar to general population.

Key Words: Intracardiac Tumors, Surgical resection, Survival

Öz

Amaç: Bu tek merkezli çalışmada, kurumumuzun primer kardiyak tümörler nedeniyle opere edilmiş 81 hastadaki 38 yıllık tecrübesini gözden geçirdik.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya dahil edilen 81 hastanın %95'inde (n=77) benign %5'inde (n=4) ise malign tümörler bulunmaktaydı. Benign tümörler, miksomaları (n=66, %81,5), rabdomyomaları (n=9, %11,1) ve papiller fibroelastomaları (n=2, %2,5) içeriyordu. Malign tümörler ise anjiosarkomaları (n=2, %2,5) ve rabdomyosarkomaları (n=2, %2,5) kapsamaktaydı. Başvuru sırasında en sık görülen semptomlar dispne (%49,4), çarpıntı (%30,9) ve sistemik embolizasyonu (%14,8). Tümörler, 61 olguda (%75,3) sol atriumdan, 12 olguda (%14,8) sağ atriumdan 5 olguda (%6,2) sağ ventrikülden ve 3 olguda (%3,7) sol ventrikülden köken alıyordu. Cerrahi yaklaşım, 47 olguda (%58) uniatriyalı. Bilateral atriyotomi 26 hastada (%32) uygulandı. Postoperatif komplikasyon insidansı %14,8 (n=12) olarak tespit edildi.

Bulgular: Hastane içi ölüm (30 günlük), %4,9'du (n=4). Miksomalarla karşılaştırıldığında, diğer benign ve malign tümörlerin sürvilerinin karakteristiklerinin daha kötü olduğu görüldü.

Sonuç: Primer kardiyak tümörlerin, negatif sınırlar ile cerrahi rezeksiyonu, çok iyi uzun dönem sağkalım sağlamaktadır; kardiyak miksomalı hastaların sağkalım karakteristikleri genel popülasyon ile benzerlik göstermektedir

Anahtar Kelimeler: İntrakardiyak Tümörler, Cerrahi Rezeksiyon, Sağkalım

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ulaş Kumbasar

Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Ankara, Turkey

Tel.: +90 533 357 10 75 E-posta: ulaskumbasar@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0616-1326

Geliş Tarihi/Received: 19.10.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 07.03.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Introduction

Primary cardiac tumors are unique and have an incidence of 0.0017% to 0.02%. They constitute 5% to 10% of all neoplasms of the heart (1). Seventy-five per cent of primary tumors are benign. Among them, myxoma is the most frequent tumor type (50% of cases). Other benign tumors of the heart are papillary fibroelastomas, fibromas, hemangiomas, teratomas, and rhabdomyomas. Malignant tumors of the heart include sarcomas, which angiosarcoma being the most common histologic type (2,3). This report summarizes our 38 years of institutional experience with 81 patients operated for primary cardiac tumor with comprehensive analysis of patient characteristics, mean survival and prognostic indicators of long-term survival.

Material and Methods

Between January 1977 and January 2015, a total of 81 patients were surgically treated at our institution with the diagnosis of primary heart tumors. Our Institutional Research Committee approved the study. Data is obtained from intensive care observation charts and also from patient records. Ninety-five per cent of the patients (n=77) had benign tumors and 5% (n=4) had malignant. Benign tumors were myxomas (n=66, 81.5%), rhabdomyomas (n=9, 11.1%) and papillary fibroelastomas (n=2, 2.5%). Malignant tumors included angiosarcomas (n=2, 2.5%) and rhabdomyosarcomas (n=2, 2.5%). These patients included 40 males (49.4) and 41 females (50.6%). The mean age at tumor diagnosis was 37.2 ± 21.7 years (range 0–80 years). Commonest symptoms were dyspnea (49.4%), palpitation (30.9%) and systemic embolization (14.8%).

Diagnosis

Patients were diagnosed by transthoracic and/or transesophageal echocardiography. Three patients (3.7%) had coronary artery disease necessitating concomitant bypass grafting. Tumors originated from the left atrium (LA) in 61 cases (75.3%), right atrium (RA) in 12 cases (14.8%), right ventricle in 5 cases (6.2%) and left ventricle in 3 cases (3.7%). While patients with tumors of the LA clinically mimicked mitral stenosis and/or regurgitation, patients with tumors of the RA presented with tricuspid valve pathologies. Preoperative characteristics of patients are depicted in Table 1.

Surgical Technique

Our standard surgical method was via median sternotomy. Cardiopulmonary bypass (CPB) was also conducted with moderate hypothermia. Myocardium was routinely protected with cold antegrade blood cardioplegia. The surgical approach was uniatrial in 47 patients (58%). Bilateral atriotomy was performed in 26 patients (32%). Ventricular tumors were

resected via aortotomy or ventriculotomy. Total removal of the tumor was performed, and the created defect was repaired directly (n=63, 78.8%) or with prosthetic material (n=18, 22.2%). Seven patients were treated with combined procedures for additional coronary artery disease, mitral valve disease and atrial septal defect. Diagnosis was confirmed by histopathologic examination in all patients. Tumor size ranged between 1.2 and 10 cm (mean: 3.5 cm). Perioperative characteristics are summarized in Table 2.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with IBM SPSS for Windows version 22.0 statistical software. Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation and categorical variables as frequencies and percentages. Survival probabilities

Table 1: Preoperative characteristics

Variable	No of patients	%
Tumor pathology	-	-
Myxoma	66	81.4
Rhabdomyoma	9	11.1
Papillary fibroelastoma	2	2.5
Angiosarcoma	2	2.5
Rhabdomyosarcoma	2	2.5
Clinical symptoms	-	-
Dyspnea	40	49.4
Palpitation	25	30.9
Embolic events	12	14.8
CNS	9	11.1
Peripheral	2	2.5
Pulmonary	1	1.2
Syncope	5	6.2
NYHA class	-	-
I	36	44.4
II	29	35.9
III	12	14.8
IV	4	4.9
Tumor location	-	-
Left atrium	61	75.3
Right atrium	12	14.8
Right ventricle	5	6.2
Left ventricle	3	3.7
Associated lesions	-	-
Mitral stenosis/regurgitation	28	34.6
Tricuspid stenosis/regurgitation	7	8.6
Coronary artery disease	6	7.4
ASD	2	2.5

CNS: Central nervous system; NYHA: New York Heart Association; ASD: Atrial septal defect

were given by Kaplan Meier product limit estimation. Log rank test was used to determine the difference between the groups. Significance value was considered as 0.05.

Results

The incidence of postoperative complication was 14.8% (n=12), including mediastinitis, cardiac arrhythmia, renal insufficiency requiring dialysis, pneumonia and pericardial effusion (Table 3). Overall, 10 patients (12.3%) died during the

Table 2: Perioperative characteristics

Variable	No.of patients	%
Surgical approach		
Left atriotomy	35	43.2
Bilateral atriotomy	26	32.1
Right atriotomy	12	14.8
Ventriculotomy	6	7.4
Aortotomy	2	2.4
Surgical repair		
Direct	63	78.8
Prosthetic material	18	22.2
Concomitant procedures		
CABG	3	3.7
ASD repair	2	2.4
MVR	2	2.4
Postoperative complication	12	14.8
In-hospital mortality	4	4.9
Recurrence	4	4.9

CABG: Coronary artery bypass grafting, ASD: Atrial septal defect, MVR: Mitral valve replacement

Table 4: Results of the survival analyses

	Mortality	1 year survival	3 year survival	5 year survival	10 year survival	Mean survival (years)	p
All patients (n=81)	10	0.903	0.882	0.882	0.816	22	-
Surgical approach	Left atriotomy	3	0.909	0.909	0.909	22	<0.001
	Bilateral atriotomy	3	0.902	0.902	0.902	15.5	
	Right atriotomy	1	1	1	1	23.7	
	Ventriculotomy	3	0.500	0	0	1.5	
Surgical repair	Direct	10	0.889	0.864	0.864	21.4	0.240
	Prosthetic material	-	1	1	1	-	
Gender	Male	5	0.901	0.901	0.901	20.2	0.802
	Female	5	0.905	0.870	0.831	23.8	
Tumor location	Left atrium	6	0.904	0.904	0.904	21	0.526
	Others	4	0.894	0.813	0.813	21.2	
Tumor histology	Malignant	3	0.667	0.333	0	2.9	<0.001
	Myxoma	6	0.921	0.921	0.921	23.3	
	Non-myxoma	1	0.875	0.875	0.875	14.4	

follow-up period. In-hospital (30 day) mortality was 4.9% (n=4). Two patients died due to persistent right ventricular dysfunction. We had one early mortality due to myocardial infarction. One patient died due to sepsis complicated by multiple organ failure. Recurrence of primary cardiac tumors were detected in 4 patients (3 myxoma and 1 rhabdomyoma) during follow-up. One patient who had Carney complex syndrome presented with multiple myxomas in both atriums and recurred two times in different locations, 6 and 8 years after first resection. Follow-up could be established in 77.7% of patients (mean: 22 years). Overall survival was 88% and 81% at 5 and 10 years respectively. Univariate analysis showed that the survival of benign tumors other than myxoma and malignant tumors were poorer than the patients with myxomas in the long-term (Figure 1). However, the effects of gender, use of prosthetic material for defect closure and tumor location on survival were found to be statistically insignificant (Table 4).

Discussion

Primary cardiac tumors are unique and a limited number of surgeons have experience about their management. The first successful surgical treatment was performed by Crafoord

Table 3: Postoperative complications

Complication	n (%)
Atrial fibrillation	7 (58.3)
Mediastinitis	1 (8.3)
Pericardial effusion	1 (8.3)
Renal failure	1 (8.3)
Transient ischemic attack	1 (8.3)
Lung abscess	1 (8.3)

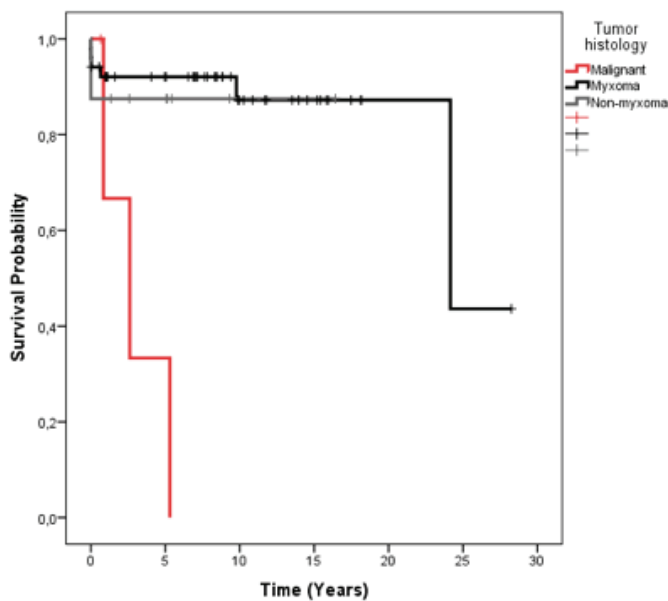


Figure 1: Survival analysis of primary cardiac tumors

in 1955. There are very few studies which observed the long-term survival characteristics of these patients (2,4). Most of the reports have focused on cardiac myxoma patients (5-7). Our purpose was to show 38 years of experience with both detailed patient characteristics, surgical treatment methods and prognostic markers of long-term survival.

Generally, clinical presentation of these tumors is in the adulthood period, mainly at the sixth decade, with a female gender dominance, in contrast to our study which constitutes younger patients with almost equivalent gender distribution (7,8). These patients often present with cardiovascular symptoms or embolic events due to the embolism of the tumor. Cardiovascular related symptoms are often determined mainly by anatomic situation of the and include valve dysfunction caused by direct obstruction, interruption of coronary flow, impaired myocardial contractility, conduction system abnormalities causing arrhythmias and pericardial effusion (9-11). Our patients confirm to the clinical symptom distribution. Regarding the location of the tumor, around 75% was in the left atrium (75.3% in our series), 15% to 20% in the right atrium (14.8% in our series), and 3% to 4% in the ventricles (9.9% in our series) (7,8).

