



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 73 Sayı-Issue: 3 Aralık-December 2020

Özgün Makaleler / Research Articles

- The Expression Levels of *Klotho*, *Endothelial Nitrite Oxide Synthetase* and *Catalase* Genes of the Heart Tissues of Young and Old Rats
- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kliniklerinden İstemi Yapılan QuantiFERON-TB Gold Test Sayıları ve Sonuçları ile Paralel Olarak Klinik Kullanımdaki Yeri: 2 Yıllık Retrospektif Değerlendirme
- Comparison of the Effects of Bare Metal Stents and Drug Eluting Stents on C-Reactive Protein Levels
- Minör Fiziksel Anomalilerin Klinik ve Eşik Altı Psikotik Belirtilerle İlişkisi
- Ultrasound Imaging Findings of Subcutaneous Masses
- İzole Vertigo Hastalarında Karotis-Vertebral Arter Doppler Ultrason Sonuçlarının Değerlendirilmesi
- Pediyatrik Hastalarda Deri Biyopsilerinin Klinikopatolojik Korelasyonu
- Factors Associated with Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients: A Single-center Data from East Anatolian Region of Turkey
- Üçüncü Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuran Hastaların Sağlık Okuryazarlığı Düzeyinin İncelenmesi
- Multipl Skleroz Hastalarında Ağrı ve İlişkili Klinik Özellikler
- Akut Arteriovenöz Fistül Trombozunda Cerrahi Trombektominin Yeri ve Sonuçları
- Femur Başı Avasküler Nekroz Zemininde Total Kalça Protezi Yapılmış Olgularda Erken Dönem Sonuçları
- Etiological and Demographic Characteristics of Patients with Vestibular Symptoms, Retrospective Analysis
- Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Uygulanan Hastalarda Anestezi Yönetimi ve Perioperatif Sonuçlar
- Prostat Karsinomlarında E-kadherin ve Beta-katenin Ekspresyonunun Gleason Skoru ve Diğer Prognostik Faktörler ile Karşılaştırılması
- The Effect of Doxycycline on Glomerulosclerosis in 5/6 Renal Ablation Nephropathy
- Giant Fibroadenomas in Young Women

Olgu Sunumları / Case Reports

- Co-existence of Laryngocele and Laryngopycele: A Rare Case Report
- Spontaneous Uterine Rupture at The 13th Weeks of Gestation Caused by Placenta Percreata: A Case Report
- A Newborn with Bilateral Breast Enlargement: Neonatal Mastaxue



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, İmmünojenetik ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Deniz Çalıışkan

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 school of medicine is an official journal of the Ankara University Faculty of Medicine.



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

Genel Yayın Koordinatörü/Publication
Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Fuat Hocalar
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Hatice Sever

Gamze Aksoy

Saliha Tuğçe Evin

Meliike Eren

Duygu Yıldırım

Pınar Akpınar

Proje Asistanı/Project Assistant

Gülşay Akın

Özlem Çelik

Araştırma&Geliştirme/Research&Development

Mert Can Köse

Mevlûde Özlem Akgüney

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: Eylül 2020 / September 2020

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. Mecmua; 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/Ulakbim, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Tübitak/Ulakbim, Ebsco, DOAJ, ROOT INDEXING, Idealongline, J-GATE, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini, CABI, Gale ve Index Copernicus tarafından indekslenir.

Açık Erişim

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest 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.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in Tübitak/Ulakbim TR Dizin, Ebsco, DOAJ, ROOT INDEXING, Idealonline, J-GATE, Türk Medline and Türkiye Atıf Dizini, CABI, Gale.

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 dışlanma 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 yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç 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

Özgün Makaleler / Research Articles

- 197** **The Expression Levels of *Klotho*, *Endothelial Nitrite Oxide Synthetase* and *Catalase* Genes of the Heart Tissues of Young and Old Rats**
Genç ve Yaşlı Ratların Kalp Dokularında Klotho, Endotelial Nitrit Oksit Sentetaz ve Katalaz Genlerinin İfade Düzeyleri
Fulya Teksen, Tülin Özkan, Yalda Hekmatshoar, Belma Turan; Ankara, Turkey
- 203** **Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kliniklerinden İstemi Yapılan QuantiFERON-TB Gold Test Sayıları ve Sonuçları ile Paralel Olarak Klinik Kullanımdaki Yeri: 2 Yıllık Retrospektif Değerlendirme**
The Frequency and Results of QuantiFERON-TB Gold Test in Parallel with the Place of the Clinical Usage in the Cerrahpaşa Medical Faculty Clinics: A 2-year Retrospective Evaluation
Serhat Sirekbasan, Harika Öykü Dinç, Doğukan Özbey, Seher Akkus, Suat Sarıbaş, Bekir Sami Kocazeybek; Çankırı, İstanbul, Türkiye
- 208** **Comparison of the Effects of Bare Metal Stents and Drug Eluting Stents on C-reactive Protein Levels**
Çıplak Metal Stentler ve İlaç Salımlı Stentlerin C-reaktif Protein Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması
Nil Özyüncü, Hasan Sadi Güleç, Özgür Ulaş Özcan, Hüseyin Göksülük, Demet Menekşe Gerede Uludağ, Çetin Erol; Ankara, İstanbul, Turkey
- 216** **Minör Fiziksel Anomalilerin Klinik ve Eşik Altı Psikotik Belirtilerle İlişkisi**
The Association of Minor Physical Anomalies with Clinical and Subclinical Psychotic Symptoms
Adnan Kusman, Büşra Yalçınkaya, Yağmur Kır, Umut Mert Aksoy, Betül Nur Özdemir, Zeynep Dilek, Hayrunnisa Ünlü, Nur Taşpınar, Dilara Dönmez, Yağmur Çiko, Gülçin Köse, Bora Baskak; Ankara, Erzurum, İstanbul, Türkiye
- 224** **Ultrasound Imaging Findings of Subcutaneous Masses**
Deri Altı Kitlelerde Ultrasonografi Bulguları
Mustafa Fatih Arslan, Başak Gülpınar, Nuray Haliloğlu; Ankara, Turkey
- 229** **İzole Vertigo Hastalarında Karotis-Vertebral Arter Doppler Ultrason Sonuçlarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of Carotid-Vertebral Artery Doppler Ultrasound Results in Isolated Vertigo Patients
Fatma Yılmaz Can, Mehlika Panpallı Ateş; Ankara, Turkey
- 234** **Pediyatrik Hastalarda Deri Biyopsilerinin Klinikopatolojik Korelasyonu**
Clinicopathological Correlation of Skin Biopsies in Pediatric Patients
Emine Çölgeçen, Sevinç Şahin, Gülhan Gürel, Betül Aytekin; Yozgat, Afyonkarahisar, Türkiye
- 239** **Factors Associated with Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients: A Single-center Data from East Anatolian Region of Turkey**
Hemodiyaliz Hastalarında Mortalite ile İlişkili Faktörler: Türkiye'nin Doğu Anadolu Bölgesinden Tek Merkezli Bir Veri
Şiyar Erdoğan, Fatma Kaymakamtorunları; Ankara, Turkey
- 247** **Üçüncü Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuran Hastaların Sağlık Okuryazarlığı Düzeyinin İncelenmesi**
Investigation of Health Literacy Level of Patients who Admitted to A Tertiary Training and Research Hospital
Hatice İkışık, Güven Turan, Feyza Kutay, Filiz Sever, Sema Nur Keskin, Hilal Güdek, Safiye Rumeysa Dur Tiftik, Işıl Maral; İstanbul, Türkiye
- 253** **Multipl Skleroz Hastalarında Ağrı ve İlişkili Klinik Özellikler**
Pain in Patients with Multiple Sclerosis and Associated Clinical Characteristics
Eylem Sayılğan, Fatma Aşar Ertürk, Bülent Güven, Hayat Güven; Ankara, Türkiye
- 261** **Akut Arteriovenöz Fistül Trombozunda Cerrahi Trombektominin Yeri ve Sonuçları**
The Place and Outcomes of Surgical Thrombectomy in Acute Arteriovenous Fistula Thrombosis
Fatih Gümüş; Bartın, Türkiye
- 266** **Femur Başı Avasküler Nekroz Zemininde Total Kalça Protezi Yapılmış Olgularda Erken Dönem Sonuçlar**
Short-term Results of Total Hip Arthroplasty Cases with Osteonecrosis of the Hip
Hakan Kocaoğlu, Abdullah Merter, Mustafa Onur Karaca, Emre Anıl Özbek; Ankara, Türkiye

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 270 Etiological and Demographic Characteristics of Patients with Vestibular Symptoms, Retrospective Analysis**
Baş Dönmesi Şikayeti Olan Hastaların Etiyolojik ve Demografik Özellikleri, Retrospektif İncelemesi
Mine Baydan, Özge Selen Avcı, Seçil Yeğin, Kübra Binay, Gülşin Hançer, Seher Öztaş, Zahide Çiler Büyükkatalay, Suna Yılmaz; Ankara, Turkey
- 276 Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Uygulanan Hastalarda Anestezi Yönetimi ve Perioperatif Sonuçlar**
Anesthesia Management and Perioperative Outcomes in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy
Süheyla Karadağ Erkoç, Çağıl Vural, Çiğdem Yıldırım Güçlü, Özlem Selvi Can, Zekeriyya Alanoğlu, Neslihan Alkış; Ankara, Turkey
- 283 Prostat Karsinomlarında E-kadherin ve Beta-katenin Ekspresyonunun Gleason Skoru ve Diğer Prognostik Faktörler ile Karşılaştırılması**
Comparison of E-cadherin and Beta-catenin Expression with Gleason Score and Other Prognostic Factors in Prostate Carcinomas
Tolga Bağlan, Özlem Erdem; Ankara, Turkey
- 290 The Effect of Doxycycline on Glomerulosclerosis in 5/6 Renal Ablation Nephropathy**
Doksisisiklinin 5/6 Renal Ablasyon Nefropatisi ile Gelişen Glomeruloskleroza Etkisi
Devrim Kahraman, Ali Çelik, Funda Sağlam, Osman Yılmaz, Efsun Kolatan, Zahide Çavdar, Sulen Sarıoğlu; Ankara, İzmir, Aydın, Turkey
- 300 Giant Fibroadenomas in Young Women**
Genç Kadınlarda Dev Fibroadenomlar
Burhan Hakan Kanat, Nizamettin Kutluer, Özgen Arslan Solmaz, Pınar Gündoğan Bozdağ; Elazığ, Turkey
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 304 Co-existence of Laryngocele and Laryngopyocele: A Rare Case Report**
Laringosel ve Laringopyosel Birlikteliği: Nadir Bir Olgu Sunumu
Göknil Gültekin, Arzu Tuzuner, Erdinç Aydın; Ankara, Turkey
- 308 Spontaneous Uterine Rupture at The 13th Weeks of Gestation Caused by Placenta Percreata: A Case Report**
13 Haftalık Gebelikte Plasenta Percreata Bağlı Spontan Uterin Rüptürü
Erdal Şeker, Evindar Elçi, Nilgün Söğütçü; Ankara, Diyarbakır, Turkey
- 312 A Newborn with Bilateral Breast Enlargement: Neonatal Mastaxe**
İki Taraflı Meme Büyümesi olan Bir Yenidoğan: Neonatal Mastaxe
Selin Sevinç, Eda Almus, Emel Okulu, Elif Özsu, Ömer Erdeve, Begüm Atasay, Saadet Arsan; Ankara, Turkey

The Expression Levels of *Klotho*, *Endothelial Nitrite Oxide Synthetase* and *Catalase* Genes of the Heart Tissues of Young and Old Rats

Genç ve Yaşlı Ratların Kalp Dokularında *Klotho*, *Endotelial Nitrit Oksit Sentetaz* ve *Katalaz* Genlerinin İfade Düzeyleri

© Fulya Teksen¹, © Tulin Ozkan¹, © Yalda Hekmatshoar¹, © Belma Turan²

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: In order to evaluate the role of genes in aging process in the heart of rats, the expression levels of *Klotho* (*KL*), *Endothelial nitrite oxide synthase* (*e-NOS*) and *Catalase* (*CAT*) genes, which are thought to be important in the metabolism, were investigated in the present study.

Materials and Methods: The expression levels of these genes were compared in heart tissues of 24-month-old and 6-month-old male Wistar rats using real time polymerase chain reaction method.

Results: The mRNA level of *e-NOS* gene was increased significantly in the left side of the hearts of old rats, it was also increased in the right side of the heart, but it was not statistically significant. The mRNA level of *CAT* gene was decreased significantly in only the left side of the old rat heart compared to that of the young rat. Furthermore, our data on mRNA level of *CAT* gene determined in the right part of the heart were increased in that of old rats compared to those of the young rats. However, the expression level of *KL* gene was not significantly different in the left part of the hearts in either old rats or young rats, whereas the expression level of this gene was increased significantly in the right side of the old rat heart compared to that of young rat heart.

Conclusion: *KL*, *e-NOS* and *CAT* expressions were thought to be effective in the heart tissue of rats in aging process. Further detailed studies that should be designed on this subject could play important role in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases in which the occurrence risk is increased by the aging process.

Key Words: *Klotho* (*KL*), *Endothelial Nitrite Oxide Synthase* (*e-NOS*), *Catalase* (*CAT*), Aging, Heart Tissue

Özet

Amaç: Bu çalışmada rat kalp dokularında yaşlanma metabolizmasında önemli olduğu düşünülen *Klotho* (*KL*), *Endotelial nitrit oksit sentaz* (*e-NOS*), *Katalaz* (*CAT*) genlerinin, yaşlanma ile ortaya çıkabilecek gen ifade düzeyleri ve meydana gelen değişiklikler incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu genlerin ifade düzeyleri 24 aylık ve 6 aylık erkek Wistar ratların kalp dokularında eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, *e-NOS* mRNA düzeyi yaşlı ratların sol kalp bölgesinde belirgin olarak yüksek bulunmuş, aynı grubun kalplerinin sağ kısmında da yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. *CAT* geni, mRNA düzeyi yaşlı rat kalp dokularının sadece sol kısmında genç ratlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Diğer taraftan, yaşlı ratların sağ kalp kısmındaki dokuda ölçülen katalaz mRNA düzeyi, genç ratların aynı bölgesinden elde edilen dokudaki katalaz mRNA düzeyi ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Ancak, *KL* geninin ifadesi gerek genç ve gerekse yaşlı ratların kalp dokularının sol kısmında anlamlı olarak farklılık göstermemiş olup, aynı grubun sağ bölgesinde ise yaşlı ratlarda genç ratlara göre, gen ifade düzeyinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Sonuç: Yaşlanma olgusunda, *KL*, *e-NOS* ve *CAT* genlerinin rat kalp dokusunda etkin olabileceği düşünülmektedir. Bu alanda yapılacak daha detaylı çalışmaların, yaşlanma ile görünme riski artan kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Klotho* (*KL*), *Endotelial Nitrit Oksit Sentaz* (*e-NOS*), *Katalaz* (*CAT*), Yaşlanma, Kalp Dokusu

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Prof. Dr. Fulya Teksen, MD,

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 595 80 74 E-mail: fteksen58@windowslive.com ORCID: orcid.org/0000-0001-8762-1579

Received/Geliş: 18.10.2019 Accepted/Kabul: 31.05.2020

©Copyright 2020 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

Senescence is known as an inevitable biologic end-stage of the life, however, the exact mechanism of genetic pathways regulating this aging process is not clearly understood yet. Some of the well-known hallmarks of aging include the genomic instability, increased amount of mutations, altered metabolism, decreased mitochondrial function, increased amount of free oxygen radicals, altered intercellular communication, shortening of telomeres, loss of proteostasis, stem cell exhaustion, epigenetic alterations, and deregulated nutrient sensing (1). On the other hand, one of the high-risk diseases observed in the old individuals is cardiovascular diseases. In this regard, the observations obtained from some model organism such as *C. elegans*, mice, rats, give us a lot of knowledge about the molecular mechanisms of aging and the diseases related with aging, such as cardiovascular diseases.

Early studies showed that *Klotho* (*KL*) gene was first identified by Kuro-o et al. (2), and this gene basically expressed in kidneys and as a trans-membrane protein. It acts as an essential co-receptor of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and in the heart, the other form of the protein, soluble Klotho (s-Klotho) is the circulating form and takes role in the protection of systolic dysfunction (3). In rats, the membrane-bound form KL is more prevalent, whereas the secreted form is faintly expressed (4). It has been also shown that KL protein has numerous functions, involving, besides others, regulation of Insulin Like Growth Factor 1 (IGF1)/insulin signaling pathway and suppresses oxidative stress (5,6). KL protein also inhibits the phosphorylation of transcription factors forkhead box O (FOXO), which then increase the expression of antioxidant enzymes, one of them being Catalase (CAT), thereby protecting against oxidative stress (7).

CAT is one of the important ubiquitous enzymes of the antioxidant system which reduces Reactive oxygen species (ROS) amount by degradation of H₂O₂ (peroxide) produced during cellular metabolism. It is also recently shown that, the aerobic exercise significantly improved rat survival by increasing KL mRNA and protein expressions and decreasing ROS levels in the brain and kidney tissues of rats (4). In addition, in some studies, it is reported that secreted KL protects the cardiovascular system through the endothelial nitric oxide synthase (e-NOS) production, most probably, through increases in Nitric oxide (NO) production with KL (8).

It is well-accepted that NO is produced within cells by the actions of a group of enzymes called nitric oxide synthases, and, endothelial nitric oxide synthase (e-NOS or NOS3) is responsible for the regulation of blood pressure and located in endothelial tissue, cardiac myocytes and hippocampal pyramidal cells. *In*

vivo studies in the heart, using e-NOS knockout mice or NO donor have shown that NO inhibits neutrophil-mediated damage to the endothelial cells by preventing neutrophil adhesion and results in myocardial protection by preserving endothelial function. Therefore, it is clearly understood that the e-NOS synthesis regulates arterial pressure and is malformed in human hypertension. In that regard, a deficiency in NO production may maintain a reasonable mechanism for linking cardiovascular diseases in all organisms including human beings. From that point, one can emphasize that klotho protein can play an important role in this stage by regulating the production of NO (7).

Taken into consideration the known and suggestions, we in the present study, we aimed to investigate the expression levels of *KL*, *e-NOS* and *CAT* genes in the heart of old rats compared to those of young rats as well as considering their left and right parts. Indeed, literature data already mentioned the critical roles of these genes in the protection of heart tissue, maintenance of vascularization and removal of free oxygen radicals from the cells while these pathways are also intersecting closely with each other.

Materials and Methods

Animals and Experimental Design

All experimental procedures were performed in accordance with the standards of the European Community guidelines on the care and use of laboratory animals and approved by the Ankara University with a reference number of 2016-18-165 in accordance with the guide for the care and use of laboratory animals. We used 6-month-old (young group: body weights ranging between 319 g to 343 g) (n=7) and 24-month-old (old group: body weights ranging between 375 g to 388 g) (n=7) Wistar Male rats. All animals were exposed to a 12-hour light-dark cycle in standard animal housing rooms and were fed standard food with free access to tap water. The rats were anesthetized with pentobarbital sodium (30 mg/kg by intraperitoneal injection), then hearts and kidney were quickly removed and frozen for later RNA extraction. Kidney tissue was used as a positive control for KL primer optimization.

Cardiac dysfunction of age animals was validated in a previous study by monitoring their systemic oxidative stress and antioxidant capacity status, insulin resistance, fasting blood glucose level and the ratio of heart weight to body weight compared to those of adult rats (9).

Real-time RT-PCR

In order to detect the mRNA expression levels of *e-NOS*, *CAT* and *KL* genes, we used quantitative real-time (reverse transcription polymerase chain reaction) RT-PCR. Briefly,

ventricular tissue was homogenized and total RNA was isolated using Trizol reagent. Subsequently, chloroform extraction and isopropanol precipitation of RNA were performed according to the manufacturer's protocol. RNA quantity and purity were determined by measuring the absorbance of RNA at 260 nm and the absorbance ratio was calculated at 260/280 nm, respectively, using a NanoDrop spectrophotometer (Bio-Tek Instrument Model: Box998, USA).

cDNA was generated from RNA by reverse transcriptase (Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kit; Roche). Quantitative real-time RT-PCR was performed using SYBR Green PCR Master Mix (Roche) on the LC480 instrument. mRNA was measured relative to *hypoxanthine phosphoribosyltransferase* (*HPRT*) as an endogenous control. The primer sequences are

Table 1: The primer sequences of the genes

Genes	Forward	Reverse
e-NOS	CGAGTAAAGAATTGGGAAGTG	CAGCGTCTTGAGGTACAG
CAT	GAAACCCACAGACTCACC	GTCCTGAACAAGAAAGAAAC
KL	TGGCTTTCCTCTTACCTG	ATCCACAGATAGACATTCGG
HPRT	TGACACTGGTAAACAATGCA	GGTCTTTTCACCAGCAAGCT

e-NOS: Endothelial nitric oxide synthase, CAT: Catalase, KL: Klotho, HPRT: Hypoxanthine phosphoribosyltransferase

given in Table 1.

Statistical Analysis

Comparisons between young and old groups were made by t-tests analysis where applicable.

$P < 0.05$ and $p < 0.001$ values was used as the cut-off for defining statistically significant differences.

Results

Expression Levels of e-NOS, CAT and KL Genes in Left Ventricular Heart Tissue from Old Rats Compared to Young Rats

We evaluated the expression levels of e-NOS, CAT and KL which play important roles in the aging process. The e-NOS gene expression level was increased significantly ($287.6 \pm 177.5\%$; $p \leq 0.05$) in old rats compared to those of young rats, whereas CAT expression level was decreased significantly ($28.9 \pm 17.32\%$; $p \leq 0.001$) in old rats compared to young rats. The KL gene expression was also slightly decreased ($89.8 \pm 494.04\%$, $p > 0.05$) in old rats, but it was not statistically significant as shown in Figure 1.

Expression Levels of e-NOS, CAT and KL Genes in Right Heart Tissue from Old Rats Compared to Young Rats

Both e-NOS ($127.64 \pm 63.86\%$, $p > 0.05$) and CAT

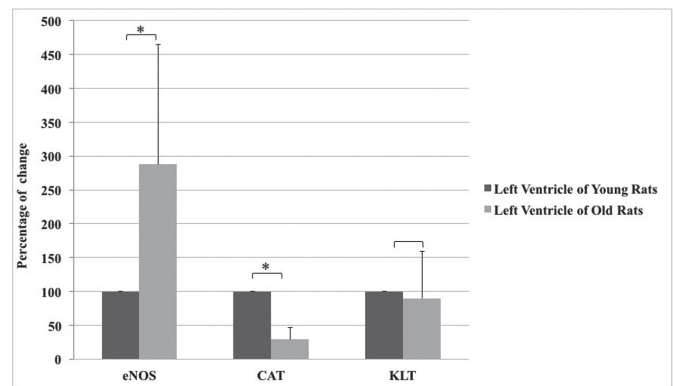


Figure 1: The mRNA expression levels of genes e-NOS, CAT and KL in the left ventricle of rat tissues ($p \leq 0.05^*$)

mRNA: Messenger RNA, e-NOS: Endothelial nitric oxide synthase, CAT: Catalase, KL: Klotho, HPRT: Hypoxanthine phosphoribosyltransferase

($248.41 \pm 241.46\%$; $p > 0.05$) gene expression levels were detected higher in old rats compared to young rats, however these changes were not found statistically significant. Moreover, statistically significant ($494.04 \pm 70.06\%$, $p \leq 0.001$) up-regulation of KL gene was observed in the right ventricle tissue of old rats compared

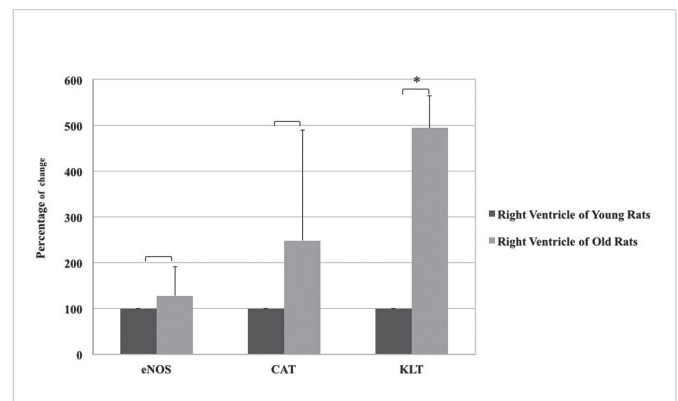


Figure 2: The mRNA expression levels of genes e-NOS, CAT and KL in the right ventricle of rat tissues ($p \leq 0.05^*$)

mRNA: Messenger RNA, e-NOS: Endothelial nitric oxide synthase, CAT: Catalase, KL: Klotho, HPRT: Hypoxanthine phosphoribosyltransferase

to young rats (Figure 2).

Expression Levels of e-NOS, CAT and KL Genes in Right and Left Ventricular Heart Tissue from Old Rats

e-NOS gene expression level was increased significantly ($313.93 \pm 193.51\%$; $p \leq 0.05$) in left ventricular tissue of old rats in comparison to right ventricular tissue of old rats, whereas CAT and KL gene expression levels were significantly decreased ($17.72 \pm 10.63\%$; $p \leq 0.05$ and $12.80 \pm 9.9\%$; $p \leq 0.05$ respectively) in left ventricular tissue of old rats compared to the right ventricular tissue of old rats (Figure 3).

Expression Levels of e-NOS, CAT and KL Genes in Right

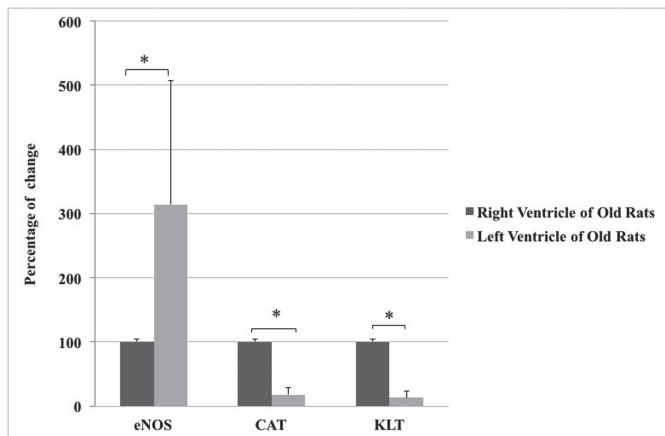


Figure 3: The mRNA expression levels of genes *e-NOS*, *CAT* and *KL* in right and left ventricle of old rat tissues ($p \leq 0.05^*$)

mRNA: Messenger RNA, *e-NOS*: Endothelial nitric oxide synthase, *CAT*: Catalase, *KL*: Klotho, *HPRT*: Hypoxanthine phosphoribosyltransferase

and Left Ventricular Heart Tissue from Young Rats

e-NOS and *CAT* gene expression levels were increased ($160.10 \pm 145.46\%$; $p > 0.05$ and $165.65 \pm 206.17\%$; $p > 0.05$) in left ventricular tissue in comparison to the right ventricular tissue of young rats, respectively. On the other hand, *KL* gene expression level was decreased ($97.44 \pm 70.55\%$; $p > 0.05$) in left ventricular tissue compared to the right ventricular tissue of

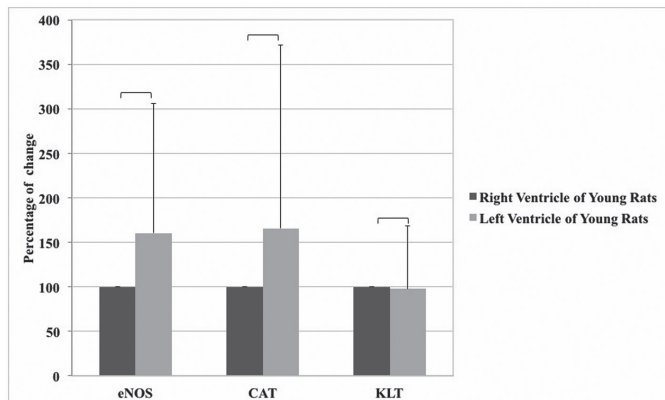


Figure 4: The mRNA expression levels of genes *e-NOS*, *CAT* and *KL* in right and left ventricle of young rat tissues

mRNA: Messenger RNA, *e-NOS*: Endothelial nitric oxide synthase, *CAT*: Catalase, *KL*: Klotho, *HPRT*: Hypoxanthine phosphoribosyltransferase

young rats. All these gene expression levels were not statistically significant (Figure 4).

Discussion

The exact mechanism of aging is not understood yet, but some of the genes were shown to be effective in this process. Among these genes *KL*, *CAT* and *e-NOS* genes were reported to

be playing an important role in both aging and the development of aging-associated diseases like cardiovascular disorders. In addition, the low plasma *KL* level and other genetic variants have been reported to be associated with atherosclerosis, oxidative stress, endothelial dysfunction, which are closely related to increased risk of cardiovascular diseases and stroke in mammals, including rats and humans (10).

As reported by many investigators, the mutation in *KL* gene results in multiple aging-like phenotypes and on the other hand, overexpression of the same gene was shown to extending lifespan by 20-30% (5). Expression levels of *KL* gene differ significantly according to varying species of organisms and to the different tissues of these organisms. For instance, in rats, Mitani et al. (11) reported negative gene expression in aorta and heart, whereas Jimbo et al. (12) detected *KL* expression in aorta of normal rats. Similarly, we could measure expression level of *KL* gene in heart tissue of some rats, but we did not detect mRNA expression level of *KL* in the other group of rats. On the other hand, we could measure the expression level of the same gene in the kidney of rats and it was quite high compared to the heart tissue. We also detected different expression level of *KL* gene in the right and the left side of the heart tissue. Since our study is the first investigation in which expression levels of these genes were evaluated in the right and left parts of the heart of rats, it was not possible to compare these results with any other study. It was concluded that, the relates subjects needs more observation and discussion, that will be obtained by the future studies.

Aizawa et al. (13) reported the downregulation of kidney *KL* protein in rats under stress conditions. Similarly, in rodents, *s-KL* was shown to be exerting cardioprotection through downregulation of TRPC6 calcium channels (14). Activation of PI3K and downstream Akt signaling cascade in heart was shown to be important for physiological cardiac growth, but it can also lead to pathological cardiac hypertrophy (14).

In addition, in the present study, the expression levels of *KL* gene in the heart tissues of some rats could not be detected but in some of the heart tissues of other rats in study group low expression levels of *KL* were observed and because of this fact, the number of the rats were too small to be evaluated precisely. On the other side, the high expression level observed in the kidney tissue of rats in our experiments, performed just to compare the results and to test the method in which, the results were in concordance with other studies (15).

In 2016, Alhousseini et al. (16), again using real time PCR method, demonstrated that combined exercise training with vitamin E treatment for 8 weeks, on rats, resulted with a significant improvement in oxidative stress effect on cardiac tissue by the decrease in tumor necrosis factor alfa expression in heart and increase in *KL* gene expression in kidney (17,18).

In the study of Dehghani et al. (19) cardiac expression levels of *CAT* and *sulfur dioxygenase (SDO)* genes decreased in the aging-induced male Wistar rats. In our study, *CAT* gene expression level was also decreased in the left ventricular heart tissue of old rats in comparison with the young rats so our results are correlated with these studies. Torella et al. (20) observed a decrease in vascular expression of basal e-NOS in elderly animals. Their data also indicate that aging virtually eliminates e-NOS vascular expression and its phosphorylation after balloon injury (20). Moreover, Griecsova et al. (21) observed the effect of age and preconditioning on the levels of e-NOS proteins in 1.5-3-6 months male Wistar rats. The effect of age was indicated by significantly lower levels of e-NOS proteins in 6 months and 3 months compared with control groups (1.5 months) (21).

Those results mentioned in the above paragraphs are in contrast with our findings: in here, we observed a significant increase of e-NOS in the left ventricle of the heart tissue of old rats. We evaluated this result as a protective mechanism for the vascularization system of the heart. In fact, in the pathophysiology hypertension, it is known that by the increase in age, the systolic blood pressure increases, and the cascade of activation of *RAS*, Angiotensin activation II, increase in NADPH/NADH oxidase production in vascular smooth muscle and release of reactive oxygen species resulting in NO production occurs (7). Similar to our results, Saito et al. (8) has delivered adenovirus-mediated *KL* gene to atherosclerotic rats and ameliorated vascular endothelial dysfunction and increased nitric oxide production. These mechanisms are also very similar to the pathway of genes involving *KL*, *e-NOS* and *CAT* correlation with aging in our study.

Conclusion

Various *in vitro* and animal studies have demonstrated that many genes involving *KL*, *CAT* and *e-NOS* in aging and diseases related with aging, such as cardiovascular pathologies play important roles via different metabolic pathways. For that reason, their possible usage either as diagnostic markers or as therapeutic agents in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases may be of great importance in the future. As far as we investigated the related literature, the right and left side expression levels are compared for the first time in our study.

Ethics

Ethics Committee Approval: All experimental procedures were performed in accordance with the standards of the European Community guidelines on the care and use of laboratory animals and approved by the Ankara University with a reference number of 2016-18-165 in accordance with the guide for the care and use of laboratory animals.

Informed Consent: Experimental study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: B.T., Concept: F.T., B.T., Design: F.T., B.T., Data Collection or Processing: T.Ö., Y.H., Analysis or Interpretation: F.T., T.Ö., Y.H., B.T., Literature Search: F.T., T.Ö., Y.H., Writing: F.T., T.Ö., Y.H.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: This study was supported by a grant from Scientific Research Projects of Ankara University (project no: 18H0230002).

References

- Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194-1217.
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390:45-51.
- Poelzl G, Ghadge SK, Messner M, et al. *Klotho* is upregulated in human cardiomyopathy independently of circulating *Klotho* levels. *Sci Rep*. doi: 10.1038/s41598-018-26539-6
- Ji N, Luan J, Hu F, et al. Aerobic exercise-stimulated *Klotho* upregulation extends life span by attenuating the excess production of reactive oxygen species in the brain and kidney. *Exp Ther Med*. 2018;16:3511-3517.
- Wang Y, Sun Z. Current understanding of *klotho*. *Ageing Res Rev*. 2009;8:43-51.
- Wang X, Hu S, Liu L. Phosphorylation and acetylation modifications of FOXO3a: Independently or synergistically? *Oncol Lett*. 2017;13:2867-2872.
- Pathare G, Vlk S, Shalia K. Emerging Roles of *Klotho* in Cardiovascular Diseases. *JCCR*. doi: 10.15406/jccr.2016.06.00228
- Saito Y, Yamagishi T, Nakamura T, et al. *Klotho* protein protects against endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;248:324-329.
- Olgar Y, Turan B. A sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin comparison with insulin shows important effects on Zn(2+)-transporters in cardiomyocytes from insulin-resistant metabolic syndrome rats through inhibition of oxidative stress (1). *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97:528-535.
- Georgiou A, Lisacek-Kiosoglous A, Yiallouris A, et al. *Klotho*: The Protein of Faith. *Ecricon*. 2017:189-223.
- Mitani H, Ishizaka N, Aizawa T, et al. In vivo *klotho* gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. *Hypertension*. 2002;39:838-843.
- Jimbo R, Kawakami-Mori F, Mu S, et al. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of *Klotho* deficiency. *Kidney Int*. 2014;85:1103-1111.
- Aizawa H, Saito Y, Nakamura T, et al. Downregulation of the *Klotho* gene in the kidney under sustained circulatory stress in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;249:865-871.
- Xie J, Cha SK, An SW, et al. Cardioprotection by *Klotho* through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat Commun*. doi: 10.1038/ncomms2240
- Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. *Klotho* and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2013;180:47-63.
- Alhusseini NF, AEDA El-Talees, Hussien NI, Arafat NN. The Effects of Exercise and Antioxidant on *Klotho* Gene Expression During Oxidative Stress in Rat's Cardiac Tissue. *SDRP Journal of Cellular and Molecular Physiology*. 2016;1:15-24.

17. Ai F, Chen M, Li W, et al. Protective role of Klotho on cardiomyocytes upon hypoxia/reoxygenation via downregulation of Akt and FOXO1 phosphorylation. *Mol Med Rep.* 2014;11:2013-2019.
18. Aguilar-Alonso P, Vera-Lopez O, Brambila-Colombres E, et al. Evaluation of Oxidative Stress in Cardiomyocytes during the Aging Process in Rats Treated with Resveratrol. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:1-9.
19. Dehghani A, Hafizibarjin Z, Najjari R, et al. Resveratrol and 1,25-dihydroxyvitamin D co-administration protects the heart against D-galactose-induced aging in rats: evaluation of serum and cardiac levels of klotho. *Aging Clin Exp Res.* 2018;31:1195-1205.
20. Torella D, Leosco D, Indolfi C, et al. Aging exacerbates negative remodeling and impairs endothelial regeneration after balloon injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:H2850-H2860.
21. Griecsova L, Farkasova V, Gablovsky I, et al. Effect of maturation on the resistance of rat hearts against ischemia. Study of potential molecular mechanisms. *Physiol Res.* 2015:S685-S696.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kliniklerinden İstemi Yapılan QuantiFERON-TB Gold Test Sayıları ve Sonuçları ile Paralel Olarak Klinik Kullanımdaki Yeri: 2 Yıllık Retrospektif Değerlendirme

The Frequency and Results of QuantiFERON-TB Gold Test in Parallel with the Place of the Clinical Usage in the Cerrahpaşa Medical Faculty Clinics: A 2-year Retrospective Evaluation

© Serhat Sirekbasan^{1,2}, © Harika Öykü Dinç³, © Doğukan Özbey², © Seher Akkus², © Suat Sarıbaş², © Bekir Sami Kocazeybek²

¹Çankırı Karatekin Üniversitesi, Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü, Çankırı, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu retrospektif çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin farklı kliniklerinden spesifik amaçlara dönük istemi yapılan QuantiFERON-TB Gold (QFT) testinin kullanım sıklığının ve sonuçlarının belirlenmesi ile bu testin kliniğin amaçlarına dönük uygunluğunun olup olmamasının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden gönderilen ve laboratuvarında tam kan örneğinden ticari kitin öngörülerini doğrultusunda *in vitro* çalışması yapılan QFT testinin istem yapan kliniklere göre sayısı ve sonuçları retrospektif olarak belirlenmiş ve değerlendirmeye alınmıştır.

Bulgular: Çeşitli kliniklerden gönderilen 1.207 hastaya ait tam kan örneklerinin 151'inde (%12,5) pozitiflik saptanmıştır. Test isteminin en sık 297 (%24,6) olgu ile nöroloji kliniğinden yapıldığı, bunu sırasıyla 235 (%19,5) ve 142 (%11,8) olgu ile romatoloji ve enfeksiyon hastalıkları kliniklerinin takip ettiği tespit edilmiştir. Test istemi yapan birimlerin arasında en sık pozitif saptama oranının göz hastalıkları kliniğinden olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Testin istem sıklığının özellikle göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları kliniklerinde fazla olması beklenirken onların yerine nöroloji ve romatoloji kliniklerinde daha fazla olması, buna karşın yüksek pozitifliğin göz hastalıkları kliniğinde görülmesi dikkat çekicidir. QFT testinin klinikler düzeyinde test istem sayısına ve buna bağlı pozitiflik sonucu ilişkisine bakıldığında amaca dönük istem sayısı ile alınan pozitiflik sonucu arasında bir uyumsuzluk olduğu belirlenmiştir. Hem ticari kitin maliyeti hem de alınan pozitiflik sonuçlarının klinisyenlere yol göstericiliği hususundaki etkinlik göz önüne alındığında kliniklere göre test isteminin ulusal algoritmalar düzeyinde tekrar gözden geçirilmesinin yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Latent Tüberküloz Enfeksiyonu, *Mycobacterium tuberculosis*, Tanı, Tüberküloz

Abstract

Objectives: We aimed to evaluate the relevancy of QuantiFERON-TB Gold (QFT) test which was required for the specific aims from the various clinics of Cerrahpaşa Medical Faculty by determining the using frequency and results of the QFT test in this retrospective study.

Materials and Methods: The *in vitro* studies of QFT test were performed from the whole blood samples according to the manufacturer's recommendations between January 2018 and December 2019. The numbers and results of QFT test were retrospectively determined according to the required clinics and were taken into consideration.

Results: The test positivity was detected in 151 (12.5%) from the whole blood samples of 1,207 patients from various clinics. It was determined that the test request was made most frequently from the neurology clinic with 297 (24.6%) cases, followed by the rheumatology and infectious diseases clinics with 235 (19.5%) and 142 (11.8%), respectively. It was also determined that the most common positivity detection rate among the clinics requesting the test was from the ophthalmology clinic.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Prof. Dr. Bekir Sami Kocazeybek,
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: bzeybek@istanbul.edu.tr ORCID: orcid.org/0000-0003-1072-3846
Geliş/Received: 14.04.2020 Kabul/Accepted: 07.07.2020



©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

Conclusion: It is noteworthy that the frequency of the test request was expected to be higher in the chest diseases and infectious diseases clinics, but unexpectedly, test request frequency was rather higher in the neurology and rheumatology clinics, whereas the high positivity in the test request was observed in the ophthalmology clinic. When the QFT test was examined on the number of test requests in the clinics and the relation between positive results, it was determined that there was a discrepancy between the number of purposeful requests and the positive result obtained. Considering the effectiveness of both the cost of the commercial kit and the positive results obtained in guiding clinicians, we believe that it would be beneficial to review the test requests at the national algorithms level by clinics.

Key Words: Latent Tuberculosis Infection, *Mycobacterium tuberculosis*, Diagnosis, Tuberculosis

Giriş

Tüberküloz (TB) insanlık tarihinin en eski hastalıklarından biri olup *Mycobacterium tuberculosis* basilinin genellikle solunum yolu ile alınması sonrası ortaya çıkar (1). Tanı ve tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, TB hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, 2018'de küresel olarak 10 milyon yeni TB hastasının ortaya çıktığı ve 1,5 milyon kişinin TB sebebiyle öldüğü bildirilmiştir. Doksan yıllık aşılama ve 60 yıllık ilaç tedavisine rağmen TB hala dünya çapındaki ölümlerin ilk 10 nedeninden biridir (3,4).

Erken tanı ve hızlı tedavi, TB yayılımını azaltmak ve mortalite oranını düşürmek için çok önemlidir (2). TB hastalığının kesin tanısı mikrobiyolojik inceleme ile konur. TB'nin tanısında kültür altın standarttır. Kültür yöntemleri; TB basillerinin üremesine, tanımlanmasına, ilaç duyarlılık testleri ve epidemiyolojik çalışmaların yapılmasına olanak sağlar. Kültürde mikobakterilerin üretilmesi için hasta örneklerinin mililitresinde 10-100 canlı basilin olması yeterlidir. Bunun dışında, aktif hastalığın klinik semptomlarının tezahür etmediği ve kalıcı bir enfeksiyon durumu olarak tanımlanan latent TB enfeksiyonunun (LTBE) tanısında ise *in vivo* tüberkülin deri testi (TDT) ve *ex vivo* interferon gama salınım testleri (İGST) kullanılmaktadır (5-7).

TB birçok hastalığın klinik tablosunu şüphesiz ki taklit edebilir ve endemik olmadığı durumlarda göz ardı edilebilir. Ayrıca bağışıklık yetersizliği olan veya tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) inhibitörleri ile tedavi alan hastalarda TB enfeksiyonunun yeniden aktivasyonu söz konusudur. Bu nedenle, TNF- α inhibitörü tedavisi başlatılmadan önce aktif TB ve özellikle LTBE için tarama yapılması zorunlu hale gelmiştir (8).

LTBE tanısı için en sık kullanılan testler TDT ve QuantiFERON-TB Gold (QFT) testidir. TDT, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşılama ve/veya TB dışı mikobakteri türlerine maruz kalmadan etkilenebileceğinden spesifik bir test değildir (9). Ayrıca immunosupresan ilaçların kullanımı, HIV enfeksiyonu, otoimmün hastalıklar gibi diğer ciddi hastalıkların neden olduğu bağışıklık sisteminin baskılanması nedeniyle yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (8,10,11). QFT testi, duyarlı kişilerden tam kanda enzim bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) yöntemiyle T-lenfositleri tarafından salınan antijene özgü interferon-gama (IFN- γ) düzeyini ölçer. QFT testinin TDT'ye göre birçok önemli

avantajı vardır. Bunlar, enjeksiyon bölgesinde oluşan kanama, kabarcıklanma, kabuklanma veya skar oluşumu gibi olumsuz durumlardan ve en önemlisi BCG aşısından etkilenmemesidir (12). Bunun yanı sıra QFT testi ile de yalancı negatif sonuçlar alınabilir. Bu yalancı negatif sonuçlar hücrel immün yanıt gelişiminden önce alınan numuneye bağlı enfeksiyon aşaması ile ilişkili olabileceği gibi immün fonksiyonları etkileyen komorbid durumlara, venipunktür sonrası kan alma tüplerinin yanlış kullanılmasına, hatalı test performansına veya spesifik olmayan immünojenik değişkenlere de bağlı olabilir (13).

Bu retrospektif değerlendirme çalışmasında; Ocak 2018-Aralık 2019 yılları arasında iki yıl boyunca çeşitli klinik şikayetlerle hastanemizin farklı kliniklerine başvuran hastalardan istemi yapılan QFT testinin kullanım sıklığının ve sonuçlarının değerlendirilmesi yapılarak IFN- γ salınımına dayalı bu testin kliniğin amacına dönük uygunluğunun olup olmamasının değerlendirilmesine dönük bir bakış açısı sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Merkez Mikrobiyoloji laboratuvarı Seroloji/ELISA ünitesine Ocak 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında QFT istemi yapılan klinik örneklerin test sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların; yaş ve cinsiyet gibi bireysel demografik verileri ile istem yapan birimlerin toplam test sayısı ve test sonuçlarına ait veriler kaydedildi.

Hastanemiz çeşitli poliklinikleri ve servislerinden gönderilen kanlar *M. tuberculosis* proteinleri ile duyarlı T lenfositlerinin saldırdığı IFN- γ düzeylerini ölçen ELISA yöntemi (Qiagen, Germany) ile üreticinin talimatlarına göre çalışılmıştır.

Hastaların yaşını tanımlamak için ortalama \pm standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler, cinsiyet ve QFT test sonuçlarını tanımlamak için ise frekanslar (n) ve yüzdeler (%) kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmış olup, $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesi Microsoft Excel version 2013 ve IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25 (IBM Corp. Armonk, NY: USA. Released 2017) aracı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Ocak 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında laboratuvarımıza 1.289 QFT istemi yapılmış olup, yanlış tüpe alınmış, yetersiz veya fazla miktarda alınmış uygun olmayan örnekler dışlandığında 1.207 hastaya ait kan örneği çalışılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 531'i (%43,99) erkek, 676'sı (%56,01) kadın olup, yaş aralığı 1-90, yaş ortalamaları ise $35,12 \pm 19,62$ olarak saptanmıştır.

Çalışmaya alınan 1.207 örneğin 151'i (%12,5) pozitif olarak değerlendirilmiştir. Test sonuçları cinsiyete göre değerlendirildiğinde, QFT pozitiflik oranı kadınlarda %11,1 (n=75), erkeklerde %14,4 (n=76) olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

QFT pozitif olan hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde en yüksek pozitifliğin 36-50 yaş grubunda, en düşük pozitifliğin ise 1-18 yaş grubunda olduğu bulunmuştur (Tablo 1). Ancak yaş gruplarında kadın ve erkekler arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 1: QuantiFERON-TB Gold pozitifliğinin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımları

Yaş grubu (yıl)	Kadın	Erkek	Toplam
1-18	4	1	5
19-35	11	9	20
36-50	31	33	64
≥51	29	33	62
Toplam	75	76	151

TB: Tüberküloz

Tablo 2: QuantiFERON-TB Gold çalışılmış hasta örneklerinin istem yapan birimlere ve pozitiflik saptama oranlarına göre dağılımları

Birim	Pozitif	(%) S	Toplam
Nöroloji	40	13,47 (5)	297
Romatoloji	32	13,62 (4)	235
Enfeksiyon	8	5,63 (6)	142
Dahiliye	26	26,53 (2)	98
Göğüs	2	2,35 (7)	85
Gastroenteroloji	11	14,29 (3)	77
Çocuk	1	1,56 (8)	64
Göz	16	30,77 (1)	52
Hematoloji	0	0,00 (-)	32
Nefroloji	0	0,00 (-)	20
Diğer	15	14,29	105
Toplam	151	12,51	1207

TB: Tüberküloz, S: Sıralama

Çalışılan örneklerin, istem yapan birimlere göre pozitif sonuçlar açısından dağılımları Tablo 2'de verilmiştir. QFT istemi yapan birimler incelendiğinde en fazla örneğin Nöroloji kliniğinden (n=297, %24,6) gönderildiği, bunu sırasıyla; romatoloji (n=235, %19,5) ve enfeksiyon hastalıkları kliniklerinin (n=142, %11,8) takip ettiği görülmektedir (Tablo 2).

Test istemi yapan birimler pozitiflik saptama açısından karşılaştırıldığında, göz kliniği (%30,8) ilk sırada yer almakta ve sırasıyla dahiliye (%26,5) ve gastroenteroloji (%13,6) klinikleri gelmektedir.

Tartışma

TB enfeksiyonunun laboratuvar tespitinde pek çok metot geliştirilmiş olmakla birlikte Löwenstein-Jensen besiyerindeki kültür ekimleri aktif TB tanısı için altın standarttır. Buna ek olarak, organizmanın doğrudan tespit edilemediği durumlarda TB enfeksiyonunun immünolojik kanıtının olup olmadığını belirlemek TB hastalığının teşhisine katkıda bulunabilir. LTBE tanısında kullanılan klasik yöntem TDT olup, BCG ile aşı toplumlarda spesifitesinin düşük olması, TB dışı mikobakteri türlerine maruz kalmadan etkilenmesi, bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda yanlış negatif sonuçların ortaya çıkması gibi dezavantajları mevcuttur. Bu nedenle LTBE tanısında kullanılmak üzere IFN- γ düzeyini ölçen QFT ve T SPOT-TB benzeri İGST'ler geliştirilmiştir.

QFT testi, heparinize edilmiş tam kandaki hücrelerin *M. tuberculosis*'e özgül antijenlerle [ESAT-6 (Erken Sekretuar Antijenik Hedef 6), CFP-10 (Kültür Filtrat Protein 10), TB-7.7 (TB antijen 7.7)] uyarılması sonrasında IFN- γ salınımının *in vitro* koşullarda ELISA yöntemi ile belirlenmesine dayalı bir yöntemdir. LTBE tanısına odaklanan QFT ve T SPOT-TB benzeri İGST'ler, aktif TB'nin tanısında da kullanılmaktadır. Son yıllarda duyarlılık ve özgüllüklerinin daha yüksek olması sebebiyle LTBE tanısında TDT yerine İGST'lerin kullanılması önerilmektedir (14).

TNF- α , başlıca makrofajlar tarafından üretilen ve birçok otoimmün hastalığın patogeneğinde anahtar rol oynayan bir sitokindir. Özellikle TB enfeksiyonunun kontrolünde gerekli olan bir sitokindir. Öte yandan, TNF- α 'nın artan ekspresyonu enflamatuvar yanıtı tetiklemekte ve bu yanıtın devamı halinde başta romatolojik hastalıklar olmak üzere çok çeşitli enflamatuvar barsak hastalıkları ve dermatolojik hastalıklar gelişmektedir. Bu nedenle, bu otoimmün hastalıkların tedavisinde TNF- α inhibitörü ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır (15).

TNF- α inhibitörleri ile tedavi alan hastalarda, TB'nin yeniden aktivasyonu ve LTBE gelişim riski temel endişelerdendir. TNF- α inhibitör tedavisini takiben gelişebilecek TB riskinin 1,6 ila 25 kat arttığı bildirilmektedir (16,17). Anti-TNF tedavisi başlanması düşünülen romatolojik, dermatolojik ve diğer birçok enflamatuvar hastalığı bulunan her hastada, LTBE varlığı araştırılmalıdır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 141 hastanın 28'inde (%19,8) T-Spot. TB testi pozitifliği saptanmıştır (18). Çavuşoğlu ve ark.'nın (19) LTBE prevalansına ilişkin 1.455 hasta ile yaptıkları çalışmada QFT testi pozitiflik oranı %27,2 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise QFT testinin pozitiflik oranları tüm olgularda %12,5, kadınlarda %11,1, erkeklerde %14,4 olarak bulunmuştur. Her ne kadar bu konuda yapılan çalışmalar, sonuçları bakımından farklılıklar gösterse de saptadığımız bu pozitiflik oranı diğer çalışmalarla karşılaştırınca uyumlu gözükmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda QFT testi pozitiflik oranlarının cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir (20,21). Çalışmamızda da benzer şekilde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Çiftçi ve ark.'nın (22) aktif akciğer TB'li hastalarda QFT tüp testi ile TDT'nin tanısıl etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yapmış oldukları çalışmada, QFT tüp testi için daha yüksek özgüllük, duyarlılık, pozitif ve negatif öngörü değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir. Benzer sonuçlar 1.455 farklı olgunun tarandığı retrospektif bir çalışmada da rapor edilmiştir (19). TDT ve IFN- γ düzeyini ölçen testlerin değerlendirildiği birçok çalışmada, İGST için daha yüksek duyarlılık ve özgüllük saptanmıştır (19,22-24). BCG aşısının rutin uygulandığı ve TB dışı mikobakteri türlerine temas oranının yüksek olduğu topluluklarda IFN- γ araştırmasına dayanan testlerin TDT'ye oranla daha üstün olabileceği öngörülebilir. Bununla birlikte ileride gelişmesi muhtemel TB hastalığını öngörmedeki performansları karşılaştırıldıklarında İGST'ler ile TDT arasında belirgin bir farkın olmadığını savunan araştırmacıların çalışmaları da mevcuttur (25,26).

Çalışmamızda, QFT isteminin en fazla nöroloji kliniğinden (n=297, %24,6) yapıldığı, bunu sırasıyla romatoloji (n=235, %19,5) ve enfeksiyon hastalıkları kliniklerinin (n=142, %11,8) takip ettiği görülmektedir. Tanrıverdi Çaycı ve ark.'nın (18) Samsun'da 141 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, T-Spot. TB çalışılması için en fazla örneğin, romatoloji servisinde (n=67, %47,5) gönderildiği, romatoloji servisini pediatri (n=31, %21,9) ve nefroloji (n=11, %7,8) servislerinin takip ettiği bildirilmiştir. TNF'nin enflamasyondaki rolünü bloke eden ajanlar günümüzde romatoid artrit, ankilozan spondilit, enflamatuvar barsak hastalığı ve sedef hastalığı gibi çeşitli enflamatuvar durumları tedavi etme kabiliyetindedir. Romatoloji ve nöroloji gibi birimlerden yapılan istemin TB tedavisinde primer rol oynayan göğüs hastalıkları biriminden daha fazla olması, bu birimlerde son yıllarda artan sayıda verilen anti-TNF- α tedavi öncesinde LTBE'nin saptanmasına yönelik tarama önerilerine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Buna ek olarak, İGST'ler hem latent TB enfeksiyonunda hem de aktif TB hastalığında pozitif sonuç verdiğinden hastalık tanısındaki değerinin sınırlı olmasına bağlı erişkinlerdeki aktif TB tanısında önerilmemektedir. Bunun sonucunda da anti-TNF- α tedavisi uygulayan birimler tarafından yapılan test istem sayısının arttığı söylenebilir.

Bizim çalışmamızda, test istemi yapan birimler pozitiflik saptama açısından karşılaştırıldıklarında, göz kliniği (%30,8) ilk sırada yer almakta ve sırasıyla dahiliye (%26,5) ile gastroenteroloji (%14,3) klinikleri gelmekte, buna karşın test istem sayısı en fazla olan nöroloji kliniği pozitiflik saptama oranı açısından beşinci sırada yer almaktadır. TB enfeksiyonunun saptanmasında IFN- γ araştırmasına dayanan testlerin klinik kullanıma girmesiyle mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin kullanımda hızla yer aldığı görülmektedir (27-29). Anti-TNF- α tedavisi kullanılacak hastaların tedavileri öncesinde LTBE açısından değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bir başka deyişle, TNF- α inhibitörleri ile tedavi alacak hastalar, TB riski açısından dikkatle sorgulanmalıdır. Fakat buradaki en önemli nokta hangi testin hangi durumda uygulanacağına karar verme durumudur. Örneğin TNF-alfa inhibitörü tedavisi kararı alınan psoriasis ve romatoid artrit hastalarında LTBE taramasında İGST'lerin öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiği bildirilmektedir. Çünkü psoriasisde TDT yanıtı artabilmekte, romatoid artritte ise hücrel bağışıklık işlevinde var olan bir bozukluğun TDT'de yeterli bir yanıt üretmemesi söz konusu olabilmektedir (30,31). Bu bağlamda bir ülkenin hangi hasta popülasyonunda hangi tarama testini öncelikli kullanılması gerektiği araştırılarak planlanmalıdır. Ülke stratejilerinde yer alan TB kontrol programlarında LTBE'yi tanımlamak için gerekli görülen testin kullanımına karar verilmesi için testin, kliniğin amacına dönük uygunluğunun olup olmadığı ve daha da önemlisi maliyet etkinliği dikkate alınmalıdır.

Sonuç

Testin istem sıklığının, konvansiyonel yöntem olan TDT'ye alternatif olarak özellikle göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları kliniklerinde fazla olması beklenirken onların yerine nöroloji ve romatoloji kliniklerinde yüksek test istemi olması, buna karşın yüksek pozitifliğin göz hastalıkları kliniğinde görülmesi dikkat çekicidir. QFT-Gold testinin klinikler düzeyinde test istem sayısı ve bununla ilintili pozitiflik sonuç ilişkisine bakıldığında amaca dönük istem sayısı ile alınan pozitiflik sonucu arasında bir paradoksallık gösterdiği belirlenmiştir. Hem ticari kitin hasta başına ya da resmi kurumlara getirdiği maliyet hem de alınan pozitiflik sonuçlarına göre klinisyenlere yol göstericiliği hususundaki etkinlik göz önüne alınırsa kliniklere göre test isteminin ulusal algoritmalar düzeyinde yeni stratejiler doğrultusunda tekrar gözden geçirilmesinin yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Ocak 2018-Aralık 2019 arasında yürütülen geriye dönük tarama olduğundan etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışma geriye dönük analiz olduğundan dolayı hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.S., B.S.K., Konsept: S.S., B.S.K., Dizayn: S.S., B.S.K., Veri Toplama veya İşleme: H.Ö.D., D.Ö., S.A., Analiz veya Yorumlama: S.S., Su.S, B.S.K., Literatür Arama: S.S., Su.S., Yazan: S.S., B.S.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Kalender N, Sütçü Çiçek H. Eski Değil Eskimeyen Hastalık: Tüberküloz. Hacettepe Üniv Hemş Fak Derg. 2016;3:58-67.
2. Kim YJ, Kang JY, Kim SI, et al. Predictors for false-negative QuantiFERON-TB Gold assay results in patients with extrapulmonary tuberculosis. BMC Infect Dis. 2018;18:457. doi: 10.1186/s12879-018-3344-x
3. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Accessed 01 July 2020).
4. Bloom BR, Atun R, Cohen T, et al. Tuberculosis. In: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, et al, editors. Major Infectious Diseases. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2017. s. 235-334.
5. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. Laboratory Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection and Disease in Children. J Clin Microbiol. 2016;54:1434-1441.
6. Haas MK, Belknap RW. Diagnostic Tests for Latent Tuberculosis Infection. Clin Chest Med. 2019;40:829-837.
7. Piccazzo R, Paparo F, Garlaschi G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. J Rheumatol Suppl. 2014;91:32-40.
8. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. Eur Respir J. 2009;33:586-593.
9. Huebner RE, Schein MF, Bass JB. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis. 1993;17:968-975.
10. Hsia EC, Schluger N, Cush JJ, et al. Interferon- γ release assay versus tuberculin skin test prior to treatment with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2012;64:2068-2077.
11. Pouchot J, Grasland A, Collet C, et al. Reliability of tuberculin skin test measurement. Ann Intern Med. 1997;126:210-214.
12. Doosti-Irani A, Ayubi E, Mostafavi E. Tuberculin and QuantiFERON-TB-Gold tests for latent tuberculosis: a meta-analysis. Occup Med. 2016;66:437-445.
13. QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) Package Insert. <http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/10/QFT-Plus-ELISA-IFU-L1095849-R02.pdf> (Accessed 01 July 2020).
14. Çağatay T. Latent Tüberküloz Tarama Testleri. Turk J Dermatol. 2012;6:62-64.
15. Demir S, Sadi Aykan F, Öztuna D. Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde son 8 yılda (2006-2013) TNF-alfa blokeri kullanan hastalara verilen latent tüberküloz tedavisi sonuçları. Tuberk Toraks. 2014;62:286-290.
16. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2010;36:1185-1206.
17. Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. Arthritis Rheum. 2005;52:1986-1992.
18. Tanrıverdi Çaycı Y, Korkmaz F, Birinci A. Tüberküloz laboratuvarımıza gönderilen T-Spot. TB test sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Ortadoğu Tıp Derg. 2017;9:24-27.
19. Çavuşoğlu C, Durusoy R, Yaşar M, et al. Mycobacterium tuberculosis Enfeksiyonu Tanısında QuantiFERON®-TB Gold in Tube Testi ve Tüberkülin Deri Testinin Değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2017;51:115-126.
20. Maden E, Bekci TT, Kesli R, et al. Evaluation of performance of quantiferon assay and tuberculin skin test in end stage renal disease patients receiving hemodialysis. New Microbiol. 2011;34:351-356.
21. Kuş J, Demkow U, Lewandowska K, et al. Prevalence of latent infection with Mycobacterium tuberculosis in Mazovia Region using interferon gamma release assay after stimulation with specific antigens ESAT-6 and CFP-10. Pneumonol Alergol Pol. 2011;79:407-418.
22. Çiftçi F, Sezer O, Kaya H, et al. Akciğer Tüberkülozlu Genç Erişkin Erkek Hastalarda Tüberkülin Deri Testi ile Quantiferon-TB Gold Tüp Testinin Karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2011;31:534-540.
23. Çağan Appak Y, Appak Ö, Anal Ö, et al. Çocuklarda Latent Tüberküloz Tanısında Tüberkülin Deri Testi ve In Vitro İnterferon-Gama Salınım Testinin Karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2013;33:1402-1407.
24. Sargın G, Şentürk T, Ceylan E, et al. TST, QuantiFERON-TB Gold test and T-SPOT.TB test for detecting latent tuberculosis infection in patients with rheumatic disease prior to anti-TNF therapy. Tuberk Toraks. 2018;66:136-143.
25. Diel R, Lodenkemper R, Meywald-Walter K, et al. Predictive value of a whole blood IFN- γ assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1164-1170.
26. Balkhy HH, El Beltagy K, El-Saed A, et al. Comparison of QuantiFERON-TB gold in tube test versus tuberculin skin test for screening of latent tuberculosis infection in Saudi Arabia: A population-based study. Ann Thorac Med. 2016;11:197-201.
27. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. Lancet. 2006;367:1328-1334.
28. Kobashi Y, Sugiu T, Mouri K, et al. Indeterminate results of QuantiFERON TB-2G test performed in routine clinical practice. Eur Respir J. 2009;33:812-815.
29. Garcia-Gasalla M, Fernández-Baca V, Juan-Mas A, et al. Use of QuantiFERON-TB-Gold in Tube(®) test for detecting latent tuberculosis in patients considered as candidates for anti-TNF therapy in routine clinical practice. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:76-81.
30. Tsiouri G, Gaitanis G, Kiropelidou D, et al. Tuberculin skin test overestimates tuberculosis hypersensitivity in adult patients with psoriasis. Dermatology. 2009;219:119-125.
31. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. Ann Rheum Dis. 2005;64:1360-1361.

Çıplak Metal Stentler ve İlaç Salımlı Stentlerin C-Reaktif Protein Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of the Effects of Bare Metal Stents and Drug Eluting Stents on C-Reactive Protein Levels

© Nil Özyüncü¹, © Hasan Sadi Güleç¹, © Özgür Ulaş Özcan², © Hüseyin Gökşülük³, © Demet Menekşe Gerede Uludağ¹, © Çetin Erol¹

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

²Istanbul Medipol Mega University Hospital, Clinic of Cardiology, İstanbul, Turkey

³İstinye University Medicalpark Hospital, Clinic of Cardiology, İstanbul, Turkey

Özet

Amaç: İlaç salımlı stentlerin (İSS) sistemik anti-enflamatuvar özelliklerinin olabileceği ve bunun restenoz oranlarındaki düşüşte rol oynayabileceği iddia edilmektedir. Amacımız, çıplak metal stentler (ÇMS) ile ilaç salımlı stentleri sistemik enflamasyonun iyi bir göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) düzeyleri üzerine etkileri açısından karşılaştırmaktır. Ayrıca enflamasyon düzeyi ile miyonekroz ve istenmeyen kardiyak olaylar arasındaki ilişkinin araştırılması da amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Elektif koroner stent uygulanan hastalar stent tipine göre ÇMS (n=70) ve İSS gruplarına (n=42) ayrıldı. Bazal ve işlem sonrası 24. saatteki CRP ve CK-MB düzeyleri ölçülerek aradaki fark (delta= Δ) gruplar arasında kıyaslandı. Hastalar bir yıl boyunca istenmeyen kardiyak olaylar (ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü, ölüm ve hedef damar revaskülarizasyonu) açısından takip edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 62 ± 11 olup %75'i erkek idi. Her iki stent grubunda da 24. saatte anlamlı düzeyde CRP artışı olmasına rağmen Δ CRP, ÇMS grubunda 2,1 (0,5-6,2) mg/L, İSS grubunda ise 2,3 (0,2-5,2) mg/L olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,703). Her iki stent grubunda Δ CK-MB ve majör kardiyak olay sıklığı benzerdi (p=0,897 ve p=0,785). Δ CRP ile Δ CK-MB arasında her iki stent grubunda da anlamlı korelasyon bulunmadı (ÇMS için r=-0,090 ve p=0,459, İSS için r=0,158 ve p=0,318). Benzer şekilde Δ CRP'nin istenmeyen kardiyak olay sıklığı üzerine etkisi de anlamlı değildi (ÇMS için p=0,349 ve İSS için p=0,135).

Sonuç: Bulgularımız ÇMS ve İSS uygulanan hastalarda işlem sonrası benzer düzeyde sistemik enflamatuvar yanıt oluştuğunu göstermektedir. Benzer sistemik enflamasyon düzeyleri altında İSS ile sağlanan restenoz oranlarındaki düşüşte, bu stentlerin lokal anti-enflamatuvar özellikleri rol oynuyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Çıplak Metal Stent, İlaç Salımlı Stent, CRP, Enflamasyon,

Abstract

Objectives: It is suggested that drug eluting stents (DES) may have systemic anti-inflammatory properties and this can play a role in decreased restenosis rates. We aimed to compare bare metal stents (BMS) and DES for their effects on C-reactive protein (CRP) levels, a good marker of systemic inflammation. We also aimed to investigate the relationship between the inflammation levels and myonecrosis and adverse cardiac events.

Materials and Methods: Patients undergoing elective stent implantation were grouped as BMS (n=70) and DES (n=42). Basal and 24th hour postprocedural CRP and creatine kinase-MB (CK-MB) levels were measured and the difference (delta= Δ) was compared between the groups. The patients were followed up for adverse cardiac events for one year.

Results: The mean age was 62 ± 11 years and 75% were males. There was significant CRP rise in both groups at the 24th hour, but the Δ CRP was 2.1 (0.5-6.2) mg/L in the BMS group and 2.3 (0.2-5.2) mg/L in the DES group, the difference was not statistically significant (p=0.703). Δ CK-MB and adverse cardiac event rates were similar between the two groups (p=0.897 and p=0.785). There was no correlation between Δ CRP and Δ CK-MB (r=-0.090 and p=0.459 for BMS, r=0.158 and p=0.318 for DES). The effect of Δ CRP on the incidence of adverse cardiac events was not significant (p=0.349 for BMS, p=0.135 for DES).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Spc. Dr. Nil Özyüncü, MD,
Ankara University faculty of medicine, Department of Cardiology, Ankara, Turkey
Phone: +90 532 570 89 91 E-mail: nilozyuncu@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0002-1845-5287
Geliş Tarihi/Received: 04.08.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 24.08.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: Our findings reveal that patients with BMS and DES implantation exhibit similar grade of systemic inflammation after the procedure. At similar levels of systemic inflammation, the local anti-inflammatory properties of DES can play a role at decreased restenosis rates.

Key Words: Bare Metal Stent, Drug Eluting Stent, CRP, Inflammation

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) tedavisinde yaygın olarak kullanılan intrakoroner stent uygulamasının en önemli limitasyonu %20-30 oranlarında görülen restenoz, arter duvarında oluşan mekanik hasara karşı gelişen abartılı bir iyileşme yanıtıdır. Stent içi neointimal hiperplazi restenozu yol açan en önemli faktördür (1). Deneysel ve klinik veriler neointimal hiperplazi gelişiminde başlıca rolü lokal enflamasyonun oynadığını düşündürmektedir (2).

Lokal enflamasyon dışında sistemik enflamasyon belirteçlerinin de stent implantasyonu sonrası belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Temel olarak karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP), sistemik enflamasyonun iyi bir göstergesidir (3). CRP'nin stabil angina hastalarında başarılı stentleme sonrasında 48. saatte pik değere ulaşmış yaklaşık 72 saatte normale döndüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (4). CRP seviyelerindeki bu artışın, artmış restenoz riski ve istenmeyen kardiyak olaylarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (5).

Neointimal hiperplazi ve sonucunda oluşan restenozun gelişim aşamalarının anlaşılması, hücre bölünme safhalarına odaklanan antirestenotik stratejilerin doğmasına neden olmuştur. Günümüzde yaygın kullanım alanı bulan ilaç salımlı stent (İSS) teknolojisi, damar duvarına yüksek konsantrasyonda immünespresif veya antitümör ajan salınımı esasına dayanmaktadır. Stent bölgesine nüfuz eden ilacın lokal etkisi neointimal proliferasyon ve dolayısıyla stent içi restenoz oranlarını azaltmaktadır. Günümüzde İSS ile restenoz oranlarında, çıplak metal stentlere (ÇMS) kıyasla %80 oranında bir azalma sağlanmıştır (6). İlaç salımlı stentler ile restenoz oranlarında elde edilen bu düşüşün enflamatuvar süreçle olan ilişkisi merak konusu olmuştur. Damar duvarına salınan ilaçların lokal enflamasyon üzerine etkisi tartışmasız olmakla birlikte, İSS'lerin sistemik enflamasyon üzerine etkileri konusunda henüz fikir birliği yoktur.

İlaç salımlı stentlerin akut sistemik enflamatuvar reaksiyon üzerinde olumlu etkileri olabileceğini gösteren klinik veriler mevcuttur (7). Ancak, İSS'lerin CRP düzeyleri üzerine ÇMS'lerden farklı etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (8,9). Paklitaksel ve sirolimus içeren ilk nesil stentlerin ağırlıklı olduğu bu araştırmalara ek olarak, 2014 yılında yeni nesil İSS olan everolimus ile yapılmış olan bir çalışma, İSS'lerin sistemik

enflamatuvar yanıtı ÇMS'lere kıyasla daha fazla artırdığı yönünde sonuçlar bildirmiştir (10).

Çalışmamızın amacı, işlem sonrası yüksek duyarlılıkta CRP yükselmesinin İSS grubunda, ÇMS grubuna oranla daha az olacağı hipotezini test etmektir. Ayrıca İSS ve ÇMS gruplarında işlem sonrası CRP yükselmesiyle işleme bağlı miyonekrozu temsil eden kreatin kinaz izoenzim MB (CK-MB) düzeyi arasında paralellik olup olmadığı ve işlem sonrası CRP yükselmesiyle 1 yıllık kardiyovasküler prognoz arasında ilişki olup olmadığı sorularına da yanıt arandı.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz koroner anjiyografi laboratuvarında elektif koroner anjiyografi yapılarak KAH saptanan ve intrakoroner stent uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirildi. Dışlanma kriterleri; akut koroner sendrom, son 2 hafta içerisinde perkütan koroner girişim veya bypass, aktif enfeksiyon veya malignite, son 2 hafta içerisinde enfeksiyon veya cerrahi girişim, kronik enflamatuvar veya otoimmün hastalık, bypass greft lezyonlarına stent uygulananlar, stent restenozuna yönelik girişim yapılanlar, aynı girişimde hem İSS hem ÇMS uygulananlar ve işlem öncesi veya sonrası glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü alan hastalar idi. Onam formunu okuyup imzalayan 112 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan perkütan girişim öncesi arteriyel kateterden, işlem sonrası 24. saatte ise venöz yoldan 10 mL kan örneği alınarak hsCRP ve CK-MB çalışılmak üzere düz biyokimya tüpüne konuldu. hsCRP testi, Particle Enhanced Turbidimetric yöntem ile çalışıldı. Analitik hassasiyeti 0,1 mg/L olan Cobas Integra (Roche Cobas Integra 400 plus) reaktifi kullanıldı (hsCRP referans aralığı: 0-3 mg/L, kitlerin üretim yeri: Roche Diagnostics GmbH, D68298 Mannheim). CK-MB testi, immünoinhibisyon sonrası kinetik, spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Cobas Integra reaktifi kullanıldı (Immünoinhibition, kinetic) (Referans aralığı: 0,0-6,25 ng/mL).