Echocardiography is the most ideal diagnostic method. It is easy to perform, non-invasive, widely available and gives valuable information about the location, motion, shape, size and haemodynamic consequences of the tumors. Computed tomography (CT) and magnetic resonance (MRI) are other imaging modalities that gives us further diagnostic information when needed and for staging of malignant tumors (10,12,13).

In general, therapy of benign cardiac tumors is surgical resection. Papillary fibroelastomas are surgically removed in

cases of large (>1 cm) and/or mobile tumors. Rhabdomyomas may not require surgical management as they may regress spontaneously. Surgical resection is performed if the tumors are large or causes mechanical or hemodynamic complications. Management of choice in primary cardiac sarcomas is surgical resection, since they tend to infiltrate the myocardium rapidly or cause obstruction of the cardiac chambers (10,11,14,15). In our series, myxomas and sarcomas were resected as soon as the diagnosis is made. Regarding the papillary fibroelastomas and rhabdomyomas, only the patients who had undergone resection due to size of the tumor or haemodynamic consequences were included in the study. The optimal surgical method for total excision of intracardiac tumors is debatable. Most studies describe surgical approaches for patients who underwent resection for cardiac myxoma, since other primary cardiac tumors are very rare (6,7,16,17). While the LA or RA approach provides a straightforward access to the tumors, biatrial approach provides better exposure and easy extraction of the tumor. The trans-septal approach through RA also gives good access to the tumor and allows wide inspection (18,19). Besides, in recent reports, minimally invasive surgical techniques and robotically assisted excisions are used for selected patients (20,21). In our experience, we approached small atrial tumors with left or right atriotomy. We use biatrial approach for patients who had large tumors located in the interatrial septum. Left and right ventricular tumors were resected via aortotomy (n=2) or left ventriculotomy (n=1) and via right ventriculotomy (n=5), respectively. There are some requirements to minimize recurrences and to achieve complete cure. Complete resection should be performed with enough extent of healthy tissue at the margins and when the remaining defect is extensive, it should be reconstructed with prosthetic material (7,22).

Following the first cardiac tumor recurrence described by Gerbode, many reports have been published regarding with multiple recurrences of myxomas (23-25). Although the recurrence risk is nearly 3% for sporadic myxomas, it is around 10% in familial cases. The risk almost doubles in patients with syndrome of Carney complex (21%) (7,26). We observed 4 recurrences (4.9%) in our study including one patient with Carney complex syndrome whom recurred and operated two times.

Adjuvant therapy (radiation therapy or/and chemotherapy) can be used in some cases of malignancy. Habertheuer et al. showed that patients with malignant cardiac tumors who underwent adjuvant chemotherapy or/and radiation had a significantly better survival. (4) In our series, the decision of adjuvant therapy was given at interdisciplinary council and conducted for patients with recurrences of malignant tumors such as sarcomas. For patients with recurrences of myxomas we performed re-excision of the tumors.

According to our analysis, it is evident that malignant tumors are more aggressive and have poor prognosis as have been previously reported. Interestingly, non-myxomatous benign tumors had similar survival to myxomas. Although the effects of gender, use of prosthetic material for defect closure and tumor location on survival were found to be statistically insignificant we identified ventriculotomy as a predictor of poor prognosis. In our opinion, the impact of ventriculotomy on poor survival may be due to the location of malignant tumors that mainly located in the ventricles.

To sum up, these tumors can be surgically treated with low morbidity and mortality. All benign tumors have survival that is similar to standard population. Nevertheless, these patients should be closely followed after surgical resection as they tend to recur. In contrast, malignant tumors have a dismal prognosis. Although we identified tumor histology and the ventriculotomy approach as the predictors of mortality, further studies should be performed to highlight other predictors of long-term outcome following surgical resection.

Ethics

Ethics Committee Approval: Hacettepe University Non-Interventional Ethics Committee approval (G017 / 165-28).

Informed Consent: Because of the retrospective data screening, the patient the approval could not be obtained.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authoring Contributions

Surgical and Medical Application: M.D., R.D., M.Y., M.G., Concept: U.K., Design: U.K., Data Collection or Processing: A.A., T.S., Analysis or Interpretation: U.K., Literature Search: T.S., A.A., by U.K.

Conflict of Interest: Conflict of Interest by Authors It is reported.

Financial Support: Financial support is provided by the authors.

References

- Silverman NA. Primary cardiac tumors. *Ann Surg.* 1980;191:127-138.
- Elbardissi AW, Dearani JA, Daly RC, et al. Survival after resection of primary cardiac tumors: a 48-year experience. *Circulation.* 2008;118:57-15.
- Simpson L, Kumar SK, Okuno SH, et al. Malignant primary cardiac tumors: review of a single institution experience. *Cancer.* 2008;112:2440-2446.
- Habertheuer A, Laufer G, Wiedemann D, et al. Primary cardiac tumors on the verge of oblivion: a European experience over 15 years. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:56.
- Keeling IM, Oberwalder P, Anelli-Monti M, et al. Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:971-977.
- Cetin G, Gursoy M, Ugurlucan M, et al. Single-institutional 22 years experience on cardiac myxomas. *Angiology.* 2010;61:504-509.
- Garatti A, Nano G, Canziani A, et al. Surgical excision of cardiac myxomas: twenty years experience at a single institution. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:825-831.
- Grebenc ML, Rosado-de-Christenson ML, Green CE, et al. Cardiac myxoma: imaging features in 83 patients. *Radiographics.* 2002;22:673-162.
- Elbardissi AW, Dearani JA, Daly RC, et al. Embolic potential of cardiac tumors and outcome after resection: a case-control study. *Stroke.* 2009;40:156-62.
- Bruce CJ. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Heart.* 2011;97:151-160.
- Paraskevaidis IA, Michalakeas CA, Papadopoulos CH, et al. Cardiac tumors. *ISRN Oncol.* 2011;2011:208929.
- Araoz PA, Mulvagh SL, Tazelaar HD, et al. CT and MR imaging of benign primary cardiac neoplasms with echocardiographic correlation. *Radiographics.* 2000;20:1303-1319.
- Lobo A, Lewis JF, Conti CR. Intracardiac masses detected by echocardiography: case presentations and review of the literature. *Clin Cardiol.* 2000;23:702-708.
- Hirota M, Ishikawa N, Oi M, et al. Large primary cardiac sarcoma on the left ventricular free wall: is total excision contraindicated? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11:670-672.
- Jha NK, Khouri M, Murphy DM, et al. Papillary fibroelastoma of the aortic valve--a case report and literature review. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:84.
- Stevens LM, Lapierre H, Pellerin M, et al. Atrial versus biatrial approaches for cardiac myxomas. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2003;2:521-525.
- Mishra A, Shah M, Sharma P, et al. Operative management of intracardiac myxomas: A single center experience. *Med J Armed Forces India.* 2014;70:5-9.
- Chitwood WR, Jr. Cardiac neoplasms: current diagnosis, pathology, and therapy. *J Card Surg.* 1988;3:119-154.
- Disesa VJ, Collins JJ, Jr, Cohn LH. Considerations in the surgical management of left atrial myxoma. *J Card Surg.* 1988;3:15-22.
- Hua A, Shemin RJ, Gordon JP, et al. Minimally invasive robotically assisted surgical resection of left atrial endocardial papillary fibroelastomas. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:3247-3249.
- Owais TA, Färber G, Garbade J, Excision of a left atrial myxoma via a minimally-invasive technique: a possible routine access. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12:875-877.
- Ipek G, Erentug V, Bozbuga N, et al. Surgical management of cardiac myxoma. *J Card Surg.* 2005;20:300-304.
- Gerbode F, Kerth WJ, Hill JD. Surgical management of tumors of the heart. *Surgery.* 1967;61:94-101.
- St John Sutton MG, Mercier LA, Giuliani ER, et al. Atrial myxomas: a review of clinical experience in 40 patients. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:371-376.
- Blondeau P. Primary cardiac tumors--French studies of 533 cases. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;38 Suppl 2:192-195.
- McCarthy PM, Piehler JM, Schaff HV, et al. The significance of multiple, recurrent, and "complex" cardiac myxomas. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91:389-396.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.42714

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):102-105

Rotator Kılıf Yırtığına Eşlik Eden Biceps Tendon Patolojilerinde, Biceps Kasının Uzun Başına Yapılan Tenodez ve Tenotomi Sonuçlarının Karşılaştırılması

A Comparison of the Results of Tenodesis and Tenotomy Applied to the Long Head of the Biceps Muscle in Cases of Biceps Tendon Pathology Concomitant to Rotator Cuff Tear

© Bayer Acar, © Yusuf Alper Katı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Öz

Amaç: Rotator manşet lezyonlarına biceps kasının uzun başının tendon patolojileri eşlik edebilir. Bu tendonun patolojisinin tedavisi tartışmalıdır. Parsiyel biceps kasının uzun başı tendonu yırtıklarında orta ve hafif şiddetteki ağrılarda konservatif tedavi önerilir. Cerrahi tedavi ise şiddetli ağrılı parsiyel biceps kasının uzun başı tendonu yırtıklarında, biceps pulley lezyonlarında ve süperior labrum anterior posterior lezyonlarında önerilir. Hangi cerrahi tedavi seçeneğinin (tamir, tenotomi, tenodez) tercih edileceği tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı artroskopik rotator kılıf tamiri sonrası tenotomi ve mini açık subpektoral biceps kasının uzun başı tendonu tenodezi yaptığımız hastaların klinik sonuçlarını tartışmaktır.

Gereç ve Yöntem: Sadece artroskopik tenotomi yapılan grup ile artroskopik tenotomi sonrası subpektoral tenodez yapılan gruptaki hastalar, ameliyat öncesi ve son kontrollerde görsel ağrı skorlaması (VAS), Amerikan Omuz ve Dirsek Cerrahları Skorlaması (ASES) ve Constant skorları ile değerlendirilmiş ve tartışılmıştır.

Bulgular: Hastalar ameliyat öncesi ve son kontrollerde VAS, ASES ve Constant skorları ile değerlendirildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunulmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Cerrahi teknik kolaylığı ve daha düşük morbite olması nedeniyle 55 yaş üstü hasta grubunda biceps kasının uzun başı tendonu cerrahisi planlandı ise tenotomi seçeneğinin öncelikli olarak düşünülebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Rotator Kılıf, Biceps Kası Uzun Başı, Tenotomi, Tenodez

Abstract

Objectives: Pathologies of long head of biceps (LHB) tendon may be seen in rotator cuff lesions. Treatment of this tendon has been matter of discussion. Conservative treatment is advised for partial LHB tendon tears with mild and moderate pain. In partial LHB tendon tears with severe pain, biceps pulley lesions and superior labrum anterior posterior lesions, surgical treatment is advised. The matter of which surgical option choose (repair, tenotomy, tenodesis) is still controversial. The aim of this study is to discuss about the clinical results of the patients who underwent LHB tendon tenotomy or mini open subpectoral tenodesis after arthroscopic rotator cuff tear.

Materials and Methods: The patients whom had arthroscopic tenotomy and subpectoral tenodesis were evaluated with VAS (Visual Analogue Scale), ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons Shoulder Score) and Constant score, preoperatively and at the last follow-up and recommendations for the surgery to be applied were given.

Results: Patients were evaluated with VAS, ASES and Constant Scores in the preoperative and final controls. There was no statistically significant difference between the two groups ($p>0.05$).

Conclusion: Because of the simplicity of surgical technique and lower morbidity, we believe that the tenotomy option may be considered if the long head of the biceps muscle is planned for surgery in patients over 55 years of age.

Key Words: Rotator Cuff, Long Head of Biceps, Tenotomy, Tenodesis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yusuf Alper Katı,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Tel.: +90 505 938 55 99 E-posta: alperkati@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2706-3813

Geliş Tarihi/Received: 13.12.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Rotator manşet lezyonlarında, biceps kasının uzun başı tendonu patolojileri eşlik edebilir. Biceps kasının uzun başının tendonu, rotator kılıf kaslarına yakın komşuluğu ve glenoid labrumunun superioru ile ilişkisinden dolayı birçok omuz patolojisi ile ilişkilidir (1). Rotator manşet yırtığı olan olguların %30-69'unda biceps kası uzun başı tendonu ile ilişkili patoloji olduğu bildirilmiştir (2,3). Ayrıca biceps kasının uzun başı tendonun yerleşim yeri, bisipital oluğun medialinde olduğu durumlarda bu tendonda dejenerasyon oluşabilir (4).

Parsiyel biceps kasının uzun başı tendonu patolojilerinde hafif ve orta şiddetteki ağrılarda konservatif tedavi önerilir. Konservatif tedavide istirahat, non-steroid anti-enflamatuvar ilaç kullanımı, fizik tedavi ve steroid enjeksiyonu uygulamaları vardır. Şiddetli ağrı ile birlikte olan parsiyel biceps kasının uzun başı tendon patolojilerinde, biceps pulley lezyonlarında ve superior labrum anterior posterior lezyonlarında cerrahi tedavi önerilir (5,6).

Biceps kasının uzun başı tendonu tenotomisi 60 yaşın üzerindeki hastalara önerilir ve basitçe artroskopik olarak uygulanabilir. Ağrıyı hafifletir ancak kramp ağrısı, dirsek fleksiyonunda kısıtlılık, kozmetik deformite (Popeye işareti) ve dirsek fleksiyon-supinasyon gücünde azalma gibi sorunlarla karşılaşıldığı bildirilmiştir (5,7).

Biceps kasının uzun başı tenodezi, özellikle genç hastalarda, işçilerde, atletlerde ve kozmetik deformiteden kaçınmak isteyen hastalarda tercih edilen bir tekniktir. Tenodez, daha uzun bir rehabilitasyon süresine ihtiyaç duyması ve cerrahi tekniğinin nispeten zor olmasına rağmen, kozmetik deformiteye neden olmaz ve fiziksel aktiviteye daha iyi bir dönüş yapmayı sağlar. Biceps kasının uzun başı tendon tenodezi artroskopik, mini açık veya açık teknikle yapılabilir (8).

Bu çalışmanın amacı; artroskopik rotator kılıf tamiri sonrası biceps kası uzun başı tendonuna yapılan tenotomi veya mini açık subpektoral tenodez sonuçlarını klinik olarak tartışmaktır.

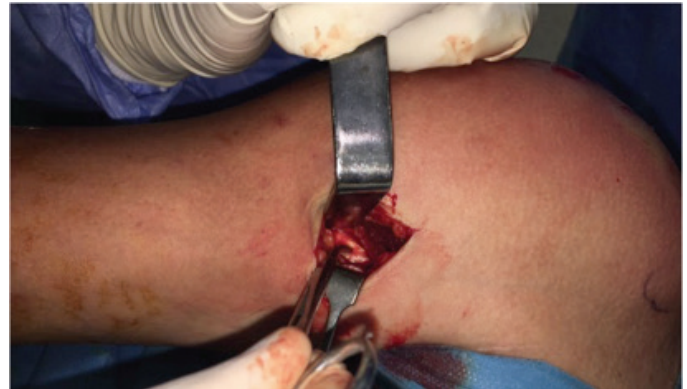
Gereç ve Yöntem

2015-2016 yılları arası Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde aynı cerrah tarafından rotator kılıf yırtığı tanısı ile ameliyat edilen 62 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yaşları 55 ile 65 arasında olan, artroskopik rotator kılıf tamiri ve artroskopik biceps kasının uzun başı tendonu tenotomisi yapılan 18 hasta birinci grup olarak çalışmaya alındı. Artroskopik rotator kılıf tamiri ve subpektoral tenodez yapılan 15 hasta ikinci grubu oluşturdu. Hastaların hiçbirinde sigara kullanım ve şeker hastalığı öyküsü yoktu. Hastaların yaş ortalaması 61 idi. Hastaların 19'u kadın 14'ü erkek idi ve ortalama takip süresi 16 aydı (13-24 ay).

Lateral dekubit pozisyonunda artroskopik rotator kılıf tamiri ve eklem içi biceps kasının uzun başı tenotomisi yapılarak ilk grubun cerrahi prosedürü tamamlandı. İkinci gruba ise biceps tenotomisi sonrasında, pektoralis majör kasının humerusa yapışma yeri seviyesi distalinde cilde 3 cm'lik mini insizyon yapıldı (Şekil 1). Deri, deri altı doku geçildikten sonra pektoralis kasın fasyasına ulaşıldı (Şekil 2). Pektoral fasya kesilip biceps kasının uzun başı tendonuna ulaşıldı (Şekil 3). Tendon 1 adet pens yardımıyla insizyon hattından çıkarıldı. Çıkarılan tendon



Şekil 1: Pektoralis kasının humerusa yapışma yeri seviyesi distalinde cilde yaklaşık 3 cm'lik mini insizyon yapılır. Artroskopik tenotomisi tamamlanan biceps tendonuna bu seviyede tenodez uygulanır



Şekil 2: Pektoralis kasının fasyası



Şekil 3: Pektoralis fasya kesilmesi sonrası biceps kası uzun başına ulaşım

uygun gerginlikte ayarlanarak 1 adet ankor sütür yardımıyla humerusa tenodezi sağlandı (Şekil 4).

Tenodez yapılan hasta grubunda; aktif dirsek fleksiyon, ekstansiyon ve supinasyonuna ameliyat sonrası 1. ayda izin verildi. Tenotomi yapılan grupta ise cerrahi sonrası 1. gün dirsek eklem hareketlerine izin verildi. Hastaların tamamında rotator kılıf tamiri de yapıldığı için omuz hareketlerine ameliyattan 1,5 ay sonra başlandı.

Hastalar, sözlü ve yazılı bilgileri aldıktan sonra yazılı bilgilendirilmiş rızalarını verdiler. Çalışma Helsinki Bildirgesi ve Sorumlu Araştırma Davranışına uygun olarak gerçekleştirilmiştir (9).

Bulgular

Artroskopik tenotomi ve pektoralis major distali seviyesine tenodez yapılan gruplardaki hastalar ameliyat öncesi ve son kontrollerde VAS, ASES ve Constant skorları ile değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi ve student t testi yapıldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) Tablo 1.

Tablo 1: Tenotomi ve subpektoral tenodez yapılan grupların klinik sonuçları

	Artroskopik tenotomi grubu (mean ± SD)	Subpektoral tenodez grubu (mean ± SD)	p değeri
Preoperatif			
Post-op son kontrol	7,56±0,99	7,5±0,99	$p>0,05$
ASES Skor	2,38±0,98	2,25±0,95	$p>0,05$
Preoperatif			
Post-op son kontrol	43,29±6,87	40,59±6,6	$p>0,05$
Constant skor	84,71±5,45	85,97±6,19	$p>0,05$
Preoperatif			
Post-op son kontrol	47,06±7,08	51,12±11,66	$p>0,05$
Post-op son kontrol	86,38±5,74	85,97±6,19	$p>0,05$

SD: Standart deviasyon, VAS: Görsel ağrı skorlaması, ASES: Amerikan Omuz ve Dirsek Cerrahları skorlaması



Şekil 4: Tenodezin ankor sütür ile yapılarak işlemin tamamlanması

Tartışma

Çalışmamızın sonuçlarına göre 55-65 yaş arası tenotomi grubu ile pektoralis major distali seviyesinde tenodez yapılan grup arasında VAS, ASES, Constant Skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Biceps kasının uzun başı tendonu cerrahisi yapılmaya karar verilen hastalar tenotomi ve tenodez konusunda bilgilendirilmeli ve buna göre cerrahi seçim yapılmalıdır. Tenotomi sonrası kozmetik deformite (Temel reis bulgusu) görülme oranı %62 oranında literatürde bildirilmiştir (8). Ancak Boileau ve ark. yaptığı çalışmada hastaların temel reis bulgusundan şikayetçi olmadığı bildirilmiştir (10).

Tenotomi ile ilgili diğer bir tartışma konusu ise biceps kasının ortasında görülen kasılmalarıdır. Kelly ve ark. (7) bu kasılmaların 60 yaş altı hastalarda daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Aynı zamanda tenotomi yapılan hastalarda dirsek fleksiyonunda güçsüzlük bildirmişlerdir. Bu sebeplerden dolayı biceps kasının uzun başı tendonu tenotomisinin yaşlı ve kozmetik deformiteyi önemsemeyecek hasta grubuna yapılmasını önermişlerdir.

Çalışmamızda tenotomi ve tenodez yapılan gruplar arasında dirsek fleksiyon fonksiyonu değerlendirildi ve arada bir fark bulunmadı. İki grup arasında fark bulunmamasında sebep olarak biceps kasının ana görevinin dirsek supinasyonu olması ve biceps kasının uzun başı ile biceps kasının kısa başının ortak tendon sonlanmaları olduğu düşünülmüştür. Tenotomi yapılan grupta 6 hastada (%33) temel reis bulgusu gözlemlendi. Cerrahi sonrası temel reis bulgusu oluşan hastaların hiç birinde bu durum kozmetik bir yakınma oluşturmadı. Tenotomi yapılan grupta 9 hasta (%50) ise kasılmalardan şikayetçi oldu. Bu kasılmalar cerrahi sonrası yaklaşık 6. ayda (4-8) son buldu.

Tenotomi yapılan hastalarda temel reis bulgusu ve kramp ağrısı riski daha fazladır (11,12). Komplikasyonları azaltmak için tenodez prosedürü gerekliliği olduğu düşünülebilir. Bununla birlikte, 1.084 ortopedik cerrahin katıldığı web tabanlı bir araştırmada ,büyük rotator manşet yırtığı ve biceps kasının uzun başının tendonu instabilitesinin kombine edildiği 65 yaşında bir erkeği tedavinde cerrahların büyük çoğunluğu tenotomiyi seçeceklerini beyan etmişler (13). Hem tenotomi hem de tenodez prosedürlerinde çeşitli sınırlamalar bulunduğundan, optimal tedavi, hastalığın ciddiyetine ve hastaların fiziksel koşullarına dayanmalıdır.

Tenodez işlemi cerrahi süreyi ortalama 10 (7-15) dakika artırmıştır. Çalışmamızda cerrahi süreyi negative bir faktör olarak değerlendirilmemiştir.

Sonuç

Cerrahi teknik kolaylığı ve daha düşük morbite olması nedeniyle 55 yaş üstü hasta grubunda biceps kasının uzun başı

tendonu cerrahisi planlandı ise tenotomi seçeneğinin öncelikli olarak düşünülebileceği kanaatindeyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (2012-KAEK-20)

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.A., Konsept: B.A., Y.A.K., Dizayn: B.A., Y.A.K., Veri Toplama veya İşleme: B.A., Y.A.K., Analiz veya Yorumlama: B.A., Y.A.K., Literatür Arama: B.A., Y.A.K., Yazan: B.A., Y.A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Friedman DJ, Dunn JC, Higgins LD, et al. Proximal biceps tendon: injuries and management. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2008;16:162-169.
- Kilicoglu O, Koyuncu O, Demirhan M. et al. Time-dependent changes in failure loads of 3 biceps tenodesis techniques: in vivo study in a sheep model. *Am J Sports Med.* 2005;33:1536-1544.
- Ozalay M, Akpinar S, Karaeminogullari O, et al. (2005) Mechanical strength of four different biceps tenodesis techniques. *Arthroscopy.* 2005;21:992-998.
- Kannus P, Józsa L. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. A controlled study of 891 patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1991;73:1507-1525.
- Gill TJ, McIrvine E, Mair SD, et al. Results of biceps tenotomy for treatment of pathology of the long head of the biceps brachii. *J Shoulder Elbow Surg.* 2001;10:247-249.
- Hsu AR, Ghodadra NS, Provencher MT, et al. Biceps tenotomy versus tenodesis: a review of clinical outcomes and biomechanical results. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011;20:326-332.
- Kelly AM, Drakos MC, Fealy S, et al. Arthroscopic release of the long head of the biceps tendon: functional outcome and clinical results. *Am J Sports Med.* 2005;33:208-213.
- Mazzocca AD, Bicos J, Santangelo S, et al. The biomechanical evaluation of four fixation techniques for proximal biceps tenodesis. *Arthroscopy.* 2005;21:1296-1306.
- K. Varantola, V. Launis, M. Helin, et al. Responsible Conduct of Research and Procedures for Handling Allegations of Misconduct in Finland, Finnish Advisory Board on Research Integrity, Helsinki, 2013.
- Boileau P, Baqué F, Valerio L, et al. Isolated arthroscopic biceps tenotomy or tenodesis improves symptoms in patients with massive irreparable rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:747-757.
- Ahmad CS, DiSipio C, Lester J, et al. Factors affecting dropped biceps deformity after tenotomy of the long head of the biceps tendon. *Arthroscopy.* 2007;23:537-541.
- Klepps S, Hazrati Y, Flatow E. Arthroscopic biceps tenodesis. *Arthroscopy.* 2002;18:1040-1045.
- Randelli P, Arrigoni P, Cabitza F, et al. Current practice in shoulder pathology: results of a web-based survey among a community of 1,084 orthopedic surgeons. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20:803-815.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.47966

Journal of Ankara University Faculty of Medicine 2019;72(1):106-110

Long Axis to Short Axis Ratio of Breast Masses Pre-Diagnosed as Fibroadenomas on Ultrasonography. Can it Be a Useful Tool in Predicting Malignancy?