Tüm hastalar o dönemki kılavuzlara uygun olarak ikili antiagregan tedavi aldılar. Koroner girişim sırasında seçilen stent tipi (ÇMS veya İSS) operatör tercihinin bırakıldı. İSS grubunda çalışma döneminde kullanımda olan sirolimus, zotarilimus veya paklitaksel stentler kullanıldı.

İşlem sonrası CK-MB düzeyinin üst limitin üç katından daha fazla artış göstermesi veya miyokardiyal iskemi semptomları ve/veya miyokard nekrozu ile uyumlu kardiyak belirteçlerin artışı ile

beraber yeni gelişen Q dalgası varlığı periprosedüral miyokart enfarktüsü (MI) olarak tanımlandı. İşlem sonrası CK-MB'nin 1-3 kat artış göstermesi ise periprosedüral miyonekroz olarak isimlendirildi.

Hastalarda girişim yapılacak lezyon, morfolojik özelliklerine göre sınıflandırıldı. Lezyon morfolojisi sınıflaması Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerika Kalp Birliği lezyon sınıflama sistemine göre yapıldı (11). Morfolojik sınıflamaya göre tip B2 ve tip C olan lezyonlar komplike lezyonlar olarak tanımlandı.

Çalışmaya alınan hastalar 1, 6 ve 12. aylarda telefon ile aranarak veya poliklinikte değerlendirilerek angina, ölümcül olmayan MI, perkütan girişim ve ölüm açısından sorgulandı. Angina ve MI tarifleyen hastalar kontrole çağrılarak ayrıntılı bilgi alındı. İstenmeyen kardiyak olaylar; ölümcül olmayan MI (periprosedüral enfarktler dahil), ölüm ve hedef damar revaskülarizasyonu olarak tanımlandı.

Verilerin analizi SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois) paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin normal dağılıma uygun dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Sürekli ölçümlü değişkenler ortalama \pm standart sapma veya ortanca (1. çeyrek - 3. çeyrek) biçiminde gösterildi. Standart dağılıma uymayan CRP ve CK-MB değerleri için ortanca (1. çeyrek - 3. çeyrek) kullanıldı.

Gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden farkın önemliliği Student t veya Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Gruplar içerisinde bazale göre 24. saat laboratuvar ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Bağımlı t testi veya Wilcoxon İşaret testi ile araştırıldı. CRP ve CK-MB ölçümlerinin bazal ve 24. saat değerleri arasındaki fark delta (Δ) değeri ile ifade edildi. CRP değerlerindeki işlem sonrası yükselme miktarı % artış olarak da hesaplanarak değerlendirmeye alındı. Standart dağılıma uymayan Δ CRP, Δ CK-MB ve %CRP artışı değerleri için de ortanca (1. çeyrek - 3. çeyrek) kullanıldı.

Sürekli değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Kategorik karşılaştırmalar için ki-kare veya Fisher'in Tam Olasılık testi kullanıldı. P değerinin <0,05 olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza elektif koroner anjiyografi sonrası intrakoronar stent uygulanan ve kriterlerimize uyan 112 stabil koroner arter hastası (84 erkek, 28 kadın, yaş ortalaması 62 ± 11) dahil edildi.

Hastaların bazal demografik ve klinik özelliklerine bakıldığında diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom sıklığı ÇMS grubunda İSS grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazlaydı (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,048$, $p=0,002$) (Tablo 1).

Hastaların 70 tanesine ÇMS (toplam 120 stent), 42 tanesine ise İSS (toplam 60 stent) uygulandı. İSS grubunda uygulanan stent tiplerinin dağılımı; 27 sirolimus, 17 zotarilimus ve 16 paklitaksel salınlı stent şeklinde idi. Hastaların anjiyografik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

İşlem öncesi CRP düzeyleri ÇMS grubunda 4,4 (2,1-10,7) mg/L, İSS grubunda ise 3,6 (1,1-6,6) mg/L olup aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,120$). 24. saat değerlerine bakıldığında her iki grupta da CRP değerlerinde anlamlı artış olduğu görüldü. ÇMS grubunda 8,6 (4,1-16,0) mg/L olan 24. saat CRP düzeyi, İSS grubunda 6,4 (4,0-11,0) mg/L idi (her iki grup için $p<0,001$). Şekil

Tablo 1: Çıplak metal stent ve ilaç salınlı stent uygulanan hasta gruplarının bazal demografik ve klinik özellikleri

	ÇMS (n=70)	İSS (n=42)	Genel (n=112)	p
Yaş	62 \pm 10	61 \pm 11	62 \pm 11	0,653
Erkek	49 (%70)	35 (%83)	84 (%75)	0,115
Diabetes mellitus	32 (%46)	8 (%19)	40 (%36)	0,004
Hipertansiyon	53 (%76)	24 (%57)	77 (%69)	0,048
Hiperlipidemi	49 (%70)	23 (%55)	72 (%64)	0,103
Sigara öyküsü	33 (%47)	21 (%50)	54 (%48)	0,770
Metabolik sendrom	46 (%71)	14 (%39)	60 (%59)	0,002
ADE-İ veya ARB	53 (%76)	30 (%71)	83 (%74)	0,616
Statin	65 (%93)	37 (%88)	102 (%91)	0,498
Nitrat	22 (%31)	12 (%29)	34 (%30)	0,750
Beta bloker	56 (%80)	28 (%66)	84 (%75)	0,115

ÇMS: Çıplak metal stent, İSS: İlaç salınlı stent, ADE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, n: Sayı
Değerler ortalama \pm standart sapma veya n (%) olarak verilmiştir

Tablo 2: Çıplak metal stent ve ilaç salınlı stent uygulanan hasta gruplarının anjiyografik ve girişimsel özellikleri

	ÇMS (n=70)	İSS (n=42)	Genel (n=112)	p
Komplike lezyon	15 (%21)	14 (%33)	29 (%26)	0,164
Çok damar hastalığı	38 (%56)	20 (%50)	58 (%54)	0,554
Çoklu damar girişimi	22 (%31)	17 (%40)	39 (%35)	0,331
Stent boyu (mm)*	25,6 \pm 20,69	26,5 \pm 14,08	25,9 \pm 18,43	0,201
Stent çapı (mm)*	2,9 \pm 0,57	2,9 \pm 0,33	2,9 \pm 0,49	0,946
Ortalama stent sayısı *	1,7 \pm 1,16	1,4 \pm 0,70	1,6 \pm 1,02	0,247
Ortalama darlık %*	83,0 \pm 9,87	80,6 \pm 9,77	82,1 \pm 9,86	0,238
Maksimum atmosfer basıncı*	13,1 \pm 1,94	13,8 \pm 1,74	13,4 \pm 1,88	0,238
Çoklu stent uygulaması	31 (%44)	13 (%31)	44 (%39)	0,162

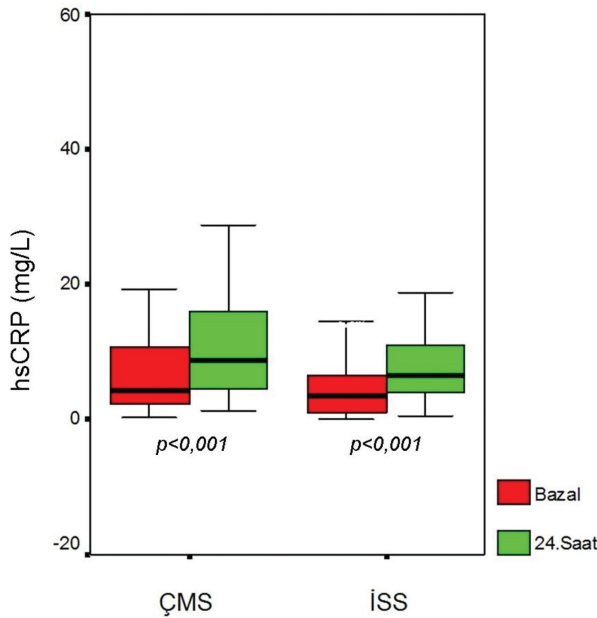
ÇMS: Çıplak metal stent, İSS: İlaç salınlı stent, n: Sayı
*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir

1'de iki grubun bazal ve 24. saatteki CRP değerlerinin değişimi kutu-nokta grafiği ile sunulmaktadır.

Serum CRP değerlerindeki artış miktarı Δ (delta) değişim olarak incelendiğinde gruplar arasında Δ CRP değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bazal ve 24. saat CRP değerleri arasındaki fark yüzde (%) artış miktarı olarak karşılaştırıldığında da anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 3).

Tüm hasta grubunda işleme bağlı CRP artışını (Δ CRP) etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizinde demografik, klinik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerin CRP artışı üzerine anlamlı etkilerinin bulunmadığı gözlemlendi (Tablo 4). Sadece girişimsel özelliklerden, çoklu damar girişimi, stent boyu ve ortalama stent sayısı ile Δ CRP arasındaki ilişki anlamlılık eğilimindeydi (sırasıyla $p=0,058$, $p=0,055$ ve $p=0,086$).

Δ CRP'ye etki eden faktörler ÇMS ve İSS gruplarında ayrı ayrı araştırıldığında demografik, klinik ve anjiyografik özelliklerin her iki grupta da CRP artışı için belirleyici rol oynamadığı görüldü. Diğer yandan girişimsel özelliklerden stent boyu, İSS grubunda Δ CRP ile anlamlı korelasyon göstermekteydi. ÇMS grubunda ise



Şekil 1: Çıplak metal stent ve ilaç salınlı stent grubunda bazal ve 24. saat hsCRP değerleri

hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, ÇMS: Çıplak metal stent, İSS: İlaç salınlı stent

Tablo 3: Çıplak metal stent ve ilaç salınlı stent uygulanan hasta gruplarının bazale göre 24. saatteki Δ CRP değişim ve yüzde (%) artış miktarları açısından karşılaştırılması

	ÇMS (n=70)	İSS (n=42)	p
Δ CRP (mg/L)	2,1 (0,5-6,2)	2,3 (0,2-5,2)	0,703
% CRP artışı	50 (14-152)	74 (6-245)	0,374

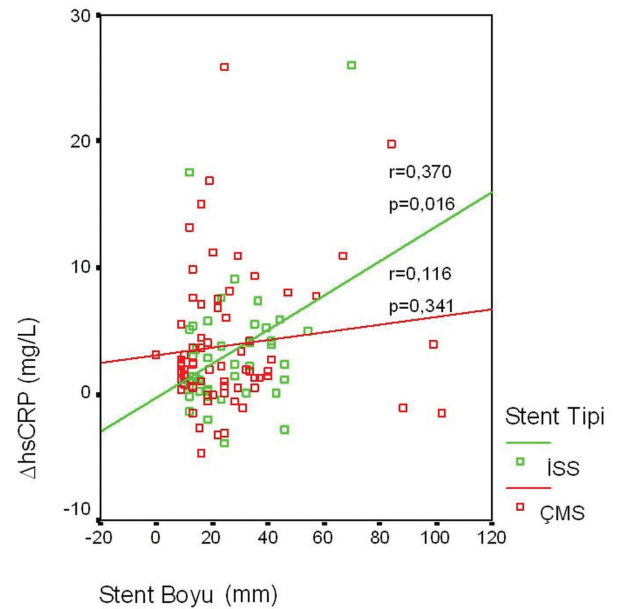
CRP: C-reaktif protein, ÇMS: Çıplak metal stent, İSS: İlaç salınlı stent, n: Sayı Değerler ortanca (1. çeyrek - 3. çeyrek) olarak gösterilmiştir

stent boyunun Δ CRP üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu (ÇMS için $p=0,341$, İSS için $p=0,016$) (Şekil 2).

Tablo 4: Çıplak metal stent ve ilaç salınlı stent gruplarında klinik, demografik, anjiyografik ve girişimsel özelliklerin Δ CRP üzerine etkileri

	Δ CRP için p değerleri	
	ÇMS (n=70)	İSS (n=42)
Yaş	0,446	0,885
Cinsiyet (kadın/erkek)	0,405	0,532
Diabetes mellitus	0,693	0,224
Hipertansiyon	0,748	0,647
Hiperlipidemi	0,377	0,604
Sigara öyküsü	0,962	0,970
Metabolik sendrom	0,549	0,267
ADE-İ veya ARB	0,130	0,436
Statin	0,690	0,821
Beta bloker	0,883	0,060
Komplike lezyon	0,720	0,163
Çok damar hastalığı	0,161	0,626
Çoklu damar girişimi	0,101	0,311
Stent boyu (mm)	0,341	0,016
Stent çapı (mm)	0,766	0,358
Ortalama stent sayısı	0,285	0,102
Maksimum atmosfer basıncı	0,302	0,172
Çoklu stent uygulaması	0,570	0,176

ADE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, CRP: C-reaktif protein, ÇMS: Çıplak metal stent, İSS: İlaç salınlı stent, n: Sayı



Şekil 2: Çıplak metal stent ve ilaç salınlı stent uygulanan hasta gruplarında stent boyu ile Δ hsCRP

hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, ÇMS: Çıplak metal stent, İSS: İlaç salınlı stent

İşlem öncesi CK-MB düzeyi ÇMS grubunda 3,2 (2,2-4,1) ng/mL, İSS grubunda ise 2,6 (2,0-3,7) ng/mL olup aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,160$). 24. saat değerlerine bakıldığında her iki grupta da CK-MB değerlerinde anlamlı artış olduğu görüldü (her iki grup için $p<0,001$). CK-MB artış miktarı Δ CK-MB olarak hesaplandığında stent grupları arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,897$).

CK-MB'nin işlem sonrası üst limitin 1-3 katı değerlerine (periprocedüral miyonekroz) ulaştığı hasta sayısı ÇMS grubunda 12 (%17), İSS grubunda ise 5 (%12) idi ($p=0,269$). CK-MB düzeyleri üst limitin üç katından fazla artış gösteren, yani periprocedüral MI kabul edilen hasta sayısı da ÇMS ve İSS gruplarında benzerdi [sırasıyla 5 (%7) ve 6 (%14), $p=0,219$].

112 hastada CK-MB artışına (Δ CK-MB) etki eden faktörleri belirlemeye yönelik analizlerde sadece komplike lezyon morfolojisinin CK-MB artışında anlamlı rol oynadığı görüldü ($p=0,011$). Stent grupları ayrı ayrı incelendiğinde komplike lezyon morfolojisinin Δ CK-MB üzerine etkisinin sadece ÇMS grubu ile sınırlı kaldığı ($p=0,040$), İSS grubunda bu etkinin kaybolduğu tespit edildi ($p=0,147$).

Enflamasyon ve miyonekroz gelişimi arasındaki bağlantıyı değerlendirmek için CRP ile CK-MB düzeyleri arasındaki ilişki ayrıca incelendi. İşlem öncesi CRP düzeyleriyle işleme bağlı CK-MB yükselmesi (Δ CK-MB) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r=-0,004$ ve $p=0,965$). İşleme bağlı CRP yükselmesi (Δ CRP) ile işleme bağlı CK-MB yükselmesi (Δ CK-MB) arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=-0,007$ ve $p=0,941$). Hastalar ÇMS ve İSS grupları olarak ayrı ayrı ele alındığında da benzer sonuçlara ulaşıldı (ÇMS için $r=-0,090$ ve $p=0,459$, İSS için $r=0,158$ ve $p=0,318$).

Çıplak metal stent grubundan bir hasta işlem sonrası 2. ayda koroner yoğun bakım ünitemizde kalp yetmezliği nedeniyle eksitus oldu. Birinci yılın sonunda ölümcül olmayan MI (periprocedüral MI dışında) geçiren ve hedef damar revaskülarizasyonu yapılan hastalar ÇMS grubunda 7, İSS grubunda ise 3 idi (sırasıyla %10, %7, $p=0,452$). Tüm bu değerler göz önüne alındığında, istenmeyen kardiyak olay (ölümcül olmayan MI-periprocedüral MI dahil, revaskülarizasyon, ölüm) gelişimi ÇMS grubunda 13 (%18), İSS grubunda ise 9 (%22) olup aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,785$). Yüz on iki hastada bazal ve Δ CRP düzeylerinin istenmeyen kardiyak olay gelişimi üzerine etkisi incelendiğinde bu faktörlerin prognoza anlamlı etkisi olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0,298$ ve $p=0,818$). ÇMS ve İSS grupları ayrı ayrı incelendiğinde de bu iki faktörün olay sıklığı üzerine anlamlı etkisi yoktu (bazal CRP için sırasıyla $p=0,292$, $p=0,121$, Δ CRP için $p=0,349$, $p=0,135$).

Sonuç

Elektif olarak ÇMS (n=70) ve İSS (n=42) uygulanan toplam 112 hastada stent tipiyle sistemik enflamatuvar yanıt arasındaki

ilişkiyi araştıran çalışmamızda, iki grupta da işlem sonrası benzer oranlarda CRP artışı olduğu tespit edildi. Ayrıca işleme bağlı miyonekroz ve 1 yıllık istenmeyen kardiyak olay gelişimi de iki stent grubu arasında farksızdı.

ÇMS'lerle ortalama %25'lerde seyreden restenoz oranları İSS'lerin kullanılması ile birlikte %5'lere kadar geriletilmiştir. Bu başarıda İSS'lerin bilinen lokal etkilerinin yanında, sistemik anti-enflamatuvar etkilerinin de rol oynayabileceği gündeme gelmiş de yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara varılmıştır. CRP sistemik enflamasyon için önemli bir belirteçdir. Stent implantasyonu sonrasında plak rüptürü ve arteryel duvar hasarı ile enflamasyon tetiklenmekte ve bu durum CRP düzeylerine de yansımaktadır (12). Artan CRP ile restenoz oluşumunun tetiklendiğinin gösterilmesi acaba İSS'lerin restenozu önleyici etkisinde sistemik anti-enflamatuvar özelliklerinin de rolü olabilir mi sorusunu gündeme getirmiştir.

Yapılan bir çalışmada, elektif PKG uygulanan 25 hasta paklitaksel salınlı stent veya ÇMS grubuna randomize edilmiş ve 6. ayda intravasküler ultrasonografi ile restenoz açısından değerlendirilmiştir. Her iki grupta da bazale göre 24. saatte anlamlı IL-6 ve CRP artışı izlenmiş, ancak iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca bu çalışmada sistemik enflamasyon derecesi restenoz oranları ile ilişkili bulunmamıştır (13). Gaspardone ve ark. (14) yaptığı diğer bir çalışmada, stabil koroner arter hastaları paklitaksel, sirolimus ve deksametazon salınlı stent grupları ile ÇMS grubu olarak dört gruba ayrılmış ve gruplar arasında CRP artış miktarı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Restenoz ve kardiyovasküler olay oranları, paklitaksel salınlı ve sirolimus salınlı stent grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Çalışma sonucunda, paklitaksel ve sirolimus salınlı stentlerde gözlenen anlamlı restenoz ve kardiyovasküler olay azalmasının sistemik enflamatuvar cevaptaki azalmaya bağlanamayacağı ifade edilmiştir. İlaç salınlı stentlerde sistemik enflamatuvar yanıtın araştırıldığı başka bir çalışmada, elektif olarak sirolimus kaplı stent uygulanan 152 hasta ile ÇMS uygulanan 149 hasta Δ CRP düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve iki stent grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (9). Yine benzer bir çalışmada, aralarında akut koroner sendrom hastalarının da bulunduğu 63 hastanın 34'üne sirolimus kaplı stent, 29 tanesine ise ÇMS uygulanmıştır. Sonuçta iki stent grubunda da IL-6 ve CRP seviyeleri anlamlı ve benzer şekilde yükselmiş, İSS lehine bir farklılık gözlenmemiştir (8).

Kim ve ark. (7) yaptığı çalışma ise İSS ve sistemik enflamasyon üzerine farklı bir sonuç getirmiştir. Çalışmada tek damar hastalığı nedeniyle girişim uygulanan stabil koroner arter hastalarının 21 tanesine ÇMS, 46 tanesine ise İSS uygulanmıştır. Bazal CRP değerleri işlemin 48. ve 72. saatinde alınan CRP değerleri ile kıyaslanmış ve CRP artışı İSS grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu veriler İSS'lerin işlem sonrası

akut sistemik enflamatuvar yanıt üzerine inhibitör etkileri olabileceğini gösteren ilk verilerdir. Ardından yapılan başka bir çalışmada, 257 tanesine ÇMS ve 395 tanesine sirolimus salımlı stent uygulanan stabil koroner arter hastaları karşılaştırılmış ve Δ CRP düzeyleri sirolimus salımlı stent grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda sirolimus kaplı stentlerin lokal etkilerinin yanında sistemik anti-enflamatuvar etkilerinin de olabileceği tekrar vurgulanmıştır (15).

İSS'lerle oluştuğu düşünülen şüpheli sistemik enflamatuvar yanıt 2014 yılında Liu ve ark. (10)'nın yaptığı çalışma ile tekrar gündeme gelmiştir. Yeni jenerasyon everolimus stentin kullanıldığı ve 36 hastanın 1:1 şeklinde BMS ve İSS şeklinde gruplandığı çalışmada her iki stent grubunda da 12. Haftada lipid profili ile beraber hs-CRP seviyelerinde düşüş izlenmiştir, ancak İSS grubunda ÇMS grubundan farklı olarak, IL-6, TNF- α ve MMP-9 seviyeleri artmıştır. Bu çalışma sistemik enflamatuvar yanıtın İSS grubunda 3. ayda bile halen devam ettiğini göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca bu sonuçlar, hastaları değerlendirmede, yoğun statin tedavisi ile baskılanabilen CRP'ye kıyasla IL-6, TNF- α ve MMP-9 gibi enflamasyon belirteçlerinin daha hassas olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, İSS grubunda işleme bağlı CRP artışının ÇMS grubundan daha az olmadığı sonucunu görmekteyiz. Bu bulgular İSS'lerin sistemik düzeyde anti-enflamatuvar bir etkinliğe sahip olmadığı görüşünü desteklemektedir (8,9,13,14). Hasta grubumuza detaylı olarak bakıldığında dikkat çeken bir nokta, ÇMS grubunda İSS grubuna kıyasla daha riskli bir hasta grubunun toplanmış olduğudur. Buna rağmen ÇMS grubundaki CRP artışının İSS'lerle aynı düzeyde gerçekleşmesi, bu dağılım dengeli olsaydı belki de İSS grubundaki CRP artışı beklenenin tersine ÇMS grubundan daha yüksek olacaktı şeklinde değerlendirilebilir. İSS'lere karşı nadir olarak gelişebilen damar duvarındaki hipersensitivite reaksiyonlarının stente pro-enflamatuvar bir özellik kazandırabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (16,17). İSS üzerindeki polimere, metale veya ilacın kendisine karşı gelişebilen bu hipersensitivite reaksiyonunun artmış eosinofil infiltrasyonu ile ilişkisi gösterilmişse de CRP düzeyleri üzerine olası etkisi henüz bilinmemektedir (17). Son yıllarda geliştirilen yeni İSS'ler zotarilimus ve everolimus içermektedir. Daha hızlı ve kısa sürede ilaç salınım teknolojisine sahip olan bu stentlerin de aynı şekilde uzun süreli enflamasyona sebep olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamız İSS'lerin sistemik anti-enflamatuvar etkiye sahip olabileceği ihtimalini tamamen dışlayamamaktadır. Bunun nedeni İSS'lerin sahip olabileceği sistemik anti-enflamatuvar etkinin hasta gruplarının bazal özellikleri nedeniyle gölgeleniyor olma ihtimalinin bulunmasıdır. Bazal özelliklere bakıldığında bu duruma sebep olabilecek en önemli faktör ise her iki stent grubunda da %90'lara varan oranlarda statin kullanımı olması ve statinlerin CRP düzeyleri üzerine belirgin inhibitör etkinliğidir

(18,19). İşlem öncesi CRP düzeyinin kardiyak olaylar açısından belirleyiciliğinin araştırıldığı bir çalışmada, statin tedavisi alan grupta bu belirleyiciliğin ortadan kalktığı saptanmıştır (20). Statin tedavisinin bazal CRP düzeyleri üzerine düşürücü etkisi bilinmesine rağmen işlem sonrası CRP artış oranları üzerine etkisi konusunda net bir bilgi yoktur. Ancak statinlerin yüksek oranlarda kullanımı ile daha riskli hasta grubuna sahip ÇMS grubunda CRP artış oranları beklenenden daha düşük gerçekleşmiş olabilir.

Anjiyografik ve girişimsel özelliklere bakıldığında, uygulanan stent boyu ile enflamasyon arasında sadece İSS grubunda anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edildi. Bu durum stent boyu ile birlikte artan yabancı cisim reaksiyonu ve endotel hasarına sekonder enflamasyon cevabının artmasıyla açıklanabilir. ÇMS grubunda bu ilişkinin gösterilememiş olması hasta sayısının azlığına bağlanabilir. Ancak İSS'lerde artmış metal yükünün ÇMS'lere kıyasla enflamasyonu daha fazla tetikleyebileceği de düşünülmelidir.

Miyonekroz belirtici olan CK-MB düzeylerindeki minör artışlar, başarılı perkütan girişimlerden sonra %15-26 gibi bir sıklıkta görülebilmektedir (21,22). Çalışmamızda da bu oran %15 olup ÇMS ve İSS grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Hafif enzim yükseklikleri, genelde miyokardiyal nekroz olmadan, uzun süreli balon enflamasyonuna sekonder olan iskemiye bağlanmaktadır. Çalışmamızda hastalar 1, 6 ve 12. aylarda aranarak veya poliklinikte değerlendirilerek istenmeyen kardiyak olay gelişimi açısından takip edilmiş, rutin kontrol koroner anjiyografi uygulanmamıştır. Periprocedüral MI çalışmamızda tüm hastaların yaklaşık %10'unda görülmüştür. Bu değer diğer çalışmalardaki %7-10 civarında gözlenen periprocedüral MI oranları ile uyumludur (7,20). İstenmeyen kardiyak olaylara bakıldığında da literatür verileri ile uyumlu olarak, ÇMS ve İSS grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (23).

Birçok diğer çalışmaların aksine, enflamasyon ile kardiyak olaylar ve miyonekroz arasında bir ilişki saptanmaması, Chan ve ark. (20) yaptığı çalışma ile açıklanabilir. Statin kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında işlem öncesi CRP düzeylerinin periprocedüral MI ve istenmeyen kardiyak olaylar üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, statin kullanan hastalarda yüksek bazal CRP düzeylerinin periprocedüral MI ve istenmeyen kardiyak olaylar açısından bağımsız bir belirleyici olduğu saptanmıştır. Ancak, CRP ve kardiyak olaylar arasındaki ilişki statin kullanan hasta grubunda gösterilememiştir. Sonuçta statin tedavisi alan hastalarda CRP'nin periprocedüral MI ve kardiyak olaylar açısından prediktif değerinin bozulduğu öne sürülmüştür. Bizim çalışma sonuçlarımızda da enflamasyon düzeyi ile kardiyak olaylar ve miyonekroz arasında anlamlı ilişki saptanmamasının bir nedeni hastaların yaklaşık %90 oranında statin kullanımı ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamız, ÇMS ve İSS uygulanan hastalarda CRP düzeylerindeki değişimlerin karşılaştırılması ve birçok klinik ve anjiyografik faktörün buna katkısının araştırılması açısından önemlidir. Ayrıca literatürde işlem sonrası CRP artışı ile miyonekroz, periprosedüral MI ve istenmeyen kardiyak olaylar arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışması sayısı çok azdır. Çalışmamız sonucunda ÇMS ve İSS'lerin sistemik enflamasyon açısından fark yaratmadığı sonucu ortaya çıkmıştır ve klinik çalışmalar sonucunda da şu ana kadar gelen çoğu bilgi bu yöndedir. İSS'lerin restenozu azaltıcı etkisinde, lokal etkinliklerinin yanında sistemik enflamasyon üzerine olabilecek etkilerinin de katkısı olabilir mi sorusu üzerine yapılan çalışmamızda, sistemik enflamasyon üzerinde anlamlı bir inhibisyon yaratmadığı sonucu çıkmıştır. ÇMS'lerle benzer düzeylerdeki sistemik enflamasyon altında İSS'ler daha düşük restenoz oranları ile karşımıza çıkıyor ise, bu sonuç İSS'lerin sistemik enflamatuvar stimulusa karşı yarattığı lokal ve daha uzun süren rezistans ile sağlanıyor olabilir.

Sonuç olarak, elektif stent uygulanan 112 hastanın incelendiği çalışmada elde ettiğimiz veriler İSS'lerin işlem sonrası gelişen sistemik enflamatuvar yanıtı baskılayıcı özelliğe sahip olmadıklarını düşündürmektedir. Bazı son çalışmalara göre, lokal anti-enflamatuvar etkilerinin tersine sistemik enflamasyonda ÇMS'lerden daha uzun süreli ve fazla bir enflamatuvar yanıt oluşturuyor olabildikleri söylenmektedir (10). Bu durumun aydınlatılması, ileride İSS hasta grubunda statinler gibi anti-enflamatuvar tedavilerin yoğunlaştırılması için önem taşıyabilir. Ancak henüz netlik kazanmayan bu konunun daha büyük ve randomize çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı randomize olmamasıdır. İSS'ler, çalışma döneminde, birçok hastada geri ödeme kapsamında olmadığı için kendi istekleriyle bedeli hastalar tarafından karşılanmıştır. Bu koşullarda hastaları ÇMS ve İSS gruplarına randomize etmek mümkün olmamıştır. Bunun doğal sonucu olarak ÇMS ve İSS gruplarındaki hasta özellikleri arasında farklılıklar meydana gelmiştir. Bu farklılıkların sonuçlar üzerine olan olası etkileri tek tek araştırılarak bu kısıtlılık giderilmeye çalışılmıştır.

İşleme bağlı pik CRP değerlerinin 48. saatte oluşmasına karşın çalışmamızda 24. saat değerleri kullanılmıştır (6). Ancak, 24. saat değerlerinde fark olmadan 48. saat değerlerinin farklılık göstermesi beklenmediğinden, birçok çalışmada da bizimkinden olduğu gibi 24. saat değerleri kullanılmıştır (8,13,15).

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (karar no: 106-2761, tarih: 22.01.2007).

Hasta Onayı: Alınmıştır

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.Ö., Ö.U.Ö., H.G., Konsept: N.Ö., H.S.G., H.G., Ç.E., Dizayn: N.Ö., H.S.G., Ö.U.Ö., Veri Toplama veya İşleme: N.Ö., Ö.U.Ö., H.G., D.M.G.U., Analiz veya Yorumlama: H.S.G., Ç.E., D.M.G.U., N.Ö., Literatür Arama: N.Ö., Ö.U.Ö., H.G., D.M.G.U., Yazan: N.Ö., H.S.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma Klinik Vasküler Biyoloji Derneği tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10:499-506.
2. Welt FG, Tso C, Edelman ER, et al. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc Med.* 2003;8:1-7.
3. Pepys MB. The acute phase response and C-reactive protein. Ledingham JGG, Waeatherall DJ, Warrel DA, editors. *Oxford textbook of medicine*, Oxford University Press: New York. 1995. p: 1527-1533.
4. Versaci F, Gaspardone A. Prevention of restenosis after stenting: the emerging role of inflammation. *Coron Artery Dis.* 2004;15:307-311.
5. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol.* 1998;82:515-518.
6. Schwartz RS, Edelman ER, Carter A, et al. Drug-eluting stents in preclinical studies: recommended evaluation from a consensus group. *Circulation.* 2002;106:1867-1873.
7. Kim JY, Ko YG, Shim CY, et al. Comparison of effects of drug-eluting stents versus bare metal stents on plasma C-reactive protein levels. *Am J Cardiol.* 2005;96:1384-1388.
8. Gogo PB, Jr., Schneider DJ, Watkins MW, et al. Systemic inflammation after drug-eluting stent placement. *J Thromb Thrombolysis.* 2005;19:87-92.
9. Dibra A, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. Comparison of C-reactive protein levels before and after coronary stenting and restenosis among patients treated with sirolimus eluting versus bare metal stents. *Am J Cardiol.* 2005;95:1238-1240.
10. Liu J, Zhuo XZ, Liu W, et al. Drug-eluting stent, but not bare metal stent, accentuates the systematic inflammatory response in patients. *Cardiology.* 2014;128:259-265.
11. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation.* 1993;88:2987-3007.
12. Azar RR, McKay RG, Kiernan FJ, et al. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am J Cardiol.* 1997;80:1476-1478.
13. Klitkou J, Jensen LO, Hansen HS, et al. High sensitive C-reactive protein and interleukin 6 are not related to neointimal hyperplasia in paclitaxel eluting stents or bare metal stents. An intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol.* 2007;119:114-116.
14. Gaspardone A, Versaci F, Tomai F, et al. C-Reactive protein, clinical outcome, and restenosis rates after implantation of different drug-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2006;97:1311-1316.
15. Karha J, Bavry AA, Rajagopal V, et al. Relation of C-reactive protein level and long-term risk of death or myocardial infarction following percutaneous coronary intervention with a sirolimuseluting stent. *Am J Cardiol.* 2006;98:616-618.

16. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:175-181.
17. Kounis NG, Hahalis G, Theoharides TC. Coronary stents, hypersensitivity reactions, and the Kounis syndrome. *J Interv Cardiol.* 2007;20:314-323.
18. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135-1143.
19. Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc Drug Rev.* 2006;24:33-50.
20. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 2003;107:1750-1756.
21. Klein LW, Kramer BL, Howard E, et al. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:621-626.
22. Ravkilde J, Nissen H, Mickley H, et al. Cardiac troponin T and CK-MB mass release after visually successful percutaneous transluminal coronary angioplasty in stable angina pectoris. *Am Heart J.* 1994;127:13-20.
23. Hill RA, Boland A, Dickson R, et al. Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007;11:iii, xi-221.

Minör Fiziksel Anomalilerin Klinik ve Eşik Altı Psikotik Belirtilerle İlişkisi

The Association of Minor Physical Anomalies with Clinical and Subclinical Psychotic Symptoms

Adnan Kusman¹, Büşra Yalçınkaya¹, Yağmur Kır², Umut Mert Aksoy³, Betül Nur Özdemir⁴, Zeynep Gülsüm Dilek⁴, Hayrunnisa Ünlü⁴, Nur Taşpınar⁴, Dilara Dönmez⁴, Yağmur Çiko⁴, Gülçin Köse⁴, Bora Baskak⁵

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

²Hınıs Şehit Yavuz Yürek Seven Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Erzurum, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Beyin Araştırma ve Uygulama Mekezi (AUBAUM), Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Minör fiziksel anomaliler (MFA) nörogelişimde bozulmanın işaretleyicileridir. Şizofrenide sağlıklı kontrollere göre daha sık görülmektedirler ve bu bulgu hastalığın nörogelişimsel modelini desteklemektedir. Ancak MFA'ların psikotik belirtilerle ilişkisi konusunda literatür tutarsızdır. Öte yandan, güncel kanıtlar sağlıklı kişilerde eşik altı psikotik belirtilerin (EAPB) yaygın biçimde görülebildiğini göstermekte ve bu durum psikotik deneyimin sürekliliğine işaret etmektedir. Öyleyse, sağlıklı kişilerde EAPB'nin şiddeti-şizofrenide olduğundan daha hafif derecede olsa da MFA şiddetiyle ilişkili olabilir. Bu çalışmanın amacı MFA'ların şizofreni spektrum bozuklukları olgularında psikotik belirtilerle, sağlıklı kimselerde ise EAPB ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Şizofreni spektrum bozuklukları olgularından oluşan olgu grubu (OG) (n=55), sağlıklı kimselerden derlenen bir kontrol grubuyla (KG) (n=61) kapsamlı bir MFA taramasına tabi tutulmuştur. Klinik grupta pozitif ve negatif belirtilerin şiddetiyle, kontrol grubunda ise EAPB'nin şiddetiyle MFA'ların sayı ve lokalizasyonları arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

Bulgular: Ölçüm yapılan çoğu topoğrafik bölgede MFA puanları KG'ye göre OG'de daha yüksektir. OG'de psikotik atak sayısı ve genel hastalık şiddeti MFA puanlarıyla korelidir. Kranio-fasiyal anomalileri pozitif belirtilerle ve özellikle kulak anomalileri dezorganizasyon boyutuyla ilişkili bulunmuştur. Benzer olarak KG'de EAPB'nin pozitif boyutuyla kranio-fasiyal MFA'ların arasında ilişki bulunmuştur. Negatif belirtiler ve EAPB'nin negatif boyutuyla MFA'ların arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız sağlıklı popülasyonda eşik altı psikotik yaşantılarla kranio-fasiyal anomaliler arasında bir ilişki olabileceğine dair ilk bildirimdir. Sonuçlar psikozun sürekliliği bağlamında, özellikle kranio-fasiyal MFA'larla pozitif belirtiler ve dezorganizasyon boyutu arasında bir ilişki olduğuna işaret etmekte olup, bu bulgu psikozun nörogelişimsel etiolojisine ilişkin ipuçları sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Minor Fiziksel Anomaliler, Nörogelişim, Psikotik Belirtiler, Eşik Altı Psikotik Belirtiler

Abstract

Objectives: Minor physical anomalies (MPA) are markers of neurodevelopmental disturbance. Supporting the neurodevelopmental model of schizophrenia, MPA's were consistently found to be elevated; however, their relationship with psychotic symptoms are inconsistent. Recent evidences suggest that subclinical psychotic symptoms (SPS) are widely prevalent in the general population – constituting a psychosis continuum. In this regard, SPS in healthy individuals may also be associated with disturbance in neurodevelopment albeit to a lesser extent than schizophrenia. The aim of this study is to examine the relationship of MPA's with psychotic as well as SPS.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Adnan Kusman,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 595 60 00 E-posta: adnankusman@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-0540-4712
Geliş Tarihi/Received: 18.12.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 29.05.2020

©Telif Hakkı 2020 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: Subjects with schizophrenia and related disorders as the patients' group (PG) (n=55) were compared to a group of healthy control subjects (CG) (n=61) with a comprehensive MPA assessment. We also examined the relationship of psychotic symptoms in the PG and SPS in the CG with MPA count and location.

Results: In most topographical locations, MPA amount was significantly elevated in the PG than the CG. MPA's were correlated with the number of psychotic episodes as well as overall severity of illness in the PG. Cranio-facial anomalies were associated with positive symptoms, and particularly ear anomalies were significantly associated with symptoms of disorganization. Similarly, in the CG, positive-SPS was associated with MPA's in the cranio-facial area. Negative psychotic symptoms and negative-SPS were not associated with MPAs.

Conclusion: We report the first evidence that SPS in healthy individuals may be associated with cranio-facial MPAs which may be informative on the neurodevelopmental model of psychosis. Our results also suggest an association between cranio-facial MPAs and positive disorganization symptom domains in the psychosis continuum.

Key Words: Minor Physical Anomalies, Neurodevelopment, Psychotic Symptoms, Subclinical Psychotic Symptoms

Giriş

Minör fiziksel anomaliler (MFA) gözler, kulaklar, ağız, baş, eller, gövde ve ayaklarda bulunan morfolojik yapıların görünüş ve işlevini belirgin olarak bozmayan gelişimsel farklılıklardır (1). MFA'ların prenatal olduğu, gestasyonel dönemin birinci ve ikinci trimesterinde, ektodermal yapıların gelişimi sırasında olduğu bilinmektedir (2,3). Bu nedenle bu bulguların gestasyonel gelişimi bozan etkilerin kalıcı göstergeleri olduğu düşünülmektedir (4). Öte yandan MFA'ların genetik kodla aktarılan varyasyonlar olabileceği yönünde kanıtlar da vardır (5). O halde, MFA'ların oluşumunda genetik ve çevresel etmenlerin birlikte rol oynadığı düşünülebilir (5).

MFA'lar ile beyin dokusu ortak embriyonik kökenden gelişmektedir. Bu nedenle MFA'lar anormal beyin gelişiminin değerli biyolojik belirteçleri olabilir (6). MFA oranının zeka geriliği, otizm, hiperaktivite, epilepsi, fetal alkol sendromu ve şizofreni gibi gelişimsel bozukluklarda arttığı saptanmıştır (7). Şizofreni spektrum bozukluklarının nörogelişimsel kökenli olduğu düşünülmektedir (8). Nörogelişimsel hipoteze göre, genetik ve çevresel faktörler nedeniyle beyin gelişiminin kritik dönemlerinde meydana gelen nöron göçü, sinaps oluşumu ve sinaptik dallanma gibi işlevlerde bozulma, yetişkinlik döneminde psikotik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (9). MFA'ların kökenleri ve klinik karşılıkları üzerine yapılan araştırmalardan elde edilen bulgulara göre etiyojisinde fetal nörogelişim anormallikleri olan hastalıkların artmış MFA oranları ile karakterize olabileceği sonucuna varılabilir. Dolayısıyla, MFA'lar şizofreniye özgül olmamalarına rağmen, sinir sisteminin gelişimindeki her türlü bozukluğun yanı sıra yalnızca tanımlanmış şizofreni ile değil eşik altı psikotik belirtiler (EAPB) ile de ilişkili olabilirler (10).

Şizofreni hastalarında diğer psikiyatrik bozukluklar ve kontrol gruplarına kıyasla MFA'ların daha fazla olduğu da gösterilmiştir (7,11-13). Önceki bulgular ışığında MFA'ların şizofreni için bir risk belirteci olabileceği öne sürülmüştür (14,15). Bununla beraber MFA'ların şizofreni spektrum bozuklukları için endofenotip değeri taşıyıp taşımadığı konusu tartışmalıdır (12).

Daha önce yapılan çalışmaların bir kısmında MFA'lar ile şizofreni spektrum bozuklukları arasında ilişki saptanırken diğer bazı çalışmalarda aksi yönde veriler elde edilmiştir (5,12,16-19). Bu duruma sebep olarak; yapılan çalışmalarda örneklem büyüklükleri ve özellikleri, anomalilerin değerlendirilme yöntemi ve değerlendirilmeye tabi tutulurken hangi özelliklerinin dikkate alındığı, anomalilerin embriyolojik gelişim özellikleri ve çalışmaların istatistiksel etki büyüklüklerinin farklı oluşları çalışmalar arasındaki tutarsızlığa neden olmuş olabilir (10,15,20-22). Bu tutarsızlıklar nörogelişimsel teori zemininde şizofreni spektrum bozukluklarının fizyopatolojisini anlama ve bu bozukluklara yatkınlık oluşturabilecek bulguların yorumlanmasında zorluk yaratmaktadır. Dolayısıyla, bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

MFA'ların erken başlangıçlı şizofreni hastalarında, 18 yaşından büyük hastalara göre daha yaygın olabileceğini bildiren bir araştırma mevcuttur (23). Başka bir araştırma ise MFA sayısının beyin ve ventrikül hacmi gibi bazı beyin görüntüleme bulguları ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (24). Özellikle bazı MFA'ların şizofreni için diğerlerinden daha önemli olabileceği yönünde de bulgular vardır. Waddington ve ark. (25,26), en yaygın olarak bildirilen özgül MFA'lar ve kraniofasial ölçüm anomalilerinin (örneğin, orta ve alt anterior yüz bölgesinin dar ve uzun olması, yüksek damak, ağız genişliğinin dar olması, kafatası tabanının geniş olması) şizofreni ile daha yakın bir ilişki içinde olabileceğini göstermiştir. Araştırmacılar şizofreninin, damak oluşumu sırasında orta yüz bölgesinin fazla daralması ve dikey uzaması sonucunda ön serebral gelişimin bozulması ile karakterize olabileceğini öne sürmüştü. Öte yandan şizofreninin heterojen yapısı nedeniyle bulguların özgüllüğü tartışmalıdır ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (10).

Epidemiyolojik araştırmalar sağlıklı popülasyonda EAPB'nin daha önce tahmin edilenin çok üstünde görüldüğünü göstermiştir. van Os ve ark. (27), sağlıklı popülasyonlarda eşik altı psikotik yaşantıların sıklığını araştırdıkları meta analiz çalışmasında psikoz benzeri yaşantı yaygınlığının %2-15 (medyan: %5,6) arasında olduğunu göstermişlerdir. Eğer

EAPB ile MFA'ların şiddeti arasında bir ilişkisi varsa bu durum sağlıklı popülasyonda görülen eşik altı psikotik yaşantıların da nörogelişimsel kökenli olabileceğine işaret eder. Fakat bilginiz dahilinde sağlıklı kimselerde eşik altı psikotik yaşantılarla MFA'lar arasında ilişki olup olmadığını araştıran bir çalışma mevcut değildir. Gösterildiği takdirde, böyle bir ilişki psikotik bozuklukların etiyolojisinde nörogelişimsel etmenlerin rolü olduğu görüşüne destek oluşturacaktır.

Bu çalışmanın ana amacı şizofreni spektrum bozuklukları olan olgularda MFA sıklığının artıp artmadığını ve psikotik belirtilerle MFA derecesinin ilişkili olup olmadığını araştırmaktır. Bunun yanında psikiyatrik bakımdan sağlıklı kimselerde EAPB ile MFA sıklığı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak bir diğer hedefimizdir. Çalışmanın hipotezleri ise şizofreni spektrum bozuklukları olan olgularda MFA'ların derecesinin sağlıklı kimselerden yüksek olduğu, MFA derecesiyle hem tanı konmuş şizofreni spektrum bozuklukları olgularındaki belirtilerin şiddeti arasında, hem de sağlıklı kişilerde gözlenen EAPB' nin derecesi arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu yönündedir.

Gereç ve Yöntem

Örnekleme

Olgu grubu (OG), Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Psikiyatrisi Polikliniği'ne Şubat - Mayıs 2017 tarihleri arasında ardı sıra başvuran, Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV) kriterlerine göre şizofreni spektrum bozuklukları tanısı alan hastalardan oluşmaktadır (n=55). Kontrol grubu (KG) ise hastane personeli ve araştırmacıların yakınları arasından seçilmiştir (n=61). OG için dahil olma ölçütleri, 18-65 yaş arasında olmak, Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGIÖ) genel hastalık şiddeti puanının 5'in altında olması, çalışmaya katılmaya sözlü ve yazılı onam verilmiş olmasıdır. OG katılımcılarının birinci derece akrabalarının birisinden de yazılı onam alınmıştır. KG'ye alınan katılımcılar geçmişte ya da halihazırda psikotik bir bozukluğu olmayan ve psikoaktif ilaç kullanımı olmayan ve çalışmaya katılmaya yazılı olur veren kişilerden derlenmiştir. Birinci derece akrabalarında şizofreni spektrum bozuklukları olması KG için bir diğer dışlama ölçütüdür. Her iki grup için belirlenmiş diğer dışlama ölçütleri; (i) ek nörolojik hastalık olması; (ii) mental retardasyon ve (iii) yaygın gelişim bozukluk ek tanılarının olması; (iv) tütün hariç alkol-madde kötüye kullanımının bulunmasıdır.

Bu çalışmada sunulan veriler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. Dönem öğrencilerine verilen Kanıtı Dayalı Tıp dersi içerisinde yer alan Araştırma Planlama Uygulama Modülü çerçevesinde toplanmıştır. Çalışmaya ait tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezuniyet Öncesi Öğrenci Araştırmaları Etik Değerlendirme Kurulu tarafından incelenmiş ve etik bakımdan onaylanmıştır (23.12.2016 tarih ve 7519 sayılı karar).

Minör Fiziksel Anomalilerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, MFA'ları değerlendirmek için bu amaçla geliştirilmiş olan Waldrop Ölçeği'nin (28) 18 maddesine, diğer üç ayrı kaynaktan derlenen 23 yeni maddenin eklenmesiyle oluşturulan bir batarya uygulanmıştır (28,29,31). Bu bataryanın seçilme nedeni daha önce literatürde şizofreni olgularını ve onların psikotik olmayan akrabalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etme gücünün gösterilmiş olmasıdır (32). Buna göre MFA değerlendirilmesi niteleyici ve dikotomik (var ya da yok) olarak yapılmış ve madde bazında herhangi bir derecelendirme kullanılmamıştır. Sadece "ince elektrikli saç" maddesi "yok", "ince", "çok ince" şeklinde, "saç girdabı" maddesi ise "1" ve "1'den fazla" şeklinde derecelendirilmiştir. Her katılımcı için madde toplam puanlarının hesaplanmasıyla MFA toplam puanı hesaplanmıştır. Bunun yanında baş, gövde ve ekstremitelere ait bölgesel MFA puanları ayrıca hesaplanmıştır.

Değerlendirmeyi birbirinden bağımsız yedi tıp fakültesi öğrencisi yapmıştır. Değerlendiriciler 4 saatlik bir eğitimin ardından, bu çalışmaya dahil olmayan 10 sağlıklı gönüllü üzerinde bir pilot çalışma yürütmüştür. Değerlendiriciler arası güvenilirlik bu gönüllüler üzerinde yapılan tekrarlayan ölçümlerle araştırılmıştır. Buna göre MFA toplam puanı ölçümü için iki yönlü rastgele sınıf içi korelasyon katsayısı 0,76 [%95 Güven aralığı (GA): 0,71-0,79] olarak hesaplanmıştır. Bu değer değerlendiriciler arası güvenilirliğin iyi düzeyde olduğuna işaret etmektedir (33).

Klinik Ölçümler ve Eşik altı Psikotik Belirtilerin Değerlendirilmesi

Tüm katılımcılara öncelikle araştırmacılar tarafından hazırlanan bir sosyo-demografik veri formu uygulandı. Bunu takiben OG'de hastalığın genel şiddeti KGIÖ ile (34), psikotik belirtilerin derecesi ise Andreasen tarafından geliştirilen ve Erkoç ve ark. (35) tarafından ülkemizde geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiş olan Şizofrenide Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçekleri (PBDÖ ve NBDÖ) ile değerlendirildi (35-38). Sağlıklı kontrollerde eşik altı psikotik belirtilerin değerlendirilmesi için Şizotipal Kişilik Ölçeği (ŞKÖ) ve Büyüsel Düşünce Ölçeği (BDÖ) kullanıldı. Raine (39) tarafından 1991 yılında geliştirilen ŞKÖ, 74 sorudan oluşan kendini-bildirim ölçeğidir. Ölçeğin DSM-III-R şizotipal kişilik bozukluğu tanı ölçütlerine denk gelen 9 alt ölçeği bulunmaktadır. Ölçek, bilişsel-algisal, kişilerarası ve dezorganize şizotipi olmak üzere üç faktörden oluşmaktadır. Şener ve ark. (40) tarafından 2006'da Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. BDÖ ise Eckblad ve Chapman (41) tarafından 1983 yılında geliştirilmiş, Atbaşoğlu ve ark. (42) tarafından 2003'te Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Ölçek 30 maddeden oluşmakta ve "doğru/yanlış" şeklinde değerlendirilmektedir. Yirmi üç madde düz yönlü, yedi madde ters yönlüdür. Ölçek, psikoz yakınlığı ile ilişkili olduğu düşünülen büyüsel düşüncüyü yansıtmaktadır. Her

iki ölçek de sağlıklı popülasyonlarda eşik altı psikotik belirtilerin değerlendirilmesi için daha önceki araştırmalarda kullanılmıştır (43,44).

Verilerin Analizi

İki grup arasında MFA-toplam ve MFA alt ölçek toplam puanları bağımsız örneklem t-testiyle karşılaştırılmıştır. Olgu grubunda PBDÖ, NBDÖ puanlarıyla MFA toplam ve alt ölçek toplam puanları arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi, KGİ puanıyla MFA puanları arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon analiziyle değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda ise, ŞKÖ ve BDÖ ölçek puanlarıyla MFA şiddeti arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Yapılan korelasyon analizinin tipine karar verilirken değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenmiştir. Gerek grup karşılaştırmalarında gerek korelasyon analizlerinde çoklu test uygulamasından kaynaklanabilecek Tip-1 hata ihtimaline karşı Yanlış Keşif Oranı yöntemi False Discovery Rate (FDR) uygulanmıştır (45). Bu uygulama sırasında α değeri 0,05 olarak tayin edilmiş ve böylece Tip-1 hata ihtimali binde beşin altına indirilmiştir.

Bulgular

Çalışmanın kontrol grubuna 32 kadın, 29 erkek toplam 61 kişi; olgu grubuna ise 21 kadın 34 erkek toplam 55 hasta alınmıştır. Cinsiyet bakımından gruplar benzer niteliktedir ($X^2=2,38$, $p=0,12$). Ortalama yaş olgu grubunda kontrol grubunun üzerindedir [OG: $40,96 \pm 1,59$; KG: $32,93 \pm 1,57$ ($t=3,57$ $p=0,001$)].

MFA puanlarının iki grup arasındaki karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. Ölçüm yapılan çoğu topoğrafik bölgede sağlıklı bireylere kıyasla şizofreni spektrum bozuklukları olan bireylerde MFA puanları daha yüksek bulunmuştur. Ağız ve el bölgelerinde

gruplar arasındaki fark yine OG lehine yüksek saptansa da anlamlı bulunmamıştır. MFA genel toplam puanı da OG'de KG'nin üzerindedir [OG: $9,632 \pm 3,75$; KG'de $7,03 \pm 2,65$ ($T=4,29$, $p<0,0001$)]. MFA'lar baş ve ekstremiteler bölgelerini ilgilendirenler olmak üzere gruplandırılıp her iki değişken iki grup arasında karşılaştırıldığında, MFA-baş toplam ($t=4,199$, $p<0,0001$) ve MFA-ekstremiteler toplam ($t=2,574$, $p=0,012$) puanlarının yine şizofreni spektrum bozuklukları olgularında çoklu analiz için düzeltme sonrasında sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

OG'de hastalık süresi, ilk atak yaşı, yatış sayısı ile MFA puanları arasında bir ilişki saptanmamışken, toplam atak sayısı ile MFA-baş toplam puanı arasında pozitif bir korelasyon ($r=0,34$ $p=0,01$) bulunmuştur. Yine OG'de KGİ ölçeği ile ölçülen hastalık şiddeti puanıyla MFA-baş toplam, MFA-ekstremiteler toplam ve MFA-genel toplam puanları arasında FDR düzeltmesi sonrasında anlamlılığını koruyan pozitif korelasyonlar saptanmıştır ($r=0,385$ $p=0,003$, $r=0,376$ $p=0,004$, $r=0,457$ $p<0,0001$).

Şizofreni spektrum bozuklukları grubunda MFA puanları ile psikotik belirti şiddetini değerlendiren PBDÖ ve NBDÖ puanları arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre MFA-ayak puanı PBDÖ-varsanı ve hezeyan madde toplam puanları ile; MFA-kulak puanı PBDÖ-garip davranış ve formel düşünce bozukluğu madde toplam puanları ile; MFA-baş toplam puanı PBDÖ-formel düşünce bozukluğu madde toplam puanı ile; MFA-ekstremiteler toplam puanı PBDÖ-varsanı madde toplam puanı ile; nihayetinde MFA-genel toplam puanı PBDÖ-varsanı ve PBDÖ-formel düşünce bozukluğu madde toplam puanları ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu analizlerde çoklu analizlere bağlı bir Tip-1 hata ihtimalini kontrol etmek amacıyla FDR yöntemi uygulandıktan sonra MFA-kulak puanı ile PBDÖ-garip davranış ($r=0,429$ $p=0,001$) ve PBDÖ-formel düşünce

Tablo 1: Minör fiziksel anomali sayısı bakımından iki grubun karşılaştırması

	KG (n=61)	OG (n=55)	
Topoğrafik bölge			
MFA-Kafa	1,44 \pm 1,17	2,00 \pm 1,18	T=2,538, p=0,013*
MFA-Göz	0,95 \pm 0,99	1,61 \pm 0,99	T=3,624, p<0,0001* [†]
MFA-Kulak	1,24 \pm 1,10	1,69 \pm 1,28	T=2,001, p=0,048*
MFA-Ağız	1,01 \pm 0,99	1,16 \pm 1,01	T=0,790, p=0,431
MFA-EI	1,22 \pm 0,93	1,50 \pm 1,12	T=1,449, p=0,150
MFA-Ayak	1,14 \pm 0,98	1,65 \pm 1,20	T=2,469, p=0,015*
MFA-Baş toplam	4,65 \pm 2,13	6,47 \pm 2,52	T=4,199, p<0,0001* [†]
MFA-Ekstremiteler toplam	2,37 \pm 1,28	3,16 \pm 1,91	T=2,574, p=0,012*
MFA-Genel toplam	7,03 \pm 2,65	9,63 \pm 3,75	T=4,272, p<0,0001* [†]

MFA: Minör fiziksel anomali OG: Olgu grubu, KG: Kontrol grubu, SS: Standart sapma, FDR: Yanlış keşif oranı

Tüm sonuçlar ortalama \pm SS cinsinden sunulmuştur, *: İstatistiksel bakımdan anlamlı, [†]: Çoklu analizlere bağlı Tip-1 hata ihtimaline karşı yapılan FDR düzeltmesi sonrasında anlamlılığını koruyor

Tablo 2: Olgu grubunda MFA puanları ile psikotik belirtiler arasındaki ilişkiler

	MFA Puanları								
	Kafa	Göz	Kulak	Ağız	Baş toplam	El	Ayak	Ekstremiteler Toplam	Genel Toplam
PBDÖ-Varsanı	0,23	0,03	0,13	-0,07	0,16	0,21	0,33*	0,33*	0,28*
PBDÖ-Sanrı	0,24	-0,03	0,26	-0,10	0,19	0,06	0,34*	0,25	0,26
PBDÖ-Garip davranış	-0,04	-0,14	0,42** ϕ	-0,02	0,13	0,10	0,20	0,18	0,18
PBDÖ-FDB	0,04	0,09	0,42** ϕ	0,03	0,28*	0,08	0,17	0,15	0,27*
PBDÖ-Toplam	0,20	0,001	0,38**	-0,06	0,26*	0,14	0,36**	0,31*	0,34*
NBDÖ-Duygulanımda düzleşme	0,24	-0,26*	0,16	-0,07	0,06	0,11	0,20	0,19	0,14
NBDÖ-Aloji	0,25	-0,05	0,15	-0,03	0,15	0,07	0,12	0,12	0,16
NBDÖ-Avolüsyon	0,21	-0,12	0,29*	-0,09	0,16	0,18	0,17	0,21	0,22
NBDÖ-Anhedoni, sosyallik kaybı	0,29*	-0,13	0,24	-0,05	0,19	0,14	0,15	0,17	0,21

MFA: Minör fiziksel anomali, PBDÖ: Pozitif Belirtileri Derecelendirme ölçeği, NBDÖ: Negatif Belirtileri Derecelendirme ölçeği, FDB: Formel Düşünce Bozukluğu, *:alfa=0,05 düzeyinde anlamlı, **:alfa=0,01 düzeyinde anlamlı, ϕ : Çoklu analize bağlı Tip-1 hata ihtimaline karşı yapılan FDR (False Discovery Rate; Yanlış Keşif Oranı) düzeltmesi sonrasında anlamlılığını koruyor

bozukluğu madde toplam puanı arasındaki korelasyon ($r=0,421$ $p=0,001$) anlamlılığını sürdürmüştür.

MFA puanları ile NBDÖ puanları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde MFA-kafa puanı ile NBDÖ-anhedoni/asosyallik madde toplam ve NBDÖ-toplam puanı arasında, MFA-göz puanı ile NBDÖ-duygulanımda düzleşme madde toplam puanı arasında ve MFA-kulak puanı ile NBDÖ-avolüsyon madde toplam puanı arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Ancak sonuçlara çoklu analiz düzeltmesi yapıldıktan sonra korelasyonlar istatistiksel anlamlılığını kaybetmiştir.

Kontrol grubunda eşik altı psikotik belirtilerin şiddetinin ölçüldüğü ŞKÖ ve BDÖ ile MFA puanları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; MFA-kulak puanı ile BDÖ-toplam puanı arasında ($r=0,257$ $p=0,046$) ve ŞKÖ-dezorganize şizotipi puanı arasında ($r=0,25$, $p=0,05$) pozitif ilişki saptanmıştır. Bunun yanında MFA-baş toplam puanı ise ŞKÖ-şüphecilik ($r=0,032$, $p=0,01$), ŞKÖ-garip davranış ($r=0,43$, $p=0,001$) ve ŞKÖ-dezorganize şizotipi ($r=0,031$, $p=0,018$) arasında yine pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. MFA-baş toplam puanıyla ŞKÖ-garip davranış puanı arasındaki korelasyon FDR düzeltmesi sonrasında anlamlılığını korumaktadır. BDÖ puanlarıyla MFA-kulak puanı dışında kalan MFA ölçümleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Benzer olarak, hiçbir negatif şizotipi ölçümüyle MFA puanları arasında bir korelasyon saptanmamıştır. MFA-el, MFA-ayak ve MFA-ekstremiteler puanlarıyla şizotipi belirtileri arasında da herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Tartışma

Bu çalışmanın genel amacı MFA'larla klinik ve eşik altı psikotik belirtilerin ilişkisini incelemektir. Bu amaçla DSM-IV-TR (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision; Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal

El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Baskı). tanı ölçütlerine göre şizofreni spektrum bozuklukları tanısı almış hastalar sağlıklı kontrollerle MFA sıklığı bakımından karşılaştırılmıştır. Şizofreni spektrum bozuklukları olgularında MFA derecesinin ve lokalizasyonunun, genel hastalık şiddeti ve psikotik belirtilerin şiddeti ile ilişkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Ayrıca psikiyatrik bakımdan sağlıklı kişilerde eşik altı psikotik belirti düzeylerinin MFA derecesi ve lokalizasyonu ile ilişkisi de araştırılmıştır.

MFA'ların şizofreni spektrum bozuklukları olgularında klinik özelliklerle ilişkisini araştırılan çalışmaların bulguları tutarlı değildir. Bazı çalışmalar MFA'lar ile pozitif veya negatif belirtiler arasında tutarlı bir ilişki olmadığını bildirmektedir (5,12,17). Benzer olarak İsmail ve ark. (18) yüksek MFA oranlarının bilişsel ve nörolojik disfonksiyon, premorbid işlevsellik ve diğer seyir özellikleri ile ilişkili olmadığını bildirmiştir. Öte yandan ilişki bulan çalışmalar da vardır. Örneğin Franco ve ark. (19), MFA şiddetiyle pozitif belirtiler arasında ilişki olduğunu bulmuştur. John ve ark. (14) ise yeni tanı alan şizofreni hastalarında bir veya daha fazla MFA'sı olanların olmayanlara kıyasla daha yüksek pozitif, negatif ve genel psikopatoloji puanlarına sahip olduklarını göstermiştir.

OG'de MFA-genel toplam puanı, KG'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuç alandaki pek çok çalışma tarafından desteklenen bir sonuçtur ve şizofrenide MFA oranının artmış olduğu görüşüyle uyumludur (1-5). Weinberg ve ark. (15) şizofrenide MFA sıklığıyla ilgili şimdiye kadar yapılan 11 çalışmayı derlemişlerdir. Çalışmalar arasında yöntemsel farklar ve çalışmaların sonuçlarında MFA lokalizasyonlarına ilişkin tutarsızlıklar olsa da olgu ve kontrol gruplarını ayırmada MFA'ların genel derecesinin daima şizofreni olgularında yüksek saptandığını bildirmişlerdir. Yazarlar söz konusu 11 çalışmada MFA toplam puanlarının grupları ayırmada ortalama etki büyüklüğünü 1,131 (0,762-1,501; $p<0,001$) olarak saptamış ve

MFA toplam puanının şizofreni olgularını sağlıklı kontrollerden ayırmada güvenilir ve güçlü bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (15). Bu çalışmanın sonuçları da bu görüşü desteklemektedir.

Bu çalışmada yapılan 41 ayrı MFA ölçümü, kafa, göz, burun, ağız, el ve ayakları ilgilendirenler olarak gruplandırıldığında, ağız ve el hariç diğer beden bölgelerini ilgilendiren MFA'ların OG'de KG'ye göre anlamlı derecede fazla miktarda olduğu saptanmıştır. Önceki çalışmaların bir bölümünde şizofreniyle en yakından ilişkili bulunan MFA'ların kraniyo-fasiyal bölgedeki MFA'lar olduğu saptanmıştır (2,4). Bu çalışmada MFA-kafa puanı, MFA-gözler ve MFA-baş toplam puanlarının OG'de yüksek olması bu çalışmalarla uyumluyken, ağız bölgesindeki MFA'ların farksız olması bu çalışmalarla uyumsuzdur. Öte yandan Weinberg'in meta-analizinde, kraniyo-fasiyal MFA'ların psikoza özgüllüğü yönündeki çalışmaların kendi içerisinde bazı tutarsızlıklar barındırdığı belirtilmektedir. Aslında bu meta-analizde de baş ve gözler, -bu çalışmada olduğu gibi- MFA sıklığı bakımından grupların en çok ayrıştığı alanlar olarak belirlenmiştir. Buna karşın yazarlar (i) çalışmalar arasında farklı bölgelerdeki MFA'lara ait etki büyüklüklerinin son derece değişken olduğunu, (ii) en büyük değişkenliğin ağız bölgesini ilgilendiren MFA'lar için gözlemlendiğini ve (iii) hâlihazırda belirli bölgeleri ilgilendiren MFA'ların psikoz için özgüllüğünden söz edilemeyeceğini öne sürmüştür.

Bu çalışmada, şizofreni spektrum bozuklukları hastalarının MFA puanları ile hastalık süresi, ilk atak yaşı, yatış sayısı, toplam atak sayısının ilişkisi araştırılmış; hastalık süresi, ilk atak yaşı, yatış sayısı ile MFA puanları arasında bir ilişki saptanmamıştır. Daha önce MFA ile hastalığın erken yaşta başlaması arasında ilişki olduğunu gösteren çalışma olmasına karşın başka çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (2,3). Bu çalışmada toplam atak sayısı ile MFA-baş bölgesi puanları arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Benzer olarak bir diğer çalışmada da MFA derecesi ile atak sayısı ve atak süresinin uzunluğu arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (3). Fakat önceki çalışmaların çoğunda bu konuda bir sonuç bildirilmemiş olduğunu gözeterek MFA'lar ile psikotik atak sıklığı arasında bir ilişki olduğunu öne sürmeden önce en azından bu bulgunun başka çalışmalarda tekrar edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda KGİ ölçeğiyle saptanan genel hastalık şiddetinin MFA-genel toplam, MFA-baş toplam ve MFA-ekstremiteler toplam puanlarının her biriyle pozitif korelasyon gösterdiğini bulduk. Bu bulgu MFA'lar lokalizasyondan bağımsız olarak ne kadar çoksa genel hastalık şiddetinin de klinisyen tarafından o denli yüksek olarak puanlandığı anlamına gelmektedir. Aslında bu beklenen bir bulgudur zira MFA'lar bozuk nörogelişimin göstergeleridir ve MFA miktarının nörogelişimsel bozukluğun genel şiddetiyle doğrusal bir ilişki göstermesi akla yatkındır. Öte yandan bu bulgumuz değerlendirilirken KGİ'nin klinisyenin izlenimine

dayalı bir ölçek olduğu ve MFA'lar gözle görülen morfolojik kusurlar olduğundan klinisyende hastalığın daha şiddetli olduğu yönünde yanlı bir izlenim yaratmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Psikozun pozitif ve negatif belirtileriyle MFA'ların ilişkisini gösteren Tablo 2 incelendiği zaman; (i) MFA sıklığının negatif belirtilerden ziyade pozitif belirtilerle ilişkili olduğu, (ii) özellikle kulak, baş ve ayakları ilgilendiren MFA'ların pozitif belirtilerle ilişkisinin bulunduğu ve (iii) en güçlü korelasyonların kulağa ilişkin MFA'larla psikozun dezorganizasyon boyutu (formel düşünce bozukluğu ve garip davranış) arasında saptandığı dikkat çekmektedir. Psikotik belirtilerle MFA'lar arasındaki ilişki daha önce birkaç çalışmada daha incelenmiştir. Bazı çalışmalarda MFA düzeyiyle psikotik belirtiler arasında bir ilişki bulunmamıştır (5,46), bazı çalışmalarda pozitif belirti şiddeti, negatif belirti şiddeti ve genel psikopatolojinin şiddetiyle MFA sayısı arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur (16). O'Callaghan ve ark. (7), yalnızca negatif belirtilerle MFA sıklığı arasında bir ilişki bulurken bu ilişkinin bulunmadığı araştırmalar da mevcuttur (5,47). Bu çalışmalarda psikopatolojiyle ilişkisi en çok incelenen parametre toplam MFA sayısıdır. İsmail ve ark. (18) ise toplam MFA derecesiyle psikopatoloji arasındaki ilişkiye odaklanmak yerine kraniyo-fasiyal anomalilere odaklanılmasını önermişlerdir. Bu çalışmada da kraniyo-fasiyal anomalilerle pozitif belirtiler arasında ilişki saptanmıştır. Kraniyo-fasiyal anomalilerle ekstremite anomalilerine göre daha çok orta hat yapılarının gelişimindeki kusurları yansıtır (4,10,48). Şizofrenide de kavum septum pellucidum ve corpus callosum anomalileri gibi orta hat anomalilerinde artış olduğu daha önce gösterilmiştir (49,50). Bu bakımdan kraniyo-fasiyal MFA'lar psikozun pozitif belirtileri için kısmen özgüllük taşıyor olabilirler.

Bu çalışmada en güçlü korelasyonlar kulağa ilişkin anomalilerle dezorganizasyon belirtileri arasında saptanmıştır. Kulak yapılarının embriyolojik gelişimi incelendiği zaman gelişimin konsepsiyon sonrası 1. aydan 4. ayın sonuna kadar uzun bir süreyi kapsadığı dikkat çeker (51). Bu uzun gelişim dönemi nörogelişimin farklı aşamalarındaki dış etmelere daha fazla maruz kalmak anlamına gelebilir. Nitekim bir araştırmada kulaklara ilişkin MFA'ların, şizofreni ve bipolar bozukluğu birbirinden ayırabildiği gösterilmiştir (52). Yazarlar bu anomalilerin klinikteki karşılığını araştırmamış ancak araştırılmasını önermişlerdir. Bleuler'in (53) psikozun çekirdek belirtileri olarak kabul ettiği formel düşünce bozukluğu ve dezorganizasyonun psikozun klinik boyutları arasında en çok "trait" özellik gösteren belirtiler olduğu yönünde kanıtlar vardır (54,55). Crow bu belirtilerin özellikle dil gelişimi sırasındaki hemisferik yanlaşma sorunlarından kaynaklandığını öne sürmüş ayrıca formel düşünce bozukluğunu planum temporale asimetri bozukluğuyla ilişkilendirilmiştir (56). Bu bağlamda kulağa ilişkin MFA'larla dezorganizasyon belirti şiddeti arasında

saptanan güçlü korelasyonlar ümit vericidir ve ileride daha büyük örneklem içerden araştırmalar bu anomalinin psikozun dezorganizasyon boyutu için bir biyolojik işaretleyici olarak oynayacağı role odaklanabilirler.

Bu çalışma bilgimiz dahilinde sağlıklı kimselerde eşik altı psikoz yaşantılarıyla MFA'ların ilişkisinin sınırdığı ilk çalışmadır. Sonuçların klinik grupta benzer olması ilginçtir. Kontrol grubunda saptanan korelasyonlar şizotipinin pozitif boyutuyla sınırlıdır ve bunula ilişkili bulunan MFA'lar tıpkı klinik grupta olduğu gibi kraniyo-fasiyal bölgeyi ilgilendirmektedir. Psikotik yaşantıların toplumdaki sürekliliği bakımından bu bulgular sağlıklı kimselerde görülen eşik altı psikotik belirtilerin, klinik olarak oturmuş psikotik bozukluk vakalarıyla benzer biçimde nörogelişimsel sorunlarla ilişkili olabileceğini telkin etmektedir. Bu bakımdan MFA'lar psikotik yaşantılar için yalnızca bir genetik işaretleyici aday olarak değil aynı zamanda bir risk belirteci olarak önem taşıyor olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı olgu sayısının nispeten az olmasıdır. Bu durum çoklu analizler için yapılan düzeltmeler sonrasında korelasyonların bir bölümünün anlamını kaybetmesine yani Tip-2 hataya neden olmuş olabilir. KG'nin hastane personeli ve araştırmacıların tanıdığı kişiler arasından derlenmiş olması şüphesiz bu çalışmanın sınırlılıklarından birisidir ve bu durum eğitim ve sosyoekonomik durum bakımından bir seçme yanlılığı barındırmaktadır. Öte yandan bu çalışmada katılımcılarda taranan MFA'lar konjenital niteliktedir ve bu değişkenlerden etkilenme ihtimali olsa da bu etkileşimin minimal düzeyde olacağı düşünülebilir. Diğer yandan, ailede psikotik bozukluk öyküsü kayıt tarama yöntemiyle değil, doğrudan katılımcılara sorularak araştırıldığı için bu konuda da hatırlama yanlılığı olması muhtemeldir. Bir diğer kısıtlılık, çalışmanın iç geçerliğini yüksek tutmak amacıyla kontrol grubunda ailede psikotik bozukluk öyküsünün dışlanmış olmasıyla ilişkilidir. Bu tercihimiz sağlıklı kontrol olgularında eşik altı psikoz belirtileriyle MFA'lar arasındaki ilişkiye etki eden bir seçme yanlılığı anlamına gelebilir. Buna karşın, bu yanlılık tezahür etmiş olsa dahi - eşik altı belirtilerle MFA'lar arasındaki ilişki için Tip-1 hatadan ziyade Tip-2 hata yönünde sonuç vermesi beklenir ve dolayısıyla vargılarımızı zayıflatmaz. Bunların yanında güvenilir olduğu gösterilmiş ve geniş bir MFA taraması yapılmış olması çalışmanın güçlü yanındır.