Görüntüleme Yöntemleri ile Benign Bulgular Gösteren Fibroadenomlarda Uzun Aks/Kısa Aks Oranları Malignite Tahmini Üzerine Kullanışlı Bir Gereç Olabilir mi?

✉ Ahmet Sürek¹, ✉ Mustafa Gökhan Ünsal², ✉ Ahmet Cem Dural¹, ✉ Muhammet Ferhat Çelik³, ✉ Halil Fırat Baytekin⁴,
✉ Enis Öztürk⁵, ✉ Selin Kapan⁶, ✉ Halil Alış⁶

¹University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

²Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Aydın, Turkey

³Surp Pirgic Armenian Hospital Foundation, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

⁴University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Pathology, Istanbul, Turkey

⁵University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Radiology, Istanbul, Turkey

⁶Aydın University, Faculty of Medicine, VM Medical Park Florya Hospital, Department of Surgery, Istanbul, Turkey

Abstract

Objectives: The purpose of this study was to calculate the long-axis-to-short axis ratio of breast masses pre-diagnosed as fibroadenoma (FA) on ultrasonography and determine its role in predicting malignancy.

Materials and Methods: Between January 2011 and March 2014, 1,154 patients who underwent tru-cut biopsy for the evaluation of solid breast masses encountered on imaging were evaluated. Of these, patients with breast masses that were diagnosed as FA based on ultrasonographic findings were included (n=707) into the study. The long axis ratio of lesions with only 1-2 lobulations or had well circumscribed borders, homogenous echogenicity was measured parallel to the skin. The patient's clinical characteristics and demographic data, imaging and pathology findings were reviewed.

Results: Pathology findings revealed malignancy in 13 (1.8%) patients. Two of these were <40 years and 11 of them were >40 years (p=0.003). The long axis-short axis ratio was 1.8 for the benign cases and 1.4 for the malignant cases. The cut off value of the two ratios was calculated to be 1.4 (p=0.001). Most of the lesions were on right side and upper outer quadrant (n=394, 55.7% and n=389, 55% respectively). The rate of malignancy was similar according to location.

Conclusion: Breast masses diagnosed as FA based on imaging with a long axis to short axis ratio less than 1.4 may be at an increased risk for malignancy despite the presence of benign sonographic features. In patients older than 40 with notable risk factors, a detailed review of pathological findings is strongly encouraged.

Key Words: Fibroadenoma, Benign Breast Mass, Breast Imaging

Öz

Amaç: Bu çalışmada görüntüleme yöntemleri sonrası fibroadenom (FA) ön tanısı alan meme kitlelerinin uzun ve kısa aks oranlarının hesaplanması ve elde edilen bulguların malignite için prognostik önemini olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011-Mart 2014 yılları arasında görüntüleme de solid lezyon saptanıp tru-cut biyopsi yapılan 1154 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan ultrasonografi değerlendirmesine göre FA olarak tanımlanan hastalar (n=707) çalışmaya dahil edildi. Uzun aks cilde paralel olacak

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Dr. Ahmet Cem Dural

University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

Phone: +90 533 494 29 69 E-mail: cemdural@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3479-725X

Received/Geliş Tarihi: 08.10.2018 Accepted/Kabul Tarihi: 22.01.2019

©Copyright 2019 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.



şekilde sadece bir veya iki lobulasyonu olan ya da düzgün sınırlı, homojen ekojenitesi olan lezyonlarda ölçüldü. Hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, görüntüleme ve patoloji sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 13'ünde (%1,8) patoloji sonucu malignite ile uyumlu olarak sonuçlandı. Bunlardan ikisi <40 yaş olup 11'i >40 yaş idi ($p=0,003$). Uzun aks/kısa aks oranı benign olgularda 1,8 iken malign olgularda 1,4 idi. Bu iki oran arası eşik değer 1,4 olarak ölçüldü ($p=0,001$). Lezyonlar çoğunlukla sağ tarafta ve üst dış kadran ($n=394$, %55,7 ve $n=389$, %55, sırası ile) yerleşimli idi. Lokalizasyona göre malignite oranı benzer idi.

Sonuç: Görüntüleme yöntemleri sonrası FA ön tanısı alan smeme kitleleri sonografik olarak benign özellikler gösterse de uzun aks/kısa aks oranının eşik değeri 1,4'ten küçük ise malignite oranı artabilir. Bu hastalarda 40 yaş üstü ve risk faktörü de mevcutsa detaylı patolojik incelemenin göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Fibroadenom, Selim Meme Kitleleri, Meme Görüntülemesi

Introduction

Fibroadenoma (FA) of the breast is the most commonly seen benign solid tumor among all breast masses (1). The exact etiology of FAs is unknown but described as imaginary breast tumors that occur as a result of lobular hyperplasia and distortion. Generally seen in young females less than 30 years of age, they can be encountered in patients from all age groups (1,2). They generally do not demonstrate pre-malignant characteristics and as such regarded as non-life threatening.

Diagnosis of FAs is often based on history, physical examination and imaging findings. About 55% of all FAs are located in the left breast with the most common location being the upper outer quadrant of the left breast (3,4). Although the known risk of malignancy is notably low, 65% of the reported cases appear to be lobular carcinoma (5). This risk varies according to the characteristics of FAs and surrounding epithelial tissue in all age groups. There is still no consensus in the literature regarding the management of FAs and change in size of FAs during their follow-up. Follow-up with serial imaging, biopsy of the mass and surgical removal are among the suggested management protocols (6-8). Pathology results of about 40-50% of all breast biopsies are reported as FAs (9). Previous studies have noted a slight increase in the risk of malignancy in masses reported as FAs on final pathology (10,11). Compared to the normal population, it is observed that there is an increase in risk of malignancy up to 1.9 times in patients with FA (12). Furthermore, Dupont et al. documented a 2.17 times increase in malignancy risk in patients with FA when compared with healthy cohorts (11). This risk was found to be 3.10 times higher among patients with complex FAs and 3.88 times higher in those with benign proliferative disease. In FA patients with a positive family history, the risk of developing breast cancer was reported to be 3.72 times higher.

On ultrasonography (USG), FAs are well circumscribed, oval shaped masses with homo echogenic properties (1). While small sized FAs are oval or round in shape, they show lobulation as they grow in size. An oval or round lesion is usually thought to be 98% benign. The transverse axis of FAs is usually greater than that of the anterior-posterior axis. Malignant masses are generally more echogenic when compared to benign lesions, and

less echogenic when compared to the surrounding fatty tissue. As these masses grow in size, the homogenic structures can appear heterogeneous due to the presence of necrotic regions.

In our study, we calculated the long to short axis ratios of masses prediagnosed as FA on USG and determined if these findings had a prognostic role in the prediction of malignancy.

Materials and Methods

This is a retrospective study conducted on 1.988 patients who underwent tru-cut biopsy for solid lesions encountered on imaging studies in their outpatient clinic visits were evaluated. Those with a prediagnosis of FA, a positive family history and patients who had new lesions or whose lesions showed a growth in size during follow-up were included into the study. Exclusion criteria were: Tru-cut biopsy at a clinical setting out of our hospital, incomplete follow-up data, Breast Imaging-Reporting and Data System 4 and 5 mammography category and absence of notable risk factors.

All data including patient demographics, imaging findings, localization of masses, long axis to short axis ratio on imaging and pathology findings were anonymously entered into a digital spreadsheet (Excel® 2007; Microsoft, Redmont, WA, USA). All imaging findings were evaluated by a single radiologist. Ethical approval for this study was obtained from the local ethics committee (Ethical approval number: 2014/09/26). A written informed consent for tru-cut biopsy was obtained from all patients. Samples were classified according to the World Health Organization's classification criteria. This manuscript was prepared in accordance with STROBE guidelines for case control studies.

Biopsies were performed by an experienced radiologist specializing in breast imaging. Lesions were evaluated on multiple occasions before all invasive procedures were performed. The long axis ratio of non-lobulated breast masses or those described as having only 1-2 lobulations or well circumscribed borders, homogenous echogenicity was measured parallel to the skin. This measurement was used to verify the prediagnosis of FA. All procedures were performed with the same ultrasound device (General Electrics Logiq 9; GE Medical Systems, WI, USA) by using a 12 MHz ultrasound matrix probe.

Under USG guidance, lesions were entered by using a 14 gauge biopsy needle. After ensuring appropriate needle placement, the needle was fired and tissue samples were retrieved accordingly. Appropriate tissue samples (1-2 cm sized, at least 3 samples) were acquired and fixation was achieved with formaldehyde solution. Biopsy samples of all masses previously diagnosed as FA were stained with routine Hematoxylin & Eozin (H&E) stains, evaluated under microscopic view and classified under respective histopathological groups. Samples of all subjects included into this study were classified according to the histopathological findings.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by using the JMP® software version 10.0.0 (SAS®, Cary, NC). Parametric variables are represented as mean ± standard deviation. Categorical variables as numbers and percentages. The Student's t and chi-square tests were used for the comparison of non-categorical and categorical variables respectively. Mann-Whitney U test was used for the evaluation of non-parametric variables. Statistical significance was accepted at p values less than 0.05.

Results

The median age of all 707 patients enrolled into the study was 39 years; range (15-84 years). There were 325 patients who were <40 years and 382 of the patients were >40 years (Figure 1). Pathology findings revealed malignancy in 13 (1.8%) patients. Of these, two were <40 years while 11 were >40 years. The risk of malignancy was found to be higher in the group with age >40 years (p=0.003) (Table 1).

When the long-axis-to-short axis (LATSA) ratio of FA masses were compared regarding their final histopathology after surgical removal. Benign breast masses prediagnosed as FA on USG imaging were found to have a lower LATSA ratio (1.4) and in patients whose breast masses prediagnosed as FA on USG and a higher LATSA ratio (1.8) were diagnosed as malignant breast masses (Table 2). When both ratios were compared between benign and malignant cases, the ratio was found to be high in the malignant cases (p=0.001).

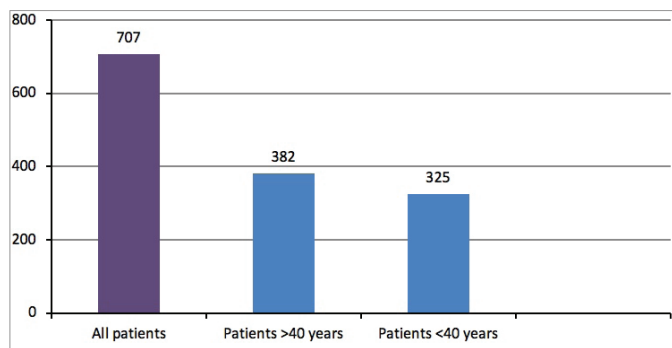


Figure 1: Distribution of patients by age

By location, 375 of the benign lesions were found in the right breast and 319 in the left breast. Nine of the malignant lesions were found in the right breast and 4 in the left breast (Table 3). According to quadrant location of the masses; majority of the lesions (55%) were located in upper outer quadrant (n=389). In addition, the higher malignancy rate (6.1%) was in centrally located masses (Table 4). Pathological findings of all malignant cases revealed invasive ductal carcinoma in 11, invasive lobular carcinoma in 1 and malignant epithelial tumor in 1 (Figure 2).