Sonuç

Klinik grupta MFA'larla belirti boyutları arasında saptanan ilişkilerin neredeyse aynısının klinik olmayan grupta saptanmış olması ise kraniyo-fasiyal MFA'ların psikoz yaşantısının

sürekliliğine işaret eden belirteçler olabileceği ihtimali bakımından ayrıca önemlidir.

Teşekkür

Bu çalışmada kullandığımız MFA bataryasını ve değerlendirme yaparken ihtiyaç duyduğumuz gerekli bilgiyi bizimle paylaşan Dr. Thomas F. McNeil'e teşekkürlerimizi sunarız.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezuniyet Öncesi Öğrenci Araştırmaları Etik Değerlendirme Kurulu tarafından incelenmiş ve etik bakımdan onaylanmıştır (23.12.2016 tarih ve 7519 sayılı karar).

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.B., Dizayn: B.B., B.N.Ö., Veri Toplama veya İşleme: B.N.Ö., Z.G.D., H.Ü., N.T., D.D., Y.Ç., G.K., A.K., Y.K., B.Y., Analiz veya Yorumlama: B.B., Y.K., A.K., Literatür Arama: B.B., A.K., Y.K., B.Y., Yazan: B.B., A.K., U.M.A.

Çıkar Çatışması: Bu çalışmayla ilgili olarak tüm yazarlar herhangi bir çıkar ilişki-çatışmalarının olmadığını beyan etmektedir.

Finansal Destek: Çalışmayı destekleyen herhangi bir fon veya kuruluş yoktur. Çalışmanın tasarımı, veri toplanması, verilerin analizi ve yorumlanması, makale yazımı ve yayına hazırlanması sürecinde tüm giderler yazarlar tarafından karşılanmıştır.

Kaynaklar

1. Buckley PF. The clinical stigmata of aberrant neurodevelopment in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 1998;186:79-86.
2. Green MF, Bracha HS, Satz P, et al. Preliminary evidence for an association between minor physical anomalies and second trimester neurodevelopment in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1994;53:119-127.
3. Smith DW. *Recognizable Patterns of Human Malformations: Genetic, Embryologic and Clinical Aspects.* Philadelphia: WB Saunders; 1976.
4. Lane A, Kinsella A, Murphy P, et al. The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol Med.* 1997;27:1155-1164.
5. Mcgrath JJ, van Os J, Hoyos C, et al. Minor physical anomalies in psychoses: associations with clinical and putative aetiological variables. *Schizophr Res.* 1995;15:17-18.
6. Mcgrath JJ, Féron FP, Burne THJ, et al. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: A review of recent developments. *Ann Med.* 2003;35:86-93.
7. O'Callaghan E, Buckley P, Madigan C, et al. The relationship of minor physical anomalies and other putative indices of developmental disturbance in schizophrenia to abnormalities of cerebral structure on magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry.* 1995;38:516-524.
8. Davies EJ. Developmental aspects of schizophrenia and related disorders: possible implications for treatment strategies. *Adv Psychiatr Treat.* 2007;13:384-391.

9. Trixler M, Tényi T, Csábi G, et al. Informative morphogenetic variants in patients with schizophrenia and alcohol-dependent patients: Beyond the waldrop scale. *Am J Psychiatry*. 1997;154:691-693.
10. Compton MT, Walker EF. Physical manifestations of neurodevelopmental disruption: Are minor physical anomalies part of the syndrome of schizophrenia? *Schizophr Bull*. 2008;35:425-436.
11. Gualtieri CT, Adams A, Shen CD, et al. Minor physical anomalies in alcoholic and schizophrenic adults and hyperactive and autistic children. *Am J Psychiatry*. 1982;139:640-643.
12. Lohr JB, Flynn K. Minor Physical Anomalies in Schizophrenia and Mood Disorders. *Schizophr Bull*. 1993;19:551-556.
13. Schiffman J, Ekstrom M, LaBrie J, et al. Minor Physical Anomalies and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Prospective Investigation. *Am J Psychiatry*. 2002;159:238-243.
14. John JP, Arunachalam V, Ratnam B, et al. Expanding the schizophrenia phenotype: a composite evaluation of neurodevelopmental markers. *Compr Psychiatry*. 2008;49:78-86.
15. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, et al. Minor physical anomalies in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2007;89:72-85.
17. Compton MT, Bollini AM, McKenzie Mack LT, et al. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res*. 2007;94:64-73.
18. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Minor physical anomalies in schizophrenia: Cognitive, neurological and other clinical correlates. *J Psychiatr Res*. 2000;34:45-56.
19. Franco JG, Valero J, Labad-Alquezar A. Minor physical abnormalities and clinical features in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Rev Neurol*. 2012;54:468-474.
20. Sivkov ST, Akabaliev VH. Discriminating Value of Total Minor Physical Anomaly Score on the Waldrop Physical Anomaly Scale Between Schizophrenia Patients and Normal Control Subjects. *Schizophr Bull*. 2004;30:361-366.
21. Xu T, Chan RCK, Compton MT. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia, unaffected first-degree relatives, and healthy controls: a meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6:e24129.
22. Tarrant CJ, Jones PB. Precursors to Schizophrenia: Do Biological Markers Have Specificity? *Can J Psychiatry*. 1999;44:335-349.
23. Hata K, Iida J, Iwasaka H, et al. Minor physical anomalies in childhood and adolescent onset schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57:17-21.
24. Dean K, Fearon P, Morgan K, et al. Grey matter correlates of minor physical anomalies in the _SOP first-episode psychosis study. *Br J Psychiatry*. 2006;189:221-228.
25. Waddington JL, Lane A, Scully P, et al. Early cerebro-craniofacial dysmorphogenesis in schizophrenia: A lifetime trajectory model from neurodevelopmental basis to "neuroprogressive" process. *J Psychiatr Res*. 1999;33:477-489.
26. Waddington JL, Lane A, Larkin C, et al. The neurodevelopmental basis of schizophrenia: Clinical clues from cerebro-craniofacial dysmorphogenesis, and the roots of a lifetime trajectory of disease. *Biol Psychiatry*. 1999;46:31-39.
27. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, et al. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*. 2008;39:179-195.
28. Waldrop MF, Pedersen FA, Bell RO. Minor physical anomalies and behavior in preschool children. *Child Dev*. 1968;39:391-400.
29. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. New York: Oxford University Press; 1990.
30. Leppig KA, Werler MM, Cann CI, et al. Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. *J Pediatr*. 1987;110:531-537.
31. Smith DW. *Recognizable Patterns of Human Malformation*. Philadelphia: WB Saunders; 1970.
32. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Minor Physical Anomalies in Schizophrenic Patients and Their Siblings. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1695-1702.
33. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15:155-163.
34. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Revised*. ECDEU Assess Man; 1976.
35. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, et al. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*. 1991;4:20-24.
36. Andreasen. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). *Univ Iowa*. 1984;a.
37. Andreasen. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). *Univ Iowa*. 1984;b.
38. Erkoç Ş, Arkonaç O AC ve ark. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*. 1991;4:16-19.
39. Raine A. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM- III-R criteria. *Schizophr Bull*. 1991;17:555-564.
40. Şener A, Bora E, Tekin I, et al. Şizotipal Kişilik Ölçeğinin Üniversite Öğrencilerindeki Geçerlik ve Güvenilirliği. *Klin Psikofarmakol Bul*. 2006;16:84-92.
41. Eckblad M, Chapman LJ. Magical ideation as an indicator of schizotypy. *J Consult Clin Psychol*. 1983;51:215-225.
42. Atbaşoğlu EC, Kalaycıoğlu C, Nalçacı E, et al. Büyüsel Düşünce Ölçeği'nin Türkçe Formunun Üniversite Öğrencilerindeki Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türkiye Psikiyatr Derg*. 2003;14:31-41.
43. Baskak B, Munir K, Ozguven HD, et al. Total exposure duration and proximity of cessation of cannabis use predict severity of sub-clinical psychotic symptoms among former users. *Psychiatry Res*. 2012;198:316-318.
44. Garzitto M, Picardi A, Fornasari L, et al. Normative data of the Magical Ideation Scale from childhood to adulthood in an Italian cohort. *Compr Psychiatry*. 2016;69:78-87.
45. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B*. 1995;57:289-300.
46. Aksoy-Poyraz C, Poyraz BÇ, Turan Ş, et al. Minor physical anomalies and neurological soft signs in patients with schizophrenia and their siblings. *Psychiatry Res*. 2011;190:85-90.
47. Torrey EF, Bowler AE, Taylor EH, et al. Schizophrenia and manic-depressive disorder: The biological roots of mental illness as revealed by the landmark study of identical twins. New York: Basic Books; 1994.
48. Kelly BD, McNeil TF, Lane A, et al. Is craniofacial dysmorphology correlated with structural brain anomalies in schizophrenia? *Schizophr Res*. 2005;80:349-355.
49. DeLisi LE, Hoff AL, Kushner M, et al. Increased prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 1993;50:193-199.
50. Swayze VW, Andreasen NC, Ehrhardt JC, et al. Developmental Abnormalities of the Corpus Callosum in Schizophrenia. *Arch Neurol*. 1990;47:805-808.
51. Kumar P, Burton B. *Congenital Malformations: Evidence-Based Evaluation and Management*. New York: Mc-Graw-Hill; 2008.
52. Praharaj SK, Sarkar S, Sinha VK. External ear abnormalities in existing scales for minor physical anomalies: are they enough? *Psychiatry Res*. 2012;198:324-326.
53. Bleuler E. *Dementia Praecox or The Group of Schizophrenias*. New York International Univ Press; 1911.
54. Ott SL, Roberts S, Rock D, et al. Positive and negative thought disorder and psychopathology in childhood among subjects with adulthood schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002;58:231-239.
55. Wahlberg KE, Wynne LC, Oja H, et al. Thought disorder index of Finnish adoptees and communication deviance of their adoptive parents. *Psychol Med*. 2000;30:127-136.
56. Crow TJ. Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trends Neurosci*. 1997;20:339-343.

Ultrasound Imaging Findings of Subcutaneous Masses

Deri Altı Kitlelerde Ultrasonografi Bulguları

© Mustafa Fatih Arslan, © Başak Gülpınar, © Nuray Haliloğlu

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: We aimed to investigate ultrasonography (US) imaging findings of palpable superficial soft-tissue masses in routine practice.

Materials and Methods: We retrospectively investigated 92 patients with palpable subcutaneous masses, who underwent US imaging in our department between October 2012 and March 2018. Patients' electronic medical records were reviewed for US reports, pathology results if available, and clinical/radiological follow-up. Lipomas and simple cysts were considered as "absolutely benign". Hypoechoic/heterogenous solid lesions with oval shape and smooth margins, with minimal or no vascularization were determined as "probably benign". "Indetermined lesions" were defined as heterogeneous masses with irregular margins or disorganized vascularity. Heterogeneous lesions with irregular margins in patients with a primary malignancy were considered as "highly suspicious for metastases".

Results: In 9% of the patients, no lesion was detected on US. Forty-Six patients showed typical US imaging findings of lipoma, 16 lesions were defined as simple or complex cystic masses. Fourteen lesions were classified as "probably benign" on US and all of them were benign on histopathological examination. Four lesions were classified as "indeterminate" on US and histopathological diagnosis was fat necrosis in two lesions, ruptured epidermal inclusion cyst in one lesion, and leiomyosarcoma in one lesion.

Three patients with a known primary malignancy had lesions suggesting malignant infiltration, and they were all confirmed on histopathological examination. Accessory breast tissue was detected in one patient presenting with axillary palpable mass.

Conclusion: US is useful in demonstrating the presence and the nature of a mass and can diagnose benign incomplex masses. Further investigation should be considered when US findings are inconclusive.

Key Words: Ultrasound, Lipoma, Epidermal Cyst

Özet

Amaç: Günlük pratikte karşılaştığımız, yüzeysel yerleşimli, palpabl yumuşak doku kitlelerinin ultrasonografi (US) görüntüleme bulgularını araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bölümümüzde Ekim 2012-Mart 2018 tarihleri arasında, palpabl deri altı lezyon nedeniyle US yapılan 92 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastane arşiv sisteminden hastaların US raporları, mevcutsa patoloji raporları, klinik ve radyolojik takipleri araştırıldı. Lipom ve basit kistler "kesinlikle benign" olarak kabul edildi. Hipoekoik/heterojen, oval şekilli ve düzgün kenarlı, minimal kanlanma gösteren ya da avasküler solid lezyonlar "olasılıkla benign" olarak sınıflandırıldı. Düzensiz kontürlü ve/veya disorganize kanlanma gösteren, heterojen solid kitleler "şüpheli lezyon" olarak belirlendi. Primer malignitesi olan hastalarda düzensiz kontürlü heterojen kitleler "yüksek olasılıkla metastaz" olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %9'unda US ile herhangi bir lezyon saptanmadı. Kırk altı hasta lipom için tipik US bulgularına sahipti. On altı hastada basit ya da komplike kistik lezyon mevcuttu. On dört hastada "olasılıkla benign" lezyon saptandı ve hepsinde histopatolojik sonuç benign idi.

Dört hastada "şüpheli lezyon" vardı ve histopatolojik tanı ikisinde yağ nekrozu, birinde ruptür epidermal inklüzyon kisti ve birinde leiomyosarkom idi. Primer malignitesi olan üç hastada "yüksek olasılıkla metastaz" olarak değerlendirilen yüzeysel lezyonlar vardı ve hepsi patoloji ile doğrulandı. Bir hastada aksesuar meme dokusu saptandı.

Sonuç: US yüzeysel kitleleri göstermede, iç yapılarını ortaya koymada ve basit/benign kitleleri tanımda oldukça başarılıdır. İleri inceleme, US bulgularının tanımlayıcı olmadığı ya da şüpheli olduğu lezyonlarda gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Ultrason, Lipom, Epidermal Kist

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Prof. Dr. Nuray Haliloğlu, MD,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 595 78 35 E-mail: nurayunsal2@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-1125-4896
Received/Geliş Tarihi: 01.04.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 30.04.2020



©Copyright 2020 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

Patients usually present with a significant anxiety when they palpate a soft-tissue mass but a great majority of superficial soft tissue masses are benign. Malignant subcutaneous masses are relatively uncommon, and soft tissue sarcomas constitute less than 1% of all cancers (1,2). The major concern in the imaging of a soft tissue mass is to rule out sarcomas, or to diagnose a sarcoma in an early stage as this would influence the prognosis (3).

Many imaging methods including ultrasonography (US), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), angiography and positron emission tomography may be used in the diagnosis of soft tissue masses. US is very useful to detect or rule out superficial soft tissue masses but usually not successful enough to differentiate malignant lesions from benign ones (4). However, as it is a cost effective, safe, relatively easy to reach, and easy to perform technique, US is usually preferred for initial evaluation. As the use of imaging techniques increase, radiologists get more familiar with the imaging findings of superficial lesions. Simple or complicated cysts and lipomas have well defined sonographic features and usually no further examination would be necessary for the diagnosis. Further imaging or biopsy can be recommended for patients with indeterminate or malignant sonographic findings (2).

We aimed to investigate US imaging findings of palpable superficial soft-tissue masses in routine practice.

Materials and Methods

We retrospectively investigated 130 consecutive patients with palpable subcutaneous masses who underwent US imaging (Toshiba Aplio XG; Tokyo, General Electric Logiq S8; Milwaukee, Wisconsin) in our department between October 2012–March 2018. All examinations were performed by a radiologist with 15 years of experience in US imaging using a 10–15 MHz linear transducer. There were 43 male, and 87 female patients with a mean age of 52 years (age range: 21–80 years). Patients' electronic medical records were reviewed for US reports, pathology results if available, and clinical/radiological follow-up. Twenty-four patients who were referred to US with a suspicion of abdominal/inguinal hernia, eight patients who did not have available medical records, two patients with superficial venous thrombophlebitis and four patients with supraclavicular, axillary or inguinal lymphadenopathy were excluded from the study. US imaging findings of the remaining 92 patients were re-evaluated by two radiologists in consensus. Location, shape, size, margin, internal echogenicity and vascularity of the lesions were noted.

Lesions which had echogenicity similar to that of fat tissue were considered as lipoma. Lipomas and cystic lesions without any solid component, thick septae, irregular margins or internal vascularity were considered as absolutely benign lesions. Hypoechoic or heterogenous solid lesions with oval shape (wider than taller) and smooth margins, with peripheral/minimal vascularization or no vascularization were determined as probably benign lesions. Indetermined lesions were defined as masses with heterogenous internal echogenicity, irregular margins or internal/disorganized vascularity. Heterogenous lesions with irregular or ill-defined margins in patients with a primary malignancy were considered as "highly suspicious for metastasis".

The Institutional Ethics Committee approved this retrospective study and waived informed consent (date: 11.02.2019, decision no: 03–209–19).

Results

In eight of the 92 (9%) patients presenting with a palpable mass, no lesion was detected on US scan. The most common site of the lesions in the remaining 84 patients was upper or lower limbs, followed by head and neck. The anatomic location of the lesions are summarized in Table 1. The maximum diameter of the lesions was between 6–150 mm. The maximum diameter was between 9–150 mm in malignant, and 6–80 mm in benign lesions. Internal vascularity was detected in nine lesions (10%), and all these nine patients underwent biopsy. Three of them were epidermal inclusion cysts, one of which was ruptured. Endometriosis was detected in one patient, mesenchymal degeneration was seen in one patient and lipoma with myxoid degeneration was diagnosed in one patient. Malignant infiltration was found in three of the nine patients (33%); one leiomyosarcoma, one malignant melanoma, and one lymphoma infiltration.

Forty-six patients showed typical US imaging findings of lipoma (50%). Biopsy or excision was not considered in 33 of these 46 patients. Excisional biopsy was performed in 13 lesions

Table 1: Site of the lesions

Anterior abdominal wall	11
Dorsum	11
Arm	11
Head/face and anterior neck	11
Back of the neck	6
Inguinal region	4
Thoracic wall	8
Axilla	9
Lomber/gluteal region, thigh and cruris	15

which were defined as lipoma on US scan; one lesion with internal heterogeneity and minimal vascularity was diagnosed as lipoma with myxoid degeneration on histopathological examination, two lesions were diagnosed as angioliipoma, and one lesion was diagnosed as steatocystoma. Nine of the 13 lesions were proved to be simple lipomas on histopathological examination.

Sixteen lesions (17%) were defined as simple or complex cystic masses on US scan. Six of these 16 lesions were excised or aspirated and the diagnosis was inclusion cyst in three, hemorrhagic cyst in two, and suppurative cyst in one patient. Ten of these 16 patients did not undergo biopsy or surgical excision. Three of them were inflammatory/infectious cystic lesions and were treated by antibiotics, three lesions were described as benign inclusion cysts, three were simple subcutaneous cysts and one was a hematoma under resorption.

Fourteen lesions were classified as "probably benign" lesions depending on US imaging findings and histopathological diagnosis was available in 13 of these patients. The diagnosis was chondroid syringoma in one patient, recurrent pleomorphic adenoma in one patient, perineural tumor in one patient, endometriosis in two patients, chronic inflammation/granulation tissue or fibrosis in three patients, epidermal inclusion cyst in five patients (Figures 1, 2). One of the 14 probably benign lesions, the lesion regressed during follow up and was considered as an inflammatory lesion.

Four lesions were classified as "indeterminate" lesions depending on US imaging findings and histopathological diagnosis was available in all these patients. Two of these lesions were fat necrosis, and one of them was accompanied by an incarcerated hernia on abdominal wall. One was a ruptured epidermal inclusion cyst with accompanying granulation

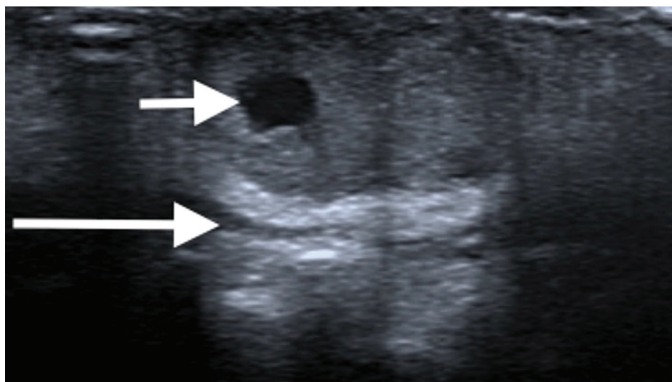


Figure 1: US image of a 44-year-old male patient presenting with a palpable mass on his chin. The lesion is located just under the skin. It is well defined, homogenous except for a small cystic component (short arrow), and shows posterior acoustic enhancement (long arrow). The lesion was classified as "probably benign" on US and the histopathological diagnosis was chondroid syringoma

US: Ultrasonography

tissue. One lesion with central necrosis was diagnosed as leiomyosarcoma (Figures 3, 4).

Three patients with a known primary malignancy who underwent US imaging had lesions suggesting malignant infiltration. One patient with malignant melanoma had a multilobulated large mass with internal vascularization on chest wall (Figure 5). One patient with lymphoma had multiple solid lesions smaller than 1 cm with smooth contours, and peripheral vascularization. One patient with T cell leukemia had a heterogenous solid lesion in the subcutaneous soft tissue of the arm. The lesion was larger than 1 cm and showed no vascularization on Doppler imaging.

Accessory breast tissue was detected in one patient who presented with a palpable axillary mass. Biopsy was not performed.

Histopathological diagnoses of the lesions are summarized in Table 2.

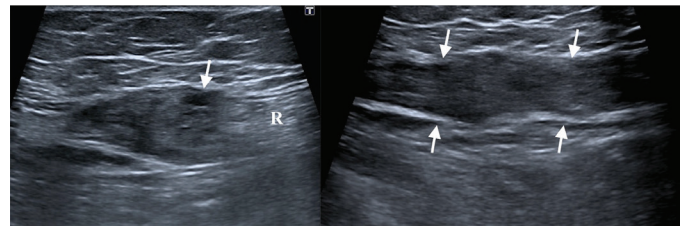


Figure 2: A 48-year-old female patient presented with a palpable mass on the lower abdominal wall. She had a history of caesarean section and endometriosis. US imaging revealed a hypoechoic fusiform mass (multiple arrows) with small cysts (single arrow) within rectus abdominis muscle (R). The lesion resembled endometriosis and was classified as "probably benign" on US. Histopathological analysis confirmed the diagnosis

US: Ultrasonography, R: Right

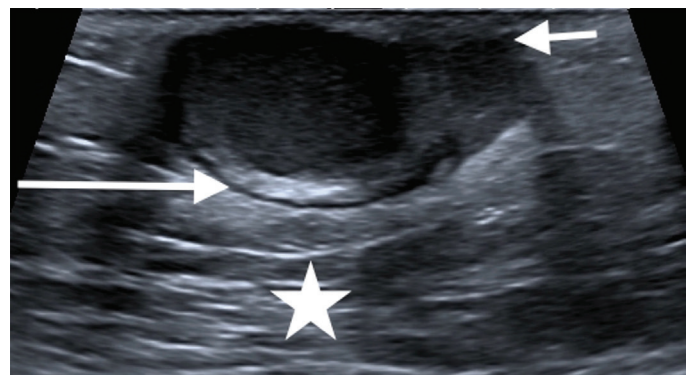


Figure 3: US image of a 44-year-old female patient presenting with a superficial mass on her right thigh. A subcutaneous hypoechoic solid mass with lobulated contours (short arrow), and a dependent hyperechoic component (long arrow). Also note the posterior acoustic enhancement (asterisk). The mass was classified as "indeterminate" and histopathological diagnosis was ruptured epidermal cyst and accompanying granulation tissue

US: Ultrasonography

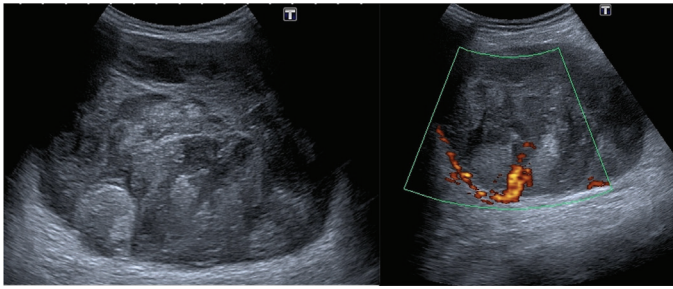


Figure 4: US imaging of a 56-year-old female patient shows a large heterogenous mass with peripheral vascularization on Power Doppler. The lesion was located in left gluteal region. Histopathological diagnosis was leiomyosarcoma

US: Ultrasonography

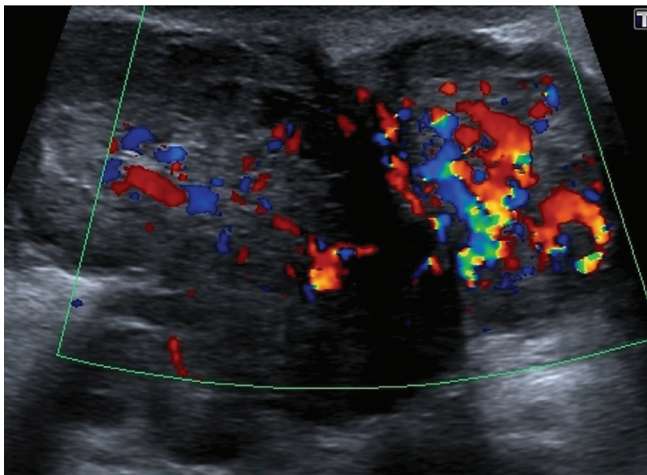


Figure 5: A 41-year-old female patient with malignant melanoma presented with palpable lesions on the chest wall. US image showed a highly vascularized, multilobulated heterogenous solid mass. It was reported as "highly suspicious for metastasis" and the diagnosis was confirmed by histopathological examination

US: Ultrasonography

Table 2: Histopathologic Diagnosis

Benign mesenchymal tumor	13
Epidermal inclusion cyst	8
Malignant infiltration	5
Chronic suppurative inflammatory lesions	3
Complex cyst	4
Endometriosis	2
Benign cutaneous tumor	1
Pleomorphic adenoma	1
Peripheric nerve sheath tumor	1
Fat necrosis	2

Discussion

Palpable superficial lumps and bumps are frequently encountered in routine practice. Physical examination is

important but imaging is almost always necessary. In our study approximately 9% of our patients did not have a mass on US scan. So, the first step in evaluating a patient complaining about a subcutaneous lump or bump is to prove the presence of a lesion. US can quickly and easily demonstrate the presence of a mass as well as its cystic or solid nature. Depending on sonographic findings, need for further examination, biopsy, excision or radiological follow-up can be determined.

The wide availability, low costs, high spatial resolution, ability to evaluate vascularization in Doppler mode, the guidance of biopsy and advantage of real time imaging are the advantages of US scanning (5). US Elastography techniques which measure the tissue elasticity can also provide useful information in evaluating subcutaneous lesions. The stiffness of a mass and comparison of stiffness between neighbouring structures may help to differentiate benign and malignant masses depending on cellular differentiation and tissue characteristics. Nevertheless, there is no conclusion in the literature and many studies are needed (6,7).

MRI is usually preferred for further evaluation of soft tissue masses because it has a high contrast resolution, multiplanar imaging capability, and no radiation exposure. It would be valuable for differential diagnosis, and staging (8). With the advances in technology, thin-section CT scanning can allow multiplanar reconstructions but MRI is still considered superior to CT due to its higher soft tissue contrast and lack of ionizing radiation. Although histopathological examination would be necessary in patients with indeterminate findings, it is utmost importance to perform MRI before biopsy to avoid possible soft tissue signal alterations due to biopsy (9).

US characteristics are usually definitive for cysts and simple lipomas but are frequently nonspecific for other superficial soft tissue masses. In concordance with the literature lipoma was the most frequent lesion in our study (2). When internal heterogeneity and/or vascularity is detected, biopsy may be considered but none of the lesions defined as complex lipoma on US scan in our study group showed malignant features on histopathological examination.

Cystic masses encountered only 17% of the lesions in our study group. Besides hemorrhagic or suppurative cysts, epidermal cysts were also seen. Epidermal cysts are one of the most common superficial soft tissue lesions. They may contain keratinous or sebaceous particles and sonographic features may change from anechoic cysts to complex lesions or solid appearance depending on their internal composition (10). Two distinctive US findings are reported for epidermal cysts; "pseudotestis pattern" and "submarine sign". An oval shaped lesion involving more than half depth of dermal layer with homogeneous echotexture and low to medium internal echoes (pseudotestis pattern), and with a focal projection towards the

epidermis (submarine sign) can be diagnosed as an epidermal cyst (10,11).

In our study, none of the lesions classified as "probably benign" on US were malignant. So, we can suggest that US can accurately define benign lesions. On the other hand, all four lesions defined as "indeterminate" on US scan were complex masses, and one of them was diagnosed as leiomyosarcoma. We believe that if US findings are indeterminate, further imaging would be necessary and biopsy should not be avoided.

We should also keep in mind that a patient with a history of malignancy, a superficial mass may represent cutaneous or subcutaneous metastasis as seen in malignant melanoma (12). As on all imaging studies including MRI, malignant tumors might resemble benign ones, being aware of the patient's clinical history, and laboratory test results, would help the radiologist for differential diagnosis (13).

Study Limitations

Our study has some limitations. As this is a retrospective study, the study population is heterogeneous, and we could not include US elastography measurements as only some of the patients had recorded elastography images. Another limitation is that more than half of our patients did not have histopathological examination.

Conclusion

US can be used as the first line imaging method in palpable superficial lesions. Most of these lesions are benign. US is useful in demonstrating the presence, and the nature of a mass and can diagnose benign incomplex masses. MRI and biopsy should be considered when US findings are inconclusive.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by Ethics Committee of Ankara University Faculty of Medicine (date: 11.02.2019, decision no: 03-209-19).

Informed Consent: Since this study is retrospective, informed consent was not obtained.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: N.H., Concept: N.H., Design: N.H., M.F.A., Data Collection or Processing: M.F.A., B.G., Analysis or Interpretation: N.H., M.F.A., B.G., Literature Search: M.F.A., B.G., Writing: N.H., M.F.A.

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

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

References

1. Kransdorf MJ, Murphey MD. Imaging of soft tissue tumors. Philadelphia: Lippincott Williams Et Wilkins; 2006.
2. Beaman FD, Kransdorf MJ, Andrews TR, et al. Superficial soft-tissue masses: analysis, diagnosis, and differential considerations. *Radiographics*. 2007;27:509-523.
3. Nakamura, T, Matsumine A, Matsubara T, et al, The symptom-to-diagnosis delay in soft tissue sarcoma influence the overall survival and the development of distant metastasis. *J Surg Oncol*. 2011;104:771-775.
4. Lagalla R, Iovane A, Caruso G, et al. Color Doppler ultrasonography of soft-tissue masses. *Acta Radiol*. 1998;39:421-426.
5. Milos RI, Moritz T, Bernathova M, et al. Superficial desmoid tumors: MRI and ultrasound imaging characteristics. *Eur J Radiol*. 2015;84:2194-2201.
6. Yeoh HJ, Kim TY, Ryu JA. The feasibility of shear wave elastography for diagnosing superficial benign soft tissue masses. *Ultrasonography*. 2019;38:37-43.
7. Vilas-Sueiro A, Alfageme-Roldán F, Nájera P, et al. Our experience with strain elastography in 2 cases of suspected malignant subcutaneous lesions. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:274-276.
8. Walker EA, Fenton ME, Salesky JS, et al. Magnetic resonance imaging of benign soft tissue neoplasms in adults. *Radiol Clin N Am*. 2011;49:1197-1217.
9. Walker EA, Salesky JS, Fenton ME, et al. Magnetic resonance imaging of malignant soft tissue neoplasms in the adult. *Radiol Clin N Am*. 2011;49:1219-1234.
10. Huang CC, Ko SF, Huang HY, et al. Epidermal cysts in the superficial soft tissue. Sonographic features with an emphasis on the pseudotestis pattern. *J Ultrasound Med*. 2011; 30:11-17.
11. Lee DH, Yoon CS, Lim BJ, et al. Ultrasound feature-based diagnostic model focusing on the "submarine sign" for epidermal cysts among superficial soft tissue lesions. *Korean J Radiol*. 2019;20:1409-1421.
12. An Q, Li JH, Zhang L, et al. Metastatic melanoma misdiagnosed as lipoma manifesting as a subcutaneous soft-tissue mass. *Chin Med J*. 2019;132:1760-1762. Blacksin MF, Ha DH, Hameed M, et al. Superficial soft-tissue masses of the extremities. *RadioGraphics*. 2006;26:1289-1304.

İzole Vertigo Hastalarında Karotis-Vertebral Arter Doppler Ultrason Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Carotid-Vertebral Artery Doppler Ultrasound Results in Isolated Vertigo Patients

© Fatma Yılmaz Can, © Mehlika Panpallı Ateş

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

Özet

Amaç: Nöroloji polikliniğine baş dönmesi ile gelen hastalarda genellikle beyin damar hastalıkları ön planda düşünülerek bazı tetkikler yapılmaktadır. İzole vertigo posterior dolaşım enfarktüsü ve vertebrobaziler sistemin geçici iskemik atağı nedeniyle ortaya çıkabilir. Bunun yanı sıra, vertebral arterlerin (VA) hipoplazisi, serebellum ve serebral pedinküle olan kan dolaşımını azaltarak vertigoya neden olabilir. İki taraflı VA hipoplazisi epizodik vertigo ataklarına sebep olabilir. Bu çalışmanın amacı, baş dönmesi şikayetiyle nöroloji polikliniğine gelen izole vertigo teşhisi konulan hastalarda anlamlı stenoz, oklüzyon ve hipoplazi sıklığının tespiti ve inme sinyalcisi olup olmadığının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, nöroloji polikliniğine baş dönmesi şikayetiyle başvuran, nörolojik muayenesinde patolojik bulgusu olmayan, izole vertigo hastalarının Doppler ultrasonografi (USG) bulguları ve dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Baş dönmesi ile Mart 2019-Temmuz 2019 tarihleri arasında nöroloji polikliniğine başvuran 121 hastanın karotis-VA Doppler USG sonuçları değerlendirildi. Bu hastalardan 27 tanesinde Doppler USG'de patoloji bulundu. Sadece dört (%3,3) tanesinde VA hipoplazisi vardı.

Sonuç: Santral kaynaklı ya da periferik vestibüler hastalıklar arasında ayırım yapmak tedavi için önemlidir. İleri yaştaki hastalarda, birçok periferik vertigo olgusuna klinik olarak tanı konulması mümkündür. Ancak bu hastalar vertebrobaziler yetmezlik, karotis arter patolojileri ve arka fossa iskemisi akılda tutularak incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Baş Dönmesi, Doppler Ultrasonografi, İnme, Vertebral Arter, Vertigo

Abstract

Objectives: In patients who are admitted to the neurology polyclinics with dizziness, some investigations are usually carried out considering cerebral vascular diseases. Isolated vertigo may occur due to posterior circulatory infarction and transient ischemic attack of the vertebrobasilar system. In addition, hypoplasia of the vertebral arteries (VAs) can cause vertigo by reducing blood circulation to the cerebellum and cerebral peduncle. Bilateral VA hypoplasia may cause episodic vertigo attacks. The aim of this study was to determine the frequency of significant stenosis, occlusion and hypoplasia in patients with isolated vertigo, who presented to the neurology outpatient clinic with the complaint of dizziness, and to determine whether the dizziness was a sign of stroke.

Materials and Methods: In this study, Doppler ultrasonography (USG) findings and files of isolated vertigo patients who presented to the neurology outpatient clinic with a complaint of dizziness and who had no pathological findings in their neurological examination were retrospectively analyzed.

Results: Carotid-VA Doppler USG results of 121 patients admitted to the neurology outpatient clinic between March 2019 and July 2019 were evaluated. Pathology was found in Doppler USG in 27 of these patients. Only four (3.3%) had VA hypoplasia.

Conclusion: It is important for treatment to distinguish between central and peripheral vestibular diseases. It is possible to diagnose many cases of peripheral vertigo clinically in advanced age patients. However, these patients should be evaluated by keeping vertebrobasilar insufficiency, carotid artery pathologies and posterior fossa ischemia in mind.

Key Words: Dizziness, Doppler Ultrasonography, Stroke, Vertebral Artery, Vertigo

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Mehlika Panpallı Ateş,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 533 712 22 86 E-posta: muefhulkika@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-9744-9255
Geliş Tarihi/Received: 03.11.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 18.08.2020



©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

Giriş

Baş dönmesi; sersemlik, dengesizlik, sarsıntı hissi gibi birçok kavramı ifade etmek için kullanılan genel bir terimdir. Vertigo ise vestibüler sistemin asimetric tutulumundan kaynaklanan hareket yanılsaması olarak tanımlanan bir baş dönmesi tipidir (1). Tıp camiasında "baş dönmesi" ve "vertigo" kavramları sıklıkla yanlış ifade edilebilmekte veya birbirinin yerine kullanılmaktadır.

Baş dönmesi, genel popülasyondaki kişilerin yaklaşık %20 ile %30'unu etkileyen ve acil servis, nöroloji ve kulak burun boğaz polikliniklerinde en sık görülen şikayetler arasındadır (1).

Vertigonun nörolojiyi ilgilendiren nedenleri; damarsal santral sinir sistemi (SSS) bozuklukları, beyin tümörleri, travma sekelleri, multipl skleroz (MS), epilepsi, migren gibi paroksizmal bozukluklar, SSS enflamasyonudur (2). Nöroloji polikliniğine gelen vertigo hastalarında genellikle beyin damar hastalıkları ön planda düşünülerek bazı tetkikler yapılmaktadır.

Vertigo bazen iskemik inme habercisi olabilir ve bu durum hayati öneme sahiptir. İskemik inme olgularınının %20'sinden karotis ve vertebral arterlerin ateroskleroza sorumludur (3). Sık olmamakla birlikte, izole vertigo, posterior dolaşım enfarktüsü ve vertebrobaziler sistemin geçici iskemik atağı nedeniyle ortaya çıkabilir (4).

Bunun yanı sıra, vertebral arterlerin hipoplazisi, serebellum ve serebral pedinküle olan kan dolaşımını azaltarak vertigoya neden olabilir (5).

Bu çalışmanın amacı, baş dönmesi şikayetiyle nöroloji polikliniğine gelen, muayenesi sonucu izole vertigo tanısı konulan hastalara yapılmış olan karotis ve vertebral arter (VA) Doppler ultrasonografi (USG) sonuçlarında anlamlı stenoz, oklüzyon ve hipoplazi sıklığının tespiti ve inme sinyalcisi olup olmadığının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, nöroloji polikliniğine baş dönmesi şikayetiyle başvuran, nörolojik muayenesinde patolojik bulgusu olmayan, izole vertigo hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya belirgin nörolojik defisiti olmayan, akut vestibüler hastalıklara ait semptomlar olan baş ağrısı, otolojik semptomlar (işitme kaybı, kulak çınlaması ve dolgunluğu), bulantı/kusma gibi otonomik semptomlar veya denge bozukluğu bulgularının eşlik edebildiği "izole vertigo" düşünülen hastalar alınmıştır (6).

Önceden bilinen serebrovasküler hastalık, epilepsi, MS, SSS enflamasyonu, baziller migren, intrakranial kitle öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Çekilen karotis-vertebral arter Doppler USG sonuçlarında; vertebral ve baziler arter çapları, hipoplaziler, vertebral arterin çıkış yeri varyasyonları, vertebrobaziler

tortüyoze, karotis ve vertebral arterlerde anlamlı stenoz ve hemodinamide değişiklik yapan plak ya da trombus olup olmadığı değerlendirildi.

Doppler USG yapılan arterler; normal, hipoplazik, %50 ve/veya daha fazla stenotik olarak sınıflandırıldı. Vertebral arterlerde çapları 2 mm'den küçük ölçülen damarlar hipoplazik olarak kabul edildi (5).

Bulgular

Mart 2019 - Temmuz 2019 tarihleri arasında nöroloji polikliniğine baş dönmesi şikayetiyle başvuran hastalardan, izole vertigo olduğu düşünülen 121 hastanın karotis-vertebral arter Doppler USG sonuçları değerlendirildi. Hastaların yaşları 18-90 arasında idi. Yetmiş üç tanesi kadın (%60,3), 48 tanesi (%39,7) erkekti. Kadın sayısı anlamlı olarak fazla bulundu (p=0,023) (Tablo 1).

Doppler USG'si normal olan 94 hastanın yaş ortalaması 62,4±14,54 iken patolojik bulunan 27 hastanın yaş ortalaması 69,6±10,63 idi. Patolojik bulunan grup, istatistiksel anlamlı olarak daha ileri yaşta idi (p=0,018) (Tablo 2).

Doppler USG'si normal olanların 59 tanesi (%62,8) kadın, 35 tanesi (%37,2) erkekti. Patolojik bulunanların 14 tanesi (%51,9) kadın, 13 tanesi (%48,1) erkekti. Patoloji bulunan hastaların cinsiyetleri açısından her iki grupta istatistiksel fark bulunmuyordu (p=0,307) (Tablo 2).

Bu çalışmada, baş dönmesi olan 121 hastanın sadece dört tanesinde (%3,3) VA hipoplazisi vardı.

Doppler USG'si patolojik olan 27 hastanın; %77,8'inde (21) stenoz, %7,2'sinde (2) oklüzyon, %14,8'inde (4) VA'de hipoplazi olduğu bulundu. Stenozu olan 21 hastanın iki tanesinde kan

Tablo 1: Tüm hastaların demografik bulguları

Hastalar (n=121)		p
Cinsiyet	Kadın n (%)	73 (%60,3)
	Erkek n (%)	48 (%39,7)
Yaş (18-90)		64±14,05

n: Sayı

Tablo 2: Doppler USG sonuçlarına göre demografik bulgular değerlendirme sonuçları

Doppler USG Patolojileri (n=27)	% (n)		
Stenoz	%77,8 (21)	Karotis Arter (n)	19
		Vertebral Arter (n)	2
Oklüzyon	%7,2 (2)	Karotis Arter (n)	1
		Vertebral Arter (n)	1
VA hipoplazisi	%3,3 (4)		

USG: Ultrasonografi, VA: Vertebral arter, n: Sayı

akım hızı artışına neden olan VA distalinde stenoz bulundu. On bir tanesinde anlamlı stenoz (%50 ve üzeri), sekiz tanesinde anlamlı darlık yaratmayan stenoz vardı ve bunların tamamı da karotis arterlerde tespit edildi. Oklüzyon bulunan iki hastanın biri VA oklüzyonu diğeri karotis arter oklüzyonu idi. VA oklüzyonu olan hastanın aynı zamanda internal karotis arterde %80-90 ve her iki eksternal karotis arterde %50'nin üzerinde stenoz olduğu bulundu (Tablo 3).

Tablo 3: Doppler USG değerlendirme sonuçları

Doppler USG	Cinsiyet		p	Yaş	p
	Kadın n (%)	Erkek n (%)			
Normal	59 (%62,8)	35 (%37,2)	0.307	62.4±14.54	0.018
Patolojik	14 (%51,9)	13 (%48,1)		69.6±10.63	

USG: Ultrasonografi, n: Sayı

Tartışma

Baş dönmesi şikayeti, nöroloji polikliniği başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda yer alır.

Baş dönmesinin sorgulanmasında akut ya da kronik olması, şiddeti, belirli aralıklarla tekrar etmesi, baş pozisyonuyla tetiklenmesi, eşlik eden bulantı-kusma, baş ağrısı, senkop şikayetlerinin olup olmaması santral ya da periferik vertigo ayırımını yapmamız açısından önemlidir. Ayrıca hastanın ek sistemik, kardiyolojik ve psikiyatrik hastalığının varlığı da etiyoloji açısından önemlidir.

Akut gelişen baş dönmesinin periferik mi santral mi olduğunu ayırt etmede beyin tomografi yapılması, özellikle posterior fossadaki akut iskemik inmeleri tespit etmede düşük duyarlılıktadır bu sebeple kullanışlı değildir (%7-16). Beyin manyetik rezonans görüntülemesi de tüm baş dönmesi durumlarında uygulanamayacak kadar masraflıdır (7).

Vestibüler vertigo prevalansı yaşla birlikte artmakta ve kadınlarda erkeklerden iki ile üç kat daha fazla olmaktadır (8). Yapılan bu çalışmada kadın sayısı anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0,023$) ancak nörolojik muayenesinin normal olması ile hastalarda vestibüler vertigo düşünülmeydi.

Ateroskleroz, vertebrobaziler bozukluklarının en sık nedenidir. Ateroskleroza ikincil vertebral ve baziler arterlerin darlığı vertebrobaziler yetmezliğe ve kötü posterior sirkülasyona neden olur. Vertigo, ataksi, dizartri, diplopi, görme bozuklukları ve motor kayıp gibi durumlar iskemide görüldüğü gibi vertebrobaziler yetmezlik ile de görülebilir. Bunun yanı sıra, vertebral arterlerin hipoplazisi, posterior inferior serebellar arter bölgesinde hipoperfüzyona neden olarak (9,10) ve serebellum ile serebral pedinküle olan kan dolaşımını azaltarak vertigoya neden

olabilir (5). Daha önce yapılan hayvan çalışmalarında; vestibüler yapıların beyin sapı ve serebellumdaki diğer yapılardan daha fazla iskemiye duyarlı olduğu, medial vestibüler çekirdeğin en kolay etkilendiği bulunmuştur (11).

Normal kalibrasyona sahip tek bir VA, baziler arteri yeterince besleyebilir ve baş dönmesine neden olmaz. Bununla birlikte, iki taraflı VA hipoplazisi posterior sirkülasyonda kan akışını bozabilir ve epizodik vertigo ataklarına neden olabilir (5).

Literatürde tek taraflı hipoplastik vertebral arter nedeniyle tekrarlayan izole vertigo ve sonrasında serebellar enfarktüsü olan iki hasta bildirilmiştir (12). Başka bir çalışmada en az üç inme risk faktörü ile izole edilmiş pozisyonel vertigo şikayeti olan hastaların %85,7'sinin stenotik veya hipoplastik olarak vertebral arter anormalliğine sahip olduğunu gösterilmiştir (13).

Konjenital VA hipoplazisi, posterior dolaşımın nadir görülen bir embriyolojik varyasyondur. Genel toplumda bu konjenital varyasyon sıklığının, otopsi ve anjiyogramlarda %2-6 olduğunu bildiren çalışmalar vardır (14). Bizim çalışmamızda dört hastada (%3,3) VA'da hipoplazi vardı. Bu sonuç toplumdaki VA hipoplazi prevalansı ile vertigolu hastalardaki VA hipoplazi oranının farklı olmadığını gösterdi.

Çalışmamızda VA hipoplazisi ya da stenozu ile vertigo arasında ilişki saptanmadı. Bu durum daha önceki yapılan başka bir çalışma ile de uyumlu bulundu (5). Hastaların vertigoya eşlik eden ek nörolojik bulguları varsa, baş dönmesi aralıksız devam ediyorsa ve vasküler risk faktörleri eşlik ediyorsa iskemi olabileceği düşünülmelidir.

"İzole" bir baş dönmesi semptomu olan hastalarda inme prevalansı düşükken (%0,7), kombine baş dönmesi, vertigo ve dengesizlik semptomları da olan hastalarda inme prevalansı yüksektir (%3,2) (15).

Vertigo hastalarında inme prevalansının %3,2-25 arasında değiştiğini göstermiştir (16). Yakın tarihli bir çalışmada da akut geçici vestibüler sendromlu hastaların %27'sinin inme tanısı aldığı bildirilmiştir (17).

İzole vertigo ve vasküler risk faktörleri olan hastalarda inme ve hipoperfüzyon prevalansı, eşleşen kontrollere göre daha yüksektir. Potansiyel risk faktörleri arasında diabetes mellitus (DM), VA stenozu veya hipoplazisi bulunur (16).

Dört yıllık bir takip çalışmasında, vertigo hastalarının inme için genel popülasyona göre daha yüksek risk olduğunu (3,01 kat) göstermiştir. Ayrıca, vertigo hastaları arasında 3 risk faktörüne sahip olanlarda, inme riskinin 5,51 kat daha fazla arttığı bildirilmiştir (18).

Periferik vertigo düşünülen hastalarda; DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, anemi gibi dolaşım yetersizliğine neden olabilecek yüksek risk faktörleri varsa vertebrobaziler iskemi olasılığı dikkate alınmalıdır (19).

Tek taraflı vertebral arterin darlığına eşlik eden şiddetli megaloblastik anemi, vertebrobaziler iskemiye bağlı vertigo tanısını destekleyebilir (20).

İskemiye ve risk faktörlerine sekonder vertigo/baş dönmesi doğru tanımlanması, uygun zamanında müdahaleye yol açabilir, inme ile ilişkili hasarı en aza indirebilir ve hastalar için en uygun tedavinin uryanmasına yardımcı olabilir.

Karotis-vertebral arter doppler USG sonucunda oklüzyon ve anlamlı stenozların ortalama 69 yaş ve üzeri hastalarda tespit edildi. Bu sonuç izole vertigo hastalarında karotis-vertebral arter doppler USG yapma gerekliliği açısından hasta yaşını dikkate almamız konusunda bizi uyarılmaktadır. Akut epizodik vertigolu yaşlı hastaların, inme sıklığının daha yüksek olduğu (%12,5) bildirilmiştir (15).

Karotis arter darlığı asemptomatik olabilir veya görme ve konuşma bozukluklarının yanı sıra motor ve duyu bozuklukları gibi nörolojik semptomlara sahip olabilir. Vertebrobaziler sistemdeki arter darlıkları kendini daha ziyade baş dönmesi, ataksi, görmede, işitmede ve yutmada bozulma şeklinde gösterir. Ancak, iç kulak bölgesindeki iskemik mekanizma, büyük damarların aterosklerozunun erken belirtilerinden kaynaklı olabilir (3).

Karotis arter darlıklarında da genellikle baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması ve işitme kaybı gibi çok belirgin ancak spesifik olmayan iskemi belirtileriyle de karşılaşırız. Bununla birlikte, bu konuda herhangi bir ilişki bulunmamıştır ve açıklama yapılamamıştır. Beyne giden kan akışını önemli ölçüde azaltan karotis arter aterosklerozu ile iç kulak fonksiyonu arasındaki ilişki bilinmemektedir (3). Karotis arterdeki bu tür değişiklikler, dolaylı olarak iç kulağın kan dolaşım bozukluklarına ve fonksiyon bozukluğu yol açabilir.

Santral vertigo'nun doğru tanı ve tedavisi için ayrıntılı öykü alma, dikkatli muayene ve uygun nörogörüntülemeyi içeren bir yaklaşımda bulunulmalıdır.

Bu çalışmada da vertigo hastalarında VA stenozundan ziyade karotis arter stenoz ve oklüzyonu görülmesi bu teoriyi destekler niteliktedir. Bu konuyla ilişkili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Vestibüler sendromlara her zaman multidisipliner yaklaşılmalıdır. Özellikle santral kaynaklı ya da periferik vestibüler hastalıklar arasında ayırım yapılması önemlidir. İleri yaştaki hastalarda, birçok periferik vertigo olgusuna klinik olarak tanı konulması mümkündür. Ancak bu hastalar; vertebrobaziler yetmezlik, karotis arter patolojileri ve arka fossa iskemisi akıld tutularak incelenmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2019-74/05).

Hasta Onayı: Bu retrospektif çalışma için çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.P.A., F.Y.C., Konsept: M.P.A., F.Y.C., Dizayn: M.P.A., F.Y.C., Veri Toplama veya İşleme: M.P.A., F.Y.C., Analiz veya Yorumlama: M.P.A., Literatür Arama: M.P.A., F.Y.C., Yazan: M.P.A., F.Y.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Karatas M. Central vertigo and dizziness: epidemiology, differential diagnosis, and common causes. *Neurologist*. 2008;14:355-364.
2. Fedorowicz J, Bielińska M, Olszewski J. Posturography studies in patients with central and mixed vertigo Summary. *Otolaryngol Pol*. 2018;72:19-25.
3. Dorobisz K, Dorobisz T, Janczak D, et al. The evaluation of the sense of hearing in patients with carotid artery stenosis within the extracranial segments. *Acta Neurol Belg*. 2018;119:385-392.
4. Zhang DP, Lu GF, Zhang JW, et al. Vertebral Artery Hypoplasia and Posterior Circulation Infarction in Patients with Isolated Vertigo with Stroke Risk Factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:295-300.
5. Paşaoğlu L. Vertebrobasilar system computed tomographic angiography in central vertigo. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6297.
6. Newman-Toker DE, Edlow JA. TiTrATE: A Novel, Evidence-Based Approach to Diagnosing Acute Dizziness and Vertigo. *Neurol Clin*. 2015;33:577-599.
7. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Kerber KA, et al. Diagnosing Stroke in Acute Dizziness and Vertigo: Pitfalls and Pearls. *Stroke*. 2018;49:788-795.
8. Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:67-82.
9. Zhang DP, Ma QK, Zhang JW, et al. Vertebral artery hypoplasia, posterior circulation infarction and relative hypoperfusion detected by perfusion magnetic resonance imaging semiquantitatively. *J Neurol Sci*. 2016;368:41-46.
10. Thierfelder KM, Baumann AB, Sommer WH, et al. Vertebral artery hypoplasia: frequency and effect on cerebellar blood flow characteristics. *Stroke*. 2014;45:1363-1368.
11. Lee JO, Park SH, Kim HJ, et al. Vulnerability of the vestibular organs to transient ischemia: implications for isolated vascular vertigo. *Neurosci Lett*. 2014;558:180-185.
12. Ahn SH, Oh SJ, Yook JW, et al. Recurrent isolated vertigo from hypoplastic vertebral artery. *Eur J Neurol*. 2008;15:e51-e52.
13. Moubayed SP, Saliba I. Vertebrobasilar insufficiency presenting as isolated positional vertigo or dizziness: a double-blind retrospective cohort study. *Laryngoscope*. 2009;119:2071-2076.
14. Chuang YM, Chan L, Wu HM, et al. The clinical relevance of vertebral artery hypoplasia. *Acta Neurol Taiwan*. 2012;21:1-7.

15. Ji W, Zhang X. Relationship of the changes of cervical MRI, TCD and BAEP in patients with "isolated" vertigo. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:5171-5176.
16. Zhang DP, Li HR, Ma QK, et al. Prevalence of Stroke and Hypoperfusion in Patients With Isolated Vertigo and Vascular Risk Factors. *Front Neurol.* 2018;9:974.
17. Choi JH, Park MG, Choi SY, et al. Acute transient vestibular syndrome: prevalence of stroke and efficacy of bedside evaluation. *Stroke.* 2017;48:556-562.
18. Lee CC, Su YC, Ho HC, et al. Risk of stroke in patients hospitalized for isolated vertigo: a four-year follow-up study. *Stroke.* 2011;42:48-52.
19. Paik SW, Yang HJ, Seo YJ. Sixth Cranial Nerve Palsy and Vertigo Caused by Vertebrobasilar Insufficiency. *J Audiol Otol.* 2019;24:157-160.
20. Andrés E, Serraj K, Zhu J, et al. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM.* 2013;106:505-515.

Pediyatrik Hastalarda Deri Biyopsilerinin Klinikopatolojik Korelasyonu

Clinicopathological Correlation of Skin Biopsies in Pediatric Patients

Emine Çölgeçen¹, Sevinç Şahin², Gülhan Gürel³, Betül Aytekin²

¹Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

²Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Özet

Amaç: Pediyatrik yaş grubunda dermatolojik hastalıklar erişkinler ile karşılaştırıldığında farklı sıklıklarda görülmektedir. Deri biyopsileri dermatologlar tarafından ayırıcı tanıda sık kullanılmaktadır ve kesin tanı için klinikopatolojik korelasyon çok önemlidir. Bu çalışmada, dermatoloji polikliniğimize başvuran çocuk hastalardan alınan deri biyopsilerinde klinikopatolojik korelasyonun değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda deri biyopsisi alınmış ve patolojik inceleme yapılmış 18 yaş ve altı 116 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Elde edilen sonuçlar, ön tanı ve tanı korelasyonu açısından değerlendirildi. Klinikopatolojik korelasyonu olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, biyopsi yeri, biyopsi türü ve ön tanı sayısı açısından istatistiksel karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Hastaların 63'ü (%54,3) erkek, 53'ü (%45,7) ise kızdı. Psoriasis, Henoch-Schönlein purpurası, seboroik dermatit, ürtiker, liken planus, böcek ısırığı, pitriyasis rubra pilaris ve morfea dermatopatolojik olarak en sık tanı konan deri hastalıklarıydı. Toplam 97 (%83,6) hastada ön tanı ile patolojik tanı arasında korelasyon vardı. On bir (%9,5) hastada biyopsi ayırıcı tanıya katkı sağlamadı; altı (%5,2) hastada ön tanıların dışında bir tanı kondu; iki (%1,7) hastada ise yetersiz numune nedeniyle inceleme yapılamadı. Klinikopatolojik korelasyonu olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, biyopsi yeri, biyopsi türü ve ön tanı sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Erişkin dönem dermatolojik hastalıklarda olduğu gibi çocukluk çağındaki dermatolojik hastalıklarda da deri biyopsisi ayırıcı tanıda kullanılan önemli bir tanı yöntemidir. Bu tanı yönteminin daha etkili bir şekilde kullanılması için klinisyen ve patolojik tarafından iyi ve ayrıntılı bilgi paylaşımı yapılmalı ve gerektiğinde her iki branşın hastaları birlikte değerlendirmelerinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Pediyatrik Hasta, Dermatopatoloji, Biyopsi, Klinikopatolojik Korelasyon

Abstract

Objectives: The incidences of dermatological diseases in the pediatric group differ from those in adults. Skin biopsies are frequently employed by dermatologists at differential diagnosis, and clinicopathological correlation is very important for definite diagnosis. The purpose of this study was to evaluate clinicopathological correlation in skin biopsies from child patients presenting to our dermatology clinic.

Materials and Methods: Data of 116 patients aged 18 years or less who were subjected to skin biopsy and pathological examination were screened retrospectively. The results obtained were evaluated in terms of preliminary diagnosis and diagnosis correlation. The groups with and without clinicopathological correlation were subjected to statistical comparison in terms of age, sex, site of biopsy, type of biopsy, and number of preliminary diagnoses.

Results: Sixty-three (54.3%) patients were boys and 53 (45.7%) were girls. The main dermatological diseases that were diagnosed were psoriasis, seborrheic dermatitis, Henoch-Schönlein purpura, urticaria, lichen planus, insect bite, pityriasis rubra pilaris, and morphea. Correlation between preliminary diagnoses and pathological diagnoses was present in 97 (83.6%) patients. Biopsy made no contribution to differential diagnosis in 11 (9.5%) patients, diagnoses other than preliminary diagnosis were made in six (5.2%) cases, and examination was not possible in two (1.7%) cases due to insufficient sample. No statistically significant difference was determined between the groups with and without clinicopathological correlation in terms of age, sex, site of biopsy, type of biopsy, or number of preliminary diagnoses ($p>0.05$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Doç. Dr. Emine Çölgeçen,
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yozgat, Türkiye
Tel.: +90 354 212 70 10-3244 E-posta: drecolgecen@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-9651-6068
Geliş Tarihi/Received: 13.07.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 28.07.2020



©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

Conclusion: Similarly to dermatological diseases in adulthood, skin biopsy is an important diagnostic method that is also employed at differential diagnosis of dermatological diseases in childhood. We think that in order for this diagnostic method to be used more effectively, an accurate and detailed exchange of information is required between the clinician and pathologist, and that the two branches should evaluate the patient together.

Key Words: Pediatric Patient, Dermatopathology, Biopsy, Clinicopathologic Correlation

Giriş

Çocuk yaş grubunda dermatolojik hastalıklar erişkinler ile karşılaştırıldığında farklı sıklıklarda görülmektedir. Dermatolojik hastalıkların tanısında yaş grubuna bakılmaksızın anamnez, dermatolojik muayene ve gereklilik durumunda çeşitli laboratuvar tetkiklerinin yardımı kullanılır. Deri biyopsisi, dermatolojide tanı amacı ile en sık kullanılan yöntemlerden biridir (1-3). Doğru ve hızlı tanı için patoloj ve dermatolog iş birliği ve iletişimi önemlidir. Çoğu dermatozun benzer histopatolojik bulgularının olması nedeniyle dermatoloğun uygun klinik bilgiyi patolojla paylaşması gerekir. Uygun lezyondan ve bölgeden, uygun bir yöntemle biyopsi yapılması da doğru tanıya ulaşmada önemli olabilecek diğer faktörlerdir (4,5).

Bu çalışmada dermatoloji polikliniğine başvuran pediyatrik hastalardan alınan deri biyopsilerinin klinikopatolojik korelasyonunun retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için üniversitemiz etik kurulundan onay alınmıştır (Yozgat Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 2017-KAEK-189-2020.02.12-16). Çalışmamıza 2014-2020 yılları arasında üniversitemiz dermatoloji polikliniğine başvuran deri biyopsisi alınmış ve patolojik inceleme yapılmış 18 yaş ve altı hastalar dahil edildi. Bu hastaların deri biyopsi sonuçları dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Klinik bilgilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Patoloji sonuçlarına göre hastalıklar papüloskuamöz hastalıklar (psoriasis, liken planus, pitriyazis rubra pilaris, liken striatus, pitriyazis likenoides et varioliformis akuta, liken planopilaris, parapsoriasis, pitriyazis likenoides kronika, pitriyazis rozea), dermatitler (seboreik dermatit, böcek ısırığı, atopik dermatit, kontakt dermatit), deri tümörleri (fibroepitelyal polip, melanositik nevüs, epidermal nevüs, juvenil ksantogranülom, sebace nevüs, siringokistadenoma papilliferum, retikülohistiyositoma, kollajenoma), enfeksiyöz hastalıklar (verru, lupus vulgaris, kutanöz leishmaniasis, Herpes simpleks virüs, skabiyez), pigmentasyon bozuklukları (postenflamatuvar hipo/hiperpigmentasyon, vitiligo, inkontinensiya pigmenti, lentigo simpleks), vaskülitler (Henoch-Schönlein purpurası (HSP)/lökositoklastik vaskülit), nekrobiyotik ve granülomatöz hastalıklar (liken sklerotrofik, granülom anüler, reaktif perforan

kollajenoz, yağ nekrozu), ürtiker, kollajen doku hastalıkları (morfea, diskoid lupus eritematoz), ilaç erüpsiyonları (eritema multiforme, makülopapüler ilaç erüpsiyonu), keratinizasyon bozuklukları (akuajenik siringeal akrokeratoderma, meme başı nevoid hiperkeratozu, konflüan ve retiküler papillomatoz), mastositozlar (ürtikerya pigmentoza), diğer (hipertrofik skar, tüberözksantom, kalsinozis kutis, anetoderma, spesfik tanı verilemeyenler) olarak sınıflandırıldı.

Patoloji sonucu ile her bir ön tanı arasındaki uyumluluk değerlendirildi. Ön tanı ile patoloji sonucu arasında örtüşme varsa klinikopatolojik korelasyon pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda klinikopatolojik uyumu olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, biyopsi yeri, biyopsi türü ve ön tanı sayısı açısından istatistiksel karşılaştırma yapıldı (Mann-Whitney U testi ve ki-kare testi). Verilerin analizi SPSS 18.0 programı ile yapıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların 63'ü (%54,3) erkek, 53'ü (%45,7) ise kızdı. Yaş ortalaması 11,62±4,97 (6 ay-18 yaş) idi. En sık biyopsi alınan bölge gövde olarak saptandı. En sık biyopsi uygulama yöntemi punch biyopsiydi. Patoloji incelemesinden önce dermatolog tarafından dört hastada bir, 40 hastada iki, 40 hastada üç, 21 hastada dört, 10 hastada beş, bir hastada altı ön tanı konmuştu. Patoloji incelemesinde 97 (%83,6) hastada ön tanı ile patolojik tanı arasında korelasyon vardı. Altmış iki (%53,4) hastada birinci ön tanı ile, 22 (%19) hastada ikinci ön tanı ile, 13 (%11,2) hastada üçüncü ve üzeri ön tanı ile patoloji korelasyonu saptandı. On bir (%9,5) hastada biyopsi ayırıcı tanıya katkı sağlamadı; altı (%5,2) hastada ön tanıların dışında bir tanı [ürtiker, yağ nekrozu, reaktif perforan kollajenoz, siringokistadenoma papilliferum (bire hasta) ve HSP (iki hasta)] kondu; iki (%1,7) hastada ise yetersiz numune nedeniyle inceleme yapılamadı (Tablo 1). Deri biyopsisi ile tanı konulan hastalıklar ve toplam sayıları Tablo 2'de sunuldu.

Klinikopatolojik korelasyonu olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, biyopsi yeri, biyopsi türü ve ön tanı sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve ön tanı ile uyum oranları

	Hasta sayısı (n)	%
Cinsiyet		
Kadın	53	45,7
Erkek	63	54,3
Biyopsi türü		
Punch	108	93,1
Eksizyonel	8	6,9
Biyopsi yapılan bölge		
Baş ve boyun	14	12,1
Gövde	55	47,4
Ekstremiteler	47	40,5
Ön tanı sayısı		
Bir	4	3,4
İki	40	34,5
Üç	40	34,5
Dört	21	18,1
Beş	10	8,6
Altı	1	0,9
Ön tanı ile uyum		
1. ön tanı ile uyum	62	53,4
2. ön tanı ile uyum	22	19
3. ve üzeri ön tanı ile uyum	13	11,2
Tanı verilemeyen	11	9,5
Farklı tanı verilen	6	5,2
Yetersiz numune alınan	2	1,7
n: Sayı		

Tartışma

Deri biyopsisi, dermatoloji kliniklerinde hastalıklara tanı konmasına yardımcı ucuz ve pratik bir tanı yöntemidir (6,7). Bazen histopatolojik inceleme kesin bir tanı veremeyebilmektedir. Buna neden olabilecek bazı durumlar literatürde tartışılmaktadır. Patoloğa yeterli bilgi verilmemesi bu durumlardan biridir. Metin ve Atasoy'un (3) çalışmasında ön tanı ile kesin tanı arasındaki korelasyon oranı %58,7 iken başarılı klinikopatolojik korelasyon ile bu oran %79,1'e yükselmiştir. Rajaratnam ve ark.'nın (8) çalışmasında da benzer şekilde klinik bilgi paylaşılmayan patoloji raporlarında doğru tanı oranı %55 iken klinik bilgi paylaşımıyla bu oran %78'e çıkmıştır. Uygun klinik bilgi paylaşımına ek olarak doğru lezyondan biyopsi almakta önemlidir. Kısa süreli olan ve olgunlaşmış lezyondan biyopsi alınması klinikopatolojik uyumu artıran bir durumdur. Uzamış hastalık süresi primer lezyonların spesifik özelliklerini kaybetmesine ve sekonder değişikliklerin gelişmesine sebep olmaktadır. Ayrıca gerilemeye başlayan bir lezyonun spesifik bulgularını kaybetmektedir (2,5). Biyopsi türü ve biyopsi lokalizasyonu ile klinikopatolojik korelasyon

Tablo 2: Pediyatrik dermatolojide biyopsi ile tanı konan deri hastalıkları

Tanımlar	Hasta sayısı (n)	%
Papüloskuamöz hastalıklar	39	33,6
Psoriasis	24	20,7
Liken planus	4	3,4
Pitriyazis rubra pilaris	3	2,6
Liken striatus	2	1,7
Pitriyazis likenoides et varioliformis akuta	2	1,7
Liken planopilaris	1	0,9
Parapsoriasis	1	0,9
Pitriyazis likenoides kronika	1	0,9
Pitriyazis rozea	1	0,9
Dermatitler	18	15,5
Seboreik dermatit	5	4,3
Böcek ısırığı	4	3,4
Atopik dermatit	2	1,7
Kontakt dermatit	2	1,7
Deri tümörleri	10	8,6
Fibroepitelyal polip	2	1,7
Melanositik nevüs	2	1,7
Epidermal nevüs	1	0,9
Juvenil ksantogranülom	1	0,9
Sebase nevüs	1	0,9
Siringokistadenoma papilliferum	1	0,9
Retikülohistiyositoma	1	0,9
Kollajenoma	1	0,9
Enfeksiyöz hastalıklar	6	5,2
Verrü	2	1,7
Lupus vulgaris	1	0,9
Kutanöz leishmaniasis	1	0,9
Herpes simpleks virüs	1	0,9
Skabiyez	1	0,9
Pigmentasyon bozuklukları	5	4,3
Postenflamatuvar hipo/hiperpigmentasyon	2	1,7
Vitiligo	1	0,9
İnkontinensiya pigmenti	1	0,9
Lentigo simpleks	1	0,9
Vaskülitler	5	4,3
Henoch-Schönlein purpurası/lökositoklastik vaskülit	5	4,3
Nekrobiyotik ve granümatöz hastalıklar	5	4,3
Liken sklerotrofik	2	1,7
Granülom anüler	1	0,9
Reaktif perforan kollajenoz	1	0,9
Yağ nekrozu	1	0,9

Tablo 2 devamı

Ürtiker	4	3,4
Kollajen doku hastalıkları	4	3,4
Morfea	3	2,6
Diskoid lupus eritematoz	1	0,9
İlaç erüpsiyonları	3	2,6
Eritema multiforme	2	1,7
Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	1	0,9
Keratinizasyon bozuklukları	3	2,6
Akuajenik siringeal akrokeratoderma	1	0,9
Meme başı nevoid hiperkeratozu	1	0,9
Konflüan ve retiküler papillomatoz	1	0,9
Mastositozlar	1	0,9
Ürtikerya pigmentoza	1	0,9
Diğer	13	11,2

n: Sayı

Aslan ve ark.'nın (5) çalışmasında çalışmamızla benzer olarak ilişkisiz bulunurken Korfitis ve ark. (6) biyopsi lokalizasyonu ve klinikopatolojik korelasyon arasında ilişki bildirmişlerdir. Çalışmamızda Aslan ve ark.'nın (5) çalışmasına benzer şekilde en sık biyopsi lokalizasyonu gövde olarak bulundu. Ülkemizden bildirilen başka bir çalışmada ise en sık biyopsi lokalizasyonu ekstremiteler olarak saptanmıştır (4).

Çocuk yaş grubunda görülen deri hastalıkları erişkin yaş ile kıyaslandığında, tutulum bölgesi ve görünümü hakkında farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle tanıya yardımcı olması açısından patolojik değerlendirme çok önem teşkil etmektedir. Afşar ve ark.'nın (9) pediyatrik hasta grubu ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada deri biyopsisi yapılan 213 hastanın %56,3'ünde ön tanı-tanı korelasyonu olduğu bildirilmiştir. Uçak ve ark. (2) da 68 çocuk hastada %83,8 oranında ön tanı-tanı korelasyonu saptamışlardır. Çalışmamızda Uçak ve ark.'nın (2) oranına yakın şekilde %83,6 hastada klinikopatolojik korelasyon vardı. Ön tanı sırası ile biyopsi uyumu incelendiğinde, Afşar ve ark. (9) birinci ön tanı ile %35,2, ikinci ön tanı ile %10,7; Uçak ve ark. (2) birinci ön tanı ile %61,7, ikinci ön tanı ile %11,7 uyumluluk bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda birinci ön tanı ile %53,4, ikinci ön tanı ile %19 uyumluluk saptadık. Her üç çalışmadan sağlanan bu bulgular ön tanı sayısı artıça korelasyon oranının azaldığını göstermektedir. Literatürde deri biyopsisi uygulanan farklı yaş grubu hastalarda klinikopatolojik korelasyon oranları %56,3-89,7 arasında farklılık göstermektedir (2-6,9-11). Bu farklılık hasta sayısından, çalışmalardaki hastalık sınıflamalarının farklı olmasından, dermatoloji kliniklerinde görülen hastalıkların demografik ve bölgesel farklılıklar içermesinden ve deri biyopsisi uygulama alışkanlığının klinikler arasında değişiklik göstermesinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda çocukluk döneminde özellikle papüloskuamöz hastalıkların, HSP'nin ve çeşitli dermatitlerin tanısında deri biyopsisine sık başvurulduğunu saptadık. Bunun sebebi pediyatrik dönemde görülen psoriaziform hastalıkların yetişkinlerden farklı olarak az sayıda eritemli plak ile seyreden daha az skuamli, atipik lokalizasyonlu bir seyir gösterebilmesidir. Pediyatrik dönemde tanısı daha zor olabilen psoriasis olgularına tanıda biyopsi katkısı yüksektir (2,9,12,13). Bizim hasta popülasyonunda da en sık tanı koyduğumuz hastalık %20,7 oranıyla psoriasisti. HSP'de deri biyopsisi almak böbrek biyopsisine göre çok daha kolay olup deri biyopsisi ile tanıya ulaşma oranı yüksektir (9). Afşar ve ark.'nın (9) çalışmalarında pediyatrik dermatolojide biyopsi ile en sık tanı konan 10 deri hastalığı sıralamasında 23 olgu ile HSP birinci sırada yer alırken bizim çalışmamızda beş olgu ile ikinci sırada yer aldı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif olması, bazı dermatolojik hastalık gruplarının olmaması ve bazı dermatozların sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç

Erişkin dönem dermatolojik hastalıklarda olduğu gibi çocukluk çağındaki dermatolojik hastalıklarda da deri biyopsisi ayırıcı tanıda kullanılan önemli bir tanı yöntemidir. Bu tanı yönteminin daha etkili bir şekilde kullanılması için klinisyen ve patoloj tarafından iyi ve ayrıntılı bilgi paylaşımı ile gerektiğinde her iki branşın hastaları birlikte değerlendirmelerinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Yozgat Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2017-KAEK-189-2020.02.12-16).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Tamer E, İlhan MN, Polat M, et al. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. J Dermatol. 2008;35:413-418.

2. Uçak H, Uçmak D, Akkurt ZM, et al. Bir üniversite hastanesi dermatoloji polikliniğine başvuran çocuk hastaların deri biyopsilerinin klinikopatolojik korelasyonu. *Dicle Med J.* 2014;41:526-528.
3. Metin MS, Atasoy M. The importance of clinical and histopathological correlation in the diagnosis of skin diseases: An eleven years' experience. *Ann Med Res.* 2019;26:304-308.
4. Çakır Akay GA, Erdoğan FG, Umudum H. Yetişkin hastalarda deri biyopsilerinin klinikopatolojik uyumluluğunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *ATFM.* 2018;71:207-211.
5. Aslan C, Göktay F, Mansur AT, et al. Clinicopathological consistency in skin disorders: A retrospective study of 3949 pathological reports. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:393-400.
6. Korfitis C, Gregoriou S, Antoniou C, et al. Skin biopsy in the context of dermatological diagnosis: A retrospective cohort study. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:734906.
7. Elston DM, Stratman EJ, Miller SJ. Skin biopsy: Biopsy issues in specific diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:1-16.
8. Rajaratnam R, Smith AG, Biswas A, et al. The value of skin biopsy in inflammatory dermatoses. *Am J Dermatopathol.* 2009;31:350-353.
9. Afşar FŞ, Aktaş S, Diniz G, et al. Pediyatrik dermatopatolojide biyopsinin rolü. *Türkderm.* 2011;45:137-139.
10. Sula B, Uçak H, Arıca M, et al. Yetişkin hastalarda deri biyopsilerinin klinik özellikleri ve klinikopatolojik korelasyonu. *Abant Med J.* 2015;4:251-254.
11. Dilek N, Saral Y, Çobanoğlu B. Dermatolarda klinik ve histopatolojik korelasyon. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg.* 2009;23:81-84.
12. Romiti R, Maragno L, Arnone M, et al. Psoriasis in childhood and adolescence. *An Bras Dermatol.* 2009;84:9-20.
13. Nagle T. Topics in pediatric dermatology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2006;36:557-572.

Factors Associated with Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients: A Single-Center Data from East Anatolian Region of Turkey

Hemodiyaliz Hastalarında Mortalite ile İlişkili Faktörler: Türkiye'nin Doğu Anadolu Bölgesinden Tek Merkezli Bir Veri

© Şiyar Erdoğan¹, © Fatma Kaymakamtorunları²

¹Başkent University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Patients on maintenance hemodialysis have a high mortality risk compared to the general population. There have been reported many risk factors that affect the mortality of these patients. The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory characteristics of these patients and to identify risk factors that contributed to their mortality.

Materials and Methods: This study was a retrospective observational cohort study conducted between January 2018 and January 2020. At the start of the study, all of patients were clinically evaluated, and data regarding demographic, clinic, and laboratory characteristics were collected. At the end of 2-year follow-up period, the patients were separated into two groups according to their survival status. Data were analyzed between the survival and death groups. Logistic regression analysis was used to evaluate risk factors associated with mortality.

Results: A total of 74 patients (53% females and 47% males) were included in the analysis. The mean age of the study population was 53.04±14.61 years. At the end of 2-year follow-up period, 21 (28.4) patients died, and four (5.4) received a kidney transplant. The leading cause of death was cardiovascular events (52.2%), followed by infections (43%). Compared with the survival group, the death group patients had higher rate of comorbid conditions, older age, required higher erythropoiesis stimulating agent doses, lower levels of serum creatinine and albumin, and higher levels of C-reactive protein (CRP). The presence of diabetes mellitus, cerebrovascular disease, and high CRP levels are independent risk factors for mortality.

Conclusion: An early and careful evaluation is essential in the follow-up of the patients in order to improve survival in this group of patients. Large-scale multicenter studies are needed to better determine the causes of increased risk of mortality in maintenance hemodialysis patients.

Key Words: Mortality, Risk Factors, Hemodialysis

Özet

Amaç: Hemodiyaliz hastaları genel popülasyona göre yüksek mortalite riskine sahiptir. Bu hastaların mortalitesini etkileyen birçok risk faktörü bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, bu hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmek ve mortalitelerine katkıda bulunan risk faktörlerini tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Ocak 2018 ile Ocak 2020 arasında yapılan retrospektif gözlemsel bir kohort çalışmasıdır. Çalışmanın başlangıcında tüm hastalar klinik olarak değerlendirildi ve demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile ilgili veriler toplandı. İki yıllık takip süresinin sonunda hastalar sağkalım durumuna göre iki gruba ayrıldı. Hayatta kalan ve ölen gruplar arasında veriler analiz edildi. Mortalite ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirmek için lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Toplam 74 hasta (%53 kadın ve %47 erkek) analize dahil edildi. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 53,04±14,61 yıl idi. İki yıllık takip süresinin sonunda 21 (28,4) hasta öldü ve dört (5,4) hastaya böbrek nakli uygulandı. Önde gelen ölüm nedeni kardiyovasküler olaylar (%52,2), ardından enfeksiyonlar (%43) idi. Hayatta kalan hasta grubuyla karşılaştırıldığında, ölen hasta grubunda daha yüksek komorbid durumlar, daha ileri yaş, daha yüksek eritropoezi uyarıcı ajan dozları, daha düşük serum kreatinin ve albümin seviyeleri ve daha yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyeleri gözlemlendi. Diabetes mellitus, serebrovasküler hastalık ve yüksek CRP seviyeleri mortalite için bağımsız risk faktörleri idi.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Dr. Şiyar Erdoğan, MD,
Baskent University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 203 03 25 E-mail: siyareerdoğmus@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-3787-6754
Received/Geliş Tarihi: 08.07.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 20.07.2020



Sonuç: Bu hasta grubunda sağkalımı artırmak için hastaların takibinde erken ve dikkatli bir değerlendirme şarttır. Hemodiyaliz hastalarında mortalite riskinin artmasının nedenlerini daha iyi belirlemek için büyük ölçekli çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mortalite, Risk Faktörleri, Hemodiyaliz

Introduction

The mortality rate in maintenance hemodialysis (MHD) patients remains high, despite the technical and medical improvements in the last years (1,2). MHD patients have a high rate of mortality than that of the general population. Therefore, it is important to identify risk factors underlying mortality on MHD patients (3). Cardiovascular disease is very common in MHD patients and is the leading cause of death in these patients. However, non-cardiovascular causes of death are increased to the same extent as cardiovascular mortality on MHD patients (4,5).

The increased risks of cardiovascular morbidity and mortality in MHD patients is related to an increased prevalence of traditional cardiovascular risk factors, including advanced age, diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), obesity, smoking, and dyslipidemia (6,7). In addition, the presence of multiple comorbid conditions is an increasingly common problem in MHD patients and is associated with worse cardiovascular outcomes (8). Systemic inflammation and malnutrition also play an important role, and are poor prognostic factors identified for increased mortality (9,10). MHD patients using central venous catheter (CVC) have been associated with an enhanced inflammatory state (11). Markers of nutritional status, such as serum albumin, serum creatinine, body mass index (BMI), and serum lipids are related to mortality, as are inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (12,13). Disorders of mineral metabolism have also been defined as risk factors contributing to mortality in hemodialysis patients, especially hyperphosphatemia, hyperparathyroidism, and an elevated calcium phosphorous product (14). Although the importance of non-cardiovascular causes of death has been highlighted in MHD patients, it has been underestimated in clinical practice. In this context, the aim of the present study was to evaluate the risk factors associated with mortality in a cohort of patients on MHD.

Materials and Methods

Patients and Study Design

This was a retrospective observational cohort study conducted between January 2018 and January 2020 at the hemodialysis unit at Van Training and Research Hospital of University of Health Sciences in the city of Van, Turkey. We included 80 MHD patients in our study. Patients on hemodialysis therapy for less than 3 months, presence of autoimmune disease, malignancy,

and acute or chronic infection, were excluded from the study. Six patients were excluded because of did not meet the criteria, two of them had hemodialysis therapy for less than 3 months, three had malignancies, and one had autoimmune disease.

At the start of the study, all of patients were clinically evaluated, and data regarding baseline demographic, clinic and laboratory parameters were obtained from the hospital database. Demographic and clinical parameters such as age, gender, BMI, smoking status, etiology of primary kidney disease, comorbidities, types of vascular access, hemodialysis frequency and duration, dialysis vintage, and medical prescriptions were collected. The total doses of erythropoietin used in the last year was recorded. In terms of common standardization, the doses of darbepoetin were indicated and per week of kilogram doses calculated. DM was defined based on the criteria of the American Diabetes Association or the use of medications such as oral hypoglycemic agents and/or insulin (15). HT was defined as a systolic blood pressure of at least 140 mmHg and a diastolic blood pressure of at least 90 mmHg and/or previously diagnosed HT and/or the use of antihypertensive medication (16). Patients with total serum cholesterol levels greater than or equal to 200 mg/dL or low-density lipoprotein (LDL) cholesterol above 100 mg/dL and triglycerides greater than 150 mg/dL or patients who were taking lipid-lowering drugs were considered dyslipidemia (17,18). Patients with a history of myocardial infarction, angioplasty or myocardial revascularization were considered to have coronary artery disease (CAD). Those patients with a history of stroke or transient ischemic attack or those who had undergone carotid endarterectomy were defined as having cerebrovascular disease (CVD). Patients with a history of claudication, ulceration or amputation due to ischemia of the limbs or those who underwent peripheral revascularization were defined with peripheral arterial disease (PAD). When the medical records documented presence of signs and symptoms compatible with heart failure, and/or echocardiography findings support to heart failure, patients were diagnosed with heart failure. Those patients taking antiarrhythmic medications, or electrocardiogram changes of rhythm and rate, were defined as having cardiac arrhythmia.

Biochemical Parameters

Routine laboratory investigations of all patients were performed every month before hemodialysis session and recorded monthly. Averages of the biochemical parameters of the last year were used for analysis. Serum levels of hemoglobin, iron, iron binding capacity, ferritin, total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, HDL cholesterol, creatinine, glucose, sodium,

potassium, uric acid, calcium, phosphorus, parathyroid hormone, calcium phosphorous product, albumin, CRP, glycated hemoglobin (HbA1c), single pool Kt/V, and urea reduction ratio (URR) were determined using routine laboratory techniques.

Follow-up and Outcomes

At the end of 2 years follow-up period, the cases of death, kidney transplant, and transfer to peritoneal dialysis were recorded. Causes of death were determined as cardiovascular events, infections, and gastrointestinal bleeding. Based on survival status, the patients were divided into two groups: group I (the survival group) and group II (the death group). Patients who were received a kidney transplant, or for any reason transferred to peritoneal dialysis were excluded in the survival group. Patient characteristics and the risk factors of mortality were compared among two groups.

Statistical Analysis

Data were analyzed with Statistical Package of Social Science (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software version 11.5 for Windows. Tests for normality of distribution for continuous variables were performed using the Kolmogorov-Smirnov test. Data were expressed as mean \pm standard deviation or median (interquartile range) for continuous variables according to their distribution and as number or percentages for categorical variables. The difference between the two groups was determined by independent t-test for numerical variables with normal distribution and by Mann-Whitney U test for numerical variables without normal distribution. Relationships between categorical variables were also determined by Pearson chi-square and Fischer's exact test. Relationships between numerical variables were examined with Pearson's correlation coefficient. Univariate logistic regression analysis was performed for all possible risk factors. In univariate analysis, variables with $p < 0.25$ were accepted as candidate variables along with all known variables of clinical significance for the multivariate model. Variable selection for multiple models was made by Backward likelihood ratio method. Odds ratio and 95% confidence interval were calculated for each independent variable. The value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Patients Characteristics

A total of 74 patients (53% females and 47% males) were included to analysis. All patients were under hemodialysis therapy three times per week for 3-5 hours and the median dialysis vintage was 49 (3-324) months. The mean age of the study population was 53.04 ± 14.61 years. Seventeen percent of the patients were classified as underweight, while 19% overweight and 11% obese. The etiologies of primary kidney disease were

as follow: 19 (25.7) had diabetic kidney disease, four (5.4) had hypertensive kidney disease, eight (10.8) had glomerulonephritis, two (2.7) had polycystic kidney disease, two (2.7) had secondary amyloidosis, three (4.1) had reflux nephropathy, seven (9.5) had obstructive uropathy/nephrolithiasis, and 29 (39.2) had uncertain etiology. The majority of the patients (82.4%) had HT. Additionally, 28.4% had DM, 45.9% dyslipidemia, 25.7% CAD, 9.5% CVD, 6.8% PAD, 5.4% cardiac arrhythmia, and 2.7% heart failure. The prevalence of arteriovenous fistula usage was 83.8% in MHD patients. Eighty-eight percent of total patients were received erythropoiesis stimulating agents (ESA) and half of the patients were using darbepoetin. The mean hemoglobin level of was 10.64 ± 0.74 g/dL. The prevalence of mortality was 28.4% within 2 years, while annual rate of mortality was approximately 15%. The baseline characteristics of the study patients are presented in Table 1 and Table 2.

Follow-up and Comparison of Two Groups

At the end of 2 years follow-up period, 21 (28.4) patients had died, and four (5.4) had received a kidney transplant. The leading cause of death was cardiovascular events (52.2%), followed by infections (43%), and gastrointestinal bleeding (4.8%). The mean age of the patients that died during the study period were significantly higher than that the survival patients (59.66 ± 11.89 vs 51.71 ± 14.48 ; $p = 0.030$). Compared with the survival group, the death group patients had higher rate of comorbid conditions such as DM, HT, CAD, CVD, and PAD. However, statistically significant differences were found for HT and CVD between two groups ($p = 0.027$ vs $p = 0.022$, respectively). There were no statistically significant differences between two groups in most clinical parameters such as gender, BMI, etiology of primary kidney disease, ultrafiltration volume, type of vascular access, viral serology, ESA usage, and smoking status. The median hemoglobin levels were not significantly different among the groups (10.4 g/dL vs 10.6 g/dL; $p = 0.095$). In contrast, in the death group patients required significantly higher ESA doses than in the survival groups (0.56 ± 0.13 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ vs 0.46 ± 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$; $p = 0.014$). The death group had lower median dialysis vintage than that the survival group, but not reaching statistical significance (32 months vs 54 months, $p = 0.057$). The death group patients had significantly lower levels of serum creatinine ($p = 0.005$) and albumin ($p = 0.012$), but higher levels of CRP ($p = 0.026$). The characteristics and comparisons of two groups are presented in Table 3.

To identify potential risk factors for mortality, we conducted logistic regression analysis. On univariate analysis, age (≥ 65 years), presence of CVD, levels of serum albumin lower than 3.5 g/dL, and elevated CRP levels were found associated with mortality. On multivariate analysis, the presence of DM [odds ratio (OR)=3.583, 95% confidence interval (CI): 1.003-12.808, $p = 0.05$], CVD (OR=8.217, 95% CI: 1.263-53.442, $p = 0.027$), and

Table 1: The baseline demographic and clinic characteristics of the study patients

Parameters	All patients (n=74)
Age (years) (mean ± SD)	53.04±14.61
Gender (n) (female/male)	39/35
BMI (kg/m ²) median (min, max)	22.69 (16.53-36.45)
Primary kidney diseases, n (%)	
Diabetic kidney disease	19 (25.7)
Hypertensive kidney disease	4 (5.4)
Glomerulonephritis	8 (10.8)
Polycystic kidney disease	2 (2.7)
Amyloidosis	2 (2.7)
Vesicoureteral reflux/pyelonephritis	3 (4.1)
Urinary stone disease/obstructive uropathy	7 (9.5)
Unknown	29 (39.2)
Comorbidities, n (%)	
Diabetes mellitus	21 (28.4)
Hypertension	61 (82.4)
Dyslipidemia	34 (45.9)
Coronary artery disease	19 (25.7)
Cerebrovascular disease	7 (9.5)
Peripheral vascular disease	5 (6.8)
Arrhythmia	4 (5.4)
Heart failure	2 (2.7)
Dialysis vintage (months) median (min, max)	49 (3-324)
Types of vascular access n (%)	
CVC	12 (16.2)
AVF	62 (83.8)
Ultrafiltration volume (L/week) (mean ± SD)	3.08±0.66
HBsAG + n (%)	3 (4.1)
Anti-HCV + n (%)	8 (10.8)
Smoking status + n (%)	18 (24.3)
ESA + n (%)	65 (87.8)
Darbepoetin doses (µg/kg/week) (mean ± SD)	0.48±0.16

BMI: Body mass index, CVC: Central venous catheter, AVF: Arteriovenous fistula, ESA: Erythropoiesis stimulating agents, HBsAG: Hepatitis B surface antigen, HCV: Hepatitis C virus, SD: Standard deviation, min: Minimum, max: Maximum, n: Number

elevated CRP levels (OR=4.340, 95% CI: 1.306-14.416, p=0.017) were independent risk factors for mortality. Factors associated with mortality are presented in Table 4.

Discussion

In this study, we retrospectively examined 74 patients on MHD in order to identify parameters that could be associated with mortality. During the follow-up period, 21 patients died and four patients received a kidney transplant. The annual rate of mortality was 15%. The causes of death were cardiovascular

Table 2: The baseline laboratory characteristics of the study patients

Parameters	All patients (n=74)
Hemoglobin (g/dL) median (min, max)	10.6 (9-13.1)
Iron (µg/dL) (mean ± SD)	70.38±21.38
Iron binding capacity (µg/dL) (mean ± SD)	135.02±29.47
Ferritin (ng/mL) (mean ± SD)	1071.04±470.62
Total cholesterol (mg/dL) (mean ± SD)	151.01±31.72
HDL cholesterol (mg/dL) median (min, max)	34 (20-60)
LDL cholesterol (mg/dL) (mean ± SD)	78.28±23.89
Triglycerides (mg/dL) median (min, max)	158 (65-447)
Creatinine (mg/dL) (mean ± SD)	8.16±1.73
URR (%) median (min, max)	72 (54-81)
Kt/V (mean ± SD)	1.53±0.23
Glucose (mg/dL) median (min, max)	86.5 (68-223)
Sodium (mmol/L) median (min, max)	138 (135-141)
Potassium (mmol/L) (mean ± SD)	5.38±0.53
Uric acid (mg/dL) (mean ± SD)	6.61±0.77
Calcium (mg/dL) median (min, max)	8.3 (6.7-9.8)
Phosphorus (mg/dL) (mean ± SD)	4.75±0.92
Calcium phosphorus product median (min, max)	37.86 (22.96-73.5)
Albumin (g/dL) median (min, max)	3.9 (3-4.5)
Parathyroid hormone (pg/mL) median (min, max)	365 (12-2470)
CRP (mg/dL) median (min, max)	0.69 (0.13-6)
HbA1C (%) median (min, max)	5.2 (4-8.7)

HDL: High-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein, URR: Urea reduction ratio, CRP: C-reactive protein, HbA1C: glycated hemoglobin, SD: Standard deviation, min: Minimum, max: Maximum, n: Number K: Dialyzer clearance of urea, t: Dialysis time, V: Volume of distribution of urea

events for 11 patients, infections for nine, and gastrointestinal bleeding for one. Patients who died were older, had DM, HT, CAD, CVD and PAD, and required higher ESA doses to achieve the target hemoglobin levels. In addition, the death group patients had lower levels of serum creatinine and albumin, while had higher levels of CRP. The presence of DM, CVD, and elevated CRP levels seem to be independent risk factors for mortality in MHD patients.

In spite of the considerable advances in the public health, MHD patients have high mortality rates. Almost half of the patients die due to cardiovascular disease. The high risk of cardiovascular mortality is associated with a high prevalence of known traditional cardiovascular risk factors. In addition, many MHD patients are of older age and have multiple comorbid conditions, as well as dysfunction of the immune system (3). Non-cardiovascular mortality is also increased on MHD patients, but the importance of non-cardiovascular mortality is often overlooked (19). de Jager et al. (4) analyzed data from the

Table 3: The characteristics and comparisons of between survival and death groups

Parameters	Survival group (n=49)	Death group (n=21)	p value
Age (years) (mean ± SD)	51.71±14.48	59.66±11.89	0.030
Gender (n) (female/male)	25/24	13/8	0.402
BMI (kg/m ²) median (min, max)	23.14 (16.53-36.45)	21.97 (16.53-31.25)	0.449
Comorbidities, n (%)			
Diabetes mellitus	12 (24.5)	9 (42.9)	0.124
Hypertension	38 (77.6)	21 (100)	0.027
Dyslipidemia	25 (51)	8 (38.1)	0.321
Coronary artery disease	11 (22.4)	8 (38.1)	0.177
Cerebrovascular disease	2 (4.1)	5 (23.8)	0.022
Peripheral vascular diseases	3 (6.1)	2 (9.5)	0.632
Arrhythmia	3 (6.1)	1 (4.8)	1
Heart failure	2 (4.1)	0	1
Dialysis vintage (months) median (min, max)	54 (3-324)	32 (3-106)	0.054
Types of vascular access n (%)			
CVC	6 (12.2)	6 (28.6)	0.097
AVF	43 (87.8)	15 (71.4)	0.097
Ultrafiltration volume (L/week) (mean ± SD)	3.06±0.63	3.1±0.76	0.836
HBsAG + n (%)	1 (2)	2 (9.5)	0.212
Anti-HCV + n (%)	7 (14.3)	0	0.94
Smoking status + n (%)	12 (24.5)	5 (23.8)	0.951
ESA + n (%)	42 (85.7)	20 (95.2)	0.251
Darbepoetin doses (mean ± SD)	0.46±0.15	0.56±0.13	0.014
Hemoglobin (g/dL) median (min, max)	10.6 (9.3-13.1)	10.4 (9-11.4)	0.095
Iron (µg/dL) (mean ± SD)	70.5±19.16	67±23.17	0.513
Iron binding capacity (µg/dL) (mean ± SD)	136.34±30.65	134.52±27.91	0.816
Ferritin (ng/mL) (mean ± SD)	1044.06±463.62	1108.76±529.58	0.610
Total cholesterol (mg/dL) (mean ± SD)	153.65±32.72	149.28±30.92	0.605
HDL cholesterol (mg/dL) median (min, max)	34 (20-60)	39 (20-60)	0.617
LDL cholesterol (mg/dL) (mean ± SD)	78.69±23.59	81.38±25.23	0.670
Triglycerides (mg/dL) median (min, max)	163 (65-447)	150 (95-285)	0.308
Creatinine (mg/dL) (mean ± SD)	8.36±1.61	7.18±1.47	0.005
URR (%) median (min, max)	73 (60-81)	72 (54-79)	0.753
Kt/V (mean ± SD)	1.53±0.24	1.51±0.22	0.803
Glucose (mg/dL) median (min, max)	84 (68-188)	89 (72-223)	0.092
Sodium (mmol/L) median (min, max)	138 (135-141)	138 (135-141)	0.750
Potassium (mmol/L) (mean ± SD)	5.31±0.53	5.54±0.54	0.103
Uric acid (mg/dL) (mean ± SD)	6.7±0.65	6.27±0.94	0.068
Calcium (mg/dL) median (min, max)	8.4 (6.7-9.5)	8.1 (7.6-9.8)	0.234
Phosphorus (mg/dL) (mean ± SD)	4.64±0.85	4.94±1.06	0.216
Calcium phosphorus product median (min, max)	37.8 (22.96-58.24)	39.78 (26.6-73.5)	0.346
Albumin (g/dL) median (min, max)	3.9 (3-4.5)	3.8 (3-4.2)	0.012
Parathyroid hormone (pg/mL) median (min, max)	365 (12-1940)	312 (78-2470)	0.366
CRP (mg/dL) median (min, max)	0.68 (0.13-2.28)	1.05 (0.2-6)	0.026
HBA1C (%) median (min, max)	5.2 (4-8.7)	5.5 (4.1-8.7)	0.088

BMI: Body mass index, CVC: Central venous catheter, AVF: Arteriovenous fistula, ESA: Erythropoiesis stimulating agents, HDL: High-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein, URR: Urea reduction ratio, CRP: C-reactive protein, HBA1C: Glycated hemoglobin, HBsAG: Hepatitis B surface antigen, HCV: Hepatitis C virus, SD: Standard deviation, min: Minimum, max: Maximum, n: Number, K: Dialyzer clearance of urea, t: Dialysis time, V: Volume of distribution of urea

Table 4: Logistic regression analysis: risk factors associated with mortality in maintenance hemodialysis patients

Parameters	Univariate		Multivariate	
	OR (95%CI)	p value	OR (95%CI)	p value
Age (≥65 years)	3.333 (1.080-10.287)	0.036	-	-
Diabetes mellitus	2.312 (0.784-6.824)	0.129	3.583 (1.003-12.808)	0.05
Cerebrovascular disease	7.344 (1.295-41.639)	0.024	8.217 (1.263-53.442)	0.027
Coronary artery disease	2.126 (0.703-6.433)	0.182	-	-
Albumin (<3.5 g/dL)	7.667 (1.747-33.642)	0.007	-	-
CRP (↑)	3.955 (1.327-11.794)	0.014	4.340 (1.306-14.416)	0.017

OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, CRP: C-reactive protein

European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association Registry and showed that in dialysis patients mortality from non-cardiovascular disease was increased to the same extent as mortality from cardiovascular disease. Shastri et al. (20) reported the various causes of death in a large cohort of patients undergoing hemodialysis and showed that rates of sudden cardiac death, non-sudden cardiac death, and non-cardiac death were 22%, 17%, and 61%, respectively. According to the Turkish Society of Nephrology's 2018 Registry Report, the most common cause of death in prevalent hemodialysis patients was cardiovascular (48%), followed by cerebrovascular (14%), malignancy (10.4%), and infection (10%) (21). In our study, during the follow-up period, 21 (28.4) patients died and the rates of death for cardiovascular events, infections, and gastrointestinal bleeding were 52.2%, 43%, and 4.8%, respectively. In our study, cardiovascular and cerebrovascular deaths were evaluated together as cardiovascular events. Cardiovascular deaths were the first among the causes of death. These findings were in accordance with the literature.

Inflammation plays an important role in the mortality in patients on chronic hemodialysis. CRP as a marker of inflammation can be used as a predictors of death. In a study on 280 hemodialysis patients, CRP was found to be strongly independent predictors of both overall death and cardiovascular death (22). This was in agreement with our study results. The relation between the type of vascular access and mortality has been reported in hemodialysis patients (23). The presence of a non-native vascular access device, including a CVC is the most common identifiable source of infection in patients on hemodialysis that contributes to increased mortality (24). In our study cohort, we found that the patients who died, as compared to living patients had a higher percentage of them used CVC for vascular access. However, it was not reaching statistically significance. This may be related to relatively small sample size.

The median hemoglobin level of our patients was 10.6 g/dL. Compared with the survival group, the death group had a lower hemoglobin levels and they required significantly higher ESA

doses. Limited evidence suggests that an increased mortality may be due to high ESA doses. In one observational study of hemodialysis patients in the United States, in patients with persistently low hemoglobin levels (<9.5 g/dL) and received larger ESA dose changes over an 11-month period had a higher mortality risk (25). In another study, lower erythropoietin responsiveness was a strong, independent predictor of mortality risk (26). However the association between higher ESA doses and mortality has not been shown in all studies. In one observational study, on average, epoetin dosages >30,000 unit/week were not confer additional harm or benefit in elderly hemodialysis patients (27).

Previous studies demonstrated that older age, previous atherosclerotic vascular disease, DM, higher levels of CRP and lower levels of albumin are associated with mortality in patients undergoing hemodialysis (28). Our results were in accordance with these studies. We found that most of hemodialysis patients were died secondary to atherosclerotic cardiovascular disease. Infection was the second leading cause of mortality in these patients. The death group patients were older, had higher comorbid conditions such as DM, HT, CAD, CVD and PAD, lower serum albumin and creatinine levels, and higher CRP levels when compared with the survival group. In univariate analysis, patients 65 years of age and older and serum albumin levels below 3.5 g/dL were found associated with mortality, but in multivariate analysis did not show. We also found that DM, CVD, and higher CRP levels are three main predictors of mortality in MHD patients.

The assessment of nutritional status among hemodialysis patients is very important because of as a predictor of morbidity and mortality (29). However, there is no gold standart parameters in routine clinical practice for nutritional status assessment. Different markers such as serum albumin, creatinine, BMI, and lipid profile have been associated with mortality (30). Malnutrition associated with inflammation has been extensively studied in recent years and is considered a risk factor that increase the mortality in hemodialysis patients (31,32). We evaluated the nutritional status by BMI, pre-

dialysis serum albumin, creatinine, and lipid profile of patients. Although total cholesterol, triglycerides, and BMI were lower in the non-survival patients, there were not statistically significant among the groups. Only serum creatinine levels were lower in the died patients. With regard to hemodialysis efficacy, total Kt/V, ultrafiltration volume, and URR did not effect mortality in the present study. Regarding the mineral metabolism disorders serum calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and calcium phosphorus product were not differ in both group of patients.

Study Limitations

Our study has some limitations. First, the number of patients included in this study and follow-up period were relatively limited. Second, as the baseline data were recorded at the start of the study, events occurring 2 years follow-up period may be explained by the course of the patients and not by the baseline status.

Conclusion

A careful evaluation are essential in MHD patients especially with DM, CVD, and high CRP levels. This provides to achieve timely the clinical goals and to improve survival in this group of patients.

Ethics

Ethics Committee Approval: Since this study is a retrospective observational cohort study conducted between January 2018 and January 2020, ethics committee approval was not obtained.

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Ş.E., Concept: Ş.E., Design: Ş.E., Data Collection or Processing: Ş.E., Analysis or Interpretation: Ş.E., F.K., Literature Search: Ş.E., Writing: Ş.E.

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

- Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:489-495.
- Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, et al. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case mix effects. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:16-21.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:S112-S119.
- de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA.* 2009;302:1782-1789.
- Jager KJ, Lindholm B, Goldsmith D, et al. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality in dialysis patients: where is the link?. *Kidney Int Suppl.* 2011;1:21-23.
- Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* 2003;325:163-167.
- Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1918-1927.
- Keane WF, Collins AJ. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994;24:1010-1018.
- Ikizler TA. Role of nutrition for cardiovascular risk reduction in chronic kidney disease patients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2004;11:162-171.
- Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years?. *Semin Dial.* 2010;23:498-509.
- Costa E, Rocha S, Rocha-Pereira P, et al. Cross-talk between inflammation, coagulation/fibrinolysis and vascular access in hemodialysis patients. *J Vasc Access.* 2008;9:248-253.
- Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:139-148.
- Zhang W, He J, Zhang F, et al. Prognostic role of C-reactive protein and interleukin-6 in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2012;26:243-253.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2208-2218.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:1953-2041.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Working Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; (Suppl. 3): 263-305.
- Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:727-749.
- Krediet RT, Boeschoten EW, Dekker FW. Are the high mortality rates in dialysis patients mainly due to cardiovascular causes?. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:481-483.
- Shastri S, Tangri N, Tighiouart H, et al. Predictors of sudden cardiac death: a competing risk approach in the hemodialysis study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:123-130.
- National Nephrology. Dialysis and Transplantation Registry Report of Turkey; 2018. http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/REGISTRY_2018.pdf
- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55:648-658.
- Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, et al. Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60:1443-1451.
- Pastan S, Soucie JM, McClellan WM. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:620-626.
- Bradbury BD, Danese MD, Gleeson M, et al. Effect of Epoetin alfa dose changes on hemoglobin and mortality in hemodialysis patients with hemoglobin levels persistently below 11 g/dL. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:630-637.
- Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1077-1083.

27. Zhang Y, Thamer M, Cotter D, et al. Estimated effect of epoetin dosage on survival among elderly hemodialysis patients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:638-644.
28. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;238:151-158.
29. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(Suppl 1):S28-S36.
30. Segall L, Mardare NG, Ungureanu S, et al. Nutritional status evaluation and survival in haemodialysis patients in one centre from Romania. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2536-2540.
31. Fernández-Reyes MJ, Alvarez-Ude F, Sánchez R, et al. Inflammation and malnutrition as predictors of mortality in patients on hemodialysis. *J Nephrol.* 2002;15:136-143.
32. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, et al. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr.* 2009;19:127-135.

Üçüncü Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuran Hastaların Sağlık Okuryazarlığı Düzeyinin İncelenmesi

Investigation of Health Literacy Level of Patients who Admitted to A Tertiary Training and Research Hospital

© Hatice İkişik¹, © Güven Turan¹, © Feyza Kutay¹, © Filiz Sever¹, © Sema Nur Keskin², © Hilal Güdek², © Safiye Rumeysa Dur Tiftik², © Işıl Maral¹

¹*Istanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*Istanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Özet

Amaç: Sağlık okur-yazarlığı "bireylerin sağlığını geliştirmesi ve iyi sağlık halini sürdürebilmesi için sağlık bilgisine ulaşması, anlaması ve kullanmasında gerekli bilişsel ve sosyal beceriler" olarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızdaki amacımız, üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesi genel dahiliye polikliniğine başvuran hastaların sağlık okuryazarlığı düzeylerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tarihlerinde polikliniğe başvuran 307 kişiden 259'una (%84,3) anket uygulanmıştır. Veri toplamak için beş sosyodemografik soru ve Türkiye sağlık okuryazarlığı-32 ölçeği (TSOY-32) testinden oluşan anket formu yüz yüze uygulanmıştır. İstatistiksel analizde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 43,4±15,4 yıl ve %60,6'sı (n=157) kadınlardan oluşmaktadır. SOY düzeyi %44,8'inde (n=116) sorunlu/sınırlı, %25,1'inde (n=65) yeterli, olarak bulunmuştur. Kadınlarda "yetersiz" ve "mükemmel" sağlık okuryazarlığı oranları sırasıyla %21,7 (n=34) ve %14,6 (n=23) iken erkek katılımcıların %53,9'unun (n=55) Sorunlu-Sınırlı SOY olduğu tespit edilmiştir (p<0,05).

Sonuç: Araştırma popülasyonunda SOY düzeyi her üç kişiden ikisinde yetersiz ve sorunlu/sınırlı olarak saptanmıştır. SOY'si sağlık sistemi içinde bir kılavuz olarak değerlendirirsek SOY düzeyi yükseldikçe bireylerin sistemde yön bulmalarının kolaylaştığı görülecektir.

Anahtar Kelimeler: Sağlık Okuryazarlığı, Okur Yazarlık, Hasta

Abstract

Objectives: Health literacy is defined as "the cognitive and social skills required for individuals to access, understand and use health information in order to improve their health and maintain good health". Our aim in our study was to determine the health literacy levels of patients who were referred to general internal medicine outpatient clinic of a tertiary training and research hospital.

Materials and Methods: A survey was provided to 259 (84.3%) of 307 people who had referred to the outpatient clinic during the study dates. To collect data, a questionnaire consisting of five sociodemographic questions and Turkish health literacy scale 32 (TSOY-32) test was answered face to face. SPSS 22.0 program was used in statistical analysis.

Results: The average age of the participants was 43.4±15.4 years and 60.6% (n=157) were women. The health literacy level was found to be problematic/limited in 44.8% (n=116) and sufficient in 25.1% (n=65). While "insufficient" and "excellent" health literacy rates in women were 21.7% (n=34) and 14.6% (n=23), respectively, 53.9% (n=55) of male participants were found to be problematic-limited health literacy levels (p<0.05).

Conclusion: In the research population, Health Literacy level was found to be insufficient and problematic/limited in two out of every three people. If we evaluate health literacy as a guide in the health system, it will be observed that as the level of health literacy increases, it is easier for individuals to find direction within the system.

Key Words: Health Literacy, Literacy, Patient

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Hatice İkişik,
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: drhatice.ikişik@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-0958-0649
Geliş Tarihi/Received: 17.07.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 19.07.2020



©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

Giriş

Sağlık okuryazarlığı, kişinin kendisinin, içinde bulunduğu ailenin ve toplumun sağlığını, hangi faktörlerin etkilediğini anlamasını ve bunları nasıl ele alacağını bilmesini sağlar (1). Sağlık okuryazarlığı ilk olarak 1974'te tanımlanan ve halk sağlığı ve sağlık hizmetlerinde önemi artan bir terimdir (2). 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "bireylerin sağlığını geliştirmesi ve iyi sağlık halini sürdürebilmesi için sağlık bilgisine ulaşması, anlaması ve kullanması için gerekli bilişsel ve sosyal beceriler" olarak tanımlanmış olan SOY teriminin 1990'lı yıllara kadar kullanımı kısıtlı kalmış ancak daha sonra bu kavramın insan sağlığı üzerine etkisinin artacağı fikri benimsenmiş ve Amerika ve Avrupa'da yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır (3-5). Amerika'da ise Ulusal Yetişkin Okuryazarlığı Değerlendirmesi'ne göre yetişkin nüfusun %36'sının sağlık okuryazarlığı yetersiz düzeyde, %53'ünün orta düzeyde, %22'sinin temel düzeyde olduğu belirlenmiştir (6). 2012 yılında Avrupa Birliği'ne üye sekiz ülkede (Yunanistan, Avusturya, İrlanda, İspanya, Hollanda, Almanya, Bulgaristan, Polonya) yapılan sağlık okuryazarlığı araştırmasında çalışmaya katılanların %12'sinin bu konuda yetersiz, %35'inin problemlili, %36'sının yeterli ve %16'sının ise mükemmel düzeyde bilgi ve yeteneğe sahip olduğu ortaya çıkmıştır (7). Türkiye'de ise sağlık okuryazarlığı ile ilgili 2014'te ülke genelinde yapılan bir araştırma sonucuna göre, yetersiz sağlık okuryazarlığı %24,5, sorunlu sağlık okuryazarlığı %40,1, yeterli sağlık okuryazarlığı %27,8 ve mükemmel sağlık okuryazarlığı %7,6 olarak bildirilmiştir (8). 2016 yılında Okyay ve Abacıgil (9) tarafından Avrupa ülkelerinde kullanılan Sağlık okuryazarlığı ölçeğinin (HLS-EU) Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılarak, Türkiye sağlık okuryazarlığı-32 ölçeği (TSOY-32) ölçeği geliştirilmiş ve bu çalışmada yetersiz sağlık okuryazarlığı düzeyi %24,8 olarak bulunmuştur. TSOY-32 ölçeği kullanılarak Ankara'da yapılan bir çalışmada da sınırlı (sorunlu ve yetersiz) sağlık okuryazarlığı düzeyi %73 olarak bulunmuştur (10).

Araştırmalar göstermektedir ki sağlık okuryazarlık düzeyi ile kişilerin okuryazarlık düzeyi ilişkilidir ve genel okuryazarlığın düşük olması sağlık okuryazarlığının gelişimini de kısıtlamaktadır. Bununla birlikte, genel eğitim düzeyi düşüklüğü, ekonomik durum düşüklüğü, azınlık olma, kronik hastalık varlığı ve yaşlılık da düşük sağlık okuryazarlığına neden olan etkenlerdendir (11). DSÖ'ye göre de sağlık okuryazarlığının genel okuryazarlık ile yakın ilişkisi bulunmaktadır ve sağlık okur-yazarlığı insanların yaşamları boyunca sağlık hizmetleri ile ilgili konularda kanaat geliştirmek ve karar verebilmek, sağlıklarını korumak, sürdürmek ve geliştirmek, yaşam kalitesini yükseltmek için sağlık ile ilgili bilgi kaynaklarına ulaşabilme, sağlık ile ilgili bilgileri ve mesajları doğru olarak algılama ve anlama konularındaki istekleri ve kapasiteleri olarak ifade edilmektedir (12).

Sağlık okuryazarlığı genel olarak demografik, kültürel ve psikososyal faktörlerden, genel okur-yazarlık düzeyinden, bireysel özelliklerden, hastalıkla ilgili deneyimlerden ve sağlık hizmeti sistemi ile ilgili etmenlerden etkilenmektedir (11). Sağlık okur-yazarlığı düşük olan kişilerin daha fazla acil servis kullandığı ve hastaneye yattığı, daha az tarama programlarına katıldığı, koruyucu sağlık hizmetlerinden daha az yararlandığı, hastalıkları ve tedavileri hakkında daha az bilgiye sahip olduğu ve bunun yanı sıra ölüm risklerinin de arttığı bilinmektedir (13). Sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi sürdürülebilir bir sağlık sistemi, sağlıklı bir birey ve sağlıklı toplum için önemli bir öğedir.

Bu çalışmada; İstanbul'un Kadıköy ilçesindeki, üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesi genel dahiliye polikliniğine başvuran hastaların sağlık okuryazarlığı düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda bireylerin cinsiyet, yaş, öğrenim durumu ve kronik hastalık varlığı durumları gibi sosyodemografik değişkenleri ile sağlık okuryazarlık düzeyi değişimleri de değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, tanımlayıcı olup İstanbul'un sosyoekonomik olarak üst düzey ilçelerinden Kadıköy'de yer alan bir eğitim ve araştırma hastanesinde 4-8 Mart 2019 da uygulanmıştır. Hastanenin dahiliye polikliniklerinden bir tanesine beş gün süresince 09.00-16.30 saatleri arasında başvuran 307 hastadan, 18 yaş ve üzerinde araştırmaya katılmayı kabul eden ve okuma yazması olan 259'una (%84,3) araştırmacılar tarafından hazırlanan anket uygulanmıştır. Anket formunda beş sosyodemografik soru ile birlikte TSOY-32 yer almaktadır ve hastalara yüz yüze uygulanmıştır (9).

TSOY-32; her maddesi 1: Çok kolay, 2: Kolay, 3: Zor, 4: Çok zor, 5: Fikrim yok şeklinde cevaplanan toplam 32 soru içermektedir. Ölçekteki puanlama 1: 4 puan, 2: 3 puan 3: 2puan, 4: 1 puan, 5: 0 puan şeklindedir. Ölçekten alınabilecek toplam puan 0-128 arasındadır. Hesaplama kolaylığı açısından toplam puan HLS-EU çalışmasında olduğu gibi 0-50 arası değer alacak şekilde bir formül yardımıyla standardize edilmiştir. Formül=indeks=(aritmetik ortalama-1) x [50/3] şeklinde hesaplanarak elde edilen indeks dört kategoride sınıflandırılmıştır. Bu kategoriler puanlamaya göre: (0-25) puan: yetersiz sağlık okuryazarlığı, (>25-33): sorunlu-sınırlı sağlık, (>33-42): yeterli sağlık okuryazarlığı, (>42-50): mükemmel sağlık okuryazarlığı, olarak tanımlanmaktadır (9).

TSOY-32, orijinal ölçekten farklı olarak, üç değil, iki temel boyut alınarak, 2x4'lük bir matrise dayanarak yapılandırılmıştır. Buna göre, matris iki boyut (tedavi ve hizmet ve hastalıklardan korunma/sağlığın geliştirilmesi) ile dört süreç (sağlıkla ilgili bilgiye ulaşma, sağlıkla ilgili bilgiyi anlama, sağlıkla ilgili bilgiyi değerlendirme, sağlıkla ilgili bilgiyi kullanma/uygulama) olmak

üzere toplam sekiz bileşenden oluşmaktadır. (THSİBU: Tedavi ve hizmetle ilgili bilgiye ulaşma, THSİBA: Tedavi ve hizmetle ilgili bilgiyi anlama, THSİBD: Tedavi ve hizmetle ilgili bilgiyi değerlendirme, THSİBKU: Tedavi ve hizmetle ilgili bilgiyi kullanma/uygulama, HKSGSİBU: Hastalıklardan korunma/sağlığın geliştirilmesiyle ilgili bilgiye ulaşma, HKSGSİBA: Hastalıklardan korunma/sağlığın geliştirilmesiyle ilgili bilgiyi anlama, HKSGSİBD: Hastalıklardan korunma/sağlığın geliştirilmesiyle ilgili bilgiyi değerlendirme, HKSGSİBKU: Hastalıklardan korunma/sağlığın geliştirilmesiyle ilgili bilgiyi kullanma/uygulama) (9).

İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen veriler SPSS 22.0 programında analiz edilmiştir. Veri analizinde tanımlayıcı istatistikler ve ki-kare testi kullanılmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda elde edilen p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmamızın etik kurul izni Sağlık Bakanlığı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.02.2019 tarihinde 2019/0080 sayılı karar raporuyla alınmıştır.

Bulgular

Araştırma süresince polikliniğe toplam 307 kişi başvurmuş ve toplam 259 (%84,3) kişi katılmayı kabul etmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması $43,4 \pm 15,4$ ve %60,6'si kadındır. En fazla %23,2 ile 25-34 yaş grubundan katılımcı bulunmaktadır. Eğitim durumlarına göre dağılımında; %30,9'unun ilköğretim mezunu, %34,4'ünün lise mezunu olduğu ve %34,7'sinin ise yükseköğretim mezunu olduğu saptanmıştır. Katılımcıların %54,4'ünün (n=141) herhangi bir kronik hastalığı bulunmamaktadır. Kendi sağlık durumlarını %3,1'i mükemmel, %23,6'sı (n=61) oldukça iyi, %39,4'ü (n=102) iyi, %28,6'sı (n=74) fena değil, %5,4'ü kötü olarak değerlendirmişlerdir.

Katılımcıların sağlık okuryazarlık düzeyi TSOY-32 ölçeğine göre; %18,9'u yetersiz, %44,8'i sorunlu/sınırlı, %25,1'i yeterli, %11,2'si mükemmel olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Sağlık okuryazarlığı düzeyinin cinsiyete göre yapılan analizinde kadınlarda yetersiz ve mükemmel sağlık okuryazarlığı oranları sırasıyla %21,7 ve %14,6 iken erkek katılımcılarda ise %53,9'unun sorunlu-sınırlı SOY olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 1).

Öğrenim durumu ile SOY düzeyi dağılımı; ilköğretim mezunu 80 kişide yetersiz SOY %32,5, sorunlu-sınırlı SOY %51,2 ,yeterli SOY %11,2, mükemmel SOY %5,0'dir. Lise mezunu 89 kişinin %20,2'si (n=18) yetersiz SOY, %39,3'ü (n=35) sorunlu-sınırlı SOY, %32,6'sı (n=29) yeterli SOY, %7,9'u (n=7) mükemmel SOY, yükseköğretim mezunu 90 kişide ise yetersiz SOY %5,6 (n=5), sorunlu-sınırlı SOY %44,5 (n=40), yeterli SOY %30,0 (n=27), mükemmel SOY %20,0 (n=18) olarak bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 1).

Kronik hastalığı olan katılımcılarda; yetersiz SOY düzeyi %21,2 iken kronik hastalığı olmayanlarda %17,0 olarak saptanmıştır ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Çalışmada, cinsiyete göre TSOY-32'nin alt matris gruplarının dağılımı da değerlendirilmiş ve THSİBD, THSİBKU, HKSGSİBU VE HKSGSİBD alt matrislerinde yetersiz SOY düzeyi, kadınlarda sırasıyla %23,6, %20,4, %23,6 ve %54,8 iken erkeklerde sırasıyla %36,3, %19,6, %36,3 ve %5,0 olarak saptanmıştır ($p < 0,05$) (Şekil 1).

Kronik hastalık varlığı ile TSOY-32 alt grublarına bakıldığında THSİBU alt grubunda, kronik hastalığı olan 118 kişide yetersiz SOY %28,8, sorunlu-sınırlı SOY %18,6, yeterli SOY %40,7, mükemmel SOY %11,9 iken bu dağılım kronik hastalığı olmayan 141 kişide yetersiz SOY %14,9, sorunlu-sınırlı SOY %23,4, yeterli SOY %44,7, mükemmel SOY %17,0 olarak bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Tartışma

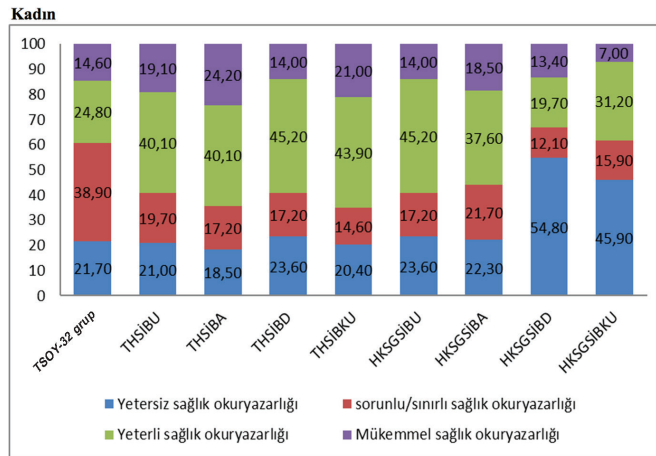
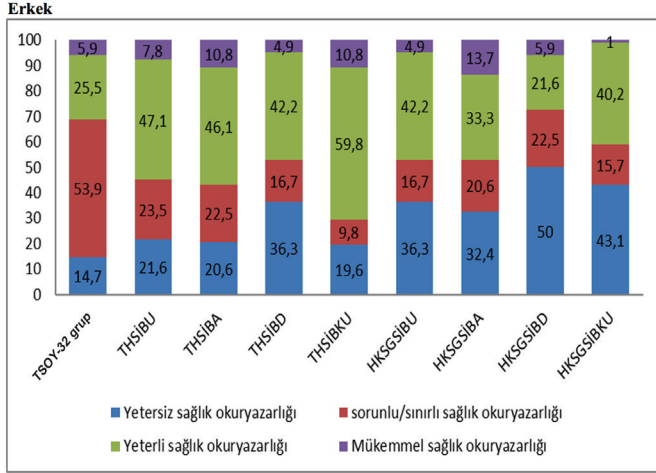
Bu çalışmada, bir eğitim ve araştırma hastanesine sağlık hizmeti almak için başvuran kişilerin sağlık okuryazarlığı düzeylerinin belirlenmesi ve ayrıca kişilerin yaş, cinsiyet, eğitim durumlarına göre sağlık okuryazarlığı düzeylerindeki değişimler değerlendirilmiştir.

Tablo 1: Cinsiyet, öğrenim durumu ve kronik hastalık varlığına göre sağlık okuryazarlık düzeylerinin dağılımı

Yetersiz %		Sağlık okuryazarlığı düzeyi				P	
		Sorunlu-sınırlı %	Yeterli %	Mükemmel %	Toplam %*		
Cinsiyet	Kadın	21,7	38,9	24,8	14,6	60,6	<0,05
	Erkek	14,7	53,9	25,5	5,9	39,4	
Öğrenim durumu	İlköğretim	32,5	51,2	11,2	5,0	30,9	<0,05
	Lise	20,2	39,3	32,6	7,9	34,4	
	Yükseköğretim	5,6	44,5	30,0	20,0	34,7	
Kronik hastalık	Var	21,2	48,3	20,3	10,2	45,6	>0,05
	Yok	17,0	41,8	29,1	12,1	54,4	
Toplam**		18,9	44,8	25,1	11,2	100,0	

*Sütun yüzdesi, **Sıtr yüzdesi

Bireyin sağlığını koruyucu, geliştirici ve bozulan sağlığını iyileştirici şekilde temel sağlık bilgilerini ve hizmetlerini edinebilme, yorumlayabilme, anlayabilme ve harekete geçme



Şekil 1: Cinsiyete göre Sağlık Okuryazarlık 32 ölçeği ve alt gruplarının dağılımı

TSOY-32 grup: $p < 0,05$, THSİBU: $p = 0,91$, THSİBA: $p = 0,59$, THSİBD: $p < 0,05$, THSİBKU: $p < 0,05$, HKSGSİBU: $p < 0,05$, HKSGSİBA: $p = 0,312$, HKSGSİBD: $p < 0,05$, HKSGSİBKU: $p = 0,94$

THSİBU: Tedavi ve hizmetle ilgili bilgiye ulaşma, THSİBA: Tedavi ve hizmetle ilgili bilgiyi anlama, THSİBD: Tedavi ve hizmetle ilgili bilgiyi değerlendirme, THSİBKU: Tedavi ve hizmetle ilgili bilgiyi kullanma/uygulama, HKSGSİBU: Hastalıklardan korunma/sağlığın geliştirilmesiyle ilgili bilgiye ulaşma, HKSGSİBA: Hastalıklardan korunma/sağlığın geliştirilmesiyle ilgili bilgiyi anlama, HKSGSİBD: Hastalıklardan korunma/sağlığın geliştirilmesiyle ilgili bilgiyi değerlendirme, HKSGSİBKU: Hastalıklardan korunma/sağlığın geliştirilmesiyle ilgili bilgiyi kullanma/uygulama

TSOY-32: Türkiye Sağlık Okuryazarlığı-32 ölçeği

becerisi SOY olarak tanımlanabilmektedir. Bulduğumuz bilgi çağında, bireylerin kendi hastalıklarını tanımları, belirleyebilmeleri ve sağlıkları için kendilerine iyi olduğunu düşündükleri kararları almaları beklenmektedir. SOY düzeyleri bu kararları doğru alabilmelerinde etkilidir (14).

Bu konuda çok sayıda araştırmanın yapıldığı Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada yetişkinlerin %12'sinin yeterli SOY düzeyi ve %14'ünün de yetersiz SOY düzeyinde olduğu ifade edilmiştir (6). Sekiz Avrupa Birliği ülkesinin dahil olduğu çalışmada ise; yetersiz SOY düzeyi %12 olarak bulunmuş ve %1,8 ile Hollanda yetersiz SOY düzeyi en düşük olan ülke iken en yüksek olan ülke %26,9 ile Bulgaristan olarak tespit edilmiştir (7). Yapılan bu çalışmalara bakıldığında bazı gelişmiş ülkelerdeki yetersiz SOY düzeyinin gelişmekte olan ülkelerle benzer olduğu görülmektedir. Her ne kadar ülkelerin okuryazarlık düzeyi arttıkça ve gelişmişlik durumu arttıkça SOY düzeyinin artması beklenirse de bu genellemenin her zaman yapılması doğru bir yaklaşım olmamaktadır. Bizim çalışmamızdaki ile benzer yaş ortalamasına ve benzer cinsiyet dağılımına sahip ülkemizde yapılan iki SOY araştırmasının sonuçlarında, yetersiz SOY düzeyi %28,1 ve %24 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise yetersiz SOY düzeyi bu iki çalışmadan da düşüktür. (8,15) Bu durum, çalışma popülasyonumuzda yer alan ilköğretim mezunu oranının diğer çalışmalardan daha düşük olması ile, okuryazar olmayanların çalışmamıza dahil edilmemesi ve sonuç olarak eğitim düzeyinin sağlık okuryazarlığı üzerindeki etkisi ile ilişkilendirilebilir.

TSOY-32 ölçeğinin geçerlilik güvenilirlik çalışmasında yetersiz SOY %27,2, sorunlu/sınırlı SOY %42,2 bulunurken, aynı ölçeğin kullanılarak yapıldığı bir başka çalışmada yetersiz SOY %30,5 bulunmuştur. (9,10) Bizim çalışmamızda %18,9'u yetersiz, %44,8'i sorunlu/ sınırlı olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki yetersiz ve sorunlu/sınırlı SOY değerleri, cinsiyet, yaş, eğitim durumu açısından benzer dağılımı gösteren çalışmadakine benzer bulunurken, benzer sosyokültürel seviyedeki bir ilçede yapılan çalışmada ise bu değer %73,5 bulunmuştur (9,10). Yetersiz ve sorunlu/sınırlı SOY toplamı değerlerindeki farklılıkların, bizim çalışmamızın tedavi ve hizmete ulaşma konusunda sağlık sitemindeki son basamak olan üçüncü basamak bir sağlık kuruluşuna başvuran hastalarda, diğer çalışmanın ise birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuranlarda yapılmış olması olarak değerlendirilebilir.

TSOY-32 ölçeği kullanılarak 400 kişide SOY düzeyinin değerlendirildiği çalışmada, erkeklerde ve kadınlardaki SOY

Tablo 2: Kronik hastalık varlığına göre tedavi ve hizmet hakkında bilgiye ulaşma düzeylerinin dağılımı

		Sağlık okuryazarlığı düzeyi THSİBU				Toplam	p
		Yetersiz (%)	Sorunlu- sınırlı (%)	Yeterli (%)	Mükemmel (%)		
Kronik Hastalık	Var	28,8	18,6	40,7	11,9	100	$p < 0,05$
	Yok	14,9	23,4	44,7	17,0	100	

THSİBU: Tedavi ve hizmet hakkında bilgiye ulaşma

düzei arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (9). Bizim çalışmamızda da yetersiz ve sorunlu/sınırlı SOY toplam değerleri cinsiyete göre farklılık göstermemiştir. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise erkeklerin SOY ölçeğinden aldığı puan ortalaması kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada erkeklerin %28,2'nin kadınların ise %19,2'sinin üniversite mezunu oldukları bu farklılığın ise cinsiyetler arası eğitim düzeyindeki farklılıktan kaynaklanabileceği değerlendirilebilir. (8)

Hastaya önemli ve karmaşık bir yük getiren kronik hastalığın yönetiminde hastanın SOY'si önemli bir etkiye sahiptir. SOY ile Kronik hastalık varlığının ilişkisinin değerlendirildiği Temel ve arka'in (16) 2017'de en az bir kronik hastalık tanısı olan 550 kişi ile yaptıkları çalışmada kronik hastalık sayısı arttıkça ölçek ortalama puanının azalmakta olduğunu ama bunun istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını belirtilmişlerdir. Bizim çalışmamızda kronik hastalığı olanların %21,2'sinin, kronik hastalığı olmayanların %17,0'ının SOY düzeyin yetersiz olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Daha sonra SOY'si, Tedavi ve Hizmet Hakkında Bilgiye Ulaşma alt grubu açısından değerlendirildiğinde kronik hastalığı olanların %28'i yetersiz SOY düzeyinde bulunmuşken bu değer kronik hastalığı olmayanlarda %14,9'dur. Ayrıca aynı alt grupta yeterli ve mükemmel SOY değerleri de kronik hastalığı olmayanlarda olanlardan daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (16). Temel ve ark.'nın (16) çalışması sadece kronik hastalığı olanları kapsarken bizim çalışmamızdakilerin %45,5'inin kronik hastalığı mevcuttur. Kronik hastalığı olanlarda SOY'nin düşük olması, sağlık bilgilerini kullanamama ya da erişememe gibi nedenlerle bireylerin hastalıklarını ve semptomlarını kabullenmesi şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca araştırmamızda kronik hastalığı olanların 45-54 yaş grubunda %23,7 ($n=28$) ile en fazla olduğu saptanmıştır. Toplumumuzda kültürel olarak ileri yaş grubu kronik hastalık varlığı durumlarında bireyin kendi takibi olsa da çoğu zaman başta çocukları olmak üzere birinci derece yakınların kronik hastalık ile ilgili temel sorumlulukları aldıkları bilinmektedir (16). Bu durumun bireyin SOY düzeyini etkilemesi muhtemeldir.

Sonuç

Araştırmamız her ne kadar sosyoekonomik olarak yüksek sayılan bir ilçede yer alan üçüncü basamak bir hastanede yapılmış olsa da SOY düzeyi değerlendirmesinde üç kişiden ikisinin SOY düzeyinin yetersiz ve sorunlu/sınırlı olduğu saptanmıştır. Düşük SOY düzeyi, sağlık bilgilerini anlayabilmede zayıflığa, işlem ve talimatları yerine getirmede zorluklara ve sağlık hizmetlerini etkili kullanımda sorunlara neden olmaktadır. Bundan dolayı düşük SOY seviyesi, kişilerin sağlık hizmeti almalarının önünde kendilerinden kaynaklı bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır. SOY'sini sağlık sistemi içinde bir kılavuz olarak değerlendirirsek

SOY düzeyi yükseldikçe bireylerin sistemde yön bulmalarının kolaylaştığı görülecektir. SOY düzeyini yükseltmek için uygulanan eğitimler ve programların toplumun tüm kesimlerini kapsayıcı olması bir gereklilik olarak gözükmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamızın etik kurul izni Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.02.2019 tarihinde 2019/0080 sayılı karar raporuyla alınmıştır.

Hasta Onayı: Hasta bilgilendirme onam formu kullanılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.İ., G.T., I.M., Dizayn: H.İ., G.T., F.K., Veri Toplama veya İşleme: S.N.K., H.G., S.R.D.T., Analiz veya Yorumlama: H.İ., G.T., I.M., Literatür Arama: H.İ., G.T., F.K., F.S., Yazan: H.İ., G.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Kickbusch I. Health literacy: An essential skill for the twenty-first century. *Health Educ.* 2008;108:101-104.
2. Simonds SK. Health education as social policy. *Health Educ Monogr.* 1974;2:1-10.
3. World Health Organization (WHO), Division of Health Promotion, Education and Communications Health Education and Health Promotion Unit. *Health Promotion Glossary.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998. <https://www.who.int/healthpromotion/about/HPR%20Glossary%201998.pdf?ua>
4. Sezgin D. Sağlık okuryazarlığını anlamak. *Galatasaray Üniv İlet Derg.* 2013;3:73-92.
5. Speros C: Health literacy: concept analysis. *J Adv Nurs.* 2005;50:633-640.
6. Kutner M, Jin E, Paulsen C, et al. The Health Literacy of America's Adults: Results From the 2003 National Assessment of Adult Literacy (NCES 2006-483). National Center for Education Washington DC: U.S. Department of Education; 2006. <https://nces.ed.gov/pubs2006/2006483.pdf>
7. Sorensen K, Pelikan JM, Rothlin F, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European Health Literacy Survey (HLS-EU). *Eur J Public Health.* 2015;25:1053-1058.
8. Tanrıöver MD, Yıldırım HH, Ready FND, et al. Sağlık okuryazarlığı araştırması; Sağlık ve Sosyal Hizmet Çalışanları Sendikası, 2014. <http://www.saglikxen.org.tr/cdn/uploads/gallery/pdf/8dcec50aa18c21cdfaf86a2b33001a409.pdf>
9. Okyay P, Abacıgil F, editor. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçekleri Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması. T.C. Sağlık Bakanlığı, yayın no:1025, Ankara: Anıl Reklam Matbaa Ltd. Şti; 2016. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/Sa%C4%9F%C4%B1k%20Okur%20Yazar%C4%B1%C4%9F%C4%B1.pdf>
10. Ozkan S, Dikmen AU, Tuzun H, et al. Prevalence and determiners of health literacy in Turkey. *Eur J Public Health.* doi: 10.1093/eurpub/ckw175.072
11. Sorensen K, Van den Broucke S, Fullam J, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health.* doi: 10.1186/1471-2458-12-80

12. Kickbusch I, Pelikan JM, Apfel F, et al. World Health Organization. Regional Office for Europe: Health literacy : The solid facts. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/190655/e96854.pdf?ua=1
13. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Patient-Centred Care: Improving Quality and Safety Through Partnerships with Patients and Consumers. 2011, Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, Sydney. https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/migrated/PCC_Paper_August.pdf
14. Güven A. Sağlık okuryazarlığını etkileyen faktörler ve sağlık okuryazarlığı ile hasta güvenliği ilişkisi. Hacettepe üniversitesi sosyal bilimler enstitüsü sağlık kurumları yönetimi anabilim dalı yüksek lisans tezi. Ankara. <http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/3127/10135468.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Ozdemir H, Alper Z, Uncu Y, et al. Health literacy among adults: a study from Turkey. Health Educ Res. 2010;25:464-477.
16. Temel AB, Çimen Z. Kronik hastalığı olan yaşlı bireylerde sağlık okuryazarlığı, sağlık algısı ve ilişkili faktörler. Ege Üniv Hemş Fak Derg. 2017;33:105-125.

Multipl Skleroz Hastalarında Ağrı ve İlişkili Klinik Özellikler

Pain in Patients with Multiple Sclerosis and Associated Clinical Characteristics

© Eylem Sayılğan¹, © Fatma Avşar Ertürk², © Bülent Güven², © Hayat Güven²

¹KKTC Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Multipl skleroz (MS) ağrılı bir hastalık olarak kabul edilmemekle birlikte, MS hastalarında ağrılı semptomlarla sık olarak karşılaşılır. Bu çalışmada MS hastalarında çeşitli tipteki ağrıların ve bu ağrılarla ilişkili klinik özelliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tekrarlayan-düzenli MS (RRMS) tanısıyla izlenmekte olan 70 ardışık hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, genişletilmiş özürüllük durum ölçeği (EDSS) puanları, beyin ve spinal kort demyelinizan plakları kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalarda migren, gerilim tipi baş ağrısı (GTBA), tedaviyle ilişkili baş ağrısı, Lhermitte bulgusu, nöropatik ekstremitte ağrısı, ağrılı tonik spazmlar, bel ağrısı ve mekanik nedenli ekstremitte ağrıları araştırıldı. Ayrıca hastalar yorgunluk, depresyon ve anksiyete semptomları açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 70 hastanın (54 kadın, 16 erkek; yaş ortalaması 36,2±7,9) 64'ünün (%91,4) bir veya daha fazla ağrılı duruma sahip oldukları saptandı. Bel ağrısı en sık görülen ağrılı semptom olarak bulundu (%48,6). Bunu sırasıyla migren (%38,6), tedavi ile ilişkili baş ağrısı (%31,1) izliyordu. Migreni olan MS hastalarında, migreni olmayanlara göre yorgunluk, depresyon ve anksiyete semptomlarının daha sık olduğu saptandı (sırasıyla, p=0,027, p=0,01 ve p=0,016). Nöropatik ekstremitte ağrısı olanlarda MS hastalık süresi daha uzun idi (p=0,018). Nöropatik ekstremitte ağrısı, Lhermitte bulgusu ve bel ağrısı olan hastaların daha yüksek EDSS puanlarına sahip oldukları bulundu (sırasıyla, p<0,001, p=0,007 ve p=0,035). Nöropatik ekstremitte ağrısı olan hastalarda depresyon semptomları daha sık (p=0,005) iken; bel ağrısı olan hastalarda anksiyete semptomlarının daha sık olduğu saptandı (p=0,03). GTBA olan hastalarda internal kapsül demyelinizan lezyonları (p=0,05); nöropatik ekstremitte ağrısı olanlarda internal kapsül ve servikal spinal kort lezyonları (sırasıyla, p=0,033 ve p=0,019); Lhermitte bulgusu olanlarda ise pons ve servikal spinal kort lezyonları daha sık (sırasıyla, p=0,031 ve p<0,001) idi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları ağrının, MS hastalarında oldukça sık görülen bir semptom olduğunu göstermiş; MS hastalarının nörojenik ya da nosiseptif mekanizmaların rol oynadığı geniş bir ağrı çeşitliliğine sahip olabileceğine işaret etmiştir. MS hastalarının ağrı açısından sorgulanması ve ağrıya yönelik tedavilerin uygulanması, hastaların yaşam kaliteleri üzerinde sağlayacağı olumlu katkı nedeniyle önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Ağrı, Baş ağrısı, Migren, Nöropatik ağrı

Abstract

Objectives: Even though multiple sclerosis (MS) is not considered to be a painful disease, painful symptoms are frequently encountered in patients with MS. The objective of this study was to investigate various types of pain and clinical features associated with these pains in patients with MS.

Materials and Methods: Seventy consecutive patients followed up with relapsing remitting MS were included in the study. Besides demographic and clinical characteristics of patients, expanded disability status scale (EDSS) scores, cranial and spinal demyelinating lesions were recorded. Patients were investigated for migraine, tension-type headache (TTH), treatment-related headache, Lhermitte sign, neuropathic limb pain, painful tonic spasms, low back pain, and mechanical limb pain, and also evaluated for associated fatigue, depression and anxiety symptoms.

Results: Of the 70 patients (54 females, 16 males, mean age 36.2±7.9) 64 had one or more painful disorders (91.4%). Low back pain was the most common painful symptom (48.6%) followed by migraine (38.6%) and treatment-related headache (31.1%). Fatigue, depression and anxiety were found to be more frequently in patients with migraine than in those without migraine (p=0.027, p=0.01 and p=0.016, respectively). The duration of MS was longer in patients with neuropathic pain (p=0.018). Patients with neuropathic limb pain, Lhermitte sign, and low back pain had higher EDSS scores (p<0.001, p=0.007 and p=0.035, respectively). It was found that depression was more frequent in patients with neuropathic limb pain (p=0.005) and anxiety was more frequent in patients with low back pain (p=0.03). Demyelinating lesions were found to be more frequent in internal

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Bülent Güven,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 385 87 36 E-posta: bulentcanguven@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-4816-9257
Geliş/Received: 20.02.2020 Kabul/Accepted: 14.04.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



capsule in patients with TTH ($p=0.05$); in internal capsule and cervical spinal cord in patients with neuropathic limb pain ($p=0.033$ and $p=0.019$, respectively); and in pons and cervical spinal cord in patients with Lhermitte sign ($p=0.031$ and $p<0.001$, respectively).

Conclusion: The results of our study have shown that pain is a very common symptom in patients with MS and have pointed out that patients with MS may have a wide variety of pain in which neurogenic or nociceptive mechanisms play a role. Identification of pain will be helpful to initiate appropriate treatment and to improve the quality of life in patients with MS.

Key Words: Multiple Sclerosis, Pain, Headache, Migraine, Neuropathic Pain

Giriş

Multipl skleroz (MS) ağrılı bir hastalık olarak kabul edilmese de MS hastalarında ağrılı semptomlarla sık olarak karşılaşılır. MS'de ağrı prevalansı %29-86 arasında değişmektedir (1-8). Ağrı hastalığın her evresinde görülebilir, ancak hastalık ilerledikçe sıklığı artar. Yeni tanı konulan hastaların %11-23'ünde ağrı bulunurken, hastaların %1-20'sinde ilk semptom olarak ortaya çıkar (2-4,6-9). Hastaların %60-69'unda kronik ağrı gelişebilir (6,10,11).

MS'de ağrı sıklıkla santral nöropatik tiptedir, periferik veya nosiseptif ağrılar daha az sıklıkta görülür (2-5,7,11,12). Santral nöropatik ağrı sıklıkla spino-talamo-kortikal yolağın demyelinizan lezyonlarına ya da aksonal hasarına bağlı olarak gelişir (7,12). Periaquaduktal gri madde (PAG), spinotalamik traktus gibi belirli yerleşimlerdeki demyelinizan lezyonlar ağrı ile ilişkilendirilmiştir (13-16).

Çalışmaların sonuçları çelişkiler içerse de sıklıkla ileri yaş, kadın cinsiyet, uzun hastalık süresi, özürüllüğün fazla olması, progresif hastalık formları, depresyon, anksiyete ve bilişsel etkilenmenin hastalığa eşlik etmesi, spinal kord tutulumu MS hastalarında ağrı gelişimi için risk faktörleri olarak bulunmuştur (1,2,4,5,10,16-18).

Bu çalışmada MS hastalarında görülmesi olası, çeşitli tipteki ağrıların ve bu ağrılarla ilişkili klinik ve görüntüleme özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Tekrarlayan-düzelen MS (RRMS) tanısıyla izlenmekte olan 70 ardı sıra hasta çalışmaya alındı. On sekiz yaşından küçük ve 60 yaşından büyük, MS tanısı kesin olmayan, hastalık süresi 1 yıldan kısa olan, baş ağrısı ve nöropatik ağrıya neden olabilecek başka bir nörolojik veya sistemik hastalığı bulunan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, genişletilmiş özürüllük durum ölçeği (EDSS) puanları, beyin-omurilik sıvısı, oligoklonal bant pozitifliği, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyin ve spinal kord demyelinizan plaklarının yerleşimleri kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalarda migren, gerilim tipi baş ağrısı (GTBA), tedaviyle ilişkili baş ağrısı, Lhermitte bulgusu, nöropatik ekstremitte ağrısı, ağrılı tonik spazmlar, bel ağrısı ve mekanik

nedenli ekstremitte ağrıları araştırıldı. Ayrıca hastalar yorgunluk, depresyon ve anksiyete semptomları açısından değerlendirildi.

Migren ve GTBA tanısı ICHD III-beta kriterlerine göre konuldu. Migren ile ilişkili özellikler kaydedildi. Nöropatik ekstremitte ağrısı 4 soru nöropatik ağrı anketi (Douleur Neuropathique 4 questionnaire-DN4) ve LANNS ağrı ölçeği (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale), bel ağrısı Oswestry sorgulama formu ile değerlendirildi. Depresyon ve anksiyete semptomlarının değerlendirilmesinde Beck depresyon ve Beck anksiyete ölçekleri kullanıldı. Yorgunluk tanısının konulmasında Yorgunluk Şiddeti ölçeği kullanıldı.

Çalışma Helsinki Bildirisine uygun olarak ve hastanemiz; Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınarak yürütüldü (karar no: 08/19). Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam formu alındı.

İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS 23.0 programı kullanıldı (Statistical Package for the Social Sciences, version 23.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL). Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm Standart sapma ya da ortanca (minimum-maksimum) şeklinde ve kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde belirtildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi; normal dağılım göstermeyenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson ki-kare testi ile değerlendirildi. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 70 hastanın (54 kadın, 16 erkek; yaş ortalaması $36,2\pm 7,9$, 64'ünün (%91,4); bir veya daha fazla ağrılı duruma sahip oldukları saptandı. Bel ağrısı MS hastalarında en sık görülen ağrılı semptom olarak bulundu (%48,6). Bunu sırasıyla migren (%38,6), tedavi ile ilişkili baş ağrısı (%31,1), nöropatik ekstremitte ağrısı (%24,3), Lhermitte bulgusu (%24,3), mekanik kaynaklı ekstremitte ağrısı (%22,9), gerilim tipi baş ağrısı (%20) ve ağrılı tonik spazmlar (%11,4) izliyordu (Tablo 1).