Discussion

Fibroadenomas are estrogen sensitive, slow growing benign tumors of the breast that usually occur after puberty among young females who are generally younger than 25-30 years. However, they can be seen in females of all age ranges. The incidence of FAs in postmenopausal women >50 years is around 5%. In 10-20% of the cases there can be more than one mass in both breasts. The size of FAs are known to increase during pregnancy and lactation and decrease after menopause. The size

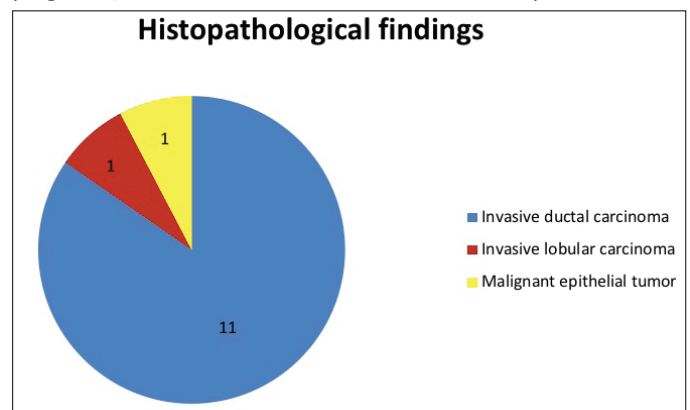


Figure 2: Histopathologic findings in malignant patients

Table 1: Malignancy rates in all patients, patients under 40 and upper 40 years of age (p=0.003)

Parameter	Benign (n/%)	Malignant (n/%)	Total (n)
All patients	694/98.2	13/1.8	707
Patients under 40 years of age	314/96.6	11/3.4	325
Patients upper 40 years of age	380/99.5	2/0.5	382

Table 2. Long-Axis-To-Short Axis Ratio in patients with benign and malignant histopathology (p=0.001)

Parameter	Benign	Malignant
Patients (n/%)	694/98.2	13/1.8
Mean age (years)	39.06±4.1	52.46±6.2
LATSA* ratio	1.4±0.3	1.8±0.5

*LATSA: Long-axis to short-axis

is usually less than 3 cm and lesions greater than 4 cm are seen in patients who are 20 years and younger. These are described as adolescent large FAs (13-15). Only 1.5% of breast masses seen in women >50 years are diagnosed as FAs (16).

The diagnosis of FA involves physical examination, imaging and biopsy. Diagnosis with physical examination only is not enough even if the patient is very young. In young females (<30 years) USG should be used in combination with the protocols above while USG and mammography should be used in older women (1,17,18). Previous studies have reported a false positive rate of approximately 50% in cases diagnosed as FA based on physical examination only (19).

There is a lack of consensus regarding the management of these masses. Suggested theories include excision of the mass or periodic follow-up with serial imaging. Although, excision of the mass seems to be a better option for treatment, removal of salient lesions may result in undesirable cosmetic results (16). Previous studies have confirmed FAs as non-premalignant lesions within all age groups (20,21) and are therefore described as a non-risk factor for malignancy. However, there have been studies reporting conflicting findings (21,22). In a large serie published by Levi et al. the risk of developing cancer among patients followed up for a long-term was 1% in 5 years, 2% in 12 years (23). The development of malignancy is reportedly low and if present the most commonly encountered malignancy sub-type is lobular carcinoma (14). The degree of risk varies according to the FA characteristics and surrounding epithelial tissue. The risk of malignancy is high in complex FAs that are described as those with the presence of proliferative changes in surrounding epithelial tissue, papillary apocrine changes and epithelial calcifications (11).

On the contrary, large studies have showed that, atypical hyperplasia in FAs do not pose a risk for the development of malignancy. Dupont et al. (11). defined FAs greater than 3 mm, with larger cysts, sclerosing adenosis, papillary apocrine,

epithelial calcification as complex FAs. They classified samples as proliferative disease; atypical proliferative disease and atypical hyperplastic proliferative disease (11). According to classification, the risk of developing cancer in FAs increases from 1.49 to 7.29 times.

In the literature, FAs are reported to be localized in the left breast (13). Differently, in our study the majority of FAs (54%) were located in the right breast. But similarly, the majority of FAs (55%) in our study were located in the upper outer quadrant as reported in the literature (13).

Malignant masses are usually echogenic when compared to benign lesions and less echogenic when compared to the surrounding fatty tissue (15,25). A closer look at the benign and malignant characteristics of solid breast masses on USG show that, benign lesions are oval, round in shape and well circumscribed with a LATSA ratio >1.4. They are characterized by a border shadow and an increase in posterior echo. Malignant masses on the other hand are distorted in shape and multilobulated. The borders are spiky, non-uniform with a LATSA ratio <1.4 and characterized by decreased posterior echo and absent border shadow (15,25). A study by Stavros et al. that investigated the ultrasonographic features of solid breast masses revealed that, the long axis (transverse axis)/short axis (anterior-posterior axis) ratio could have an effect on malignancy. (15) The authors concluded that, masses with a shorter long axis had a greater risk of malignancy.

In another study by Malik et al., USG images were evaluated in 56 young females and 49 of these had benign findings, 2 patients were malignant and 5 patients were evaluated as intermediate and histopathological findings revealed that 53 of the lesions were benign and 3 lesions were malignant. (26) Two of the three malignant masses were found to have a LATSA ratio of <1.4 (26). Similarly, findings from our study revealed that a LATSA ratio of <1.4 of lesions that were reported as malignant on final histopathological examination.

Among the known risk factors for breast cancer, older age is regarded as an important risk factor for the development of breast malignancy (27). The rate of breast cancer is known to be lower in female subjects less than 20 years. The observed risk is known to increase steadily among female subjects after the age of 30 until menopause. However, this risk has been reported to increase enormously after menopause. In a study of females subjects who have been previously diagnosed with breast cancer, 70% of the patients were found to be >50 years. The incidence of breast cancer in these patients was also reported to be 4 times higher than patients who were younger than 50 years (28). In another study; a worse prognosis was associated with younger age. Our study however documented 11 patients who were >40 years out of the 13 patients whose pathological findings were consistent with malignancy. The calculated mean

Table 3: Distribution of benign and malignant tumors by side

Side	Benign (n/%)	Malignant (n/%)
Right	375/97.7	9/2.3
Left	319/98.8	4/1.2

Table 4: Distribution of benign and malignant lesions by localization

Quadrant	Benign (n/%)	Malignant (n/%)
Upper outer	386/99.3	3/0.7
Upper inner	120/96.8	4/3.2
Lower outer	104/98.1	2/1.9
Lower inner	38/97.5	1/2.5
Central	46/93.9	3/6.1

age of these patients was 55.4 years and thus in agreement with what has been reported in the literature.

In conclusion, our study is the first study to investigate the relationship between the LATSA ratio of FA diagnosed on imaging and potential for malignancy. Our findings showed that, in FAs the axis ratio might be a useful predictor for predicting malignancy. Future studies enrolling a larger number of patients may be required to confirm our preliminary findings.

Ethics

Ethics Committee Approval: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital Ethical Committee for Clinical Research (Nr: 2014/09/26).

Informed Consent: A written consent was obtained from all patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.S., M.G.Ü., E.Ö., H.F.B., Concept: A.S., M.F.Ç., A.C.D., H.A., Design: M.G.Ü., A.S., M.F.Ç., S.K., Data Collection or Processing: A.S., H.F.B., E.Ö., Analysis or Interpretation: S.K., H.A., A.C.D., Literature Search: A.C.D., H.F.B., Writing: A.S., M.G.Ü.

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. Amin AL, Purdy AC, Mattingly JD, et al. Benign breast disease. *Surg Clin North Am.* 2013;93:299-308.
2. Jayasinghe Y, Simmons PS. Fibroadenomas in adolescence. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21:402-406.
3. Rosen PP. Fibroepithelial lesions. *Rosen's Breast Pathology.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001;p.163-200.
4. Kujiper A, Mommers EC, van der Wall E, et al. Histopathology of fibroadenoma of the breast. *Am J Clin Pathol.* 2001;115:736-742.
5. Malt RA, Morris PJ. Benign condition of breast. *Oxford Textbook of Surgery.* New York: Oxford University Press. 1994;p.796-799.
6. Bland KI, Copeland EM. *The Breast.* 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2009.
7. Sikora K. Genes, dreams and cancer. *BMJ.* 1994;308:1217-1221.
8. Moy L, Heller SL, Bailey L, et al. ACR Appropriateness Criteria® Palpable Breast Masses. *J Am Coll Radiol.* 2017 May;14(5S):S203-S224.
9. Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas. *J Gen Intern Med.* 1998;13: 640-645.
10. Dixon JM . Cystic disease and fibroadenoma of the breast: natural history and relation to breast cancer risk. *Br Med Bull.* 1991;47:258-271.
11. Dupont WD, Page DL, Parl FF et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med.* 1994; 331:10-15
12. Markopoulos C, Kouskos E, Mantas D, et al. Fibroadenomas of the breast: is there any association with breast cancer? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25:495-497.
13. Rosen PR. *Rosen's Breast Pathology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009;p.1-32.
14. Heywang-Kobrunner SH. *Diagnostic Breast Imaging.* 2nd ed. New York: Thieme, 2001;p.162-208.
15. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology.* 1995;196:123-134.
16. Dewitt JE. Benign disorders of the breast in older women. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;162:340-342.
17. Mansel RE, Webster DJT, Sweetland HM et al. Fibroadenoma and related tumors. *Benign Disorders and Diseases of the Breast.* 3rd ed. Edinburgh: Saunders. 2009;p.81-106.
18. Johnson AT, Henry-Tillman RS, Smith LF, et al. Percutaneous excisional breast biopsy. *Am J Surg.* 2002;184:550-554.
19. Trapido EJ, Brinton LA, Schairer C, et al. Estrogen replacement therapy and benign breast disease. *J Natl Cancer Inst.* 1984;73:1101-1105.
20. Yu H, Rohan TE, Cook MG, et al. Risk factors for fibroadenoma: a case-control study in Australia. *Am J Epidemiol.* 1992;135:247-258.
21. Hindle WH, Alonzo LJ. Conservative management of breast fibroadenomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:1647-1650.
22. McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, et al. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer.* 1992;69:1408-1414.
23. Levi F, Randimbison L, Te VC, et al. Incidence of breast cancer in women with fibroadenoma. *Int J Cancer.* 1994;57:681-683.
24. Cant PJ, Madden MV, Coleman MG, et al. Non-operative management of breast masses diagnosed as fibroadenoma. *Br J Surg.* 1995;82:792-794.
25. American College of Radiology. *Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas.* First ed. Reston, VA:American College of Radiology;2003.
26. Malik G, Waqar F, Buledi GQ. Sonomammography for evaluation of solid breast masses in young patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2006;18:34-37.
27. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat.* 2002;72:107-115.
28. Rogers C, Thompson K, Robinson S. Introducing A Breast Health Strategy into Schools. *Health Education* 2002;12:106-112.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.75047

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):111-113

Geri Dönüşümlü Kolistin Nefrotoksitesisi: Olgu Sunumu

Reversible Nephrotoxicity of Colistin: A Case Report

© Güle Çınar, © İrem Akdemir Kalkan, © Kemal Osman Memikoğlu

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

Öz

Hem toplum kökenli hem de hastane kökenli gram negatif bakteri enfeksiyonları ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Ancak yeni geliştirilen antibiyotikler pek olmadığı için toksik yan etkileri bulunan eski antibiyotikler tekrar kullanılmak durumundadır. Bunlardan bir tanesi de hem nefrotoksik hem nörotoksik yan etkisi bulunan kolistindir. Özellikle nefrotoksosite yan etkisi nedeniyle kolistin kullanımında ciddi sıkıntılar yaşanabilmektedir. Bu makalede, kolistin kullanımı sonrasında geri dönüşümlü nefrotoksosite gelişen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kolistin, Nefrotoksosite, Geri Dönüşümlü

Abstract

Both nosocomial and community acquired gram-negative bacterial infections cause serious morbidity and mortality. However, old antibiotics, which have toxic side effects, should be re-used because of the lack of newly developed antibiotics. One of these is colistin which has both nephrotoxic and neurotoxic side effects. Especially due to nephrotoxicity side effect, serious problems can be experienced in the use of colistin. In this article, a case of reversible nephrotoxicity after colistin usage is presented.