Migreni olan 27 MS hastasının 24'ü kadın (%88,9), üçü erkek (%11,1), yaş ortalaması $37,3\pm 6,1$ idi. Migren hastalık süresi 5

Tablo 1: Multipl skleroz hastalarında görülen ağrı tipleri

Ağrı tipi	Hasta sayısı (%)
Bel ağrısı	34 (48,6)
Migren	27 (38,6)
Tedavi ile ilişkili baş ağrısı	14 (31,1)
Nöropatik ekstremitte ağrısı	17 (24,3)
Lhermitte bulgusu	17 (24,3)
Mekanik kaynaklı ekstremitte ağrısı	16 (22,9)
Gerilim tipi baş ağrısı	14 (20)
Ağrılı tonik spazmlar	8 (11,4)
Tedavi ile ilişkili baş ağrısı, interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatimer asetat ve fingolimod kullanan toplam 45 hastada değerlendirilmiştir	

(1-22) yıl, migren başlangıç yaşı $27,7 \pm 7,8$ olarak bulundu. On hastada (%37) migren auralı tipteydi. Migren ile MS hastalık özellikleri arasında ilişki saptanmazken; yorgunluk, depresyon ve anksiyete semptomlarının migreni olan MS hastalarında, migreni olmayanlara göre daha sık olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,010$ ve $p=0,016$) (Tablo 2).

Tedavi alan 45 MS hastasının 14'ünde (%31,1), interferon beta-1a veya -1b tedavisi alan 39 hastanın 14'ünde (%35,9) tedavi ile ilişkili baş ağrısı saptandı. Tedavi ile ilişkili baş ağrısı olan hastaların tümü interferon beta-1a veya -1b kullanıyordu.

GTBA, nöropatik ekstremitte ağrısı, Lhermitte bulgusu ve bel ağrısı olan MS hastalarının klinik ve görüntüleme özellikleri Tablo 3, 4, 5 ve 6'da gösterilmiştir.

Nöropatik ekstremitte ağrısı olanlarda MS hastalık süresi daha uzun idi ($p=0,018$). Nöropatik ekstremitte ağrısı, Lhermitte bulgusu ve bel ağrısı olan hastaların daha yüksek EDSS puanlarına sahip oldukları bulundu ($p<0,001$, $p=0,007$ ve $p=0,035$, sırasıyla) (Tablo 4 ve 5).

Nöropatik ekstremitte ağrısı olan hastalarda depresyon semptomları daha sık ($p=0,005$) iken; bel ağrısı olan hastalarda anksiyete semptomlarının daha sık olduğu saptandı ($p=0,030$) (Tablo 4).

GTBA olan hastalarda internal kapsül demyelinizan lezyonları ($p=0,05$); nöropatik ekstremitte ağrısı olanlarda internal kapsül ve servikal spinal kord lezyonları ($p=0,033$ ve $p=0,019$, sırasıyla); Lhermitte bulgusu olanlarda ise pons ve servikal spinal kord lezyonları daha sık ($p=0,031$ ve $p<0,001$, sırasıyla) idi (Tablo 3, 4, 5).

Tartışma

Çalışmamızda en sık bel ağrısı (%48,6), ikinci sıklıkta ise migren (%38,6) olmak üzere; hastaların %91'inde bir veya daha fazla ağrılı durumun bulunduğu saptandı. MS hastalarında bildirilen ağrı sıklığı %29-86 arasında değişmektedir (2-5). Sonuçların geniş bir aralığı kapsamaması; çalışmalarda farklı ağrı

Tablo 2: Migreni olan multipl skleroz hastalarının klinik ve görüntüleme özellikleri

	Migreni olan MS hastaları (n=27)	Migreni olmayan MS hastaları (n=43)	p
Yaş (yıl)	$37,3 \pm 6,1$	$35,4 \pm 8,9$	0,336
Cinsiyet			
Kadın/erkek	24 (88,9)/3 (11,1)	30 (69,8)/13 (30,2)	0,064
MS hastalık süresi (yıl)	5 (1-22)	5 (1-24)	0,932
MS başlangıç yaşı (yıl)	$31 \pm 6,2$	$29,8 \pm 8,8$	0,514
Yıllık atak oranı (n/yıl)	1 (0-3)	1 (0-4)	0,813
EDSS puanı	1 (0-3)	1 (0-4)	0,457
BOS OKB*	16 (80)	30 (90,9)	0,405
MS aile öyküsü	2 (7,4)	5 (11,6)	0,699
Migren hastalık süresi (yıl)	6 (1-30)	-	-
Migren başlangıç yaşı (yıl)	$27,7 \pm 7,8$	-	-
Auralı/aurasız migren	10 (37)/17 (63)	-	-
Ağrı sıklığı (n/ay)	3 (1-15)	-	-
Beck depresyon ölçeği puanı (0-63)	12 (0-32)	7 (0-43)	0,007
Depresyon semptomları	18 (66,7)	15 (34,9)	0,010
Beck anksiyete ölçeği puanı (0-63)	15 (0-37)	7 (0-53)	0,017
Anksiyete semptomları	21 (77,8)	21 (48,8)	0,016
Yorgunluk	24 (88,9)	28 (65,1)	0,027
MRG lezyon yerleşimleri [†]			
Periventriküler beyaz madde	27 (100)	42 (97,7)	1,000
Subkortikal beyaz madde	17 (63)	31 (72,1)	0,423
İnternal kapsül	3 (11,1)	6 (14)	0,729
Lentiform nükleus	1 (3,7)	6 (14)	0,164
Talamus	5 (18,5)	8 (18,6)	0,993
Mezensefalon	4 (14,8)	2 (4,7)	0,139
Pons	3 (11,1)	11 (25,6)	0,141
Bulbus	3 (11,1)	2 (4,7)	0,307
Serebellum	4 (14,8)	7 (16,3)	0,870
Servikal spinal kord	14 (51,9)	30 (69,8)	0,131
Torakal spinal kord	6 (22,2)	9 (20,9)	0,898

MS: Multipl skleroz, EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum ölçeği, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal bant, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, SS: Standart sapma, n: Sayı, [†]Belirtilen yerleşimlerde demyelinizan lezyonu olan hasta sayıları Veriler ortalama \pm SS, ortanca (minimum-maksimum) veya n (%) olarak verilmiştir. *BOS OKB incelemesi 53 hastada yapılmıştır

Tablo 3: Gerilim tipi baş ağrısı olan multipl skleroz hastalarının klinik ve görüntüleme özellikleri

	GTBA olan MS hastaları (n=14)	GTBA olmayan MS hastaları (n=56)	p
Yaş (yıl)	37,8±9,3	35,8±7,6	0,400
Cinsiyet			
Kadın/erkek	12 (85,7)/2 (14,3)	42 (75)/14 (25)	0,497
MS hastalık süresi (yıl)	6 (1-21)	5 (1-24)	0,376
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	30,4±10	30,2±7,3	0,958
Yıllık atak oranı (n/yıl)	1 (0-3)	1 (0-4)	0,626
EDSS puanı	1 (0-4)	1 (0-4)	0,177
BOS OKB*	10 (90,9)	36 (85,7)	1,000
MS aile öyküsü	2 (14,3)	5 (8,9)	0,621
Beck depresyon ölçeği puanı (0-63)	9 (0-53)	9 (0-43)	0,467
Depresyon semptomları	6 (42,9)	27 (48,2)	0,772
Beck anksiyete ölçeği puanı (0-63)	8,5 (1-48)	7,5 (0-29)	0,941
Anksiyete semptomları	6 (42,9)	22 (39,3)	1,000
Yorgunluk	8 (57,1)	44 (78,6)	0,168
MRG lezyon yerleşimleri†			
Periventriküler beyaz madde	14 (100)	55 (98,2)	1,000
Subkortikal beyaz madde	11 (78,6)	37 (66,1)	0,368
İnternal kapsül	4 (28,6)	5 (8,9)	0,050
Lentiform nukleus	2 (14,3)	5 (8,9)	0,550
Talamus	5 (35,7)	8 (14,3)	0,065
Mezensefalon	1 (7,1)	5 (8,9)	0,831
Pons	4 (28,6)	10 (17,9)	0,370
Bulbus	0 (0)	5 (8,9)	0,246
Serebellum	2 (14,3)	9 (16,1)	0,870
Servikal spinal kord	9 (64,3)	35 (62,5)	0,902
Torakal spinal kord	3 (21,4)	12 (21,4)	1,000

GTBA: Gerilim tipi baş ağrısı, MS: Multipl skleroz, EDSS: Genişletilmiş Özürüllük Durum ölçeği, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal bant, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, SS: Standart sapma, †Belirtilen yerleşimlerde demyelinizan lezyonu olan hasta sayıları

*BOS OKB incelemesi 53 hastada yapılmıştır,

Veriler ortalama ± SS, ortanca (minimum-maksimum) veya n (%) olarak verilmiştir
Önemli p değerleri kalın olarak yazılmıştır

tiplerinin araştırılmış olmasından, ağrının farklı yöntemlerle değerlendirilmesinden, hastaların farklı progresyon ve özürüllük evrelerinde olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda hastalar RR tipte hastalığa ve çok da ağır olmayan özürüllüğe sahip olmalarına karşın ağrı sıklığı yüksek bulunmuştur, bu yükseklik çok sayıda farklı ağrı tipinin değerlendirilmiş olması ile ilişkili olabilir.

MS hastalarında baş ağrısının normal popülasyona göre daha sık olduğu ve hastaların %13-68'inde baş ağrısı

Tablo 4: Nöropatik ekstremitte ağrısı olan multipl skleroz hastalarının klinik ve görüntüleme özellikleri

	Nöropatik ekstremitte ağrısı olan MS hastaları (n=17)	Nöropatik ekstremitte ağrısı olmayan MS hastaları (n=53)	P
Yaş (yıl)	37,6±6	35,7±8,5	0,403
Cinsiyet			
Kadın/erkek	13 (76,5)/4 (23,5)	41 (77,4)/12 (22,6)	1,000
MS hastalık süresi (yıl)	6 (3-24)	4 (1-22)	0,018
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	28,8±7,7	30,7±7,9	0,391
Yıllık atak oranı (n/yıl)	0,6 (0,2-2,6)	0,8 (0,2-4)	0,397
EDSS puanı	2 (0-4)	1 (0-3)	<0,001
BOS OKB*	12 (85,7)	34 (87,2)	1,000
Beck depresyon ölçeği puanı (0-63)	20 (3-43)	8 (0-32)	0,001
Depresyon semptomları	13 (76,5)	20 (37,7)	0,005
Beck anksiyete ölçeği puanı (0-63)	17 (1-53)	8 (0-24)	0,006
Anksiyete semptomları	13 (76,5)	29 (54,7)	0,157
Yorgunluk	16 (94,1)	36 (67,9)	0,052
MRG lezyon yerleşimleri†			
Periventriküler beyaz madde	17 (100)	52 (98,1)	1,000
Subkortikal beyaz madde	10 (58,8)	38 (71,7)	0,374
İnternal kapsül	5 (29,4)	4 (7,5)	0,033
Lentiform nukleus	2 (11,8)	5 (9,4)	1,000
Talamus	6 (35,3)	7 (13,2)	0,069
Mezensefalon	2 (11,8)	4 (7,5)	0,628
Pons	3 (17,6)	11 (20,8)	1,000
Bulbus	0	5 (9,4)	0,325
Serebellum	4 (23,5)	7 (13,2)	0,443
Servikal spinal kord	15 (88,2)	29 (54,7)	0,019
Torakal spinal kord	6 (35,3)	9 (17)	0,171

MS: Multipl Skleroz, EDSS: Genişletilmiş Özürüllük Durum ölçeği, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal bant, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, SS: Standart sapma, †Belirtilen yerleşimlerde demyelinizan lezyonu olan hasta sayıları

*BOS OKB incelemesi 53 hastada yapılmıştır.

Önemli p değerleri kalın olarak yazılmıştır

Veriler ortalama ± SS, ortanca (minimum-maksimum) veya n (%) olarak verilmiştir

bulunduğu bildirilmiştir (2,19-22). MS hastalarında baş ağrısının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %20'sinde GTBA, %9'unda migren, %29'unda migren benzeri baş ağrısı saptanmış; MS'in seyri ile baş ağrısının tipi ilişkili bulunmuştur. Baş ağrısı olan hastaların daha genç, kadın oranının daha fazla, hastalık sürelerinin daha kısa, EDSS puanlarının daha düşük, depresyon ve bilişsel yorgunluk yakınmalarının daha sık olduğu bildirilmiştir (21).

Tablo 5: Lhermitte bulgusu olan multipl skleroz hastalarının klinik ve görüntüleme özellikleri

	Lhermitte bulgusu olan MS hastaları (n=17)	Lhermitte bulgusu olmayan MS hastaları (n=53)	p
Yaş (yıl)	34,2±8,3	36,8±7,8	0,252
Cinsiyet			
Kadın/erkek	12 (70,6)/5 (29,4)	42 (79,2)/11 (20,8)	0,513
MS hastalık süresi (yıl)	5 (1-24)	5 (1-22)	0,635
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	27,1±9,4	31,3±7,1	0,053
Yıllık atak oranı (n/yıl)	1 (0,2-3)	0,7 (0,2-4)	0,286
EDSS puanı	2 (0-4)	1 (0-4)	0,007
BOS OKB*	13 (92,9)	33 (84,6)	0,660
Yorgunluk	15 (88,2)	37 (69,8)	0,203
MRG lezyon yerleşimleri[†]			
Periventriküler beyaz madde	17 (100)	52 (98,1)	1,000
Subkortikal beyaz madde	12 (70,6)	36 (67,9)	1,000
İnternal kapsül	2 (11,8)	7 (13,2)	1,000
Lentiform nukleus	2 (11,8)	5 (9,4)	1,000
Talamus	5 (29,4)	8 (15,1)	0,280
Mezensefalon	0	6 (11,3)	0,324
Pons	7 (41,2)	7 (13,2)	0,031
Bulbus	1 (5,9)	4 (7,5)	1,000
Serebellum	4 (23,5)	7 (13,2)	0,443
Servikal spinal kord	17 (100)	27 (50,9)	<0,001
Torakal spinal kord	4 (23,5)	11 (20,8)	1,000

MS: Multipl Skleroz, EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum ölçeği, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal bant, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, *Belirtilen yerleşimlerde demyelinizan lezyonu olan hasta sayıları

[†]BOS OKB incelemesi 53 hastada yapılmıştır.

Veriler ortalama ± SS, ortanca (minimum-maksimum) veya n (%) olarak verilmiştir. Önemli p değerleri kalın olarak gösterilmiştir

Migren

Çalışmamızda MS hastalarının %38,5'inde migren tipinde baş ağrısı saptandı. MS hastalarında migren prevalansı %20-82 olarak bildirilmiş ve sıklıkla toplumdaki migren prevalansına göre yüksek bulunmuştur (20,22-25). Çalışmamızda, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da migreni olan MS hastalarında kadın oranı daha fazla idi. MS hastalarında migrenin kadınlarda erkeklere göre daha sık olduğu bildirilmiştir (20,26). Bu sonucun hem MS'in hem de migrenin kadınlarda daha sık görülen hastalıklar olmasından, ya da cinsiyetle ilişkili farklı patogenetik mekanizmaların etkisinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda migren başlangıcının MS başlangıcından daha önce olduğu saptandı. Migreni olan MS hastalarının %77,6'sında baş ağrılarının MS öncesinde başladığı bildirilmiştir (17). Klinik

Tablo 6: Bel ağrısı olan multipl skleroz hastalarının klinik özellikleri

	Bel ağrısı olan MS hastaları (n=34)	Bel ağrısı olmayan MS hastaları (n=36)	p
Yaş (yıl)	38±6,2	34,4±9	0,055
Cinsiyet			
Kadın/erkek	29 (85,3)/5 (14,7)	25 (69,4)/11 (30,6)	0,157
MS hastalık süresi (yıl)	5,5 (1-22)	5 (1-24)	0,270
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	31±7,5	29,5 ±8,2	0,428
Yıllık atak oranı (n/yıl)	0,7 (0,2-3)	1 (0,2-4)	0,301
EDSS puanı	1 (0-4)	0,75 (0-3)	0,035
BOS OKB*	23 (85,2)	23 (88,5)	1,000
Beck depresyon ölçeği puanı (0-63)	10,5 (0-43)	7,5 (0-31)	0,046
Depresyon semptomları	19 (55,9)	14 (38,9)	0,231
Beck anksiyete ölçeği puanı (0-63)	14 (0-53)	7 (0-37)	0,024
Anksiyete semptomları	25 (73,2)	17 (47,2)	0,030
Yorgunluk	28 (82,4)	24 (66,7)	0,133

MS: Multipl Skleroz, EDSS: Expanded disability status scale, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal bant, SS: Standart sapma, n: Sayı

Veriler ortalama ± SS, ortanca (minimum-maksimum) veya n (%) olarak verilmiştir.

*BOS OKB incelemesi 53 hastada yapılmıştır.

Önemli p değerleri kalın olarak yazılmıştır

izole sendromlu hastaların %78'inde baş ağrısının bulunduğu saptanmış ve baş ağrısının MS'in önemli bir erken semptomu olabileceği ileri sürülmüştür (21).

Çalışmamızda migren hastaların %37'sinde auralı, %63'ünde ise aurasızdı ve MS-migren birlikteliğinin araştırıldığı diğer çalışmalara göre auralı migrenin daha sık olduğu görüldü. MS'li hastaların %9,2'sinde migrenin auralı, %90,8'inde ise aurasız tipte olduğu bildirilmiştir (17). Bir meta-analizde MS'li hastalarda aurasız migrenin daha fazla olduğu saptanmıştır (27).

Çalışmamızda migreni olan hastalarda olmayanlara göre yorgunluk semptomunun yanı sıra depresyon ve anksiyete semptomlarının da daha sık görüldüğü saptandı. Yorgunluk ve bu semptomla olası ilişkiye sahip depresyon, anksiyete gibi faktörlerin aynı zamanda migren ağrılarının ortaya çıkmasında da etkili olabileceği düşünülebilir. MS'li hastalarda migren ataklarının uzunluğu ve sıklığı, depresyon ve anksiyete ile ilişkili bulunmuştur (28).

Çalışmamızda diğer MS hastalık özellikleri açısından migreni olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. RRMS hastalarında migrenin daha sık olduğu bildirilmiştir (8,19,25,26). Uzun hastalık süresi ve özürlülüğün fazla olması, MS'in erken yaşta başlaması ve yüksek atak sıklığı

migren ile ilişkili bulunmuştur (8,20,22). Öte yandan, migreni olan ve olmayan MS hastalarında MS başlangıç yaşı, hastalık süresi ve özürüllük açısından fark bulunmadığı da bildirilmiştir ((19,23,29).

MS ve migren ortak bazı predispozan faktörleri paylaşan komorbid durumlar olabileceği gibi; migren MS lezyonlarına bağlı olarak da gelişebilir (13). Her iki hastalığın da patogenezinde enflamatuvar olayların önemli bir rol oynuyor olmasının birlikteliklerinden sorumlu olabileceği, özellikle MS'in başlangıç döneminde enflamatuvar demyelinizan lezyonlar ve meningeal enflamasyonun baş ağrısı gelişmesini uyarabileceği ileri sürülmüştür (30-32). Migren ataklarının MS semptomlarının eksaserebasyonları sırasında ve hatta relaps başlangıcının öncüsü olarak ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (2). Beyin sapını veya servikal kord C2 dorsal hornunu etkileyen lezyonların migren benzeri baş ağrılarını neden olabileceği ileri sürülmüştür (14). Özellikle migren patofizyolojisinde yer alan ve ağrının modülasyonunda rol oynayan mezensefalon/PAG yerleşimli plakları olan MS hastalarında migren özelliğinde baş ağrısı gelişme olasılığı yüksek olarak bulunmuştur (15,16,33). Bir çalışmada ise migrenli ve migrensiz MS hastaları arasında T2 lezyonları ve kontrastlanan lezyonlar açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir (19). Çalışmamızda migreni olan ve olmayan hastalarda MRG lezyonlarının yerleşimi açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Gerilim Tipi Baş Ağrısı

Çalışmamızda hastaların %20'sinde GTBA saptandı. MS hastalarının %12-55'inde GTBA bulunduğu, GTBA'nın progressif MS'de daha sık olduğu bildirilmiştir (8,21-23). Bazı çalışmalarda ise MS ve kontrol grubunda GTBA prevalansı benzer bulunmuştur (25,26).

Çalışmamızda GTBA olan ve olmayan hastalar arasında MS klinik özellikleri açısından farklılık saptanmadı. MS hastalarında GTBA'nın olasılıkla eşlik eden duygu durumu bozukluklarına bağlı olarak geliştiğinin düşünülmesine karşın (13), çalışmamızda depresyon ve anksiyete semptomları açısından iki grup arasında fark bulunmamış olması ilgi çekici bulundu.

Tedavi ile ilişkili Baş Ağrısı

Çalışmamızda tedavi alan MS hastalarının %31,1'inde, interferon beta-1a ve -1b tedavisi alanların %35,9'unda tedavi ile ilişkili baş ağrısı saptandı. MS tedavisine ikincil olarak nosiseptif ağrılar gelişebilir (2). Beta interferonların baş ağrısına neden olabileceği, baş ağrısı sıklığı ve şiddetini artırabileceği belirtilmiştir (13,17,22,25,26,34-36). MS hastalarının %40 dan fazlasında beta interferon tedavisinden sonra de novo baş ağrısı geliştiği bildirilmiştir (23).

Nöropatik Ağrı

Çalışmamızda hastaların %24,3'ünde nöropatik ekstremitte ağrısı saptandı. Çoğu çalışmada disestezi ekstremitte ağrıları

MS hastalarında en sık karşılaşılan ağrılı semptom olarak bulunmuştur (4,6,9). MS hastalarında nöropatik ağrı prevalansı %7-53 arasında değişmektedir (2-6,37,38).

Çalışmamızda nöropatik ekstremitte ağrısı olan hastalarda MS hastalık süresinin daha uzun, EDSS puanlarının daha yüksek bulunmuş olması; nöropatik ağrının gelişmesinde özürüllük artışının ve hastalığın progresyonunun rol oynayabileceğini düşündürdü. Nöropatik ekstremitte ağrısının sıklıkla progressif MS tiplerinde izlendiği, RRMS tipinde ise daha az sıklıkta görüldüğü, nöropatik ekstremitte ağrısı olan MS hastalarının bu tür ağrısı olmayanlara göre daha fazla özürüllüğe sahip oldukları bildirilmiştir (7,13,17,38). Çalışmamızda nöropatik ağrılı hastaların daha fazla depresyon semptomlarına sahip oldukları saptandı. Yine bu grupta yorgunluk semptomu daha sıklıkla, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda nöropatik ekstremitte ağrısı olan hastalarda olmayanlara göre servikal spinal kord ve internal kapsül demyelinizan lezyonları daha fazla bulundu. Ayrıca talamik lezyonlar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha sıklıkla. Nöropatik ekstremitte ağrısının spino-talamo-kortikal yolaktaki lezyonlara ikincil olarak ortaya çıkan deafferentasyona bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (13). MRG çalışmaları sıklıkla servikal ve torakal spinal kordda plakların varlığını göstermiştir (13).

Lhermitte Bulgusu

Çalışmamızda hastaların %24,3'ünde Lhermitte bulgusu saptandı. Lhermitte bulgusunun MS hastalarının %9,7-26'sında görüldüğü, atak sırasında prevalansının %40'a kadar ulaştığı bildirilmiştir (2,9,12,37).

Çalışmamızda Lhermitte bulgusu olan hastaların daha fazla özürüllüğe sahip oldukları saptandı. Lhermitte bulgusunun spinal kord etkilenmesinin bir yansıması olduğu düşünüldüğünde, bu olası bir sonuç olarak değerlendirildi. Paroksizmal nöropatik bir ağrı olan Lhermitte bulgusuna, dorsal kolon primer afferentlerinin demyelinizasyona bağlı olarak üretilen yüksek frekanslı ektopik impulsların neden olduğu kabul edilir, Lhermitte bulgusu servikal kord C1-C2 düzeyi lezyonları ile ilişkili bulunmuştur (13). Çalışmamızda Lhermitte bulgusu olan hastalarda, servikal kord lezyonlarının yanı sıra pons demyelinizan lezyonları da daha sık bulundu.

Bel Ağrısı

Çalışmamızda MS hastalarının %48,6'sında bel ağrısı bulunduğu ve bel ağrısının en sık görülen ağrılı semptom olduğu saptandı. MS, hastaları özellikle bel ağrısına karşı duyarlı hale getirir. MS hastalarında bel ağrısı prevalansı %10-34 olarak bulunmuş ve ileri yaşlarda sıklığının artış gösterdiği bildirilmiştir (2,4,6,9,10). Bu ağrıya MS'le ilişkili fizyopatolojik mekanizmaların katkısı açık olmamakla birlikte; bel ağrısının santral enflamatuvar

sürece bağlı olmayıp, genellikle kas-iskelet sistemiyle ilişkili problemlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (38).

Çalışmamızda bel ağrısı olan hastalar daha yüksek EDSS puanlarına sahip olmakla birlikte, hastaların çoğunda postür ve hareket bozukluklarına neden olacak kadar ileri derecede özürülülük bulunmuyordu. Bu nedenle bel ağrısının bu kadar yüksek sıklıkta bulunmuş olması ilginç bulundu. Çalışmamızda bel ağrısı olan hastaların yaş ortalaması, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksekti ve bel ağrısının gelişmesinde katkısının olabileceği düşünüldü. Ayrıca bel ağrısı olan hastalarda anksiyete semptomlarının daha sık olduğu saptandı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda MS hastalarında görülmesi olası ağrılar geniş bir yelpazede değerlendirilmeye çalışılmıştır. Ancak daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalar, MS'de ağrı sıklığının belirlenmesinde daha güvenilir sonuçlar verecektir. Çalışmamızda çeşitli sorgulama formları ve ölçekler kullanılmakla birlikte, ağrının hastaların kendi ifadelerine dayanılarak değerlendirilmiş olması kaçınılmaz bir özneliği beraberinde getirmiştir. Ayrıca, MRG'deki lezyon yerleşimi ile ağrı gelişimi ve patofizyolojisi arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması açısından uzun-sürelili, ağrı ve MRG izlemli çalışmalar aydınlatıcı olacaktır.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçları özellikle bel ağrısı ve migren olmak üzere ağrının, MS hastalarında oldukça sık görülen bir semptom olduğunu göstermiş; MS hastalarının nörojenik ya da nosiseptif mekanizmaların rol oynadığı geniş bir ağrı çeşitliliğine sahip olabileceğine işaret etmiştir. Nöropatik ağrı, Lhermitte bulgusu ve bel ağrısı artmış özürülülükte ile ilişkili bulunmuştur. MS hastalarının ağrı açısından sorgulanması ve ağrıya yönelik tedavilerin uygulanması, hastaların yaşam kaliteleri üzerinde sağlayacağı olumlu katkı nedeniyle önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 08/19).

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Ital J Neurol Sci.* 1995;16:629-632.
2. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain.* 2008;137:96-111.
3. Beiske AG, Pedersen ED, Czujko B, et al. Pain and sensory complaints in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2004;11:479-482.
4. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology.* 2004;63:919-921.
5. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis--prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain.* 2005;9:531-542. [Epub 2004 Dec 22]
6. Fryze W, Zaborski J, Członkowska A. Pain in the course of multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2002;36:275-284.
7. Truini A, Galeotti F, La Cesa S, et al. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain.* 2012;153:2048-2054.
8. Moisset X, Ouchchane L, Guy N, et al. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. *Pain.* 2013;154:2691-2699.
9. Hadjimichael O, Kerns RD, Rizzo MA, et al. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain.* 2007;127:35-41.
10. Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2005;11:322-327.
11. Khan F, Pallant J. Chronic pain in multiple sclerosis: prevalence, characteristics, and impact on quality of life in an Australian community cohort. *J Pain.* 2007;8:614-623.
12. Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13:320.
13. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, et al. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013;260:351-367.
14. Haas DC, Kent PF, Friedman DI. Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. *Headache.* 1993;33:452-454.
15. Gee JR, Chang J, Dublin AB, et al. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache.* 2005;45:670-677.
16. Mazhari A. Multiple Sclerosis-Related Pain Syndromes: An Imaging Update. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20:63.
17. Martinelli Boneschi F, Colombo B, Annovazzi P, et al. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2008;14:514-521.
18. Grau-López L, Sierra S, Martínez-Cáceres E, et al. Analysis of the pain in multiple sclerosis patients. *Neurologia.* 2011;26:208-213.
19. Kister I, Caminero AB, Monteith TS, et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain.* 2010;11:417-425.
20. Sahai-Srivastava S, Wang SL, Ugurlu C, et al. Headaches in multiple sclerosis: Cross-sectional study of a multiethnic population. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;143:71-75.
21. Gebhardt M, Kropp P, Hoffmann F, et al. Headache in the course of multiple sclerosis: a prospective study. *J Neural Transm (Vienna).* 2019;126:131-139.
22. Beckmann Y, Türe S. Headache characteristics in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:112-116.

23. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia*. 2004;24:980-984.
24. Kister I, Caminero AB, Herbert J, et al. Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:441-448.
25. Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, et al. Headache and multiple sclerosis: a population-based case-control study in Catania, Sicily. *Cephalalgia*. 2008;28:1163-1169.
26. Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009;16:262-267.
27. Pakpoor J, Handel AE, Giovannoni G, et al. Meta-analysis of the relationship between multiple sclerosis and migraine. *PLoS One*. 2012;7:e45295. [Epub 2012 Sep 14]. Erratum in: *PLoS One*. doi: 10.1371/annotation/274e5ef1-79aa-48f7-af62-0594d5c1354e.
28. Mitsikostas DD, Thomas AM. Comorbidity of headache and depressive disorders. *Cephalalgia*. 1999;19:211-217.
29. Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:375-382.
30. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134:2755-2771.
31. Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR, et al. Fremezumab-A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody-Inhibits Thinly Myelinated (A δ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors. *J Neurosci*. 2017;37:10587-10596.
32. Levy D. Migraine pain, meningeal inflammation, and mast cells. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:237-240.
33. Tortorella P, Rocca MA, Colombo B, et al. Assessment of MRI abnormalities of the brainstem from patients with migraine and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006;244:137-141.
34. La Mantia L, D'Amico D, Rigamonti A, et al. Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J*. 2006;12:476-480.
35. Pöllmann W, Erasmus LP, Feneberg W, et al. Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology*. 2002;59:636-639.
36. Filippini G, Munari L, Incurvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet*. 2003;361:545-552.
37. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013;154:632-642.
38. Nurmikko TJ, Gupta S, Maclver K. Multiple sclerosis-related central pain disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:189-195.

Akut Arteriovenöz Fistül Trombozunda Cerrahi Trombektominin Yeri ve Sonuçları

The Place and Outcomes of Surgical Thrombectomy in Acute Arteriovenous Fistula Thrombosis

© Fatih Gümüş

Bartın Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Bartın, Türkiye

Özet

Amaç: Popülasyonda arteriovenöz fistül (AVF) trombozu görülme oranları gittikçe artmaktadır ve bu durumda yapılacak kurtarıcı operasyon hakkında görüş birliği sağlanamamıştır. Amacımız AVF trombozu gelişen hastalarda erken dönemde uygulanacak doğru cerrahi işlemin başarıdaki rolünü göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2018-Haziran 2020 yılları arasında tek merkezde akut AVF trombozu nedeni ile cerrahi trombektomi operasyonu uygulanmış 29 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Preoperatif özellikler, perioperatif tanı araçları, cerrahi işlemler ve cerrahi başarı oranları sunuldu.

Bulgular: Bütün hastalara trombektomi işlemi uygulanmış olup; 8'ine (%27.5) ek olarak anastomoz bölgesi büyük boy fogarty balon dilatasyonu, 3'üne (%10.3) ek olarak anastomoz revizyonu, 5'ine ek olarak tip 2 stenoz bölge eksizyonu ve uç-uca anastomoz uygulandı. Teknik başarı 25 (%86.2) hastada sağlandı. 4 (%13.7) hastaya ise yeni fistül hattı açıldı.

Sonuç: Bu sonuçlara göre tecrübeli bir vasküler cerrah tarafından yapılacak erken dönem cerrahi AVF trombektomi uzun dönemde yeterli başarı sağlamaktadır. Preoperatif dönemde hastaların ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile detaylı değerlendirilip trombusun yeri, tipi, eşlik eden stenozun varlığı ve tipinin belirlenmesi, başarılı hasta seçimi ve cerrahi plan açısından çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Arteriovenous Fistül, Trombozis, Cerrahi Trombektomi

Abstract

Objectives: The rate of arteriovenous fistula (AVF) thrombosis has been increasing in the population and there was yet no consensus on the salvage operation to be performed. Our aim is to demonstrate the success of the correct surgical procedure to be applied in the early period in patients with AVF thrombosis.

Materials and Methods: Between November 2018 and June 2020, 29 patients who underwent surgical thrombectomy for acute AVF thrombosis in a single center were analyzed retrospectively. Preoperative characteristics, perioperative diagnostic tools, surgical procedures and surgical success were presented.

Results: Surgical thrombectomy was performed for all patients. Additionally, balloon dilatation with an oversize fogarty balloon in the anastomosis area was performed for 8 (27.5%) patients, anastomosis revision was performed for 3 (10.3%) patients, type 2 stenosis zone excision and end-to-end anastomosis were performed for 5 (17.2%) patients. Technical success was achieved in 25 (86.2%) patients. A new fistula tract was created in 4 (13.7%) patients.

Conclusion: According to these results, early surgical AVF thrombectomy performed by an experienced vascular surgeon provides sufficient success in the long term. In the preoperative period, it is very important to evaluate the patients in detail by ultrasonography and computed tomographic angiography and to determine the location and type of thrombus, presence and type of accompanying stenosis for successful patient selection and surgical plan.

Key Words: Arteriovenous Fistula, Thrombosis, Surgical Thrombectomy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Fatih Gümüş,
Bartın Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Bartın, Türkiye
E-posta: fgumus1@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-6687-2731
Geliş/Received: 11.08.2020 Kabul/Accepted: 03.09.2020



©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

Giriş

Arteriovenöz fistülün (AVF) açılması kadar bir fistülün hemodiyaliz ekibi tarafından yakın monitorizasyonu, bakımı ve akut tıkanıklığı sonrasında fistülün kurtarılması için yapılacak cerrahi müdahalenin kalitesi önem arz etmektedir (1,2). Akut AVF trombozu sonrasında perkütanöz trombektomi, cerrahi trombektomi veya hibrit yaklaşımları içeren merkezden merkeze farklı başarı sonuçları olan birçok yöntem bulunmaktadır (3,4). Fistül akımının tromboz sonrasında başarılı şekilde tekrar sağlanması cerrahın tecrübesi, merkezin elindeki ekipman imkanları, anastomoz bölgesindeki intimal hiperplazisinin derecesi ve hastanın erken dönemde işleme alınması gibi birçok etkene bağlıdır (5,6).

Her ne kadar son zamanlarda endovasküler perkütanöz yöntemlerin akut trombozda popüleriği ve başarılı uygulanabilirliği artsa da akut AVF trombozunda doğru zamanda uygulanan açık cerrahi trombektomi uzun dönem sonuçlarının başarısı ve endovasküler yöntemlere göre daha uygun maliyetli olması ile dikkat çekmektedir. Bu çalışmadaki amacımız da akut AVF trombozu gelişen hastalarda uygulanan cerrahi trombektomi sonrasındaki sonuçlarımızı paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Popülasyonu

Kasım 2018 - Haziran 2020 yılları arasında akut AVF trombozu nedeni ile cerrahi trombektomi operasyonu uygulanmış 29 hasta retrospektif olarak tarandı ve çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 05/08/2020, no: 2020/16). Hastaların operasyon öncesi demografik verileri, klinik bilgileri ve ultrasonografi (USG) sonuçları kaydedildi. Hemodiyaliz ekibinin hastayı uygun akımda hemodiyalize bağlayamaması sonrasında vasküler cerrah tarafından ultrasonografik muayene yapıldı. Doppler USG'de anastomozun arteriel bölümünün çapı, arteriyel kalsifikasyonun varlığı, trombüsün yeri, boyutu, kıvamı (hipoekoik, hiperekoik olması), intimal hiperplazinin varlığı değerlendirildi. Operasyon öncesi AVF'nin venöz bölümünde proksimal stenoz varlığını saptamak için tüm hastalara ilgili ekstremitelere bilgisayarlı tomografik (BT) anjiyografi uygulandı. Hastaların ameliyat sonrası takipleri, fistül açıklık oranları da retrospektif olarak tarandı.

Hastaların eş zamanlı 3-boyutlu BT anjiyografilerinde AVF stenozları da sınıflandırıldı. Juxta-anastomoz bölgesinde olan stenoz tip 1 stenoz, outflow ven olarak kullanılan sefalik vende çoğunlukla iğne girişlerinden dolayı olan stenoz tip 2 stenoz, proksimal büyük damar stenozu olan (subklavyen ven, aksiller ven vb.) veya büyük damar birleşim yerlerinde olan stenoz (sefalik ark stenozu vb.) tip 3 stenoz olarak sınıflandırıldı (7). İki

hastada subklavyen ven stenozu (tip 3 stenoz) saptanmasından ve eş zamanlı endovasküler balon veya stent implantasyonu gereksiniminden dolayı hastaların endovasküler tedavi imkanı olan üçüncü basamak sağlık merkezine transferi sağlandı ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Aynı zamanda 2 cm'den büyük AVF hattında psödoanevrizma varlığı olan bir hasta da çalışma dışı bırakıldı.

Cerrahi AVF Trombektomi

AVF açık trombektomi operasyonuna karar verilen hastaların bütün cerrahi işlemleri lokal anestezi (%2 lidokain) eşliğinde mikrocerrahi aletler ve 2.5x cerrahi alan gözlüğü kullanılarak yapıldı. Hastaların halihazırda almış olduğu antikoagülan veya antitrombotik ilaçları operasyon öncesi kesilmedi. Bütün ameliyatlarda trombüs saptanmasından sonraki ilk 24 saat içinde yapıldı. Fistül venöz distal anastomoz bölümünden açıldı. Fistülotomi öncesinde rutin 100 ünite/kg heparin intravenöz olarak uygulandı. Fistülotomi sonrasında 2F ve 3F boyutlarındaki fogarty kataterleri ile trombüs temizlendi. Anastomoz bölgesinde 4F fogarty balonu 5 dakika şişirilerek bekletilmiş ve intimal hiperplazi varlığından kaynaklı stenoz da düzeltilti. Yara 2-0 poliprolen suture ile tek kat şeklinde kapatıldı. Teknik başarı trill akımının sağlanması ve operasyon sonrası yapılan Doppler USG'de fistül akımının 200 L/dk'nin üzerinde olması olarak belirlendi. Cerrahi bölgede kanamadan sakınmak ve travmayı azaltmak amacıyla fistülden diyalize operasyon sonrası 1 hafta ara verilerek geçici femoral ven katateri koyularak hastalar hemodiyalize alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) yazılım programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi ve kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun tespitinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı.

Bulgular

Hasta popülasyonu yaş ortalaması 58,9 \pm 9,4 yıl olup, 13 (%44,8) hasta erkektir. Tromboze olan fistüllerin 23 (%79,3) tanesi radiosefalik AVF, altı (20,6%) tanesi brakiosefalik AVF'dir. Hastaların hepsi en az bir adet antikouagülasyon veya antitrombotik ajan kullanmakta olup, 20 (%68,9) hasta asetilsalisilik asit, beş (%17,2) hasta apiksaban, dört (%13,7) hasta warfarin ve ek olarak bütün hastalar diyaliz günlerinde enoksaparin almaktadır. Akut AVF trombozu saptanmasından cerrahiye alınması arasındaki süre ortalama 8,4 \pm 4,1 saattir. Beş (%17,2) hastada daha önce geçirilmiş AVF trombozu hikayesi mevcuttur, bu hastalardan üçünde (%10,3) tromboz aynı fistül hattında oluşmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: Preoperatif özellikler

Değişkenler	Toplam hasta (n=29)
Yaş (yıl)	58,9±9,4
Cinsiyet (erkek)	13 (%44,8)
Hemodiyalize girme süreleri (hafta)	247,8±71,2
Renal hastalık sebepleri	
Kronik glomerulonefrit	19 (%65,5)
Hipertansif böbrek hastalığı	4 (%13,7)
Diyabetik nefropati	5 (%17,2)
Diğer hastalıklar	1 (%3,4)
Ek hastalıklar	
DM	9 (%31,03)
Hipertansiyon	16 (%55,1)
Hiperlipidemi	13 (%44,8)
Obezite	8 (%27,5)
Valvuler olmayan AF	6 (%20,6)
AVF tipleri	
Radiosefalik fistül	23 (%79,3)
Brakiosefalik fistül	6 (%41,9)
Fistül açılmasından tromboze olmasına kadar geçen süre (hafta)	107,8±41,9
Antitrombotik/antikouğulan ajan	
Warfarin	4 (%13,7)
Apiksaban	5 (%17,2)
Asetilsalisilik asit	20 (%68,9)
Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi ve kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verildi.	
AVF: Arteriovenöz fistül, AF: Atriyal fibrilasyon, DM: Diabetes mellitus, n: Sayı	

Trombüse ek olarak 11 (%37,9) hastada intimal hiperplaziye sekonder eşlik eden tip 1 stenoz saptanmış ve bunların üç (%10,3) tanesinde anastomoz hattı revize edildi, 8-0 prolene ile renastomoz yapıldı. Kalan sekiz (%27,5) hastada ise anastomoz bölgesinde en az 5 dakika şişirilen 4F fogarty katater stenozun ortadan kalkması için yeterli oldu. Trombüse ek olarak beş (%17,2) hastada kol orta bölümü sefalik vende tip 2 stenoz saptandı. Bu hastaların stenoz bölgesi eş zamanlı USG ile belirlenip stenotik bölge çıkarılarak 7-0 poliprolen dikiş ile uç-ucca anastomoz yapıldı. Radiosefalik AVF trombozu olan dört (%13,7) hastada fistül traktının uzun süredir kullanımına bağlı olarak da yapılan işlemlere rağmen istenilen akım sağlanamadı ve eş zamanlı aynı koldan brakiobazilik yeni fistül hattı yaratıldı.

Teknik olarak 25 (%86,2) hastada başarı sağlandı. Dört (%13,7) hastada da daha önce de bahsettiğimiz üzere yeni AVF hattı yaratıldı. Yeni fistül hattı açılan dört hasta haricinde bütün hastalara onarılan fistül hattında travma, stres ve postoperatif kanamayı azaltmak amacıyla ilk 1 hafta hemodiyalize çift lümen geçici femoral ven katateri koyularak girmeleri sağlandı. Yeni fistül hattı açılan dört (%13,7) hastaya ise 14.5 F kalıcı hemodiyaliz katateri, fistül traktı olmayan taraf internal juguler

venden koyularak, fistül hattı olgunlaşana kadar diyalize girmeleri sağlandı. Hastaların 27'sinde (%93,1) gününbirlik yatış ile hastanede işlemleri yapılabilirdi, sadece iki (%6,8) hastada postoperatif minör kanama komplikasyonu görüldü ve cerrahi alan kanama kontrolü gerektiğinden hastanede 1 günden fazla yatırıldı (Tablo 2).

Tablo 2: Perioperatif özellikler

Değişkenler	Toplam hasta (n=29)
Tromboza eşlik eden stenoz tipleri	
Tip 1 stenoz	11 (%37,9)
Tip 2 stenoz	5 (%17,2)
Yapılan operasyon çeşitleri	86,2±33,1
Basit trombektomi	9 (%31,03)
Basit trombektomi + anastomoz bölgesi balon dilatasyon	8 (%27,5)
Trombektomi + anastomoz revizyonu	3 (%10,3)
Trombektomi + stenoz eksizyonu + uç-ucca anastomoz	5 (%17,2)
Başarısız trombektomi + yeni fistül hattı yaratılması	4 (%13,7)
Teknik başarı	25 (%86,2)
Komplikasyon	
Postoperatif enfeksiyon	0 (%0,0)
Postoperatif cerrahi alan minör kanama	1 (%3,4)
Uzun dönem AVF tekrarlayıcı tromboz	3 (%10,3)
Hastanede yatış süreleri	
<24 saat	28 (%96,5)
>24 saat	1 (%3,4)

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (SS) olarak gösterildi ve kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verildi.

AVF: Arteriovenöz fistül, n: Sayı

Tartışma

Akut AVF trombozunun tedavisi için literatürde iki adet önemli kılavuz mevcuttur. Bu kılavuzlardan biri Ulusal Böbrek Vakfı'nın Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi kılavuzuna ait olup tromboze AVF'lerde cerrahi prosedürü sadece stenoz tip 1 formundaysa ve tekrarlayıcı şekildeyse önermektedir (8). Avrupa Klinik Pratik kılavuzu ise tromboze AVF'lerin hem cerrahi hem de endovasküler girişimler ile tedavi edilebileceğini, her merkez elindeki imkanlarla en iyi sonucu alabilecek yöntemi seçmesi gerektiğini vurgulamışlardır (9). Kliniğimizde endovasküler girişim imkanı sağlayacak ekipman ve tecrübe eksikliğinden dolayı cerrahi açık trombektomi ve onarım teknikleri tercih edilmiş olup, sadece tip 1 stenozu olan hasta grubunda değil tip 2 hasta grubunda da başarılı cerrahi trombektomi ve onarım yapılabilmektedir. Buna paralel olarak Mickley (7) de çoğu tromboze AVF'nin cerrahi olarak tedavi edilmesinin olası olduğunu, trombüslerin çoğunlukla anastomoz hattında olduğunu,

tip 2 ve tip 3 stenozların çok nadir eşlik ettiğini bildirmişlerdir (7). Bizim çalışmamızda da trombüsün çoğunlukla (n=23, %85,1) anastomoz hattına yakın bölümde olduğu görüldü, bu durumda hem ameliyat başarı oranlarının artmasına hem de ameliyat sürelerinin kısalmasına neden olduğunu düşünmekteyiz. Tip 2 ve tip 3 stenozların preoperatif dönemde tomografik veya selektif anjiyografik yöntemlerle belirlenmesi cerrahın başarı şansını artıran en önemli kriterdir (10). Proksimal ven stenozu ve sefalik ven ark stenozu (tip 3 stenoz) olan hastalarda yapılacak cerrahi trombektominin başarıları kısa süreli olmakla birlikte, eş zamanlı uygulanabilecek endovasküler balon veya stent implantasyonu ile kurtarılan AVF'nin ömrünü uzatacak ve hastaların reoperasyon oranını düşürecektir (11). Buna paralel olarak kliniğimizde BT anjiyografi ile saptanan izole tip 3 stenozu olan 2 hastanın endovasküler tedavi şansı olan ileri merkeze sevk edilmesi de bu hastaların ileri değerlendirme yapılmamış başarısız cerrahi trombektomiye gitmemesine neden olmuştur. Her hastayı detaylı değerlendirerek hasta bazlı tedavi protokolü uygulamanın AVF trombozunda başarılı sonuç için en önemli anahtar olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde AVF trombektominin başarı yüzdesi %78-98 arasında değişmekte (12), bu çalışmada ise %86,2 olarak hesaplanmıştır. Yukarıdaki çalışmalara ek olarak başarı açısından çalışmalar çoğunlukla cerrahi ve endovasküler yöntemleri de kıyaslamakta primer patensi de cerrahi yöntemlerin daha başarılı olduğu, tekrar girişim oranlarının endovasküler yöntemlerde daha yüksek olduğu belirtilmiştir (13). Literatürdeki çalışmalarla paralel olarak başarılı cerrahi trombektomiye uygun hastada ek olarak yapılacak anastomoz onarımı, intimal plağın çıkarılması, stenotik bölümlerin çıkarılması, uygun greft interpozisyonunu gibi işlemlerin de hasta bazlı başarı oranlarını maksimuma taşıyacağı fikrindeyiz. Bu çalışmada da cerrahi trombektomiye ek olarak stenotik alanın büyük boy fogarty balonu (4F) ile uzun süre şişirilmesi, tip 2 stenotik segmentin çıkarılarak uç uca anastomoz yapılması, ileri intimal hiperplazi saptanan anastomoz hatlarında revizyon yapıp reanastomoz uygulanması cerrahi başarının literatürle uyumlu olmasını sağlayan en önemli etkenlerdir. Başarıyı arttıran diğer etkenin ise intraoperatif ultrasonografik değerlendirme yapabilme şansısıdır. İntraoperatif USG hem onarılan AVF'nin fistül hattı boyunca akımını ölçebilmekte hem de kaldıysa trombüs/stenoz segmentinin operasyon sonlanmadan belirlenip ileri müdahale gereksinimini sağlamaktadır (14). Bu çalışmada da her hasta vasküler cerrah tarafından intraoperatif USG ile değerlendirilmiş olup, dört (%13,7) hastada anastomoz bölümünde trill sağlanmasına rağmen, fistül traktının orta hattında trombüs rezolüstonun tam sağlanamamasından dolayı akımın monofazik forma döndüğü görülmüş ve trombektomi işlemi tekrarlanmıştır ve başarı sağlanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın, retrospektif ve sınırlı hasta grupları ile yapılmış olması araştırmadaki esas kısıtlılığımızı oluşturmaktadır.

Sonuç

Akut AVF trombüsü saptanan hastaların preoperatif dönemde USG ve BT anjiyografi ile değerlendirilip trombüsün yeri, tipi, eşlik eden stenozun varlığı ve tipinin belirlenmesi, hasta seçimi ve cerrahi plan açısından çok önemli olup, postoperatif başarı yüzdesini arttıracaktır. Cerrahi trombektomi sonrasında yapılacak intraoperatif USG'de intakt fistül hattının teyidi açısından önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 05/08/2020, no: 2020/16).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315-352.
2. Cho S. The feasibility of surgical salvage of thrombosed arteriovenous fistula by an interventional nephrologist. *Kidney Res Clin Pract*. 2017;36:175-181.
3. Iverson RE, Gomez JL. Deep venous thrombosis: prevention and management. *Clin Plast Surg*. 2013;40:389-398.
4. Guanella R. [Post-thrombotic syndrome: the forgotten complication of venous thromboembolism]. *Rev Med Suisse*. 2013;9:321-325.
5. Rabin I, Shani M, Mursi J, et al. Effect of timing of thrombectomy on survival of thrombosed arteriovenous hemodialysis grafts. *Vasc Endovascular Surg*. 2013;47:342-345.
6. Tessitore N, Mansueto G, Lipari G, et al. Endovascular versus surgical preemptive repair of forearm arteriovenous fistula juxta-anastomotic stenosis: analysis of data collected prospectively from 1999 to 2004. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:448-454.
7. Mickley V. Stenosis and thrombosis in haemodialysis fistulae and grafts: the surgeon's point of view. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:309-311.
8. Slinin Y, Greer N, Ishani A, et al. Timing of dialysis initiation, duration and frequency of hemodialysis sessions, and membrane flux: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:823-836.
9. Tordoir J, Canaud B, Haage P, et al. EBP on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(Suppl 2):ii88-ii117.
10. Ahmed S, Raman SP, Fishman EK. Three-dimensional MDCT angiography for the assessment of arteriovenous grafts and fistulas in hemodialysis access. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97:297-306.
11. Vasanthamohan L, Gopee-Ramanan P, Athreya S. The Management of Cephalic Arch Stenosis in Arteriovenous Fistulas for Hemodialysis: A Systematic Review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38:1179-1185.

12. Schmelter C, Raab U, Lazarus F, et al. Outcomes of AV Fistulas and AV Grafts after Interventional Stent-Graft Deployment in Haemodialysis Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38:878-886.
13. Napoli M, Prudenzano R, Russo F, et al. Juxta-anastomotic stenosis of native arteriovenous fistulas: surgical treatment versus percutaneous transluminal angioplasty. *J Vasc Access.* 2010;11:346-351.
14. Napoli M, Montinaro A, Russo F, et al. Early experiences of intraoperative ultrasound guided angioplasty of the arterial stenosis during upper limb arteriovenous fistula creation. *J Vasc Access.* 2007;8:97-102.

Femur Başı Avasküler Nekroz Zemininde Total Kalça Protezi Yapılmış Olgularda Erken Dönem Sonuçlar

Short-term Results of Total Hip Arthroplasty Cases with Osteonecrosis of the Hip

© Hakan Kocaoğlu, © Abdullah Merter, © Mustafa Onur Karaca, © Emre Anıl Özbek

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

Özet

Amaç: Femur başı avasküler nekrozu (FBAVN), proksimal femura kan akışının bozulması nedeniyle oluşan bir tür osteonekrozdur. FBAVN hastalarında %30'dan fazla femur başında çökme ve koksartroz görülmektedir ve bu grupta tek kalıcı tedavi kalça artroplastisidir. Yaşı, demografik özellikleri ve aktivite durumu ileri yaş kalça artroplastisi hastalarından çok farklı olan bu özel grubun operasyon sonrası sonuçları literatürde genellikle ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Biz bu çalışma ile merkezimizde FBAVN zemininde gelişen koksartroz için TKP uygulanan hastaların demografisini inceledik. **Gereç ve Yöntem:** 2015-2018 yılları arasında 4. basamak üniversite ortopedi ve travmatoloji kliniğinde, FBAVN etiyojisi nedeniyle total kalça protezi (TKP) cerrahisi gerçekleştirilmiş hastaların demografik bilgileri, eşlik eden hastalıkları, steroid ilaç kullanım hikayeleri, sigara öyküsü (paket/yıl), cerrahi öncesi direkt grafi ve manyetik rezonans görüntüleme kesitleri, cerrahi sonrası 1. yıla kadar olan komplikasyonları ve direkt grafileri incelenmiştir. Ayrıca hastaların cerrahi öncesi ve sonrası son kontrolde kalça fonksiyonel durumlarını incelemek için Harris kalça skoru (HKS) karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Yaş ortalaması 42,1±11,6 yıl olan toplam 44 hastanın 34'ü (%77,3) erkek 10'u (%22,7) kadındı. Hastaların 14'ünde (%32) sigara içme öyküsü mevcut iken 22 (%50) hastada steroid ilaç kullanma hikayesi mevcuttur. Hastaların 17'sinde FBAVN bilateral tespit edilmiş olup dört hastada her iki kalça da artroz nedeniyle değişik zamanlarda opere edilmiştir. Cerrahi sonrası ortalama takip süresi 19±7 (12-37) ay olarak tespit edilmiştir. Hastaların cerrahi öncesi değerlendirilen HKS ortalama değerleri 59,6 (±7,7) iken ameliyat sonrası son takipte ölçülen HKS skorları 95,8 (±7,1) olarak tespit edilmiştir. Hastaların fonksiyonel kalça skorları anlamlı olarak iyileşmiştir (p=0,003).

Sonuç: İleri evre FBAVN varlığında uygun şekilde yapılmış olan TKP güvenli ve başarılı bir yöntemdir. Hastaların ağrıları belirgin olarak azalma göstermekte ve fonksiyonel sonuçları iyileşme göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Osteonekroz, Artroplastisi, Kalça

Abstract

Objectives: Avascular necrosis (AVN) of the femoral head is a type of osteonecrosis caused by impaired blood flow to the proximal femur. Femoral head collapse and coxarthrosis are seen in more than 30% of the patients with AVN of femur, and the only definitive treatment in this group is hip arthroplasty (THA). The post-operative results of this distinct cohort, whose age, demographic characteristics and activity status are very different from advanced age hip arthroplasty patients, have not been generally studied in the literature. With this study, we aimed to examine the demography and early results and complications of patients who underwent THA for coxarthrosis developing on the basis of AVN of the femur in our center.

Materials and Methods: Demographic data, comorbidities, corticosteroid and smoking history of patients who underwent THA due to the etiology of AVN in the 4th stage-university orthopedics and traumatology clinic between 2015 and 2018 were evaluated, preoperative X-rays and magnetic resonance images, postoperative 1st year complications were evaluated. In addition, the Harris hip score (HHS) was compared to examine the hip functional status of patients before and after the surgery.

Results: The mean age of 44 patients was 42.1±11.6 years, and 34 (77.3%) were male and 10 (22.7%) were female. While 14 (32%) of the patients had a smoking history, 22 (50%) patients had a history of using corticosteroid drugs. In 17 patients, AVN was bilaterally, and in four patients both hips were operated at different times due to arthrosis. The mean follow-up period after the surgery was 19±7 (12-37) months. HHS mean value

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Hakan Kocaoğlu,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 302 45 12 E-posta: kocaoglu@ankara.edu.tr ORCID: orcid.org/0000-0002-1421-3555
Geliş Tarihi/Received: 10.07.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 11.07.2020



©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

of the patients evaluated preoperatively was 59.6 (± 7.7), while the mean HHS score measured at the last postoperative follow-up was 95.8 (± 7.1). Functional hip scores of patients improved significantly ($p=0.003$).

Conclusion: THA, which has been performed in the presence of advanced AVN of the femur, is a safe and successful method. The pain of patients decreases significantly, and their functional results improve.

Key Words: Osteonecrosis, Arthroplasty, Hip

Giriş

Femur başı avasküler nekrozu (FBAVN), proksimal femura kan akışının bozulması nedeniyle oluşan bir tür osteonekrozdur. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 10.000 ila 20.000 yeni olgu bildirilmektedir (1). Geçirilmiş femur boyun kırığı veya travmatik kalça çıkığı, steroid kullanım hikayesi, alkolizm, orak hücre anemisi gibi birçok predispozan bulunmakla beraber olguların çok büyük bir kesimi idiyopatik olarak bildirilmektedir (2-5).

Hastalığın tedavisi klinik ve radyolojik durumuna göre değişiklik göstermektedir. Halen yaygın olarak kullanılmakta olan ve hastalığın evrelendirilmesi için kullanılan Ficat ve Arlet, Kemik Dolaşımını Araştırma Birliği (ARCO) gibi sınıflamalar bulunmaktadır (6,7). Bu sınıflamaların ortak noktası; ileri evrelerde kalça eklemine geri döndürülemez patolojilerin başlaması ve bunun sonucunda erken dönemde koksartroz görülmesidir. FBAVN hastalarında %30'dan fazla femur başında çökme ve koksartroz görülmektedir (8). Bu grup hastalarda tek kalıcı tedavi kalça artroplastisi olarak bilinmektedir.

Yaşı, demografik özellikleri ve aktivite durumu ileri yaş kalça artroplastisi hastalarından çok farklı olan bu özel grubun operasyon sonrası sonuçları literatürde genellikle ayrıntılı olarak incelenmemiştir (9). Var olan yayınların hastalara cerrahi sonrasında karşılaşılabilecek olası komplikasyonları ve beklentilerini aydınlatmaya yeterli kanıt düzeyinde olmadığını düşünmekteyiz. Bu nedenle bu çalışma ile merkezimizde FBAVN zemininde gelişen koksartroz için TKP uygulanan hastaların demografisini ve erken dönem sonuçlarını/komplikasyonlarını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Helsinki İnsan Hakları Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiş ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: İ4-235-20). Bu retrospektif kohort çalışmaya; 2015-2018 yılları arasında 4. basamak üniversite ortopedi ve travmatoloji kliniğinde, FBAVN etiyojisi nedeniyle total kalça protezi (TKP) cerrahisi gerçekleştirilmiş hastalar dahil edilmiştir. Kliniğimizde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve/veya direkt grafi ile evre $>2C$ FBAVN tanısı konulmuş ve radyolojik olarak koksartrozu olup en az 3 ay süren ve konservatif tedavilere cevap vermeyen hastalara FBAVN zemininde total kalça artroplastisi cerrahisi

yapılmaktadır. Radyolojik görüntülemeleri başka merkezde yapıldığı için kesitlerine ulaşılamayan hastalar, malignitesi olan ve travmatik zeminde osteonekroz gelişmiş hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların hepsi artroplastisi deneyimi olan tek cerrah tarafından posterior kalça kesisi ile opere edilmiştir. Tüm hastalarda çimentosuz komponentler ve yüksek çapraz bağlı polietilen/seramik veya seramik/seramik eklemleme kullanılmıştır.

Hastane bilgi yönetim sisteminden hastaların demografik bilgileri, eşlik eden hastalıkları, steroid ilaç kullanım hikayeleri, sigara öyküsü (paket/yıl), cerrahi öncesi direkt grafi ve MRG kesitleri, cerrahi sonrası 1. yıla kadar olan komplikasyonları ve direkt grafileri incelenmiştir. Ayrıca hastaların cerrahi öncesi ve sonrası son kontrolde kalça fonksiyonel durumlarını incelemek için Harris kalça skoru (HKS) karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerden SPSS versiyon 25 ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ve standart sapma ile normal dağılıma sahip olmayan veriler ise ortanca ve minimum-maksimum değer ile gösterilmiştir. Hastaların ameliyat öncesi dönemdeki HKS ile ameliyat sonrası birinci yılındaki HKS değerleri Student t testi ile karşılaştırılmış olup $p>0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

2015-2018 yılları arasında üniversite hastanemizin ortopedi ve travmatoloji kliniğinde toplam 234 FBAVN tanısı ile hasta başvurmuş olup bunlardan 53 tanesi FBAVN zemininde koksartroz tanısı ile opere edilmiştir. Dış merkezde görüntülemeleri bulunan beş hasta, cerrahi sonrası bir yıldan daha kısa sürede takipten ayrılan iki hasta ve malignite hikayesi bulunan bir hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Yaş ortalaması $42,1 \pm 11,6$ olan çalışmamıza dahil edilen 44 hastadan 34'ü (%77,3) erkek 10'u (%22,7) kadındır. Hastaların 14'ünde (%32) sigara içme öyküsü mevcut iken 22 (%50) hastada steroid ilaç kullanma hikayesi mevcuttur. Hastaların 17'sinde FBAVN bilateral tespit edilmiş olup dört hastada her iki kalça da artroz nedeniyle değişik zamanlarda opere edilmiştir. Cerrahi sonrası ortalama takip süresi 19 ± 7 (12-37) ay olarak tespit edilmiştir.

Olguların etiyojileri incelendiğinde 22 hastada steroid kullanım hikayesi olduğu, beş hastada travma sonrası, iki hastada orak hücreli anemi varlığı, bir hastada da romatolojik hastalık hikayesi olduğu görülmektedir. On beş hastanın ise altta

yatan belirgin bir risk faktörü olmayıp idiyopatik FBAVN olarak değerlendirilmiştir.

Başvuru sırasında çekilen direkt grafi ve MRG kesitleri incelendiğinde Ficat ve Arlet sınıflamasına göre iki hasta (%9,1) tip IIB, altı hasta (%27,3) tip III, 14 hasta da (%63,6) tip IV olarak gruplandırılmıştır. ARCO sınıflamasına göre ise yine iki hasta (%9,1) evre 3, altı hasta (%36,4) evre 4 ve 12 hasta (%54,5) evre 5 olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların cerrahi öncesi değerlendirilen HKS ortalama değerleri 59,6 (±7,7) iken ameliyat sonrası son takipte ölçülen HKS skorları 95,8 (±7,1) olarak tespit edilmiştir. Hastaların fonksiyonel kalça skorları anlamlı olarak iyileşmiştir (p=0.003). Hiçbir hastada cerrahi sonrası takiplerde enfeksiyon, periprotetik kırık, kalça dislokasyonu gibi majör bir komplikasyon görülmemiştir. İki hastada yara yerinde seröz akıntı izlenmiş olup antibiyotik tedavisi ve yara pansumanı ile takip edilmiştir. Bir hastada postoperatif 3. ayda derin ven trombusü şüphesi olmuş ancak ileri incelemelerde bir patolojiye rastlanmamıştır.

Tartışma

FBAVN özellikle genç ve aktif popülasyonda görülen ve sonuçları çoğu zaman hastalarda ciddi morbiditeler oluşturan bir hastalıktır (10). Özellikle ileri evre hastalıkta tek tedavi şansı total kalça artroplastisi olarak bildirilmektedir (7,11). Bu nedenle hastalar bu tedavinin olası sonuçlarını bilmek istemektedirler. Çalışmamızın en belirgin sonucu FBAVN zemininde yapılan total kalça artroplastisinde (TKA) kalça skorlarının dramatik olarak iyileştiğinin gösterilmesidir. Hastaların ağrıları belirgin olarak azalırken, kalça ile ilgili fonksiyonel durumları iyileşmektedir.

Bir başka önemli bulgu da; incelediğimiz popülasyonda var olan etiyolojilerin literatürde bildirilen etiyolojilere göre farklılık göstermesidir. Yabancı kaynaklı literatürde kronik steroid kullanımı ve aşırı alkol tüketimi, travmatik olmayan etiyolojilerin %80'inden fazlasını oluşturmaktadır (2). Ancak bizim kohortumuzda her ne kadar steroid ile ilişkili FBAVN %50 oranında tespit edilmiş olsa da alkolizme ikincil olgu izlenmemiştir. Bu durumun toplumsal alışkanlıklar ya da genetik predispozanların popülasyonlara özgü dağılımı ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Benzer şekilde travma sonrası FBAVN'nin de azlığı dikkat çekicidir.

Literatürde, FBAVN zemininde TKP sonuçlarını inceleyen az miktarda yayın bulunmaktadır. Bu yayınlarda artık günümüzde kullanılmayan metal/metal eklemleşmeler ya da çimentolu komponentlerin kullanıldığı hasta popülasyonları üzerinde gerçekleştirilmiştir (12,13). Bunun ile birlikte var olan yayınlar FBAVN zemininde total kalça artroplastisi modern komponentler ile iyi sonuçlar elde edildiğini göstermektedir (14). Yayınlarda 10 yıllık sağ kalımın %97,5 düzeyinde olduğu gösterilmiştir (13).

Benzer şekilde hastanın ağrı ve fonksiyonel sonuçları bizim çalışmamıza paralel şekilde iyileşmiştir.

FBAVN nedeniyle TKA cerrahisi gerçekleştirilen popülasyonunun genç ve aktif bir grup olduğu unutulmamalıdır. Çalışmamızda da ortalama yaş 42 ve hastaların %77'si erkek olarak tespit edilmiştir. Bu durum hastaların aktif olarak çalışma hayatında olduğu, osteoartrit zemininde yapılan artroplasti hastalarına göre bu hasta grubunun daha yüksek beklentileri olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle literatürde yer alan birçok çalışma FBAVN zemininde gerçekleştirilen artroplasti cerrahilerine ait ameliyat sonrası sonuçlarının diğer endikasyonlar nedeniyle gerçekleştirilen TKA cerrahilerinin fonksiyonel sonuçlarına nazaran daha kötü olduğunu belirtmektedir (15,16). Ancak yeni seramik bileşenlerin bu durumu değiştireceği düşünülmektedir. Yine de kesin sonuçlar için uzun dönem takipler yapılması ve sonuçlarının literatürde yayınlanması gereklidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli eksikliği olgu sayısının azlığıdır. Bu durum elde edilen verilerin tüm popülasyona genellenebilir olmasını güçleştirmektedir. Ancak FBAVN olgularının azlığının ve bu olguların çok büyük oranda daha erken evrelerde tespit edilerek artroplasti ihtiyacı olmadan tedavi edildiği göz önüne alınmalıdır. Ayrıca verilerin retrospektif olarak toplanması bazen veri toplamada eksiklikler yol açarak hastalardan bir kısmının çalışma dışında kalmış olmasına yol açabilir.

Sonuç

İleri evre FBAVN varlığında uygun şekilde yapılmış olan TKP güvenli ve başarılı bir yöntemdir. Hastaların ağrıları belirgin olarak azalma göstermekte ve fonksiyonel sonuçları iyileşme göstermektedir. Sonuçların daha net bir şekilde ortaya konulması için ileride prospektif ve kontrol gurubu varlığında yapılmış çalışmalar çok daha değerli olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alınmıştır (karar no: İ4-235-20, tarih: 29.04.2020).

Hasta Onayı: Aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Petek D, Hannouche D, Suva D, "Osteonecrosis of the femoral head: Pathophysiology and current concepts of treatment," EFORT Open Rev. 2019;4:85-97.
- Matthews A, Stitson D, Osteonecrosis. (Avascular Necrosis) (Updated 2020 Jan 20). In StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020, (Internet).
- Baig SA, Baig M, "Osteonecrosis of the Femoral Head: Etiology, Investigations, and Management," Cureus. 2018. DOI: doi.org/10.7759%2Fcurious.3171
- Xie XH, Wang XL, Yang HL, et al. Steroid-associated osteonecrosis: Epidemiology, pathophysiology, animal model, prevention, and potential treatments (an overview). J. Orthop. Transl. 2015;3:58-70.
- Jaffré C, Rochefort GY. Alcohol-induced osteonecrosis - dose and duration effects. Int. J. Exp. Pathol. 2012;93:78-79.
- Jawad MU, Haleem AA, Scully SP. In brief: Ficat classification: Avascular necrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2012;470:2636-2639.
- Mont MA, Cherian JJ, Sierra RJ, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Where do we stand today? A ten-year update. J Bone Jt Surg Am Vol. 2014;97:1604-1627.
- Min BW, Song KS, Cho CH, et al. Untreated asymptomatic hips in patients with osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2008;466:1087-1092.
- Baek SH, Kim SY. Cementless Total Hip Arthroplasty with Alumina Bearings in Patients Younger Than Fifty with Femoral Head Osteonecrosis. JBJS. 2008;90:1314-1320.
- Guerado E, Caso E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: an update. Injury. 2016;47:S16-S26.
- Talmaç MA. The Results Of Core Decompression Treatment In Femoral Head Avascular Necrosis. Med Bull Sisli Hosp. 2018;52:249-253.
- Kim YH, Oh SH, Kim JS, et al. Contemporary Total Hip Arthroplasty with and without Cement in Patients with Osteonecrosis of the Femoral Head. JBJS. 2003;85:675-681.
- Osawa Y, Seki T, Takegami Y, et al. Cementless total hip arthroplasty for osteonecrosis and osteoarthritis produce similar results at ten years follow-up when matched for age and gender. Int Orthop. 2018;42:1683-1688.
- Ortiguera CJ, Pulliam IT, Cabanela ME. Total hip arthroplasty for osteonecrosis: matched-pair analysis of 188 hips with long-term follow-up. J Arthroplasty. 1999;14:21-28.
- Ancelin D, Reina N, Cavaignac E, et al. Total hip arthroplasty survival in femoral head avascular necrosis versus primary hip osteoarthritis: Case-control study with a mean 10-year follow-up after anatomical cementless metal-on-metal 28-mm replacement. Orthop Traumatol Surg Res. 2016;102:1029-1034.
- Cornell CN, Salvati EA, Pellicci PM. Long-term follow-up of total hip replacement in patients with osteonecrosis. Orthop Clin North Am. 1985;16:757-769.

Etiological and Demographic Characteristics of Patients with Vestibular Symptoms, Retrospective Analysis

Baş Dönmesi Şikayeti Olan Hastaların Etiyolojik ve Demografik Özellikleri, Retrospektif İncelemesi

© Mine Baydan, © Özge Selen Avcı, © Seçil Yeğin, © Kübra Binay, © Gülçin Hançer, © Seher Öztaş, © Zahide Çiler Büyükkatalay, © Suna Yılmaz

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Audiology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Vertigo and dizziness are among the most common causes of medical consultation, with an estimated prevalence of 20% and 30%. Vertigo and/or dizziness are non-specific symptoms that can be caused by various disorders including central and peripheral disorders. The present study aimed to understand etiological and demographic characteristics of patients with vestibular symptoms.

Materials and Methods: Retrospective analysis of medical profiles of patients who suffered from vertigo and/or dizziness and sought medical advice from Ankara University İbn-i Sina Hospital otorhinolaryngology Department, Hearing, Speaking and Balance Disorders Center between September 2018 and September 2019 was performed.

Results: A total of 444 patients between the age of 6 and 89 years were included in the study. Disregarding age groups and underlying cause, it was observed that women were more frequently affected by vertigo/dizziness. The most frequent cause of vertigo/dizziness was benign paroxysmal positional vertigo (59.23%) followed by unilateral/bilateral vestibular hypofunction (20.72%), central pathologies (14.63%). Meniere's disease (3.60%) and vestibular neuritis (1.80%). Central vestibular disorders were found to be the most common pathology in children (53.84%).

Conclusion: The most common disorder was the peripheral vestibular disorder and the most common diagnosis was benign paroxysmal positional vertigo in adults. Central vestibular disorders were recorded as the most common pathology in children. Optimal diagnosis of vertigo/dizziness related disorders requires a multidisciplinary approach.

Key Words: Vertigo, Dizziness, Retrospective Analysis

Özet

Amaç: Baş dönmesi ve dengelessizlik %20-30'luk yaygınlık oranı ile tıbbi konsültasyonun en yaygın nedenleri arasındadır. Baş dönmesi ve/veya dengelessizlik spesifik olmayan semptomlardır, santral ve periferik bozukluklar da dahil olmak üzere çeşitli bozukluklardan kaynaklanabilir. Bu çalışmada vestibüler semptomları olan hastaların etiyolojik ve demografik özelliklerinin anlaşılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2018-Eylül 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı İşitme, Konuşma ve Denge Bozuklukları Merkezi'ne baş dönmesi ve/veya dengelessizlik şikayeti ile başvuran hastaların tıbbi profilleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 6 ila 89 yaş arası toplam 444 hasta dahil edilmiştir. Yaş grupları ve altta yatan neden göz ardı edildiğinde, kadınların baş dönmesi/dengelessizlikten daha sık etkilendiği gözlenmiştir. Baş dönmesi/dengelessizliğin en sık nedeni benign paroksizmal pozisyonel vertigo (%59,23) ve ardından unilateral/bilateral vestibüler hipofonksiyon (%20,72), santral patolojiler (%14,63), Meniere hastalığı (%3,60) ve vestibüler nörit (%1,80) olarak gözlenmiştir. Santral vestibüler bozukluklar çocuklarda en sık görülen patolojidir (%53,84).

Sonuç: Yetişkinlerde en sık görülen rahatsızlık periferik vestibüler bozukluk ve en sık rastlanan tanı benign paroksizmal pozisyonel vertigo idi. Santral vestibüler bozukluklar çocuklarda en sık görülen patoloji olarak kaydedildi. Baş dönmesi/dengelessizlik ile ilişkili bozuklukların optimal tanısı için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Baş Dönmesi, Dengelessizlik, Retrospektif Analiz

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Dr. Mine Baydan, MD,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Audiology, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 319 50 18 E-mail: mine.baydan@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-2836-0799
Received/Geliş Tarihi: 09.06.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 17.08.2020



©Copyright 2020 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

Vertigo and/or dizziness is the most common cause of emergency department, neurology, otorhinolaryngology and audiology clinics visits, affecting 20-30% of the general population (1,2). The underlying causes of vertigo and/or dizziness can be by a bundle of etiologies, including central or peripheral disorders, central nervous system disease, psychiatric disease and cardiovascular processes (3).

The medical history is an important part of diagnostic assessment and a structured medical history including questions about the severity and frequency of complaints, characteristics of vertigo, provokers of symptoms, drug use, hearing loss, additional systemic diseases may be useful for differential diagnosis (4). Bedside testing is also the principal diagnostic procedure for evaluating patients suffering from vertigo (5). Beside these, a series of laboratory tests are used for the differential diagnosis. These tests are used to differentiate central/peripheral pathology and to locate the peripheral lesion (6). In some cases, because of the complex etiology of vertigo, diagnosis requires multidisciplinary approaches including neurology, otorhinolaryngology, ophthalmology, and physiotherapy (7).

Knowing the etiological and demographic characteristics of dizziness and balance disorders, which involve various systems and concern many disciplines, affecting the quality of life of patients, facilitates the diagnosis and treatment. At the same time, such information prevents loss of time in deciding which diagnostic approach to apply on which patient.

This study includes a retrospective review of the etiologic and demographic characteristics of dizziness patients admitted to our clinic in order to understand the incidence and

characteristics of dizziness. The main purpose of the study is to define the incidence and characteristics of the patients who suffered from vertigo and/or dizziness. The second aim is to examine the differences between the groups by examining the patients according to their age, gender, symptoms and findings.

Materials and Methods

The study was approved by Ankara University Faculty of Medicine Human Research Ethics Committee (no: İ6-270-19). This study is restricted to the data of patients admitted at Ankara University School of Medicine İbn-i Sina Hospital, Otorhinolaryngology Department, Hearing, Speaking and Balance Disorders Center between September 2018 and September 2019 with dizziness/balance disorder. The patients were referred from otorhinolaryngologists and neurologists, and information related to the age, gender, medical history and laboratory tests for diagnosis and diagnostic information were collected from medical records. Bedside examinations including head impulse, skew deviation and spontaneous nystagmus, were performed. All patients were examined by otoscopy, tympanometry, stapedial reflex examination, pure tone audiometry and videonystagmography as standard test battery. In the diagnostic process, vestibular evoked myogenic potentials, video head impulse test, caloric test, functional head impulse test and computerized dynamic posturography tests were carried out in addition to the standard test battery when necessary. Diagnosing criteria used in peripheral and central pathologies are listed in Table 1.

The patients were referred to related medical departments according to diagnoses (otorhinolaryngology, neurology, cardiology, etc.) for medical treatment or radiological evaluation. Patients without central or peripheral vestibular pathology, and

Table 1: Diagnostic criteria used for peripheral and central pathologies

Diagnoses	Criteria
Peripheral pathologies	
Benign paroxysmal positional vertigo	Positive provocation maneuvers and canal specific nystagmus
Unilateral/bilateral hypofunction	Caloric weakness in one or both ears, low VHIT* gain in one or both ear, pathologic CDP *results
Meniere's disease	Consensus Document of the Barany Society, the Japan Society for Equilibrium Research, the European Academy of Otology and Neurotology, the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) and the Korean Balance Society (31), pathologic VEMP results
Vestibular neuritis	Sudden onset vertigo, spontaneous nystagmus, absence of hearing loss, tinnitus and neurological symptoms
Central pathologies	
Vestibular migraine	Consensus Document of Barany Society and the International Headache Society (32), pathological FHIT* results
Vertebrobasilar insufficiency	Doppler ultrasonography
Other central pathologies	Radiologic signs for central lesions

CDP: Computerized dynamic posturography, FHIT: Functional head impulse test, VEMP: Vestibular evoked myogenic potentials, HNS: Head and neck surgery

*VHIT: Video-head impulse test

patients with cardiac, hematological and orthopedic balance disorders were excluded from this study.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS 23.0 package program. Numerical variables were expressed as mean and standard deviation, and number and percentage indicated categorical variables.

Results

In total 557 patient records were examined, and 113 subjects were excluded from the study because the etiology of the vestibular disorder was cardiac, hematological and orthopedic balance disorders. Of these 444 patients, 315 were women and 129 were men, corresponding to the gender distribution of 70.94% women to 29.05% men. The patients were divided into three groups. "Group 1" consisted of the patients under 18, "group 2" consisted of the patients between 18-64 years of age and "group 3" consisted of the patients age over 65. Patients between 18-64 years of age consisted 70.27% of the study group. The age and gender distribution of the patients by groups are shown in Table 2.

It was found that 68.04% of the patients suffered from peripheral vertigo, which mainly includes benign paroxysmal positional vertigo (BPPV), unilateral or bilateral vestibular hypofunction, Meniere's disease and vestibular neuritis; whereas, 11.66% of the patients suffered from central vertigo, which includes vestibular migraine, vertebrobasilar insufficiency and rarer disorders such as multiple sclerosis, vascular loop, intracranial mass (medullablastoma), ischemia, polyneuropathy, myasthenia gravis. BPPV was the most common cause of vertigo, with a prevalence of 59.23%, followed by unilateral/bilateral vestibular hypofunction with a prevalence of 20.72% and central pathologies with a prevalence of 14.63%. In the present study, the least common causes of vertigo were Meniere's disease (3.60%) and vestibular neuritis (1.80%). The overall distribution of the diagnoses is shown in Figure 1, while and the distribution of diagnoses by groups is given in Table 3.

One hundred and ninety-two of the patients diagnosed with BPPV were female (73%), whereas and 71 were male (23%). BPPV was most frequently seen in women aged between 18 and 64. In group 2, 185 patients were diagnosed with BPPV, 139 of whom were female (75.13%). In group 3, 77 subjects were diagnosed with BPPV and 52 of them were female (67,53%).

The most common involved canal in BPPV was posterior semicircular canal (62.73% of all BPPV cases) followed by lateral semicircular canal (15.58% of all BPPV cases) and multiple canals (10.64% of all BPPV cases). Anterior canal BPPV was found only in 7.22% of all BPPV cases. Except for the multicanal BPPVs, the

right ear (60.85%) was the most commonly affected ear; 42.97% of patients had right posterior canal BPPV, 12.34% of patients had right lateral canal BPPV and 5.53% of patients had right anterior canal BPPV. It was observed that 39.15% of BPPV patients suffered from left ear BPPV, of which 27.23% were left posterior canal, 9.36% were left lateral and 2.55% were left anterior.

Table 2: Age and gender distributions of the subjects

	Group 1	Group 2	Group 3
Gender	n/%	n/%	n/%
Female	9/69.23	229/73.39	77/64.70
Male	4/30.76	83/26.60	42/35.29
Total	13/100	312/100	119/100
Age	Mean/SD	Mean/SD	Mean/SD
Female	13.28/4.57	47.31/11.48	72.35/5.91
Male	15.75/1.89	48.22/12.04	74.11/5.22
Total	14.07/3.97	47.78/11.29	72.97/5.71

n: Number of subjects, SD: Standard deviation

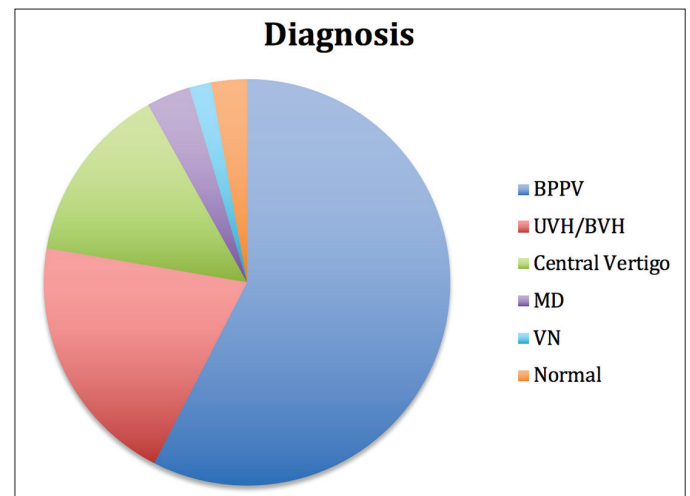


Figure 1: The distribution of diagnosis

BPPV: Benign paroxysmal positional vertigo, UVH/BVH: Unilateral vestibular dysfunction/bilateral vestibular dysfunction, MD: Meniere's disease, VN: Vestibular neuritis

Table 3: The Distribution of Diagnosis by Groups

Diagnosis	Group 1	Group 2	Group 3	Total/%
BPPV	1	185	77	263/59.23
UVH/BVH	5	71	16	92/20.72
Central Vertigo	7	34	24	65/14.63
MD	-	16	-	16/3.60
VN	-	6	2	8/1.80
Total	13 (2.92%)	312 (70.27%)	119 (26.80%)	444/100

BPPV: Benign paroxysmal positional vertigo, UVH/BVH: Unilateral vestibular dysfunction/bilateral vestibular dysfunction, MD: Meniere's disease, VN: Vestibular neuritis

The total number of patients diagnosed with unilateral/bilateral vestibular hypofunction was 92 (16.51%); 63 (68.47%) were female, 29 (31.52%) were male. Meniere's disease was diagnosed in 16 (2.87%) patients; 13 (81.25%) female and three (18.75%) male; whereas vestibular neuritis was diagnosed in eight (1.43%) patients; four (50%) female and four (50%) male.

Central vertigo was diagnosed in 11.66% of the patients. The most common cause of central vertigo was vestibular migraine (15.38%) followed by vertebrobasilar insufficiency (13.84%).

Discussion

Detailed medical history, bedside tests, laboratory tests and multidisciplinary approach are crucial for diagnosis as well as for differentiating peripheral and central vertigo and treatment. In the evaluation of patients with vestibular symptoms, the characteristics of vestibular symptoms, and gender, age and other accompanying symptoms and comorbidities play an important role as well. In fact, thanks to the diagnostic algorithms to be designed according to this information, the most appropriate diagnostic tests can be planned for the patient, preventing unnecessary vestibular tests that would cause loss of time and money.

Staibano et al. (3) described the clinical characteristics of patients presenting dizziness and found that 66.4% of 292 patients were female. Yin et al. (8), in their clinical epidemiologic study of vertigo found that 59.28% of 2,169 patients were female. Bittar et al. (9) analyzed the prevalence of dizziness in the city of Sao Paulo and revealed that the 53% of 1,960 patients were women. Regardless of the age groups and underlying cause, it was observed that women were more frequently affected by vertigo/dizziness in this study, which is also in conformity with the literature.

As we investigate the distribution of age groups, it is observed that the group between 18-64 years of age has the highest number of patients. More frequent vestibular symptoms in this age group, which is active in business and social life, is associated with an important health burden, underlying the importance of diagnosis in primary care.

In the present study, it was analyzed that 68.04% of 444 patients suffered from peripheral vestibular disorders including BPPV, Meniere's disease, vestibular neuritis and vestibular hypofunction. In accordance with the literature (10,11) the most common peripheral disorder was BPPV and an increase is recorded in both younger (18-64 years) and older (64+) age groups. The most involved canal was the posterior canal followed by lateral and anterior canals. The right ear was more commonly affected than the left ear, and these findings are consistent with the previously reported findings (10-16).

Unilateral/bilateral vestibular hypofunction was the second most common diagnosis of the patients visiting our clinic with vertigo/dizziness. In the present study, the third peripheral cause of vertigo was Meniere's disease with a rate of 3.60%. In the literature, Meniere's disease is among the top four causes of vertigo (5,17-19). Diagnosis and treatment of Meniere's disease is difficult and controversial (20). It makes the diagnosis more difficult for patients who are admitted at the emergency departments during the attack periods and at the otolaryngology clinics after the acute period. In our study, it is thought that this diagnostic difficulty is the reason for the low prevalence, despite being the third main cause. Previous studies have shown that there is a gender related difference in Meniere's disease, as more women than men are affected (19, 21-23). In this study as well, it was found that women (81.25%) were slightly more affected than men.

It was recorded that, 1.43% of 444 patients were diagnosed with vestibular neuritis. Since vestibular neuritis is a very rare pathology that may cause diagnostic difficulties for physicians of different specialties, and because of the severity of acute symptoms, these patients may delay their admission to otorhinolaryngology clinics. This can cause diagnostic delay and affect the incidence rate.

The diagnosis of central vestibular pathology is challenging and sometimes symptoms and signs may overlap with peripheral vestibular pathology (24). Optimal diagnostic and therapeutic strategies should involve a multidisciplinary approach including the ear, nose, throat, neurology, ophthalmology and neurosurgery (7). Central vertigo was found in 11.65% of 557 patients, 15.38% of whom were diagnosed with vestibular migraine and 13.84% were diagnosed with vertebrobasilar insufficiency.

Vestibular migraine (VM) is common but underdiagnosed in the general population because of diagnostic difficulties and has a considerable healthcare burden (25). There are a couple of articles in the literature including findings that support female preponderance in VM (26-28). In accordance with the literature, of the patients who were diagnosed with VM, 66.6% were female and 33.3% were male in the present study.

When a child complains of dizziness, there is a tendency to underestimate this symptom. According to our experience, families often think that the child expresses himself incorrectly, is worrying about exams/stressed about school, or trying to attract attention. This underestimating can cause misdiagnosis or delay in diagnosis. Although, the sample size of group 1 is small, central vertigo was observed as the most common pathology in children. Li et al. (29), stated that dizziness and balance problems in childhood could be a symptom of neurologic abnormality and they should undergo a thorough neurological physical examination. O'Reilly et al. (30) aimed to determine the prevalence of vestibular and balance disorders in children, and

found that 21% of children suffered from central disturbances (30). In view of the fact that high rates of central pathologies are seen in children and vertigo might present a considerable pathology, they should be referred to undergo additional tests or further evaluation performed by either an otolaryngologist or a neurologist (19).

Study Limitations

A limitation of the present study is that the patients seen at the vertigo and balance disorders clinics are by no means representative of the population of vertigo/dizziness in Turkey. However, to the best of our knowledge, this study is the first survey on dizziness from an audiology clinic in Turkey.

Conclusion

Peripheral vestibular disorders were found to be common across the age groups over 18. Each diagnosis was specifically distributed across all age groups and both genders. Overall, women are more frequently affected by vestibular disorders than men. Central vestibular disorders were recorded as the most common pathology in children. Optimal diagnosis of vertigo/dizziness related disorders requires a multidisciplinary approach.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by Ankara University Faculty of Medicine Human Research Ethics Committee (no: İ6-270-19).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Z.Ç.B., Concept: M.B., Design: M.B., G.H., S.Y., K.B., Ö.S.A., S.Ö., Data Collection or Processing: M.B., G.H., S.Y., K.B., Ö.S.A., S.Ö., Z.Ç.B., S.Y., Literature Search: M.B., G.H., S.Y., K.B., Ö.S.A., S.Ö., Writing: M.B., G.H., S.Y., K.B., Ö.S.A., S.Ö., Z.Ç.B., S.Y.

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. Numata K, Shiga T, Omura K, et al. Comparison of acute vertigo diagnosis and treatment practices between otolaryngologists and non-otolaryngologists: A multicenter scenario-based survey. *PLoS One*. 2019;14:e0213196.
2. Barbosa F, Villa TR. Vestibular migraine: diagnosis challenges and need for targeted treatment. *Arq Neuropsiquiat*. 2016;74:416-422.
3. Staibano P, Lelli D, Tse D. A retrospective analysis of two tertiary care dizziness clinics: a multidisciplinary chronic dizziness clinic and an acute dizziness clinic. *J Otolaryngol-Head N*. 2019;48:1.
4. Walther LE. Current diagnostic procedures for diagnosing vertigo and dizziness. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*. 2017. doi: 10.3205/cto000141. eCollection 2017.
5. Geser R, Straumann D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center. *Front Neurol*. 2012. doi: 10.3389/fneur.2012.00169.
6. Aminoff M. Vestibular laboratory testing. *Electrodiagnosis in clinical neurology*. Furman J, Wuyts FL, eds, Churchill Livingstone, 2005.
7. Spiegel R, Rust H, Baumann T, et al. Treatment of dizziness: an interdisciplinary update. *Swiss med wklly*. 2017;147:51-52.
8. Yin M, Ishikawa K, Wong WH, et al. A clinical epidemiological study in 2169 patients with vertigo. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36:30-35.
9. Bittar RSM, Oiticica J, Bottino MA, et al. Population epidemiological study on the prevalence of dizziness in the city of São Paulo. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79:688-698.
10. Hornibrook J. Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV): history, pathophysiology, office treatment and future directions. *Int J Otolaryngol*. 2011;2011:1-13.
11. Plodpai Y, Atcharyasathian V, Khaimook W. The characteristic differences of benign paroxysmal positional vertigo among the elderly and the younger patients: A 10-year retrospective review. *J Med Assoc Thai*. 2014;97:850-855.
12. Kim HJ, Kim JS. The Patterns of recurrences in idiopathic Benign Paroxysmal Positional Vertigo and self-treatment evaluation. *Front Neurol*. 2017;8:690.
13. Yazıcı A, İnanç Y. evaluation of BPPV with vertebral artery values. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1975-1979.
14. Parham K. Benign paroxysmal positional vertigo: an integrated perspective. *Advances in Otolaryngology*. 2014;2014:1-17.
15. Califano L, Salafia F, Mazzone S, et al. Anterior canal BPPV and apogeotropic posterior canal BPPV: two rare forms of vertical canalolithiasis. *ACTA otorhinolaryngolo*. 2014;34:189-197.
16. Vaduva C, Estéban-Sánchez J, Sanz-Fernández R, et al. Prevalence and management of post-BPPV residual symptoms. *Eur Arch Oto-Rhino-L*. 2018;275:1429-1437.
17. Hanley K, O'Dowd T, Considine N. A systematic review of vertigo in primary care. *Br J Gen Pract*. 2001;51:666-671.
18. Grill E, Strupp M, Müller M, et al. Health services utilization of patients with vertigo in primary care: a retrospective cohort study. *J Neurol*. 2014;261:1492-1498.
19. Holgers KM, Finizia C. Health profiles for patients with Ménière's disease. *Noise Health*. 2001;4:71-80.
20. Hendrickson M, Honaker JA. Vestibular Dysfunction, Meniere's Disease. In: Kountakis S.E. (eds) *Encyclopedia of Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013.
21. Hülse R, Biesdorf A, Hörmann K, et al. Peripheral Vestibular Disorders: An Epidemiologic Survey in 70 Million Individuals. *Otol Neurotol*. 2019;40:88-95.
22. Sürmeli M, Devci I. Clinicopathologic Results in Meniere Disease: Evaluation of 80 patients. *The Medical Journal Of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital*. 2018;58:152-157.
23. Pykkö I, Nakashima T, Yoshida T, et al. Meniere's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops. *BMJ Open*. 2013;3:e001555.
24. Mohamed ES. Predictors of central vestibular disorders from videonystagmography tests. *Egypt J Otolaryngol*. 2016;32:202.
25. Neuhaser HK, Radtke A, von Brevern M, et al. Migrainous vertigo. Prevalence and impact on quality of life. 2006;67:1028-1033.
26. Vuković V, Plavec D, Galinović I, et al. Prevalence of vertigo, dizziness, and migrainous vertigo in patients with migraine. *Headache*. 2007;47:1427-1435.
27. Maslarova SBSS, Soldo SB, Pajić-Penavić I, et al. Vestibular migraine considering new diagnostic criteria. *Neurol Croat*. 2014;63:1-2.
28. Hsu LC, Wang SJ, Fuh JL. Prevalence and impact of migrainous vertigo in mid-life women: a community-based study. *Cephalalgia*. 2010;31:77-83.

29. Li CM, Hoffman HJ, Ward BK, et al. Epidemiology of dizziness and balance problems in children in the United States: a population-based study. *Pediatrics*. 2016;171:240-247.e3.
30. O'Reilly RC, Morlet T, Nicholas BD, et al. Prevalence of vestibular and balance disorders in children. *Otol Neurotol*. 2010;31:1441-1444.
31. Escamez JA, Carey J, Chung WH, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. Consensus document of the Bárány Society, The Japan Society for Equilibrium Research, the European Academy of Otolaryngology and Neurotology (EAONO), the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) and the Korean Balance Society. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2016;67:1-7.
32. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. Consensus document of the Barany Society and the International headache society. *Revue Neurologique*. 2014;170:401-406.

Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Uygulanan Hastalarda Anestezi Yönetimi ve Perioperatif Sonuçlar

Anesthesia Management and Perioperative Outcomes in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy

© Süheyla Karadağ Erkoç¹, © Çağrı Vural², © Çiğdem Yıldırım Güçlü¹, © Özlem Selvi Can¹, © Zekeriyya Alanoğlu¹, © Neslihan Alkış¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Ağz Dış ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Anesteziyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) uygulaması uzun ve kompleks bir işlemdir. Perioperatif dönemde önemli derecede kan ve sıvı kaybı, hemodinamik, hematolojik ve metabolik değişiklikler ve bunlara bağlı olarak yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. Bu çalışmada ameliyathanemizde SRC ve HİPEK yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: SRC ve HİPEK uygulanan 26 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kayıtları incelenerek, yapılan kan/kan ürünü ve sıvı replasmanları, metabolik değişiklikler, postoperatif komplikasyonlar, yoğun bakım ve hastanedeki kalış süreleri ve mortalite oranları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 26 hastanın 7'si erkek, 19'u kadındı. Hastaların primer tanılarının sıklık sırasına göre over kanseri (%42,3), kolorektal kanser (%15,3), malign peritoneal mezotelyoma (%15,3), psödomiksoma peritonei (%11,5) ve diğer malign hastalıklardı (%15,3). Preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında postoperatif hemoglobin, hematokrit, trombosit ve albümin değerlerinde azalma görüldü ($p<0,05$). Ca, K, Mg değerlerinde azalma, glukoz, Cl ve Na değerlerinde ise artış saptandı ($p<0,05$). Postoperatif dönemde Clavien-Dindo sınıflamasına göre sekiz hastada derece 3-5 komplikasyon görüldü. Derece 3-5 komplikasyon gelişiminde peritoneal kanser indeksi ve akut böbrek hasarı varlığı risk faktörü olarak bulundu ($p<0,05$). Cerrahi süre ortalama $250,5\pm74,4$ dakikaydı. Yoğun bakımda kalış süresi ortalama $34,5\pm15,4$ saattti. Hastanede kalış süresi ortalama $11,2\pm9,5$ gündü.

Sonuç: SRC ve HİPEK prosedürü ile sağkalım ve yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır. Ancak perioperatif dönemde ciddi sıvı, kan ve protein kayıpları ile birlikte elektrolit ve metabolik bozukluklar gelişebilir. Hasta sonuçlarını iyileştirmek için laboratuvar değerleri ve hemodinamik parametreler yakından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Sitoredüktif Cerrahi, Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi, Perioperatif Sonuçlar

Abstract

Objectives: Cytoreductive surgery (SRC) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) implementation is a prolonged and complex procedure. Major blood and fluid loss, hemodynamic, hematological and metabolic changes are associated with high morbidity and mortality in the perioperative period. In this study, patients who underwent SRC and HIPEC in our operating room were retrospectively analyzed.

Materials and Methods: The files of 26 patients who underwent SRC and HIPEC were reviewed retrospectively. Preoperative, intraoperative and postoperative records were examined, blood/blood product and fluid replacements, metabolic changes, postoperative complications, length of stay in intensive care and hospital and mortality rates were evaluated.

Results: There were 26 patients included in the study, 7 of them were male and 19 were female. The primary diagnoses of the patients were ovarian cancer (42.3%), colorectal cancer (15.3%), malignant peritoneal mesothelioma (15.3%), pseudomyxoma peritonei (11.5%) and other malignant diseases (15.3%). There was a decrease in postoperative hemoglobin, hematocrit, platelet and albumin values compared to preoperative values ($p<0.05$). Ca, K, Mg values decreased, glucose, Cl and Na values increased ($p<0.05$). Grade 3-5 complications according to the Clavien-Dindo classification were observed in eight patients in the postoperative period. The presence of peritoneal cancer index and acute kidney injury was found

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Süheyla Karadağ Erkoç,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 414 313 22 22 E-posta: suheylakaradag@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-5086-5916
Geliş Tarihi/Received: 09.07.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 29.07.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



to be a risk factor for the development of 3-5-degree complications ($p<0.05$). The mean operation time was 250.5 ± 74.4 minutes. The mean length of stay in the ICU was 34.5 ± 15.4 hours. The mean length of hospital stay was 11.2 ± 9.5 days.

Conclusion: It is aimed to improve survival and quality of life with SRC and HIPEC. However, electrolyte and metabolic disorders with severe fluid, blood and protein losses may develop in the perioperative period. Laboratory values and hemodynamic parameters should be closely monitored to improve patient outcomes.

Key Words: Cytoreductive Surgery, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, Perioperative Outcomes

Giriş

Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) kombinasyonu periton tutulumu ile birlikte primer veya sekonder sindirim sistemi ya da jinekolojik malignite tanısı olan hastalarda bir tedavi seçeneğidir. İntraperitoneal kemoterapi uygulaması, seçilmiş peritoneal karsinomatozisli hastalarda ilk olarak Sugarbaker ve ark. (1) tarafından tanımlanmıştır.

Operasyonun cerrahi süreci kanser dokusunu makroskopik olarak tedavi ederken, HİPEK aşaması cerrahi sonrası artakalan mikroskobik tümör hücrelerini hedef alır. Bu yöntemde çok fazla sistemik emilim olmadan yüksek konsantrasyonda kemoterapötik ajan abdominal kavitede 60-90 dakika süre ile $42-43$ °C'de perfüze edilir. Kullanılan kemoterapötik ajanlar hidrofilitik ve molekül ağırlıkları büyük olduğu için plazmaya çok yavaş geçer ve sistemik emilimleri çok azdır. Normal dokuyu çok az etkilerler ve daha çok uygulandıkları peritoneal kavitede etki gösterirler (2). Uygulanan ısı ise hem direkt anti-tümör etkisi ile hem de mitomisin C, doksorubisin, melfalan, dosetaksel gibi kemoterapötiklerin etkisini artırarak tedaviyi güçlendirir (3).

Cerrahi uygulamada omentektomi yapılabildiği gibi, gastrointestinal organlar, pankreas, dalak, safra kesesi, uterus, overler, karaciğer ve 2,5 mm'den büyük lenf nodları da çıkarılabilir. HİPEK öncesinde, esnasında ve erken postoperatif dönemde oluşan hemodinamik, hematolojik ve metabolik değişiklikler artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (4,5). Cerrahi sırasında normovoleminin idame ettirilmesi, cerrahi fazında hipotermi, HİPEK fazında ise hiperterminin kompanze edilmesi ve tüm işlem boyunca metabolik ve hemodinamik dengenin korunması anestezi yönetiminde önemlidir.

Bu çalışmada SRC ve HİPEK uygulanan hastalarda perioperatif dönemde kan/kan ürünü ve sıvı replasman ihtiyacının, hematolojik ve metabolik değişikliklerin, morbidite ve mortalite oranlarının ve etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alındıktan (karar no:11/10) sonra, SRC ve HİPEK uygulanmış 26 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Cerrahi onkoloji bilim dalı tarafından alınan hastalara belirlenmiş protokoller doğrultusunda SRC sonrası kapalı

yöntemle ortalama 60 dakika süre ile 42 °C'de HİPEK yapılmıştı. Bu hastaların anestezi yönetiminde intraoperatif dönemde rutin olarak elektrokardiyogram, puls oksimetre, invazif radial arter basıncı, santral venöz basınç, özofageal ısı, saatlik idrar çıkışı, arter kan gazı analizi takip edilmişti. Hastalara ait veriler hastanenin elektronik veri tabanından, perioperatif anestezi gözlem kağıtlarından ve yoğun bakım hasta takip formlarından elde edildi. Preoperatif dönemdeki değerlendirme formlarından yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) sınıflaması, peritoneal kanser indeksi (PKİ), primer kanser türü, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine ait veriler elde edildi. Hastaların intraoperatif dönemdeki ve postoperatif yoğun bakımdaki kayıtları incelenerek cerrahi ve HİPEK uygulamasına ait veriler, arter kan gazı analizi ve laboratuvar sonuçları, yapılan kan/kan ürünü ve sıvı replasmanı ve metabolik parametrelerdeki değişiklikler, komplikasyonlar, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli verilerin operasyon öncesi, esnası ve sonrasında farklılıkları Paired samples t testi, normal dağılıma uymayan sürekli verilerin farklılıkları Wilcoxon testi ile incelendi. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) ki-kare ve Fisher's exact test kullanıldı. Komplikasyon için risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi (multivariate logistik regresyon) ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 26 hastanın demografik verileri, primer kanser nedeni, PKİ, radyoterapi/kemoterapi tedavisi alıp almadığı, cerrahi süreleri, rezeke edilen organ sayısı, anastomoz yapılıp yapılmadığı, HİPEK sırasında kullanılan kemoterapötik ajanlar, intraoperatif verilen sıvı ve kan/kan ürünleri, saatlik idrar çıkışı, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri Tablo 1'de verilmiştir. Preoperatif ve postoperatif 2. saateki Hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), trombosit, albümin, glukoz ve elektrolit değişikliklerine ait değerler Tablo 2'de verilmiştir. Tüm bu veriler

preoperatif ve postoperatif olarak karşılaştırıldığında iki dönem arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Postoperatif dönemde hastaların Hb, Hct, trombosit ve albümin değerlerinde replasmanlara rağmen belirgin azalma görüldü ($p<0,05$). Tüm hastaların postoperatif dönemde laboratuvar analizlerinde Ca, K, Mg değerlerinde azalma görülürken, Cl, Na ve

Tablo 1: Demografik ve perioperatif süreçteki değişkenlere ait veriler

Cinsiyet (n, %)	
Kadın	19 (%73,1)
Erkek	7 (%26,9)
Yaş (yıl)	
	55,1±7,9 [55 (42-72)]
Vücut kitle indeksi (kg/cm ²)	
	26,8±4,3 [25,7 (20,6-41)]
ASA sınıflaması (n, %)	
I	5 (%19,2)
II	18 (%69,2)
III	3 (%11,5)
Primer kanser (n, %)	
Over kanseri	11 (%42,3)
Kolorektal kanser	4 (%15,3)
Peritoneal malign mezotelyoma	4 (%15,3)
Psödomiksoma peritonei	3 (%11,5)
Diğer malignensiler	4 (% 15,3)
Peritoneal kanser indeksi	
	8,1±4,6 [6,5 (3-18)]
Preoperatif kemoterapi (n, %)	
	22 (%84,6)
Preoperatif radyoterapi (n, %)	
	2 (%7,7)
Cerrahi süre (dk)	
	250,5±74,4 [262 (80-384)]
Önceki tümör cerrahisi sayısı (n)	
	1 (0-3)
Rezeke edilen organ sayısı (n)	
	1 (1-5)
Anastomoz (n, %)	
Var	8 (%30,8)
Yok	18 (%69,2)
Kemoterapötik ajanlar (n, %)	
Mitomisin C + Karboplatin	16 (%61,5)
Karboplatin + Paklitaksel	4 (%15,4)
Mitomisin C + Sisplatin	3 (%11,5)
Mitomisin C+ Doksorubisin	3 (%11,5)
ES (ünite) replasmanı	
	1 (1-4) (n=12)
TDP (ünite) replasmanı	
	2 (1-4) (n=18)
Albümin (%20 100 mL) replasmanı	
	1 (1-2) (n=6)
Kristalloid replasmanı (mL)	
	5753±1788 [5500 (2800-11000)]
İntraoperatif İdrar Çıkışı (mL/s)	
	138,8±89,2 [118,5 (40-330)]
Yoğun bakımda kalış süresi (saat)	
	34,5±15,4 [38 (14-74)]
Hastanede kalış süresi (gün)	
	11,2±9,5 [7 (3-42)]

ES: Eritrosit süspansiyonu, TDP: Taze donmuş plazma, ASA: Amerikan Anestezistler Derneği, n: Sayı

glukoz değerlerinde artış görüldü ($p<0,05$). Laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde preoperatif dönemde hastaların 14'ünde hipomagnezemi (%53,8), 4'ünde hipokalsemi (%15,3), 1'inde hipokalemi (%3,8) görüldü. Postoperatif dönemde ise 23 hastada hipomagnezemi (%88,4) 24'ünde hipokalsemi (%92,3), 11'inde hipokalemi (%42,3) olduğu belirlendi. Hastaların perioperatif hiperglisemi (serum glukozu >180 mg/dL) insidansı %46 olarak bulundu ve bu hastaların sadece üçünde (%25) diabetes mellitus (DM) vardı. Hastalarda postoperatif şiddetli hiperglisemi (serum glukozu >200 mg/dL) insidansı ise %34,6 idi. Hastalarda postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlar Clavien-Dindo sistemine göre sınıflandırılmış, sistemik komplikasyonlar ve mortalite oranları ile birlikte Tablo 3'te verilmiştir. Clavien-Dindo sistemine göre derece 3-5 komplikasyon oranı %30,7 bulundu. Hematolojik değişiklikler arasında en sık anemi (Hb <11 g/L) (n=22, %84,6) görülürken daha az sıklıkta trombositopeni (n=9, %34,6) görüldü. Nötropeni ve lökopeni ise görülmedi. 30 günlük mortalite oranı %7,6 (n=2) iken 1. yıl sonunda %57 (n=15), 2. yıl sonunda ise %80,7 (n=21) olarak bulundu. Yaş, PKİ, önceki tümör cerrahisi sayısı, rezeke edilen organ sayısı, anastomoz varlığı, cerrahi süre, replase edilen kristalloid ve kan-kan ürünü miktarı, postoperatif anemi, akut böbrek hasarı (ABH), postoperatif şiddetli hiperglisemi gibi değişkenlerin Clavien-Dindo sistemine göre derece 3-5 komplikasyon gelişimi için risk faktörü olup olmadığı değerlendirildiğinde PKİ ve ABH risk faktörü olarak bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 2: Preoperatif ve postoperatif erken dönemdeki metabolik ve elektrolit değişiklikleri

	Preoperatif	Postoperatif 2. saat	p
Hematokrit (%)	35,8±5,2 [34,9 (26,9-47,9)]	33,4±5,3 [32,4 (23,3-46,8)]	0,012
Hemoglobin (mg/dL)	11,6±1,6 [11,4 (9-15,4)]	10,8±1,6 [10,5 (7,6-15,2)]	0,008
Trombosit sayısı (mm ³)	305,3±109,8 [283,5 (146-538)]	192,2±104,1 [177,5 (45-511)]	0,000
Albümin (gr/dL)	3,3±0,6 [3,4 (1,9-4,3)]	2,5±0,5 [2,5 (1,6-3,9)]	0,000
Glukoz (mg/dL)	99,3±36,7 [88,5 (69-212)]	84,2±92,2 [164,5 (76-499)]	0,000
Na	139,8±2,2 [140 (136-144)]	141,7±3,8 [142 (133-149)]	0,02
Cl	102,7±3,1 [103 (97-110)]	107,4±3,2 [107,5 (102-115)]	0,000
K	4,1±0,4 [4,1 (3,1-5)]	3,5±0,6 [3,6 (2,4-4,4)]	0,000
Ca	9±0,6 [9,1 (8,1-10)]	7,3±0,7 [7,2 (6-8,6)]	0,000
Mg	1,79±0,3 [1,8 (1,2-2,4)]	1,4±0,3 [1,3 (0,9-2)]	0,000

Na: Sodyum, Cl: Klor, K: Potasyum, Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum

Tartışma

Peritoneal tutulumun eşlik ettiği malignensilerde SRC ve HİPEK tedavisi yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olmasına rağmen seçilmiş hastalarda sağkalımı olumlu etkilemektedir (6).

Tablo 3: Morbidite ve mortalite oranları

Derece 1-2 Komplikasyonlar (n, %)	
Bulanti	8 (%30,8)
Kusma	4 (%15,4)
Ateş	6 (%23)
Diüretik tedavi	9 (%34,6)
Kan transfüzyonu	9 (%34,6)
Total parenteral beslenme	5 (%19,2)
Derece 3-5 Komplikasyonlar (n, %)	
Yara yeri enfeksiyonu	1 (%3,8)
İntraabdominal abse	2 (%7,7)
Enterokutan fistül	1 (%3,8)
Plevral efüzyon	2 (%7,7)
Ölüm	2 (%7,7)
Hematolojik değişiklikler (n, %)	
Anemi	
Hafif	6 (%23)
Orta	15 (%57,7)
Şiddetli	1 (%3,8)
Trombositopeni	
Grade 1	7 (%26,9)
Grade 2	1 (%3,8)
Grade 3	1 (%3,8)
Akut böbrek hasarı-Evre 1	5 (%19,2)
n: Sayı	

Tablo 4: Komplikasyon gelişimi için risk faktörleri

Değişkenler	Rölatif risk	%95 Güven aralığı	p
Yaş	0,99	0,89-1,11	0,99
Peritoneal kanser indeksi	1,29	1,03-1,61	0,02
Önceki tümör cerrahisi sayısı	2,59	0,91-7,4	0,07
Rezeke edilen organ sayısı	1,37	0,74-2,55	0,31
Anastomoz	1,56	0,26-9,1	0,62
Cerrahi süre	0,99	0,98-1	0,39
Replase edilen kristalloid miktarı	0,99	0,99-1	0,08
Kan - kan ürünü replasmanı	0,95	0,56-1,63	0,87
Postoperatif anemi	2,4	0,37-15,27	0,35
Akut böbrek hasarı	17	1,47-196,42	0,02
Postoperatif şiddetli hiperglisemi	2,6	0,46-14,63	0,27
Hb: Hemogloblin p<0,05 anlamlı kabul edildi			

Hastaların kısa ve uzun dönem fayda beklentisinin yüksek olduğu SRC ve HİPEK prosedürü anestezi yönetimi açısından da çok önemli bir prosedürdür. SRC ve HİPEK prosedüründe olguların perioperatif yönetimi uzun cerrahi süre, majör cerrahi işlem, aşırı sıvı ve kan kaybı ve yüksek ısı HİPEK uygulaması nedeniyle karmaşık ve özellikli bir süreçtir. HİPEK sırasında 41-43 °C arasında uygulanan intraperitoneal kemoterapi vücut sıcaklığını 40 °C'ye kadar yükseltebilir ve metabolik hız önemli derecede artar. Ayrıca geniş yüzeyle periton ve çoklu organ rezeksiyonu sıvı, kan ve protein kaybına neden olur. Protein özellikle de albümin kaybı cerrahi ile başlar postoperatif süreçte de devam eder. Cerrahi teknikler ve anestezi yönetimi iyileştirilmesine rağmen bu prosedürlerde hemodinamik, hematolojik, metabolik ve solunumsal parametrelerde değişiklikler sıklıkla görülür (4). Tüm bu problemler nedeni ile çalışmamıza dahil edilen hastalara intraoperatif dönemde yakın monitörizasyon amacı ile invazif arter ve santral venöz basınç monitörizasyonu, tekrarlayan arter kan gazı analizleri yapılarak sıvı, kan ve kan ürünleri replasmanı uygulanmıştır. Bu hasta grubunda hem HİPEK sırasında gelişen hiperdinamik dolaşımın, hem de rezeksiyon sırasında ciddi sıvı ve kan kayıpları sonucunda ortaya çıkan instabil hemodinamik değişikliklerin izlenmesinde invazif ve noninvazif hemodinamik monitörlerin kullanılması anestezi yönetimini iyileştirebilir. Bu konuda yapılan sistematik derlemede HİPEK sırasında hemodinamik yönetimin çok fazla farklılıklar gösterdiğine, farklı sıvı yönetimi ve hemodinamik izleme stratejilerini karşılaştıran ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç olduğuna dikkat çekilmiştir (7). Cerrahi süre, yaklaşık 60-90 dakika sürebilen HİPEK uygulaması nedeniyle genellikle uzundur. Kardiyovasküler stabiliteyi sağlamak, idrar çıkışını idame ettirmek, elektrolit bozukluklarını önlemek, yüksek ısının sebep olduğu vazodilatasyona ve artmış intraabdominal basınca bağlı azalan perfüzyon basıncını artırmak için yüksek hacimlerde sıvı replasmanları uygulanmaktadır. Yeni teknoloji minimal invazif hemodinamik monitörizasyon yöntemleri sistemik vasküler rezistans ve kardiyak output'un yanı sıra sıvı resüstasyonuna yanıtın değerlendirilmesinde yol gösterici olan atım hacmi değişimi ve nabız basıncı değişimi gibi dinamik parametrelerin izlenmesine de olanak tanır. Diğer tüm hiperdinamik durumlarda olduğu gibi, HİPEK sırasında ileri düzey hemodinamik monitörizasyon ile uygulanan hedefe yönelik sıvı tedavisi, standart sıvı tedavisine göre önemli ölçüde daha az komplikasyon, hastanede kalış süresi ve mortalite ile ilişkilidir (7).

Postoperatif süreçte görülen hematolojik değişikliklere intraoperatif dönmedeki aşırı kan kaybı, sıvı şiftleri, protein kaybı ve artmış sıvı döngüsü önemli katkıda bulunabilir. SRC ve HİPEK uygulamalarında kullanılan kemoterapötik ajanların sistemik etkileri oldukça az olmakla birlikte kullanılan ajanın tipi, dozu ve prosedürün süresi ile ilişkili olarak hematolojik toksisite görülebilir. Bu faktörlerle ilgili olarak hematolojik değişikliklerin insidansı farklılıklar gösterse de genellikle anemi,

trombositopeni, lökopeni ve nötropeni görülür. Hafif düzeyde hematolojik değişikliklerin insidansı oldukça yüksek olmasına rağmen ciddi düzeyde hematolojik değişikliklerin insidansı daha düşüktür (8-10). Hematolojik toksisitenin değerlendirildiği bir çalışmada trombositopeni insidansı %75'e ulaşan yüksek oranda bildirilirken Derece 3-4 trombositopeni insidansı %2,1 oranında bulunmuştur (9). Farklı kombinasyonda veya tek ajanın kullanıldığı hastalarda Derece 3-4 nötropeni insidansı ise %0-14,5 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (8,10). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda postoperatif dönemde nötropeni görülmemesinde ve trombositopeni insidansının düşük bulunmasında, HİPEK uygulaması sırasında kullanılan kemoterapötik ajanların tek başına değil birlikte kullanımının ve prosedür süresinin ortalama 60 dakika olmasının etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Majör abdominal kanser cerrahisi büyük rezeksiyon ve preoperatif dönemde yapılan bağırsak temizliği nedeni ile önemli elektrolit değişikliklerine neden olabilir (11). Bu değişikliklerin ciddiyeti HİPEK uygulanan hastalarda kullanılan taşıyıcı solüsyonun içeriğine bağlı olarak da değişkenlik gösterebilir. Taşıyıcı solüsyon ve zorlu diürez ile ilişkili olarak en sık hipokalemi görülür (12). %5 dekstroz ile oksaliplatin uygulanan hastalarda hiperglisemi ile birlikte önemli hiponatremi görülebilir (13). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda preoperatif ve postoperatif dönemde en sık hipomagnezemi, daha az sıklıkla hipokalemi ve hipokalsemi gelişti. İntraoperatif dönemde arter kan gazı analizi ile kalsiyum ve potasyum değerlerinin tekrarlayan ölçümleri ve gerekli replasman tedavisinin yapılması bu sonuçta etkili olabilir. SRC ve HİPEK yapılan hastalarda intraoperatif dönemde replasman gerektiren hipomagnezemi oranı oldukça yüksektir (5). Abdominal cerrahi geçiren kanser hastalarında erken dönemde replasman tedavisi uygulandığında, postoperatif dönemde hipomagnezemi ile ilişkili komplikasyonlar görülmemiştir. Ancak özellikle kardiyak aritmilerin gelişmesi açısından riskli hastalarda magnezyum düzeyinin rutin olarak izlenmesi düşünülmelidir (11). Elektrolit bozukluklarına sekonder oluşabilecek komplikasyonlar dikkate alındığında, perioperatif dönemde magnezyum dahil tüm elektrolit düzeylerinin yakından izlenmesi ve bozuklukların düzeltilmesi gereklidir.

Cerrahi ve anesteziye karşı oluşan stres yanıtı, karaciğerde glikoz üretiminin artmasına ve periferik dokularda glikoz kullanımının azalmasına neden olarak perioperatif hiperglisemi gelişimine katkıda bulunur. Perioperatif hiperglisemi genel cerrahi hastalarında %20-40 oranında bildirilmektedir ve hastaların çoğunda DM tanısı vardır (14). Çalışmamızda perioperatif hiperglisemi daha yüksek oranda (%46) görüldü ve bu hastaların çoğunda DM tanısı yoktu. Majör cerrahi ile birlikte HİPEK uygulanması daha şiddetli bir hipermetabolik yanıtı neden olarak hiperglisemi gelişimine katkıda bulunabilir. Aynı zamanda bu hasta grubunda HİPEK sırasında taşıyıcı solüsyonun içeriğinde %5 dekstroz kullanılması da hiperglisemi

riskini ve şiddetini artırabilir (15). SRC ve HİPEK prosedürünün uygulandığı hastalara postoperatif bulantı ve kusma tedavisi için yüksek doz deksametazon verildiğinde hiperglisemi çok yüksek oranlarda görülmüştür. Daha düşük doz steroid alan hastalarda hiperglisemi insidansı hem daha düşük, hem de steroid almayan hastalara benzer bulunmuştur (16). Perioperatif hiperglisemi genel cerrahi hastalarında mortalite ve komplikasyon riskinin artışı ile ilişkilidir (17,18). Bununla birlikte SRC ve HİPEK prosedürü uygulanan hastalarda postoperatif hipergliseminin hasta sonuçları üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiştir (16). Ancak bu sonuçta hipergliseminin ameliyat sonrası ilk ölçülen serum glikozu >140 mg/dL olması olarak tanımlanması etkili olabilir. Çalışmamızda postoperatif şiddetli hiperglisemisi olan hastalarda da komplikasyon oranları ve hastanede kalış süresi artmamıştı. Cerrahi sonrası dönemde bu hasta grubunda kısa süreli şiddetli veya hafif hiperglisemi hasta sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. Cerrahi lokalizasyon, prosedürün invazif olması, anestezi tipi, intraoperatif sıvı tedavisi ve beslenme desteği gibi pek çok faktör hiperglisemi gelişimi ve şiddeti ile ilişkilidir (14). Bu nedenle SRC ve HİPEK gibi özellikli prosedürlerin uygulandığı hasta grubunda, şiddetli ve persistan hiperglisemi gelişimindeki risk faktörlerini ve hasta sonuçları üzerine etkisini değerlendirecek, daha büyük örneklem hacmi ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cerrahi prosedürler uygulanırken böbrek fonksiyonlarını sürdürmek ve hasarı önlemek perioperatif sonucu iyileştirmede önemlidir. ABH için bilinen risk faktörleri içinde hipovolemi, hipotansiyon, majör cerrahi, nefrotoksik ilaçlar, kan transfüzyonu ve sistemik enflamasyon yer almaktadır. SRC ve HİPEK prosedürü sonrasında ABH gelişiminde, hipertansiyon ve düşük intraoperatif diürez bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (19). Doğru sıvı ve transfüzyon yönetimi, vazopressör ve inotropik ilaçlarla etkin dolaşan kan hacminin devam ettirilmesi ile böbrek hasarının önlenmesi amaçlanır. Bununla birlikte majör cerrahi ile ilişkili risk faktörlerinin yanı sıra, HİPEK uygulaması hem hiperdinamik yanıtı neden olarak hem de intraabdominal basınç artışına katkıda bulunarak böbrek hasarına neden olabilir. Diüretikler, dopamin infüzyonu, mannitol ve/veya sodyum tiyosülfat kullanımı gibi böbrek koruyucu protokollerin uygulandığı hastalarda ABH insidansında azalma olmaması ve kan ve sıvı replasmanı ile ABH arasında korelasyon bulunmaması HİPEK sırasında kullanılan kemoterapötik ajanların nefrotoksik etkilerinin de ABH gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (7). HİPEK prosedürlerinde postoperatif ABH gelişimi %0 ile %30,5 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (20,21). Sisplatin ile SRC ve HİPEK uygulanan over kanserli hastalarda ABH insidansı daha yüksek (%48) bulunmuştur (19). Bu farklılıkta pek çok faktör rol oynasa da ABH'yi tanımlamada farklı kriterlerin kullanılması önemli bir role sahiptir. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda ABH insidansı %19,2 bulundu ve Böbrek Hastalıkları:

Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) kriterlerine göre ABH'yi tanımlayan çalışmaların sonuçları ile benzerdi (22-23). HİPEK uygulanan hastalar için ABH değerlendirilmesinde sıklıkla RIFLE (Risk, Hasar, Yetmezlik, Böbrek fonksiyon kaybı ve Son dönem böbrek hastalığı) veya AKIN (ABH ağı grubu) kriterleri kullanılmıştır. HİPEK işleminden iki hafta sonrasına kadar ABH'yi belirlemede RIFLE (%30,5) kriterlerinin kullanımının AKIN (%22) kriterlerine göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir (21). Yine aynı çalışmada HİPEK sonrası akut böbrek yetmezliğinin yaygın bir problem olmadığı ancak ABH'nin önemli bir komplikasyon olduğu görülmüştür. ABH insidansının değerlendirildiği bir diğer çalışmada da hastaların çoğunda postoperatif 1. günde ABH görülmüş ve 3. günde tam iyileştiği belirlenmiştir (22). Çalışmamızda da benzer şekilde KDIGO kriterlerine göre ABH gelişen hastalarda ilk 48 saat içinde Evre 1 ABH gelişmiş, kreatinin değerleri 72 saat içinde normal değerlere gerilemişti. Bununla birlikte postoperatif erken dönemde gelişen ABH, postoperatif dönemde derece 3-4 komplikasyon gelişimi ile ilişkili bulundu.

SRC ve HİPEK prosedürü sonrası morbidite ve mortalite ile ilişkili olan risk faktörleri arasında tümör yükü, uzun cerrahi süre, intraoperatif 2,5 litreden daha fazla kan kaybı, peritonektomi, ince barsak rezeksiyonu ve artan sayıda anastomoz varlığı tanımlanmıştır. Sık karşılaşılan komplikasyonlar arasında ileus, anastomoz kaçağı, postoperatif kanama, apse, yara yeri enfeksiyonu ve sütür açılması yer alır. Diğer yüksek riskli onkolojik cerrahi prosedürler ile karşılaştırıldığında 30 günlük mortalite oranı SRC ve HİPEK prosedüründe daha düşük (%1,1) bulunmuştur (24). Benzer şekilde SRC ve HİPEK yapılan gastrik kanser hastalarında mortalite insidansı %4,8'dir ve bu oran majör gastrointestinal cerrahi ile karşılaştırılabilir (25). Postoperatif dönemdeki yüksek komplikasyon oranları merkez deneyimi ile ilişkilidir ve deneyimin artırılması ile morbidite ve mortalite oranları azaltılabilir (24,25). Bu hasta grubunda hasta seçimi de oldukça önemlidir. İleri yaşta veya daha fazla hastalık yükü olan hastalarda risk daha yüksek olabileceği için başlangıçta multidisipliner bir ekip kapsamlı değerlendirme yapmalıdır (25). İntravenöz sıvı uygulamasında hedefe yönelik bir yaklaşım, erken postoperatif beslenme ve ambulasyon, multimodal ağrı yöntemleri ve preoperatif besin takviyesini içeren Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileşme (ERAS) protokolünün SRC ve HİPEK hastalarında uygulanması intravenöz sıvı replasmanında, postoperatif narkotik kullanımında, komplikasyon oranlarında ve hastanede kalış süresinde azalma ile ilişkilidir (26). Çalışmamızda intraabdominal sepsis nedeni ile mortalite görülen iki olgu ileri yaşta, ASA fiziksel skorlaması 3 ve önceden geçirilmiş çok sayıda tümör cerrahisi olan hastalardı. Preoperatif dönemde hastaların komorbiditelerinin belirlenmesi ve fiziksel durumunun değerlendirilmesi, hasta sonuçlarını iyileştirmek açısından intraoperatif yönetim kadar önemlidir ve dikkatle yapılmalıdır.

Sonuç

SRC ve HİPEK prosedürü uygulaması hem cerrahi hem de anestezi ekibi için pek çok zorluk içeren kompleks cerrahi yöntemlerden biridir. Özellikle intraoperatif ve postoperatif dönemde ortaya çıkan hemodinamik, hematolojik ve metabolik sorunlar, yakın takip ve ileri düzeyde monitörizasyon ile önlenabilir. Bu nedenle hasta seçimi ve hazırlığından başlayarak, perioperatif süreçte gelişebilecek morbidite ve mortaliteyi azaltmak için protokoller oluşturulmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar no:11/10).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.K.E., Z.A., N.A., Konsept: S.K.E., Ç.V., Ö.S.C., Dizayn: S.K.E., Ç.Y.G., Veri Toplama veya İşleme: S.K.E., Ç.V., Ç.Y.G., Analiz veya Yorumlama: S.K.E., Z.A., Literatür Arama: S.K.E., Ç.V., Yazan: S.K.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, et al. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol.* 1989;16(4 Suppl 6):83-97.
2. Jacquet P, Averbach A, Stephens AD, et al. Heated intraoperative intraperitoneal mitomycin C and early postoperative intraperitoneal 5-fluorouracil: pharmacokinetic studies. *Oncology.* 1998;55:130-138.
3. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. *Curr Drug Discov Technol.* 2009;6:72-81.
4. Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, et al. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia.* 2008;63:389-395.
5. Miao N, Pingpank JF, Alexander HR, et al. Cytoreductive surgery and continuous hyperthermic peritoneal perfusion in patients with mesothelioma and peritoneal carcinomatosis: hemodynamic, metabolic, and anesthetic considerations. *Ann Surg Oncol.* 2008;16:334-344.
6. Mizumoto A, Canbay E, Hirano M, et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a single institution in Japan. *Gastroenterol Res Pract.* 2012. doi: 10.1155/2012/836425
7. Bezu L, Raineau M, Delomenie M, et al. Haemodynamic management during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A systematic review. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39:531-542.
8. Hakeam HA, Arab A, Azzam A, et al. Incidence of leukopenia and thrombocytopenia with cisplatin plus mitomycin-c versus melphalan

- in patients undergoing cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81:697-704.
9. Wong EYT, Tan GHC, Kumar M, et al. Hematological toxicities associated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16:e38-e46.
 10. Votanopoulos K, Ithemelandu C, Shen P, et al. A comparison of hematologic toxicity profiles after heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and mitomycin C. *J Surg Res*. 2013;179:e133-e139.
 11. Schwarz RE, Nevarez KZ. Hypomagnesemia after major abdominal operations in cancer patients: clinical implications. *Arch Med Res*. 2005;36:36-41.
 12. Escobar B, Medina-Piedrahita P, Gómez-Henao P, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Main concepts for anaesthetists. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2018;46:134-142.
 13. Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, et al. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2007;15:535-541.
 14. Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative hyperglycemia management: an update. *Anesthesiology*. 2017;126:547-560.
 15. De Somer F, Ceelen W, Delanghe J, et al. Severe hyponatremia, hyperglycemia, and hyperlactatemia are associated with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with oxaliplatin. *Perit Dial Int*. 2008;28:61-66.
 16. DiSano JA, Wischhusen J, Schaefer EW, et al. Postoperative hyperglycemia in patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: A cohort study. *Int J Surg*. 2019;64:5-9.
 17. Frisch A, Chandra P, Smiley D, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care*. 2010;33:1783-1788.
 18. Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, et al. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. *Ann Surg*. 2015;261:97-103.
 19. Angeles MA, Quenet F, Vieille P, et al. Predictive risk factors of acute kidney injury after cytoreductive surgery and cisplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian peritoneal carcinomatosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29:382-391.
 20. Chua TC, Yan TD, Saxena A, et al. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2009;249:900-907.
 21. Arjona-Sánchez A, Cadenas-Febres A, Cabrera-Bermon J, et al. "Assessment of RIFLE and AKIN criteria to define acute renal dysfunction for HIPEC procedures for ovarian and non ovarian peritoneal malignances". *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:869-876.
 22. Naffouje SA, Tulla KA, Chorley R, et al. Acute kidney injury increases the rate of major morbidities in cytoreductive surgery and HIPEC. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018;35:163-168.
 23. Cata JP, Zavala AM, Van Meter A, et al. Identification of risk factors associated with postoperative acute kidney injury after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a retrospective study. *Int J Hyperthermia*. 2017;34:538-544.
 24. Foster JM, Sleightholm R, Patel A, et al. Morbidity and mortality rates following cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy compared with other high-risk surgical oncology procedures. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e186847.
 25. Wu Z, Li Z, Ji J. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016;1:63.
 26. Webb C, Day R, Velazco CS, et al. Implementation of an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program is associated with improved outcomes in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:303-312.

Prostat Karsinomlarında E-kadherin ve Beta-katenin Ekspresyonunun Gleason Skoru ve Diğer Prognostik Faktörler ile Karşılaştırılması

Comparison of E-cadherin and Beta-catenin Expression with Gleason Score and Other Prognostic Factors in Prostate Carcinomas

© Tolga Bağlan¹, © Özlem Erdem²

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

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Hücre adezyon kompleksi E-kadherin ve beta-kateninin, epitelyal hücrelerin doku bütünlüğü, organizasyonu, epitelyal fenotipin korunması, transkripsiyon ve proliferasyonda önemli rolleri vardır. Bazı epitelyal malignitelere bu moleküllerde değişiklikler bildirilmiştir. Bu çalışmada prostat karsinomlarında E-kadherin ve beta-kateninin immünohistokimyasal ekspresyon durumunun Gleason skoru ve diğer prognostik faktörler ile ilişkisi değerlendirilerek prostat karsinomu patogenezi bu moleküllerin yeri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2003-2008 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen ve prostat adenokarsinomu tanısı alan 156 radikal prostatektomi olgusu dahil edildi. Olguların prognostik faktörleri retrospektif olarak incelenerek kaydedildi. Gleason skoruna göre olgular gruplara ayrıldı. E-kadherin ve beta-katenin antikoları ile tümör hücreleri immünohistokimyasal ekspresyon yüzdeleri ve şiddetine göre semikantitatif olarak değerlendirildi. E-kadherin ve Beta-katenin ekspresyon düzeyleri ile Gleason skoru ve diğer prognostik faktörler arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırıldı.

Bulgular: E-kadherin ile 156 olgunun 47'sinde (%30) ekspresyon kaybı izlendi. E-kadherin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru ve seminal vezikül invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Beta-katenin ile 156 olgunun 79'unda (%50) ekspresyon kaybı saptandı. Beta-katenin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru, seminal vezikül invazyonu ve prostat dışı yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda E-kadherin ve beta-katenin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru, seminal vezikül invazyonu ve prostat dışı yayılım arasında anlamlı ilişki saptandı. Bulgular prostat karsinomu patogenezi bu moleküllerinin rolünü destekledi. Ancak çalışmada metastatik tümörlerin olmaması, klinik evre ve klinik takip ile ilişkilerinin değerlendirilmemesi nedeni ile agresif seyirli tümörlerde bu moleküllerin rolü hakkında bir yorum yapılamadı.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Prostat, E-kadherin, Beta-katenin, Gleason Skoru

Abstract

Objectives: Cell adhesion complex E-cadherin and beta-catenin have important roles in tissue integrity, organization, protection of epithelial phenotype, transcription and proliferation of epithelial cells. Changes in these molecules have been reported in some epithelial malignancies. In this study, with the evaluation of the role of E-cadherin and beta-catenin immunohistochemical expression status in prostate carcinomas with Gleason score and other prognostic factors and the role of these molecules in the pathogenesis of prostate carcinoma were investigated.

Materials and Methods: One hundred fifty-six radical prostatectomy cases diagnosed as prostate adenocarcinoma between 2003 and 2008 years at the Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, were included in the study. The prognostic factors of the cases were retrospectively reviewed and recorded. The cases were divided into groups according to the Gleason score. E-cadherin and beta-catenin antibodies

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Tolga Bağlan,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 310 80 78 E-posta: tbağlan06@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-0520-5411
Geliş/Received: 25.11.2019 Kabul/Accepted: 05.06.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



and tumor cells were evaluated semi-quantitatively according to the percentages and severity of immunohistochemical expression. The relationship between E-cadherin and beta-catenin expression levels and Gleason score and other prognostic factors were statistically investigated.

Results: With E-cadherin, 47 (30%) of 156 cases showed loss of expression. There was a statistically significant difference between loss of e-cadherin expression and high Gleason score and seminal vesicle invasion. Expression loss was detected in 79 (50%) of 156 cases with beta-catenin. A statistically significant relationship was found between loss of beta-catenin expression and high Gleason score, seminal vesicle invasion and extra-prostate spread.

Conclusion: In our study, a statistically significant difference was found between E-cadherin and beta-catenin expression loss and high Gleason score, seminal vesicle invasion and extra-prostate spread. The findings supported the role of these molecules in the pathogenesis of prostate carcinoma. However, due to the absence of metastatic tumors and their relationship with clinical stage and clinical follow-up, no comment could be interpreted for the role of these molecules in aggressive tumors.

Key Words: Prostate Cancer, Prostate, E-cadherin, Beta-catenin, Gleason Score

Giriş

Prostat karsinomu, erkeklerde maligniteye bağlı en sık beşinci ölüm nedenidir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2019 yılında yaklaşık 175.000 erkeğin prostat karsinomuna yakalanacağı ve bunların ise yaklaşık 37.000'inin bu tümör nedeni ile hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir (2). Klinik ve moleküler heterojenite gösteren prostat karsinomlarında, agresif klinik seyir gösteren olguların belirlenmesi ve uygun tedavi yöntemlerinin seçimi için biyolojik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Kalsiyum bağımlı transmembran glikoproteini olan E-kadherinin, kateninler ve aktin ile oluşturduğu kompleks, normal epitelyal dokuların bütünlüğünün, organizasyonunun ve fenotipinin korunmasını sağlar. Tümör hücrelerinin invazyon, metastaz geliştirme yeteneğinde bu komplekste meydana gelen değişimler son derece önemlidir ve bazı epitelyal malignitelere gösterilmiştir (3-6). Katenin ailesinin üyesi olan beta-katenin ise klasik Wnt sinyal yolağının önemi bir faktörü olup embriyogenezis, doku homeostazis ve proliferasyonda rol alır (7). Wnt/beta-katenin sinyal yolağının anormal aktivasyonu kolorektal karsinomlar, meme karsinomları ve prostat karsinomları gibi epitelyal malignitelere belirtilmiştir (8). E-kadherin ekspresyon kaybının beta-kateninin hücre içi lokalizasyonunu değiştirdiği, sitoplazmik ve nükleer beta-katenin seviyelerinde artışa neden olarak transkripsiyon ve proliferasyonu arttırdığı düşünülmektedir.

Lokalize prostat karsinomlarında, risk sınıflamasında prostat spesifik antijen değeri, klinik evre ve Gleason skoru kullanılmakta, Gleason skoru 8-10 olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (1). Biz bu çalışmamızda, prostat karsinomu patogeneğinde rolü olduğu düşünülen E-kadherin ve beta-kateninin immünohistokimyasal ekspresyonlarının Gleason skoru ve diğer prognostik faktörler ile ilişkisini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için etik kurul onayı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 27.11.2006 tarih ve 363 sayı

numarası ile alınmıştır. Çalışmaya 2003-2008 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen ve prostat adenokarsinomu tanısı alan 156 radikal prostatektomi materyali dahil edildi. Hastaların yaşı, kapsül invazyonu, prostat dışı yayılım, perinöral invazyon, seminal vezikül invazyonu ve tümör hacmine ait bilgiler patoloji raporları retrospektif olarak incelenerek kaydedildi. Olgulara ait tüm preparatlar gözden geçirilerek Gleason skorları yeniden değerlendirildi ve immünohistokimyasal çalışma için doku mikroarray yöntemi ile tüm olguların primer patternlerinden en az iki örnek alınarak 12 adet paraffin blok oluşturuldu. İmmünohistokimyasal olarak E-kadherin (Mouse Monoclonal Antibody Clone: SPM471, Lab Vision) ve beta-katenin (Rabbit Monoclonal Antibody Clone: E247, Lab Vision) antikorları streptavidin-biotin immünperoksidaz yöntemi kullanılarak uygulandı. İstatistiksel değerlendirme öncesinde, semikantitatif olarak tümör hücrelerinin E-kadherin ve beta-katenin ile membranöz immünohistokimyasal boyanma yüzdesi, %0-79 olanlar ekspresyon kaybı gösteren, %80-100 olanlar ise ekspresyon kaybı göstermeyen olarak değerlendirildi. Boyanma şiddetine göre ise negatif (0) ve zayıf membranöz (+1) boyananlar ekspresyon kaybı gösteren, orta şiddette (+2) ve kuvvetli (+3) membranöz boyananlar ise ekspresyon kaybı göstermeyen olarak değerlendirildi. Hastalar Gleason skoruna göre (2-4, 5-6, 7, 8-10) dört gruba ayrıldı. İmmünohistokimyasal çalışma sonuçları, Gleason skoru, kapsül invazyonu, prostat dışı yayılım, seminal vezikül invazyonu, perinöral invazyon ve tümör volümüne göre istatistiksel karşılaştırmalar yapıldı. Ayrıca Gleason skoru 7'nin altında, 7 ve 8-10 olan üç grupta E-kadherin ve beta-katenin'in boyanma yüzdesi ve boyanma şiddetleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel verilerin analizi SPSS 11.5 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) şeklinde, nominal değişkenlerse olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi, Pearson'un ki-kare veya Fisher'in tam sonuçlu olasılık testi kullanıldı. P<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmada 156 hasta değerlendirildi. Hastanın ortalama yaşı $62,3 \pm 7,2$ olup yaş aralığı 46-77 yıldı. Kapsül invazyonu 89 (%57,1), prostat dışı yayılım 51 (%32,7), seminal vezikül invazyonu 22 (%14,1) ve perinöral invazyon 104 (%66,7) hastada saptandı. Tümör hacmi bilgisine ulaşılan 79 olgunun ortalama tümör hacmi 5,15 mL, median değeri 2,6 mL idi. Hastaların 36'sının Gleason skoru 2-4, 74'ünün 5-6, 28'inin 7 ve 18'inin 8-10'du (Tablo 1).

Kapsül invazyonu, prostat dışı yayılım, seminal vezikül invazyonu ve perinöral invazyon gösteren olgular ile göstermeyen olgular arasında Gleason skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 2). Gleason skoru medyan değeri seminal vezikül invazyonu gösteren olgularda 8, invazyon olmayan olgularda 5'di. Prostat dışı tümör yayılımı olan olguların Gleason skoru median değeri 7, negatif olguların

medyan değeri 5, kapsül invazyonu ve perinöral invazyonu pozitif olguların Gleason skor median değeri 6, negatif olguların Gleason skor medyan değeri ise 5'di.

Gleason skor 2-6 olan 47 olgunun ortalama tümör hacmi 3,3 mL, skor 7 olan 23 olgunun ortalama tümör hacmi 7,0 mL ve skor 8-10 olan dokuz olgunun ortalama tümör hacmi ise 9,6 mL'di. Tümör hacmi ve Gleason skoru ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,001$). Gleason skoru yüksek olan olgularda tümör hacmi de yüksek olarak bulundu.

E-kadherin ile boyanma yüzdesine göre 156 hastadan 47'sinde ekspresyon kaybı izlendi (Şekil 1). Gleason skoru 8-10

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen 156 hastanın bulgularının dağılımı

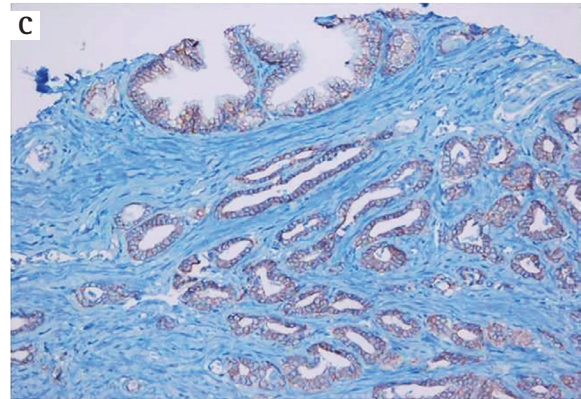
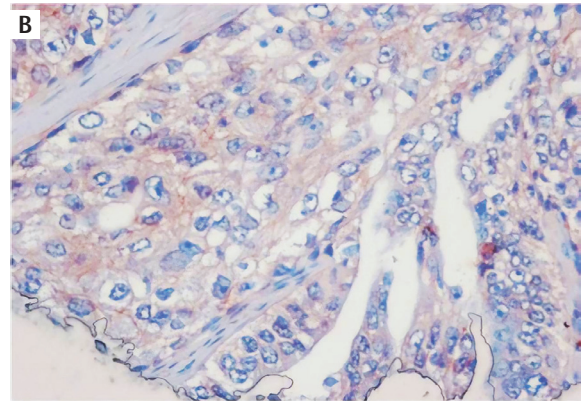
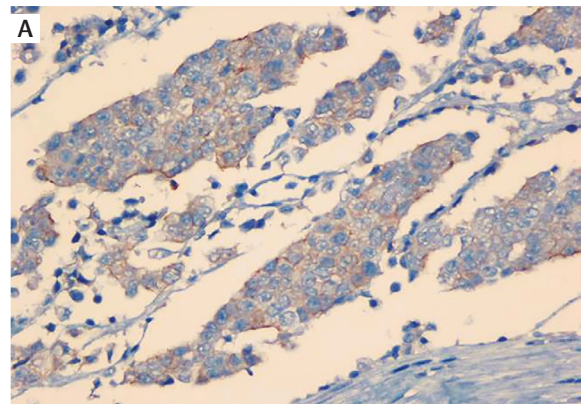
Gleason skoru	n
2-4	36 (%23,1)
5-6	74 (%47,4)
7	28 (%18)
8-10	18 (%11,5)
Kapsül invazyonu	Pozitif 89 (%57) Negatif 67 (%43)
Seminal vezikül invazyonu	Pozitif 22 (%14,1) Negatif 134 (%85,9)
Prostat dışı yayılım	Pozitif 51 (%32,6) Negatif 105 (%67,4)
Perinöral invazyon	Pozitif 104 (%66,7) Negatif 52 (%33,3)

n: Sayı

Tablo 2: Prognostik faktörler ve Gleason skoru medyan değeri arasındaki ilişki

Prognostik faktörler	Gleason skoru medyan değeri	p*
Kİ	Negatif 5 Pozitif 6	<0,001
PDY	Negatif 5 Pozitif 7	
SVİ	Negatif 5 Pozitif 8	<0,001
PNI	Negatif 5 Pozitif 6	

Kİ: Kapsül invazyonu, PDY: Prostat dışı yayılım, SVİ: Seminal vezikül invazyonu, PNI: Perinöral invazyon, *Mann Whitney U testi



Şekil 1: A-B) Gleason derece 4-5 tümör alanında E-kadherin ekspresyon kaybı. C) Gleason derece 3 tümör alanında korunmuş E-kadherin ekspresyonu (Streptavidin-biyotin peroksidaz)

olan 18 hastanın 12'sinde (%67), skoru 7 olan 28 hastanın sekizinde (%29), skor 5-6 olan 74 hastanın 19'unda (%26) ve skor 2-4 olan 36 hastanın sekizinde (%22) E-kadherin ekspresyon kaybı saptandı. Seminal vezikül invazyonu gösteren 22 hastanın 13'ünde (%59), kapsül invazyonu gösteren 89 hastanın 24'ünde (%27), prostat dışı yayılım gösteren 51 hastanın 16'sında (%31) ve perinöral invazyon gösteren 104 hastanın 33'ünde (%32) E-kadherin ekspresyon kaybı izlendi. İstatistiksel olarak E-kadherin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru (skor 8-10) ve seminal vezikül invazyonu arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$) (Tablo 3).