Key Words: Colistin, Nephrotoxicity, Reversible

Giriş

Hem toplum kökenli hem de hastane kökenli gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların sıklığı giderek artmaktadır. Bu etkenlerle yaşanan en büyük sıkıntıların başında, çoklu antibiyotik direnci nedeniyle tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve bunun sonucunda da morbidite ve mortalitenin artması gelmektedir (1). Yeni geliştirilen antibiyotiklerin az olması nedeniyle eski antibiyotiklerin kullanımı tekrar gündeme gelmiştir. Bu antibiyotiklerden bir tanesi de kolistindir. Polimiksin grubunda yer alan kolistin, gram negatif bakterilerin sitoplazmik membranlarının yapısını bozarak etki gösterir. Yan etkileri nedeniyle kullanımdan kalkmış olan kolistin çoklu ilaca dirençli etkenlerin artması hatta karbapenamaz salgılayan kökenlerin saptanması ile birlikte nefrotoksik ve nörotoksik yan etkilerine rağmen tekrar kullanılmaya başlanmıştır (2). Dirençli bakterilerin tedavisinde kolistin içeren antibiyotik

kombinasyonları güçlü seçenekler olsa da, mevcut yan etkileri nedeniyle kolistinin kullanımındaki zorluklar devam etmektedir. Bu makalede, sırtındaki abseden alınan örnekte çoklu ilaca dirençli *Klebsiella pneumoniae* üremesi olması nedeniyle kolistin kullanımı sonrasında geri dönüşümlü nefrotoksosite gelişen bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Diabetes mellitus dışında ek hastalığı olmayan 62 yaşında erkek hasta sırtındaki ağrılı lezyon nedeniyle plastik cerrahi polikliniğine başvurmuş, burada yapılan tetkiklerinde sırtında 3x5 cm boyutunda kas planları arasında derin yerleşimli apsesi olduğu saptanmış. Hastaya oral amoksisilin klavulonik asit 3x1000 mg tablet ve siprofloksasin 2x500 mg tablet tedavileri başlanmıştır. Apseden alınan örnekten çoklu ilaca dirençli *Klebsiella pneumoniae* üremesi olması üzerine hasta enfeksiyon

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Güle Çınar

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

Tel.: +905065937851 E-posta: gbinjune@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7635-8848

Geliş Tarihi/Received: 03.01.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 06.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



hastalıklarına konsülte edilmiş. *Klebsiella pneumoniae*'nin antibiyotik duyarlılığına bakıldığında sadece kolistin ve tigesikline duyarlı bir suş olduğu görüldü ve hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla enfeksiyon hastalıkları servisine yatırıldı. Hastaya 1x300 mg yükleme, 2x150 mg idame dozundan kolistin, 1x100 mg yükleme, 2x50 mg idame dozundan da tigesiklin başlandı. Tedavinin 7. gününden itibaren hastanın böbrek fonksiyon testleri bozulmaya başladı. Ancak halen yara yerinden akıntısı olan hastanın kolistin tedavisi kesilemedi. Tedavinin 12. gününde hasta diyalize alınmaya başlandı. Yapılan görüntülemelerinde abse bulgusu olmasa da hastanın pürülan geleni devam ediyordu. Tedavinin 20. gününden itibaren hastanın akıntısı azalmaya başladı ve tedavinin 32. gününde akıntı tamamen kesildi. Hastanın akut faz reaktanları normale döndü ve antibiyotik tedavisi 35 güne tamamlanarak kesildi. Bu arada hasta haftada 3 gün olmak üzere rutin diyaliz programına alınmıştı. Hasta polikliniğe kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Toplamda 3 ay rutin diyaliz programına devam eden hastanın kolistin tedavisi kesildikten 25 gün sonra böbrek fonksiyon testleri düzelmeye başladı. Tedavi kesiminden yaklaşık 2 ay sonra hasta diyaliz programından çıkarıldı. Takibinde böbrek fonksiyon testlerinin normale döndüğü görüldü.

Tartışma

Gram negatif bakterilerle oluşan enfeksiyonlar çoklu antibiyotik direnci nedeniyle ciddi bir sağlık sorunudur. Son yıllarda özellikle karbapenem dirençli olan suşlarla oluşan enfeksiyonlar artmakta ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Yeni antibiyotik seçeneklerinin kısıtlı olması yan etkileri ya da uygulama zorlukları nedeniyle kullanımları zor olan bazı antibiyotiklerin yeniden kullanımını gündeme getirmiştir (3). Karbapenem dirençli gram negatif enfeksiyonlarında nefrotoksik ve nörotoksik yan etkilerine rağmen kolistin kullanımı özellikle ön plana çıkmaktadır (4). Kolistinin bu yan etkilerinin ikisi de doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Kolistin böbrekten atılırken tübüler reab-sorpsiyona uğrar, bu sırada gerçekleşen konsantrasyon artışının nefrotoksiteden sorumlu olduğu belirtilmektedir (5). Hasar, en sık proksimal tübül epitelinde gelişmektedir ve glomerüller sağlam olarak kalır. Kolistin proksimal tübül hücreleri tarafından alındıktan sonra hücre içinde yoğunlaşır. Buna bağlı olarak sitoplazmik membranın geçirgenliği artar ve tübül içindeki anyonlar, katyonlar ve su aşırı miktarda proksimal tübül hücresinin içine girer. Sonuç olarak da hücreler şişerek lizise uğrar (6). Toksik etkinin daha çok doza ve antibiyotik kullanım süresine bağlı olduğu da belirtilmektedir (7). Nefrotoksiste gelişimini önlemek için renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda ise 2,5-5 mg/kg/gün dozundan 2-3'e bölünerek intravenöz infüzyon şeklinde verilebilir. Diyalize girmeyen tüm hastalarda da glomerüler filtrasyon hızından

bağımsız olarak 5 mg/kg dozundan en fazla 300 mg olacak şekilde yükleme dozu önerilmektedir (8). Bizim hastamızda da 300 mg yükleme dozu verilmiş, ardından 2x150 mg idame dozundan intravenöz infüzyon yapılmıştır. Tedavinin 7. gününde ise böbrek fonksiyon değerleri bozulmaya başlamıştır. 2012 yılında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Temocin F. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada çeşitli nedenlerle kolistin tedavisi verilen 129 hastanın %48,1'inde nefrotoksiste geliştiği, nefrotoksitenin ise ilk bir haftada veya 1500 mg toplam doza ulaşıldığında ortaya çıktığı belirlenmiş, 65 yaş üstü hastalarda ise bu riskin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. (9) Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada kolistin tedavisi alan 133 hastanın %28,6'sında nefrotoksiste geliştiği ve bunun tedavinin ilk beş gününde ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Sonuç

Nefrotoksiste gelişmesi için risk faktörleri incelendiğinde ise ileri yaş, diyabet hastalığı olması, kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı ve tedavi öncesinde serum kreatinin düzeyi öne çıkan risk faktörleri olarak belirlenmiştir (10). Bizim hastamızda risk faktörü olarak ileri yaş ve diyabet hastalığı varlığı göze çarpmaktadır. Yapılan çalışmalarda ayrıca kolistin monoterapisi ve kombine tedavisi nefrotoksiste gelişmesi açısından değerlendirilmiş, nefrotoksitenin monoterapi alan hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,04$) (11). Ancak literatürde kolistin nefrotoksitesinin ne kadarının geri dönüşümlü olduğuna dair pek veriye rastlanmamıştır. Bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: K.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria guide research, discovery and development of new antibiotics. <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.2016.
2. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, et al. Colistin: new lessons on an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:18-29.
3. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:785-796.

4. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJ, et al. Colistin-associated Acute Kidney Injury in Severely Ill Patients: A Step Toward a Better Renal Care? A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1771-1777.
5. Vaara M. Polymyxins and their novel derivatives. *Curr Opin Microbiol*. 2010;13:574-581.
6. Mendes CA, Burdman EA. [Polymyxins - review with emphasis on nephrotoxicity]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2009;55:752-759.
7. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10:R27.
8. Mert A. Kolistin toksisitesi, *ANKEM Derg*. 2012; 26(Ek 2):22-26.
9. Temocin F, Erdinc S, Tulek N, et al. Incidence and Risk Factors for Colistin-Associated Nephrotoxicity. *Jpn J Infect Dis*. 2015;68:318-320.
10. Köksal İ, Kaya S, Gençaliolu E, Yılmaz G. İntravenöz kolistin kullanımıyla ilişkili olarak gelişen nefrotoksosite, 6.Tepecik Enfeksiyon Günleri, Poster no.17, Muğla (2015).
11. Wang J, Niu H, Wang R, et al. Safety and efficacy of colistin alone or in combination in adults with *Acinetobacter baumannii* infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Nov 14. pii: S0924-8579:30312-1.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.20592

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):114-117

Yüz Yerleşimli Nodüler Fasiit Olgusu

Nodular Fasciitis of the Face

© Necip Sefa Özden¹, © Yasemin Aydın¹, © Melihcan Sezgiç¹, © Gülşah Kaygusuz², © Burak Kaya¹¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Nodüler fasiit (NF) genellikle 20-40 yaşlar arasında görülen, ilk olarak subkütan psödosarkomatöz fibromatozis olarak tanımlanmış, nadir bir benign yumuşak doku tümörüdür. Çocukluk çağında sıklıkla baş boyun bölgesinde görülürken erişkinlerde genellikle üst ekstremiteler ve gövde gibi lokalizasyonlarda karşımıza çıkar. Hızlı büyür ve ağrı oluşturmaz. Hızlı büyümesi nedeniyle sarkomlarla karışmaktadır. Bu makalede mandibula üzerinde kitle şikayetiyle başvuran ve biyopsi sonucu iğsi hücreli mezenşimal tümör şeklinde gelen ve cerrahi rezeksiyon sonrasında NF tanısı alan olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Nodüler Fasiit, Mezenşimal Tümör, Sarkom

Abstract

Nodular fasciitis (NF) is a rare benign soft tissue tumor which is usually seen between 20 and 40 years of age. NF was first described as subcutaneous pseudosarcomatous fibromatosis. Nodular fasciitis is most commonly seen in the head and neck region during childhood, although in adults it is generally seen on the upper extremities and the trunk. It grows fast and is not painful. NF resembles sarcomas because of its rapid growth. In this article, an 18-years-old patient with a massive lesion on the mandible which was diagnosed as a spindle cell mesenchymal lesion by incisional biopsy and was diagnosed as NF after the pathologic investigation of surgical excision material is presented.