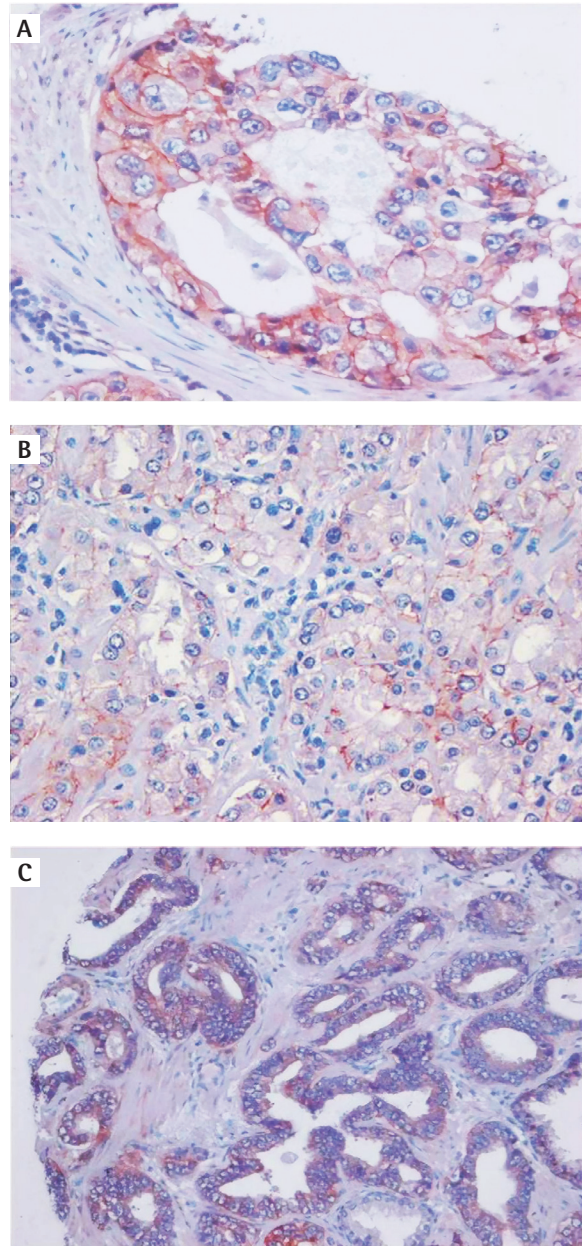
Beta-katenin ile boyanma yüzdesine göre 156 hastadan 79'unda ekspresyon kaybı izlendi (Şekil 2). Gleason skoru 8-10 olan 18 hastanın 13'ünde (%72), skoru 7 olan 28 hastanın 16'sında (%57), skor 5-6 olan 74 hastanın 42'sinde (%57) ve skor 2-4 olan 36 hastanın sekizinde (%22) beta-katenin ekspresyon kaybı saptandı. Seminal vezikül invazyonu gösteren 22 hastanın 15'inde (%68), kapsül invazyonu gösteren 89 hastanın 15'inde (%68), prostat dışı yayılım gösteren 51 hastanın 31'inde (%61) ve perinöral invazyon gösteren 104 hastanın 38'inde (%37) beta-katenin ekspresyon kaybı izlendi. Beta-katenin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru (skor 8-10), seminal vezikül invazyonu ve prostat dışı yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Tablo 4).

Tablo 3: E-kadherin boyanma yüzdesi ile prognostik faktörlerin ilişkisi

Gleason skor	Hasta sayısı	E-kadherin boyanma yüzdesi	E-kadherin boyanma yüzdesi	p değeri
		%0-79	%80-100	
2-4	36	8 (%22)	28 (%78)	<0.001b
5-6	74	19 (%26)	55 (%74)	
7	28	8 (%29)	20 (%71)	
8-10	18	12 (%67)	6 (%33)	
Kapsül invazyonu				
Pozitif	89	24 (%27)	65 (%73)	-
Negatif	67	23 (%34)	44 (%66)	-
Seminal vezikül invazyonu				
Pozitif	22	13 (%59)	9 (%41)	<0.001b
Negatif	134	34 (%25)	100 (%75)	
Prostat dışı yayılım				
Pozitif	51	16 (%31)	35 (%69)	-
Negatif	105	31 (%30)	74 (%70)	-
Perinöral invazyon				
Pozitif	104	33 (%32)	71 (%68)	-
Negatif	52	14 (%27)	38 (%73)	-

^bPearson ki-kare testi

E-kadherin boyanma şiddeti 0/+1 olan grup ile +2/+3 olan grup karşılaştırıldığında ekspresyon kaybı olarak değerlendirilen 0/+1 grubun ortalama Gleason skoru 7 (4-10) iken, +2/+3 olan grubun ortalama Gleason skoru ise 5 (3-9) idi. İstatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,030$). Beta-katenin şiddeti 0/+1 olan grup ile +2/+3 olan grup karşılaştırıldığında ise ekspresyon kaybı olarak değerlendirilen 0/+1 grubun ortalama Gleason skoru 6 (3-10) iken +2/+3 olan grubun ortalama Gleason skoru ise 5 (3-9) idi. İstatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,105$) (Tablo 5).



Şekil 2: A) Gleason derece 4 tümör alanında Beta-katenin ekspresyon kaybı. B) Gleason derece 4 tümör alanında Beta-katenin ekspresyon kaybı. C) Gleason derece 3 alanında korunmuş Beta-katenin ekspresyonu (streptavidin-biyotin peroksidaz)

Ayrıca toplam 156 olgu Gleason skoru 7'nin altında, 7 ve 8-10 olacak şekilde üç gruba ayrılıp beta-katenin ve E-kadherin boyanma yüzdesine ve ekspresyon kaybına göre

Tablo 4: Beta-katenin boyanma yüzdesi ile prognostik faktörlerin ilişkisi

	Hasta sayısı	Beta-katenin boyanma yüzdesi	Beta-katenin boyanma yüzdesi	p değeri
		%0-79	%80-100	
Gleason skoru				
2-4	36	8 (%22)	28 (%78)	<0,001b
5-6	74	42 (%57)	32 (%43)	
7	28	16 (%57)	12 (%43)	
8-10	18	13 (%72)	5 (%28)	
Kapsül invazyonu				
Pozitif	89	44 (%49)	45 (%51)	-
Negatif	67	35 (%52)	32 (%48)	-
Seminal vezikül invazyonu				
Pozitif	22	15 (%68)	7 (%32)	<0,001b
Negatif	134	64 (%48)	70 (%52)	
Prostat dışı yayılım				
Pozitif	51	31 (%61)	20 (%39)	<0,001b
Negatif	105	48 (%46)	57 (%54)	
Perinöral invazyon				
Pozitif	104	38 (%37)	66 (%63)	-
Negatif	52	41 (%79)	11 (%21)	-

^bPearson ki-kare testi

Tablo 5: E-kadherin ve beta-katenin boyanma şiddetlerinin Gleason skoru ile ilişkisi

	Gleason skoru (minimum-maksimum)	p değeri
Beta-katenin boyanma şiddeti		
Skor 0-1	6 (3-10)	0,105b
Skor 2-3	5 (3-9)	
E-kadherin şiddeti		
Skor 0-1	7 (4-10)	0,030b
Skor 2-3	5 (3-9)	

^bPearson ki-kare testi

Tablo 6: E-kadherin, beta-katenin ortalama boyanma yüzdeleri ve ekspresyon kaybının Gleason skoru <7, 7 ve 8-10 ile ilişkisi

	Gleason skor <7 (n=110)	Gleason skor =7 (n=28)	Gleason skor 8-10 (n=18)	p değeri
Beta-katenin ortalama boyanma yüzdesi	81,3±26,6	64,0±25,7	49,0±34,5 ^{c,d}	<0,001 ^a
Beta-katenin ekspresyon kaybı	50 (%45,1)	16 (%57,1)	13 (%76,5) ^{c,d}	<0,001 ^b
E-kadherin ortalama boyanma yüzdesi	83,7±15,7	77,9±21,4	46,8±38,3 ^{c,d}	<0,001 ^a
E-kadherin ekspresyon kaybı	27 (%24,3)	8 (%28,6)	12 (%70,6) ^{c,d}	<0,001 ^b

^aKruskal-Wallis testi, ^bPearson ki-kare testi, ^cGleason skoru <7 grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), ^dGleason skoru =7 grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

n: Sayı

değerlendirildiğinde, E-kadherin ile Gleason skoru 8-10 olan grup ile hem 7'nin altı, hem de 7 olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). Beta-katenin boyanma yüzdesi ve ekspresyon kaybına bakıldığında ise Gleason skor 8-10 olan grup ile Gleason skor 7 ve 7'nin altı olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). Gleason skor 7'nin altı olan grup ile skor 7 olan grup arasında E-kadherin ve beta-katenin boyanma yüzdesi ve ekspresyon kaybı açısından anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 6).

Tartışma

Hücre adezyon molekülü E-kadherin, kateninler ve hücre iskelet proteinleri ile birlikte oluşturdukları kompleks, epitelyal fenotipin idamesinde önemlidir. Prostat kansinomlarında E-Kadherin ekspresyon kaybının Gleason skoru, evre ve hayatta kalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9).

Lokalize prostat kansinomlarında E-kadherin ve beta-kateninin immünohistokimyasal ekspresyonu ile ilgili olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir. Wang ve ark. (10) reverz-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ve immünohistokimyayı birlikte kullandıkları çalışmalarında kansinomlarda, normal prostat dokusuna göre beta-katenin ve E-kadherinin hem mRNA hem de protein düzeyinde ekspresyon kaybı gösterdiği bildirilmiştir. Kallakury ve ark. (9) 112, Jaggi ve ark. (11) 16 primer prostat kansinomunda yaptıkları çalışmada E-kadherin ve beta-katenin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Figiel ve ark. (12) klinik olarak prostatta lokalize 242 hasta ile yaptıkları çalışmada E-kadherin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Benzer sonuçlar metastatik prostat kansinomlarında da görülmektedir. Cheng ve ark. (13) yaptıkları çalışmada hem primer hemde metastatik odaklardaki prostat kansinomlarında E-kadherin ekspresyonunun azaldığı ve ekspresyon kaybının Gleason derecesi ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Junior ve ark. (14) ise kemik metastazlarında yaptıkları çalışmada E-kadherin ile %86, beta-katenin ile %82 oranında ekspresyon kaybı saptamışlardır.

Rubin ve ark. (15) 128 lokalize prostat kansinomlarında doku mikroarray yöntemi ile yaptıkları çalışmada E-kadherin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru, cerrahi sınır pozitifliği ve geniş tümör hacmi arasında ilişki bulmuşlardır. Ancak ekspresyon kaybı ile prostat dışı yayılım ve seminal vezikül invazyonu arasında ilişki saptamamışlardır. Bu çalışmada hormonal tedaviye dirençli metastatik olguların %90'ında E-kadherin ekspresyon kaybı saptanmamıştır. Bu durumu prostatta sınırlı tümör hücrelerinin geçici E-kadherin ekspresyon kaybı gösterdiği ve metastatik alandaki yeniden E-kadherin ekspresyonu şeklinde açıklamışlardır.

Bizim çalışmamızda da 47 hastada E-kadherin ekspresyon kaybı izlendi ve ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru, seminal vezikül invazyonu arasında anlamlı ilişki bulundu. Çalışmamızda sadece prostatta sınırlı tümöral dokular çalışıldığı için metastatik tümör hücrelerinde E-kadherin ekspresyon durumu değerlendirilemedi ve bu durum çalışmamızın zayıf yönü olarak görüldü.

Kuczyk ve ark. (16) 67 radikal prostatektomi materyalinde yaptıkları çalışmada ise E-kadherin ekspresyon kaybı için kesim değerini %40 olarak belirlemişler ve E-kadherin ekspresyon kaybı oranlarını %19 olarak bulmuşlardır. Ekspresyon kaybı ile Gleason skor, evre ve metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki saptamamışlar. Literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi E-kadherin ekspresyon kaybı ile yüksek Gleason skoru arasında anlamlı ilişkinin olduğu çalışmalarda E-kadherin ekspresyon kaybı için kesim değeri genellikle %70-80 olarak alınmıştır. Kuczyk ve ark.'nın (16) bu çalışmasında çıkan sonuçlarda ekspresyon kaybını değerlendirmek için belirlenen kesim değerinin düşük olması önemli etken olarak görülmektedir.

Prostat kansinomlarında Beta-katenin ekspresyonu için oldukça farklı sonuçlar görülmektedir. beta-kateninin membranöz ekspresyon kaybı yanı sıra sitoplazmik ve nükleer ekspresyon gösterdiği ve ekspresyon kaybının ileri evre, yüksek Gleason skoru ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (17). Buna karşılık Assikis ve ark. (18) beta-katenin ekspresyon kaybı bildirmemişlerdir. Horvath ve ark. (19) ileri evre tümörlerde nükleer beta-katenin ekspresyonunun azaldığını, Aaltomaa ve ark. (20) ise evre III ve IV tümörlerde beta-katenin nükleer ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise beta-katenin ile 79 hastada ekspresyon kaybı saptadık. Ancak beta-katenin ile nükleer ekspresyon görülmedi. Beta-katenin ekspresyonu ile ilgili olarak farklı sonuçların elde edilmesinin temel nedeninin tespit süresi, antijen retrieval yöntemi, antikör klonları, antikör konsantrasyonu gibi immünohistokimya çalışma sonuçlarına etki edebilecek faktörlerdeki farklılıklar olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç

Son yıllarda moleküler tekniklerdeki ilerlemeler, prostat kansinomlarının moleküler temelleri hakkındaki bilgilerimizi hızla arttırmaktadır. Elde edilen sonuçlar belirgin bir genetik heterojeniteyi göstermektedir (1). İmmünohistokimyasal yöntemi kullandığımız bu çalışmamızda, prostat kansinomu patogenezinde rolü olabilecek hücre adezyon molekülü E-kadherin ve hem adezyon kompleksinde yer alan hem de Wnt yolağı ile transkripsiyonu düzenleyen beta-katenin moleküllerinin yüksek Gleason skoruna sahip tümörlerde ekspresyon kaybına uğradığını gösterdik. Ancak klinik evre ve hastalık progresyonu ile ilişkilerini değerlendirmemiş olmamız bu çalışmamızın en temel sınırlayıcı alanını oluşturmaktadır. Mevcut bulgularımız agresif klinik seyir gösteren olguların belirlenmesinde sağlıklı bir fikir vermemekle birlikte bu proteinlerin prostat kansinogenezinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 27.11.2006 tarih ve 363 sayı numarası ile alınmıştır.

Hasta Onayı: Bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2007-15 proje numarası ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE eds. WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016. p. 138-154.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69:7-34.
3. Onder TT, Gupta PB, Mani SA, et al. Loss of E-cadherin promotes metastasis via multiple downstream transcriptional pathways. Cancer Res. 2008;68:3645-3654.
4. Girolodi LA, Shimazui T, Schalken JA, et al. Classical cadherins in urological cancers. Morphologie. 2000;84:31-38.
5. Su Y, Simmen RC. Soy isoflavone genistein upregulates epithelial adhesion molecule E-cadherin expression and attenuates beta-catenin signaling in mammary epithelial cells. Carcinogenesis. 2009;30:331-339.
6. Chen HN, Yuan K, Xie N, et al. PDLIM1 Stabilizes the E-Cadherin/beta-Catenin Complex to Prevent Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastatic Potential of Colorectal Cancer Cells. Cancer Res. 2015;76:1122-1134.

7. Kypta RM, Waxman J. Wnt/beta-catenin signalling in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2012;9:418–428.
8. Krishnamurthy N, Kurzrock R. Targeting the Wnt/beta-catenin Pathway in Cancer: Update on Effectors and Inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2018 ;62:50–60.
9. Kallakury BVS, Oliver J, Shhehan CE, et al. Co-downregulation of cell adhesion proteins alfa and beta catenins, p120CTN, E-cadherin, and CD44 in prostatic adenocarcinomas. *Hum Pathol.* 2001;32:849–855.
10. Wang J, Krill D, Torbenson M, et al. Expression of cadherins and catenins in paired tumor and non-neoplastic primary prostate cultures and corresponding prostatectomy specimens. *Urol Res.* 2000;28:308–315.
11. Jaggi M, Johansson SL, Baker JJ, et al. Aberrant expression of Ecadherin and beta catenin in human prostate cancer. *Urol Oncol Semin Origin Invest.* 2005;23:402–406.
12. Figiel S, Vasseur C, Bruyere F. Clinical significance of epithelial-mesenchymal transition markers in prostate cancer. *Hum Pathol.* 2017;61:26–32.
13. Cheng L, Nagabhushan M, Pretlow TP, et al. Expression of Ecadherin in primary and metastatic prostate cancer. *Am J Pathol.* 1996;148:1375–1380.
14. Junior JP, Srougi M, Priscila M. A, et al. E-cadherin and B-catenin Loss of Expression Related to Bone Metastasis in Prostate Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010;18:179–184.
15. Rubin MA, Mucci NR, Figurski J. E-cadherin expression in prostate cancer: a broad survey using high-density tissue microarray technology. *Hum Pathol.* 2001;32:690–697.
16. Kuczyk M, Serth J, Machtens S, et al. Expression of E-cadherin in primary prostate cancer. Correlation with clinical features. *Br J Urol.* 1998;81:406–412.
17. Jaggi M, Johansson SL, Baker JJ, et al. Aberrant expression of Ecadherin and beta catenin in human prostate cancer. *Urol Oncol Semin Origin Invest.* 2005;23:402–406.
18. Assikis VJ, Do KA, Wen S, et al. Clinical and biomarker correlates of androgen-independent, locally aggressive prostate cancer with limited metastatic potential. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6770–6778.
19. Horvath LG, Henshall SM, Lee CS, et al. Lower levels of nuclear beta-catenin predict for a poorer prognosis in localized prostate cancer. *Int J Cancer.* 2005;113:415–422.
20. Aaltomaa S, Karja V, Lipponen P, et al. Reduced alpha and beta-catenin expression predicts shortened survival in local prostate cancer. *Anticancer Res.* 2005;25:4707–4712.

The Effect of Doxycycline on Glomerulosclerosis in 5/6 Renal Ablation Nephropathy

Doksisiklinin 5/6 Renal Ablasyon Nefropatisi ile Gelişen Glomeruloskleroza Etkisi

Devrim Kahraman¹, Ali Çelik², Funda Sağlam³, Osman Yılmaz⁴, Efsun Kolatan⁴, Zahide Çavdar⁵, Sulen Sarıoğlu⁶

¹TOBB University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Ankara, Turkey

²Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, İzmir, Turkey

³Aydın State Hospital, Clinic of Nephrology, Aydın, Turkey

⁴Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Experimental Animals, İzmir, Turkey

⁵Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, İzmir, Turkey

⁶Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pathology, İzmir, Turkey

Abstract

Objectives: The beneficial effect of matrix metalloproteinases (MMP) inhibitors in renal diseases has been reported. Their effect in segmental sclerosis is unknown. The aim of this study is to investigate the effect of a MMP inhibitor, doxycycline, on glomerulosclerosis (GS) in renal ablation nephropathy and to evaluate the MMP-2, MMP-9, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP)-1, TIMP-2, and collagen type IV expressions.

Materials and Methods: Fourteen of the 32 female Wistar albinos were 5/6 nephrectomised. Doxycycline was given to half of each group (40 mg/kg/day total 28 days). After sacrifice, the GS, MMP-2 and MMP-9 expressions, and TIMP-2 expressions were analyzed histopathologically. Pro and active MMP-2 and -9 were analyzed by gelatin zymography. TIMP-1 and TIMP-2 were measured with the enzyme-linked immunoassay.

Results: Doxycycline administration to the 5/6 nephrectomy group improved GS but did not inhibit glomerular MMP-9 or cortical pro- and active-MMP-2 and pro-MMP9 but increased TIMP-1 and TIMP-2 expression in all groups in cortical tissue. Type IV collagen was decreased in the groups where GS were increased. MMP-9 expression and GS were increased in all groups receiving doxycycline.

Conclusion: We have demonstrated improved GS in renal ablation model by doxycycline administration but also doxycycline has an unexpected adverse effect. The effect of doxycycline on the expression of MMP-2 and -9 cannot explain the improvement in GS but increased cortical TIMP-1 and -2 may be an important contributing factor for the inhibition of MMPs. Other types of MMPs and TIMPs may be important. Accumulation of other types of collagen may be prominent in GS of ablation nephropathy.

Key Words: Matrix Metalloproteinases, Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases, Doxycycline, Renal Ablation Nephropathy

Özet

Amaç: Matriks metalloproteinaz (MMP) inhibitörlerinin böbrek hastalıklarına faydalı etkisi daha önce yayınlanmıştır. Ancak segmental skleroza olan etkileri belirsizdir. Bu çalışmanın amacı bir MMP inhibitörü olan doksisiklinin renal ablasyon nefropatisi ile oluşturulmuş glomeruloskleroza (GS) etkisi ve MMP-2, MMP-9, matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP)-1, TIMP-2 ve kollajen tip IV ekspresyonlarını incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 32 adet dişi Wistar albino sıçanın 14'üne 5/6 nefrektomi uygulanmış; bunların ve nefrektomi uygulanmayanların yarısına oral doksisiklin verilmiştir (40 mg/kg/gün toplam 28 gün). Sakrifikasyon sonrası histopatolojik olarak glomerüllerdeki sklerotik değişikliklerin yanı sıra, immünofloresans ile MMP-9 düzeyleri ve immünohistokimyasal olarak TIMP-2 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Ayrıca enzim bağlı immünoabsorbent deneyi ile, TIMP-1 ve TIMP-2 düzeyleri; jelatin zimografiyle pro ve aktif MMP-2 ve MMP-9 ölçülmüştür.

Bulgular: Araştırma sonucunda 5/6 nefrektomi modelinde doksisiklinin glomeruloskleroza azaltıcı etkisi saptanmış ancak glomerular MMP-9 ya da kortikal pro ve aktif MMP-2 ve pro-MMP9 inhibisyonu görülmemiştir. Tüm gruplarda kortikal dokuda TIMP-1 ve TIMP-2 artışı saptanmıştır. Tip IV kollajen glomeruloskleroza arttığı gruplarda azalmıştır. MMP-9 ekspresyonu ve glomeruloskleroza doksisiklin alan tüm gruplarda azalmıştır.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Lect. Devrim Kahraman MD,
TOBB University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 292 98 38 E-mail: dr.devrimsonmez@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-9858-9252
Received/Geliş: 06.08.2020 Accepted/Kabul: 12.08.2020



©Copyright 2020 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.

Sonuç: Doksisisiklin uygulanması ile renal ablyasyon modelinde glomerulosklerozun azaldığını gösterdik, ancak doksisisiklinin beklenmedik bir yan etkisi görüldü. Doksisisiklinin MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonu etkisi glomerulosklerozdaki düzelmeyi açıklayamaz, fakat kortikal TIMP-1 ve TIMP-2'deki yükselme MMP inhibisyonundaki önemli bir faktör olabilir. Diğer MMP ve TIMP tipleri de önemli olabilir. Diğer kollajen tiplerindeki birikim ablyasyon nefropatisinde meydana gelen glomerulosklerozda belirgin olabilir.

Anahtar Kelimeler: Matriks Metalloproteinaz, Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri, Doksisisiklin, Reanal Ablyasyon Nefropatisi

Introduction

Matrix metalloproteinases (MMP) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP) are important in the maintenance of extracellular matrix structure. Scar formation due to many diseases is related to imbalance between synthesis and degradation of extracellular matrix (1). MMP and TIMP expression are also related to tumor behavior in many types of carcinomas (2,3). The healing or improvement of injury by MMP inhibitors in renal diseases has been reported. Ahuja (4) reported a young man with crescentic nephritis, who was started a tetracycline group antibiotic doxycyclin, a nonselective MMP inhibitor, for steroid induced acne. Cessation of the drug was followed by increased and application resulted in decreased proteinuria. Afterwards Naini et al. (5) reported reduction of proteinuria of diabetic patients following administration of low dose doxycycline. Both the man described by Ahuja (4) and the diabetic patients had proteinuria as much as at the pretreatment period following cessation of doxycycline. On the other hand, there is no data about the effect of MMP inhibitors or doxycycline in segmental sclerosis. The aim of this study is to investigate the effect of doxycycline on glomerulosclerosis in renal ablation nephropathy and to evaluate MMP-9, MMP-2, TIMP-1 and -2, and collagen type IV (Col IV) which might have been affected.

Materials and Methods

Animals

A total of 28 male Wistar albino rats (Experimental Animal Department of Dokuz Eylül University), weighing 200 ± 20 g, were used throughout the experiment. Half of the rats were anesthetized with ether; the left renal pedicle was carefully dissected through a midline abdominal incision. Subtotal nephrectomy was performed for 14 rats by right nephrectomy followed by partial infarction of approximately two-thirds of the left kidney by selective ligation of two to three of three to four extrarenal branches of the left renal artery (6). They were kept on a 12-h light dark cycle at 20°C with 45% humidity in cages under free access to standard rat feed and tap water. Half of the nephrectomized (N) (group 1) and non-nephrectomized (ND) (group 4) rats received 0.9% saline and the others received doxycycline (groups 2 and 3 respectively). Finally, the four groups were control (group C), only doxycyclin

receiving (Group D), only 5/6 nephrectomized (5/6N group) and 5/6 nephrectomized with doxycyclin (5/6ND group).

Administration of Doxycycline

Onset of treatment was the first date of the experiment. Doxycycline (40 mg/kg) was administered daily (in group 2 and 3), by gavage for 28 days.

Samples

All the rats were sacrificed following ether anesthesia on the day 28. For histopathological and biochemical examination kidneys were removed by a midabdominal incision. The kidneys of the rats were dissected and 2/3 of cortical tissue were examined histopathologically and the rest was spared for zymography and enzyme-linked immunoassay (ELISA).

Pathological Examination

Histopathological examination: 1/3 of the kidneys were fixed in formalin and embedded in paraffin. Two-micron meter thick tissue sections were taken on slides and stained with Hematoxyline eosin, periodic acid-Schiff, Masson's trichrome and periodic acid methanamine silver (PAMS).

Quantification of Glomerular Sclerosis

Segmental sclerosis rate was designated using the sections stained with hematoxylin and eosin and PAMS by the light microscopy by mapping and comparison of the glomeruli by both stains. According to the method described by Wu et al. (7) each glomerulus was graded as either normal (0), mildly sclerotic (1+, lesion occupying less than 50% of glomerular tuft), severely sclerotic (2+, lesion occupying more than 50% of glomerular tuft) or globally sclerotic (3+, lesion occupying 100% of glomerular tuft).

Immunohistochemistry

Sections from formalin fixed tissues were taken on poly-L-lysine coated slides and they were incubated in xylol for 20 minutes, followed 96%, 90%, 80% and 70% alcohol series respectively for 30 seconds. Later on, they were washed with tap water and boiled in citrate buffer for 15 minutes. After application of tris solution for five minutes and hydrogen peroxide for 1-minute tris solution was applied again for 10 minutes. Five minutes of protein blockage was followed with primary TIMP-2 (1/50, Neomarker) and type IV collagen (prediluted, Neomarker) antibody application for 1 hour. Tris wash, biotin, tris wash and streptavidine peroxidase were applied

for 10 minutes each. Following diaminobenzidine application Mayer's hematoxyline stain was applied and after 70%, 80%, 90% and 96% alcohol series; xylol was applied for 20 minutes. Expression for each antibody was evaluated by light microscopy in the glomeruli (0: negative, 1: mild, 2: moderate, 3: severe) as described previously (8).

Immunofluorescence

Non-fixed cortical renal materials were frozen in -50 centigrade with CO₂ jet and frozen sections were taken on poly-L-lysine coated slides. The sections were fixed by acetone and washed in phosphate buffered saline solution (PBS) and primary antibodies against, -pro and active MMP9 (1/50; (2C3): sc-21733;); Santa Cruz Biotechnology; Oregon, USA) and TIMP1 (1/50; Anti-TIMP-1 Antibody (2A5); Santa Cruz Biotechnology; Oregon, USA) were applied for 20 minutes at room temperature. PBS washes were followed by application of Fluorescein isothiocyanate conjugated secondary antibody (1/50, Eugene, Oregon, USA). After washing in PBS, the sections were cover-slipped by glysergel and the sections were evaluated by immunofluorescence microscopy. The staining intensity of the glomeruli was scored semiquantitatively (0: negative, 1: mild, 2: moderate, 3: severe) for each antibody (9). MMP-2: The expression of MMP2 was evaluated by both immunohistochemistry and frozen section with direct immunofluorescence (DIF) methods but glomerular expression could not be identified in any cases, while there was positive staining of the control tissue and mild expression at the tubulo-intestitium.

Tissue Preparation for Biochemical Analysis

Tissue samples (cortex) were washed two times with cold saline solution and homogenized using a glass Teflon homogenizer (B. Brawn, Germany) in buffer at a ratio of 1/10 Tris HCl pH: 7.0, containing 10 mM CaCl₂, 0.05% Brij 35). The homogenate was then centrifuged at 10,000 xg for 10 minutes. The supernatants were used for gelatinases (MMP-2, MMP-9, active and -pro forms), TIMP-1 and TIMP-2 analyses as described below. All preparation procedures were performed at +4 °C. All homogenates were stored at -80 °C prior to testing.

Gelatin Zymography

Both the pro- and the active forms of MMP-2 and MMP-9 were analyzed using gelatin zymography (10). To measure the activities of the MMP's present in the supernatants, gels containing %7.5 polyacrylamide, %0.1 type I gelatin, and %10 sodium dodecyl sulfate (SDS) were prepared. Equal volumes of homogenate and a non-reducing sample buffer (2x) were mixed and applied to the wells so that each well contained 50 Rg protein. Electrophoresis was performed for 4 hours, at +4 °C, under a constant voltage of 125V (30 mA/gel). After electrophoresis gels were washed two times with 2.5% Triton X-100 for 15 min to remove SDS, and the gel was subsequently

incubated in buffer containing 50 mM Tris-HCl (pH=7.6), 150 mM NaCl, 10 mM CaCl₂, 0.5 mM ZnCl₂ and 0.02% Brij-35 for 16 h at 37 °C. The following day, gels were stained for 1 hour (h) with staining solution (0.5% Coomassie brilliant blue, MMP-2 and MMP-9 standard (CC073; Chemicon, CA) 40% methanol and 10% acetic acid) and destained in the same solution without Coomassie brilliant blue. MMP marker (Chemicon), containing both pro and active form of MMP-2 and MMP-9, was used. A clear zone in the blue background indicated the presence of gelatinolytic activity. Computerized densitometry was used to evaluate relative enzymatic activity (UVP BioImaging Systems with a LabWorks 4.6 Image Acquisition Software). The results were given in arbitrary unit per Rg protein.

TIMP-2 and TIMP-1 ELISA Assay

TIMP-2 and TIMP-1 analysis were effectuated on the homogenates of the samples (from all experimental conditions) using an ELISA-based kit (Amerhsam), according to the manufacturer's instructions. Duplicate measurements were done for each sample. The absorbances were measured by an automated ELISA reader (Biotek Instrument Inc, USA, Synergy HT). All results were expressed as levels in mg protein.

Statistical Analysis

The data were expressed as means ± standard deviation. Statistical significance was analyzed using Mann-Whitney U test with Bonferroni. A p value <0.05 was considered significant.

Ethics

The experimental design was approved by the Ethics Committee of Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine (no: 73, date: 25.08.2006).

Results

Glomerulosclerosis

Glomerulosclerosis (GS) was observed both at the 5/6N group and 5/6ND group. Unexpectedly GS was identified at some cases of D group (Table 1). There was significant difference between four groups of animals for GS scores (Kruskal-Wallis test; p=0,000). GS scores were highest for 5/6N group (mean = 2.14±0.38) and doxycycline administration reduced GS in 5/6ND group (mean = 0.63±0.52) significantly (p=0.001) (Figure 1, 2).

Renal Scarring

Collagen Type IV

The mean value for scores for Col IV was highest for group C (mean: 2.83±0.41) and lowest for 5/6N group (mean: 1.71±0.76) (Table 1). There was significant difference between four groups (Kruskal-Wallis test; p=0.033), but after Bonferroni correction there was not significant difference between any groups (p>0.008, Mann-Whitney U test) (Figure 3, 4).

Table 1: Segmental sclerosis rate (SSR). Expression for antibodies (type IV collagen, MMP9 and TIMP2)

	Glomerulosclerosis	Type IV collagen	MMP-9	TIMP-2
5/6N	2.14±0.38	1.71±0.76	1.29±0.49	2.86±0.38
5/6ND	0.63±0.52	1.75±0.71	2.13±0.99	1.75±0.88
D	0.29±0.49	2.29±0.49	2.29±0.49	0.29±0.49
C	0	2.83±0.41	0	0.5±0.55
Total	0.79±0.92	2.11±0.74	1.5±1.07	1.39±1.2

MMP: Matrix metalloproteinases, TIMP: Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, N: Nephrectomized, ND: Non-nephrectomised, D: Doxycyclin, C: Control

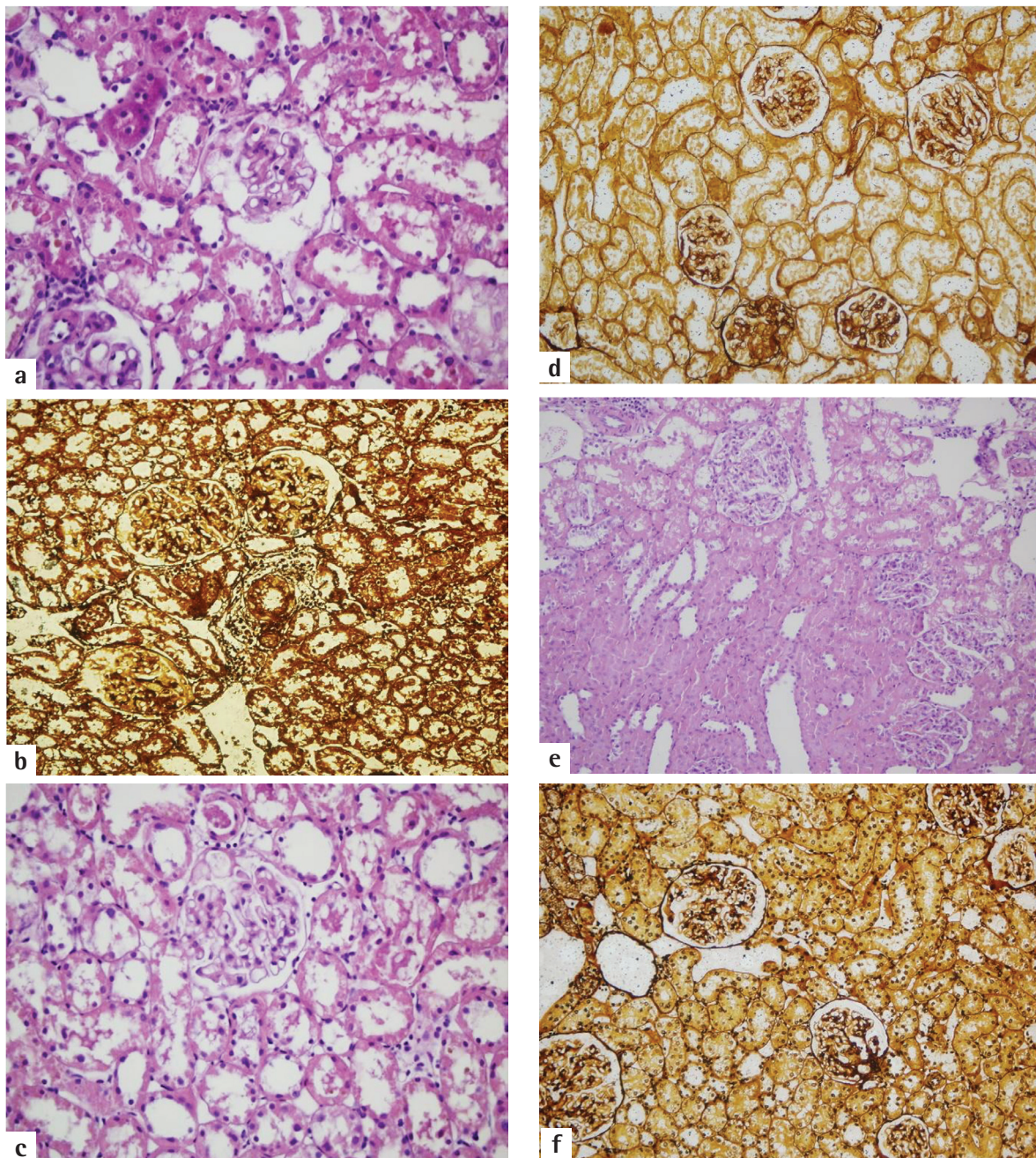


Figure 1: Glomerulosclerotic lesions in three groups: a, b/ 5/6 nephrectomized, c, d/ 5/6 nephrectomized + doxycycline, e, f/ doxycycline only, (a, c, e: H&Ex40, b, d, f: PAMSx20)

H&E: Hematoxylin and eosin, PAMS: Periodic acid methanamine silver

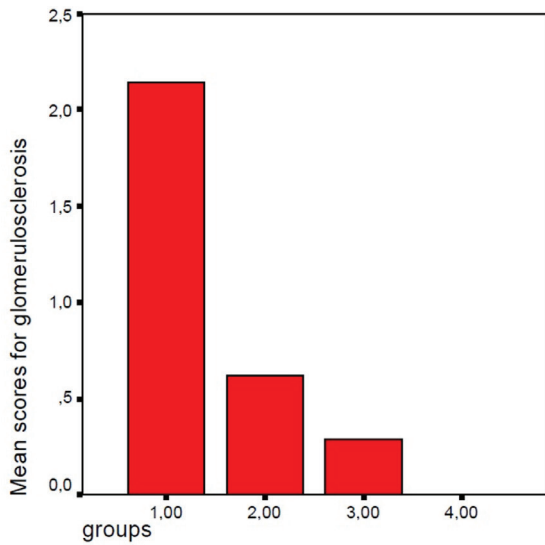


Figure 2: Mean glomerulosclerosis scores (groups 1: 5/6 nephrectomized, 2: 5/6 nephrectomized + doxycycline, 3: doxycycline only, 4: control)

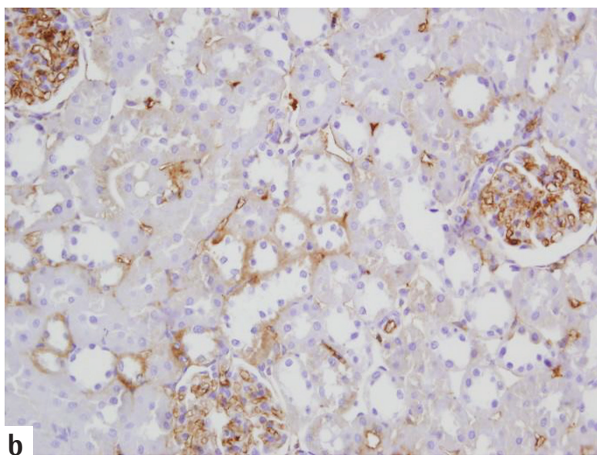
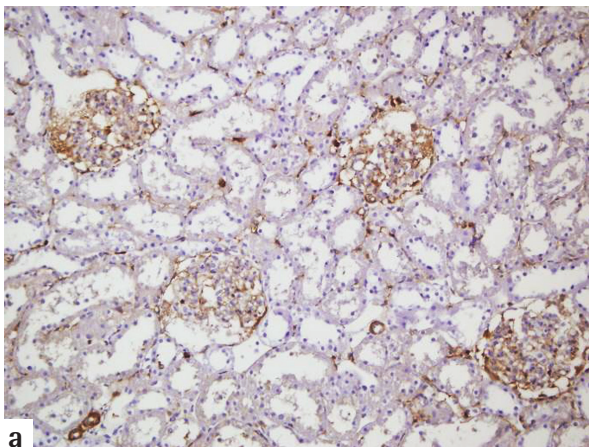


Figure 3: Collagen type IV expression in a: 5/6 nephrectomized, (IHC anti collagen type IV, x20) b: control group (IHC anti collagen type IV, x40) IHC: Immunohistochemistry

MMP-9

There was significant difference between four groups (Kruskal-Wallis test; $p=0.000$). The highest MMP-9 scores were identified for cases which received only D (mean: 2.29 ± 0.49) followed by the 5/6ND group (mean: 2.13 ± 0.99). All cases of the control group were negative for MMP-9 expression. There was only significant difference with control group and the other three groups ($p=0.001$, Mann-Whitney U test) (Figures 5, 6).

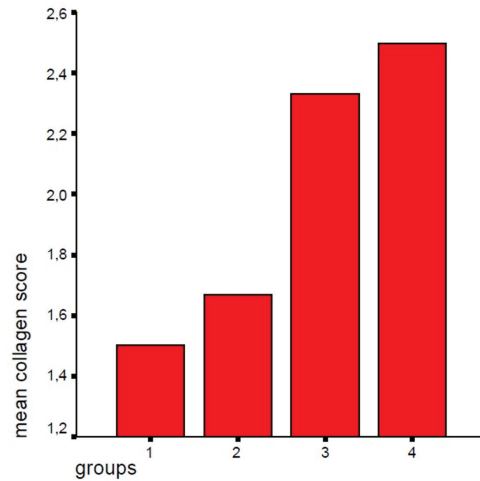


Figure 4: Mean collagen type IV expression scores

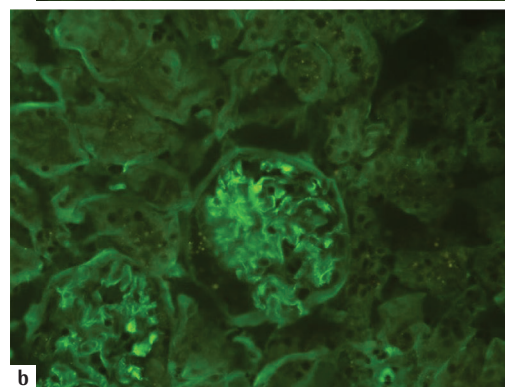
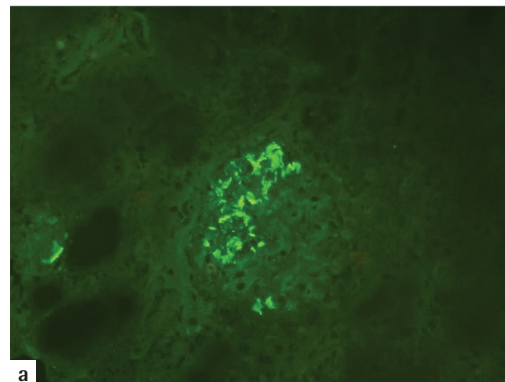


Figure 5: MMP-9 expression in four groups: a: 5/6 nephrectomized, b: 5/6 nephrectomized + doxycycline, c: doxycycline only and d: control group (DIF, anti MMP-9, x40)

DIF: Direct immunofluorescence, MMP: Matrix metalloproteinases

TIMP-2

There was significant difference between four groups (Kruskal-Wallis test; $p=0.000$). The highest scores were identified for 5/6N group (mean = 2.86 ± 0.38) and there was significant difference with 5/6ND, D and C groups (Mann-Whitney U test; $p=0.007$, $p=0.001$ and $p=0.001$, respectively) (Figures 7, 8).

TIMP-1 and TIMP-2 ELISA Assay

Cortical TIMP-1 and TIMP-2 activities were analyzed by ELISA. There was significant difference between groups (Kruskal-Wallis test; $p=0.001$ and 0.002 respectively) (Table 2). TIMP-1 and TIMP-2 were increased in 5/6 N, 5/6ND and D groups compared with the C groups (Mann-Whitney U test, $p=0.003$, 0.002 and 0.003 and, $p=0.003$, 0.002 and 0.003 respectively). There was not significant difference between 5/6N, 5/6ND and D groups ($p>0.05$) (Figures 9, 10).

Gelatin Zymography

Both the pro- and the active forms of MMP-2 and MMP-9 were analyzed using gelatin zymography (Figure 11) same as the literature (10). Pro MMP-9 was positive, but active MMP-9 was

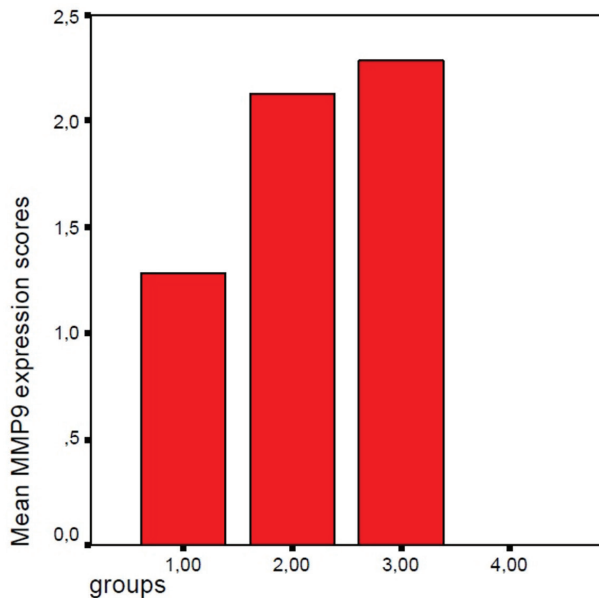


Figure 6: Mean MMP-9 expression scores

MMP: Matrix metalloproteinases

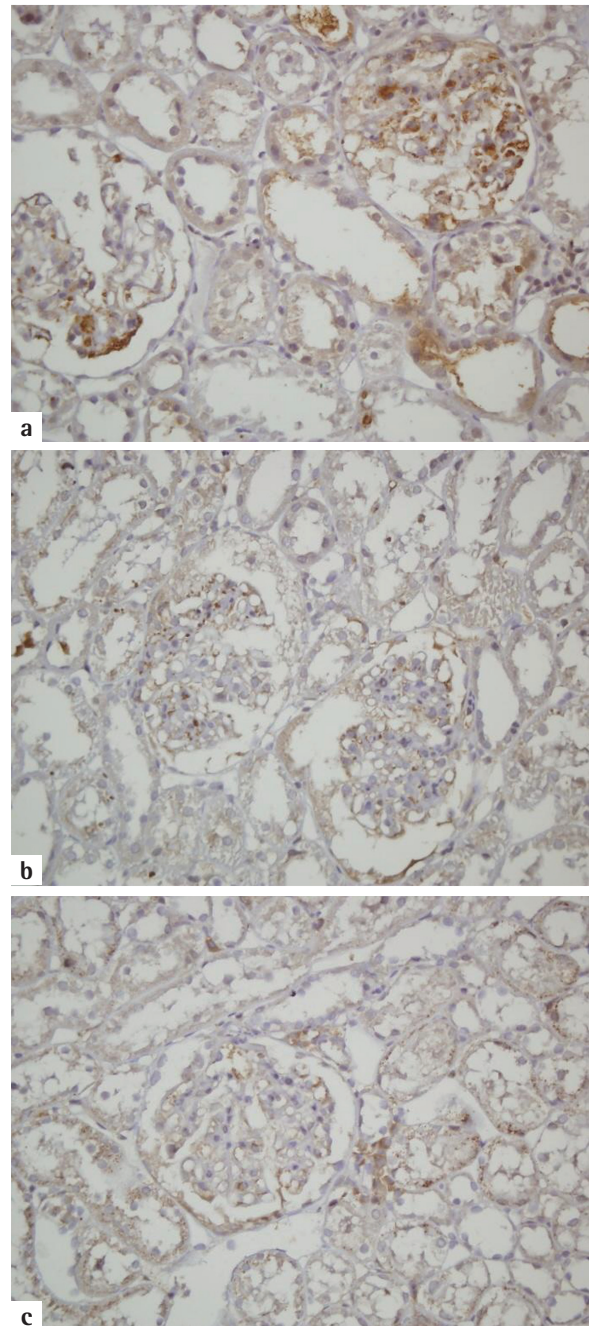


Figure 7: TIMP-2 expression: a: 5/6 nephrectomized, b: 5/6 nephrectomized + doxycycline, c: doxycycline only group (IHC, anti TIMP-2, x40)

IHC: Immunohistochemistry, TIMP: Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases

Table 2: Expression for antibodies (TIMP1, bTIMP2, Pro MMP-2, Active-MMP, Pro MMP-9)

	TIMP1	bTIMP2	Pro MMP-2	Active-MMP-2	Pro MMP-9
5/6N	75.66±14.99	1,083.21±129.82	44,837.37±19,523.81	27,983.02±25,607.06	1,273,419.07±335,651.37
5/6ND	167.30±243.47	1,201.7±137	94,796.95±46,939.77	54,216.6±22,105.32	1,567,953.69±285,709.24
D	78.81±7.7	1,164.74±182.04	52,152.76±15,107.95	23,687.35±10,954.45	898,070.5514±130,705.99
C	45.70±2.82	662.40±73.23	94,249.79±21,957.19	18,191.06±10,326.74	1,441,712.67±568,313.80
Total	96.21±132.99	1,047.27±246.70	71,528.75822143±36,784.81709382	32,306.14±23,009.52	1,299,797.60±421,437.16

MMP: Matrix metalloproteinases, TIMP: Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, N: Nephrectomized, ND: Non-nephrectomised, D: Doxycyclin, C: Control

negative in all groups. Only for the D group the active form was significantly decreased compared with 5/6N, 5/6ND ($p=0.006$, $p=0.001$) (Table 2, Figure 12). Pro-MMP-2 was also significantly different for all groups (Kruskal-Wallis test; $p=0.001$). The highest values were identified for 5/6ND and C groups. Pro-MMP2 was decreased for 5/6N and D groups compared with 5/6ND and C groups ($p<0.008$) (Figure 13). Active MMP-2 was significantly different for all groups (Kruskal-Wallis Test; $p=0.001$), but after Bonferroni correction there was not significant difference between any groups ($p>0.008$, Mann-Whitney U test) (Figure 14).

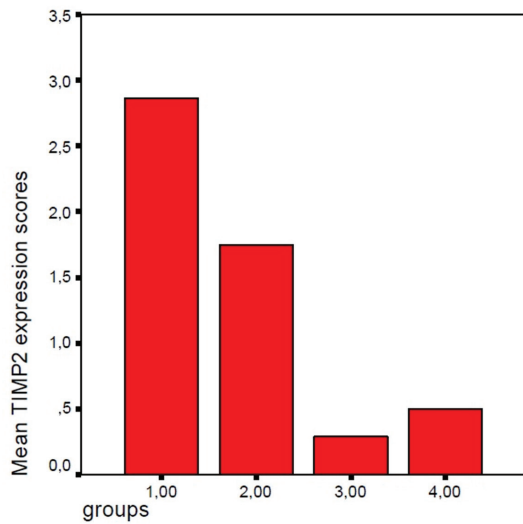


Figure 8: Mean TIMP-2 expression scores
TIMP: Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases

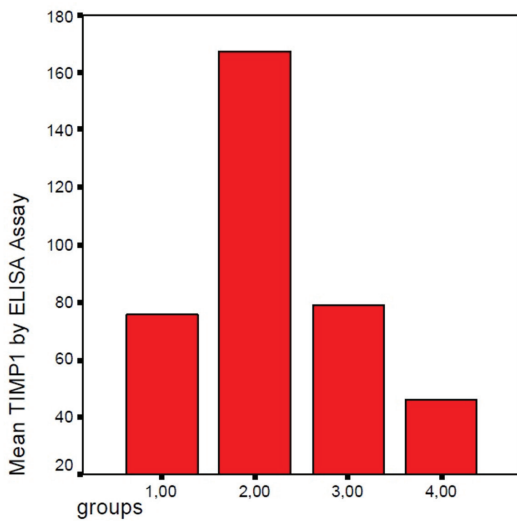


Figure 9: Mean TIMP-1 by ELISA assay
TIMP: Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, ELISA: Enzyme-linked immunoassay

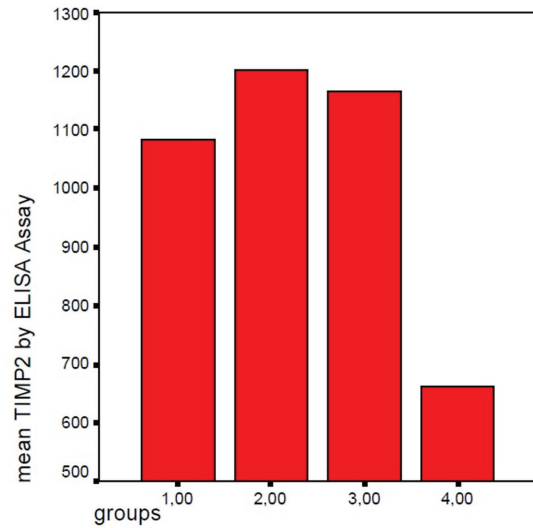


Figure 10: Mean TIMP-2 by ELISA assay
TIMP: Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, ELISA: Enzyme-linked immunoassay

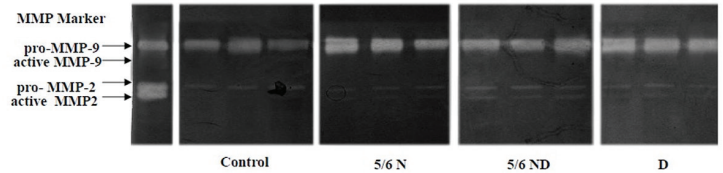


Figure 11: Representative gelatin zymogram patterns of control, 5/6N, 5/6ND and D groups. Positions of pro MMP-9 (92 kDa), active MMP-9 (82 kDa) and pro-MMP-2 (72 kDa), active MMP-2 (62 kDa) are indicated in MMP marker line

N: Nephrectomized, ND: Non-nephrectomised, D: Doxycyclin, MMP: Matrix metalloproteinases

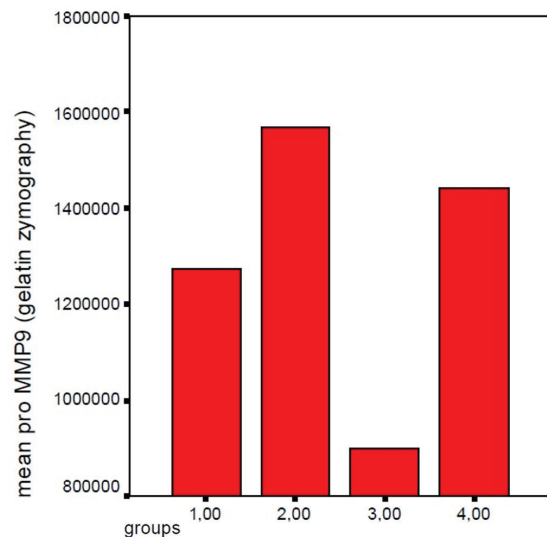


Figure 12: Mean pro MMP-9 by gelatin zymography
MMP: Matrix metalloproteinases

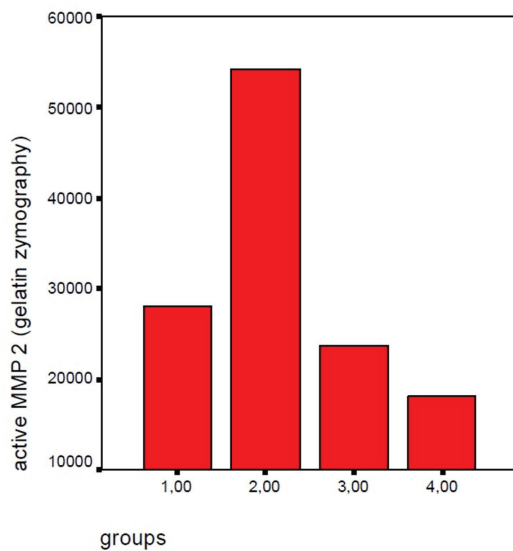


Figure 13: Mean pro MMP-2 by gelatin zymography

MMP: Matrix metalloproteinases

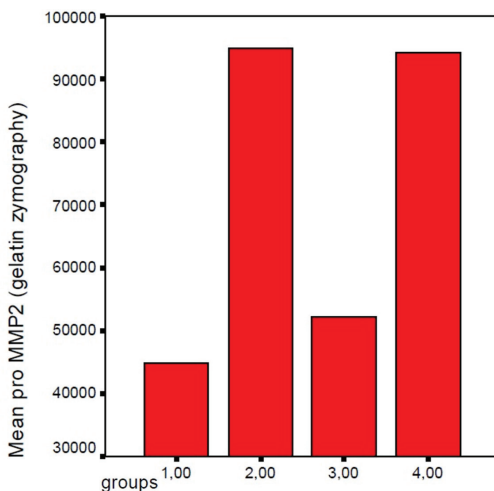


Figure 14: Mean active MMP-2 by gelatin zymography

MMP: Matrix metalloproteinases

Discussion

The changes of MMPs and TIMPs have been documented during glomerulonephritis both in the plasma and renal tissue (11). Ahuja et al. (11) evaluated the mRNA levels of HIV associated nephropathy in renal biopsies and identified increased expression of MMP-9 in all patients. Liu et al. (12) reported the MMP-9 expression in an experimental model of puromycin aminonucleoside and identified increase of pro but decreased active MMP-9 and they could not demonstrate glomerular MMP-2 expression. Johnson et al. (13) evaluated the RNA expression in 5/6 nephrectomy cases and identified increased collagen type I, III and IV as well as MMP-2 and TIMP-1, late TIMP-2 expression, but not MMP-9. Bauvois et al. (14) evaluated

the plasma concentrations of patients with glomerulonephritis and in a series of 108 patients and identified increased MMP-2 and TIMP-1 and unchanged MMP-9 in minimal change/focal segmental sclerosis patients. Ahmed et al. (15) reported increased glomerular MMP-1 expression in 5/6N experimental model. In this 5/6 nephrectomy experimental model we could not demonstrate glomerular MMP-2 expression like Liu et al. (12) but we have identified significantly increased MMP-9 expression in 5/6N group by direct immunofluorescein, while all the cases from the control group were negative. The active form of MMP-9 was negative in all groups and the pro-MMP9 was decreased in 5/6N compared with the C group. ProMMP-2 was significantly decreased in 5/6N compared to C group and the active form was also slightly increased suggesting both activation and consumption of MMP2 in 5/6N group. These controversial but complementary histopathological and biochemical results may be related to the inclusion of all structures in biochemical analysis while the scores by DIF reflected only the glomeruli. Considering the DIF and biochemical results and the literature about the focal segmental sclerotic lesions (11), it seems increased glomerular expression of MMP9 is a feature of 5/6N experimental model. TIMP-1 and TIMP-2 were also increased for cases with 5/6N compared to the C group like MMP-9. Considering immunohistopathological and biochemical results in this series, in 5/6N experimental model MMP-9 and TIMP-1 and TIMP-2 expressions are increased, while glomerulosclerosis is increased. We evaluated the expression of Col IV which is known to be a target of MMP-2 and MMP-9 and observed decreased glomerular expression in 5/6N compared with C by immunohistochemistry (12). There are controversial results about the type of collagen deposited during glomerulosclerosis. Cai et al. (16) reported increased type IV and VI collagens in cases with focal segmental sclerosis but Olgemöller et al. (17) identified increased glomerular type III collagen in diabetic nephropathy. Johnson et al. (13) reported increased collagen I, III and IV RNA expression in 5/6N experimental model. It seems other collagen types than type IV might be expressed contributing to sclerotic lesions as we have identified decreased Col IV in 5/6N group. The increased MMP-9 and TIMP-2 expressions and decreased col IV are in concordance with this series. Also, our gelatin zymogram results show that decreased Col IV expression due to increased proMMP-9 activity is related to low TIMP-1 protein levels in 5/6N group. We have also evaluated the effect of a MMP inhibitor doxycycline in this series. Improved glomerulosclerosis in 5/6ND group compared to 5/6N group was identified, but this could not be explained by the suppression of MMP-9 or MMP-2 as both were increased. Increased TIMP-2 and especially TIMP-1 was identified in 5/6ND group compared with 5/6N group by ELISA assay. These findings suggest increased expression of MMP inhibitors might have contributed to the decreased GS even if MMPs are increased by blocking them. We don't know

exactly the effect of doxycycline on TIMPs, but these findings suggest that doxycycline may also induce their expression. The semiquantitative scores for Col IV were not significantly different for 5/6N and 5/6ND groups but the glomerulosclerosis scores were significantly higher for 5/6N group. These findings suggest that doxycycline administration have beneficial effects on GS in 5/6N model and MMPs might be important during this process. We identified increased glomerulosclerosis in D group compared with C, suggesting an unexpected adverse effect of doxycycline on glomeruli. Previously decreased Col IV with doxycycline administration was reported (18). We found also increased TIMP-1 and TIMP-2 protein level but decreased proMMP-9 and proMMP-2 activity level in D group. MMP are known to be highly regulated at transcriptional, translational and activity levels which may account for the differences between the levels of MMP-9 protein expression and proenzyme activity in D group (19). Inhibition of MMP-9 with doxycycline most likely occurs through either direct blockade of enzyme activity or prevention of pro-MMP activation. Previous studies have reported that doxycycline causes conformational changes and loss of enzymatic activity of MMPs by binding to the active zinc site and secondarily to the inactivated calcium ion site (20,21).

One shortcoming of this series is that, we did not evaluate the expression pattern of MMP-14 which is a component of slit diaphragm related to minimal lesion disease and focal segmental sclerosis probably important in effacement of pedicelles, also, an important in extracellular matrix degradation and a MMP-2 activator (19).

Conclusion

The results of this series suggest that 5/6 nephrectomy renal ablation model is associated with increased glomerular MMP-9 and TIMP-2 expression and decrease in Col IV. Doxycycline an inhibitor of MMPs improves GS, but it has adverse effects on glomeruli so the effect of other MMP inhibitors might be evaluated in similar experimental models (22,23). The effect of doxycycline expression on MMP-2 and -9 as well as the TIMP-1 and -2 presented in this series cannot explain the improvement in GS suggesting the role of other MMPs and TIMPs which require further research.

Ethics

Ethics Committee Approval: The experimental design was approved by the Ethics Committee of Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine (no: 73, date: 25.08.2006).

Informed Consent: Experimental study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: O.Y., E.K., D.K., Concept: S.S., A.Ç., G.O., Design: S.S., Data Collection or Processing: D.K., Z.Ç., Analysis or Interpretation: D.K., Z.Ç., Literature Search: F.S., Writing: D.K.

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. Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J.* 1991;5:2145-2154.
2. Sarioglu S, Ozer E, Kirimca F, et al. Matrix metalloproteinases-2 expression in laryngeal preneoplastic and neoplastic lesions. *Pathol Res Pract.* 2001;197:483-486.
3. Sis B, Sagol O, Küpelioglu A, et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinases-2, cathepsin D, and tenascin-C expression in colorectal carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2004;200:379-387.
4. Ahuja TS. Doxycycline decreases proteinuria in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:376-380.
5. Naini AE, Harandi AA, Moghtaderi J, et al. Doxycycline: a pilot study to reduce diabetic proteinuria. *Am J Nephrol.* 2007;27:269-273.
6. Güray M, Sarioglu S, Türkmen M, et al. Cyclosporine A toxicity in association with reduced renal mass. *Transplant Proc.* 2003;35:3128-3133.
7. Wu LL, Cox A, Roe CJ, et al. Transforming growth factor beta 1 and renal injury following subtotal nephrectomy in the rat: role of the renin-angiotensin system. *Kidney Int.* 1997;51:1553-1567.
8. Tatekawa Y, Kimmotsu H, Joe K, et al. Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Congenital Diaphragmatic Hernia During Mechanical Ventilation. 2005;35:524-529.
9. Sanders J, Goor H, Hanemaaijer R. Renal expression of matrix metalloproteinases in human ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1412-1419.
10. Kleiner D, Stetler-Stevenson WG. Quantitative Zymography: Detection of Picogram Quantities of Gelatinases. *Anal Biochem.* 1994;1;218:325-329.
11. Ahuja TS, Gopalani A, Davies P, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression in renal biopsies of patients with HIV-associated nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2003;95:c100-c104.
12. Liu S, Li Y, Zhao H, et al. Increase in extracellular cross-linking by tissue transglutaminase and reduction in expression of MMP-9 contribute differentially to focal segmental glomerulosclerosis in rats. *Mol Cell Biochem.* 2006;284:9-17.
13. Johnson TS, Haylor JL, Thomas GL, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in experimental renal scarring. *Exp Nephrol.* 2002;10:182-195.
14. Bauvois B, Mothu N, Nguyen J, et al. Specific changes in plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2 and -9, TIMP-1 and TGF-beta1 in patients with distinct types of primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1115-1122.
15. Ahmed AK, Haylor JL, El Nahas AM, et al. Localization of matrix metalloproteinases and their inhibitors in experimental progressive kidney scarring. *Kidney Int.* 2007;71:755-763.
16. Cai YI, Sich M, Beziau A, et al. Collagen distribution in focal and segmental glomerulosclerosis: an immunofluorescence and ultrastructural immunogold study. *J Pathol.* 1996;179:188-196.
17. Olgemöller B, Schleicher E. Alterations of glomerular matrix proteins in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Investig.* 1993;71(5 Suppl):S13-S19.

18. Floege J, Johnson RJ, Gordon K, et al. Increased synthesis of extracellular matrix mesengial proliferative nephritis. *Kidney Int* 1991;40:477-488.
19. Munkert A, Helmchen U, Kemper MJ, et al. Characterization of the transcriptional regulation of the human MT1-MMP gene and association of risk reduction for focal-segmental glomerulosclerosis with two functional promoter SNPs. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:735-742.
20. Björklund M, Koivunen E. 2005 Gelatinase-mediated migration and invasion of cancer cells. *Biochim Biophys Acta*. 25;1755:37-69.
21. Hanemaaijer R, Visser H, Koolwijk P, et al. Inhibition of MMP synthesis by doxycycline and chemically modified tetracyclines (CMTs) in human endothelial cells. *Adv Dent Res*. 1998;12:114-118.
22. Golub LM, McNamara TF, Ryan ME, et al. Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2000;28:146-156.
23. Lutz J, Yao Y, Song E, et al. Inhibition of matrix metalloproteinases during chronic allograft nephropathy in rats. *Transplantation*. 2005; 27;79:655-661.

Giant Fibroadenomas in Young Women

Genç Kadınlarda Dev Fibroadenomlar

© Burhan Hakan Kanat¹, © Nizamettin Kutluer², © Özgen Arslan Solmaz³, © Pınar Gündoğan Bozdağ⁴

¹Turgut Özal University, School of Medicine, Department of General Surgery, Malatya, Turkey

²University of Health Sciences Turkey, Elazığ Fethi Sekin State Hospital, Clinic of General Surgery, Elazığ, Turkey

³University of Health Sciences Turkey, Elazığ Fethi Sekin State Hospital, Clinic of Patology, Elazığ, Turkey

⁴University of Health Sciences Turkey, Elazığ Fethi Sekin State Hospital, Clinic of Radiology, Elazığ, Turkey

Abstract

Objectives: In this study, we consider a fibroadenoma with a size >5 cm as a giant fibroadenoma (GFA). This definition is not universally accepted but has been used in several studies. We retrospectively presented fibroadenoma cases that were treated in our clinic, together with a review of the current literature.

Materials and Methods: The GFA cases that were surgically treated in our clinic between January 2016 and December 2019 were retrospectively reviewed. The data were collected from patient files, discharge reports, surgical notes, pathology reports, patient follow-up forms, and digital records. Patients whose data were not fully available were excluded from the study. The patients were analyzed in terms of age, duration of symptom, macroscopically size of the mass and location.

Results: Eight patients were analyzed. The mean age of the patients was 31.5±5.8 (23-41) years. The mean time of diagnosis before the operation was 36.75±14.49 (18-60) months. The lesion was in the left breast for five patients (62.5%) and in the right breast for three patients (37.5%). The mean size of fibroadenomas was 52.5±2 (50-56) mm.

Conclusion: There is not a consensus in the ideal treatment protocol of GFAs. A careful physical examination and radiological examination are sufficient for diagnosis, but a biopsy will be beneficial in the context of a GFA. We think that excision should be done in the treatment of GFAs.

Key Words: Giant Fibroadenoma, Treatment, Biopsy

Özet

Amaç: Bu çalışmada biz 5 cm ve üzeri boyutu olan fibroadenomları dev fibroadenom (DFA) olarak değerlendirdik. Her ne kadar bu tanımlama genel olarak kabul edilmese de birçok çalışmada bu şekilde tarif edilmiştir. Bu yazıda kliniğimizde tedavi ettiğimiz DFA tanılı hastaları literatür eşliğinde retrospektif olarak sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2014 - Aralık 2019 tarihleri arasında DFA nedeni ile cerrahi tedavi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma verileri hasta dosyalarından, epikrizlerden, ameliyat notlarından, patoloji raporlarından, hasta takip formlarından ve bilgisayar kayıtlarından elde edildi. Verilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar çalışma dışına alındı. Hastalar; yaş, şikayet süresi, makroskopik olarak kitle boyutu ve yerleşim yeri açısından analiz edildi.

Bulgular: Altı yıllık süreç içerisinde kliniğimizde DFA nedeni ile opere edilen dokuz hastadan bir tanesinin verilerine tam olarak ulaşılamayınca çalışma sekiz hasta üzerinden yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 31,5±5,8 yıl olup yaş aralığı 23-41 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların fibroadenomlarının farkındalık süreleri ortalama 36,75±14,49 ay (18-60) idi. Beş hastada (%62,5) lezyon sol memede iken üç (%37,5) hastada sağ memede idi. Fibroadenomların ortalama büyüklüğü 52,5±2 mm (50-56) idi.

Sonuç: DFA'ların tedavisi konusunda henüz bir fikir birliği oluşmamıştır. Tanı için dikkatli bir fizik muayene ve radyolojik tetkikler yeterli olmakla birlikte DFA'larda biyopsi faydalıdır. Biz DFA'ların tedavisinde eksizyon yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Dev Fibroadenom, Tedavi, Biyopsi

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Assoc. Dr. Burhan Hakan Kanat, MD,
Turgut Özal University, School of Medicine, Department of General Surgery, Malatya, Turkey
Phone: +90 422 846 12 55 E-mail: burhankanat@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-1168-0833
Received/Geliş: 12.01.2020 Accepted/Kabul: 07.06.2020



©Copyright 2020 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

Fibroadenomas are solid, benign breast lesions that are most commonly observed in women between the ages of 20 and 40; however, they may develop in women of all ages. A fibroadenoma will present as a mobile mass in the breast tissue (1). Fibroadenoma cases are common in clinics; however, there is not a standard algorithm that is used for monitoring fibroadenoma patients or for the decision of the course of treatment. The poorly defined excision criteria are particularly an issue. Forty years ago, excision was the standard treatment option for all types of fibroadenomas. Further research suggested that biopsy and ultrasonography (USG) follow-ups could also be a safe option (2,3). Nonetheless, there is no universal consensus.

There are several aspects regarding fibroadenomas that are debated by authors, including their classification, risk of malignancy, possible treatment approaches. In this study, we consider a fibroadenoma with a size >5 cm as a giant fibroadenoma (GFA). This definition is not universally accepted but has been used in several studies (4). Most GFAs are surgically excised as a result of persisting symptoms, such as asymmetry, pain, compression in surrounding tissues or changes in the skin.

We retrospectively present fibroadenoma cases that were treated in our clinic, together with a review of the current literature.

Materials and Methods

The GFA cases that were surgically treated in our clinic between January 2016 and December 2019 were retrospectively reviewed. Ethics committee approval was received from University of Health Sciences, Elazığ Fethi Sekin State Hospital (no: 13281952-702.99, date: 01.09.2020). However, consent was obtained from the hospital management for processing the data. Written and verbal informed consent was obtained from patients who participated in this study. Before surgery, patients signed an informed consent form for the surgical procedure and subsequent treatment, and the necessary permission was obtained to use their data in our analyses.

The data were collected from patient files, discharge reports, surgical notes, pathology reports, patient follow-up forms, and digital records. The exclusion criteria were: (a) incomplete/insufficient data. The data were analyzed using several parameters: age, the time between initial diagnosis and surgical intervention, size, and location of GFA.

All patients underwent physical examination and USG prior to the operation. In the cases where USG results were insufficient, patients were further examined with mammography or magnetic resonance imaging (MRI). The tru-cut biopsy was

used to preoperatively obtain tissue samples. After confirmed diagnosis, the patients were operated under general anesthesia, and the masses were removed. Drainage was not required for any of our patients (Figure 1 and 2).

Statistical Analysis

Statistical analysis of the study was performed using SPSS 20 (SPSS for Windows, Inc., Chicago, IL, USA). Data were presented



Figure 1: Image of a giant fibroadenoma removed from the incision made from the areola line



Figure 2: Measurement of the size of a giant fibroadenoma

as percentage and arithmetic mean \pm standard deviation (minimum-maximum).

Results

A total of 9 GFA patients' records were accessed for the study. Of the patients, one patient was excluded from the study due to incomplete data. The data from the remaining eight patients were analyzed. The mean age of the patients was 31.5 ± 5.8 (23-41) years. The mean time of diagnosis before the operation was 36.75 ± 14.49 (18-60) months. The lesion was in the left breast for five patients (62.5%) and in the right breast for three patients (37.5%). The mean size of fibroadenomas was 52.5 ± 2 (50-56) mm.

One patient that was over 40 years old was additionally examined with mammography, whereas one patient underwent MRI for the differential diagnosis of a cyst in the contralateral breast, which was detected during USG. None of the patients had a family history of breast cancer. One patient had previously undergone fibroadenoma excision that was localized in the contralateral breast. None of the other patients had a history of breast surgery.

Eight patients were discharged without any postoperative problems. Bleeding occurred in one patient. Compression was made, followed by dressing. Tru-cut biopsy results were compatible with fibroadenoma in all our patients. This result corresponded with the postoperative pathology result.

Discussion

Fibroadenomas are the most common cause of breast masses in adolescents and young adults. Rarely, they grow large enough to require the need for intervention. The etiology is not completely understood; however, estrogen is a suspected factor in pathogenesis. A careful physical examination and radiological examination are sufficient for diagnosis, but a biopsy will be beneficial in the context of a GFA (4-6), as it will help determine the surgical approach. Authors have expressed difficulties in distinguishing fibroadenomas from phyllodes tumors solely through radiological examinations, such as USG and mammography. This distinction is critical as the treatment of fibroadenomas will be different from that of phyllodes tumors, especially if malignant (7-9). Therefore, we are in favor of large-core needle biopsy to confirm the GFA diagnosis before surgical intervention.

The histopathological structure of a GFA consists of epithelial and stromal components. The specific characteristic of these components will determine the differential diagnosis. The epithelial component will consist of the simple cuboidal epithelium, with possible proliferative changes: metaplasia,

ductal hyperplasia, atypical ductal hyperplasia, or carcinoma in situ. The histopathologic structure of the stromal component is highly specific, with a collagenous and spindle-celled composition (Figure 3). It should be noted that it may be difficult to differentiate fibroadenomas with hypercellular stroma from phyllodes tumor through Tru-Cut biopsies (10).

USG is widely used to evaluate palpable breast lesions in women less than 40 years of age. It is important to note that mammography is not efficient for younger women, and thus, it has limited use in the diagnosis of fibroadenomas. However, if applicable to the patient, mammography may prove handy in defining the additional infiltrative lesions. Thus, mammography should be recommended for patients with uncertain diagnoses, and patients of suitable age, even if the diagnosis is already confirmed. If the patient with an uncertain diagnosis is not old enough for mammography, MRI can be used to confirm the diagnosis (1). For our subjects; one underwent mammography due to their age, whereas another patient underwent MRI for the differential diagnosis of a cyst in the contralateral breast,

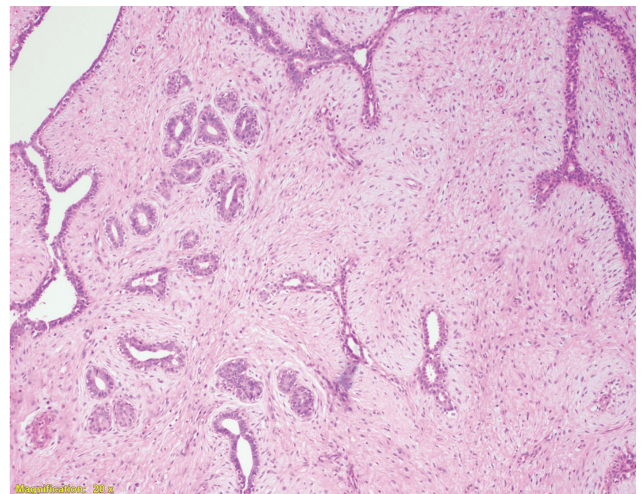


Figure 3: The histopathologic structure of the stromal component is highly specific, with a collagenous and spindle-celled composition



Figure 4: A giant fibroadenoma image on thorax tomography taken due to respiratory distress

which was detected during USG. Sometimes patients can be diagnosed as a result of examinations for other reasons (Figure 4).

Conclusion

There is not a consensus in the ideal treatment protocol of GFAs. Since fibroadenomas are benign breast lesions, they do not necessarily need to be surgically removed, and may spontaneously regress. One study indicates that fibroadenomas were excised only if they did not spontaneously regress after three years of follow-ups (11,12). Other studies recommend surgical excision for all cases of multiple fibroadenomas; however, this may lead to undesirable surgical scars (13). Most authors agree on the surgical excision of GFAs.

We follow non-GFAs in our clinic. We invite those who are in no-doubt about their physical examination and radiological diagnosis for a check-up every six months for the first year, and then every year for three years. If there is no change in this process, we take routine follow-up. If there is a growing or suspected malignancy in the follow-up, we take routine tru-cut biopsy. If there is a patient request at any time; we make surgical excision.

Several authors developed algorithms for the management of fibroadenomas, which are in fact similar to breast lesion management algorithms. Greenberg et al. (1) formed an algorithm that is based on the age of initial diagnosis, where patients that were diagnosed before turning 35 will be followed up every 6 months and should undergo surgical intervention after they turn 35 if the fibroadenoma does not spontaneously regress. For patients over 35, the mass should be examined every 6-12 months and should be excised if it is growing or not regressing. Carty et al. (2) evaluate three separate factors (examination findings, cytology, and radiological images) for the definitive diagnosis of fibroadenoma. They indicate regular follow-ups are sufficient for most cases, the mass can be followed up for 5 years, and treatment can be planned according to the prognosis.

We recommend surgical excision in giant fibroadenomas. It compresses or replaces normal breast tissue. If there is a suspicion of malignancy in the follow-up of all fibroadenomas, a tru-cut biopsy should be performed. However; we definitely recommend biopsy before surgery regardless of malignancy suspicion in giant fibroadenomas.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received from University of Health Sciences, Elazığ Fethi Sekin State Hospital (no: 13281952-702.99, date: 01.09.2020).

Informed Consent: Before surgery, patients signed an informed consent form for the surgical procedure and subsequent treatment, and the necessary permission was obtained to use their data in our analyses.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: B.H.K., N.K., Concept: B.H.K., N.K., P.G.B., Ö.A.S., Design: B.H.K., N.K., P.G.B., Ö.A.S., Data Collection or Processing: P.G.B., Ö.A.S., B.H.K., Analysis or Interpretation: B.H.K., N.K., P.G.B., Ö.A.S., Literature Search: B.H.K., N.K., P.G.B., Ö.A.S., Writing: B.H.K., N.K., P.G.B., Ö.A.S.

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

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

References

- Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas. *J Gen Intern Med.* 1998;13:640-645.
- Carty NJ, Carter C, Rubin C, et al. Management of fibroadenoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl.* 1995;77:127-130.
- Hubbard JL, Cagle K, Davis JW, et al. Criteria for excision of suspected fibroadenomas of the breast. *Am J Surg.* 2015;209:297-301.
- Hille-Betz U, Klapdor R, Henseler H, et al. Treatment of Giant Fibroadenoma in Young Women: Results after Tumor Excision without Reconstructive Surgery. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75:929-934.
- Bayrak İK, Özmen Z, Elmalı M, et al. Giant Juvenile Fibroadenoma: Report Of Two Cases With Ultrasonography And Magnetic Resonance Imaging Findings. *J Breast Health.* 2008;4:43-45.
- Sosin M, Pulcrano M, Feldman ED, et al. Giant juvenile fibroadenoma: a systematic review with diagnostic and treatment recommendations. *Gland Surg.* 2015;4:312-321.
- Cosmacini P, Zurrida S, Veronesi P, et al. Phyllodes tumor of the breast: mammographic experience in 99 cases. *Eur J Radiol.* 1992;15:11-14.
- Buchberger W, Strasser K, Helm K, et al. Phyllodes tumor: findings on mammography, sonography and aspiration cytology in 10 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157:715-719.
- Erözgen F, Kocakuşak A, Kızılkaya C, et al. Treatment Approaches to Recurrent Breast Phyllodes Tumors. *Med Bull Haseki.* 2012;50:43-47.
- Karaveli FŞ. Fibroepitelyal Lezyonla. Karaveli FŞ, Kapucuoğlu N, çeviri editörleri. *Meme Biyopsilerinin Yorumu.* Nobel Tıp Kitabevi, 2014; p. 171-182.
- Cant PJ, Madden MV, Close PM, et al. Case for conservative management of selected fibroadenoma of the breast. *Br J Surg.* 1987;74:857-859.
- Cant PJ, Madden MV, Coleman MG, et al. Nonoperative management of breast mass diagnosed as fibroadenoma. *Br J Surg.* 1995;82:792-794.
- Williamson ME, Lyons K, Hyghes LE. Multiple fibroadenoma of the breast a problem of uncertain incidence and management. *Ann R Coll Surg Engl.* 1993;75:161-163.

Co-existence of Laryngocele and Laryngopyocele: A Rare Case Report

Laringosel ve Laringopyosel Birlikteliği: Nadir Bir Olgu Sunumu

© Göknil Gültekin, © Arzu Tuzuner, © Erdiñ Aydın

Başkent University Ankara Hospital, Clinic of Otorhinolaryngology, Department of Head and Neck Surgery, Ankara, Turkey

Abstract

Laryngocele is an air-filled sac which originates from the saccule of the ventricle. It is one of the rarest lesions of the larynx. Certain occupational and chronic inflammatory diseases may play role in the formation of laryngocele, but the etiology in the majority of them is unclear. When infected, the air inside of the laryngeal saccule replaced by purulent fluid and it becomes laryngopyocele. These lesions may lead to dysphagia, roughness, and dyspnea.

There are limited number of cases in the literature. In the presented case here, laryngopyocele showed suspicious mass appearance in the radiological imaging and its diagnosis was confirmed by intraoperative direct laryngoscopy.

Laryngoceles are clinically asymptomatic unless they reach large sizes. As internal laryngoceles and laryngopyocele may also be related to tumors originated from laryngeal ventricles, it is highly important to evaluate the lesion borders before the operation.

Key Words: Laryngocele, Laryngopyocele, Benign Laryngeal Mass

Özet

Laringosel, ventriküler sakkul kaynaklı bir hava keseciği olup larenksin çok nadir görülen iyi huylu lezyonlarından biridir. Laringosel oluşumunda belirli mesleki ve kronik enflamatuvar hastalıklar altta yatan neden olabilir, fakat büyük kısmında etiyoloji belirsizdir. Laringoseller enfekte olduklarında içerlerindeki havanın yerini pürülan mayi alır ve bu durumda laringopyosel olarak tanımlanırlar. Bu lezyonlar disfaji, seste kabalaşma, dispne benzeri semptomlara yol açabilirler.

Literatürde sınırlı sayıda tanımlanmıştır. Sunulan olguda laringopyosel radyolojik görüntüleme de şüpheli kitle olarak raporlanmış, intraoperatif direk laringoskopi ile tanısı kesinleştirilmiştir.

Laringoseller büyük boyutlara ulaşmadıkça klinik olarak asemptomatiklerdir. İnternal laringoseller ve laringopyoseller, ventrikülden kaynaklanan tümörlere de bağlı olabileceğinden görüntüleme yöntemleriyle lezyon komşuluklarının preoperatif değerlendirilmesi büyük önem taşır.

Anahtar Kelimeler: Laringosel, Laringopyosel, İyi Huylu Larinks Kitleleri

Introduction

The laryngeal saccule or appendix of laryngeal ventricle is a pouch arising from the anterior end of the ventricle and it extends superiorly in the paralaryngeal space. It is bounded by the false vocal cords medially, thyroid cartilage laterally (1-3).

A laryngocele is defined as the abnormal dilatation of the laryngeal saccule contains air that extends superiorly within the false vocal cords. It maintains an open communication with laryngeal lumen (1,2). The simple laryngocele is a dilated or

herniated saccule which contains only air. In some cases, it might be filled by mucus and become laryngomucosel. If laryngocele gets infected by bacterial or fungal agents, it contains pus and becomes a laryngopyocele (1-3).

There are different sentiments for classifying laryngoceles. Traditionally laryngoceles have been classified as internal, external or combined based on their relationship with the thyrohyoid membrane. However, some authors have been abandoned this classification since laryngoceles originated from laryngeal saccule and there is no purely external laryngocele (4).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Asst Dr. Göknil Gültekin, MD,
Başkent University Ankara Hospital, Clinic of Otorhinolaryngology, Department of Head and Neck Surgery, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 212 82 82 E-mail: goknil.gultekin@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-9001-7812
Received/Geliş Tarihi: 30.04.2019 Accepted/Kabul Tarihi: 02.06.2020

©Copyright 2020 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.



An internal laryngocele is confined within the false vocal cord and it is medial to thyrohyoid membrane. A combined laryngocele, which diagnosed as external laryngocele according to some authors, extends upward and protrudes through the thyrohyoid membrane to the neck. Combined laryngoceles make up the majority of cases and demonstrates both internal and external protrusions (4-6).

The estimated incidence of laryngocele is 1 per 2.5 million people per year. Laryngoceles have been reported to be 5-6 times more frequent in males with a peak incidence in 6th decade. The bilateral laryngoceles are extremely rare. There are six cases have been reported presenting bilateral laryngocele in the literature so far. Laryngopycele is also very rare clinical entity. They constitute 8% of all laryngocele cases. Only 61 articles about laryngopyceles have been reported since 1952 in the literature (6).

Herein, we presented a female patient who has suffered from both laryngocele and laryngopycele on her left and right ventricular bands respectively.

Case Report

Sixty-four years old female patient referred to our clinic with hoarseness of voice which gradually increased since last year, dysphagia and blunt pain in the throat. She had diagnosed with asthma 11 years ago and operated from vocal cords because of Reinke's edema in 2013. She was a heavy smoker with at least 1 pack for more than 40 years. She had normal otorhinolaryngologic examination and no palpable mass on neck. In the laryngostroboscopic examination of the patient, a mass lesion with smooth surface was observed in the supraglottic region bilaterally on the superior and anterior segments of the band ventricles (Figure 1). The mass lesion on the right ventricular band increased its fullness with trumpet

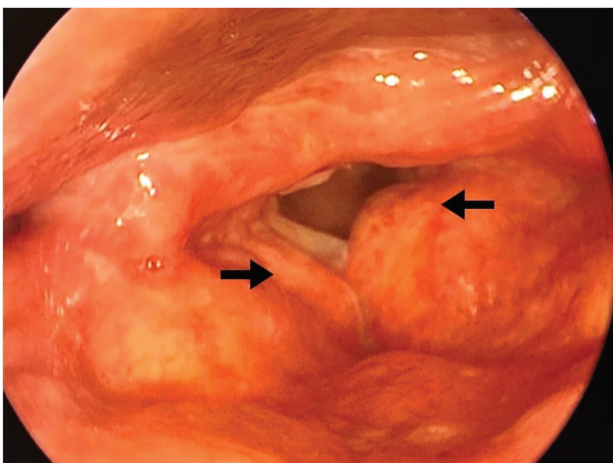


Figure 1: The laryngostroboscopic examination of the patient, a mass lesion with smooth surface was observed in the supraglottic region bilaterally on the superior and anterior segments of the band ventricles.

maneuver while the lesion on the left ventricular band did not. The other supraglottic structures were normal. There was no prominent space occupying lesion on bilateral vocal cords however minimal irregularities on free edges of bands and grade 1 Reinke's edema were seen in the glottic region. Vocal cord movements were natural.

Because of the suspicious appearance of the lesion on the right ventricular band the larynx magnetic resonance imaging (MRI) has been obtained. The larynx MRI-T1 weighted images showed that low signal cystic dilatation of the laryngeal ventricle on the right side. On the left side MRI-T1 weighted images revealed that mass of intermediate signal on the unenhanced scan (Figure 2). Direct laryngoscopy was performed under general anesthesia since the larynx MRI report suggested the histological diagnosis. When the lesion on the left band was punctured, purulent material discharge from the lesion was observed (Figure 3). Approximately 1.5 cc purulent material was aspirated. The wall of the cystic mass, which was accepted as a pyocele, was taken out by using micro scissor and forceps and it sent to the pathology for histological diagnosis. Subsequently, the mass that was reported as laryngocele on the right ventricle was marsupialized with the help of neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd: YAG) laser. There was no complication encountered during and after surgery. In the postoperative

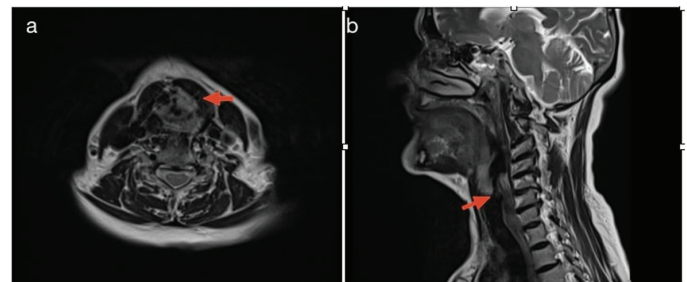


Figure 2: Red arrow shows the intermediate signal increase of the left sided mass lesion on the unenhanced T1 weighted axial image. Note the MRI T1 weighted image also showed that low signal cystic dilatation of the laryngeal ventricle on the right side (a). On the T1 weighted unenhanced axial image revealed that there is a narrowing on the glottic region due to the mass lesion located on band ventricle (b)

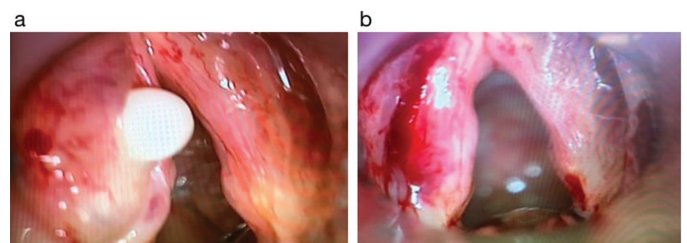


Figure 3: The intra operative direct laryngoscopic Picture of the lesion on the left side. Purulent material discharge was observed when the lesion on the left band was punctured (a). Intraoperative direct laryngoscopic picture of the band ventricles just after the approximately 1.5 cc purulent material has been discharged (b)

first month evaluation patient's symptoms were resolved and laryngostroboscopy was not showed any swelling in both ventricles (Figure 4).



Figure 4: Post operative 1-month laryngostroboscopic result of the patient

Discussion

Laryngocele is a rare condition characterized by cystic dilatation of laryngeal saccule filled with air that opens up into the larynx lumen. However, how it gets infected and turns into laryngopyocele is not clear. Tumor obstruction or mucous gland hypersecretion result in mucus retention and may be invaded by bacteria during respiratory tract infection.

Laryngoceles are mostly asymptomatic and often detected incidentally when neck radiographs have been obtained because of the unrelated symptoms. When they are symptomatic; laryngoceles commonly present with dysphonia or neck swelling. During trumpet maneuver which is basically forced expiration during nasopharynx and mouth is closed, the size of the mass may be increase by the air and the swelling becomes more prominent (7).

Other clinical symptoms of patients are cough, dyspnea, dysphagia, globus sensation in the throat and inspiratory stridor. On the other hand, laryngopyoceles are mostly symptomatic since they cause blunt pain in neck region and tenderness. Laryngopyoceles are relatively dangerous than laryngoceles since they can cause sudden airway obstruction. Infrequently Vocal cord paralysis and cutaneous emphysema may seen as well.

Laryngoceles can be congenital or acquired. There is no direct causative agent or etiologic factor related with their development. They are more common in glass blowers, singers, wind instrument players or in people with congenitally having large saccule. Prolonged periods of increased pressure within the laryngeal lumen may cause the dilatation of laryngeal saccule. So, excessive and forced cough because of the chronic respiratory disorders may also cause dilatation of laryngeal saccule and become a predisposing factor for development of laryngocele (3,5). In our case, our patient had asthma for more

than 20 years and getting treatment with some nonspecific bronchodilator agents.

In 2019, Saravanam et al. (8) has reported the first laryngopyocele case with the bilateral laryngocele as an airway emergency. This is the second case in the literature a patient with laryngocele has also suffered from laryngopyocele as our current knowledge.

Laryngopyoceles may associate with laryngeal tumors. Micheau et al. (9) found 18% of laryngoceles in 546 laryngectomy specimens. Close et al. (10) reported that the incidence of asymptomatic laryngoceles was 12.5% in larynx carcinoma. Therefore; any malignancy of larynx should be ruled out when a laryngopyocele case has been clinically encountered.

History of patient, clinical findings, endoscopic examination of larynx and imaging studies are the diagnostic steps for patients with laryngoceles. Computed tomography (CT) scan of the neck provides definitive diagnosis of laryngocele with its well defined borders. CT also shows the communication of lesion with laryngeal airway. Furthermore, CT scan is necessary to differentiate the laryngocele from saccular cyst and not to lose any evidence of occult tumor. Indeed, MRI is superior to CT in its ability to evaluate soft tissue structures and lesions. The thyrohyoid membrane, paralaryngeal structures, false vocal cords are clearly visualized on MRI (1-3).

Laryngoceles are air filled and typically appears as low signal cystic dilatations of laryngeal ventricles in MRI.

There is no consensus regarding the surgical treatments of laryngoceles. Various modalities of treatment methods have been discussed so far.

Traditionally external approach for the resection of laryngoceles is the method of choice for large laryngoceles while endolaryngeal resection is preferred for pure internal and/ or small cases. Dursun et al. (1) have used endoscopic resection with CO₂ laser and stated that the operation time dramatically reduced with this technique. This technique is considered by many authors to be quick, precise and safe alternative to external approach with fewer complications; resulting in speedier rehabilitation for both patients and their voice. Endoscopic management provides a reliable and cost-effective management for laryngoceles nevertheless it has some handicaps such as providing limited surgical exposure, causing endolaryngeal scar, requiring experience with special instruments (11). We used Nd-YAG laser for laryngocele and cold instruments for laryngopyocele and did not have a significant scarring in follow-up.

In conclusion, laryngoceles and laryngopyoceles are rare diseases of laryngeal ventricle. Despite their benign nature they can be co-existed with laryngeal cancers or they can mimic the laryngeal cancer in radiological studies. So, they need to be

diagnosed accurately. Even with the best imaging techniques, this differentiation cannot be made clearly and direct laryngeal examination may be needed as seen as in our case. Our case is very unique one in the literature since the lesion on left side of the ventricular band was laryngocele and the right side was laryngopyocele. According to our current knowledge this is the second case in the literature both laryngocele and laryngopyocele have been diagnosed and treated in one patient simultaneously.

Ethics

Informed Consent: Informed consent has taken from the patient who had this operation.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: G.G., A.T., Concept: G.G., A.T., Design: G.G., A.T., Data Collection or Processing: G.G., A.T., Analysis or Interpretation: G.G., A.T., E.A., Literature Search: G.G., A.T., E.A., Writing: G.G.

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. Dursun G, Ozgursoy OB, Beton S, et al. Current diagnosis and treatment of laryngocele in adults. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2007;136:211-215.
2. Aksoy EA, Elsürer C, Serin GM, et al. Bilateral internal laryngoceles mimicking asthma. *J Res Med Sci.* 2013;18:453-456.
3. Keles E, Alpaya HC, Orhan I, et al. Combined Laryngocele: A cause of stridor and cervical swelling. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37:117-120.
4. Zelenik K, Stanikova L, Smatanova K, et al. Treatment of laryngoceles: What is the progress over the last two decades? *Bio Med Res Int.* 2014. doi: 10.1155/2014/819453
5. Devesa PM, Gufoor K, Lyod S, et al. Endoscopic CO2 laser management of Laryngocele. *Laryngoscope.* 2002;112:1426-1430.
6. Al-Yahya SN, Baki MM, Saad SM, et al. Laryngopyocele: Report of a rare case and system-atic review. *Ann Saudi Med.* 2016;36:292-297.
7. Conkbayir I, Keyik B, Hekimoglu K, et al. Trumpet maneuver in the sonographic diagnosis of an external laryngocele. *J Clin Ultrasound.* 2010;38:56-58.
8. Saravanam PK, Manimaran V, Ramadhan M, et al. Laryngopyocele in a case of bilateral mixed laryngocele: an impending airway emergency. *BMJ Case Rep.* 2019;12:e229450.
9. Micheau C, Luboinski B, Lanchi P, et al. Relationship between laryngoceles and laryngeal carcinomas. *Laryngoscope.* 1978;88:680-688.
10. Close LG, Merkel M, Burns DK, et al. Asymptomatic laryngocele: incidence and association with laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1987;96:393-399.
11. Myssiorek D, Madnani D, Delacure MD. The External Approach for Submucosal Lesions of the Larynx. *Otolaryngol—Head Neck Surg.* 2001;125:370-373.

Spontaneous Uterine Rupture at The 13th Weeks of Gestation Caused by Placenta Percreata: A Case Report

13 Haftalık Gebelikte Plasenta Percreata Bağlı Spontan Uterin Rüptürü: Olgu Sunumu

© Erdal Şeker¹, © Evindar Elçi², © Nilgün Söğütçü³

¹Ankara University, Department of Obstetrics and Gynecology, Perinatology Unit, Ankara, Turkey

²Dicle University, Department of Obstetrics and Gynecology, Diyarbakır, Turkey

³University of Health Sciences Turkey Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Clinic of Pathology, Diyarbakır, Turkey

Abstract

To describe the management of a ruptured uterus caused by placenta percreta at the 13th week of gestation. Spontaneous rupture of the non-laboring uterus is a relatively rare occurrence in obstetrics. It is associated with massive intra-peritoneal bleeding which can be mortal if not recognized.

A 33-year-old patient presented with severe abdominal pain at the 13th week of gestation at the emergency service of Health Sciences University Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Diyarbakır, Turkey. The patient's ultrasonography revealed free fluid in the abdomen, placenta previa and anomaly in the fetus.

Magnetic resonance imaging (MRI) was performed for differential diagnosis of free fluid. MRI showed hematoma between the bladder and uterus. After the signs of hypovolemic shock developed, we performed an immediate laparotomy and a ruptured uterus was detected. The fetus was removed and a hysterectomy was performed. Pathology results showed placenta percreta. After a few days in hospital and transfusion of 5 liters of blood, the patient was discharged in a healthy condition.

In a pregnant woman with severe abdominal pain, even in the 13th week of gestation, a placenta accreta has to be considered as a differential diagnosis. If there is no benefit of the other treatments, hysterectomy is a life-saving intervention.

Key Words: Placenta Percreta, Uterine Rupture, Pregnancy

Özet

On üçüncü gebelik haftasında plasenta perkreatanın neden olduğu rüptüre uterusun tedavisini tartıştık. Spontan uterus rüptürü, obstetrikte nispeten nadir bir durumdur. Tanınmadığı takdirde ölümcül olabilen masif intra-peritoneal kanama ile ilişkilidir.

Otuz üç yaşında bir hasta, 13. haftada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne şiddetli karın ağrısı ile başvurdu. Hastanın ultrasonografisinde karında serbest sıvı, plasenta previa ve fetüste anomali saptandı.

Serbest sıvının ayırıcı tanısı için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. MRG'de mesane ve uterus arasında hematoma görüldü.

Hipovolemik şok belirtileri geliştikten sonra hemen laparotomi yapıldı ve rüptüre uterus saptandı. Fetus çıkarıldı ve histerektomi yapıldı. Patoloji sonuçları plasenta perkreataya olduğunu gösterdi. Hastanede birkaç gün kaldıktan ve 5 litre kan transfüzyonundan sonra hasta sağlıklı bir şekilde taburcu edildi.

On üçüncü gebelik haftasında bile şiddetli karın ağrısı olan gebe bir kadında plasenta akreta ayırıcı tanı olarak düşünülmelidir. Diğer tedavilerin bir faydası yoksa, histerektomi hayat kurtarıcı bir müdahaledir.

Anahtar Kelimeler: Plasenta Percreata, Uterin Rüptürü, Gebelik

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Spc. Dr. Erdal Şeker, MD,
Ankara University, Department of Obstetrics and Gynecology, Perinatology Unit, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 595 64 05 E-mail: erdalşeker84@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-9818-0414
Received/Geliş Tarihi: 18.02.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 23.05.2020



©Copyright 2020 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

Spontaneous rupture of the non-laboring uterus is a quite rare situation (1). In the literature, There are cases that uterine rupture has been reported in patients without a history of uterine surgery (2-4).

Uterine rupture may occur in the first period of placental invasion due to myometrial invasion. We think that fetal anomaly may also be the cause of uterine rupture. And we think that as cesarean number increases, it may lead to uterine rupture earlier.

Case Report

Thirty-three years old, para four patient referred to our hospital at 13th weeks of gestation. She had a history of cesarean section four times. She was using low molecular weight heparin (LMWH) 4000 U as subcutaneous, per day for thrombophilia treatment. She had a Factor V Leiden heterozygous genetic anomaly. It has been learned that she admitted to the emergency service in June 2018 with a complaint of lower abdominal pain. She described her vital findings was stable, and the pain was generalized when she went to emergency service.

The patient consulted to radiology for an ultrasound. It has been showed in the ultrasonography, free fluid in the Morrison area, a single fetus at 13th weeks of gestation with occipital encephalocele (Figures 1 and 2). The placenta was at the left lateral side and cervical ostium was covered completely by the placenta.

Magnetic resonance imaging (MRI) performed to investigate the cause of intraabdominal bleeding. MRI showed mild high-density ascites suggesting intraperitoneal hemorrhage and placenta previa (Figure 3). We hospitalized the patient. The general condition of the patient deteriorated after one hour.

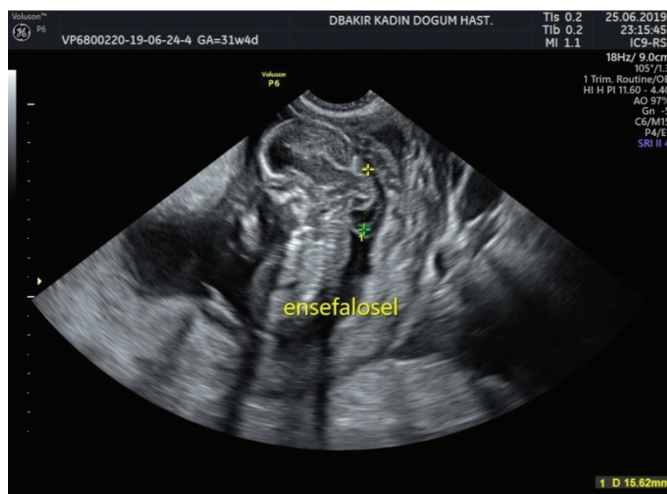


Figure 1: Sagittal view

Her blood pressure decreased to 80/52 mmHg, and her heart rate was 104/min. With these reasons, we decided to perform an emergency laparotomy. With general anesthesia, phanesteel incision was performed. There was about 2 liters of hematoma intraoperatively. We observed active bleeding at the previous incision side, and the placenta was partially visible outside



Figure 2: Image of encephalocele in the occipital region with USG
USG: Ultrasonography

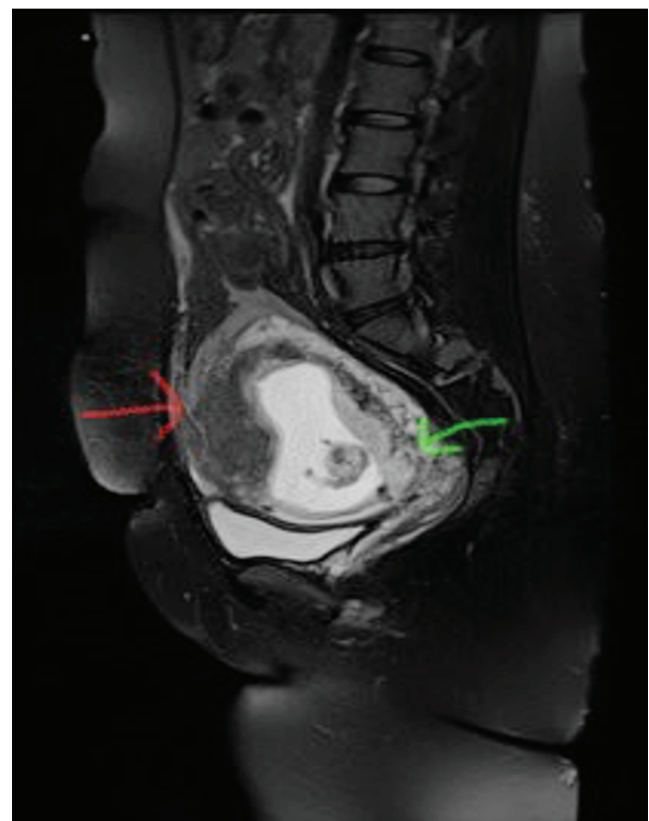


Figure 3: Red arrow: indicates cesarean scar line and bleeding area. Green arrow: indicates the area of placenta previa totalis

the uterus. Fetus and fetal materials were taken out. Bleeding control could not be achieved. There were some invasion areas with bleeding in the posterior cervical region. We tried to stop bleeding by suturing. We ligated uterine arteries and ovary proprium ligaments due to the bleeding did not stop. However none of them worked. Because of this, we performed the cesarean hysterectomy. The recorded blood loss was about 2.5 liters. We transferred 5U erythrocyte suspension. We placed a drain on the abdomen. The patient stabilized at the 6th postoperative hour and discharged without any problem. Hemoglobin values of the patient reported before surgery, during surgery and after transfusion as 7.2-5.6-9.3 g/dL. We examined the fetus and



Figure 4: Arnold Chiari Type 3

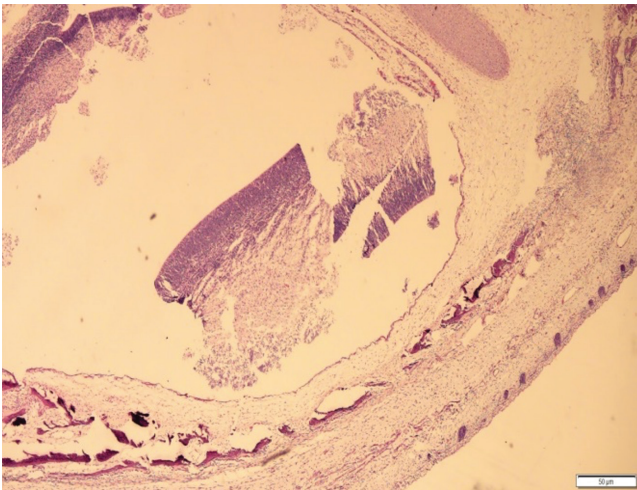


Figure 5: Fetal meningoencephalocele (H&E: Hematoxylin and eosinx40). Meningoencephalocele containing neural tissue, fibrous tissue and choroid plexus on the left lower side and surrounded by thinner skin

confirmed that it had occipital encephalocele, type 3 Arnold Chiari (Figure 4). In the pathological evaluation of fetus occipital encephalocele was (Figure 5).

Discussion

The most common cause of uterine rupture is previous cesarean surgeries. Uterine rupture due to placenta accreta and percreta is mostly detected in the first and second trimesters (5). The main pathology in placenta accreta cases is the deficiency of the Nitabuch layer in the uterine muscle tissue. Although our patient was not in labor, uterine rupture developed in the first trimester due to many risk factors (previous scar, placenta previa, fetal anomaly).

The most common cause of uterine rupture is dilatation curettage due to missed abortion (6). A case of uterine rupture diagnosed with ultrasound in early pregnancy has been reported. They also reported that the uterus was repaired without pregnancy termination and pregnancy continued until 32 weeks (7). In our case, we preferred to terminate pregnancy due to incomplete rupture and fetal anomaly.

The patient with uterine rupture who described by Medel et al. (8) was at the 18th week of gestation after fertility treatment. The authors reported that this patient died due to coagulopathy and hypovolemic shock. We think that our patient has improved because we provide early intervention and blood replacement.

In the literature, a small number of cases of uterine rupture reported in the early stages of pregnancy are present (9,10). Our patient had been cesarean four times before.

Contrary to the literature, these studies have shown that even at the first stage of placental invasion, placenta percreta and uterine rupture can be observed. We believe that fetal anomaly may be associated with placenta previa/percreta and uterine rupture as in our patient.

In conclusion, Considering our case, uterine rupture should be kept in mind in the differential diagnosis in case of acute abdomen in early weeks of pregnancy.

Ethics

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patient orally.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.Ş., N.S., Concept: E.Ş., E.E., Design: E.Ş., E.E., Data Collection or Processing: E.Ş., N.S., Analysis or Interpretation: E.Ş., N.S., Literature Search: E.Ş., E.E., Writing: E.Ş., E.E.,

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. Gardeil F, Daly S, Turner MJ. Uterine rupture in pregnancy reviewed. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994;56:107-110.
2. Esmans A, Gerris J, Corthout E, et al. Placenta percreta causing rupture of an unscarred uterus at the end of the first trimester of pregnancy: case report. *Hum Reprod.* 2004;19:2401-2403.
3. Kieser KE, Baskett TF. A 10-year population-based study of uterine rupture. *Obstet Gynecol.* 2002;100:749-753.
4. Damiani GR, Gaetani M, Landi S, et al. Uterine rupture in a nulliparous woman with septate uterus of the second trimester pregnancy and review in literature. *Int J Surg Case Rep.* 2013;4:259-261.
5. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol.* 1985;66:89-92.
6. Dow M, Wax JR, Pinette MG, et al. Third-trimester uterine rupture without previous cesarean: a case series and review of the literature. *Am J Perinatol.* 2009;26:739-744.
7. Cheng PJ, Chueh HY, Soong YK. Sonographic diagnosis of a uterine defect in a pregnancy at 6 weeks' gestation with a history of curettage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:501-503.
8. Medel JM, Mateo SC, Conde CR, et al. Spontaneous uterine rupture caused by placenta percreta at 18 weeks' gestation after in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36:170-173.
9. Honig A, Rieger L, Thanner F, et al. Placenta percreta with subsequent uterine rupture at 15 weeks of gestation after two previous cesarean sections. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31:439-443.
10. Patsouras K, Panagopoulos P, Sioulas V, et al. Uterine rupture at 17 weeks of a twin pregnancy complicated with placenta percreta. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30:60-61.

A Newborn with Bilateral Breast Enlargement: Neonatal Mastauxe

İki Taraflı Meme Büyümesi olan Bir Yenidoğan: Neonatal Mastauxe

© Selin Sevinç¹, © Eda Almus², © Emel Okulu³, © Elif Özsu⁴, © Ömer Erdeve³, © Begüm Atasay³, © Saadet Arsan³

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Division of Pediatric Radiology, Ankara, Turkey

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Ankara, Turkey

⁴Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Ankara, Turkey

Abstract

Neonatal breast enlargement is a common condition as a normal response to postnatally falling maternal hormones. It can be seen in the first weeks and usually progresses during the first 2 months of life. We herein report a male newborn who was admitted with bilateral breast enlargement, diagnosed as neonatal "giant" mastauxe, and followed up without treatment. "Neonatal mastauxe" is the term used for physiological breast enlargement. It is important to differentiate neonatal mastauxe from mastitis or abscess. The parents should be informed about that it resolves without treatment over a few weeks of period, and they should be warned to avoid squeezing the breast. The most adequate approach is to observe the regression of breast swelling.

Key Words: Newborn, Breast Enlargement, Mastauxe

Özet

Yenidoğanda meme büyümesi, doğum sonrası düzeyi düşen maternal hormonlara normal bir yanıt olarak görülen yaygın bir durumdur. Doğumdan sonraki ilk haftalarda görülebilmekte ve genellikle 2 ay civarında gerilemektedir. Burada, iki taraflı meme büyümesi ile başvurup "dev" neonatal mastauxe tanısı konulan ve tedavisiz takip edilen bir erkek yenidoğan bebek sunulmaktadır. "Neonatal mastauxe" fizyolojik meme büyümesini ifade etmekte olup mastit veya apsenden ayırt edilmesi önemlidir. Aileler memedeki şişliğin haftalar içinde tedavisiz gerilediği yönünde bilgilendirilmeli, memeyi ovmamaları ve sıkılmamaları konusunda uyarılmalıdır. En uygun yaklaşım, memedeki şişliğin gerilemesini takip etmektir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, Meme Büyümesi, Mastauxe

Introduction

Neonatal breast enlargement is a common condition that can be seen in early weeks of life. It has been reported among 65–90% of infants in neonatal period (1,2). This enlargement is due to decreased levels of maternal estrogen at the end of pregnancy which trigger the release of prolactin from the pituitary gland of the newborn (3).

Neonatal galactorrhea can accompany to breast enlargement in some cases (1). The enlarged breast may discharge liquid which is popularly known as "witch's milk" and shown to mimic the maternal milk composition. Although this is usually a

benign physical feature that resolves spontaneously over time, antibiotic treatment is required if mastitis or abscess formation occurs (1,4,5).

We herein report a male newborn who admitted to hospital with bilateral breast enlargement and followed up without treatment.

Case Report

A 19-day-old male newborn was admitted with bilateral breast enlargement. He was born at 37 weeks' gestation by vaginal delivery after an uncomplicated pregnancy with a birth weight of 3440 g, 8 and 10 APGAR scores at 1-minute

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Assoc. Dr. Emel Okulu, MD
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 595 65 99 E-mail: emelokulu@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-1101-3355
Received/Geliş: 07.04.2020 Accepted/Kabul: 07.09.2020

©Copyright 2020 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.



and 5-minutes, respectively. He was followed up with neonatal jaundice which was not needed phototherapy and inadequate weight gain in first two weeks of his life. The parents noted that the breasts were slightly swollen at birth and continued to get larger during the subsequent days. They also stated that they squeezed and rubbed the breasts to reduce the size in last three days before admission.

The examination of the chest revealed enlarged bilateral breast tissue more than 3 cm with no evidence of inflammation, fluctuation, tenderness or discharge (Figure 1). Laboratory evaluation revealed a normal white blood cell (WBC) count [WBC=12400/mm³ (range: 5000-20000/mm³)], and C-reactive protein (CRP) level [CRP=1.2 mg/L (range: 0.0-5.0 mg/L)]. The gray-scale ultrasound imaging showed well-defined oval masses with a size of 31x16 mm and 30x10 mm at left and right breast, respectively including tiny anechoic cystic images without abscess collection (Figure 2). As the infection parameters were negative and the ultrasound imaging revealed "neonatal giant mastauxe", the antibiotic treatment was not started. The hormonal evaluation showed elevated prolactin level (78.71 ng/mL; reference range, 2.64-13.13 ng/mL) with normal levels of follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and estradiol.

He was discharged to continue to follow up. Two weeks later, the breast tissue of the infant was seen to be smaller without any infectious appearance.

Discussion

Neonatal breast enlargement is a normal response to postnatally falling levels of maternal estrogen which is thought



Figure 1: Male newborn with bilateral breast enlargement

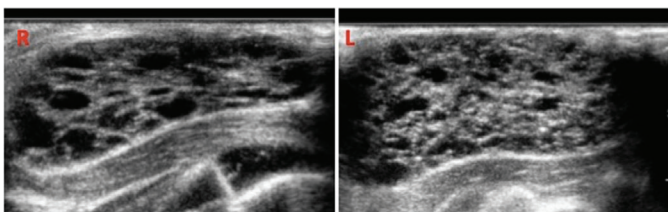


Figure 2: Ultrasonographic images of right and left breast showing increased glandular tissue containing cystic and tubular anechoic areas

to induce the releasing of prolactin from newborn's pituitary gland and usually progress during the first 2-months of life. Although it is considered that hypersensitivity of the breast tissue to estrogen and/or prolactin is the main factor for this condition, the reason for variability in the response to hormones in newborns remains unclear. Bilateral involvement is rare besides there is no side predilection, and it is independent of the sex of the baby (1,3).

"Mastauxe" is a word which is a combination of two Greek words of "mastos" which means breast and "auxein" which means increase in size. "Neonatal mastauxe" is used to distinguish the physiological from pathological breast enlargement. The Table 1 shows the suggestions of Athena for terminology (3).

Neonatal breast enlargement is a common condition and is seen in 65-90% of infants in neonatal period. It usually occurs in early weeks of life, and resolves within a few weeks (4,6). Suthar and Aggarwal (7) reported a 2-week old female baby presented with bilateral breast enlargement with redness and non-bloody, milk-like discharge who started on parenteral antibiotic due to undistinguishable from neonatal mastitis until sonographic imaging revealed actually breast mass without signs of inflammation. A girl baby was reported by Amer and Fischer (2) who admitted with bilateral breast enlargement at the end of her first week. Our case was a male infant who admitted with bilateral breast enlargement without milk secretion at the end of third week of his life and he had high prolactin level as expected.

It is important to differentiate neonatal mastauxe from mastitis or abscess that require antibiotic therapy or further

Table 1: The terminologies suggested for neonatal breast enlargement (3)

Neonatal mastauxe	Physiological breast enlargement-breast bud diameter \leq 3 cm
Giant mastauxe	Exaggerated form of neonatal mastauxe-breast bud diameter >3 cm
Neonatal galactocele	Macroscopic (cystic) accumulation of milk (>0.5 mL) within the lactiferous channels of newborn
Neonatal galactorrhea	Excessive (>1.5 mL/day) and/or prolonged (>12 weeks) milk secretion in newborn
Neonatal lactation	Scanty amount of milky secretion from neonatal breast
Gynecomastia	Male breast development beyond neonatal period involving mammary fat and glands
Premature thelarche	Female breast development beyond neonatal period involving mammary fat and glands
Neonatal mastitis	Inflammation of neonatal breast due to superadded infection
Neonatal breast abscess	Neonatal mastitis with macroscopic accumulation of pus within or adjacent to the breast

approaches like needle aspiration. It has been reported that approximately one half of neonatal mastauxe progresses to mastitis, and one half of neonatal mastitis progresses to breast abscess. The most common isolated agent that reported in breast abscess is *Staphylococcus aureus*. A detailed physical examination can show the signs of inflammation as hyperemia, heat, tenderness or discharge. Ultrasonography is an important imaging modality to distinguish the mastauxe and mastitis/breast abscess (3,8). In our case, antibiotic treatment was not started because infection was excluded by laboratory evaluation and sonographic findings revealed "neonatal giant mastauxe". Long term follow-up is recommended in infants with neonatal breast enlargement due estrogen hypersensitivity hypothesis which make breast more vulnerable for malignant changes in adulthood (3).

Management of neonatal breast enlargement is only observation and follow its regression spontaneously. The main problems for these cases are expression and squeezing of breast tissue especially done by parents. Both may lead to stimulate further growth of the breast as well as prolong the milk secretion, and predispose to complications such as mastitis and abscess. Therefore, these should be highly discouraged (3,7).

In conclusion; in newborns, breast enlargement is a benign finding that requires simple observation and parental reassurance. It is important to differentiate mastauxe from mastitis or abscess both with physical examination and ultrasonographic imaging. Parents should be informed that breast enlargement usually resolves without treatment over a period of a few weeks, and should be warned not to squeeze the breast. These infants should be followed up to observe the regression of the breast swelling.

Ethics

Informed Consent: The informed consent was obtained from patient's parent.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions

Concept and design: S.S., E.A., E.O., Data collection or processing: S.S., E.A., E.Ö, Analysis or Interpretation: S.S., E.O., O.E, B.A., S.A, Drafted the initial manuscript: S.S., E.O., Critically reviewed and revised the final manuscript: Ö.E., S.A., Approval for the final manuscript: S.S., E.A., E.O., E.Ö, Ö.E., B.A., S.A.

Conflict of Interest: The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Financial Disclosure: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Cameselle-Teijeiro JF, Mallo R, Otero M, et al. Alterations in the development of the breast newborn: Giant Mastauxe (Exaggerated form of Neonatal Mastauxe). *Open J Clin Med Case Rep.* 2016;2:1197.
2. Amer A, Fischer H. Neonatal breast enlargement. *N Engl J Med.* 2009;360:1445.
3. Raveenthiran V. Neonatal Mastauxe (Breast Enlargement of the Newborn). *J Neonatal Surg.* 2013;2:31.
4. Donaire A, Guillen J, Rajegowda B. Neonatal Breast Hypertrophy: Revisited. *Pediatr Ther.* 2016;6:297.
5. Yap PL, Mirtle CL, Harvie A, et al. Milk protein concentrations in neonatal milk (witch's milk). *Clin Exp Immunol.* 1980;39:695-697.
6. Lawrence RA, Lawrence RH. Breastfeeding: A Guide for the Medical Professional. In: Lawrence RA, Lawrence RH, editors. *Anatomy of the Breast.* 8th ed. Philadelphia: Mosby; 2006. p. 34-55. <https://iums.ac.ir/files/vch/files/laranc.pdf>
7. Suthar B, Aggarwal K. A rare case of neonatal mastauxe: case report. *Indian J Radiol Imaging.* 2019;29:89-93.
8. Ruwaili NA, Scolnik D. Neonatal mastitis-controversies in management. *J Clin Neonatol.* 2012;1:207-210.

Adalet Elçin Yıldız	Fatih Yakar	Neslihan Alkış
Adem Karbuz	Fatma Çiftci	Nihal Hatipoğlu
Ali Ersin Zümrütbaş	Ferdi Tanır	Nuray Yazıhan
Ali Özdil	Ferit PEHLIVAN	Nurhan Meydan Acımiş
Ali Timuçin Altın	Feza Yarbuğ Karakayalı	Nurşen Belet
Arzu Okur	Filiz Alkaya Solmaz	Ömer Gülpınar
Aslı İnci Atar	Fügen Yörük	Ömer Günhan
Aslıhan Küçükler	Gökhan Çakmak	Ömer Önal
Atakan Comba	Gökmen Kahiloğulları	Orçun Çiftci
Atıl Çakmak	Gül Bora	Orhan Yılmaz
Atilla Çayır	Gülay Sezgin	Osman Kelahmetoğlu
Aydın Aydoseli	Gülcan Saylam Kurtipek	Oya Nuran Emiñroğlu
Aydın Çiledağ	Gülnihal Kutlu	Özlem Kurt Azap
Ayşe İlksen Çolpak Işıkkay	Gülnur Göllü Bahadır	Özlem Tüfekçi
Ayşe Yasemin Tezer Tekçe	Gurkan Bozdağ	Pamir Eren Ersoy
Ayşegül Keser	Güzelali Özdemir	Reyhan Polat
Babür Şahinoğlu	Hakan Taşkınlar	Ruçhan Akar
Bahar Aydınlı	Hakan Uzun	Salih Erpulat Öziş
Baki Hekimoğlu	Handan Dinçaslan	Salih Taşkın
Belma Haliloglu	Hatice İlgin Ruhi	Sebnem Ataman
Benan Bayrakçı	Hatim Yahya Uslu	Seçil Özkan
Berkan Reşorlu	Haydar Celasin	Şehim Kutlay
Bijen Nazlıel	Haydar Gök	Selmin Karataylı Özgürsoy
Bircan Kayaaslan	Hüseyin EDE	Serap Erel
Burcu Tokuç	İhsan Doğan	Serhat Birengel
Canan Çulha	İlhan İlhan Kurultak	Şerife Esra Çetinkaya
Canan Kalaycıoğlu	İncinur Saltık Temizel	Sevim Aydın
Canan Yücesan	İrfan Veysel Düzen	Şevki Çelen
Cansın Tulunay Kaya	Işıl İrem Budakoğlu	Sibel Örsel
Cem Atbasoglu	Kadir Özdel	Suat Bilici
Cezmi Çağrı Türk	Kadriye Şerife Boynukalın Uğur	Süheyla Doğan Bulut
Cigdem Kader	Kemal Özyurt	Şule Şengül
Cihangir Akyol	Korhan Kahraman	Şule Ünal
Demet Özkaramanlı Gür	Levent Renda	Tamer Güneş
Deniz Billur	Lütfi Soylu	Taner Akar
Derya Özyörük	Mehmet Arslan	Tanıl Kendirli
Ebru Evren	Mehmet Çağatay Göğüş	Tuğba Moralı Güler
Ebru Us	Mehmet Kiyan	Tutku Soyer
Elif Nisa Ünlü	Meltem Baykara	Ülker Koçak
Emel Güneş	Meltem Tuncer	Ümit Eroglu
Ercan Şahin	Meral Saygun	Vesile Şentürk Cankorur
Erdinç Acar	Meram Can Saka	Yakup Tarkan Soygür
Erdinç Devrim	Mesut Emre Yaman	Yeliz Aktürk
Erdoğan Kavlak	Mine Esin Ocaktan	Yeliz Arman Karakaya
Ergin Çiftçi	Murat Demiriz	Yüksel ÜRÜN
Esra Özayar	Mustafa Şahin	Zeynep Şıklar
Esra Tuğ	Mustafa Serkan Durdu	Züleyha Kazak Bengisun
Evren Süer	Naile Bolca Topal	
Fahir Özkalemkaş	Nedim Çekmen	

Author Index / Yazar Dizini

Abdullah Merter	266	Doğan Köse.....	187
Adnan Kusman	216	Doğukan Özbey	203
Ahmet Burak Oğuz.....	107	Ebru Evren.....	78
Ahmet Murat Çakmak.....	65	Ebru Us.....	78
Ahmet Murat Çakmak.....	70	Ebru Yolaçan	1
Ali Çağdaş Yörükoğlu	9	Ece Ünlü Akyüz	31
Ali Çelik.....	290	Eda Almus	312
Alper Dilli	86	Efsun Kolatan.....	290
Anar Gurbanov.....	83	Ekin Kırçalı.....	5
Arda Demirkan.....	107	Elif Oğuzman	78
Arzu Tuzuner.....	304	Elif Özsu.....	312
Aşkın Ateş	20	Emel Okulu	312
Atiye Çengel.....	118	Emine Arık.....	42
Aydın Yağmurlu	70, 149	Emine Çölgeçen.....	234
Ayhan Attar	89	Emine Gözde Aydemir Gülöksüz.....	20
Aykut Soyder.....	47	Emre Anıl Özbek.....	266
Aysun Yalçı	36	Engin Yılmaz	190
Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer	20	Ercan Bal	155
Banu Coşkun Yılmaz.....	42	Erdal Reşit Yılmaz.....	53
Başak Gülpınar	224	Erdal Şeker.....	308
Begüm Atasay.....	312	Erden Atilla	5, 113
Behnan Gülünay	107	Erdiñç Aydın.....	304
Bekir Sami Kocazeybek	203	Ergun Ergün.....	70, 93, 149, 190
Belma Turan	197	Erman Ceyhan	160
Berk Hazır.....	60	Esra Soyer Güldoğan	86
Betül Nur Özdemir	216	Evindar Elçi.....	308
Betül Aytekin	234	Eylem Sayılğan	253
Beytullah Yağız.....	93, 190	Fatih Gümüş.....	261
Bora Baskak	216	Fatih İnci	160
Bora Gürer	42	Fatma Avşar Ertürk	253
Burak Bahadır	155	Fatma Kaymakamtorunları.....	239
Burak Çıtamak.....	60	Fatma Yılmaz Can.....	229
Burhan Hakan Kanat	300	Feyza Kutay	247
Bülent Güven	253	Fırat Kocaay.....	65
Bülent Mustafa Yenigün	135, 139	Fırat Serttürk.....	70
Büşra Yalçinkaya	216	Filiz Sever	247
Cahit Koçak	160	Fulya Teksen	197
Cevriye Cansız Ersöz	144	Funda Sağlam	290
Cumhur Artuk.....	36	Gizem Özcan	83
Çağhan Töngel.....	42	Göknil Gültekin	304
Çağıl Vural	276	Gönül Küçük.....	65
Çetin Erol.....	208	Gülây Kınıklı.....	14, 20
Çiğdem Yıldırım Güçlü.....	276	Gülçin Hançer	270
Damla Cankurtaran.....	31	Gülçin Köse.....	216
Demet Menekşe Gerede Uludağ.....	208	Gülhan Gürel.....	234
Devrim Kahraman.....	290	Gülnur Göllü	65, 70, 83, 149
Didem Şahin.....	20	Günhan Gürman	5, 113
Didem Turgut.....	26	Güven Turan.....	247
Dilara Dönmez.....	216	Habibullah Dolgun	42

Author Index / Yazar Dizini

Hakan Bahadır Haberal.....	60	Mustafa Fatih Arslan.....	224
Hakan Kocaoğlu.....	266	Mustafa Onur Karaca.....	266
Halil Aslan.....	187	Müçteba Enes Yayla.....	14, 20
Hamdi Akan.....	5	Müfit Akyüz.....	31
Hamdi Pusuroğlu.....	124	Müge Ayhan.....	96
Harika Öykü Dinç.....	203	Müge Günalp Eneyli.....	107
Hasan Sadi Güleç.....	208	Nazan Çobanoğlu.....	83
Hasan Serkan Doğan.....	60	Neslihan Alkış.....	276
Hatice İkişik.....	247	Nevreste Didem Sonbay Yılmaz.....	183
Hayat Güven.....	253	Nihal Tezel.....	31
Haydar Celasin.....	172	Nil Özyüncü.....	102, 208
Hayrunnisa Ünlü.....	216	Nil Yaşam Taştekin.....	149
Hikmet Çetin.....	78	Nilgün Söğütçü.....	308
Hilal Güdek.....	247	Nizamettin Kutluer.....	300
Hüseyin Dindar.....	70, 149	Nur Taşpınar.....	216
Hüseyin Göksülük.....	208	Nuray Ensari.....	183
Hüsnü Aydın.....	176	Nuray Haliloğlu.....	224
Işıl Maral.....	247	Onat Bermede.....	139
İbrahim Alper Yavuz.....	160	Onur Özgüral.....	89
İhsan Doğan.....	89	Onur Telli.....	65
İlyas Ercan Okatan.....	14	Orkhan Mammadkhanlı.....	89
İrem Yıldırım.....	160	Osman İlhan.....	5, 113
İsmail Bolat.....	124	Osman Yılmaz.....	290
İsmail Yaşar Avcı.....	36	Ömer Arda Çetinkaya.....	107
İsmet Faruk Özgüner.....	190	Ömer Erdeve.....	312
Julide Ergil.....	42	Ömer Faruk Türkoğlu.....	155
Kutay Bahadır.....	70, 149	Önder Arslan.....	5, 113
Kübra Binay.....	270	Özden Çağlar Öztürk.....	42
Levent Gürses.....	42, 53	Özer Erdem Gür.....	183
Mahmut Kalem.....	78	Özge Çakmak Karaaslan.....	118
Mahmut Nedim Aytekin.....	155	Özge Selen Avcı.....	270
Mehlika Panpallı Ateş.....	229	Özgen Arslan Solmaz.....	300
Mehmet Akif Bayar.....	73	Özgür Ulaş Özcan.....	208
Mehmet Karabulut.....	176	Özlem Balcı.....	93
Mehmet Levent Yüksel.....	20	Özlem Erdem.....	283
Meltem Bingöl Koloğlu.....	70, 149	Özlem Selvi Can.....	70, 83, 276
Meltem Kurt Yüksel.....	113	Pervin Topçuoğlu.....	5, 113
Meltem Özdemir.....	86	Pınar Ataca Atilla.....	5, 113
Meral Beksaç.....	5, 113	Pınar Gündoğan Bozdağ.....	300
Merve Duman Küçükkuray.....	93	Pınar Kuru Bektaşoğlu.....	42
Merve Ekşioğlu.....	107	Rasime Pelin Kavak.....	86
Meylis Artykov.....	60	Recep Öztürk.....	155
Mine Baydan.....	270	Saadet Arsan.....	312
Mine Filiz.....	36	Sacide Demiralp.....	139
Muhammet Yıldız.....	183	Sadi Güleç.....	102
Muhit Özcan.....	5, 113	Safiye Rumeysa Dur Tiftik.....	247
Murat Doğan.....	47	Salih Topal.....	118
Murat Oğuz Özilhan.....	118	Sami Kınıklı.....	14
Murat Torgutalp.....	14, 20	Seçil Yeğlin.....	270

Author Index / Yazar Dizini

Seher Akkus.....	203	Taner Demirer	5
Seher Öztaş.....	270	Tanju Aktuğ	149
Selami Koçak Toprak.....	5, 113	Tolga Bağlan.....	283
Selin Sevinç	312	Tuba Akdağ.....	86
Sema Nur Keskin.....	247	Tülin Özkan.....	197
Serdar Sezer	20	Ufuk Ateş	70, 149
Serdar Solmaz.....	89	Umut Mert Aksoy	216
Serdar Tekgül	60	Utku Gürhan	160
Serhan Yılmaz.....	176	Ümit Eroğlu	89
Serhat Sirekbasan.....	203	Vedat Açık.....	167
Serkan Bulguroğlu.....	118	Yağmur Çiko.....	216
Serkan Ünlü.....	118	Yağmur Kır.....	216
Sevinç Şahin.....	234	Yalda Hekmatshoar	197
Sina Ferahman.....	176	Yaşar Bilge	1
Sinem Civriz Bozdağ.....	113	Yavuz Erdem.....	73
Suat Sarıbaş.....	203	Yavuz Selim Erkoç	73
Sulen Sarıoğlu	290	Yusuf Alper Kara	190
Suna Selbuz.....	130	Zahide Çavdar	290
Suna Yılmaz.....	270	Zahide Çiler Büyükatay	270
Süheyla Karadağ Erkoç	276	Zehra Karacaer.....	36
Süleyman Utku Uzun	9	Zekeriyya Alanoğlu	276
Şiyar Erdoğan.....	26, 239	Zeynep Ceren Karahan.....	78
Tahsin Murat Turgay.....	20	Zeynep Gülsüm Dilek.....	216
Taner Ceylan.....	60	Zeynep Kendi Çelebi	26

A	
Acute Abdomen	93
Acute Myocardial Infarction.....	118
Acute Phase Reactants	15
Adli Tıp	1
Adolescent	93
Adölesan	93
Aging	197
Ağrı	253
Akut Abdomen	93
Akut Faz Belirteçleri	14
Akut Miyokart Enfarktüsü	118
Allogeneic Stem Cell Transplantation.....	114
Allojeneik Kök Hücre Nakli	113
Ampirik Antibiyotik Tedavisi	36
Ani Bebek Ölüm Sendromu	1
Anket	176
Anksiyete.....	53
Anti-edema	42
Antibiotic Resistance.....	96
Antibiyotik Direnci.....	96
Antiödem	42
Anxiety.....	54
Arteriovenous Fistula	261
Arteriovenous Fistül.....	261
Arthroplasty	267
Artroplasti.....	266
Awareness	176
B	
Bacillus cereus.....	78
Bare Metal Stent.....	208
Basilar Apex Aneurysm	167
Baş ağrısı	253
Baş Dönmesi.....	229, 270
Baziler Tepe Anevrizması.....	167
Benign Laryngeal Mass.....	304
Beslenme Tüpü	70
Beta-catenin	284
Beta-katenin	283
Biopsy.....	235, 300
Biyopsi.....	234, 300
Blood Group.....	183
Breast Enlargement.....	312
Bronchoscopy	70
Bronkoskopi.....	70
C	
Carbapenemases	96
Catalase (CAT).....	197
Central Nervous System	155
Cerebral Palsy.....	31
Cerrahi Tedavi.....	167
Cerrahi Trombektomi.....	261
Cerrahi Zamanı.....	73
Cerrahi.....	65
Change in Incision Length.....	160
Child.....	65, 149
Childhood.....	131
Children	70, 83, 190
Chronic Leukemia.....	5
Clinicopathologic Correlation	235
Colonoscopy.....	172
Complex Aneurysms	167
Compliance.....	31
Complications.....	73
Concordance	36
Cosmetic Effect.....	160
CRP.....	208, 209
Cytoreductive Surgery	277
Ç	
Çıplak Metal Stent	209
Çocuk.....	65, 70, 149
Çocuklar.....	83, 190
Çocukluk Dönemi	130
Çoklu İlaç Direnci.....	96
Çözülebilir ST2.....	118
D	
Dengesizlik.....	270
Dermatopathology.....	235
Dermatopatoloji.....	234
Dev Fibroadenom.....	300
Diagnosis.....	204
Diş.....	83
Dizziness.....	229, 270
Doksisiklin	291
Doppler Ultrasonografi.....	229
Doppler Ultrasonography.....	229
Doxycycline	290
Drug Eluting Stent	208
Drug Survival	20
Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği	102
E	
E-cadherin	284
E-kadherin	283
Echinococcosis.....	190
Education	54
Eğitim	53

Ekinokokkoz	190
Elderly	26
Empirical Antibiotic Treatments	36
Endotelial Nitrik Oksit Sentaz (e-NOS).....	197
Endothelial Nitrite Oxide Synthase (e-NOS).....	197
Enflamasyon.....	209
Epidermal Cyst.....	224
Epidermal Kist.....	224
Epidermoid Cyst.....	89
Epidermoid Kist.....	89
Eşik Altı Psikotik Belirtiler.....	216
F	
Farkındalık	176
Fatty Liver Disease.....	131
Feeding	70
Femoral Vein	107
Femoral Ven.....	108
Feticide	1
Fetisid	1
Foreign Body Aspiration	83
Forensic Medicine.....	1
Frailty	26
G	
Galectin-3	124
Gebelik	308
Genel Cerrahi	65
General Surgery	65
Germ Cell Tumor	155
Germ Hücreli Tümörler	155
Giant Fibroadenoma.....	300
Gleason Score	284
Gleason Skoru.....	283
Göğüs Cerrahisi	135
Gram-negatif	96
Gram-negative	96
H	
Hairy Cell Leukemia	5
Hasta.....	247
Headache.....	254
Health Literacy	247
Heart Failure Reduced Ejection Fraction.....	102
Heart Tissue	197
Hemodialysis	26, 239
Hemodiyaliz.....	26, 240
Himen.....	93
Hip.....	267
Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi.....	276
Hipoalbüminemi	26

Histopathology.....	172
Histopatoloji.....	172
Hymen	93
Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy.....	277
Hypoalbuminemia	26
I-i	
Inflammation	208
İnternet.....	9
Interstitial Lung Disease	15
Intracranial Tumor.....	155
Intradural Extramedullary Tumor	89
Intraventricular Cavernoma.....	86
Ischemia Reperfusion Injury	139
İdrar Yolu Enfeksiyonu.....	60
İlaç Salınımlı Stent.....	209
İlaçta Kalım.....	20
İnme.....	229
İnsizyon Uzunluğu Değişimi.....	160
İnternet.....	10
İnterstisyel Akciğer Hastalığı	14
İntradural Ekstramedüller Tümör.....	89
İntrakranial Tümörler	155
İntraventriküler Kavernom	86
İskemi Reperfüzyon Hasarı	139
İyi Huylu Larinks Kitleleri	304
K	
Kalça	266
Kalite	10
Kalp Dokusu	197
Kan Grubu.....	183
Karbapenemaz.....	96
Kas Kuvveti	26
Katalaz (CAT).....	197
Kırılgnalık.....	26
Klinikopatolojik Korelasyon.....	234
Klotho (KL).....	197
Kolonoskopi.....	172
Kompleks Anevrizmalar	167
Komplikasyonlar.....	73
Kozmetik Etki.....	160
Kronik Lösemi	5
L	
Laparoscopy.....	65, 190
Laparoskopi.....	65, 190
Laringopyosel.....	304
Laringosel	304
Laryngocele	304
Laryngopyocele	304

Subject Index / Konu Dizini

Latent Tuberculosis Infection	204	Neuroprotection	42
Latent Tüberküloz Enfeksiyonu	203	Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio.....	47
Lipom.....	224	New Onset Atrial Fibrillation.....	102
Lipoma	224	Newborn.....	312
Literacy	247	Non Hodgkin Lenfoma.....	187
Lobectomy	149	Non-Hodgkin Lymphoma.....	187
Lobektomi	149	Nörogelişim	216
Localization	172	Nörojenik Tümör	135
Lokalizasyon	172	Nöropatik ağrı	253
M		Nöroproteksiyon	42
Magnetic Resonance Imaging.....	86	Nötrofil Lenfosit Oranı.....	47
Malondialdehit	139	O	
Malondialdehyde.....	139	Obesity.....	131, 176
Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	86	Obesity Surgery.....	176
Mastauxe.....	312	Obezite.....	130, 176
Matriks Metalloproteinaz	291	Obezite Cerrahisi.....	176
Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri.....	291	Oksidatif Stres	139
Matrix Metalloproteinases.....	290	Okur Yazarlık.....	247
Mean Platelet Volume.....	47	Ortalama Trombosit Hacmi.....	47
Meme Büyümesi.....	312	Ortez.....	31
Microvolt T-wave Alternans.....	124	Orthosis.....	31
Migraine	254	Osteonecrosis.....	267
Migren.....	253	Osteonekroz.....	266
Mikrovolt T Dalgası Değişim Testi.....	124	Osteoporosis.....	9
Minimal Invasive.....	70	Osteoporoz.....	10
Minimal Invasive Surgery.....	149	Ovary	144
Minimal Invasive Total Hip Replacement.....	160	Over.....	144
Minimal İnvaziv.....	70	Oxidative Stress.....	139
Minimal İnvaziv Cerrahi	149	P	
Minimal İnvaziv Total Kalça Artroplastisi	160	Paeonol	42
Minor Fiziksel Anomaliler	216	Pain	254
Minor Physical Anomalies.....	217	Patient.....	247
Mortalite	102, 240	Pediatric Patient	235
Mortality	102, 239	Pediyatrik Hasta.....	234
Multi-drug Resistance	96	Pelvic Pain.....	93
Multipl Skleroz	253	Pelvik Ağrı.....	93
Multiple Sclerosis	254	Perioperatif Sonuçlar	276
Muscle Strength.....	26	Perioperative Outcomes	277
Mycobacterium Tuberculosis	203, 204	Pineal Gland.....	155
Myelodisplastik Sendrom.....	113	Placenta Percreta.....	308
Myelodysplastic Syndrome.....	114	Plasenta Percreata.....	308
Myelomeningocele.....	73	Pneumatic Compression.....	107
Myelomeningosel	73	PNömatik Kompresyon.....	108
N		Polip.....	172
Nakil ile İlişkili Toksikite.....	113	Polyp.....	172
Neurodevelopment	217	Pregnancy	308
Neurogenic Tumor.....	135	Premature Ventricular Complexes.....	124
Neuropathic Pain.....	254	Procalcitonin.....	15

Prognosis.....	73	Soluble ST2.....	118
Prognoz.....	73	Spinal Cord Tumor.....	89
Prokalsitonin.....	14	Spinal Kord Tümör.....	89
Propofol.....	139	Spinal Trauma.....	54
Prostat.....	283	Splenectomy.....	5
Prostat Kanseri.....	283	Splenektomi.....	5
Prostate.....	284	ST-elevated Myocardial Infarction.....	124
Prostate Cancer.....	284	ST-yükselmeli Miyokart Enfarktüsü.....	124
Psikotik Belirtiler.....	216	Standard Incision.....	160
Psychotic Symptoms.....	217	Standart İnsizyon.....	160
Purine Analogs.....	5	Steroid.....	187
Pürin Analogları.....	5	Stroke.....	229
Quality.....	9	Subclinical Psychotic Symptoms.....	217
Quality of Life.....	54	Subureteric Injection.....	60
Questionnaire.....	176	Subüreterik Enjeksiyon.....	60
R		Sudden Infant Death Syndrome.....	1
RAS/RAF/MEK/MAPK Pathway.....	144	Superior Vena Cava Syndrome.....	187
RAS/RAF/MEK/MAPK Yolağı.....	144	Surgery.....	65
Reanal Ablasyon Nefropatisi.....	291	Surgical Thrombectomy.....	261
Renal Ablation Nephropathy.....	290	Surgical Time.....	73
Resection.....	135	Surgical Treatment.....	167
Retrospective Analysis.....	270	Süperior Vena Cava Sendromu.....	187
Retrospektif Analiz.....	270	Systemic Sclerosis.....	15
Revascularization.....	118	T	
Revaskülarizasyon.....	118	Tanı.....	203
Rezeksiyon.....	135	Tedavi.....	300
Rh Antigen.....	183	Teratom.....	155
Rh Antijeni.....	183	Teratoma.....	155
Rheumatoid Arthritis.....	20	Third Ventricle.....	86
Risk Factors.....	239	Thoracic Spine.....	89
Risk Faktörleri.....	240	Thoracic Surgery.....	135
Romatoid Artrit.....	20	Thoracoscopy.....	149
S		Thrombosis.....	261
Sağlık Okuryazarlığı.....	247	Thrombozis.....	261
Santral Sinir Sistemi.....	155	Thyroid Surgery.....	47
Scleroderma.....	15	Tiroit Cerrahisi.....	47
Segmentectomy.....	149	Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases.....	290
Segmentektomi.....	149	Tofacitinib.....	20
Sensorineural Hearing Loss.....	183	Tofasitinib.....	20
Sensörinöral İşitme Kaybı.....	183	Tooth.....	83
Serebral Palsi.....	31	Torakal Omurga.....	89
Serous Tumors.....	144	Torakoskopi.....	149
Seröz Tümörler.....	144	Tracheostomy.....	70
Sevofluran.....	139	Trakeostomi.....	70
Sevoflurane.....	139	Transplant Related Toxicity.....	114
Sistemik Skleroz.....	14	Trauma.....	78
Sitoredüktif Cerrahi.....	276	Traumatic Brain Injury.....	42
Skleroderma.....	14	Travma.....	53, 78
		Travmatik Beyin Hasarı.....	42

Subject Index / Konu Dizini

Treatment.....	300
Tuberculosis.....	204
Tüberküloz	203
Tüylü Hücreli Lösemi.....	5
U-Ü	
Ultrason	224
Ultrasonografi.....	108
Ultrasonography	107
Ultrasound	224
Ureteroneocystostomy.....	60
Urinary Tract Infection	36
Urinary Tract Infections.....	60
Urology	65
Uterine Rupture	308
Uterus Ruptürü	308
Uygunluk.....	36
Uyum	31
Üçüncü Ventrikül.....	86
Üreteroneosistostomi	60
Üriner Sistem Enfeksiyonu	36
Üroloji.....	65

V-W

Venous Thromboembolism.....	107
Venöz Tromboembolizm	108
Ventriküler Erken Atımlar	124
Vertebral Arter.....	229
Vertebral Artery	229
Vertigo	229, 270
Vesico-ureteral Reflux.....	60
Veziüköreteral Reflü	60
Video.....	9, 10
Wound Infection.....	78

Y

Yabancı Cisim Aspirasyonu	83
Yağlı Karaciğer Hastalığı	130
Yara Enfeksiyonu	78
Yaşam Kalitesi	53
Yaşlanma	197
Yaşlılık	26
Yeni Başlangıçlı Atrial Fibrilasyon	102
Yenidoğan	312
Youtube	9, 10