Key Words: Nodular Fasciitis, Mesenchymal Tumor, Sarcoma

Giriş

Fibroblast ve myofibroblastların proliferasyonu ile meydana gelen Nodüler fasiit (NF), nadir rastlanan, reaktif ve benign bir tümördür (1). NF Konwaller ve Weiss tarafından 1955 yılında subkütan psödosarkomatöz fibromatozis olarak tanımlanmıştır. Çocukluk çağında sıklıkla baş boyun bölgesinde görülürken erişkinlerde üst ekstremiteler (olguların %48'i) ve gövde (olguların %20'si) gibi lokalizasyonlarda karşımıza çıkar (2). Artmış sellülarite ve mitotik figür nedeniyle sarkomlara benzediği halde agresif cerrahi gerektirmez. Bu nedenle doğru histopatolojik tanısı önemlidir. Burada, mandibula korpüsü yerleşimli, travma öyküsü olmadan, 3 ay gibi kısa bir süre önce oluşan ve hızla büyüyen kitleden sarkom öntanısı ile yapılan insizyonel biyopsi sonucu iğsi hücreli mezenşimal tümör şeklinde raporlanıp,

cerrahi rezeksiyon ardından yapılan patolojik incelemeyle birlikte NF tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Özgeçmişinde özellik bulunmayan 18 yaşında kadın hasta, 3 ay önce mandibula üzerinde oluşan ve hızla büyüyen kitle şikayetiyle kliniğimize yatırıldı. Yapılan inspeksiyon ve palpasyonda sağ mandibula korpüsü üzerinde deri altı yerleşimli 3x3 cm boyutlarında düzgün sınırlı, sert, immobil kitle saptandı. Kitle üzerindeki deride herhangi bir ülserasyon veya eriteme rastlanmadı (Şekil 1). Dış merkezde kitleden alınan insizyonel biyopsi sonucu "fibrin doku içeren lezyon" olarak raporlanmış. Kitlenin fiziksel özellikleri ve kısa süre önce oluşup hızla büyümüş olması nedeniyle klinik olarak maligniteden şüphelenildi. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme sonucu "Sağ

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Burak Kaya

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

Tel.: +90 532 581 96 90 E-posta: drburak@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8516-3658

Geliş Tarihi/Received: 07.02.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 25.03.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

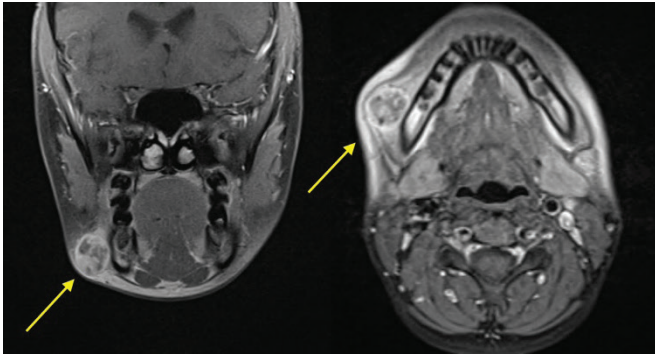
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



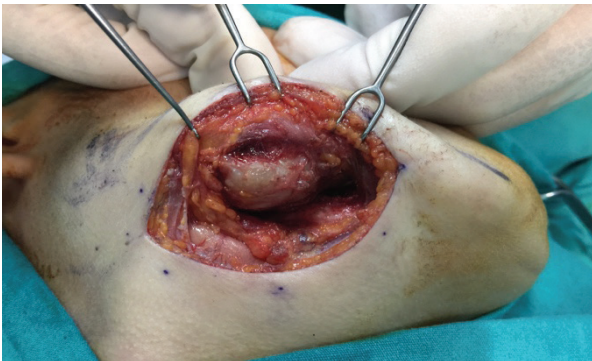
mandibula korpusu üzerinde, mandibuler korteks devamlılığının korunduğu ve aşkar invazyon saptanmayan, platisma kası derininde, heterojen kontrastlanma gösteren, 18x16x20 mm boyutlarında nodüler kitle" şeklinde raporlandı (Şekil 2). Laboratuvar sonuçları normal sınırlar içindeydi. Sarkom şüphesi ile intraoral yolla insizyonel biyopsi alındı. Histopatolojik inceleme "İğsi hücreli mezenşimal tümör; mevcut örnekte maligniteyi düşündürecek bulgu izlenmemektedir" olarak



Şekil 1: Olgunun preoperatif görünümü

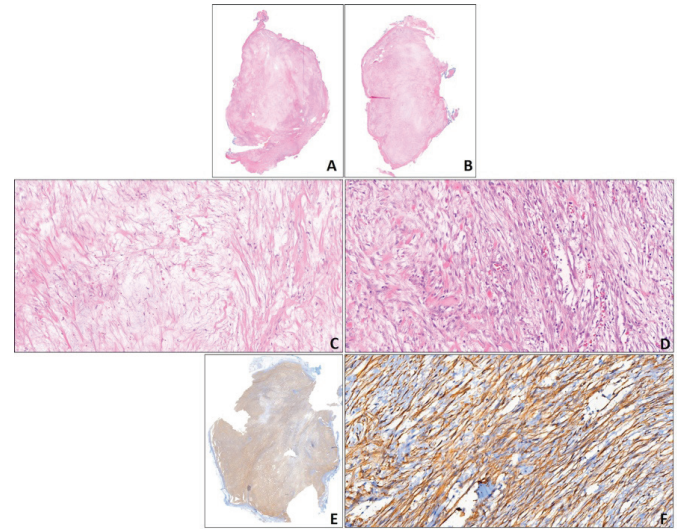


Şekil 2: Mandibula korpusu üzerinde bulunan lezyonun MR görüntüsü



Şekil 3: Spesmenin intraoperatif görünümü

raporlanmasını takiben genel anestezi altında kitlenin total eksizeyonu gerçekleştirildi. Risdon insizyonu yoluyla mandibula angulusunun 2 cm inferiorunda deri-deri altı ve platisma kası geçilip künt diseksiyon ile kitleye ulaşıldı. Kitlenin kapsülsüz, nispeten düzgün sınırlı, sert kıvamlı ve etraf dokulara yapışık olduğu görüldü (Şekil 3). Eksize edilen kitle patolojik incelemeye gönderildi. Makroskopik incelemede nodüler özellikle düzgün sınırlı, 32x16 mm boyutlarında, kısmen mikzoid, solid krem beyaz renkli lezyon izlendi. Histopatolojik incelemede, lezyonun santrali daha hiposellüler ve kısmen kistik periferi sellüller lezyon özelliğinde olduğu (Şekil 4 A, B); mikzokollajenöz stroma içerisinde dağılan iğsi şekilli, kayda değer atipi göstermeyen, 10BBA'da 2 kadar mitoz bulunduran hücrelerden meydana geldiği görülmüş, odakal eritrosit ekstrasvazasyonuna rastlanmıştır (Şekil 4C, D). İmmünohistokimyasal incelemede lezyonel hücrelerde yaygın



Şekil 4: Nodüler lezyon (H&E x3) (A,B), Mikzokollajenöz zeminde dağılan iğsi lezyonel hücreler (H&E x147, x222) (C,D), Lezyonel hücrelerde immünohistokimyasal SMA ekspresyonu (x4, x206) (E,F)



Şekil 5: Olgunun postoperatif 10. gündeki görünümü

orta şiddette sitoplazmik SMA ekspresyonu görülmüş; desmin, h-caldesmon, S100, EMA, CD34 ve PanCK negatif bulunmuştur (Şekil 4E, F). Postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon olmaması üzerine hasta postoperatif 1. günde antibiyotik ve anti-enflamatuvar tedavileri düzenlenerek taburcu edildi (Şekil 5). Postoperatif 1. ve 6. ayda yapılan kontrollerinde herhangi bir geç dönem komplikasyonu saptanmadı, postoperatif ikinci yılda nükse rastlanılmadı (Şekil 6).



Şekil 6: Olgunun postoperatif 2. yıldaki görünümü

Tartışma

NF nadir görülen benign reaktif fibroblastik proliferasyondur. Hızlı büyümesine rağmen çoğunlukla ağrı oluşturmaz. Erkek-kadın oranı 5:1'dir ve en sık 20-40 yaş arasında ortaya çıkar (2). NF lezyonlarının genellikle boyutu 4 cm'in altındadır. Bu hastada da, lezyonun 3 aydan kısa bir sürede hızla büyüdüğü görüldü ve lezyon 3 cm idi. NF'nin nedeni bilinmemektedir ancak olguların %15'inden azı travma ile ilişkilendirilmiştir. Son çalışmalarda NF olgularında myh9-usp6 füzyon geninin varlığı gösterilmiştir. Bizim olgumuzda da travma öyküsü bulunmamaktadır, ancak herhangi bir genetik analiz yapılmamıştır. NF olgularının %7-20'sinde lezyon baş boyun bölgesinde bulunur ve bu olguların %80'i intraoraldir. Bu hastada NF yetişkinlerde nadir bir yerleşim yeri olan baş-boyun bölgesinde görülmüştür. Sıklıkla zigomatik ark, mandibula angulusu, parotis bezi, bukkal mukoza gibi alanlarda görülmektedir (3). Ayırıcı tanıda miksoid liposarkom, fibrosarkom, nörofibroma, soliter fibröz tümör, fibröz histiositoma, dermatofibrosakrom protuberans, malign periferik sinir kılıfı tümörü gibi hızlı büyüme gösteren birçok yumuşak doku tümörü yer almaktadır (4).

Yumuşak doku kaynaklı tümörlerin tanısında, anatomik yerleşim ve lokal evrelemesinde MR görüntüleme yüksek oranda sensitiftir. NF yumuşak doku sarkomları gibi T-1 ağırlıklı sekansta hipo-izointens, T-2 ağırlıklı sekansta hiperintens olarak saptanır. Sinyal yoğunluğu lezyonun sellülarite, kollajen miktarı ve vaskülaritesine göre değişmektedir. (5). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, MR veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile nonspesifik bulgular saptandığı ve bu sebeple görüntüleme

yöntemleri ile tanı koymanın çok zor olduğu görülmektedir. Tanı mutlaka histopatolojik olarak doğrulanmalıdır. Patolojik incelemede, hyaluronidaz duyarlı miksoid stroma içerisinde düzensiz demetler halinde immatür fibroblastların ve myofibroblastların olduğu, lenfositik infiltrasyon ve yüksek oranda ince duvarlı kapiller içeren vasküler bir tümör olarak karşımıza çıkmaktadır. Hücresel atipinin izlenmemesi ve düzenli mitoz paterni sarkomdan ayırımında önemlidir (6,7). Bu olguda MR görüntüleme "nodüler kitle" olarak raporlanmış ve kesin tanı histopatolojik olarak konulmuştur.

Önerilen tedavi şekli konservatif komplet rezeksiyondur. Literatürde komplet rezeksiyon sonrası lokal nüks oranı %0,4-%1 olarak bildirilmiştir. Tam rezeksiyonun yapılamadığı durumlardan sonra bile rezidüel kitlenin birkaç ayda spontan rezorbe olabildiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış ve 2-16 haftada spontan rezolüsyon görülmüştür (8). NF'nin reaktif ve enflamatuvar bir durum olması nedeniyle intralezyonel kortikosteroid uygulamasıyla 8 haftada kitlenin boyutlarında küçülme sağlanan olgular bildirilmiş olup, özellikle büyük ve derin yerleşimli kitleler için alternatif tedavi seçeneği olabilir. Ancak doz ve uygulama sıklığı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (9,10).

Tamamen benign bir lezyon olan NF'nin hızlı büyüyen kitlelerde ayırıcı tanıda akıldan çıkarılmamalıdır; özellikle yüz gibi estetik önemli bölge yerleşimli bir olguda sarkom ön tanısına gereksiz rezeksiyonların sonucu katastrofik olabilir. Ayrıca NF tipik olarak ekstremitelerde, gövde yerleşimini seven bir antite olarak bilinmekle birlikte erişkinlerde literatürde nadir olarak bildirilmiş yüz yerleşimi nedeniyle doğru tanı ve tedaviyi çok önemlidir.

Sonuç

Sonuç olarak nadir görülen bir yumuşak doku tümörü olan nodüler fasiit klinik olarak sarkomlara benzerliği nedeniyle ayırıcı tanıda akıldan tutulmalıdır ve doğru tanısı için dikkatli bir histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme yapılmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.K., M.S., G.K., Konsept: N.S.Ö., B.K., Dizayn: B.K.,

Veri Toplama veya İşleme: N.S.Ö., Y.A., B.K., Analiz veya Yorumlama: B.K., Literatür Arama: N.S.Ö., Yazan: N.S.Ö., Y.A., B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Haider AS, Ayoub N, Waleed SZ, et al. Nodular fasciitis in the masticator space eroding into the mandible: a case report. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*. 2015;1:1-4
2. Han W, Hu Q, Yang X, et al. Nodular fasciitis in the orofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006;35:924-927.
3. Gibson TC, Bishop JA, Thompson LD. Parotid Gland Nodular Fasciitis: A Clinicopathologic Series of 12 Cases with a Review of 18 Cases from the Literature. *Head Neck Pathol*. 2015;9:334-344.
4. Kim ST, Kim HJ, Park SW, et al. Nodular fasciitis in the head and neck: CT and MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:2617-2623.
5. Sharma AK, Scott G, Westesson PL. MRI sign of nodular fasciitis: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105:e53-6.
6. Graadt van Roggen JF, Hogendoorn PC, Fletcher CD. Myxoid tumours of soft tissue. *Histopathology*. 1999;35:291-312.
7. Montgomery EA, Meis JM. Nodular fasciitis. Its morphologic spectrum and immunohistochemical profile. *Am J Surg Pathol*. 1991;15:942-948.
8. Gelfand JM, Mirza N, Kantor J, et al. Nodular fasciitis. *Arch Dermatol*. 2001;137:719-721.
9. Graham BS, Barrett TL, Goltz RW. Nodular fasciitis: response to intralesional corticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:490-492.
10. Stanley MW, Skoog L, Tani EM, et al. Nodular fasciitis: spontaneous resolution following diagnosis by fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol*. 1993;9:322-324.

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.29392

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):118-120

Penetran Tracheal Injury: A Rakshe Accident

Penetran Trakeal Yaralanma: Bir Rakşa Kazası

© Hüseyin Fatih Sezer¹, © Hakan Dayanır², © Mehmet Yavuz Zıraman³¹Nyala Sudan Turkey Training and Research Hospital, Department of Thoracic Surgery, Nayala, Sudan²Nyala Sudan Turkey Training and Research Hospital, Department of Anaesthesia and Reanimation, Nayala, Sudan³Nyala Sudan Turkey Training and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Nayala, Sudan

Abstract

Tracheal injury is a rare pathology, but 30% of all cases can be fatal and 50% of those patients will deteriorate in couple of hours and may lead to death. The course of treatment must be scheduled by clinical status and severity of pathology; conservative approaches can be followed for minor injuries but major injuries must be performed for advanced cases. A 36-years-old male patient was referred to our hospital from an external center after suffering from a traffic accident. On physical examination, on the neck, there was an approximately 8 cm long horizontal incision extending into the left side of the trachea. When the incision in the neck was partially explored, it was seen that the trachea was cut due to trauma to the penetrant. The patient was operated on emergency conditions. The trachea was repaired by suturing using 3-0 polypropylene sutures. The injuries of the thyroid and vena jugularis interna were repaired. The patient was discharged after 2 days of intensive care and 2 days of follow-up. Mortality and morbidity rates of penetrating tracheal injuries higher. Also surprise major artery cuts may also accompany the injury. For this reason, physical examination, radiological findings and bronchoscopy should be performed in early stages for differential diagnosis and should the most appropriate treatment choice prefer for reduce high risks.

Key Words: Penetrating Injury, Trachea, Trauma

Öz

Trakeal yaralanmalar nadir görülen bir patolojidir fakat %30 oranında mortal seyrederek ve %50 oranında saatler içerisinde kötüleşerek ölümlerle sonuçlanır. Tedavinin seyri klinik duruma ve patolojinin şiddetine göre planlanmalıdır; küçük yaralanmalar konservatif yaklaşımla takip edilebilir, ancak ileri olgular için cerrahi planlanmalıdır. Otuz altı yaşında erkek hasta trafik kazası nedeni ile götürüldüğü dış merkezden hastanemize sevk edildi. Fizik muayenesinde boyunda trakea üzerinde orta hattan sola doğru uzanımı olan yaklaşık 8 cm uzunluğunda horizontal bir kesi vardı. Boyundaki kesi kısmi eksplere edildiğinde trakeanın penetran travma nedeni ile kesildiği görüldü. Hasta acil şartlarda opere edildi. Trakea 3-0 polipropilen sütür kullanılarak dikilerek onarıldı. Tiroid ve vena jugularis interna yaralanmaları tamir edildi. Hasta iki gün yoğun bakım ve 2 gün servis takibinden sonra taburcu edildi. Penetran trakeal yaralanmaların mortalite ve morbidite oranları yüksektir. Ayrıca yaralanmaya sürpriz majör vasküler kesiler eşlik edebilir. Bu nedenle ayırıcı tanı için erken dönemde fizik muayane, radyolojik görüntüleme, bronkoskopi yapılmalı ve yüksek riskleri azaltmak için en uygun tedavi seçeneği tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Penetran Yaralanma, Trakea, Travma

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hüseyin Fatih Sezer
Nyala Sudan Turkey Training and Research Hospital, Department of Thoracic Surgery, Nayala, Sudan
Tel.: +249967316287 E-posta: hfs.hfs@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5812-7088

Geliş Tarihi/Received: 05.09.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Introduction

Trachea lies between cricoid cartilage and carinae in adults, approximately, ranges in C6-T4 vertebrae. It has a tube-shaped structure with an average the length of 10-13 cm and diameter of 2.5 cm. Anterior part of trachea composes of C-shaped ring cartilage and posterior part consists of muscular, fibrous and glandular tissues. It is adjacent to major vascular structures. Tracheal injuries occur, mostly, after a blunt trauma (1). According to the severity, level and localization of clinical injury, course of the patients will go along with minor unnoticed symptoms or much more serious occasions. In penetrating trauma, the clinic is often louder. It is a rare pathology, but 30% of all cases can be fatal and 50% of those patients will deteriorate in couple of hours and may lead to death (2,3). Shortness of breath and subcutaneous emphysema are the most common symptoms in tracheal injuries (4). Also, cyanosis, hemoptysis, hoarseness and agitation may occur. After penetrating trauma, the trachea lumen may become associated with the external environment. Pneumothorax, hemothorax and, also, subcutaneous emphysema can be observed by further assessments (5). If the trachea is suspected of being ruptured after the injury, bronchoscopy becomes essential for differential diagnosis. The course of treatment must be scheduled by clinical status and severity of pathology; conservative approaches can be followed for minor injuries but major injuries must be performed for advanced cases.

Case Report

A 36-year-old male patient was referred to our hospital from an external center after suffering from a traffic accident. On physical examination, the patient was dyspneic and tachypneic, the tension was stable and the pulse was tachycardic, SpO₂ was 94%. On the neck, there was an approximately 8 cm long horizontal incision extending into the left side of the trachea. There were also cuts extending to the left side of the face at the deepest point of the skin and subcutaneous tissue in different sizes. There was wheezing during respiration and air leakage by coughing from the cut positioned in the midline of the neck. When the incision in the neck was partially explored, it was seen that the trachea was cut due to trauma to the penetrant (Figure 1). Laboratory findings did not reveal any pathologic value other than partial hemoglobin decrease. Thorax computed tomography showed that trachea integrity was lost in the anterior portion of the proximal trachea (Figure 2). The patient was operated on emergency conditions. During the operation, it was observed that the cartilage portion of the trachea was severed completely and membranous portion was ruptured at 1/3 of from the right side. The trachea was repaired by suturing the membranous parts continuously and the cartilage parts



Figure 1: First application

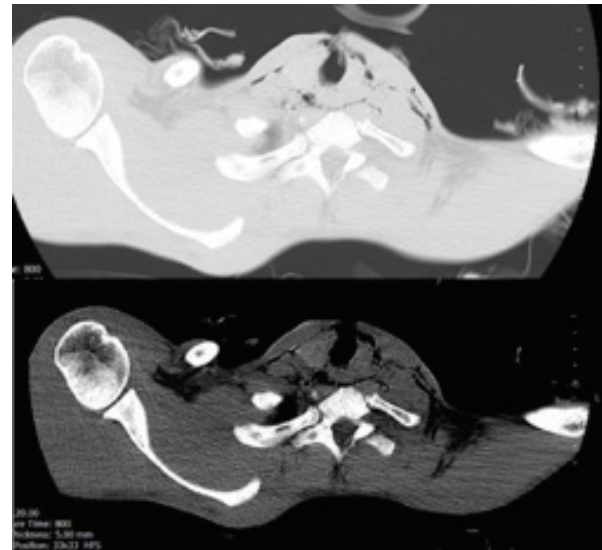


Figure 2: Thorax CT scans

were sutured individually by using 3-0 polypropylene sutures (Figure 3). It was observed that the left vena jugularis interna was damaged during bleeding control and proximal-distal end were connected. Damaged thyroid tissue was repaired and the operation was terminated without any complications. The patient was discharged after 2 days of intensive care and 2 days of follow-up.

Discussion

Since the cervical trachea has a very superficial structure, mainly, (75-80%) cervical part of the trachea is affected in penetrating tracheal injuries (5). Such penetrating injuries affecting the mediastinal area of the trachea can also affect large vascular structures at the same time and this will result in frequent fatalities at the occasion (5). There were penetrating injuries at the edge of isthmus in cervical region of the trachea, simultaneous with major vascular injury and thyroid organ damage. If an obvious tracheal injury is not noticed with a



Figure 3: Operation pictures

sufficient anamnesis, physical examination and radiological findings in these patients, bronchoscopy must be performed under the appropriate circumstances. Conditions on when, and to whom the bronchoscope should be performed are controversial (4). It should be kept in mind that small penetrating lesions may not be symptomatic and difficult to detect radiologically. We detected cervical tracheal injury in our physical examination, that's because we applied surgical treatment first. The most common physical examination findings in penetrating traumatic tracheal injuries are shortness of breath, hoarseness, respiratory failure, subcutaneous emphysema, hemoptysis, if there is a skin defect air leakage from skin defect and prolonged air leak in patients with chest drain (5). In our case, partial subcutaneous emphysema, hoarseness and air leak at the incision site were present. The crucial thing is surgical intervention of the injury as soon as possible after resolving life-threatening traumatic problems in complicating penetrating injuries. The principle of surgical repair is debridement of tracheal ends and anastomosis of every tip with each other by using non-absorbable sutures (5). Also, non-absorbable polypropylene suture material can be used for anastomosis after debridement in trachea and the cricoid area. The choice of incision is important according to

the localization of the injury; low cervical collar incision will be appropriate for 1/3 proximal injuries of the trachea. In our case, the skin incision on the cervical trachea for penetrating injury was sufficient in the process. Injury was in the proximal trachea, therefore for the assessment of vocal cord paralysis, and hyoid release maneuvers in order to reduce anastomotic tension, operation was performed with an otorhinolaryngologist.

Conclusion

As a result, mortality and morbidity rates of penetrating tracheal injuries higher. Also surprise major artery cuts may also accompany the injury. For this reason, physical examination, radiological findings and bronchoscopy should be performed in early stages for differential diagnosis and should be the most appropriate treatment choice prefer for reduce high risks.

Ethics

Informed Consent: A consent form was completed by all participants.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: H.F.S., H.D., M.Y.Z., Concept: H.F.S., H.D., M.Y.Z., Design: H.F.S., H.D., M.Y.Z., Data Collection or Processing: H.F.S., H.D., M.Y.Z., Analysis or Interpretation: H.F.S., H.D., M.Y.Z., Literature Search: H.F.S., H.D., M.Y.Z., Writing: H.F.S., H.D., M.Y.Z.

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. Miñambres E, González-Castro A, Burón J, et al. Management of postintubation tracheobronchial rupture: our experience and a review of the literature. *Eur J Emerg Med.* 2007;14:177-179.
2. Hood RM, Sloan HE. Injuries of the trachea and major bronchi. In Hood, Boyd and Culliford eds. *Thoracic Trauma.* Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1989;p. 245-266.
3. Bertelsen S, Howitz P. Injuries of the trachea and bronchi. *Thorax*,1972;27:188-194.
4. Wu CY, Chen TP, Liu YH, et al. Successful treatment of complicated tracheobronchial rupture using primary surgical repair. *Chang Gung Med J.* 2005;28:662-667.
5. Özdülger A. Trakeobronşiyal Yaralanmalar. *Toraks Cerrahisi Bülteni* 2010;1:45-54.